

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

OXSORALEN-ULTRA^R EN GÉLULES DE 10 mg

Gélules de méthoxsalen de 10 mg, USP

POUR FAVORISER LA REPIGMENTATION CHEZ LES PATIENTS
ATTEINTS DE VITILIGO

POUR ACCROÎTRE LA TOLÉRANCE À L'EXPOSITION AU SOLEIL
À EMPLOYER DANS LE CADRE D'UNE PHOTOCHEMIOTHÉRAPIE
POUR TRAITER LE PSORIASIS ET LES DERMATITES ATOPIQUES

Valeant Canada S.E.C .
2150 boulevard St-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8
Canada

Date de préparation : Le 27 septembre 2004

Mise à jour de l'adresse : Le 4 septembre 2014

No de contrôle : 094181

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

OXSORALEN-ULTRA^R EN GÉLULES DE 10 mg

Gélules de méthoxsalen de 10 mg USP

POUR FAVORISER LA REPIGMENTATION CHEZ LES PATIENTS
ATTEINTS DE VITILIGO
POUR ACCROÎTRE LA TOLÉRANCE À L'EXPOSITION AU SOLEIL
À EMPLOYER DANS LE CADRE D'UNE PHOTOCHEMIOTHÉRAPIE
POUR TRAITER LE PSORIASIS ET LES DERMATITES ATOPIQUES

ATTENTION

Cette nouvelle présentation du méthoxsalen fait montre d'une biodisponibilité beaucoup plus grande et d'un temps de photosensibilisation plus court que les formes galéniques antérieures du méthoxsalen. Pour chaque patient, on doit déterminer la dose minimale phototoxique et le temps du pic de phototoxicité après administration du médicament avant le début de la photochimiothérapie, appropriés à cette forme galénique.

Oxsoralen-Ultra est un médicament puissant et doit être administré uniquement sous la supervision d'un médecin spécialisé et expérimenté en photochimiothérapie (traitement par association du psoralène aux UVA - PUVA).

ACTION

Les psoralènes sont un groupe de composés photoactifs apparentés sur le plan de la structure. Ils sont appelés «photoactifs» car ils sont activés sélectivement en présence de rayons ultraviolets à ondes longues (UVA). Le psoralène peut être administré par voie orale ou appliqué localement, mais sans les rayons UVA, il est complètement inactif.

Le **méthoxsalen**, sous forme de gélules d'**OXSORALEN-ULTRA**, lorsqu'il est activé par un rayonnement ultraviolet d'une longueur d'onde de 320-400 nm, devient cytotoxique, provoque des érythèmes graves et produit des mélanomes en quantité sur l'épiderme; l'effet érythémogène maximal a lieu durant un rayonnement ultraviolet d'une longueur d'onde de 330-360 nm. Soumis à la photoactivation, le méthoxsalen se lie à l'ADN et forme avec lui des liaisons covalentes qui

mènent à la formation d'additions de chaînes à la fois monofonctionnelles (addition à un seul brin d'ADN) et bifonctionnelles (liaison croisée d'un psoralène aux deux brins d'ADN).

On a démontré que la réaction photochimique entre le psoralène activé et l'ADN inhibe la synthèse de l'ADN épidermique et c'est pourquoi on a recours au traitement par association du psoralène (P) aux rayons ultraviolets (UVA) pour combattre le psoriasis.

Bien que le mécanisme d'action du méthoxsalen dans la repigmentation de la peau atteinte de vitiligo ne soit pas encore établi, on croit que la repigmentation dépend de la présence de mélanocytes normaux et de l'exposition à la lumière UV. Un groupe d'investigateurs croit que le psoralène a un effet particulier sur l'épiderme, ou plus précisément, sur les mélanocytes. Un autre groupe pense que la réaction inflammatoire est la réaction primaire au psoralène et que le processus de la mélanogénèse est secondaire.

L'érythème observé à la suite d'un traitement par association du psoralène (P) au rayonnement UVA (320-400 nm) (PUVA) diffère des coups de soleil ou de l'érythème produit par l'exposition aux rayons ultraviolets à ondes moyennes (UVB, 290-320 nm), étant donné que les rayons pénètrent la peau plus profondément et que la réaction photochimique a lieu dans les couches les plus profondes de la peau. Étant donné que l'effet érythémogène du psoralène est maximal durant un rayonnement de 330-360 nm, les médicaments augmentent principalement la sensibilité du patient aux rayons UVA et non aux rayons UVB.

L'érythème causé par le traitement par PUVA peut se manifester 24 heures après l'instauration et atteint sa manifestation maximale entre 48 et 72 heures; cependant, l'exposition aux rayons UVB peut entraîner un érythème atteignant son effet maximal à 24 heures.

Quatre heures après l'ingestion du méthoxsalen, la peau réagit moins aux rayons UVA et après 8 heures, la plupart des patients n'auront plus d'érythèmes marqués attribuables à l'exposition aux rayons UVA.

PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption : Le méthoxsalen semble présenter une absorption gastro-intestinale bonne mais à la

fois variable, à la suite d'une administration par voie orale. Lorsque le méthoxsalen est administré avec de la nourriture, l'ampleur de l'absorption et les concentrations sériques maximales semblent s'accroître.

On a fait état de variations interindividuelles considérables dans les concentrations sériques maximales du méthoxsalen après son administration par voie orale. Après l'administration par voie orale d'une seule dose de méthoxsalen sous forme de gélule (Oxsoralen-Ultra) avec du lait à faible teneur en matière grasse, les concentrations sériques du médicament atteignent leur maximum après 1,8 heure (plage : 0,5 à 0,4 heure) et redeviennent faibles dans les 8 à 10 heures. Les concentrations sériques maximales du méthoxsalen sont d'environ 2 à 3 fois supérieures et l'aire sous la courbe de concentration sérique en fonction du temps est d'environ 1,5 à 2 fois supérieure pour Oxsoralen-Ultra en comparaison d'Oxsoralen (gélules de gélatine dure ou gélules contenant du méthoxsalen sous forme cristalline). Dans la plupart des cas, la photosensibilité maximale se manifeste dans les 1,5 à 2,1 heures après l'administration d'Oxsoralen-Ultra.

Distribution : La distribution du méthoxsalen dans les tissus humains n'a pas été entièrement établie. Le méthoxsalen se diffuse dans le cristallin à des concentrations proportionnelles aux concentrations sériques. Soixante-quinze à 91 % du médicament se lie aux protéines sériques, notamment l'albumine. On ignore encore si le méthoxsalen traverse le placenta et s'il se diffuse dans le lait maternel.

Élimination : La demi-vie d'élimination du méthoxsalen a été évaluée à 0,75 à 2,4 heures. Après l'administration par voie orale du médicament, 80 à 90 % du médicament sont excrétés dans l'urine dans les 8 à 12 heures sous forme de métabolites hydroxylés, de glycuconjugués et de sulfates; moins de 0,1 % de la dose de médicament inchangé est excrété dans l'urine dans les 24 heures suivant l'administration. Environ 95 % du médicament sont excrétés dans l'urine dans les 24 heures sous forme de métabolites.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Vitiligo idiopathique

Oxsoralen-Ultra (méthoxsalen) est administré par voie orale en concomitance avec des doses mesurées de rayonnement ultraviolet à ondes longues (UVA) ou avec l'exposition au soleil pour

repigmenter la peau des patients atteints du vitiligo idiopathique. Les résultats observés en clinique du traitement par le méthoxsalen sont irréguliers, imprévisibles et acceptables sur le plan esthétique chez seulement un petit pourcentage de patients atteints de vitiligo. La guérison complète suivant le traitement par psoralène est peu fréquente; environ un tiers seulement des patients atteints de vitiligo constatent une repigmentation appréciable.

La repigmentation varie chez les patients selon la surface de la peau atteinte, le moment de l'instauration et la durée du traitement. La repigmentation dans le cadre du traitement par méthoxsalen se produit plus rapidement aux endroits charnus, tels le visage, l'abdomen et les fesses, que sur les parties osseuses du corps comme le dos des mains et des pieds.

La repigmentation des lésions de vitiligo peut être observée après quelques semaines de traitement (environ 25 expositions sur les lésions faciales et 50 expositions ailleurs sur le corps), mais on ne remarque un changement substantiel qu'après 6 à 9 mois de traitement, soit 50 à 300 expositions. Si la repigmentation folliculaire n'est pas apparente après 3 mois de traitement, le traitement par méthoxsalen devrait être interrompu. Pour conserver la nouvelle pigmentation, un traitement périodique par le médicament et les rayons UVA s'avère souvent nécessaire. Étant donné que la réaction de chaque patient au traitement varie grandement, on ne peut établir de calendrier fixe pour le traitement d'entretien.

Tolérance accrue à la lumière du soleil

Chez les personnes aux cheveux blonds et celles au teint clair qui souffrent de réactions douloureuses lorsqu'elles s'exposent au soleil, **Oxsoralen-Ultra** (méthoxsalen) peut aider à accroître la résistance aux dommages causés par le soleil. Certaines personnes allergiques au soleil ou qui démontrent une sensibilité au soleil peuvent bénéficier de l'action protectrice d'Oxsoralen-Ultra (méthoxsalen). Chez les patients albinos, Oxsoralen-Ultra (méthoxsalen) accroîtra la tolérance au soleil sans toutefois former de pigments. Cette action protectrice semble être liée à l'épaississement de la couche cornée, à la rétention de la mélanine qui produit une couche cornée pigmentée et plus épaisse et à la formation d'une couche translucide.

Psoriasis

Oxsoralen-Ultra (méthoxsalen) est administré en concomitance avec des doses mesurées de rayonnement ultraviolet à ondes longues (UVA, 320-400 nm) dans le cadre du traitement symptomatique du psoriasis grave, récalcitrant et invalidant confirmé au moyen d'une biopsie et ne réagissant à aucune autre forme de traitement. Le schéma posologique d'Oxsoralen-Ultra est établi selon le poids corporel du patient (veuillez consulter le tableau 2). Plusieurs études ont démontré que les lésions psoriasiques ont guéri chez 90 % des patients ayant reçu en moyenne 20 séances de traitement par PUVA (psoralène et rayonnement UVA). Pour obtenir des résultats thérapeutiques acceptables, il faut activer le méthoxsalen 1 à 2 heures après son ingestion à l'aide d'un rayonnement UVA intense à ondes longues (320-400 nm) dont l'émission maximale est de 340-365 nm. Après la 30^e séance d'exposition, les lésions psoriasiques devraient disparaître. Les patients chez qui les lésions ne sont pas complètement disparues ne devraient être soumis à d'autres traitements qu'après la réévaluation de leur état par un médecin.

Un traitement d'entretien s'avérera probablement nécessaire pour prévenir les récurrences. La fréquence du traitement d'entretien variera d'un patient à l'autre et devrait être déterminée selon l'état de chaque patient pris individuellement.

Dermatite atopique

Le schéma posologique d'Oxsoralen-Ultra (méthoxsalen) est établi selon le poids corporel du patient (veuillez consulter le tableau 2). Pour obtenir des résultats thérapeutiques acceptables dans le cadre du traitement de la dermatite atopique, il faut activer le méthoxsalen 1 à 2 heures après son ingestion à l'aide d'un rayonnement UVA intense à ondes longues (320-400 nm) dont l'émission maximale est de 340-365 nm. Un traitement d'entretien s'avérera probablement nécessaire pour prévenir les récurrences. La fréquence du traitement d'entretien variera d'un patient à l'autre et devrait être déterminée selon l'état de chaque patient pris individuellement.

CONTRE-INDICATIONS

Oxsoralen-Ultra (méthoxsalen) est contre-indiqué chez les personnes suivantes :

- * Patients manifestant des réactions idiosyncrasiques au psoralène ou possédant des antécédents de sensibilité au médicament;
- * Patients atteints de maladies associées à la photosensibilité comprenant le lupus érythémateux, la porphyrie cutanée tardive, la protoporphyrie érythropoïétique, la porphyrie variegata, la dermatose de Kaposi, l'albinisme, l'hydroa vacciniforme, la leucodermie d'origine infectieuse et la lucite;
- * Patients présentant des antécédents de cancer de la peau, p. ex., mélanome ou antécédents de mélanome, et patients atteints d'un épithélioma malpighien spino-cellulaire invasif de la peau;
- * Patients présentant une aphakie (absence de cristallin) ou des signes précoces de cataractes en raison du risque accru de dommage à la rétine;
- * Patients n'observant pas le mode d'emploi;
- * Patients présentant des antécédents d'exposition à l'arsenic ou à la radiation d'ions;
- * Patients présentant des troubles cardio-vasculaires, hépatiques ou rénaux graves;

- * Patients présentant une immunosuppression importante;
- * Femmes enceintes ou allaitantes;
- * Patients présentant plusieurs naevi dysplasiques;
- * Emploi concomitant d'autres médicaments de photosensibilisation;
- * Enfants âgés de moins de 12 ans étant donné que l'innocuité du méthoxsalen chez ce groupe d'âge n'a pas encore été établie.

MISES EN GARDE

Effets dermatologiques : Les réactions phototoxiques comprenant l'oedème et l'érythème graves, la vésication douloureuse, la sensation de brûlure et la desquamation peuvent se produire durant un traitement par le méthoxsalen et l'exposition au rayonnement ultraviolet conventionnel. De plus, le traitement par PUVA a donné lieu à des brûlures graves nécessitant l'hospitalisation et a entraîné une hyperpigmentation prononcée et le vieillissement de la peau. Les réactions phototoxiques au méthoxsalen ont lieu généralement lorsque la peau est surexposée au rayonnement ultraviolet ou lorsque la dose est excessive. Des brûlures graves peuvent se produire si la peau traitée est exposée accidentellement à un surcroît de rayonnement UV.

Potentiel cataractogène : Les patients doivent subir un premier examen ophtalmologique avant d'entreprendre le traitement par PUVA, puis s'y soumettre une fois par année par la suite en raison du potentiel cataractogène du psoralène.

Potentiel cancérigène : L'incidence globale de carcinome basocellulaire révélée lors d'une étude approfondie menée auprès de patients psoriasiques a démontré un facteur de risque de 1,7 et l'incidence globale d'épithélioma malpighien spino-cellulaire de la peau était 9 fois plus élevée en comparaison des patients sains. Le risque que l'épithélioma malpighien spino-cellulaire de la peau s'installe au moins 22 mois après le traitement par PUVA initial était d'environ 12,8 fois plus élevé chez les patients qui recevaient une dose élevée de rayonnement PUVA que chez ceux qui

recevaient une dose faible de rayonnement PUVA. En abaissant les doses de rayonnement dans le cadre du traitement par PUVA, on peut réduire le risque de façon substantielle. On n'a observé aucune augmentation substantielle liée à la dose du risque de carcinome basocellulaire. Peu de patients recevant un traitement par PUVA ont contracté un mélanome malin.

PRÉCAUTIONS À PRENDRE

Étant donné que les gélules **Oxsoralen** (méthoxsalen sous forme cristalline) et les gélules **Oxsoralen-Ultra** (méthoxsalen sous forme liquide) présentent des taux et un degré d'absorption, des doses phototoxiques minimales et un temps de photosensibilisation considérablement différents, on ne doit pas les interchanger.

Oxsoralen-Ultra (méthoxsalen) est un agent de photosensibilisation puissant pouvant occasionner des brûlures graves s'il est employé incorrectement. Il doit être employé uniquement sous la supervision d'un médecin spécialisé et expérimenté en photochimiothérapie. En raison du risque de réactions indésirables graves, telles une atteinte aux yeux, le vieillissement de la peau et le cancer de la peau comprenant le mélanome, attribuables au traitement par PUVA, le médecin doit informer le patient de tout risque associé au traitement. Pour prévenir les réactions indésirables graves, le médecin doit faire comprendre au patient l'importance de l'observance du traitement médicamenteux et du calendrier d'expositions aux UVA.

Considérations avant l'administration d'Oxsoralen-Ultra (méthoxsalen) :

Étant donné que le psoralène a déjà provoqué la dermatite de contact photo-allergique et peut précipiter une allergie au soleil, le méthoxsalen devrait être employé avec précaution chez les patients présentant des antécédents familiaux d'allergie au soleil. Également, ce médicament doit être employé prudemment chez les patients atteints d'une affection gastro-intestinale ou d'une infection chronique.

Pour au moins 24 heures avant l'administration du méthoxsalen et l'exposition aux UVA, les patients doivent s'abstenir de s'exposer excessivement au soleil, c'est-à-dire ne pas s'adonner à des activités de plein air de longue durée, car la présence d'un coup de soleil peut empêcher une évaluation exacte de la réaction du patient à la photochimiothérapie.

Avant et 6 à 12 mois après l'instauration du traitement par le méthoxsalen, on doit soumettre le patient à une numération globulaire, à un titre d'anticorps antinucléaires et à des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique et rénale.

Considérations avant l'instauration du traitement par PUVA (méthoxsalen et rayonnement UVA) :

L'exposition au soleil ou aux rayons UVA peut entraîner un vieillissement prématuré de la peau ou un cancer de la peau. Les patients présentant des carcinomes basocellulaires multiples ou des antécédents de carcinomes basocellulaires doivent être mis sous observation durant le traitement par le méthoxsalen. Chez les patients ayant déjà subi un traitement par radiation, on doit surveiller assidûment tout signe de carcinome. La dose cumulative totale de rayonnement UVA qui peut être administrée sans danger pendant de longues périodes n'a pas encore été établie.

Les patients souffrant de cardiopathies ou ceux qui risquent de ne pas tolérer la station debout ni l'exposition à la chaleur, de façon prolongée, ne devraient pas être traités dans une cabine d'UVA verticale.

Considérations à retenir durant le traitement par PUVA (méthoxsalen et rayonnement UVA) :

Le port de lunettes capables d'absorber ou de bloquer les rayons UVA est recommandé durant le traitement par PUVA. Si le patient est négligent à cet égard, il risque la formation de cataractes. La peau de l'abdomen, des seins, des organes génitaux et d'autres régions sensibles doit être protégée durant le traitement par PUVA pendant au moins le tiers de la durée initiale de l'exposition jusqu'à ce que le patient obtienne un bronzage suffisant. À moins d'être atteints de la maladie, les organes génitaux masculins doivent être protégés.

Considérations après le traitement par PUVA (méthoxsalen et rayonnement UVA) :

Le patient doit porter des lunettes enveloppantes qui absorbent les UVA de la lumière du jour pendant les 24 heures qui suivent l'administration du traitement d'association du méthoxsalen et des UVA. Les lunettes de protection doivent être conçues pour empêcher que les rayons parasites n'entrent dans les yeux, y compris les rayons qui risquent de s'infiltrer latéralement. Le recours à des lunettes protectrices vise à prévenir la liaison irréversible du méthoxsalen aux protéines et aux éléments de l'ADN qui font partie du cristallin.

L'érythème bénin et passager se manifestant entre 24 et 48 heures après le traitement par PUVA est une réaction cutanée escomptée indiquant qu'une interaction thérapeutique entre le méthoxsalen et les rayons UVA a eu lieu. Les régions de la peau atteintes d'un érythème très prononcé s'accompagnant d'oedème doivent être protégées durant les expositions aux UVA subséquentes jusqu'à ce que l'érythème ait disparu. L'érythème très prononcé s'accompagnant d'oedème et apparaissant dans les 24 heures suivant l'exposition aux UVA peut signaler une brûlure potentiellement grave étant donné que la réaction érythémale maximale a lieu entre 48 et 72 heures après un traitement par PUVA. Si l'on observe des brûlures ou une vésication ou si le patient ressent des démangeaisons irréductibles et généralisées, on doit interrompre le traitement jusqu'à la disparition de ces effets.

Après le traitement par PUVA, les patients doivent éviter de s'exposer au soleil, même à travers une baie vitrée ou une épaisseur de nuages, pendant au moins 8 heures. Si l'exposition au soleil ne peut être évitée, le patient doit prévoir des vêtements protecteurs, comme un chapeau et des gants, ou l'application de filtres solaires qui filtrent le rayonnement UVA (p. ex. les filtres solaires dont le facteur de protection solaire est égal ou supérieur à 15). Le patient applique ces filtres solaires sur toutes les régions du corps susceptibles d'être exposées au soleil (lèvres comprises).

Après un traitement par PUVA, les patients doivent éviter l'exposition prolongée au soleil et les activités de plein air de longue durée car l'érythème ou les brûlures occasionnées par la photochimiothérapie et les coups de soleil s'additionnent.

Grossesse, fécondité et allaitement : Les études sur la reproduction animale n'ont pas été menées avec le méthoxsalen administré par voie orale. On ignore encore si le méthoxsalen peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes. Le méthoxsalen doit être employé pendant la grossesse seulement si l'état de la patiente l'exige clairement.

On ignore si le méthoxsalen influe sur la fécondité chez les êtres humains.

Étant donné que l'on ignore encore si le méthoxsalen passe dans le lait maternel, il doit être employé prudemment chez les femmes allaitantes.

Interactions médicamenteuses

Agents de photosensibilisation

Un traitement par OxSORALEN-Ultra (méthoxsalen) employé en concomitance avec d'autres agents de photosensibilisation topiques ou à action générale (p. ex. l'anthraline, le goudron de houille ou ses dérivés, la griséofulvine, l'acide nalidixique, les salicylanilides halogénées (savons bactériostatiques), des sulfamides, des tétracyclines, des agents thiazidiques ou certains colorants organiques, tels le bleu de méthylène, le bleu de toluidine, le rose de Bengale et le méthylorange, peut entraîner des effets de photosensibilisation additionnels. Une attention particulière doit être portée si le méthoxsalen est administré en concomitance avec des agents de photosensibilisation topiques ou à action générale. L'emploi concomitant du méthoxsalen à action générale avec des phénothiazines peut potentialiser les dommages intraoculaires photochimiques sur la choroïde, la rétine et le cristallin.

Interaction avec la nourriture

Les patients doivent éviter de manger des aliments contenant de la furocoumarine, tels la lime, les figes, le persil, le panais, la moutarde, les carottes et le céleri, lorsqu'un traitement par OxSORALEN-Ultra est instauré en raison du risque accru de phototoxicité.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Effets dermatologiques : Le prurit apparaît chez environ 10 % des patients. Dans la plupart des cas, le prurit peut être atténué par l'application fréquente d'émollients doux ou d'autres agents topiques; le prurit grave peut nécessiter un traitement par voie générale. Si ces mesures sont insuffisantes, les régions prurigineuses doivent être protégées au moment de l'exposition aux UVA jusqu'à la résolution complète du prurit. Si le prurit réfractaire au traitement est généralisé, on doit interrompre le traitement par PUVA jusqu'à ce que le prurit disparaisse. D'autres effets dermatologiques adverses associés au traitement par PUVA comprennent l'apparition de taches de rousseur, l'hypopigmentation, le bronzage inégal ou excessif, l'assèchement de la peau, la vésication et la formation de bulles, l'exfoliation généralisée, l'éruption non spécifique, l'urticaire, la miliaire, la folliculite, l'éruption acnéiforme, l'aggravation ou la propagation du psoriasis, l'hyperpigmentation des lésions psoriasiques, la sensibilité cutanée, une douleur cutanée intense (durée de 1 à 2 mois) et l'exacerbation de dermatoses latentes photosensibles (p. ex., lupus

érythémateux).

Effets gastro-intestinaux : La nausée survient chez environ 10 % des patients. La nausée et d'autres effets secondaires gastro-intestinaux peuvent être minimisés par l'administration du méthoxsalen avec du lait à teneur faible en matière grasse ou de la nourriture, par la prise de deux doses fractionnées administrées à intervalle de 30 minutes ou par une réduction de la dose.

Effets sur le SNC : On a fait état de nervosité, d'étourdissement, de céphalées, de vertige, d'insomnie, de dépression mentale et d'excitation.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Une surdose de méthoxsalen et la surexposition à la lumière ultraviolette à la suite de l'administration du méthoxsalen peuvent entraîner des brûlures et une vésication graves. Dans le cas d'un surdosage grave, l'estomac doit être vidé immédiatement en provoquant le vomissement; le vomissement est bienfaisant seulement s'il est provoqué dans les 2 à 3 heures suivant l'ingestion. Le patient doit demeurer dans une chambre sombre pendant au moins 24 heures ou jusqu'à la disparition de la réaction cutanée. On doit également instaurer un traitement de soutien aux brûlures.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Administration : Le méthoxsalen peut être administré par voie orale en dose unique après les repas ou en deux doses fractionnées à environ 30 minutes d'intervalle, pour minimiser les réactions gastro-intestinales indésirables.

Posologie : Le traitement par le méthoxsalen doit être accompagné par une forme d'irradiation par des UVA. Le temps de l'exposition initiale au rayonnement UVA doit être fondé sur la dose phototoxique minimale (DPM) en fonction de la source de rayonnement particulière utilisée. La DPM peut être établie en irradiant quelques régions du dos du patient, de 2 cm de diamètre, avec un temps d'exposition variable et en déterminant le temps d'exposition entraînant de l'érythème après 72 heures. Afin de prévenir les brûlures graves survenant après l'administration du méthoxsalen, on doit aviser les patients de ne pas excéder la dose du médicament ni la durée d'exposition aux UVA recommandées.

Avant d'instaurer un traitement par PUVA avec OxSORALEN-Ultra (méthoxsalen), la DPM et la durée maximale de photosensibilité après l'administration du médicament devraient être évaluées chez chacun des patients.

Vitiligo

Pour repigmenter les régions atteintes de vitiligo chez les adultes et les enfants âgés de plus de 12 ans, la dose d'**OxSORALEN-Ultra** (méthoxsalen) est fixée à 20 mg (2 gélules) à prendre par voie orale quotidiennement, en une seule dose, après un repas et 1 à 2 heures avant l'exposition mesurée au soleil ou à un rayonnement UVA (veuillez consulter le Guide d'exposition au soleil). Le traitement ne devrait pas être administré plus souvent que tous les deux jours, jamais deux jours de suite. Les doses administrées par voie orale ne doivent pas dépasser 0,6 mg/kg, étant donné le risque de brûlures graves. La repigmentation des lésions atteintes de vitiligo peut être observée après quelques semaines de traitement; cependant, on ne remarque des changements substantiels qu'après 6 à 9 mois de traitement. Si la repigmentation folliculaire n'est pas apparente après 3 mois de traitement, le traitement par OxSORALEN-Ultra (méthoxsalen) devrait être interrompu.

Pour accroître la tolérance aux rayons du soleil

Deux gélules par jour à prendre après un repas 1 à 2 heures avant des périodes mesurées

d'exposition au soleil ou d'irradiation ultraviolette. Le traitement ne doit pas dépasser 14 jours. La durée de l'irradiation ne doit pas être augmentée car cela pourrait entraîner une brûlure grave. (Veuillez consulter le Guide d'exposition au soleil au tableau 1.)

Guide suggéré d'exposition au soleil

(dans le cadre d'un traitement du vitiligo
et pour accroître la tolérance du patient au soleil)

Le temps d'exposition au soleil doit être limité conformément au tableau suivant :

Tableau 1 :

	<u>Couleur de la peau du patient</u>		
	<u>Pâle</u>	<u>Moyenne</u>	<u>Foncée</u>
Exposition initiale	15 min	20 min	25 min
Deuxième exposition	20 min	25 min	30 min
Troisième exposition	25 min	30 min	35 min
Quatrième exposition	30 min	35 min	40 min

Expositions subséquentes : Accroître la durée d'exposition graduellement en tenant compte de l'érythème et de la sensibilité.

Psoriasis

En ce qui a trait au traitement symptomatique du psoriasis grave, récalcitrant et invalidant, la dose appropriée d'**Oxsoralen-Ultra** (méthoxsalen) est administrée par voie orale après un repas 1 à 2 heures avant l'exposition au rayonnement UVA de grande intensité (320-400 nm). Les traitements peuvent être administrés 2 ou 3 fois par semaine à intervalle d'au moins 48 heures. La dose initiale d'**Oxsoralen-Ultra** (méthoxsalen) sous forme de gélules est déterminée selon le poids du patient (tableau 2) conformément au tableau suivant :

Tableau 2 :

Poids (kg)	Dose (mg)
< 30	10
30-50	20
51-65	30
66-80	40
81-90	50
91-115	60
> 115	70

Le nombre de doses hebdomadaires de méthoxsalen est fonction du calendrier d'expositions aux UVA prévu pour le patient (tableau 4). Le traitement par PUVA ne doit pas être administré plus souvent que tous les deux jours car l'étendue des réactions phototoxiques peut ne pas être manifeste jusqu'à 48 heures après chaque séance d'exposition. Pour un traitement subséquent aux UVA après l'exposition initiale et si le patient **ne dépasse pas le stade 1** (tableau 3) à l'échelle des stades d'érythème (érythème à peine perceptible de couleur rose pâle), le calendrier des traitements par UVA suivant est recommandé (tableaux 4 et 5). Avant chaque exposition, le patient sera examiné de façon à déterminer le degré d'érythème (tableau 3). Si l'on remarque que les régions présentent un stade d'érythème supérieur à 1, le traitement doit être suspendu jusqu'à la disparition de l'érythème.

Tableau 3. Échelle des stades d'érythème

<u>Stade</u>	<u>Érythème</u>
0	Aucun érythème
1	Érythème à peine perceptible - rose pâle
2	Érythème marqué, mais sans oedème
3	Érythème très prononcé s'accompagnant d'oedème
4	Érythème très prononcé s'accompagnant d'oedème et de vésication

Tableau 4

CALENDRIER DE L'EXPOSITION INITIALE AUX UVA
EN CONCOMITANCE AVEC OXSORALEN-ULTRA

(1-2 heures après l'ingestion d'**Oxsoralen-Ultra** (méthoxsalen)

Type de peau	Antécédents	Dose d'exposition (joules/cm ²) Pour 2-3 traitements/semaine		
		Init.	Aug.	Finale
I	Brûle toujours, ne bronze jamais	1,5	0,5	5,0
II	Brûle toujours, bronze parfois	2,5	0,5	8,0
III	Brûle parfois, bronze toujours	3,5	0,5-1,0	12,0
IV	Ne brûle jamais, bronze toujours	4,5	1,0	14,0
V	Personnes modérément pigmentées; Indiens d'Amérique, Asiatiques, Mexicains, Portoricains et Orientaux	5,5	1,0	16,0
VI	Noirs	6,5	1,0-1,5	20,0

REMARQUE : * Joules/cm² correspond à l'énergie radiante transmise par centimètre carré de peau dans un temps d'exposition donné.

Init. = dose initiale du traitement

Aug. = augmentation par paliers de l'exposition

Finale = dose totale de joules/cm² par semaine

La durée d'exposition peut être calculée selon la formule suivante :

$$\text{Durée (minutes)} = 16,67 \times (\text{dose d'UVA prescrite en J/cm}^2)$$

Puissance d'énergie émise par le système de délivrance
d'UVA en milliwatts/cm²

Exemple : Si votre puissance mesurée est de 10 milliwatts/cm² et que vous désirez délivrer une dose de 5 joules, la durée d'exposition serait de 16,67 fois 5/10, ce qui égale à 8,3

minutes ou 8 minutes 18 secondes.

Tableau 5 :

CALENDRIER D'EXPOSITION AUX UVA DANS LE CADRE D'UN TRAITEMENT DU PSORIASIS

Pour les types de peau	Fréquence
I, II, III, IV	2 ou 3 fois par semaine
V, VI	3 fois par semaine

Si le poids du patient change en cours de traitement à un point tel qu'il se trouve dans une catégorie différente par rapport à la dose établie, aucun changement dans la dose de méthoxsalen n'est habituellement requis; cependant, si le changement de poids est suffisamment important, il faut alors apporter un ajustement approprié à la dose de méthoxsalen administré et à la durée d'exposition aux UVA (tableau 2). Si le patient ne réagit pas ou ne manifeste qu'une réaction minimale après 15 traitements par PUVA, on peut accroître la dose de méthoxsalen de 10 mg (en une seule augmentation); on peut continuer à administrer la dose accrue par la suite sans toutefois l'augmenter. Après la 30^e séance d'exposition, les lésions psoriasiques devraient disparaître. Les patients chez qui les lésions ne sont pas complètement disparues ne devraient être soumis à d'autres traitements qu'après la réévaluation de leur état par un médecin. Un traitement d'entretien s'avérera probablement nécessaire pour prévenir les récurrences. La fréquence du traitement d'entretien variera d'un patient à l'autre et devrait être déterminée selon l'état de chaque patient pris individuellement.

Exposition aux UVA supplémentaire sur la partie inférieure des jambes

Le psoriasis atteignant la partie inférieure des jambes guérit lentement. Après la 6^e exposition, si le psoriasis est toujours présent, la partie inférieure des jambes peut recevoir des rayons UVA supplémentaires. Pour commencer, une dose de 0,5 J/cm² à 1,0 J/cm², selon le type de peau, devrait être administrée mais lorsqu'un bronzage apparaît, on peut augmenter la dose graduellement jusqu'à un tiers de la dose d'UVA prévue pour la surface totale du corps. On peut soumettre le patient à une émission de rayons UVA supplémentaires avant ou après le traitement intégral du corps, en

couvrant soigneusement le reste du corps pour éviter la surexposition.

Dermatite atopique

Comme pour le traitement du psoriasis, la dose d'**Oxsoralen-Ultra** (méthoxsalen) est déterminée d'après le poids corporel du patient (tableau 2). Pour obtenir des résultats thérapeutiques acceptables dans le traitement de la dermatite atopique, il faut activer **Oxsoralen-Ultra** (méthoxsalen) 1 à 2 heures après son ingestion à l'aide d'un rayonnement UVA intense à ondes longues (320-400 nm) dont l'émission maximale est de 340-365 nm. Un traitement d'entretien s'avérera probablement nécessaire pour prévenir les récurrences de dermatite atopique. La fréquence du traitement d'entretien variera d'un patient à l'autre et devrait être déterminée selon l'état de chaque patient pris individuellement. La durée du traitement et le traitement d'entretien dépendent de l'état du patient et de la réponse de ce dernier au traitement par PUVA.

Traitement d'entretien

Une fois le patient guéri, on peut établir un calendrier de traitement d'entretien, soit une fois par semaine, une fois toutes les deux semaines ou une fois toutes les trois semaines. La durée d'exposition aux UVA pour ce qui est du traitement d'entretien est la même que celle du dernier traitement de la phase d'éclaircissement et ne doit pas changer sauf si on constate l'apparition d'un érythème, d'un psoriasis ou d'une dermatite atopique chez le patient.

1. Érythème : Durant le traitement d'entretien, le bronzage du patient et le seuil érythématogène peuvent diminuer graduellement. Si les traitements d'entretien produisent un érythème, la dose d'UVA doit être réduite de $0,5 \text{ J/cm}^2$ à $1,0 \text{ J/cm}^2$ par traitement jusqu'à ce que les traitements n'entraînent plus d'érythème.
2. Psoriasis et dermatite atopique : Dans l'éventualité où de nouvelles régions psoriasiques ou une dermatite atopique apparaissent durant le traitement d'entretien, la dose d'UVA doit être augmentée de $0,5 \text{ J/cm}^2$ par traitement chez les patients ayant un bronzage équivalant au stade 1 ou 2 (tableau 6); de $1,0 \text{ J/cm}^2$ par traitement chez les patients ayant un bronzage équivalant au stade 3 ou 4; et de $1,0 \text{ J/cm}^2$ à $2,0 \text{ J/cm}^2$ par traitement chez ceux ayant une peau de type V ou VI (tableau 4). Ce traitement peut être administré jusqu'à ce que le psoriasis ou la dermatite atopique soit maîtrisée et que la peau du patient soit claire.

Tableau 6 :

	Réaction au traitement, bronzage
0	= aucun changement dans la pigmentation
1	= bronzage à peine perceptible, brun pâle
2	= bronzage modéré, pigmentation moyennement brune
3	= pigmentation brun foncé
4	= pigmentation noire

Traitement concomitant :

Crèmes émollientes et huiles pour le bain : Ces produits doivent être employés régulièrement durant le traitement. Ils permettent la desquamation et préviennent la sécheresse excessive.

Stéroïdes topiques, préparations de goudron, acide salicylique et autres kératolytiques : Ces préparations peuvent être employées sur le cuir chevelu mais non sur le corps, sauf sur les régions protégées des rayons UVA (pli interfessier, plante des pieds lorsque la cabine verticale est employée, etc.). Après les périodes mesurées d'exposition aux rayons UVA ou au soleil énumérées dans le calendrier susmentionné, la peau doit être protégée ultérieurement par l'application d'un filtre solaire ou d'un écran total. Le port de lunettes de soleil est recommandé durant l'exposition et les lèvres doivent être protégées par un baume avec filtre solaire.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance du médicament : Méthoxsalen USP

Nom chimique : 7H-furo(3,2-g)(1)benzopyrane-7-one,9-méthoxy,9-méthoxy-7H-furo(3,2-g)(1)benzopyrane-7-one

Formule développée :

Formule moléculaire : $C_{12}H_8O_4$

Poids moléculaire : 216,19

Description : Le méthoxsalen se présente sous forme d'aiguilles de couleur blanche à crème, de texture pelucheuse, inodores, insolubles dans l'eau mais solubles dans l'acétone et le chloroforme.

Stabilité : Les gélules d'Oxsoalén-Ultra (méthoxsalen) doivent être conservées dans un contenant opaque fermé hermétiquement et à température ambiante contrôlée (15-30°C).

Composition : Les gélules de gélatine molle Oxsoalén-Ultra, de couleur verte, ovales, de grandeur no 6, sont remplies d'un liquide clair, de couleur chair, inodore et contiennent du méthoxsalen USP et du polyéthylèneglycol.

PRÉSENTATION:

Chaque gélule de gélatine molle Oxsoalén-Ultra de couleur vert contient 10 mg de méthoxsalen USP. Flacons de 50 et de 100.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Certains aliments peuvent accroître la sensibilité de la peau au soleil si on les consomme pendant un traitement par **OxSORALEN-ULTRA** (méthoxsalen). Afin de prévenir la sensibilité de la peau, il **NE FAUT PAS MANGER** de limes, de figes, de persil, de navet, de moutarde, de carottes ni de céleri.

Pendant au moins 24 heures avant l'administration du méthoxsalen et l'exposition aux UVA (PUVA), évitez l'exposition prolongée au soleil, c'est-à-dire, ne vous adonnez pas à des activités de plein air de longue durée, car la présence d'un coup de soleil peut empêcher une évaluation exacte de la réaction à la photochimiothérapie.

Avant de prendre d'autres médicaments, consultez votre médecin car certains médicaments peuvent accroître la sensibilité de votre peau aux rayons du soleil ou aux rayons UVA.

Après le traitement par PUVA, évitez de vous exposer au soleil, même à travers une baie vitrée ou une épaisseur de nuages, pendant au moins 8 heures. Si l'exposition au soleil ne peut être évitée, prévoyez des vêtements protecteurs, comme un chapeau et des gants, ou l'application de filtres solaires qui filtrent les rayons UVA (p. ex. les filtres solaires dont le facteur de protection solaire est égal ou supérieur à 15). Appliquez ces filtres solaires sur toutes les régions du corps susceptibles d'être exposées au soleil (lèvres comprises).

Après le traitement par PUVA, portez des lunettes enveloppantes qui absorbent les UVA de la lumière du jour pendant les 24 heures qui suivent l'administration du traitement d'association du méthoxsalen et des UVA. Les lunettes de protection doivent être conçues pour empêcher que les rayons parasites n'entrent dans les yeux, y compris les rayons qui risquent de s'infiltrer latéralement. Le recours à des lunettes protectrices vise à prévenir les dommages au cristallin.

PHARMACOLOGIE

La formation de pigments par Oxsoresalen-Ultra : La pigmentation normale de la peau est attribuable à la mélanine qui est produite dans le cytoplasme des mélanocytes situés dans les couches basales de l'épiderme à sa jonction avec le derme. La mélanine est formée par l'oxydation de la tyrosine en DOPA (dihydroxyphénylalanine), la tyrosinase agissant comme catalyseur. Cette réaction enzymatique, cependant, doit être activée par une énergie radiante sous forme de rayonnement ultraviolet dont la puissance est de 290 à 380 nm de préférence (incorrectement appelé lumière noire).

Le mécanisme d'action exact du psoralène dans le processus de la mélanogenèse n'est pas connu. Il se pourrait que le méthoxsalen active les rares mélanocytes fonctionnels et renfermant de la dihydroxyphénylalanine présents dans la peau atteinte de vitiligo. Une augmentation dans l'activité de la tyrosinase, l'enzyme qui catalyse la conversion de la tyrosine en dihydroxyphénylalanine (un précurseur de la mélanine), a été démontrée dans les cellules productrices de mélanine exposées *in vitro* au trioxsalen et aux rayons UVA. D'autres mécanismes favorisant la pigmentation peuvent comprendre une augmentation du nombre de mélanocytes fonctionnels, et potentiellement l'activation des mélanocytes dormants; la stimulation de la synthèse des granules de mélanine et de l'ascension des mélanocytes le long des follicules pileux occasionnant la repopulation mélanocytaire de l'épiderme, ou l'hypertrophie des mélanocytes et l'arborisation accrue de leurs dendrites. Le psoralène peut également accroître la formation de mélanine en produisant une réaction inflammatoire dans la peau.

La propriété de photosensibilisation du psoralène est associée à la capacité des molécules du psoralène photoactivées (stade du triplet) de transférer l'énergie ultraviolette absorbée à l'ADN. Ce transfert mène à la formation de photoadditions de chaînes monofonctionnelles à un seul brin d'ADN composé de bases thymine et à des liaisons croisées entre brins d'ADN (additions de chaînes bifonctionnelles) entre chaque paire de base pyrimidique opposée. On présume que le processus mène à une inhibition de la synthèse de l'ADN et, par conséquent, à la division cellulaire rapide dans l'épiderme psoriasique. On ignore encore si ce mécanisme est responsable de la régression des lésions psoriasiques.

Les psoralènes administrés par voie orale sont rapidement métabolisés dans le foie et plus de 90 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine dans les 8 à 12 heures suivant l'administration. Les

psoralènes sont détoxifiés sous forme de dérivés hydroxylés et de glycuconjugés et ne sont pas accumulés en quantité décelable dans la peau, le foie ou tout autre organe. La concentration maximale du méthoxsalen dans le sang est observée 1 à 3 heures après son ingestion, ce qui correspond au pic de la réponse érythémateuse occasionnée par le rayonnement UVA après l'administration orale. Ainsi, la période optimale de traitement se situe entre 1 et 3 heures après l'ingestion du méthoxsalen. Quatre heures après l'ingestion du méthoxsalen, la peau réagit moins aux UVA et après 8 heures, la plupart des patients ne connaîtront plus d'érythèmes marqués causés par les UVA.

RÉFÉRENCES:

1. Andersen K.E., Menne T., Gammeltoft N., Hjorth N., Larsen E., Solgaard P. Pharmacokinetic and clinical comparison of two 8-methoxypsoralen brands. *Arch Dermatol Res* 1980; 268:23-29.
2. Andrew E., Nilsen A., Thune P., Wiik I. Photochemotherapy in psoriasis - clinical response and 8-MOP plasma concentrations at two dose levels. *Clin and Exp Derm* 1981; 6:591-600.
3. Artuc M., Stuetzgen G., Schalla W., Schaefer H., Gazith J. Reversible binding of 5- and 8-methoxypsoralen to human serum proteins (albumin) and to epidermis in vitro. *Brit J Derm* 1979; 101:669-677.
4. Bickers D.R., Mukhtar H. Pharmacology of psoralen photochemotherapy. In *Pharmacology of the Skin*. Hasan Mukhtar, Editor. CRC Press 1992; 217-225.
5. Boer J., Hermans J., Schothorst A.A., Suurmond D. Comparison of phototherapy (UV-B) and photochemotherapy (PUVA) for clearing and maintenance therapy of psoriasis. *Arch Dermatol* 1984; 120:52-57.
6. Bond C.A., Grant K., Boh L. Photochemo-therapy of psoriasis with methoxsalen and longwave ultraviolet light (PUVA). *Am J Hosp Pharm* 1981; 38:990-995.
7. Carey W.D. Challenges in the treatment of psoriasis and the role of PUVA therapy. *Données fichées*.
8. Cram D.L. Psoriasis: Current advances in etiology and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1981; 4:1-12.
9. Dawber R.P.R. Oral trisoralen therapy in vitiligo. *Br J Derm* 1970; 83:386-389.
10. Diette K.M., Momtaz-T K., Stern R.S., Arndt K.A., Parrish J.A. Psoralens and UV-A and UV-B twice weekly for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1984; 120:1169-1173.
11. Elmetts C.A. Cutaneous Photocarcinogenesis. Dans: Mukhtar H., eds. *Pharmacology and Toxicology: Pharmacology of the Skin*. CRC Press Boca Raton FL, 1992; Chapitre 24: 389-416
12. Fitzpatrick T.B., Arndt K.A., El Mofty A.M., Pathak M.A. Hydroquinone and psoralens in the therapy of hypermelanosis and vitiligo. *Arch Derm* 1966; 93:589-591.
13. Fitzpatrick T.B. Phototherapy and photochemotherapy of psoriasis. *Données fichées chez ICN*.
14. Fitzpatrick T.B., Lowe N., Pathak M.A. Second Annual PUVA Clinical Club Meeting.

Données fichées.

15. Fitzpatrick T.B., Pathak M.A., Mosher D.B. Vitiligo. Dept. of Dermatology, Harvard Med. School & Massachusetts General Hospital, Boston, MA. Données fichées.
16. Forman A.B., Roenigk H.H., Caro W.A., Magid M.L. Long-term follow-up of skin cancer in the PUVA-48 cooperative study. *Arch Dermatol* 1989; 125:515-519.
17. Goldstein D.P., Martin Carter D., Ljunggren B., Burkholder J. Minimal phototoxic doses and 8-MOP plasma levels in PUVA patients. *Journal of Investigative Dermatology* 1982; 78:429-433.
18. Grimes P.E. The pathogenesis and treatment of vitiligo. *Current Concepts in Skin Disorders* 1988; 5-10.
19. Grimes P.E., Kenney, Jr., J.A. Should vitiligo be treated? *Cutis* 1983; 32:343-345.
20. Gupta A.K., Anderson T.F. Psoralen photochemotherapy. *Journal of the Amer Academy of Dermatology* 1987; 17:703-734.
21. Henseler T., Wolff K., Honigsmann H., Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. *The Lancet* 1981; 1 (8225):853-857.
22. Herfst M.J., De Wolff A. Difference in bioavailability between two brands of 8-methoxypsoralen and its impact on the clinical response in psoriatic patients. *Br J Clin Pharmac* 1982; 13:519-522.
23. Honigsmann H., Jaschke E., Nitsche V., Brenner W., Rauschmeier W., Wolff K. Serum levels of 8-methoxypsoralen in two different drug preparations: correlation with photosensitivity and UV-A dose requirements for photochemotherapy. *Journal of Investigative Dermatology* 1982; 79:233-236.
24. Jansen C.T., Wilen G., Paul R. Variations of skin photosensitization during repeated oral 8-methoxypsoralen medication. *Arch Dermatol Res* 1983; 275:315-317.
25. Kaidbey K.H., Kligman A.M. Photopigmentation with trioxsalen. *Arch Dermatol* 1974; 109:674-677.
26. Kenney Jr. J.A. Vitiligo treated by psoralens. A long-term follow-up study of the permanency of repigmentation. *Arch Derm* 1971; 103:475-480.
27. Kenney Jr. J.A., Grimes P.E. How we treat vitiligo. *Cutis* 1983; 32:347-350.
28. Koo J. The place of PUVA therapy in modern psoriasis treatment. *PUVA in Clinical Practice*. 1-37. Données fichées.
29. Koransky J.S., Roenigk H.H. Vitiligo and psoriasis. *Journal of the American Academy of*

- Dermatology 1982; 7:183-189.
30. Lerner A.B., Denton C.R., Fitzpatrick T.B. Clinical and experimental studies with 8-methoxypsoralen in vitiligo. *Journal of Investigative Dermatology* 1953; 20:299-314.
 31. Lerner A.B. Vitiligo - a report for patients. *American Academy of Dermatology. Données fichées.*
 32. Lowe N.J., Weingarten D., Bourget T., Moy L.S. PUVA therapy for psoriasis: comparison of oral and bath-water delivery of 8-methoxypsoralen. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:754-760.
 33. Lowe N.J., Urbach F., Bailin P., Weingarten D.P. Comparative efficacy of two dosage forms of oral methoxsalen in psoralens plus ultraviolet therapy of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:994-998.
 34. Marcoux D. The best treatments for psoriasis in children. *Medicine North American* 1992; 3668-3670.
 35. McClelland P.B. PUVA staff training manual - a practical guide for professionals. 1991; 1-57. *Données fichées.*
 36. Melski J.W., Tanenbaum L., Parrish J.A., Fitzpatrick T.B., Bleich H.L. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial. *Journal of Investigative Dermatology* 1977; 68:328-335.
 37. Menne T., Anderson K.E., Larsen E., Solgaard P. Pharmacokinetic comparison of seven 8-methoxypsoralen brands. *Acta Dermatovener* 1981; 61:137-140.
 38. Miller R.A.W. A diagnostic and treatment approach to psoriasis. *Canadian Journal of Diagnosis* 1992; 135-144.
 39. Momtaz-T K., Parrish J.A. Combination of psoralens and ultraviolet A and ultraviolet B in the treatment of psoriasis vulgaris: a bilateral comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10(3):481-486.
 40. Morison W.L. PUVA Therapy. Dans *Phototherapy and Photochemotherapy of Skin Disease*. 2e édition, Raven Press 1991; 93-131.
 41. Morison W.L. Vitiligo. Dans *Phototherapy and Photochemotherapy of Skin Disease*. 2e édition, Raven Press 1991; 153-160.
 42. Ortonne J.P., MacDonald D.M., Micoud A., Thivolet J. PUVA-induced repigmentation of vitiligo: a histochemical (split-DOPA) and ultrastructural study. *Brit Journ Dermatol* 1979; 101:1-12.

43. Parrish J.A., Patak M.A., Wolff K.W., Fitzpatrick T.B., Morison W.L. Oral methoxsalen photochemotherapy. Service de Dermatologie, Harvard Medical School et Massachusetts General Hospital, Boston, Mass et Vorstand der Universitäts-Hautklinik, Innsbruck, Austria. Données fichées.
44. Patak M.A., Fitzpatrick T.B., Mosher D.B. Département de Dermatologie, Harvard Medical School et Massachusetts General Hospital, Boston, MA. Données fichées.
45. Patak M.A., Fitzpatrick T.B., Parrish J.A. Pharmacologic and molecular aspects of psoralen photochemotherapy. Dans Psoriasis, Proceedings of the Second International Symposium. Edité par E.M. Farber, A.J. Cox. Yorke Medical Books 1977; 262-265.
46. Petrozzi J.W., Kaidbey K.M., Kligman A.M. Topical methoxsalen and blacklight in the treatment of psoriasis. Arch Dermatol 1977; 113:292-296.
47. Pittelkow M.R., Perry H.O., Muller S.A., Maughan W.Z., O'Brien P.C. Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal tar. Arch Dermatol 1981; 117:465-468.
48. Ramsay C.A., Adam J.E., Arlette J.P., Dodd W.A., Gratton D., Marcoux D., Rosenthal D., Ross J.B., Toole J.W.P. Evaluating the treatment options in psoriasis. Canadian Journal of Diagnosis 1992; 67-77.
49. Roenigk H.H., Garrett S.J. Combination therapies with PUVA. Comb Ther PUVA 1990; 1-20.
50. Roenigk H.H., Caro W.A. Skin cancer in the PUVA-48 cooperative study. Journal of the American Academy of Dermatology 1981; 4:319-324.
51. Roenigh H.H. Photochemotherapy for psoriasis. Arch Dermatol 1979; 115:576-579.
52. Schafer-Korting M., Korting H.Ch. Intra-individual variations of 8-methoxy-psoralen plasma levels. Arch Dermatol Res 1982; 272:1-7.
53. Siddiqui A.H., Stolk L.M.L., Cormane R.H. Comparison of serum levels and clinical results of PUVA therapy with three different dosage forms of 8-methoxy-psoralen. Arch Dermatol Res 1984; 276:343-345.
54. Stern R.S., Fitzpatrick T.B. Oral psoralen photochemotherapy. Dans Psoriasis. Edité par Roenigk H.H. Jr. and Maiback H.I., Marcel Dekker, Inc., New York, 1985; 42:475-492.
55. Stern R.S., Thibodeau L.A., Kleinerman R.A., Parrish J.A., Fitzpatrick T.B., Bleich H.L. Effect of methoxsalen photo-chemotherapy on cost of treatment for psoriasis - an example of technological assessment. JAMA 1981; 245:1913-1918.
56. Stern R.S., Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA

- five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol* 1988; 91:120-124.
57. Sullivan T.J., Walter J.L., Kouba R.F., Maiwald D.C. Bioavailability of a new oral methoxsalen formulation. *Arch Dermatol* 1986; 122:768-771.
 58. Tannenbaum L., Parrish J.A. Tar phototoxicity and phototherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1975; 111:467-470.
 59. Tanew A., Guggenbichler A., Honigsmann H., Geiger J.M., Fritsch P. Photochemo-therapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1991; 25:682-684.
 60. Taylor H. Understanding psoriasis. Toronto Women's College Hospital. 1-20. Données fichées.
 61. Todes-Taylor N., Abel E.A., Cox A.J. The occurrence of vitiligo after psoralens and ultraviolet A therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1983; 9:526-532.
 62. Van Boven M., Roelandts R., De Greef H., Kinget R., Adriaens P, Daenens P. A pharmacokinetic comparison in dogs of seven brands of 8-MOP and five new formulations. *Photodermatol* 1985; 2:27-31.
 63. Walther T., Haustein U.-F., Quednow B., Meyer F.P. Pharmacokinetic comparison of three 8-methoxypsoralen preparations and clinical aspects. Variability of the blood 8-MOP levels 1990. Données fichées.
 64. Weber G. Combined 8-methoxypsoralen and black light therapy of psoriasis. *British Journal of Dermatology* 1974; 90:317-323.
 65. Weber G. Photochemotherapy - Information for Doctors and Patients 1980. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago and London, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1-106. Données fichées.
 66. Wolff K., Honigsmann H. Clinical aspects of photochemotherapy. *Pharmac Ther* 1981; 12:381-418.
 67. Yoshikawa K., Morl N., Sakakibara S., Mizuno N., Song P.-S. Photo-conjugation of 8-methoxypsoralen with proteins. *Photochemistry and Photobiology* 1979; 29:1127-1133.
 68. What you should know about vitiligo. U.S. Department of Health and Human Services. NIH Publication No.80-2088, Juillet 1980. Données fichées.
 69. Oxsoralen-Ultra Capsules (Methoxsalen, 10 mg). NDA 9-049 Supplément. Données fichées.