

■ Revues générales

Comment je traite un eczéma des mains résistant aux corticoïdes

RÉSUMÉ : L'eczéma des mains est une dermatose inflammatoire très fréquente. L'impact sur la qualité de vie et le retentissement socioprofessionnel (notamment la réduction de la capacité de travail) peuvent être considérables. Sa prise en charge diagnostique et thérapeutique représente un défi du fait du caractère multifactoriel, de la chronicité et de la résistance aux dermocorticoïdes dans de nombreux cas.

Cet article fait la revue des autres thérapeutiques topiques et systémiques disponibles et des nouvelles molécules en développement.



M.-N. CRÉPY

Service de Pathologie professionnelle et environnementale, Hôpital Hôtel-Dieu, PARIS ;
Service de Dermatologie, Hôpital Cochin, PARIS.

L'eczéma des mains est une dermatose inflammatoire fréquente. L'impact sur la qualité de vie et le retentissement socioprofessionnel (notamment la réduction de la capacité de travail) peuvent être importants [1].

La prévalence de l'eczéma des mains dans la population générale est d'environ 10 % [2]. C'est la dermatose professionnelle la plus fréquente avec des prévalences allant jusqu'à 40 % dans les professions à risque (coiffeurs, personnel de nettoyage, personnel de santé, métallurgistes) [3]. Les principaux facteurs de risque sont endogènes (atopie, mutations du gène de la filaggrine) et/ou exogènes (allergie de contact, travail en milieu humide, profession, tabagisme, niveau éducatif faible, stress) [4].

■ Principes généraux de traitement

L'eczéma des mains est une maladie multifactorielle, d'aspect clinique polymorphe. Une mise à jour des recommandations de diagnostic, prévention et traitement de l'eczéma des mains a été publiée récemment [4]. Les auteurs

proposent une classification de l'eczéma des mains selon des sous-types étiologiques (dermatite de contact d'irritation, dermatite de contact allergique, dermatite de contact aux protéines, eczéma atopique), ou selon des sous-types cliniques (eczéma des mains hyperkératosique, eczéma aigu vésiculeux récurrent, eczéma nummulaire, pulpite) ou mixtes (association de plusieurs sous-types).

La prise en charge nécessite un interrogatoire extrêmement précis et complet, recherchant une atopie, l'exposition personnelle et professionnelle à des irritants et à des allergènes, associé à des tests allergologiques et une exclusion des autres diagnostics différentiels.

1. Identifier et supprimer les facteurs exogènes (irritants/allergènes)

Devant un eczéma des mains résistant aux dermocorticoïdes, la première question à se poser est la recherche et l'identification de facteurs exogènes (irritants et/ou allergènes). Les tests allergologiques sont recommandés devant tout eczéma des mains durant plus de 3 mois, devant une suspicion d'allergie et en cas de réponse insuffisante au traitement de

■ Revues générales



Fig. 1 à 3 : Eczéma chronique des mains chez un cuisinier associant atopie, irritation de contact aux détergents, et allergie de contact avec *patch tests* positifs et pertinents aux hydroperoxydes de linalol et limonène et aux glucosides.

première ligne bien conduit, à savoir les dermocorticoïdes (**fig. 1 à 3**).

2. Émollients

Ils font partie de la stratégie de traitement de l'eczéma des mains dans le but d'améliorer la fonction barrière cutanée. La préférence du patient et ses allergies de contact éventuelles sont les facteurs clés dans le choix de l'émollient. Dans la forme hyperkératosique, des émollissants à base d'urée à 10 % peuvent être proposés.

3. Éducation thérapeutique

La prise en charge globale d'un patient ayant un eczéma des mains résistant aux

dermocorticoïdes devrait intégrer une éducation thérapeutique (ETP).

La prévention de l'exposition aux facteurs aggravants (réduction de l'exposition aux irritants, port de gants adaptés, éviction du contact avec les allergènes identifiés) est souvent complexe et mal comprise, à l'origine de nombreux échecs.

L'éducation thérapeutique a pour objectif de proposer une prise en charge adaptée, centrée sur le patient. Elle doit permettre au patient de mieux comprendre sa maladie, les causes et/ou les facteurs aggravants, de mieux protéger ses mains et se traiter. Un programme d'éducation thérapeutique spécifique de l'eczéma des mains a été élaboré dans le cadre du Groupe d'éducation thérapeutique de la Société française de dermatologie [5].

■ Traitements locaux

Inhibiteurs de la calcineurine

Le tacrolimus a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la dermatite atopique mais pas dans les autres sous-types d'eczéma des mains non atopiques. Il peut être proposé dans l'eczéma des mains résistant aux dermocorticoïdes [4].

■ Traitement physique : la photothérapie

De nombreuses études menées sur de petits effectifs ont montré les bénéfices de la PUVA dans l'eczéma des mains.

Brass *et al.* ont comparé la PUVA locale par immersion et les UVB à spectre étroit chez 66 patients ayant un eczéma des mains résistant au propionate de clobétasol 0,05 % [6]. Les deux traitements étaient efficaces sans différence notable. Les effets secondaires tels que l'érythème étaient plus répandus dans le groupe UVB. L'utilisation à long terme de

la photothérapie expose au risque accru de cancers cutanés.

■ Traitements systémiques

Seule l'alitrétinoïne a l'AMM dans la prise en charge de l'eczéma chronique des mains (ECM), en seconde intention après échec des dermocorticoïdes. La ciclosporine et le méthotrexate sont régulièrement utilisés mais ces molécules n'ont pas l'AMM dans cette indication.

1. Alitrétinoïne

Le rétinoïde systémique alitrétinoïne (9-cis acide rétinoïque) est le premier traitement systémique évalué et disposant d'une AMM spécifique pour le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains de l'adulte (quel que soit le sous-type) ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants (avis de la Commission de la Transparence) (**fig. 4 et 5**). Ce rétinoïde endogène est un panagoniste physiologique, ligand à la fois des récepteurs nucléaires aux rétinoïdes, les *retinoid acid receptors* (RAR),



Fig. 4 et 5 : Eczéma hyperkératosique palmaire avant et sous traitement par alitrétinoïne.

et des récepteurs à l'acide rétinoïque ou *retinoid X receptors* (RXR). Il possède des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices.

Dans la revue *Cochrane*, quatre études ont été incluses [7]. L'alitrétinoïne à 30 mg a été évaluée contre placebo chez des patients ayant un eczéma chronique sévère des mains résistant aux dermocorticoïdes puissants dans deux études (n = 1 210). Un bon contrôle a été obtenu chez 44,4 % des participants sous alitrétinoïne 30 mg contre 15,7 % dans le groupe placebo (évaluation par l'investigateur). Deux autres études évaluant l'alitrétinoïne à 10 mg contre placebo avec les mêmes critères (n = 781) retrouvent une efficacité moins bonne (bon contrôle chez 29,3 % des participants sous alitrétinoïne 10 mg contre 19,4 % dans le placebo). Les résultats n'étaient pas classés selon la forme clinique (hyperkératosique, vésiculeux récurrent...). Il a été montré une plus grande efficacité chez les patients ayant des signes prédominants d'hyperkératose comparés à ceux pour lesquels la dyshidrose est prédominante.

La dose recommandée d'initiation de traitement par l'alitrétinoïne est de 10 mg ou 30 mg une fois par jour. Une cure d'alitrétinoïne peut être administrée pendant 12 à 24 semaines, en fonction de la réponse. L'arrêt du traitement est recommandé chez les patients dont les mains sont saines ou quasiment saines avant 24 semaines. En cas d'inefficacité après 12 semaines de traitement, celui-ci doit être interrompu. La durée du traitement est de 24 semaines. En cas de récurrence après un traitement efficace par alitrétinoïne, une nouvelle cure peut être bénéfique.

Les données françaises de pharmacovigilance de l'alitrétinoïne montrent que les effets indésirables réversibles les plus fréquents sont les céphalées et les bouffées vasomotrices [8]. L'hyperlipidémie incluant une augmentation du cholestérol et des triglycérides est l'effet indésirable biologique le plus fréquent. Dans ce même

rapport, l'hypothyroïdie centrale (diminution de la TSH et de la T4 libre), sans expression clinique, est plus rarement observée. Les effets indésirables psychiatriques sont les effets graves les plus fréquents (dépression et idées suicidaires).

En raison du caractère tératogène de l'alitrétinoïne, une stricte application du programme de prévention de la grossesse doit être mise en place chez la femme en âge de procréer, avec une contraception efficace et ininterrompue débutant 1 mois avant l'initiation du traitement, se poursuivant pendant toute sa durée et se prolongeant 1 mois après l'arrêt.

2. Acitrétine

Elle a l'AMM dans le psoriasis mais pas dans le traitement de l'eczéma des mains. Une étude randomisée a évalué l'acitrétine chez 29 patients ayant un eczéma hyperkératosique des mains sur 8 semaines (acitrétine 30 mg/j chez 14 patients *versus* placebo chez 15) [9]. Après 4 semaines de traitement, le score de sévérité évalué par l'investigateur était réduit de 51 % dans le groupe acitrétine contre 9 % dans le groupe placebo. Un des biais de cette étude est l'inclusion de patients ayant un psoriasis concomitant.

Comme tous les rétinoïdes, elle est tératogène et une stricte application du programme de prévention de la grossesse doit être mise en place chez la femme en âge de procréer.

3. Ciclosporine

La ciclosporine a l'AMM dans la dermatite atopique mais pas dans les eczémas des mains non atopiques.

Dans une étude ouverte, le taux de succès de la ciclosporine (3 mg/kg/j) dans l'eczéma des mains chronique (degré de sévérité non précisé) sur 1 an de traitement était de 74 % [10].

Plus récemment, une étude rétrospective comparant la ciclosporine (3-5 mg/kg/j) et

l'alitrétinoïne (30 mg/j) sur une durée de traitement de 24 semaines montre des taux de réponse de 40,9 % pour la ciclosporine et de 68,2 % pour l'alitrétinoïne [11].

En raison des effets indésirables potentiellement graves (néphrotoxicité, hypertension artérielle, risque augmenté de cancers), la prescription de ciclosporine nécessite un suivi régulier clinique (dont la mesure de la pression artérielle) et biologique. En cas d'inefficacité après 8 semaines de traitement, celui-ci doit être interrompu.

4. Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) n'a pas l'AMM dans l'eczéma des mains ni dans la dermatite atopique.

Deux études rétrospectives ont évalué l'efficacité du méthotrexate dans l'eczéma chronique des mains [12, 13]. Le degré de sévérité n'est pas mentionné. Un bon contrôle a été obtenu chez 40 % des participants (n = 12) après 12 mois de traitement dans l'étude de O'Shea *et al.* [12]. Dans l'étude de Politiek *et al.* sur 42 patients, une bonne réponse (évaluée par l'investigateur) est obtenue dans 36,8 % des cas [13]. Le taux de bonne réponse est plus élevé dans la forme hyperkératosique. Les auteurs ont mesuré le temps médian durant lequel le traitement systémique est efficace et bien toléré au long cours (*median drug survival*) : il a été évalué à 5,2 mois [13]. Les principaux motifs d'arrêt du méthotrexate ont été l'inefficacité et les effets indésirables.

Autres traitements en cours de développement dans l'eczéma des mains

1. Dupilumab

C'est un anticorps monoclonal ciblant le récepteur de l'interleukine IL4 et 13. Il a l'AMM dans la dermatite atopique mais pas dans les eczémas des mains non ato-

Revue générale

POINTS FORTS

- La recherche et l'identification de facteurs exogènes (irritants et/ou allergènes) sont indispensables dans la prise en charge de tout eczéma des mains résistant aux dermocorticoïdes.
- L'eczéma des mains est une maladie multifactorielle qui pose un véritable défi de prise en charge diagnostique et thérapeutique.
- L'alitrétinoïne est le seul traitement systémique évalué et disposant d'une AMM spécifique pour le traitement de l'eczéma chronique sévère des mains de l'adulte quel que soit le sous-type ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants.
- De nouvelles options thérapeutiques prometteuses sont en cours de développement dans cette pathologie.

piques. Plusieurs *case reports* et études observationnelles ont été publiés, surtout dans l'eczéma des mains atopique et plus rarement dans l'eczéma hyperkératosique ou vésiculeux.

Oosterhaven *et al.* ont publié une étude prospective observationnelle ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du dupilumab sur l'eczéma des mains chez des patients adultes atteints de dermatite atopique [14]. Les patients ont reçu du dupilumab sous-cutané avec une dose de charge de 600 mg, suivie de 300 mg toutes les 2 semaines pendant 16 semaines. Le critère de jugement principal était une amélioration minimale de 75 % de l'indice de gravité de l'eczéma de la main après 16 semaines (HECSI-75). Sur 47 patients inclus, le HECSI s'est amélioré chez 45 patients (96 %) et un HECSI-75 a été atteint chez 28 patients (60 %).

Waldman *et al.* décrivent l'utilisation de dupilumab chez 15 patients atteints d'eczéma dyshydrosique [15]. Les patients étaient exclus de cette série s'ils présentaient une dermatite atopique connue ou des éruptions eczémateuses sur d'autres parties du corps. Ils avaient été traités sans succès par des corticoïdes topiques, et 73 % d'entre eux (11/15) avaient également reçu sans succès un immunosuppresseur oral, de la photothérapie ou les

deux. Tous les patients ont démontré une réponse au moins partielle au dupilumab, avec une diminution des érythèmes et du prurit, et 6 des 15 patients (40 %) avaient une réponse complète.

Plus récemment, l'efficacité du dupilumab sur le long terme a été évaluée dans une étude observationnelle prospective [16]. 72 participants ayant un eczéma des mains modéré à sévère et traités par ce médicament pendant 52 semaines pour une dermatite atopique ont été inclus. Le score HECSI-75 est obtenu chez 87,1 % des participants et le score HECSI-90 chez 62,9 %. Le critère d'évaluation "blanchi" ou "quasi blanchi" basé sur un guide photographique est obtenu dans 90,3 % des cas.

Actuellement, l'efficacité du dupilumab dans l'eczéma des mains isolé est investigué dans deux études de phase II [17, 18].

2. Delgocitinib

C'est un anti-JAK 1/2/3 (pan-JAK) capable de bloquer simultanément l'action de plusieurs axes cytokiniques en inhibant la voie de signalisation en aval de leur récepteur et aussi de réguler les altérations de la barrière cutanée *via* leur action sur les voies de signalisation impliquées dans la différenciation kératinocytaire.

L'efficacité du delgocitinib topique *versus* véhicule dans le traitement de l'eczéma chronique des mains a été évaluée dans des études de phase II. Worm *et al.* ont évalué l'efficacité et la sécurité du delgocitinib en formulation pommade 30 mg/g [19]. Un meilleur succès de traitement à 8 semaines a été observé chez les patients traités par delgocitinib en comparaison des patients traités (46 %) par le véhicule de la pommade (15 %) ($p = 0,009$) avec un score moyen HECSI delgocitinib *versus* véhicule de 13,0 *versus* 25.

Une étude de phase IIb a évalué la relation dose-réponse vis-à-vis des critères d'efficacité et de tolérance chez les adultes ayant un eczéma des mains léger, modéré à sévère et traités par la crème delgocitinib pendant 16 semaines [20]. Les patients traités par delgocitinib aux doses 8 et 20 mg/g présentent une amélioration significative des différents scores en comparaison des patients traités par le véhicule de la crème ($p < 0,001$) : HECSI, score EVA prurit et douleur et PaGA avec une bonne tolérance. La formulation crème est actuellement développée en phase III (portail clinicaltrials.gov).

Conclusion

L'eczéma des mains est une dermatose fréquente dans la population générale. C'est une affection hétérogène pouvant impliquer différentes étiologies et des endotypes variés. Le retentissement sur la qualité de vie est considérable, notamment en termes de maintien à l'emploi.

En cas de résistance aux dermocorticoïdes, l'identification et l'éviction des facteurs exogènes aggravants sont des mesures essentielles. La diversité des profils immunologiques de l'eczéma des mains rend la prise en charge thérapeutique difficile et complexe. Une réponse individualisée est un des axes de recherche. Les formes hyperkératosiques pourraient bénéficier plutôt des rétinoïdes, les thérapies ciblant les Th2

seraient plutôt pour les sous-types Th2 et les pan-JAK plus largement sur tous les sous-types.

BIBLIOGRAPHIE

1. DIEPGEN TL, ELSNER P, SCHLIEMANN S *et al.* Guideline on the management of hand eczema ICD-10 Code: L20. L23. L24. L25. L30. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009;7 Suppl 3:S1-16.
2. THYSSEN JP, JOHANSEN JD, LINNEBERG A *et al.* The epidemiology of hand eczema in the general population--prevalence and main findings. *Contact Derm*, 2010;62:75-87.
3. ALFONSO JH, BAUER A, BENSEFA-COLAS L *et al.* Minimum standards on prevention, diagnosis and treatment of occupational and work-related skin diseases in Europe – position paper of the COST Action StanDerm (TD 1206). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31 Suppl 4:31-43.
4. THYSSEN JP, SCHUTTELAARMLA, ALFONSO JH *et al.* Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis*, 2022;86:357-378.
5. GELOT P, AVENEL-AUDRAN M, BALICA S *et al.* [Therapeutic patient education in chronic hand dermatitis]. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141 Suppl 1:S127-142.
6. BRASS D, FOUWEATHER T, STOCKEN DD *et al.* An observer-blinded randomized controlled pilot trial comparing localized immersion psoralen-ultraviolet A with localized narrowband ultraviolet B for the treatment of palmar hand eczema. *Br J Dermatol*, 2018;179:63-71.
7. CHRISTOFFERS WA, COENRAADS PJ, SVENSSON Å *et al.* Interventions for hand eczema. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019;4:CD004055.
8. VRIGNAUD L, SIMON C, AGIER MS *et al.* [Alitretinoïn (Toctino®): A French follow-up study of pharmacovigilance]. *Thérapie*, 2019;74:513-519.
9. THESTRUP-PEDERSEN K, ANDERSEN KE, MENNÉ T *et al.* Treatment of hyperkeratotic dermatitis of the palms (eczema keratoticum) with oral acitretin. A single-blind placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol*, 2001;81:353-355.
10. GRANLUND H, ERKKO P, REITAMO S. Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol*, 1998;78:40-43.
11. JANG YJ, YOON JH, PARK EJ *et al.* Efficacy and Safety of Treatment with Oral Alitretinoïn and Oral Cyclosporine for Chronic Hand Eczema: A Retrospective Review of 118 Cases. *Acta Derm Venereol*, 2020;100:adv00043.
12. O'SHEA PM, LUGO-SOMOLINOS A. Methotrexate versus Acitretin in the Treatment of Chronic Hand Dermatitis. *J Drugs Dermatol*, 2015;14:1389-1391.
13. POLITIEK K, VANDER SCHAFT J, CHRISTOFFERS WA *et al.* Drug survival of methotrexate treatment in hand eczema patients: results from a retrospective daily practice study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:1405-1417.
14. OOSTERHAVEN JAF, VOORBERG AN, ROMEIJN GLE *et al.* Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: An observational study. *J Dermatol*, 2019;46:680-685.
15. WALDMAN RA, DEWANE ME, SLOAN B *et al.* Dupilumab for the treatment of dyshidrotic eczema in 15 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:1251-1252.
16. VOORBERG AN, ROMEIJN GLE, DE BRUINWELLER MS *et al.* The long-term effect of dupilumab on chronic hand eczema in patients with moderate to severe atopic dermatitis - 52 week results from the Dutch BioDay registry. *Contact Dermatitis*, 2022;87:185-191.
17. University Hospital, Toulouse. DUPECZEMAIN: Double Blind Placebo-controlled Randomized Multicenter Study Assessing the Efficacy and Safety of Dupilumab in Moderate to Severe Chronic Hands Eczema Refractory to Highly Potent Topical Corticosteroids [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 sept [cité 11 avr 2022]. Report No.: NCT03861455. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03861455>
18. MLAS PhD. Dupilumab in Severe Chronic Hand Eczema With Inadequate Response or Intolerance to Alitretinoïn [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 août [cité 11 avr 2022]. Report No.: NCT04512339. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04512339>
19. WORM M, BAUER A, ELSNER P *et al.* Efficacy and safety of topical delgocitinib in patients with chronic hand eczema: data from a randomized, double-blind, vehicle-controlled phase IIa study. *Br J Dermatol*, 2020;182:1103-1110.
20. WORM M, THYSSEN JP, SCHLIEMANN S *et al.* The pan-JAK inhibitor delgocitinib in a cream formulation demonstrates dose-response in chronic hand eczema in a 16-week randomised phase 2b trial. *Br J Dermatol*, 2022;187:42-51.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: Sanofi et Léo Pharma (activité d'investigatrice et consultante), AbbVie (activité de consultante).