



**HAL**  
open science

# La qualité de vie chez les patients souffrant d'eczéma chronique sévère des mains : exemple chez des patients traités par alitrétinoïne

Camille Correia da Silva

## ► To cite this version:

Camille Correia da Silva. La qualité de vie chez les patients souffrant d'eczéma chronique sévère des mains : exemple chez des patients traités par alitrétinoïne. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01373767

**HAL Id: dumas-01373767**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01373767>**

Submitted on 29 Sep 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 23/10/2015

Par Camille CORREIA DA SILVA

**TITRE :**

La qualité de vie chez les patients souffrant d'eczéma chronique sévère des mains :  
Exemple chez des patients traités par alitrétinoïne

**DIRECTEUR DE RECHERCHE :** Céline AUBIN

**JURY**

Président Catherine DEMAILLY-MULLIE

Membres Valérie GRAS  
Pascal SONNET

Thèse n°

## REMERCIEMENTS

Je tenais tout d'abord à remercier mon maître de stage et directeur de thèse, Céline Aubin, pour m'avoir permis d'intégrer le département de pharmaco-épidémiologie de GSK. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir offert l'opportunité de réaliser ce travail de pharmaco-épidémiologie.

Je remercie particulièrement Gaëlle Nachbaur pour son aide précieuse en statistiques, ainsi qu'Alice Raillard. Merci à Rana Maroun pour son aide lors de la manipulation du logiciel SAS. Merci à Alina Gruber et Bruno Halioua pour leur collaboration et le comité scientifique de l'étude post-inscription pour leurs précieuses orientations sur ces analyses post-hoc. J'aimerais également exprimer ma reconnaissance envers l'équipe PEPIMME pour leur accueil chaleureux au sein de ce département.

Je remercie l'ensemble du corps enseignant de l'Université de Picardie Jules Verne, pour m'avoir formée et m'avoir permis de devenir pharmacien. Merci à Catherine Demailly et Pascal Sonnet, membres de mon jury de thèse et responsables de la filière industrie.

Valérie Gras a accepté de faire partie de ce jury de thèse, je lui en suis très reconnaissante.

Mes pensées vont également vers mon frère, qui m'a donné envie de réussir mes études. Merci à mes parents pour leur soutien et leur exigence tout au long de ma scolarité afin que je donne toujours le meilleur de moi-même. Je remercie également ma sœur pour sa joie de vivre et son énergie continuelles. Merci aussi à mes grands-parents et mes cousines pour leur soutien dans cette phase finale de mes études.

Merci à Justine Pourchayre, pour m'avoir appris (sans le savoir) à être plus organisée et surtout pour tous les bons moments passés. Enfin, merci à Stephen Audibert, Annabelle Mollet, Emilie Patras De Campaigno, Romain Rogissart, Andréa Charbel pour être de si bons amis.

## SOMMAIRE

Remerciements .....	2
Sommaire .....	3
Liste des abréviations .....	5
Liste des figures .....	6
Liste des tableaux .....	7
Introduction .....	8
1. L'eczéma chronique sévère des mains .....	9
1.1. Définition et formes cliniques .....	9
1.2. Méthodes d'évaluation de la sévérité de l'ECM .....	12
1.3. Prise en charge actuelle .....	15
1.3.1. Traitements topiques .....	15
1.3.2. Photothérapie localisée .....	17
1.3.3. Traitements systémiques .....	17
1.3.4. Les mesures de protection des mains .....	19
1.3.5. Education thérapeutique .....	20
2. La qualité de vie chez les patients souffrant d'eczéma des mains .....	22
2.1. Définition de la qualité de vie liée à la santé .....	22
2.2. Méthodes d'évaluation de la qualité de vie .....	22
2.3. Etat actuel des connaissances .....	24
3. Analyses post-hoc des données d'une étude post-inscription concernant l'alitréinoïne ..	27
3.1. Contexte .....	27
3.2. Objectifs .....	28
3.3. Méthode .....	29
3.3.1. Plan expérimental .....	29
3.3.2. Critères d'évaluation .....	29
3.3.3. Population étudiée .....	30
3.3.4. Données sélectionnées .....	32
3.3.5. Définition de l'exposition .....	32
3.3.6. Variables calculées .....	33
3.3.7. Méthodologie statistique .....	34
3.3.8. Analyses statistiques .....	35
3.4. Résultats .....	36

3.4.1.	Analyse de la population selon le sexe.....	37
3.4.2.	Analyse des troubles du sommeil.....	52
3.4.3.	Analyse des dysfonctionnements sexuels .....	54
3.5.	Discussion.....	55
4.	Conclusion.....	58
5.	Références bibliographiques .....	59
	Annexes.....	62

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
CT	Commission de la Transparence
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DM	Données Manquantes
DS	Dysfonctionnements Sexuels
ECM	Eczéma Chronique des Mains
ECSM	Eczéma Chronique Sévère des Mains
EQ-5D	Euroqol – 5 Dimensions
ET	Ecart-Type
ETP	Education Thérapeutique du Patient
HAS	Haute Autorité de Santé
HECSI	Hand Eczema Severity Index
IMC	Indice de Masse Corporelle
mTLSS	Modified Total Lesion Symptom Score
NS	Non Significatif
OHSI	Osnabrück Hand Eczema Severity Index
PGA	Physician Global Assessment
QDV	Qualité De Vie
SF-36	Short Form – 36 items
TDS	Troubles Du Sommeil

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Forme hyperkératosique et fissurée (5) .....	9
Figure 2 : Acropulpite (5).....	10
Figure 3 : Aspect de dishydrose (4) .....	10
Figure 4 : Etapes de la démarche d'éducation thérapeutique.....	21
Figure 5 : Répartition du sexe dans la population à l'inclusion (n=394).....	37
Figure 6 : Répartition du sexe dans la population à fin de traitement (n=279).....	44
Figure 7 : Proportion de troubles du sommeil selon la rémission et selon le sexe.....	53
Figure 8 : Proportion de dysfonctionnements sexuels selon la rémission et selon le sexe .....	54

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Classification des sous-groupes d'eczéma des mains selon Diepgen TL. ....	11
Tableau 2 : Score clinique de sévérité HECSI .....	12
Tableau 3 : Score clinique de sévérité PGA .....	13
Tableau 4 : Score clinique de sévérité mTLSS .....	14
Tableau 5 : Interprétation des scores du Skindex, selon Prinsen et selon Nijsten .....	24
Tableau 6 : Données incluses dans les analyses post-hoc .....	32
Tableau 7 : Effectifs des populations retenues .....	36
Tableau 8 : Caractéristiques sociodémographiques des patients à l'inclusion (n=394).....	38
Tableau 9 : Profession actuelle et situation professionnelle des patients selon le sexe (n=394) .....	39
Tableau 10 : Etiologie professionnelle et réorientation professionnelle suscitée par l'eczéma, chez les patients en activité professionnelle (n=282).....	39
Tableau 11 : Phénotype ou forme clinique de l'eczéma des mains (n=394).....	40
Tableau 12 : Ancienneté de l'eczéma et durée de l'épisode actuel (n=394).....	40
Tableau 13 : Sévérité de l'ECM selon le score PGA, à l'inclusion (n=394) .....	41
Tableau 14 : Sévérité de l'ECM selon le score mTLSS, à l'inclusion (n=394).....	41
Tableau 15 : Scores de qualité de vie du SKINDEX des patients ayant complété toutes les questions, à l'inclusion (n=328) .....	42
Tableau 16 : Retentissement de l'ECM à l'inclusion (n=394).....	43
Tableau 17 : Durée de la première cure par Toctino <sup>®</sup> , selon le sexe (n=279) .....	45
Tableau 18 : Sévérité de l'ECM selon le score PGA, en fin de traitement (n=279).....	46
Tableau 19 : Sévérité de l'ECM selon le score mTLSS, en fin de traitement (n=279).....	46
Tableau 20 : Scores de qualité de vie du SKINDEX des patients ayant complété toutes les questions, en fin de traitement (n=226) .....	47
Tableau 21 : Retentissement de l'ECM à fin de traitement (n=279) .....	48
Tableau 22 : Evolution des scores SKINDEX selon le sexe (n=279). .....	50
Tableau 23 : Evolution des scores de retentissement selon le sexe (n=279).....	51
Tableau 24 : Proportion de troubles du sommeil chez les hommes et les femmes, à l'inclusion et en fin de traitement.....	52
Tableau 25 : Proportion de dysfonctionnements sexuels chez les hommes et les femmes, à l'inclusion et en fin de traitement.....	54

## INTRODUCTION

L'eczéma est la plus fréquente des dermatoses localisées au niveau des mains, avec une incidence annuelle estimée à 5,5 pour 1 000 personnes-années en 2003. La proportion d'eczéma chronique sévère des mains est estimée entre 5 et 7% chez les patients souffrant d'eczéma des mains, dont 2-4% résistent à un traitement local. Souvent récidivante, cette maladie a un mauvais pronostic et également des conséquences socio-économiques importantes, souvent sous-estimées. En effet, près de 15% des cas d'eczéma des mains aboutissent à un arrêt de travail, ce qui a des répercussions économiques considérables en termes de coûts médicaux directs et indirects. Dans la plupart des études, la prévalence de l'eczéma des mains est plus importante chez les femmes que chez les hommes et cela s'expliquerait par les facteurs environnementaux plutôt que par les facteurs génétiques (1-3).

Ainsi, l'objectif de cette thèse a été d'effectuer un état des lieux des connaissances sur la qualité de vie des patients atteints d'eczéma des mains, et d'apporter de nouvelles perspectives quant à l'évolution de la qualité de vie des patients traités par un rétinoïde, arrivé sur le marché en 2008.

## 1. L'ECZEMA CHRONIQUE SEVERE DES MAINS

### 1.1. DEFINITION ET FORMES CLINIQUES

L'eczéma des mains est une dermatose inflammatoire non infectieuse localisée au niveau des mains, considérée comme chronique lorsque les lésions persistent pendant plus de 3 mois et/ou lorsque plus de 2 récurrences par an surviennent malgré un traitement dermatologique adéquat chez un patient observant. L'évaluation de la sévérité de l'eczéma chronique des mains (ECM) s'effectue souvent en pratique clinique par un faisceau d'arguments incluant les manifestations cliniques, l'ancienneté de la maladie, la durée et la fréquence des poussées, les traitements antérieurs (nombre de cures, efficacité, causes d'arrêt, effets indésirables) ainsi que l'impact de l'ECM sur la qualité de vie (QDV) ou encore sur la vie sociale, personnelle et professionnelle (arrêts de travail, reconversion professionnelle) (1).

Les formes cliniques sont variées et la sévérité des lésions varie dans le temps chez un même patient (4).

La **forme hyperkératosique** se localise au niveau des paumes pouvant s'étendre jusqu'aux doigts. Elle se présente sous forme de zones de desquamation bien délimitées accompagnées de fissures douloureuses. Les plaques d'hyperkératose sont souvent symétriques et les poussées vésiculeuses sont absentes (Figure 1).



Figure 1 : Forme hyperkératosique et fissurée (5)

**L'acropulpite** est une atteinte des pulpes de certains ou de tous les doigts. La peau des pulpes est sèche et craquelée. A un stade plus avancé, il existe des fissures douloureuses et parfois une disparition des dermatoglyphes. Elle se développe principalement sur le pouce, l'index ou le majeur (Figure 2).



Figure 2 : Acropulpite (5)

La **forme dishydrosiforme** (ou vésiculeuse) se caractérise par la présence de vésicules sur la paume des mains et souvent entre les doigts. Ces vésicules prurigineuses évoluent rapidement vers un aspect suintant et douloureux. Des épisodes de surinfections sont possibles prenant un aspect pustuleux, inflammatoire et douloureux. Un prurit sévère y est très souvent associé. (Figure 3).



Figure 3 : Aspect de dishydrose (4)

Il existe encore d'autres formes cliniques comme la **dermite des mains nummulaire**, qui se présente sous forme de petites papules, ou plaques d'eczéma avec des limites nettes en forme de pièce de monnaie. Le dos des mains et les extrémités sont souvent touchés et les plaques récidivent habituellement sur les mêmes zones. Il existe également la **dermatite desquamative en aires**, totalement bénigne, qui se présente sous forme d'ilots desquamatifs arrondis de la paume des mains sans vésicules associées ni prurit.

Malgré une absence de consensus concernant la classification des différents types d'eczéma, Diepgen TL. a classé l'eczéma des mains en cinq sous-groupes (1) :

Tableau 1 : Classification des sous-groupes d'eczéma des mains selon Diepgen TL.

Forme clinique	Terrain	Signes cliniques	Topographie	Etiopathogénie
Eczéma de contact allergique	Prédominance masculine	<i>Formes aiguës</i> Erythème <sup>a</sup> Vésicules Prurit intense	Paumes Doigts Pulpes	Allergie de contact type IV Epidermotests
		<i>Formes chroniques</i> Infiltration Hyperkératose <sup>b</sup> Fissures		
Dermite d'irritation	Prédominance féminine	<i>Formes aiguës</i> Erythème Œdèmes	Dos des mains Doigts Pulpes Paume	Contacts répétés avec agents irritants ou frottements réguliers Facteurs constitutionnels possibles (atopie, hyperhidrose)
		<i>Formes chroniques</i> Desquamation Hyperkératose Fissures		
Dyshidrose	Prédominance masculine	Vésicules Hyperkératose	Paumes Doigts (faces latérales)	Mal connue Facteurs climatiques (chaleur, transpiration)
Hyperkératose	Sujets âgés	Desquamation Hyperkératose Fissures	Paumes Doigts	Mal connue
Dermite atopique	Sujets jeunes	Erythème Vésicules Infiltration Desquamation Aspect nummulaire possible	Paumes Doigts Pulpes Dos des mains Lésions à distance des mains	Dermatite atopique Autres manifestations d'atopie

<sup>a</sup>Rougeurs plus ou moins intenses.

<sup>b</sup>Peau épaissie, peu érythémateuse.

Par ailleurs, l'eczéma est souvent d'origine multifactorielle et les facteurs déclenchants ou aggravants la maladie peuvent être endogènes ou exogènes :

- Facteurs endogènes
  - Atopie c'est-à-dire la prédisposition génétique à développer des manifestations d'hypersensibilité,
  - Anomalies constitutionnelles de la fonction barrière cutanée.

- Facteurs exogènes
  - o Irritations : chimiques, mécaniques, froid, macération (sudation),
  - o Allergie de contact : allergènes identifiés par des patchs-tests.

Il est difficile d'estimer la fréquence de survenue d'eczéma à cause de ces facteurs aggravants car l'étiologie de la maladie est souvent inconnue. Cela rend la prise en charge et la classification compliquées (5). Cependant, il est connu que certains métiers comme les coiffeurs, les professionnels de santé, les agents d'entretien, les cuisiniers sont plus à risque de développer un eczéma des mains car ils sont fréquemment exposés aux facteurs extrinsèques déclenchants de l'eczéma (2).

## 1.2. METHODES D'EVALUATION DE LA SEVERITE DE L'ECM

Quatre scores cliniques permettent d'évaluer la sévérité de l'ECM : le score HECSI (Hand ECzéma Severity Index), le score PGA (Physician's Global Assessment), le score mTLSS (modified Total Lesion Syndrome Score), et le score OHSI (Osnabrück Hand Eczema Severity Index).

Le **score HECSI** est une évaluation objective incluant l'extension et l'intensité de la maladie. La main est divisée en cinq aires (pulpes, doigts exceptés les pulpes, la paume, le dos de la main et le poignet) et pour chaque aire, l'intensité de six signes cliniques est graduée de 0 à 3 (érythème, infiltration, vésicules, fissures, desquamation et œdème). Le score HECSI varie de 0 à un score maximal de sévérité de 360 sur les deux mains (4) (Tableau 2).

Tableau 2 : Score clinique de sévérité HECSI

Signes cliniques	Pulpes	Doigts	Paume des mains	Dos des mains	Poignets
Erythème (E)					
Infiltration (I)					
Vésicules (V)					
Fissures (F)					
Desquamation (D)					
Œdème (O)					
Somme (E+I+V+F+D+O)					
Extension (Ex)					
<b>Score total HECSI</b>	<b>Somme x Ex + Somme x Ex + Somme x Ex + Somme x Ex + Somme x Ex</b>				

Le **score PGA** est un système permettant de grader l'eczéma des mains de sain à sévère, selon 5 niveaux, par une évaluation globale de l'intensité des symptômes et de l'extension des lésions (4) (Tableau 3).

Tableau 3 : Score clinique de sévérité PGA

<b>Critères de sévérité</b>	<b>Symptômes</b>	<b>Intensité</b>	<b>Surface concernée</b>
Sévère <input type="checkbox"/>	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichénification  Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Au moins un signe : modéré ou sévère  Au moins un signe : sévère	> 30% de la surface de la main affectée
Modéré <input type="checkbox"/>	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichénification  Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Au moins un signe : faible ou modéré  Au moins un signe : modéré	10 à 30% de la surface de la main affectée
Faible <input type="checkbox"/>	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichénification  Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Au moins un signe : faible  Au moins un signe : faible	< 10% de la surface de la main affectée
Quasiment sain <input type="checkbox"/>	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichénification  Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Au moins un signe : faible  Absents	< 10% de la surface de la main affectée
Sain <input type="checkbox"/>	Érythème, desquamation, hyperkératose, lichénification  Vésicules, œdèmes, fissures Prurit et douleurs	Absents  Absents	Pas de surface concernée

Aussi, le **score mTLSS** est une échelle évaluant sept signes ou symptômes de l'eczéma des mains, selon quatre niveaux de graduations. Le score mTLSS correspond à la somme des sept sous-scores (de 0 à 21)(4) (Tableau 4).

Tableau 4 : Score clinique de sévérité mTLSS

Paramètres	Description du degré de gravité
Erythème	0 = absent 1 = léger érythème 2 = rougeurs 3 = rougeurs profondes intenses
Desquamation	0 = absent 1 = légère sur zones limitées, squames fines 2 = sur zone(s) étendue(s), squames plus dures 3 = couvrant plus de 30 % de la main, avec squames dures et épaisses
Lichénification/ hyperkératose	0 = absent 1 = léger épaissement avec aggravation sur zones limitées 2 = épaissement palpable sur zone(s) étendue(s), 3 = épaissement prononcé sur zone(s) étendue(s) avec exagération des marques cutanées normales
Vésicules	0 = absent 1 = vésicules éparses jusqu'à 10% de la main, sans érosion 2 = vésicules éparses ou en grappes touchant jusqu'à 30% de la main, sans érosion visible 3 = densité élevée de vésicules touchant de larges zones, avec érosion
Œdèmes	0 = absent 1 = gonflement dermique < 10 % de la surface des mains 2 = gonflement dermique >10 % de la surface des mains 3 = gonflement dermique avec durcissement cutané sur zone(s) étendue(s)
Fissures	0 = absent 1 = peau fissurée sur une petite zone de la main 2 = peau fissurée touchant de multiples zones de la main, douloureuse 3 = une ou plusieurs fissures profondes, provoquant saignement ou douleur aiguë
Prurit/douleurs	0 = absent 1 = occasionnel, léger inconfort quelques fois par jour 2 = intermittent, cause d'inconfort plusieurs fois par jour 3 = persistant ou troublant le sommeil

Enfin, le **score OHSI** est également un score clinique graduant six signes morphologiques (érythème, desquamation, papules, vésicules, infiltration et fissures) en fonction de leur extension, excepté pour les fissures qui sont gradées selon leur intensité. Le score varie de 0 à 18 (4).

Il existe également un guide photographique, validé par un panel d'experts, pour évaluer la sévérité morphologique de l'eczéma des mains. Le guide grade l'eczéma des mains en cinq degrés de sévérité : sain, presque sain, modéré, sévère et très sévère (6).

### **1.3. PRISE EN CHARGE ACTUELLE**

Il n'existe actuellement pas de recommandations françaises officielles sur la prise en charge de l'ECM, mais plutôt des recommandations d'experts dermatologues retrouvées dans la littérature, et basées sur leurs expériences. La Commission de la Transparence (CT) a précisé la stratégie thérapeutique de l'eczéma chronique des mains à l'occasion de l'examen des spécialités Toctino<sup>®</sup> :

*« Le traitement est essentiellement local par dermocorticoïdes puissants associés à des émoullients. Il est habituellement intermittent et au long cours. En cas de mise en évidence d'allergènes et d'irritants impliqués dans cet eczéma, l'éviction et le contrôle de l'environnement sont, dans la mesure du possible, réalisés.*

*En cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indication aux dermocorticoïdes puissants, peu d'alternatives sont possibles (photothérapie ou une PUVAthérapie). Des spécialités sont utilisées en dehors des indications de l'AMM (rétinoïdes, calcipotriol, immunosuppresseurs). Les antihistaminiques par voie systémique peuvent être utilisés occasionnellement afin de réduire les démangeaisons. Les antibiotiques ne se justifient qu'en cas de surinfection avérée » (7).*

La prise en charge thérapeutique de l'ECM est une prise en charge globale incluant la mise en place de mesures de protection, la limitation des facteurs aggravants et les traitements spécifiques locaux ou généraux. Les objectifs des traitements sont communs et indépendants de la forme clinique. Leur but est de contrôler les symptômes et de réduire la fréquence et l'intensité des poussées.

#### **1.3.1. Traitements topiques**

##### **1.3.1.1. Dermocorticoïdes**

Bien qu'il existe peu d'études évaluant leur efficacité et leur sécurité d'emploi dans l'indication de l'eczéma des mains, les dermocorticoïdes cités dans ce paragraphe sont le

traitement de première intention de l'ECM recommandés par la Haute Autorité de Santé (HAS) (7).

Lors de la phase d'attaque, ils sont appliqués une fois par jour sur l'ensemble des lésions jusqu'à obtention d'une rémission complète. Puis, lors de la phase d'entretien, ils peuvent être appliqués 2 à 3 fois par semaine pour réduire le risque de récurrence.

#### *Principales spécialités disponibles*

Corticoïdes d'activité forte :

- Fluocinolone (Synalar<sup>®</sup>) (8)
- Fluticasone (Flixovate<sup>®</sup>) (9)
- Bétaméthasone (Betneval<sup>®</sup>, Diprosone<sup>®</sup>) (10,11)
- Hydrocortisone (Locoïd<sup>®</sup>) (12)
- Diflucortolone (Nerisone<sup>®</sup>) (13)

Corticoïde d'activité très forte :

- Clobetasol (Dermoval<sup>®</sup>) (14).

#### *Données cliniques*

Il n'existe pas de données d'études cliniques de dermocorticoïdes dans l'indication de l'eczéma des mains. Lors de l'utilisation au long cours, des atrophies cutanées ont été observées mais réversibles à l'arrêt du traitement. L'application de dermocorticoïdes doit toujours être associée à l'utilisation pluriquotidienne d'émollients afin de restaurer la barrière cutanée.

##### 1.3.1.2. Tacrolimus (Protopic<sup>®</sup>)

Le tacrolimus est un immunomodulateur topique indiqué chez l'adulte et l'enfant de 2 ans et plus dans le traitement des poussées de dermatite atopique modérée à sévère, en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels tels que les dermocorticoïdes. Le tacrolimus est cependant utilisé, hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), en pratique clinique pour traiter l'ECM (15).

#### *Données cliniques*

Il n'existe pas de données cliniques dans l'indication de l'ECM. Dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère, le tacrolimus a fait ses preuves à raison de 2 applications de pommade par jour pendant au moins 7 jours. Le nombre de poussées nécessitant une intervention thérapeutique a été plus faible chez les patients traités par

tacrolimus que par placebo chez l'adulte (1,0 *versus* 5,3, soit une différence de -3,1 poussées [-4,7 ; -1,9]) et chez l'enfant (1,0 *versus* 2,9 soit une différence de -1,1 poussée [-2,1 ; -0,3]) (15).

Dans le groupe tacrolimus, les manifestations suivantes ont été observées : impétigo chez l'enfant, infections au site d'application. Il existe également des risques à long terme mal connus, notamment des risques carcinogènes, à cause de la durée maximale des études cliniques qui est de 12 mois (15).

### **1.3.2. Photothérapie localisée**

La photothérapie est indiquée dans le psoriasis et la dermatite atopique, et peut-être utilisée en deuxième ligne thérapeutique dans l'eczéma des mains après un échec des traitements topiques. Il existe deux techniques de photothérapie : la photothérapie UVB et la PUVAthérapie qui ont des effets immunomodulateurs locaux (16).

Il existe différentes techniques de PUVAthérapie : soit par prise orale de 8-méthoxypsoralène (8-MOP), soit par application d'un gel de 8-MOP. La comparaison des différentes techniques est difficile mais globalement, la PUVAthérapie permet d'obtenir une amélioration clinique significative dans l'ECM (17).

La photothérapie est un traitement contraignant nécessitant généralement deux à trois séances par semaine pendant environ dix semaines pour obtenir un résultat thérapeutique. Les réactions secondaires de ce traitement sont les réactions phototoxiques lors de la prise de psoralène et, sur le long terme, le risque carcinogène.

### **1.3.3. Traitements systémiques**

#### **1.3.3.1. Alitrétinoïne**

Depuis 2008, l'alitrétinoïne (Toctino<sup>®</sup>) est indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains (ECSM) , ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants (7).

#### *Mécanisme d'action*

L'alitrétinoïne est un rétinoïde dérivé de la vitamine A. C'est un panagoniste physiologique des récepteurs aux rétinoïdes se liant à la fois aux récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque (RARs) et aux récepteurs nucléaires de l'acide réxinoïque (RXRs). La

fixation et l'activation de ces différents récepteurs expliqueraient les propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices de l'alitrétinoïne par un mécanisme d'action encore indéterminé (18).

#### *Données cliniques*

L'alitrétinoïne 10 ou 30 mg est administrée une fois par jour, initialement pendant 12 semaines, durée éventuellement prolongée à 24 semaines en cas de réponse insuffisante.

Dans une étude randomisée en double aveugle alitrétinoïne *versus* placebo, l'alitrétinoïne a été significativement plus efficace que le placebo sur la proportion de patients répondeurs (mains saines ou presque saines selon le PGA) au traitement (7).

#### *Effets indésirables et précautions d'emploi*

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont les céphalées, notamment en début de traitement, et plus rarement des bouffées vasomotrices et une sécheresse cutanée (7). Dans le Plan de Gestion des Risques (PGR) de la spécialité, le laboratoire pharmaceutique a mis en garde sur des risques de troubles du métabolisme et de la fonction thyroïdienne, de photosensibilité (effet indésirable communs aux autres molécules de la classe des rétinoïdes) et de troubles oculaires. La prise d'alitrétinoïne s'accompagne également d'un risque élevé de tératogénicité, d'où la nécessité de mise en place d'un programme de prévention de grossesse chez toutes les femmes en âge de procréer (19).

#### 1.3.3.2. Ciclosporine

Des agents immunosuppresseurs comme la ciclosporine sont utilisés hors AMM dans l'ECM, par analogie avec la dermatite atopique où ils ont fait la preuve de leur efficacité (20).

#### *Données cliniques*

Dans le traitement de la dermatite atopique, la ciclosporine à la dose de 3 mg/kg/jour a été comparée plusieurs fois à un dermocorticoïde (diproprionate de bétaméthasone) : une amélioration clinique (21) et une amélioration de la qualité de vie (22) similaires ont été retrouvées. Une rémission prolongée à un an a également été rapportée (23).

Les effets indésirables les plus fréquents de la ciclosporine sont des problèmes rénaux, hypertension artérielle, maux de tête, croissance excessive des poils sur le corps et le visage et hyperlipidémie (20).

D'autres agents immunosuppresseurs ont été utilisés de façon plus anecdotique dans l'eczéma des mains notamment l'azathioprine, le mycophénolate mofetil et le méthotrexate mais il n'existe pas d'études randomisées permettant de prouver leur efficacité et tolérance dans cette indication spécifique.

#### **1.3.4. Les mesures de protection des mains**

Les mesures de protection des mains ont pour objectif de minimiser l'impact des facteurs aggravants (24) :

- Concernant le lavage de mains, limiter le nombre de lavage quotidien est conseillé (moins de dix par jour). Des techniques de lavage doivent également être conseillées comme utiliser de l'eau tiède, utiliser un produit lavant surgras sans savon, sans parfum et sans conservateur potentiellement allergisant, bien se rincer les mains pour ne pas laisser de résidus de savon, se sécher les mains minutieusement par tamponnement avec du papier jetable sans oublier les espaces interdigitaux ;

- Eviter les allergènes lorsque la sensibilisation à une substance a été confirmée par des patchs-tests ;

- Limiter le contact avec les irritants chimiques comme les détergents, les solvants, le produit vaisselle, les teintures et solutions capillaires. Il est également préférable de ne porter ni bague ni bracelet ;

- Limiter les facteurs irritants mécaniques c'est-à-dire les gestes de frottement répétés, de grattage ou encore arrachage des squames.

Certains produits permettent également de protéger les mains, en complément d'autres traitements médicaux (24) :

- Emollients riches en lipides à appliquer plusieurs fois par jour afin de restaurer la barrière cutanée et de prévenir les dermites d'irritation.

- Les solutions hydroalcooliques, notamment pour les professionnels de santé, de l'industrie agro-alimentaire et de la restauration où les règles d'hygiène sont strictes.

Enfin, le port de gants est indiqué lors de chaque geste en milieu humide, lors des activités domestiques, professionnelles ou de loisirs, lors de toute manipulation de produits irritants chimiques et pour éviter les expositions importantes aux frottements. Cependant, la durée de port des gants ne doit pas dépasser les dix minutes sinon, des gants de coton doivent être portés sous les gants afin d'éviter tout phénomène de macération.

### 1.3.5. Education thérapeutique

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'éducation thérapeutique du patient (ETP) a pour but d'aider les patients à acquérir les compétences nécessaires pour gérer au mieux leur vie quotidienne avec leur maladie chronique. C'est un travail continu, intégré dans les soins et centré sur le patient. Le soignant transmet ses compétences au patient afin qu'il devienne progressivement indépendant et responsable de l'amélioration de sa maladie. L'ETP implique des activités de sensibilisation, d'information, d'apprentissage de l'autogestion et de soutien psychologique. La HAS a élaboré un guide de recommandations pour aider à la mise en place d'un programme personnalisé d'éducation thérapeutique : chaque programme doit être effectué par un groupe multidisciplinaire (dermatologues, dermato-allergologues, infirmières, psychologues, parfois conseiller médical en environnement intérieur et médecin du travail) et être basé sur des données scientifiques existantes, sur l'expérience des patients et de leurs proches (25).

Selon JF d'Ivernois et R Gagnayre, un programme d'ETP doit s'articuler en quatre étapes :

→ *Etape 1* : Un diagnostic éducatif est effectué lors d'une consultation individuelle visant à identifier les besoins éducatifs du patient. Cette première étape aboutit à un « contrat éducatif » entre le soignant et le patient correspondant à un accord sur les objectifs éducatifs à acquérir.

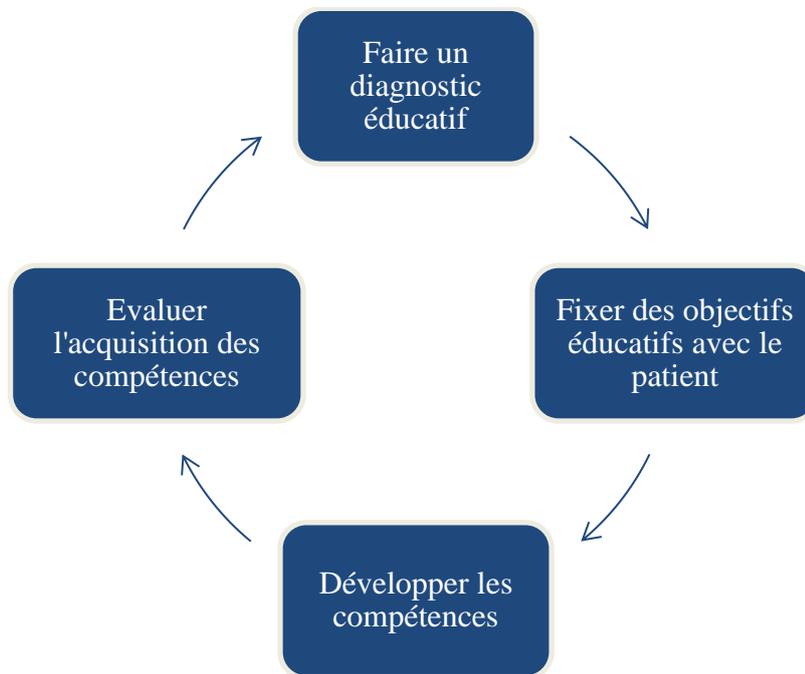
→ *Etape 2* : Des séances collectives sont animées par un médecin et une infirmière qui forment les patients sur sa maladie, ses facteurs aggravants et ses traitements. Les modules de cette séance sont proches du programme de protection des mains décrit dans le paragraphe précédent, avec des ateliers pratiques et des mises en situation. La thématique des traitements locaux peut également être abordée afin de savoir quel traitement appliquer et comment l'appliquer, en fonction des signes observés. Un deuxième atelier (facultatif) collectif est organisé pour discuter du vécu et du ressenti des patients.

→ *Etape 3* : Trois mois après les ateliers collectifs, une consultation de synthèse du programme a lieu pour valider les acquis.

→ *Etape 4* : Un an plus tard, une dernière évaluation sur les compétences acquises au cours du programme d'ETP a lieu lors d'une consultation médicale.

Les 4 étapes de l'ETP sont résumées dans la Figure 4 :

Figure 4 : Etapes de la démarche d'éducation thérapeutique



**En résumé, l'eczéma des mains est une maladie souvent récidivante pour laquelle les solutions thérapeutiques sont en cours d'évolution. Seuls les dermocorticoïdes et l'alitrétinoïne possèdent une indication pour le traitement de cette maladie : les dermocorticoïdes en première intention, puis l'alitrétinoïne en seconde intention pour les formes sévères chroniques. Les autres molécules sont utilisées en dehors de leur AMM, l'éducation thérapeutique et les mesures de protection des mains sont recommandées en complément d'émollients et d'un traitement pharmacologique pour améliorer les symptômes.**

## **2. LA QUALITE DE VIE CHEZ LES PATIENTS SOUFFRANT D'ECZEMA DES MAINS**

### **2.1. DEFINITION DE LA QUALITE DE VIE LIEE A LA SANTE**

En 1948, l'OMS a défini la santé comme un « *état complet de bien-être physique, mental et social* » et a précisé qu'elle ne consistait pas seulement en une absence de maladie ou d'invalidité. Cela implique donc de prendre en compte la qualité de vie des patients liée à leur état de santé. C'est en 1999 que l'OMS a défini la qualité de vie (QDV) comme « *la façon dont les individus perçoivent leur position dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels ils vivent en relation avec leurs buts, leurs attentes, leurs normes et préoccupations* ». Ce concept comprend la santé physique d'une personne, son état psychologique, son degré d'indépendance, ses relations sociales, ses convictions personnelles et sa relation avec des éléments importants comme l'environnement social et culturel. Tous ces éléments amènent à penser que l'évaluation de la QDV est subjective mais des questionnaires ont été construits afin de rendre cette évaluation plus objective (26).

Certaines maladies, dont l'ECSM, peuvent entraîner un handicap physique et psycho-social important avec des répercussions sur la vie quotidienne, affective et socioprofessionnelle. Ce handicap conduit à une altération significative de la QDV des patients et se caractérise par une perte de l'estime de soi avec phobie sociale et retrait sur soi. Il peut s'associer également à un sentiment d'être stigmatisé, et à des éléments anxieux ou dépressifs (5).

### **2.2. METHODES D'EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE**

Les mesures de la QDV des patients sont obtenues à partir de réponses que fournissent des sujets à des questionnaires standardisés. Elles permettent de déterminer exactement le ressenti des patients face à leur maladie. Deux types d'échelles sont utilisés pour évaluer l'altération de la QDV chez les patients souffrant d'eczéma des mains (4,27).

D'une part, il existe des échelles génériques universelles à tous les contextes de pathologie et utilisables dans la population générale.

Le score **EQ-5D** (Euroqol – 5 Dimensions) est un questionnaire couvrant cinq dimensions : la mobilité, l'autonomie, les activités courantes, la douleur ou inconfort et l'anxiété ou dépression (Annexe 3). Chaque dimension a trois niveaux et l'index peut prendre une valeur graduée de 0 à 1 (1 correspondant à une meilleure QDV).

Le score **SF-36** (Short Form – 36 items) évalue aussi la QDV selon plusieurs dimensions : l'activité physique, limitations liées à la santé psychique, les douleurs physiques, santé générale, vitalité, fonctionnement ou bien-être social, limitations liées à la santé mentale, santé mentale, modification perçue de l'état de santé (Annexe 4). Pour chaque dimension, un score peut varier de 0 à 100, les scores tendant vers 100 indiquant une meilleure QDV. Ces questionnaires universels permettent des comparaisons de la QDV chez des patients dont l'état de santé est différent. En revanche, ils ne sont pas toujours adaptés aux domaines thérapeutiques dans lesquels ils sont utilisés.

D'autre part, des échelles génériques spécifiques aux maladies dermatologiques ont été développées.

Le questionnaire **DLQI** (Dermatology Life Quality Index) couvre six aspects de la vie quotidienne : symptômes et sentiments, activités quotidiennes, loisirs, travail, relations sociales, et traitements. Il est calculé en additionnant le score attribué à chacune des 10 questions du questionnaire (Annexe 1). Le DLQI peut alors prendre une valeur de 0 à 30, sachant que le score le plus élevé correspond à un impact plus élevé sur la QDV :

- 0-1 : aucun effet sur la QDV du patient
- 2-5 : léger effet sur la QDV du patient
- 6-10 : effet modéré sur la QDV du patient
- 11-20 : effet important sur la QDV du patient
- 21-30 : effet extrêmement important sur la QDV du patient.

Le questionnaire du **SKINDEX** (Annexe 2), composé de 30 questions, permet d’explorer trois dimensions de QDV :

- 10 questions se rapportent à la dimension Emotions.
- 7 questions se rapportent à la dimension Symptômes physiques.
- 12 questions se rapportent à la dimension Fonctionnement.
- 1 question utilisée uniquement pour calculer le score total.

Le score global est la moyenne des réponses à chaque question, rapporté en pourcentage, et l’impact en termes de QDV était d’autant plus important que le score est élevé. Concernant l’interprétation du score SKINDEX, elle est encore en discussion puisque Prinsen considère que l’impact sur la QDV est sévère à partir d’un SKINDEX total de 44%, mais Nijsten a fixé le seuil à 37% (Tableau 5) (28) :

Tableau 5 : Interprétation des scores du SKINDEX, selon Prinsen et selon Nijsten

Impact	Symptômes		Emotions		Fonctionnement		Score total	
	Prinsen	Nijsten	Prinsen	Nijsten	Prinsen	Nijsten	Prinsen	Nijsten
	<i>et al.</i>	<i>et al.</i>	<i>et al.</i>	<i>et al.</i>				
Très faible	-	< 3	-	< 5	-	< 3	-	< 5
Faible	≥ 39	> 4	≥ 24	> 6	≥ 21	> 4	≥ 25	> 6
Modéré	≥ 42	> 11	≥ 35	> 25	≥ 32	> 11	≥ 32	> 18
Sévère	≥ 52	> 25	≥ 39	> 50	≥ 37	> 33	≥ 44	> 37
Très sévère	-	> 50	-	-	-	-	-	-

Ces deux échelles, plus proches du jugement clinique, ont été construites pour être utilisées dans un contexte de maladies dermatologiques, ce qui les rend plus sensibles et plus spécifiques. Cependant, elles ne permettent pas de comparer des situations pathologiques différentes entre les patients.

### 2.3. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

L’impact de l’ECM sur la QDV est un aspect important de l’évaluation de la sévérité de la maladie. Une étude suédoise, publiée en 2009, a montré que les patients souffrant d’eczéma des mains avaient une moins bonne QDV que les patients non malades. Le questionnaire de l’EQ-5D a été envoyé à 57 009 habitants suédois de 18 à 64 ans ainsi qu’un questionnaire relatif à l’eczéma des mains. Parmi les patients ayant répondu à l’enquête (taux

de réponse de 58%), la proportion d'individus rapportant une altération de leur QDV était significativement plus importante chez les patients souffrant d'eczéma des mains que chez les patients avec des mains saines, et ceci était observé pour les cinq dimensions de l'EQ-5D (mobilité, autonomie, activités courantes, douleurs/gênes, anxiété/dépression). Chez les 2 457 patients souffrant d'eczéma des mains, l'index moyen de l'EQ-5D était de 0,782 [0,772 – 0,792] alors que chez les 22 790 patients ayant les mains saines, la moyenne était de 0,848 [0,845 – 0,851] ( $p < 0,001$ ). L'index EQ-5D est court, rapide et facile à compléter, il s'applique à tous les états de santé et cela a permis de pouvoir comparer les patients sains aux patients malades. Cependant, il ne tient pas compte des spécificités de l'eczéma. Une des questions à laquelle ne répond pas cette étude est alors celle des facteurs influençant l'altération de la QDV des patients souffrant d'eczéma des mains (29).

En 2008, une étude transversale européenne avait justement pour objectif d'évaluer l'influence de l'âge, du sexe et de la sévérité de l'eczéma des mains sur l'impact sur la QDV. Chez les 416 patients inclus, la sévérité de l'eczéma était mesurée avec le score HECSI et la QDV avec l'index DLQI. Une corrélation positive a été retrouvée entre la sévérité de la maladie et l'âge ( $p < 0,001$ ) et entre la qualité de vie et la sévérité de l'eczéma ( $p < 0,001$ ). Les hommes, atteints plus sévèrement que les femmes d'après les scores médians HECSI (20,5 (10,0-51,0) *versus* 14,5 (6,0-30,0),  $p < 0,025$ ), avaient une QDV comparable à celle des femmes puisque leurs scores médians DLQI n'étaient pas significativement différents 7,0 (3,0-14,0) *versus* 8,0 (4,0-13,0), ( $p = 0,406$ ). Finalement, la sévérité semblait augmenter l'impact de la maladie sur la QDV, mais l'influence du sexe restait incertaine car la sévérité de la maladie était différente selon le sexe (30).

En 2014, 306 patients ont été inclus dans une étude qui avait pour objectif d'observer les caractéristiques communes et les différences entre les hommes et les femmes souffrant d'eczéma des mains. Dans cette étude, la sévérité de l'eczéma était comparable chez les hommes et les femmes d'après les scores HECSI moyens (respectivement 46,0 (23,0-81,25) et 39,0 (18,0-72,5),  $p = 0,161$ ). En revanche, la QDV des femmes était plus altérée que celle des hommes, avec respectivement un score moyen DLQI de 7,38 ( $\pm 6,11$ ) et de 4,49 ( $\pm 3,76$ ) ( $p < 0,001$ ). Seule la dimension concernant les activités quotidiennes était impactée de la même manière selon le sexe (31).

Le questionnaire SF-36 peut également être utilisé pour évaluer les différences selon le sexe chez les patients souffrant d'eczéma des mains. En 2004, les auteurs d'une enquête suédoise

(N=100 avec 51 femmes et 49 hommes) ont conclu, par une analyse factorielle, que cet instrument était plus adapté que le DLQI pour détecter des différences selon le sexe, notamment pour mesurer l'impact de la maladie en termes de santé mentale. Dans cette étude, le questionnaire SF-36 montrait un impact de l'eczéma des mains plus important chez les femmes, alors que l'index DLQI ne donnait pas ce résultat, pour la même population d'étude. Ces deux instruments de mesure avaient une grande corrélation pour les dimensions santé physique, mais moins pour les dimensions santé mentale (32). Plus tard (en 2011), l'index SF-36 a été utilisé pour évaluer l'impact sur la QDV de l'eczéma des mains. Dans une population de 4 875 suédois, la prévalence de l'eczéma des mains était de 7,5% par an. Chez ces patients, toutes les dimensions du score SF-36 étaient affectées, notamment la santé générale et les dimensions liées à la santé mentale. Le niveau d'éducation, le statut marital, le revenu mensuel et la commune d'habitation n'ont pas montré leur influence sur la QDV des patients. L'eczéma des mains était plus fréquent chez les femmes que chez les hommes, et également plus fréquent chez les personnes de moins de 65 ans (33). Finalement, la plupart des études concernent l'eczéma des mains mais pas l'ECM alors que l'impact sur la vie quotidienne est probablement variable selon la chronicité et la sévérité de la maladie.

**Bien que Diepgen n'ait pas intégré la qualité de vie dans la définition de la sévérité de l'eczéma des mains, il est important de considérer le ressenti des patients face à leur maladie. Des questionnaires de qualité de vie ont été développés depuis quelques années pour quantifier ce ressenti et ils sont utilisés, entre autre, pour rechercher des facteurs influençant une altération de la qualité de vie. Les différentes études et les différents instruments n'amènent pas toujours au même résultat, comme par exemple l'influence du sexe dans l'altération de la qualité de vie, donc le choix de l'outil doit être basé sur la connaissance de celui-ci, et également sur l'objectif de l'étude. Dans la littérature, le score SKINDEX a rarement été utilisé pour évaluer la qualité de vie des patients souffrant d'eczéma chronique des mains, et il est pourtant utilisé régulièrement par les dermatologues (27).**

### **3. ANALYSES POST-HOC DES DONNEES D'UNE ETUDE POST-INSCRIPTION CONCERNANT L'ALITREINOÏNE**

#### **3.1. CONTEXTE**

La CT, dans son avis rendu le 29 avril 2009 concernant la spécialité Toctino<sup>®</sup>, a demandé la mise en place d'une étude post-inscription pour surveiller l'usage, l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'alitrétinoïne (Toctino<sup>®</sup>). Elle souhaitait disposer de résultats d'une étude de suivi à long terme des patients atteints d'ECSM et traités par Toctino<sup>®</sup>. Les objectifs de cette étude étaient de documenter, en situation réelle :

- les caractéristiques des patients traités : sexe, âge, catégorie socioprofessionnelle, histoire de la maladie, origine professionnelle ou non de l'eczéma, type d'eczéma, sévérité (scores mTLSS et PGA), localisations associées, fréquence et évolution des poussées au regard des traitements, traitements antérieurs y compris la photothérapie, règles d'hygiène de vie ;
- les conditions d'utilisation de cette spécialité : posologie, fréquence et durée du traitement, traitements associés, règles d'hygiène de vie ;
- les conditions de surveillance du traitement en particulier vis à vis d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer ;
- l'impact du traitement sur la morbidité, la QDV et le retentissement social et/ou professionnel de ces lésions ;
- la fréquence des arrêts de traitement et leur motif. L'impact de la tolérance sur le maintien du traitement.

Cette étude a été mise en place en France par le laboratoire pharmaceutique commercialisant Toctino<sup>®</sup>, en collaboration avec un comité scientifique constitué de sept dermatologues. Elle s'est déroulée de novembre 2010 à décembre 2014, et des résultats intermédiaires ont été publiés sur le site de la HAS dans l'avis de la CT de Toctino<sup>®</sup> de 2014 (34). Le rapport d'étude final sera soumis à la HAS fin 2015.

Afin d'évaluer la QDV, le laboratoire, avec l'aide du comité scientifique, a fait le choix d'utiliser le score SKINDEX-France qui couvre les principaux domaines d'exploration de la QDV, et qui est plus sensible à la gravité de la maladie que les scores SF-36 et DLQI (35). Les scores SKINDEX-France obtenus lors de l'analyse intermédiaire de l'étude ont confirmé le caractère handicapant de la maladie puisqu'à leur inclusion, les patients avaient un score total moyen SKINDEX-France de  $48,4 \pm 18,2\%$ , montrant une altération sévère de la QDV (34). C'est dans ce contexte que les experts du comité scientifique ont souhaité approfondir la recherche

sur la QDV et se sont posés la question de l'influence du sexe sur l'altération de la QDV des patients souffrant d'eczéma chronique sévère des mains, en France. Les résultats des différents travaux de recherche ont bien montré l'influence de l'âge et de la sévérité de l'eczéma mais l'influence du sexe restait incertaine car les résultats variaient selon l'instrument utilisé. De plus, aucune donnée n'était disponible à partir de cohortes françaises. La variabilité de la sévérité de l'eczéma au sein des populations d'étude rendait également les groupes peu comparables, ce qui n'est pas le cas dans l'étude post-inscription puisqu'à l'inclusion, la sévérité de l'ECM est homogène au sein des 400 patients inclus.

Par ailleurs, deux questions du SKINDEX ont permis d'explorer l'impact de l'ECSM sur la qualité du sommeil et la sexualité des patients, deux aspects de la maladie encore jamais étudiés (27,36).

Les analyses post-hoc réalisées dans le cadre de cette thèse, et qui seront présentées le 12 décembre 2015 au congrès national des Journées Dermatologiques de Paris (JDP), ont été réalisées à partir de la base de données de l'étude post-inscription de Toctino®. Elles avaient pour objectif d'explorer les données de QDV recueillies lors de l'étude post-inscription.

### **3.2. OBJECTIFS**

L'objectif des analyses post-hoc était d'évaluer la QDV des patients souffrant d'ECSM à l'inclusion, puis de son évolution après un traitement par alitrétinoïne, à partir de la base de données de l'étude post-inscription demandée par la CT.

#### ***Objectif principal :***

– Comparer la QDV chez les hommes et chez les femmes souffrant d'ECM à l'inclusion dans l'étude et à fin de traitement par alitrétinoïne.

#### ***Objectifs secondaires :***

- Comparer les patients selon le sexe, à l'inclusion et en fin de traitement ;
- Comparer les réponses au traitement par Toctino® selon le sexe en termes de sévérité de la maladie ;
- Comparer l'évolution de la QDV et du retentissement quotidien de l'ECM selon le sexe, suite au traitement par Toctino®.
- Décrire les patients souffrant de troubles du sommeil (TDS),
- Décrire les patients souffrant de dysfonctionnements sexuels (DS).

### **3.3. METHODE**

#### **3.3.1. Plan expérimental**

##### ***Design de l'étude post-inscription :***

L'étude post-inscription était une étude pharmaco-épidémiologique, observationnelle, prospective, non comparative, nationale multicentrique, d'une durée de 24 mois, réalisée chez le dermatologue, chez 400 femmes et hommes présentant un ECM et susceptibles de bénéficier d'un traitement par Toctino®.

*Suivi des patients :* Visites prévues à M0, M1, M3, M6, M9, M12, M18 et M24.

##### ***Plan expérimental des analyses post-hoc***

Les analyses post-hoc étaient réalisées à partir des données recueillies pour l'étude post-inscription.

#### **3.3.2. Critères d'évaluation**

##### ***Critère d'évaluation principal :***

Le critère d'évaluation principal est constitué par la moyenne du score total du SKINDEX-France chez les hommes et chez les femmes, à l'inclusion et à la visite de fin de traitement.

##### ***Critères d'évaluation secondaires :***

Les critères d'évaluation secondaires portent sur la comparaison des paramètres suivants :

- Profil des patients selon le sexe :
  - Caractéristiques sociodémographiques des patients inclus,
  - Ancienneté de l'eczéma et durée de l'épisode actuel à l'inclusion,
  - Sévérité de l'eczéma selon les scores PGA et mTLSS à l'inclusion et à la visite de fin de traitement,
  - Moyennes des sous-scores Emotions, Symptômes physiques, Fonctionnement du SKINDEX-FRANCE observées selon le sexe à l'inclusion et à la visite de fin de traitement,
  - Moyennes des scores des 4 échelles visuelles analogiques de retentissement quotidien de l'ECM (social, familial, professionnel et affectif) graduées de 0 à 10 (Annexe 5).

- Proportion de réponders au traitement par Toctino® selon le sexe, définis comme un PGA coté mains « saines » ou « presque saines »,
- Moyennes des variations du score total et des sous-scores du SKINDEX-France, et des scores de l'échelle visuelle analogique de retentissement entre l'inclusion et la fin de traitement, chez les hommes et chez les femmes,
- Proportion de patients souffrant de TDS à l'inclusion et à la visite de fin de traitement. Les TDS ont également été comparés selon le sexe, et selon la réponse au traitement des patients,
- Proportion de patients souffrant de DS à l'inclusion et à la visite de fin de traitement. Les DS ont également été comparés selon le sexe, et selon la réponse au traitement des patients.

### **3.3.3. Population étudiée**

#### ***Recrutement des professionnels de santé/centres de l'étude post-inscription :***

373 dermatologues (hôpital et ville) ont été sollicités pour participer à l'étude. 191 ont accepté de participer, et 109 d'entre eux ont inclu au moins 1 patient.

#### ***Inclusion des patients :***

Chaque médecin devait proposer l'étude aux 4 premiers patients se présentant successivement à la consultation et susceptibles de recevoir un traitement par Toctino®.

Période d'inclusion : novembre 2010 – décembre 2012.

#### ***Population de l'étude post-inscription :***

##### ***Critères d'éligibilité:***

Inclusion : Hommes ou femmes âgés de plus de 18 ans, atteints d'ECM pour lesquels le dermatologue a jugé utile et nécessaire de mettre en œuvre un traitement par Toctino® dans le respect des conditions de l'AMM.

Exclusion : aucun.

##### ***Populations retenues pour les analyses (Annexe 6) :***

Au total, 413 patients ont été inclus (population de tolérance),

394 patients sont évaluables à l'inclusion (population à l'inclusion).

279 patients ont des données analysables en fin de traitement (population à fin de traitement).

*Effectif nécessaire calculé a priori de la mise en place de l'étude :*

L'objectif principal de cette étude avait conduit à une estimation du nombre de sujets nécessaires tel que  $N = P(1-P) \times Z_{\alpha}^2 / I^2$

Avec N= Nombre de sujets nécessaires

P = Pourcentage estimé de la variable qualitative étudiée dans la population

$Z_{\alpha}$  = Choix d'un risque d'erreur  $\alpha$  de 5%

I = Précision désirée

Soit  $0,245 \times 0,755 \times 1,96^2 / 0.05^2 = 284$  patients.

Ce nombre avait été augmenté à 400 patients pour tenir compte de 25% de perdus de vue et/ou sortis d'étude sur 24 mois.

***Population retenue pour les analyses post-hoc (Annexe 6) :***

Population à l'inclusion : 394 patients évaluable.

Population à fin de traitement : 279 patients ont des données analysables à fin de traitement.

Population d'évolution du SKINDEX : 194 patients ont des données d'évolution du SKINDEX entre leur visite d'inclusion et leur visite de fin de traitement.

*Effectif nécessaire :*

Echantillon prédéfini dans l'étude post-inscription.

Ces analyses étant post-hoc, il n'y a pas de puissance a priori pour les réaliser. Cependant, la précision pour des sous-groupes comparables était acceptable à partir de 200 sujets par sous-groupe.

### 3.3.4. Données sélectionnées

Les données recueillies pour l'étude post-inscription sont répertoriées dans le Tableau 6. Seules les données pouvant avoir un lien avec une altération de la qualité de vie ont été conservées pour les analyses post-hoc. Elles sont indiquées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Données incluses dans les analyses post-hoc

<b>Données recueillies</b> au cours de l'étude post-inscription (à l'inclusion et pendant les visites de suivi)	<b>Données sélectionnées</b> pour les analyses post-hoc
Conditions de mise en œuvre du traitement	
Données sociodémographiques	X
Antécédents médicaux (dont historique de l'ECM)	X
Score de sévérité : PGA	X
Score de sévérité mTLSS	X
Score de QDV : Skindex-France	X
Retentissement de l'ECM (échelle numérique)	X
Données médico-économiques	
Effets indésirables	
Suivi du Programme de Prévention des Grossesses	

### 3.3.5. Définition de l'exposition

Lorsque les patients étaient inclus dans l'étude, ils étaient considérés comme exposés à un traitement par Toctino<sup>®</sup> 10mg ou Toctino<sup>®</sup> 30 mg, selon la prescription du dermatologue le jour de la visite M0.

Dans le cahier d'observation des visites de suivi (M1, M3, M6, M9, M12, M18 et M24), une date d'arrêt de prescription devait être renseignée par le dermatologue afin de définir la visite de fin de traitement et de calculer la durée de l'exposition.

### 3.3.6. Variables calculées

#### *Caractéristiques de l'ECM :*

- Une variable à deux modalités 'Réponse au traitement' était créée : la valeur 'Oui' était attribuée lorsque le PGA était coté « quasiment sain » ou « sain » à la visite de fin de traitement par Toctino<sup>®</sup>, sinon la valeur 'Non' était attribuée c'est-à-dire lorsque le PGA était coté « faible » « modéré » ou « sévère »,
- Une variable à deux modalités 'Rémission' était créée : la valeur 'Oui' était attribuée lorsque le PGA coté « Faible », « quasiment sain » ou « sain » à la visite de fin de traitement par Toctino<sup>®</sup>, sinon la valeur 'Non' était attribuée.

#### *Retentissement de l'ECM sur la vie quotidienne:*

- Quatre variables d'évolution des retentissements 'familial', 'social', 'professionnel' et 'affectif' étaient calculées par une soustraction :

$$\text{Evolution} = (\text{Retentissement à M0}) - (\text{Retentissement à fin de traitement})$$

#### *Questionnaire de qualité de vie (SKINDEX - France) :*

- Une variable numérique 'SKINDEX total' était calculée et correspondait à la moyenne des réponses aux 30 questions du SKINDEX-France, chacune pouvant prendre la valeur : jamais (0), rarement (1), de temps en temps (2), souvent (3), ou tout le temps (4). La moyenne était ensuite rapportée en pourcentage,
- Une variable numérique 'SKINDEX-Emotions' était calculée de la même manière et correspondait à la moyenne des réponses aux questions 3, 6, 9, 12, 13, 15, 21, 23, 26, 28 du SKINDEX-France,
- Une variable numérique 'SKINDEX-Symptômes physiques' était calculée de la même manière et correspondait à la moyenne des réponses aux questions 1, 7, 10, 16, 19, 24, 27 du SKINDEX-France,
- Une variable numérique 'SKINDEX-Fonctionnement' était calculée de la même manière et correspondait à la moyenne des réponses aux questions 2, 4, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 22, 25, 29, 30 du SKINDEX-France,
- Quatre variables 'Evolution de la qualité de vie' étaient calculées par une soustraction :

$$\text{Evolution} = (\text{Score SKINDEX à M0}) - (\text{Score SKINDEX à fin de traitement})$$

Cette méthode était appliquée pour le score SKINDEX total et les 3 sous-scores du SKINDEX : Emotion, Symptômes physiques et Fonctionnement.

– Une variable ‘Troubles du sommeil’ (TDS) à deux modalités était créée à partir des réponses à la question 2 du SKINDEX « Mon problème de peau perturbe mon sommeil » :

‘Présence de TDS’ si la réponse cochée par le médecin était « Tout le temps » ou « souvent »,

‘Absence de TDS’ si la réponse cochée par le médecin était « Parfois », « rarement » ou « jamais ».

– Une variable ‘Dysfonctionnements sexuels’ (DS) à deux modalités était créée à partir des réponses à la question 29 du SKINDEX « Mon problème de peau perturbe ma vie sexuelle » :

‘Présence de DS’ si la réponse cochée par le médecin était « Tout le temps » ou « souvent »,

‘Absence de DS’ si la réponse cochée par le médecin était « Parfois », « rarement » ou « jamais ».

### **3.3.7. Méthodologie statistique**

Les analyses statistiques étaient réalisées à l’aide du logiciel SAS<sup>®</sup> version 9.4 à partir de la base de données créée par la société de prestation en charge de l’étude post-inscription.

#### ***Analyses descriptives***

Les descriptions étaient réalisées par les éléments classiques :

- Moyenne, écart-type, médiane et quartiles pour les variables quantitatives,
- Effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives,
- Nombre de données manquantes.

#### ***Analyses comparatives univariées***

L’évaluation des variables qualitatives était réalisée grâce au test du Chi<sup>2</sup> ou au test exact de Fisher, selon les effectifs théoriques des groupes comparés.

L’évaluation des variables quantitatives continues était réalisée grâce au test Anova si la variable était distribuée selon une loi normale, sinon un test des rangs de Wilcoxon était

utilisé. L'évaluation des variables quantitatives discrètes était faite avec le test des rangs de Wilcoxon.

Les tests réalisés étaient bilatéraux, avec un seuil de significativité alpha fixé à 0,05.

### **3.3.8. Analyses statistiques**

#### ***Analyse en fonction du sexe***

Les éléments suivants étaient comparés selon le sexe :

- Caractéristiques sociodémographiques dans la population à l'inclusion : caractéristiques corporelles (sexe, âge, IMC) et professionnelles des patients (profession actuelle, situation professionnelle, réorientation professionnelle), statuts familial et marital,
- Caractéristiques cliniques de la maladie dans la population à l'inclusion : forme clinique de l'ECM, scores PGA et mTLSS,
- Qualité de vie selon le SKINDEX dans la population à l'inclusion, dans la population à fin de traitement et dans la population d'évolution : score total et sous-scores (émotion, symptômes physiques, fonctionnement),
- Retentissements professionnel, social, familial et affectif de l'eczéma dans la population à l'inclusion, dans la population à fin de traitement et dans la population d'évolution.

#### ***Analyses des troubles du sommeil***

Les éléments suivants étaient comparés selon la présence ou non de TDS :

- Proportion de patients présentant des troubles du sommeil dans la population à l'inclusion,
- Proportion de patients présentant des troubles du sommeil dans la population à fin de traitement,
- Proportion de patients présentant des troubles du sommeil dans la population à fin de traitement, chez les patients guéris et les patients non guéris de leur ECSM.

### *Analyse des dysfonctionnements sexuels*

Les éléments suivants étaient comparés selon la présence ou non de DS :

- Proportion de patients présentant des dysfonctionnements sexuels dans la population à l'inclusion,
- Proportion de patients présentant des dysfonctionnements sexuels dans la population à fin de traitement,
- Proportion de patients présentant des dysfonctionnements sexuels dans la population à fin de traitement, chez les patients guéris et chez les patients non guéris de leur ECSM.

### **3.4. RESULTATS**

Les effectifs des différentes populations étudiées sont représentés dans le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 : Effectifs des populations retenues

	Hommes (n(%))	Femmes (n(%))	Effectif total (N(%))
<b>Population à l'inclusion</b>	216 (54,8)	178 (45,2)	394 (100,0)
<b>Population à fin de traitement</b>	145 (52,0)	134 (48,0)	279 (100,0)
<b>Population d'évolution de la QdV</b>			
Score total Skindex	102 (52,6)	92 (47,4)	194 (100,0)
Dimension Emotions	122 (54,5)	102 (45,5)	224 (100,0)
Dimension Symptômes physiques	121 (51,3)	115 (48,7)	236 (100,0)
Dimension Fonctionnement	116 (52,7)	104 (47,3)	220 (100,0)
<b>Population d'évolution du retentissement quotidien</b>			
Retentissement social	140 (52,8)	125 (47,2)	265 (100,0)
Retentissement professionnel*	102 (55,8)	81 (44,2)	183 (100,0)
Retentissement familial	140 (52,8)	125 (47,2)	265 (100,0)
Retentissement affectif	139 (52,6)	124 (47,4)	264 (100,0)

\* n=282 ; seuls les patients en activité professionnelle (même si actuellement en arrêt maladie ITT) devaient répondre à cette question.

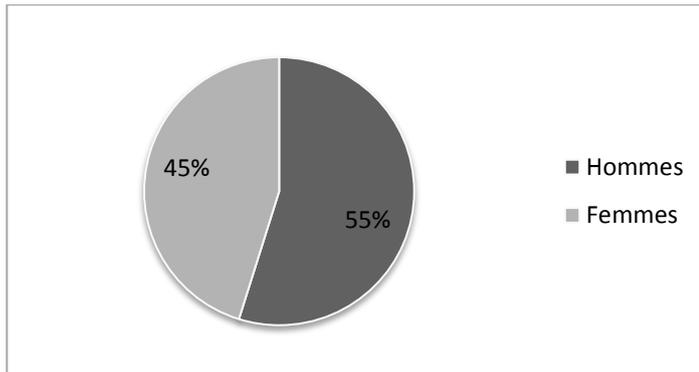
### 3.4.1. Analyse de la population selon le sexe

#### 3.4.2.1. A l'inclusion

##### *Caractéristiques sociodémographiques des patients*

Parmi les 394 patients analysables à l'inclusion, il y avait 54,8% d'hommes (N=216) et 45,2% de femmes (N=178) (Figure 5).

Figure 5 : Répartition du sexe dans la population à l'inclusion (n=394)



Dans la population à l'inclusion, l'âge n'était pas significativement différent selon le sexe des patients. En revanche, l'IMC était significativement plus important chez les hommes que chez les femmes. Aussi, les femmes vivaient plus fréquemment seules que les hommes, selon les statuts familial et marital (Tableau 8).

Tableau 8 : Caractéristiques sociodémographiques des patients à l'inclusion (n=394)

	<b>Hommes</b> (N=216)	<b>Femmes</b> (N=178)	<b>p</b>
<b>Age (en années)</b>			
Effectif analysé	215	178	
Donnée manquante	1	0	
Moyenne (E.T)	<b>45,0 (13,7)</b>	<b>45,2 (15,1)</b>	NS
Médiane	45,0	47,0	
Min-Max	18,0 – 84,0	18,0-77,0	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Effectif analysé	209	169	
Données manquantes	7	9	
Moyenne (E.T)	<b>26,1 (5,3)</b>	<b>25,2 (5,6)</b>	0,001
Médiane	25,6	24,0	
Min-Max	18,3-83,3	15,7-57,8	
<b>Statut marital (DM=68)</b>			
Célibataire (n, (%))	49 (27,5)	37 (25,0)	
Marié (n, (%))	120 (67,4)	88 (59,5)	
Divorcé (n, (%))	7 (4,0)	19 (12,8)	0,015
Veuf (n, (%))	2 (1,1)	4 (2,7)	
Total	178 (100,0)	148 (100,0)	
<b>Statut familial (DM=19)</b>			
Vit seul (n, (%))	30 (14,7)	39 (22,8)	
Vit en couple ou en famille (n, (%))	174 (85,3)	132 (77,2)	0,044
Total	204 (100,0)	171 (100,0)	

### Caractéristiques professionnelles des patients

Au moment de l'inclusion, 75% des patients étaient en activité professionnelle et la fréquence était significativement plus élevée chez les hommes ( $p < 0,001$ ) (Tableau 9).

Tableau 9 : Profession actuelle et situation professionnelle des patients selon le sexe (n=394)

	<b>Hommes</b> (N=216)	<b>Femmes</b> (N=178)	<b>p</b>
<b>Situation professionnelle (DM=21)</b>			
En activité professionnelle	166 (83,0)	116 (66,7)	
En incapacité permanente totale du fait de l'ECM	1 (0,5)	2 (1,1)	
En incapacité permanente partielle liée à l'ECM	1 (0,5)	5 (2,9)	<0,001
Retraité(e)	25 (12,5)	25 (14,4)	
Sans situation professionnelle	7 (3,5)	26 (14,9)	
Total	200 (100,0)	173 (100,0)	
<b>Profession actuelle (DM=29)</b>			
Agriculteur	4 (1,9)	3 (1,9)	
Artisan, commerçant et chef d'entreprise	31 (14,9)	10 (6,3)	
Cadre et profession intellectuelle supérieure	36 (17,3)	14 (8,9)	
Profession intermédiaire	36 (17,3)	45 (28,5)	NS
Employé	49 (23,6)	78 (49,4)	
Ouvrier	51 (24,5)	8 (5,1)	
Profession intermédiaire & Employé	1 (0,5)	0 (0,0)	
Total	208 (100,0)	157 (100,0)	

L'eczéma avait une origine professionnelle chez 26% des hommes et chez 28% des femmes, cette différence n'était pas statistiquement significative. La maladie avait suscité plus fréquemment une réorientation professionnelle chez les femmes (13,0%) que chez les hommes (5,5%), parmi les patients en activité professionnelle (Tableau 10).

Tableau 10 : Etiologie professionnelle et réorientation professionnelle suscitée par l'eczéma, chez les patients en activité professionnelle (n=282)

	<b>Hommes</b> (n=166)	<b>Femmes</b> (n=116)	<b>p</b>
Etiologie professionnelle (DM=28)	39 (26,5)	30 (28,0)	NS
Ré-orientation professionnelle suscitée par l'ECM (DM=4)	9 (5,5)	15 (13,0)	0,028

### Caractéristiques de l'eczéma des mains des patients

Le Tableau 11 ci-dessous montre que 66,5% des hommes et 59,5% des femmes présentaient une forme hyperkératosique associée à un autre phénotype. Les formes cliniques de l'ECM n'étaient pas significativement différentes selon le genre à l'inclusion.

Tableau 11 : Phénotype ou forme clinique de l'eczéma des mains (n=394)

	<b>Hommes</b> (N=216)	<b>Femmes</b> (N=178)	<b>p</b>
<b>Phénotype ou forme clinique (DM=3)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Forme hyperkératosique ± associée	143 (66,5)	106 (59,5)	NS
Forme forme dyshydrosique ± associée	66 (30,7)	67 (37,6)	NS
Acropulpite± associée	77 (35,8)	65 (36,5)	NS
Autre	22 (10,2)	73 (43,4)	NS

A l'inclusion, l'ancienneté médiane de l'eczéma était de 3,0 ans pour les hommes et de 4,0 ans pour les femmes, avec une durée médiane de l'épisode actuel de 6 mois pour les deux sexes. Ces durées n'étaient pas significativement différentes selon le genre (Tableau 12).

Tableau 12 : Ancienneté de l'eczéma et durée de l'épisode actuel (n=394)

	<b>Hommes</b> (N=216)	<b>Femmes</b> (N=178)	<b>p</b>
<b>Ancienneté de l'eczéma (en années)</b>			
Effectif analysé	209	168	
Données manquantes	7	10	
Moyenne (SD)	<b>6,9 (9,5)</b>	<b>7,1 (8,0)</b>	NS
Médiane	3,0	4,0	
Min-Max	0,2-60,0	0,3-35,0	
<b>Durée de l'épisode actuel (en mois)</b>			
Effectif analysé	189	161	
Données manquantes	27	17	
Moyenne (SD)	<b>17,4 (41,6)</b>	<b>20,1 (41,4)</b>	NS
Médiane	6,0	6,0	
Min-Max	0,2- 480,0	0,5- 360,0	

Le score PGA n'était pas différent selon le sexe des patients à l'inclusion : 47,2% des hommes avait un PGA coté comme « sévère », contre 50,0% des femmes. 44,9% des hommes avaient un PGA dit « modéré » contre 46,1% des femmes (Tableau 13). Pour rappel, ce score de sévérité est un score instantané, établi à un temps déterminé par le médecin, sur une échelle en 5 points, en tenant compte du nombre de lésions, de leur intensité et de leur étendue. Dans cette étude, à la différence des essais cliniques, l'évaluation du PGA à l'inclusion s'est faite sous traitement actif car aucun *wash out* n'était demandé. Ainsi, le comité scientifique a jugé que les groupes « sévère » et « modéré » constituaient un groupe homogène de patients présentant un ECM pouvant être considéré comme sévère.

Tableau 13 : Sévérité de l'ECM selon le score PGA, à l'inclusion (n=394)

	<b>Hommes</b> (N=216)	<b>Femmes</b> (N=178)	<b>P</b>
<b>PGA(DM=0)</b>			
Sévère	102 (47,2)	89 (50,0)	
Modéré	97 (44,9)	82 (46,1)	
Faible	16 (7,4)	6 (3,4)	NS
Quasiment sain	1 (0,5)	1 (0,6)	
Sain	0 (0,0)	0 (0,0)	
<b>Total</b>	216 (100,0)	178 (100,0)	

Parallèlement, il a été observé un score de sévérité mTLSS moyen de  $10,9 \pm 3,0$  chez les hommes et de  $11,6 \pm 2,9$  chez les femmes. Cette différence n'était pas statistiquement significative (Tableau 14).

Tableau 14 : Sévérité de l'ECM selon le score mTLSS, à l'inclusion (n=394)

	<b>Hommes</b> (N=216)	<b>Femmes</b> (N=178)	<b>p</b>
<b>Score mTLSS (sur 21 points)</b>			
Effectif analysé	165	138	
Données manquantes	51	40	
Moyenne (SD)	<b>10,9 (3,0)</b>	<b>11,6 (2,9)</b>	NS
Médiane	11,0	12,0	
Min-Max	2,0 – 18,0	5,0 - 19,0	

### Qualité de vie des patients selon le score SKINDEX

Le score moyen total du SKINDEX rapporté à l'inclusion des patients a été de 45,9% ± 17,7% (n=183 ; DM=33) chez les hommes et de 52,0% ± 18,1% (n=145 ; DM=33) chez les femmes. Cette différence selon le genre était significative et particulièrement importante sur la dimension « symptômes » avec, respectivement, 67,5% ± 16,8% et 74,2% ± 13,6%. Le sous-score moyen « émotion » était également significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (Tableau 15).

Tableau 15 : Scores de qualité de vie du SKINDEX des patients ayant complété toutes les questions, à l'inclusion (n=328)

	<b>Hommes (N=216)</b>	<b>Femmes (N=178)</b>	<b>p</b>
<b>SKINDEX score total</b>			
Effectif analysé	183	145	
Données manquantes	33	33	
Moyenne (ET)	<b>45,9 (17,7)</b>	<b>52,0 (18,1)</b>	0,002
Médiane	44,2	53,3	
Min-Max	8,3 – 89,2	6,7 – 92,5	
<b>SKINDEX sous-score Symptômes</b>			
Effectif analysé	183	145	
Données manquantes	33	33	
Moyenne (ET)	<b>67,5 (16,8)</b>	<b>74,2 (13,6)</b>	<0,001
Médiane	71,4	75,0	
Min-Max	21,4 – 100,0	28,6 – 100,0	
<b>SKINDEX sous-score Fonctionnement</b>			
Effectif analysé	183	145	
Données manquantes	33	33	
Moyenne (ET)	<b>34,8 (21,6)</b>	<b>39,0 (23,0)</b>	NS
Médiane	33,3	37,5	
Min-Max	0,0 – 87,5	0,0 – 95,8	
<b>SKINDEX sous-score Emotions</b>			
Effectif analysé	183	145	
Données manquantes	33	33	
Moyenne (ET)	<b>44,6 (21,5)</b>	<b>52,5 (22,3)</b>	0,001
Médiane	45,0	55,0	
Min-Max	2,5 – 97,5	0,0 – 97,5	

### Retentissement quotidien

En termes de retentissement social, familial et affectif, les femmes avaient des scores significativement plus élevés que les hommes (Tableau 16).

Tableau 16 : Retentissement de l'ECM à l'inclusion (n=394)

	<b>Hommes</b> (N=216)	<b>Femmes</b> (N=178)	<b>p</b>
<b>Retentissement social</b>			
Effectif analysé	215	175	
Données manquantes	1	3	
Moyenne (ET)	<b>5,0 (2,9)</b>	<b>5,9 (2,9)</b>	0,002
Médiane	5,0	7,0	
Min-Max	0 - 10	0 - 10	
<b>Retentissement professionnel*</b>			
Effectif analysé	165	114	
Données manquantes	1	2	
Moyenne (ET)	<b>6,6 (2,6)</b>	<b>7,2 (2,4)</b>	NS
Médiane	7,0	8,0	
Min-Max	0 - 10	0 - 10	
<b>Retentissement familial</b>			
Effectif analysé	215	175	
Données manquantes	1	3	
Moyenne (ET)	<b>4,2 (3,1)</b>	<b>5,3 (3,2)</b>	<0,001
Médiane	4,0	5,0	
Min-Max	0 - 10	0 - 10	
<b>Retentissement affectif</b>			
Effectif analysé	215	174	
Données manquantes	1	4	
Moyenne (ET)	<b>4,6 (3,3)</b>	<b>5,4 (3,5)</b>	0,038
Médiane	5,0	6,0	
Min-Max	0 - 10	0 - 10	

\* n=282 ; seuls les patients en activité professionnelle (même si actuellement en arrêt maladie ITT) devaient répondre à cette question.

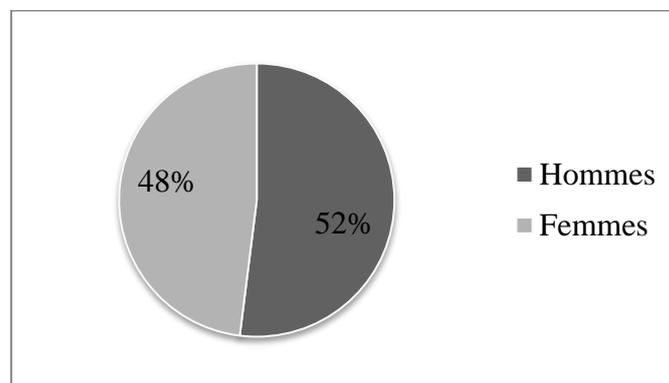
**Les caractéristiques cliniques de l'ECM entre les hommes et les femmes étaient équivalentes aussi bien en termes de phénotype, d'ancienneté de l'ECM, de durée de l'épisode actuel que de sévérité (selon le PGA et le score mTLSS). En revanche, les femmes avaient une qualité de vie significativement plus altérée selon le SKINDEX et**

selon les échelles de retentissement quotidien. Lors de l'initiation d'un traitement par alitréinoïne, les scores moyens du SKINDEX montrent que l'altération de la qualité de vie des patients est sévère, pour toutes les dimensions du SKINDEX.

#### 3.4.2.2. En fin de traitement

La population à fin de traitement (n=279) a une proportion de 52,0% d'hommes (n= 145 ; DM=0) et de 48,0% de femmes (n= 134 ; DM =0) (Figure 6).

Figure 6 : Répartition du sexe dans la population à fin de traitement (n=279)



### Analyse de la réponse au traitement

La durée moyenne de première cure chez les hommes était de 5,5±4,2 mois et de 5,0 ±3,9 mois chez les femmes. Cette différence selon le sexe n'était pas significative. La proportion de femmes arrêtant le traitement par Toctino® à cause de la survenue d'effet indésirable non grave ou grave était plus importante que celle des hommes, mais non significative (27,3% versus 18,7% et 0,0% versus 2,0%) (Tableau 17).

Tableau 17 : Durée de la première cure par Toctino®, selon le sexe (n=279)

	<b>Hommes</b> (N=145)	<b>Femmes</b> (N=134)	<b>p</b>
<b>Durée de traitement par Toctino® (en mois)</b>			
Effectif analysé	145	134	
Données manquantes	0	0	
Moyenne (ET)	<b>5,5 (4,2)</b>	<b>5,0 (3,9)</b>	NS
Médiane	4,9	4,7	
Min-Max	0,3 – 27,3	0,9 – 21,9	
<b>Motifs d'arrêt d'un traitement par Toctino® (n(%))</b>			
Guérison/amélioration	35 (36,5)	33 (33,3)	
EI non grave	18 (18,7)	27 (27,3)	
EI grave	0 (0,0)	2 (2,0)	
Grossesse	0 (0,0)	0 (0,0)	NS
Efficacité insuffisante	28 (29,2)	23 (23,2)	
Arrêt après 6 mois de traitement (AMM)	3 (3,1)	4 (4,0)	
Autres motifs	12 (12,5)	10 (10,1)	
Total	96 (100,0)	99 (100,0)	

Les patients étaient considérés comme répondeurs au traitement par Toctino<sup>®</sup> lorsque leur PGA en fin de traitement était « Sain » ou « Quasiment sain ». Ainsi, avec un effectif de 60 (42,9%) hommes répondeurs et de 52 (38,8%) femmes répondeurs, le taux de réponse au traitement n'était pas significativement différent selon le sexe. Par ailleurs, la sévérité de l'eczéma selon le PGA n'est pas différente selon le sexe, à la visite de fin de traitement. Un patient était déclaré en rémission à sa visite de fin de traitement lorsque son PGA était « Sain », « Quasiment sain » ou « Faible ». Avec 62,9% (n=88) de la population masculine en rémission et 62,7% (n=84) de la population féminine en rémission, la différence de proportion de guérison selon le sexe n'était pas significative (Tableau 18).

Tableau 18 : Sévérité de l'ECM selon le score PGA, en fin de traitement (n=279)

	<b>Hommes</b> (N=145)	<b>Femmes</b> (N=134)	<b>p</b>
<b>PGA : Physician Global Assessment (DM=5)</b>			
Sévère	23 (16,4)	15 (11,2)	
Modéré	29 (20,7)	35 (26,1)	
Faible	28 (20,0)	32 (23,9)	NS
Quasiment sain	39 (27,9)	28 (20,9)	
Sain	21 (15,0)	24 (17,9)	
<b>Total</b>	140 (100,0)	134 (100,0)	

Parallèlement, il a été observé un score moyen de sévérité mTLSS de  $5,0 \pm 4,4$  chez les hommes et de  $4,8 \pm 4,2$  chez les femmes. Cette différence n'est pas statistiquement significative (Tableau 19).

Tableau 19 : Sévérité de l'ECM selon le score mTLSS, en fin de traitement (n=279)

	<b>Hommes</b> (N=145)	<b>Femmes</b> (N=134)	<b>p</b>
<b>Score mTLSS (sur 21 points)</b>			
Effectif analysé	145	134	
Données manquantes	0	0	
Moyenne (ET)	<b>5,0 (4,4)</b>	<b>4,8 (4,2)</b>	NS
Médiane	4,0	4,0	
Min-Max	0,0 – 16,0	0,0 – 16,0	

### Qualité de vie des patients selon le score SKINDEX

A la visite de fin de traitement, 226 scores et sous-scores SKINDEX (121 hommes/105 femmes) ont pu être calculés. Les scores et sous-scores moyens avaient tendance à être plus élevés chez les femmes que chez les hommes mais cette différence n'était pas significative (Tableau 20).

Tableau 20 : Scores de qualité de vie du SKINDEX des patients ayant complété toutes les questions, en fin de traitement (n=226)

	<b>Hommes</b> (N=121)	<b>Femmes</b> (N=105)	<b>p</b>
<b>SKINDEX score total</b>			
Effectif analysé	121	105	
Données manquantes	26	30	
Moyenne (ET)	<b>25,3 (23,5)</b>	<b>29,1 (22,7)</b>	NS
Médiane	20,0	25,8	
Min-Max	0,0 – 92,5	0,0 – 91,7	
<b>SKINDEX sous-score Symptômes</b>			
Effectif analysé	121	105	
Données manquantes	26	30	
Moyenne (ET)	<b>37,7 (28,7)</b>	<b>43,4 (28,1)</b>	NS
Médiane	32,1	42,9	
Min-Max	0,0 – 96,4	0,0 – 96,4	
<b>SKINDEX sous-score Fonctionnement</b>			
Effectif analysé	121	105	
Données manquantes	26	30	
Moyenne (ET)	<b>18,5 (22,2)</b>	<b>19,9 (22,0)</b>	NS
Médiane	8,3	12,5	
Min-Max	0,0 – 89,6	0,0 – 91,7	
<b>SKINDEX sous-score Emotions</b>			
Effectif analysé	121	105	
Données manquantes	26	30	
Moyenne (ET)	<b>24,7 (25,4)</b>	<b>29,4 (25,5)</b>	NS
Médiane	15,0	25,0	
Min-Max	0,0 – 92,5	0,0 – 97,5	

### Retentissement quotidien

En termes de retentissement social et familial, les scores moyens avaient tendance à être plus élevés chez les femmes que chez les hommes même si cette différence n'était pas statistiquement significative. Les scores moyens de retentissement professionnel et affectif n'étaient pas différents selon le sexe, avec respectivement  $2,9 \pm 3,3$  chez les hommes et  $2,9 \pm 3,1$  chez les femmes et  $2,1 \pm 2,9$  chez les hommes et  $2,1 \pm 3,0$  chez les femmes (Tableau 21).

Tableau 21 : Retentissement de l'ECM à fin de traitement (n=279)

	<b>Hommes</b> (N=145)	<b>Femmes</b> (N=134)	<b>p</b>
<b>Retentissement social</b>			
Effectif analysé	140	127	
Données manquantes	5	7	
Moyenne (ET)	<b>2,2 (2,8)</b>	<b>2,5 (3,0)</b>	NS
Médiane	1,0	1,0	
Min-Max	0,0 – 10,0	0,0 – 10,0	
<b>Retentissement professionnel*</b>			
Effectif analysé	102	82	
Données manquantes	6	4	
Moyenne (ET)	<b>2,9 (3,3)</b>	<b>2,9 (3,1)</b>	NS
Médiane	2,0	2,0	
Min-Max	0,0 – 10,0	0,0 – 10,0	
<b>Retentissement familial</b>			
Effectif analysé	140	127	
Données manquantes	5	7	
Moyenne (ET)	<b>1,9 (2,7)</b>	<b>2,3 (3,1)</b>	NS
Médiane	0,0	1,0	
Min-Max	0,0 – 10,0	0,0 – 10,0	
<b>Retentissement affectif</b>			
Effectif analysé	139	127	
Données manquantes	6	7	
Moyenne (ET)	<b>2,1 (2,9)</b>	<b>2,1 (3,0)</b>	NS
Médiane	1,0	0,0	
Min-Max	0,0 – 10,0	0,0 – 10,0	

\* n=194 ; seuls les patients en activité professionnelle (même si actuellement en arrêt maladie ITT) devaient répondre à cette question.

**La durée de traitement, ainsi que les caractéristiques de l'ECM n'étaient pas significativement différentes selon le sexe en fin de traitement. 62,9% des hommes et 62,7% des femmes sont considérés comme remis de leur eczéma et l'impact en termes de qualité de vie et de retentissement quotidien n'est plus différent selon le genre. Les scores moyens du SKINDEX montrent qu'après leur traitement par alitrétinoïne, les patients ont une altération de la qualité de vie faible, ou modérée, selon l'interprétation de Prinsen.**

### **3.4.2.3. Différences d'évolution**

#### *Evolution de la qualité de vie selon le score SKINDEX*

L'évolution du score SKINDEX total a pu être mesurée chez 102 hommes et 92 femmes. Dans cette population, le score à l'inclusion est significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes mais cette différence n'est plus observée en fin de traitement. Chez les femmes, le score SKINDEX total diminue de 23,9% ( $\pm 20,6$ ) entre l'inclusion et la fin de traitement et chez les hommes, il diminue de 21,7% ( $\pm 21,4$ ). Cette différence d'évolution selon le sexe n'est pas statistiquement significative (Tableau 22).

L'évolution du sous-score Emotions a pu être calculée chez 122 hommes et 102 femmes. Dans cette population, le sous-score à l'inclusion est significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes mais cette différence n'est plus observée en fin de traitement. La variation du sous-score Emotions entre l'inclusion et la fin de traitement est statistiquement plus importante chez les femmes que chez les hommes, avec une variation respective de - 24,0% ( $\pm 22,4$ ) et de - 16,7% ( $\pm 27,0$ ) (Tableau 22).

Concernant l'évolution du sous-score Symptômes physiques, le sous-score est significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes aussi bien à l'inclusion qu'en fin de traitement. La variation de ce sous-score entre l'inclusion et la fin de traitement n'est pas différente selon le sexe avec, chez les femmes une diminution du sous-score de 30,0% ( $\pm 26,5$ ) et chez les hommes une diminution de 29,9% ( $\pm 27,7$ ) (Tableau 22).

Parmi les 120 patients dont la variation du sous-score Fonctionnement a pu être calculée, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence selon le sexe : aussi bien à l'inclusion, qu'en fin de traitement et qu'en termes de variation (Tableau 22).

Tableau 22 : Evolution des scores SKINDEX selon le sexe (n=279).

Critères	N*	Inclusion m± ET	Fin de traitement m± ET	Variation m± ET
<b>Score SKINDEX total</b>				
Hommes	102	44,8 (±16,7)	23,1 (±21,2)	21,7 (±21,4)
Femmes	92	51,8 (±18,6)	27,9 (±21,0)	23,9 (±20,6)
Différence homme-femme (p)	-	0,0065	NS	NS
<b>Dimension Emotions</b>				
Hommes	122	43,4 (±21,6)	26,8 (±26,4)	16,7 (±27,0)
Femmes	102	52,7 (±21,6)	28,7 (±24,7)	24,0 (±22,4)
Différence homme-femme (p)	-	0,0027	NS	0,0453
<b>Dimension Symptômes physiques</b>				
Hommes	121	67,8 (±15,8)	37,8 (±28,6)	29,9 (±27,7)
Femmes	105	74,9 (±14,5)	44,9 (±28,1)	30,0 (±26,5)
Différence homme-femme (p)	-	0,0002	0,0482	NS
<b>Dimension Fonctionnement</b>				
Hommes	116	34,1 (±20,6)	18,2 (±21,3)	15,8 (±24,6)
Femmes	104	39,6 (±23,5)	21,0 (±22,2)	18,6 (±22,1)
Différence homme-femme (p)	-	NS	NS	NS

\* Effectifs pour les patients dont le calcul de la variation était possible

### Evolution du retentissement quotidien

L'évolution du retentissement quotidien a été mesurée chez 279 patients. Dans cette population, seul le retentissement familial à l'inclusion est significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes (5,22 ( $\pm$ 3,18) versus 4,40 ( $\pm$ 3,18)) mais cette différence n'est plus observée en fin de traitement. L'évolution des scores de retentissement entre l'inclusion et la fin de traitement ne sont pas différentes selon le sexe (Tableau 23).

Tableau 23 : Evolution des scores de retentissement selon le sexe (n=279)

Critères	N*	Inclusion m ( $\pm$ ET)	Fin de traitement m ( $\pm$ ET)	Variation m ( $\pm$ ET)
<b>Retentissement social</b>				
Hommes	140	5,33 ( $\pm$ 2,89)	2,21 ( $\pm$ 2,81)	3,12 ( $\pm$ 3,26)
Femmes	125	5,78 ( $\pm$ 3,00)	2,47 ( $\pm$ 2,99)	3,31 ( $\pm$ 3,69)
Différence homme-femme (p)		NS <sup>1</sup>	NS	NS
<b>Retentissement professionnel</b> (chez les patients en activité professionnelle)				
Hommes	102	6,77 ( $\pm$ 2,52)	2,92 ( $\pm$ 3,27)	3,85 ( $\pm$ 3,65)
Femmes	81	7,11 ( $\pm$ 2,46)	2,91 ( $\pm$ 3,15)	4,20 ( $\pm$ 3,97)
Différence homme-femme (p)		NS	NS	NS
<b>Retentissement familial</b>				
Hommes	140	4,40 ( $\pm$ 3,18)	1,92 ( $\pm$ 2,74)	2,47 ( $\pm$ 3,25)
Femmes	125	5,22 ( $\pm$ 3,18)	2,24 ( $\pm$ 3,06)	2,98 ( $\pm$ 3,77)
Différence homme-femme (p)		0,0027	NS	NS
<b>Retentissement affectif</b>				
Hommes	139	5,06 ( $\pm$ 3,36)	2,13 ( $\pm$ 2,91)	2,93 ( $\pm$ 3,50)
Femmes	124	5,52 ( $\pm$ 3,41)	2,06 ( $\pm$ 2,92)	3,46 ( $\pm$ 3,84)
Différence homme-femme (p)		NS <sup>1</sup>	NS	NS

\* Effectifs pour les patients dont le calcul de la variation était possible

**Les différences significatives de qualité de vie et de retentissement quotidien constatées selon le sexe dans la population à l'inclusion ne sont plus observées une fois le traitement par Toctino<sup>®</sup> arrêté. Parallèlement, les variables d'évolution calculées suggèrent que l'amélioration de la qualité de vie n'est pas plus importante chez les femmes que chez les hommes. Cela peut s'expliquer par le fait que l'impact sur la QDV**

<sup>1</sup> La comparaison dans cette population suggère une absence de différence de retentissements social et affectif selon le sexe alors que les femmes ont un retentissement plus important dans la population à l'inclusion. Il est à noter que l'effectif de la population d'évolution des retentissements est plus faible, ce qui rend plus faible la probabilité de détecter des différences entre les groupes.

**a toujours tendance à être plus important chez les femmes, même en fin de traitement. Ces résultats montrent malgré tout l'importance de traiter l'eczéma chronique sévère des mains chez les femmes, qui semblent souffrir physiquement et psychologiquement plus que les hommes.**

### **3.4.2. Analyse des troubles du sommeil**

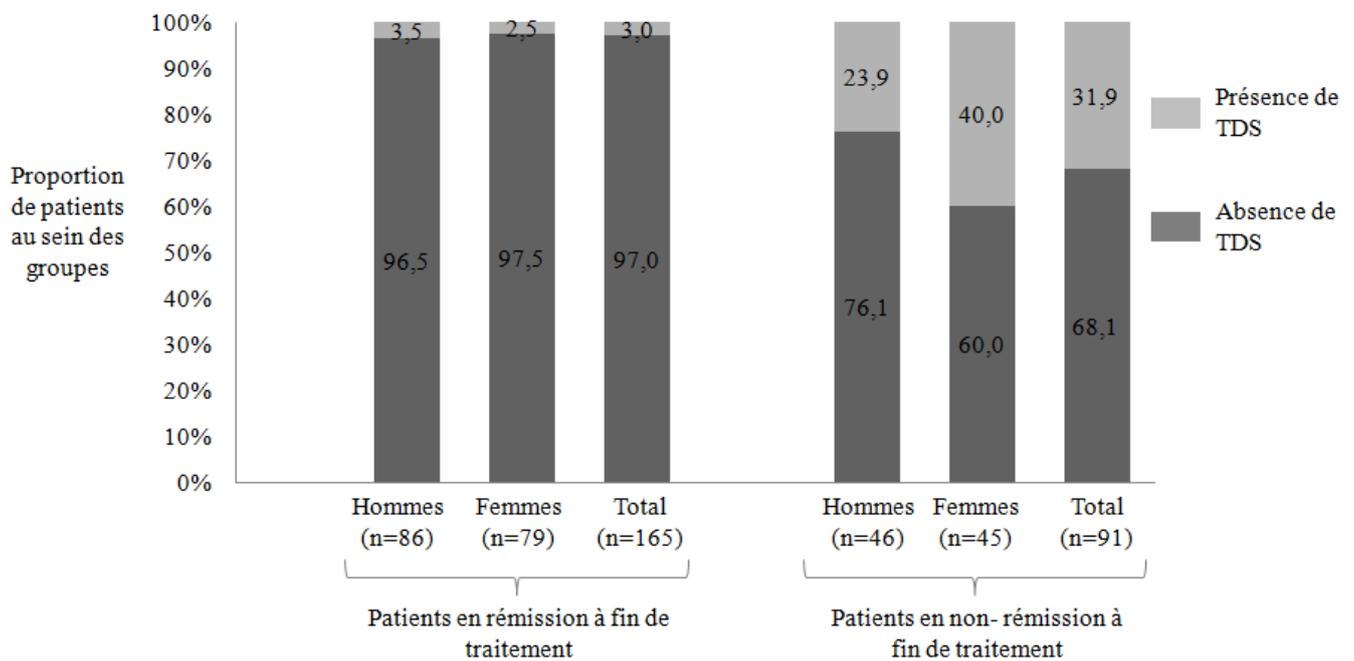
A l'inclusion, 33,6% des patients souffraient de TDS à cause de leur problème de peau alors qu'en fin de traitement par Toctino<sup>®</sup>, des TDS étaient observés chez 13,6% de la population présente. Par ailleurs à l'inclusion, la proportion de femmes présentant des TDS était significativement plus importante que celle des hommes (43,6% versus 25,5% ;  $p < 0,001$ ). A la visite de fin de traitement, 16,1% des femmes souffraient encore de TDS contre 11,2% chez les hommes et cette différence n'était pas significative (Tableau 24).

Tableau 24 : Proportion de troubles du sommeil chez les hommes et les femmes, à l'inclusion et en fin de traitement

	<b>Inclusion (n=394)</b>			<b>Fin de traitement (n=279)</b>		
	<b>Effectif</b>	<b>Avec TDS</b>	<b>Sans TDS</b>	<b>Effectif</b>	<b>Avec TDS</b>	<b>Sans TDS</b>
<b>Hommes (n(%))</b>	212	54 (25,5)	158 (74,5)	134	15 (11,2)	119 (88,8)
<b>Femmes (n(%))</b>	172	75 (43,6)	97 (56,4)	124	20 (16,1)	104 (83,9)
p-valeur		<0,001			0,247	
<b>Total (n(%))</b>	384	129(33,6)	255 (66,4)	258	35 (13,6)	223 (86,4)

Parmi les patients en rémission à fin de traitement (n=165, DM=7), 3% présentaient des TDS alors que parmi les patients n'étant pas en rémission (n=91, DM=11), 32% en souffraient encore. Cette différence était statistiquement significative (p<0,001). Dans la population de patients en rémission, 3,5% des hommes et 2,5% des femmes présentaient des TDS alors que dans la population de patients non-remis de leur ECSM, la proportion de femmes ayant des TDS avait une tendance, non significative, à être plus élevée que celle des hommes (40,0% versus 23,9%) (Figure 7).

Figure 7 : Proportion de troubles du sommeil selon la rémission et selon le sexe



**La proportion des troubles du sommeil observés chez les patients atteints d'ECSM était plus élevée chez les femmes et en fin de traitement, cette différence n'était plus observée. Dans la population en fin de traitement, la majorité des patients guéris de leur ECSM étaient également guéris de leurs TDS alors que les patients souffrant encore d'ECSM continuaient de présenter des TDS.**

### 3.4.3. Analyse des dysfonctionnements sexuels

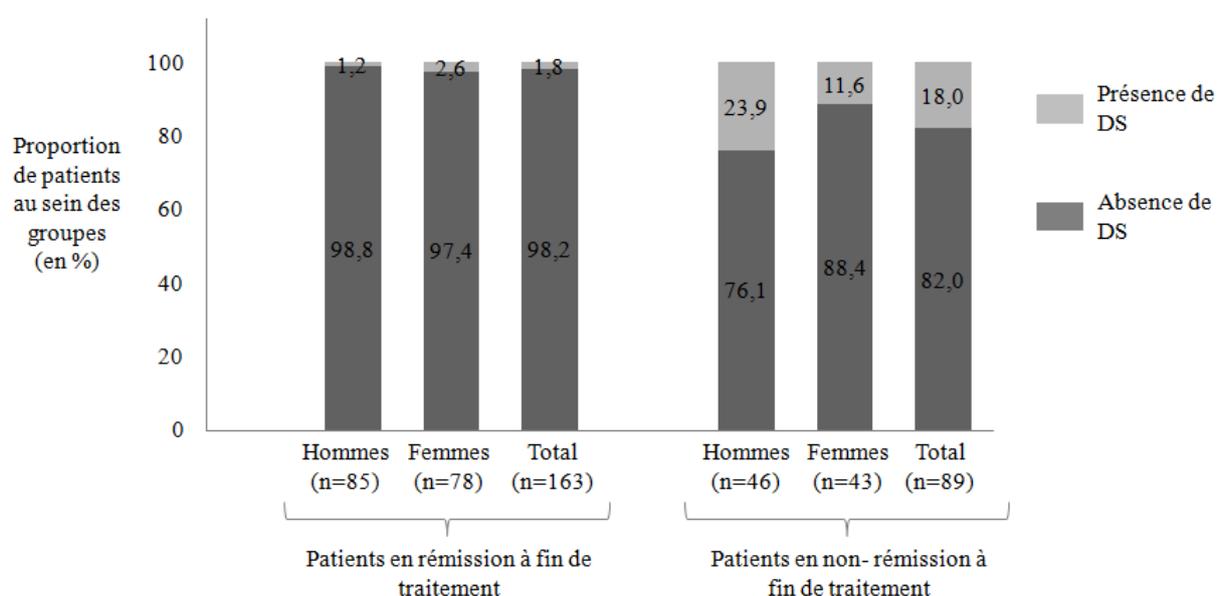
A l'inclusion, 16,3% des patients souffraient de DS à cause de leur problème de peau alors qu'en fin de traitement par Toctino<sup>®</sup>, des DS étaient observés chez 7,5% de la population présente. A l'inclusion comme en fin de traitement, la différence entre les hommes et les femmes n'était pas significative (Tableau 25).

Tableau 25 : Proportion de dysfonctionnements sexuels chez les hommes et les femmes, à l'inclusion et en fin de traitement

	Inclusion (n=394)			Fin de traitement (n=279)		
	Effectif	Avec DS	Sans DS	Effectif	Avec DS	Sans DS
<b>Hommes (n(%))</b>	210	36 (17,1)	174 (82,9)	132	12 (9,1)	120 (90,9)
<b>Femmes (n(%))</b>	170	26 (15,3)	144 (84,7)	121	7 (5,8)	114 (94,2)
p-valeur		0,628			0,319	
<b>Total (n(%))</b>	380	62(16,3)	318 (83,7)	258	19 (7,5)	234 (92,5)

Chez les patients considérés comme en rémission à la visite de fin de traitement (n=163), 1,8% présentaient des DS alors que les patients non guéris (n=89) avaient, pour 18,0% des cas, des DS. Cette différence était statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) (Figure 8).

Figure 8 : Proportion de dysfonctionnements sexuels selon la rémission et selon le sexe



**La proportion de dysfonctionnements sexuels observés chez les patients atteints d'ECSM n'était pas significativement différente selon le sexe, aussi bien à l'inclusion qu'en fin de traitement. Cependant, la proportion de DS avait tendance à être plus importante chez les hommes souffrant d'ECSM.**

### **3.5. DISCUSSION**

Les résultats de l'analyse post-hoc présentés ici suggèrent qu'à l'inclusion, l'eczéma chronique sévère des mains avait un impact plus important sur la qualité de vie chez les femmes que chez les hommes, notamment pour les dimensions symptômes physiques et émotions du score SKINDEX alors que les caractéristiques de l'ECSM semblaient identiques dans ces deux groupes. Cette différence d'impact n'était plus observée en fin de traitement, excepté pour la dimension symptômes physiques avec, selon Prinsen, un impact modéré chez les femmes et chez les hommes, un impact faible. En termes d'évolution de la QDV, les variations des scores du SKINDEX n'étaient pas différentes selon le sexe, excepté pour la dimension émotions pour laquelle les femmes avaient une amélioration du score plus importante que les hommes. L'absence de différence d'évolution entre les hommes et les femmes pourrait s'expliquer par le fait que les femmes continuent à avoir une moins bonne qualité de vie à fin de traitement, bien que les différences ne soient pas significatives. En termes de sévérité de la maladie, la réponse au traitement par Tocrino<sup>®</sup> semblait être identique également chez les hommes et chez les femmes ce qui soulève la question de la satisfaction de la qualité de vie selon le sexe. La satisfaction que les patients ont de leur vie correspond à une approche plus subjective, propre à chaque individu : c'est l'évaluation que chacun fait de sa vie ou de la société à laquelle il appartient (37). Dans la population de l'étude post-inscription, les femmes évaluaient –à l'inclusion- leur situation de manière plus sévère que les hommes, ce qui pouvait les rendre plus exigeantes sur l'amélioration de leur QDV au cours du traitement et donc être moins satisfaites en fin de traitement.

Concernant le retentissement de l'ECM sur la vie sociale, familiale et affective à l'inclusion, il semblait plus important chez les femmes. D'après les statuts marital et familial, les femmes avaient tendance à vivre seules plus fréquemment que les hommes. Cela pourrait être un facteur de confusion puisque les scores moyens élevés de retentissement de l'ECM pourraient être liés à un sentiment de solitude des femmes plutôt qu'à leur eczéma. A la visite de fin de traitement des patients, le retentissement quotidien n'était plus différent selon le sexe

et dans la population d'évolution du score de l'échelle visuelle analogique, l'évolution du retentissement chez les hommes et les femmes était similaire. Les différences observées à l'inclusion dans cette population (n=265) étaient différentes de celles observées dans la population à l'inclusion (n=394), probablement à cause d'une perte de puissance statistique : seul le retentissement familial restait significativement plus important chez les femmes.

En termes d'activité professionnelle, l'eczéma avait une origine professionnelle chez 26% des hommes et 28% des femmes alors que, chez les patients en activité, le retentissement sur la vie professionnelle n'était pas différent selon le sexe. Les professions exercées par les patients inclus dans l'étude étaient en majorité des métiers d'employés ou d'ouvriers pour les hommes, et principalement des professions intermédiaires ou d'ouvriers chez les femmes. Le détail des métiers, autre que la catégorie socioprofessionnelle des patients aurait permis de mieux comprendre ces résultats puisque qu'il a été démontré que certains métiers exposent particulièrement les patients aux facteurs déclenchants de l'eczéma (2).

En parallèle, l'analyse des TDS montrait que les femmes souffraient plus fréquemment de TDS à l'inclusion, mais en fin de traitement les différences selon le sexe n'étaient plus observées. Chez les patients souffrant toujours de leur eczéma, la proportion de TDS était plus élevée que chez les patients guéris et les TDS avaient tendance à toucher plus fréquemment les femmes que les hommes. Les résultats étaient similaires pour l'analyse des DS car les patients non remis de leur eczéma avaient plus fréquemment des DS que les patients remis de leur eczéma. A l'inverse des résultats du SKINDEX, du retentissement quotidien et des TDS, les hommes souffrant d'eczéma avaient tendance à avoir une vie sexuelle plus altérée que les femmes. Ainsi, il semblerait que la sévérité de l'eczéma soit liée à l'altération de la qualité du sommeil et de la vie sexuelle. Cet aspect de la maladie n'avait encore jamais été exploré, il est donc difficile de comparer ces résultats avec d'autres travaux de recherche mais des études supplémentaires sont nécessaires.

Finalement, l'étude post-inscription menée en vie réelle sur l'impact de Toctino® amène des données nouvelles sur la qualité de vie des patients atteints d'ECSM, grâce à l'utilisation du score SKINDEX, questionnaire reconnu et spécifique aux maladies dermatologiques. Le suivi sur deux ans des patients inclus a permis d'étudier l'évolution de la qualité de vie, jusqu'en fin de traitement en tenant compte également de l'évolution des caractéristiques cliniques de l'ECM. Dans la littérature, des travaux de recherche sur l'impact d'autres maladies dermatologiques sur la qualité de vie chez les hommes et les femmes sont

disponibles et certains résultats sont controversés (38–40). Avec l'utilisation du SKINDEX, des résultats similaires à ceux des analyses post-hoc sont retrouvés dans le psoriasis ou l'acné, mais pas chez les patients souffrant d'urticaire (38,39).

Les analyses post-hoc effectuées présentent certaines limites. Premièrement, le design de l'étude post-inscription n'a pas été conçu pour répondre à l'objectif principal de ces analyses. Les données recueillies ont été pensées pour répondre à la demande de la Commission de la Transparence, et des données environnementales ou de comorbidités pouvant avoir un impact sur la qualité de vie, le sommeil ou la sexualité étaient absentes. Par exemple, certains traitements concomitants et comorbidités (dépression, anxiété...) peuvent avoir un impact sur la vie quotidienne mais étaient absents de l'analyse (38).

Deuxièmement, le suivi à long terme a entraîné des patients perdus de vue, et donc une perte de puissance des résultats : à fin de traitement, les sous-groupes présentaient moins de 200 patients. Ainsi, la probabilité de détecter des différences entre les sous-groupes était plus faible.

Troisièmement, les groupes avec TDS/sans TDS et avec DS/sans DS n'étaient pas équilibrés et les résultats doivent être interprétés avec précaution.

Enfin, deux régressions logistiques ont été réalisées pour rechercher des facteurs influençant les TDS et les DS. Le modèle construit à partir des variables sélectionnées n'était pas adéquat pour répondre à la question de recherche, à cause notamment d'interactions entre certaines variables : par exemple, les variables « statut familial » et « statut marital » étaient dépendantes l'une de l'autre, ce qui entraînait des interactions dans le modèle. Tel était le cas également des variables relatives à la profession et à la situation professionnelle, c'est pourquoi les résultats de cette analyse n'ont pas été transcrits dans cette thèse.

#### 4. CONCLUSION

L'eczéma des mains est une maladie dermatologique dont la cause peut être multifactorielle (aussi bien intrinsèque qu'extrinsèque), et pouvant altérer la qualité de vie des patients qui en souffrent. Les instruments de mesure de la qualité de vie se multiplient en dermatologie, ce qui montre l'intérêt des dermatologues sur cet aspect de la maladie. De nombreux facteurs ont été étudiés pour évaluer leur influence sur cette altération de la qualité de vie : le niveau d'éducation, le statut marital, le revenu mensuel et la commune d'habitation n'ont pas montré leur rôle mais l'âge, la sévérité de la maladie et le sexe ont souvent été retenus comme facteur influençant la vie quotidienne des patients.

Dans l'étude post-inscription, les patients souffrant d'eczéma chronique sévère des mains (à l'inclusion) avaient une altération sévère de leur qualité de vie. En fin de traitement, l'eczéma des mains n'était plus sévère et l'impact de la maladie sur leur qualité de vie était modéré ce qui montre l'influence de la sévérité de l'eczéma sur la qualité de vie des patients. Par ailleurs, les femmes avaient une qualité de vie plus altérée à l'inclusion que les hommes, alors que la sévérité de leur eczéma était comparable. Ces résultats suggèrent que le sexe influence également l'altération de la qualité de vie des patients et montrent l'importance de prendre en compte ce facteur dans la prise en charge des patients. Cela met en avant l'importance de soigner les femmes atteintes de cette pathologie : malgré le risque tératogène de l'alitrétinoïne et ses contraintes liées au programme de prévention de grossesses, cette molécule a fait ses preuves en termes d'efficacité (34). Ainsi, si sa sécurité d'emploi est assurée, notamment par le pharmacien lors de la délivrance du médicament, les femmes devraient pouvoir bénéficier de ce traitement jusqu'à leur rémission.

Après soumission d'un résumé de ces analyses post-hoc pour présentation au congrès national des « Journées Dermatologiques de Paris » (JDP 2015), le comité scientifique a reconnu leur intérêt et les résultats y seront communiqués oralement le 12 décembre 2015. Par ailleurs les données seront soumises début 2016 pour publication d'un article dans le *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (JEADV), en complément des données de l'étude post-inscription globale.

## 5. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Diepgen TL, Elsner P, Schliemann S, Fartasch M, Köllner A, Skudlik C, et al. Guideline on the Management of Hand Eczema ICD-10 Code: L20. L23. L24. L25. L30. JDDG J Dtsch Dermatol Ges. 1 mai 2009;7:S1-15.
2. Diepgen TL, Agner T, Aberer W, Berth-Jones J, Cambazard F, Elsner P, et al. Management of chronic hand eczema. Contact Dermatitis. 1 oct 2007;57(4):203-10.
3. Bourke J, Coulson I, English J. Guidelines for the management of contact dermatitis: an update. Br J Dermatol. 1 mai 2009;160(5):946-54.
4. Gelot Thibaudeau P. Gelot Thibaudeau P. « *Les dermites chroniques des mains : enjeux de l'éducation thérapeutique* ». Thèse de doctorat en médecine sous la direction de Claire Bernier, Nantes, Faculté de médecine, 2013. Disponible sur: [archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/a021fe8e-2b5c-4a41-bfa7-f6903e74f471](http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/a021fe8e-2b5c-4a41-bfa7-f6903e74f471)
5. Halioua B, Richard M-A. Mise au point sur l'eczéma chronique des mains. Ann Dermatol Vénérologie. avr 2010;137(4):315-27.
6. Coenraads P j., Van Der Walle H, Thestrup-Pedersen K, Ruzicka T, Dreno B, De La Loge C, et al. Construction and validation of a photographic guide for assessing severity of chronic hand dermatitis. Br J Dermatol. 1 févr 2005;152(2):296-301.
7. Avis de la Commission de la Transparence du 29 avril 2009 pour les spécialités Toctino<sup>®</sup>. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/toctino\\_-\\_ct-6204.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/toctino_-_ct-6204.pdf)
8. Avis de la Commission de la Transparence du 18 septembre 2013 pour les spécialités Synalar<sup>®</sup>. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13057\\_SYNALAR\\_gamme\\_PIS\\_RI2013\\_Avis1\\_CT13057.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13057_SYNALAR_gamme_PIS_RI2013_Avis1_CT13057.pdf)
9. Avis de la Commission de la Transparence du 23 mai 2012 pour les spécialités Flixovate<sup>®</sup>. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/flixovate\\_23052012\\_avis\\_ct12041.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/flixovate_23052012_avis_ct12041.pdf)
10. Avis de la Commission de la Transparence du 7 mai 2014 pour les spécialités Betneval<sup>®</sup>. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13131\\_BETNEVAL\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT13131.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13131_BETNEVAL_PIS_RI_Avis2_CT13131.pdf)
11. Avis de la Commission de la Transparence du 18 avril 2007 pour les spécialités Diprosone<sup>®</sup>. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-2792\\_diprosone.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-2792_diprosone.pdf)
12. Avis de la Commission de la Transparence du 22 juin 2011 pour les spécialités Locoïd<sup>®</sup>. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/locoid\\_-\\_ct-9370.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-07/locoid_-_ct-9370.pdf)
13. Avis de la Commission de la Transparence du 18 septembre 2013 pour les spécialités Nérisonne<sup>®</sup>. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13019\\_NERISONE\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT13019.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13019_NERISONE_PIS_RI_Avis1_CT13019.pdf)

14. Avis de la Commission de la Transparence du 2 avril 2014 pour les spécialités Dermoval<sup>®</sup>. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1738612/fr/dermoval](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1738612/fr/dermoval)
15. Avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2011 pour les spécialités Protopic<sup>®</sup>. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1106822/en/protopic](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1106822/en/protopic)
16. Rosén K, Mobacken H, Swanbeck G. Chronic eczematous dermatitis of the hands: a comparison of PUVA and UVB treatment. *Acta Derm Venereol.* 1987;67(1):48-54.
17. Van Coevorden A, Kamphof WG, van Sonderen E, Bruynzeel DP, Coenraads P. Comparison of oral psoralen–uv-a with a portable tanning unit at home vs hospital-administered bath psoralen–uv-a in patients with chronic hand eczema: An open-label randomized controlled trial of efficacy. *Arch Dermatol.* 1 déc 2004;140(12):1463-6.
18. Résumé des Caractéristiques du Produit - Toctino 10mg capsules molles. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0234889.htm>
19. Plan de Gestion de Risque de la spécialité pharmaceutique Toctino<sup>®</sup> - Novembre 2009. Disponible sur: [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/bf14c8116f02a0fe22811d358019eb66.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bf14c8116f02a0fe22811d358019eb66.pdf)
20. Avis de la Commission de la Transparence du 11 avril 2012 pour les spécialités Néoral<sup>®</sup>. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/neoral\\_sandimmun\\_11042012\\_avis\\_ct12054.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/neoral_sandimmun_11042012_avis_ct12054.pdf)
21. Granlund H, Erkkö P, Eriksson E, Reitamo S. Comparison of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol.* sept 1996;76(5):371-6.
22. Granlund H, Erkkö P, Reitamo S. Comparison of the influence of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate treatment on quality of life in chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol.* janv 1997;77(1):54-8.
23. Granlund H, Erkkö P, Reitamo S. Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol.* janv 1998;78(1):40-3.
24. Agner T, Held E. Skin protection programmes. *Contact Dermatitis.* 1 nov 2002;47(5):253-6.
25. Haute Autorité de Santé - Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques - juin 2007. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp\\_-\\_guide\\_version\\_finale\\_2\\_pdf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf)
26. Glossaire de la promotion de la santé, Genève : 1999. Disponible sur: [http://www.quebecenforme.org/media/1449/ho\\_glossary\\_fr.pdf](http://www.quebecenforme.org/media/1449/ho_glossary_fr.pdf)
27. Halioua B. Eczéma des mains : handicap et impact. *Ann Dermatol Vénérologie.* juin 2014;141, Supplement 1:S111-6.

28. Prinsen CA, Lindeboom R, De Korte J. Letter to the editor - Interpretation of Skindex-29 Scores: Response to Sampogna and Abeni. *J Invest Dermatol*. Disponible sur: <http://stichtingaquamarijn.nl/cms/beelden/Prinsen%20et%20al-2012-Interpretation%20of%20Skindex-29%20scores%20response%20to%20Sampogna%20and%20Abeni%281%29.pdf>
29. Moberg C, Alderling M, Meding B. Hand eczema and quality of life: a population-based study. *Br J Dermatol*. 1 août 2009;161(2):397-403.
30. Agner T, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Frosch P, et al., Eecdr. Hand eczema severity and quality of life: a cross-sectional, multicentre study of hand eczema patients. *Contact Dermatitis*. 1 juill 2008;59(1):43-7.
31. Mollerup A, Veien NK, Johansen JD. An analysis of gender differences in patients with hand eczema – everyday exposures, severity, and consequences. *Contact Dermatitis*. 1 juill 2014;71(1):21-30.
32. Wallenhammar L-M, Nyfjäll M, Lindberg M, Meding B. Health-Related Quality of Life and Hand Eczema—A Comparison of Two Instruments, Including Factor Analysis. *J Invest Dermatol*. juin 2004;122(6):1381-9.
33. Lindberg M, Binge-fors K, Isacson D. Quality of Life, Use of Topical Medications and Socio-economic Data in Hand Eczema: A Swedish Nationwide Survey. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(4):452-8.
34. Avis de la Commission de la Transparence du 15 octobre 2014 pour les spécialités Toctino® [Internet]. [cité 6 sept 2015]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1773293/fr/toctino-alitretinoine-retinoide-par-voie-orale](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1773293/fr/toctino-alitretinoine-retinoide-par-voie-orale)
35. Fernandez-Peñas P, Jones-Caballero M, Espallardo O, García-Díez A. Comparison of Skindex-29, Dermatology Life Quality Index, Psoriasis Disability Index and Medical Outcome Study Short Form 36 in patients with mild to severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 1 avr 2012;166(4):884-7.
36. Meding B, Wrangsjö K, Järholm B. Fifteen-year follow-up of hand eczema: persistence and consequences. *Br J Dermatol*. mai 2005;152(5):975-80.
37. La qualité de vie - France, Portrait social 2010, Insee. Disponible sur: [http://www.insee.fr/fr/publications-et-services/dossiers\\_web/stiglitz/qualite\\_de\\_vie.pdf](http://www.insee.fr/fr/publications-et-services/dossiers_web/stiglitz/qualite_de_vie.pdf)
38. Staubach P, Eckhardt-Henn A, Dechene M, Vonend A, Metz M, Magerl M, et al. Quality of life in patients with chronic urticaria is differentially impaired and determined by psychiatric comorbidity. *Br J Dermatol*. 1 févr 2006;154(2):294-8.
39. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M. Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity. *Acta Derm Venereol*. déc 2000;80(6):430-4.
40. Dowlathshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The Prevalence and Odds of Depressive Symptoms and Clinical Depression in Psoriasis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. juin 2014;134(6):1542-51.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Questionnaire de qualité de vie DLQI

1.	Au cours des 7 derniers jours, votre peau vous a-t-elle démangé(e), fait(e) souffrir ou brûlé(e) ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Au cours des 7 derniers jours, vous êtes-vous senti(e) gêné(e) ou complexé(e) par votre problème de peau ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour faire des courses, vous occuper de votre maison ou pour jardiner ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné
4.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le choix des vêtements que vous portiez ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné
5.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il affecté vos activités avec les autres ou vos loisirs ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné
6.	Au cours des 7 derniers jours, avez-vous eu du mal à faire du sport à cause de votre problème de peau ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné
7.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il complètement empêché(e) de travailler ou d'étudier ?	Oui Non	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné
	Si la réponse est « non » : au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre travail ou dans vos études ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu difficiles vos relations avec votre conjoint(e), vos amis proches ou votre famille ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné
9.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné
10.	Au cours des 7 derniers jours, le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème, par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non concerné

Score attribué à chaque question:

0 : Pas du tout

1 : Un peu

2 : Beaucoup

3 : Enormément

Question 7 cotée 3 lorsque la réponse est « oui »

Annexe 2 : Questionnaire de qualité de vie du Skindex-France

1.	Ma peau me fait mal	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.	Mon problème de peau perturbe mon sommeil	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.	Je crains que mon problème de peau soit grave	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.	J'ai du mal à travailler ou à avoir des activités à cause de mon problème de peau	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.	Mon problème de peau influence ma vie sociale	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.	Mon problème de peau me déprime	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.	Mon problème de peau me cause des sensations de brûlures ou de picotements	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.	J'ai tendance à rester chez moi à cause de mon problème de peau	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
9.	J'ai peur d'avoir des cicatrices à cause de mon problème de peau	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

10.	Ma peau me démange	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
11.	Mon problème de peau modifie mes contacts avec les gens que j'aime	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
12.	J'ai honte de mon problème de peau	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
13.	J'ai peur que mon problème de peau s'aggrave	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
14.	J'ai tendance à faire des choses tout(e) seul(e) à cause de mon problème de peau	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
15.	Mon problème de peau me met en colère	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
16.	Le contact avec l'eau est gênant physiquement pour mon problème de peau (me doucher ou me laver les mains)	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
17.	L'état de ma peau rend les démonstrations d'affection difficiles	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
18.	Je suis inquiet(e) au sujet des effets secondaires des traitements/médicaments pour ma peau	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
19.	Ma peau est irritée	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

20.	Mon problème de peau perturbe mes relations avec les autres	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
21.	Je suis gêné(e) par mon problème de peau	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
22.	L'état de ma peau est un problème pour les gens que j'aime	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
23.	Je me sens frustré(e) à cause de mon problème de peau	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
24.	J'ai la peau sensible	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
25.	Mon problème de peau modifie mon désir d'être avec les gens	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
26.	Je me sens humilié(e) par mon problème de peau	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
27.	Mon problème de peau me cause des saignements	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
28.	Je suis ennuyé(e) par mon problème de peau	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
29.	Mon problème de peau perturbe ma vie sexuelle	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

30.	Je suis fatigué(e) à cause de mon problème de peau	Jamais Rarement De temps en temps Souvent Tout le temps	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
-----	--	---	--

Score attribué à chaque question :

0 : Jamais

1 : Rarement

2 : De temps en temps

3 : Souvent

4 : Tout le temps

### Annexe 3 : Questionnaire de qualité de vie de l'EQ-5D

Mobilité	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied</li> <li>2. J'ai des problèmes pour me déplacer à pied</li> <li>3. Je suis obligé(e) de rester alité(e)</li> </ol>
Autonomie de la personne	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi</li> <li>2. J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)</li> <li>3. Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)</li> </ol>
Activités courantes	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes (travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs).</li> <li>2. J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes.</li> <li>3. Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes</li> </ol>
Douleurs/gêne	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Je n'ai ni douleurs ni gêne</li> <li>2. J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)</li> <li>3. J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)</li> </ol>
Anxiété/dépression	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Je ne suis ni anxieux ni déprimé</li> <li>2. Je suis modérément anxieux (se) ou déprimé(e)</li> <li>3. Je suis extrêmement anxieux (se) ou déprimé(e)</li> </ol>

#### Annexe 4 : Questionnaire de qualité de vie SF-36

1. En général, diriez-vous que votre santé est (cocher ce que vous ressentez) :

Excellente          Très bonne          Bonne          Satisfaisante          Mauvaise

2. Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui ?

Bien meilleure qu'il y a un an \_\_\_          Un peu meilleure qu'il y a un an \_\_\_  
A peu près comme il y a un an \_\_\_          Un peu moins bonne qu'il y a un an \_\_\_  
Pire qu'il y a un an \_\_\_

3. Vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ? (entourer la flèche)

a. Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport

↓	↓	↓
Oui, très limité	Oui, plutôt limité	Pas limité du tout

b. Activités modérées : déplacer une table, passer l'aspirateur.

↓	↓	↓
Oui, très limité	Oui, plutôt limité	Pas limité du tout

c. Soulever et transporter les achats d'alimentation

↓	↓	↓
Oui, très limité	Oui, plutôt limité	Pas limité du tout

d. Monter plusieurs étages à la suite

↓	↓	↓
Oui, très limité	Oui, plutôt limité	Pas limité du tout

e. Monter un seul étage

↓	↓	↓
Oui, très limité	Oui, plutôt limité	Pas limité du tout

f. Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas

↓	↓	↓
Oui, très limité	Oui, plutôt limité	Pas limité du tout

g. Marcher plus d'un kilomètre et demi

↓	↓	↓
Oui, très limité	Oui, plutôt limité	Pas limité du tout

h. Marcher plus de 500 mètres

↓	↓	↓
Oui, très limité	Oui, plutôt limité	Pas limité du tout

i. Marcher plus de 100 mètres

↓	↓	↓
Oui, très limité	Oui, plutôt limité	Pas limité du tout

j. Prendre un bain, une douche ou vous habiller

↓	↓	↓
Oui, très limité	Oui, plutôt limité	Pas limité du tout

4. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ? (réponse : oui ou non à chaque ligne)

	Oui	Non
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Faire moins de choses que vous ne l'espérez ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu les difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ? (réponse : oui ou non à chaque ligne)

	Oui	Non
Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Faire moins de choses que vous ne l'espérez ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental ont perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?

↓	↓	↓	↓
Pas du tout	Très peu	Assez fortement	Enormément

7. Avez-vous enduré des souffrances physiques au cours des 4 dernières semaines ?

↓	↓	↓	↓
Pas du tout	Très peu	Assez fortement	Enormément

8. Au cours des 4 dernières semaines la douleur a-t-elle gêné votre travail ou vos activités usuelles ?

↓	↓	↓	↓	↓
Pas du tout	Un peu	Modérément	Assez fortement	Enormément

9. Ces neuf questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 dernières semaines :

a. Vous sentiez-vous très enthousiaste ?

↓	↓	↓	↓	↓
Tout le temps	Très souvent	Parfois	Peu souvent	Jamais

b. Etiez-vous très nerveux(se) ?

↓	↓	↓	↓	↓
Tout le temps	Très souvent	Parfois	Peu souvent	Jamais

c. Etiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?

↓	↓	↓	↓	↓
Tout le temps	Très souvent	Parfois	Peu souvent	Jamais

d. Vous sentiez-vous au calme, en paix ?

↓	↓	↓	↓	↓
_____	_____	_____	_____	_____
Tout le temps	Très souvent	Parfois	Peu souvent	Jamais

e. Aviez-vous beaucoup d'énergie ?

↓	↓	↓	↓	↓
_____	_____	_____	_____	_____
Tout le temps	Très souvent	Parfois	Peu souvent	Jamais

f. Etiez-vous triste et maussade ?

↓	↓	↓	↓	↓
_____	_____	_____	_____	_____
Tout le temps	Très souvent	Parfois	Peu souvent	Jamais

g. Aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?

↓	↓	↓	↓	↓
_____	_____	_____	_____	_____
Tout le temps	Très souvent	Parfois	Peu souvent	Jamais

h. Etiez-vous quelqu'un d'heureux(se) ?

↓	↓	↓	↓	↓
_____	_____	_____	_____	_____
Tout le temps	Très souvent	Parfois	Peu souvent	Jamais

i. Vous êtes-vous senti fatigué(e) ?

↓	↓	↓	↓	↓
_____	_____	_____	_____	_____
Tout le temps	Très souvent	Parfois	Peu souvent	Jamais

10. Au cours des 4 dernières semaines, votre état physique ou mental a-t-il gêné vos activités sociales comme des visites aux amis, à la famille, etc ?

↓	↓	↓	↓	↓
_____	_____	_____	_____	_____
Tout le temps	Très souvent	Parfois	Peu souvent	Jamais

11. Ces affirmations sont-elles vraies ou fausses dans votre cas ?

a. Il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres

↓	↓	↓	↓	↓
Tout à fait vrai	Assez vrai	Ne sait pas	Plutôt faux	Faux

b. Ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais

↓	↓	↓	↓	↓
Tout à fait vrai	Assez vrai	Ne sait pas	Plutôt faux	Faux

c. Je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave

↓	↓	↓	↓	↓
Tout à fait vrai	Assez vrai	Ne sait pas	Plutôt faux	Faux

d. Mon état de santé est excellent

↓	↓	↓	↓	↓
Tout à fait vrai	Assez vrai	Ne sait pas	Plutôt faux	Faux

## Annexe 5 : Echelle visuelle analogique de retentissement quotidien

Demander au patient d'évaluer de 0 à 10 le retentissement de l'eczéma sur sa vie sociale, familiale et professionnelle :

### **Retentissement social**

Aucun  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 insupportable

### **Retentissement professionnel**

Aucun  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 insupportable

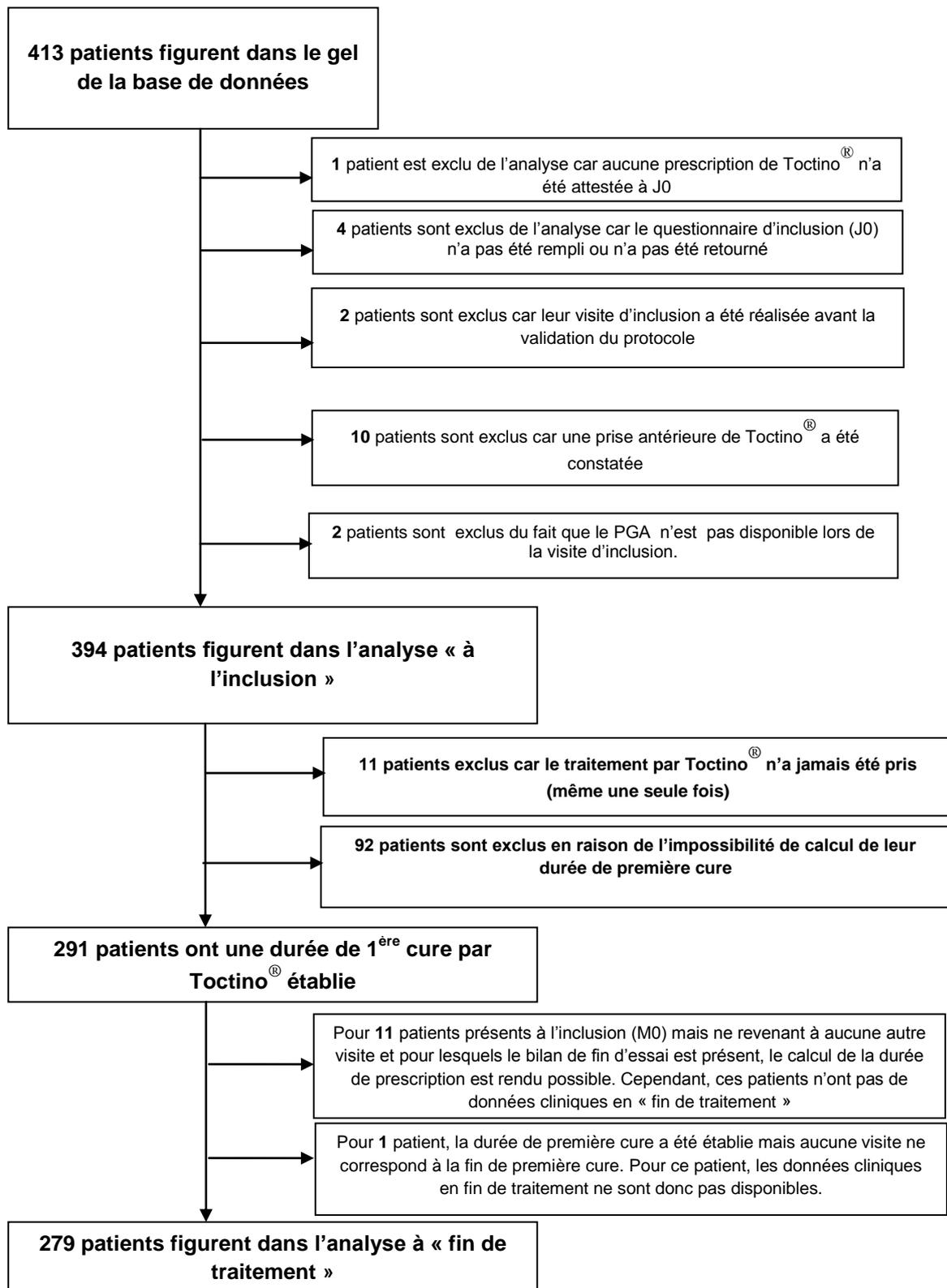
### **Retentissement familial**

Aucun  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 insupportable

### **Retentissement affectif**

Aucun  0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10 insupportable

Annexe 6 : Arbre de décision de l'inclusion des patients à l'inclusion et population à fin de traitement



**Thèse n°**

**CORREIA DA SILVA Camille**

**TITRE :**

**La qualité de vie chez les patients souffrant d'eczéma chronique sévère des mains :  
Exemple chez des patients traités par alitrétinoïne**

**Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

**Université de Picardie Jules Verne**

**Octobre 2015**

**Mots clefs :**

Eczéma chronique des mains, qualité de vie, SKINDEX, troubles du sommeil,  
dysfonctionnements sexuels, Alitretinoïne

**Résumé**

L'eczéma chronique des mains (ECM) est une maladie pouvant avoir des répercussions physiques, psychologiques ou sociales et nuire de façon importante à la qualité de vie (QDV) des patients qui en souffrent. Dans la littérature, les facteurs identifiés comme influençant la QDV des patients souffrant d'eczéma des mains sont l'âge, et les comorbidités psychiatriques, mais les résultats concernant l'influence du sexe sont encore mitigés. L'étude post-inscription de l'alitrétinoïne (AL) a permis de réaliser des analyses post-hoc sur la QDV des patients traités par Toctino<sup>®</sup> ainsi que sur leur sommeil et leur sexualité, selon le score SKINDEX. A l'inclusion, la QDV des femmes était davantage altérée par l'ECM que celle des hommes, malgré des caractéristiques identiques de la maladie. Le traitement par AL améliorait la QDV des patients, indifféremment du sexe. Par ailleurs, les femmes présentaient plus de troubles du sommeil (TDS) à l'inclusion que les hommes. A l'inverse, les hommes avaient tendance à avoir plus de dysfonctionnements sexuels (DS) que les femmes. En fin de traitement par AL, les patients guéris étaient également remis de leurs TDS et de leurs DS. Cette cohorte prospective apporte des données sur la QDV de près de 400 patients français souffrant d'ECM et observés en vie réelle. Ces analyses post-hoc montrent l'importance de traiter les femmes souffrant de cette pathologie.

**JURY Président :** Catherine Demailly

**Membres :** Valérie Gras, Pascal Sonnet