L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans le cuir chevelu ?

P. REYGAGNE
Centre de santé Sabouraud, PARIS.

En 2016, beaucoup de nouvelles du côté de la pelade. Même si, aux États-Unis, certains experts les prescrivent exceptionnellement hors AMM imposant aux patients de les acheter sans remboursement, les anti-JAK (inhibiteurs de Janus kinase) *per os* sont moins d'actualité car leur balance bénéfice/risque est finalement jugée négative dans cette indication. En revanche, les anti-JAK sont actuellement en développement sous forme topique pour la pelade comme pour le psoriasis et leur emploi en sera plus facile. L'étude française multicentrique en double aveugle *versus* placebo est toujours en cours pour évaluer l'efficacité du méthotrexate dans les pelades sévères, avec ou sans prednisone associée, mais les inclusions sont terminées et les derniers patients termineront leur traitement fin 2017.

Une autre étude française en double aveugle évalue encore l'efficacité de l'interleukine 2 (IL2) à faibles doses *versus* placebo. Les financements de la recherche sur la pelade sont plus importants depuis quelques années et, aux États-Unis, la *National Alopecia Areata Foundation* (NAAF) se donne pour but d'obtenir l'AMM pour un traitement efficace des pelades sévères pour l'année 2020.

Le traitement de l'alopécie androgénétique (AAG) repose toujours sur le finastéride et le minoxidil, et le développement des antagonistes de PGD2 (latanoprost et bimatoprost) dans le traitement de l'AAG n'a pas marqué de progrès en 2016. Nous attendons les résultats d'une étude de phase II terminée en mars 2017 concernant le bimatoprost à différentes concentrations dans différents excipients.

Enfin, comme depuis quelques années, 2016 a encore vu fleurir de nombreux articles sur l'alopécie frontale fibrosante, qui reste très à la mode mais dont nous ne comprenons toujours pas l'étiologie et pour laquelle nous n'avons pas de schéma de traitement validé. Certains experts nous proposent leurs traitements de prédilection et le finastéride est de plus en plus utilisé sans preuve formelle de son efficacité dans cette indication.

Cycle pilaire

Améliorer nos connaissances de la régulation du cycle pilaire devrait nous aider à mieux traiter les alopécies androgénétiques. De nombreuses études de génétique moléculaire ont mis en évidence une quinzaine de régions génomiques impliquées dans l'AAG et de nombreux gènes candidats, dont ceux codant pour le récepteur aux androgènes, les histones désacétylases 4 et 9 (HDAC 4 et 9), et la molécule WNT10A [1]. La voie Wnt/β-caténine est connue pour stimuler la pousse des cheveux et induire la phase anagène. Les androgènes agissent sur cette voie en l'inhibant *via* la synthèse de facteurs inhibiteurs. Le gène du récepteur aux androgènes est situé sur le chromosome X et les hommes le reçoivent donc de leur mère. L'AAG est un processus multigénique transmis par les deux parents.

Une étude génomique interne comparant un groupe de 15 patients de moins de 35 ans ayant une AAG sévère et précoce et un groupe de 15 patients du même âge sans AAG confirme, parmi les 184 gènes ayant une expression diminuée, l'inhibition de cette voie Wnt/β-caténine [2, 3]. Cette étude met également en évidence une diminution de l'activité de gènes codant pour le métabolisme de la vitamine D, pour de nombreuses connexines (GJA3, GJB2, GJB6), de nombreuses kératines (KRT16, KRT26, KRT39, KRT72) et des protéines associées aux kératines (KRTAPs). TGF-β, POMC (pro-opiomélanocortine, précurseur de l'ACTH et de l'α-MSH), BMP2, BMP8A et FGF18 sont également diminués.

Inversement, parmi les 149 gènes surexprimés, il existe de nombreux gènes de l'inflammation : chaînes d'immunoglobulines, molécules du CMH de classe II, chimiokines et cytokines, gènes de réponse à l'interféron gamma et à l'IL1, c-Kit qui active les mastocytes, enzymes des granules des mastocytes comme la tryptase et la chymase, marqueurs d'activation des cellules B et T, collagènes, métalloprotéases comme MMP12 produite par les macrophages et, enfin, PGD2 synthétase. L'on retrouve également le gène du récepteur aux andro-

L'Année thérapeutique

gènes, celui de la 5-alpha-réductase de type 2, et deux inhibiteurs de la voie Wnt : SFRP2 (*Secreted frizzled-related protein 2*) et DKK1 (*Dickkopf Wnt signaling pathway inhibitor 1*). En fait, la testostérone convertie en DHT active les récepteurs aux androgènes (RA) qui migrent dans le noyau et inhibent l'activité de transcription de la β-caténine. La présence cyclique au niveau du noyau des cellules souches épidermiques folliculaires de la β-caténine et des RA serait responsable de l'alternance des phases anagènes et télogènes du cycle pilaire comme cela a été mis en évidence chez la souris [4]. Mais attention, chez la souris, l'inhibition des RA augmente les effets activateurs de la β-caténine et favorise le développement de tumeurs bénignes folliculaires. L'ensemble de ces résultats va permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement ou la prévention des AAG précoces chez l'homme (***fig. 1 et 2***).

Dans l'immédiat, nous pouvons vérifier que nos patients qui en ont besoin sont bien complémentés en vitamine D.

Une étude *genome-wide association* (GWAS) sud-américaine conduite dans 5 pays sur 6 630 volontaires a fait grand bruit en analysant l'ensemble du génome corrélé à la forme des cheveux, à la densité des cheveux, de la barbe et des sourcils, et également à la canitie et à la calvitie [5]. Dix-huit associations significatives ont été mises en évidence parmi lesquelles nous pouvons retenir le gène *EDAR* (*ectodysplasine A receptor*) impliqué dans la densité et la forme des cheveux et dans la densité de la barbe. Il est également connu pour induire des dysplasies ectodermiques. Le gène de la trichohyaline est associé à des cheveux frisés et est également connu pour sa capacité à donner des hypotrichoses congénitales simples. Une mutation dans l'intron 4 de IRF4 joue un rôle dans la couleur des cheveux et dans le développement de la canitie. Enfin, le récepteur aux androgènes, le récepteur EDAR et un nouveau gène *GRID1* sur 10q22 avec un rôle inconnu sont associés à l'AAG.

Fig. 1 : Alopécie androgénétique masculine antérieure.

Fig. 2 : Alopécie androgénétique masculine plus étendue.

Les analogues des prostaglandines F2α (PGF2α) ne sont toujours pas disponibles pour traiter les alopécies androgéniques ou les alopécies induites par la chimiothérapie. Pour l'instant, trois molécules (travoprost, bimatoprost et latanoprost) ne restent disponibles en France qu'en collyre pour traiter le glaucome. Ces collyres peuvent entraîner une pigmentation de l'iris et des cils et une trichomégalie. Ils ne sont toujours pas disponibles pour traiter les AAG et, la biodisponibilité étant moins bonne au niveau du cuir chevelu, il faudra des concentrations supérieures ou des modes de délivrance optimisés (promoteur d'absorption ou liposomes) par rapport aux collyres ophtalmiques actuellement disponibles. Une étude de phase II testant différentes concentrations et différents dosages de bimatoprost est en cours et se terminera en avril 2017, avec sans doute des résultats en 2018. Une autre étude de phase II également en cours teste l'efficacité du septipiprant, un inhibiteur de GPR44, le récepteur de PGD2.

Évaluation de la sévérité d'une AAG : nouveau score de sévérité chez la femme, logiciel Trichoscale et test de traction

Le diagnostic d'alopécie androgénétique féminine (AAGF) est un diagnostic clinique. Le degré de sévérité est apprécié depuis 1977 par la classification de Ludwig qui apprécie l'élargissement d'une raie médiane (Ludwig 1), puis la baisse de densité médiane diffuse modérée (Ludwig 2) ou importante et étendue (Ludwig 3). Cette classification reste grossière et ne permet pas d'apprécier les AAGF débutantes. Une classification plus fine, mais plus compliquée, a alors été proposée par Savin mais n'a pas été vraiment utilisée. Une classification plus simple en 5 stades appréciant la densité de la raie médiane a ensuite été proposée par Sinclair, qui divise le stade de Ludwig 1 en Sinclair 1 et 2 et le stade de Ludwig 2 en Sinclair 3 et 4, le stade Ludwig 3 devenant Sinclair 5 (***fig. 3***)

Cette année, 9 cliniciens européens, américains et australiens réputés pour leur expertise du cuir chevelu ont proposé

Fig. 3 : Alopécie androgénétique féminine.

consensuellement l'utilisation d'un indice de sévérité de l'AAGF ou FPHL-SI (*Female pattern hair loss severity index*). Celui-ci prend en compte l'importance de la chute appréciée par le test à la traction (coté 0 à 2), la densité médiane selon l'échelle de Sinclair en 5 points (cotée de 0 à 10), la présence de plus de 20 % de cheveux fins en dermoscopie (cotée 0 ou 5) et le pourcentage d'unités folliculaires à un seul cheveu (coté de 0 à 3). Le FPHL-SI varie de 0 à 20 : pour un score de 0 à 4, l'AAGF est peu probable et, pour un score de 5 à 9, elle est débutante. Ce score peut être intéressant en recherche. Il permet un diagnostic précoce d'AAGF avant une baisse de densité visible à l'œil nu, mais il reste trop compliqué pour une utilisation quotidienne [6].

Une chute de cheveux excessive observée lors des shampooings est un symptôme peu discriminant pour le diagnostic d'AAGF, observé chez 60 % des femmes avec AAGF et 40 % des femmes sans AAGF [7].

Actuellement, un nouveau logiciel distribué en France par Vienne Médical et dénommé Trichoscale™ concurrence le classique TrichoScan™ pour la réalisation de phototrichogrammes automatiques. Il permet de calculer librement le nombre total de cheveux, le nombre de cheveux anagènes, les diamètres moyens, le nombre de cheveux fins et le nombre d'unités folliculaires sur une surface un peu plus grande que le TrichoScan™. Ce logiciel permet également de faire des images standard et des images de dermoscopie à fort grossissement sans rasage. Ces images prises sur plusieurs topographies peuvent être envoyées par internet à un groupe d'experts en pathologies du cuir chevelu qui portera un diagnostic dermoscopique à distance et rendra un rapport normalisé en quelques jours. Cette prestation est facturable et peut rendre des services importants aux médecins équipés de ce logiciel et n'ayant pas le temps ou les compétences nécessaires pour faire une interprétation complète des images dermoscopiques du cuir chevelu. Le rapport imprimable accompagné des photos peut être rendu aux patients avec les commentaires du médecin prescripteur.

Le test à la traction est un test simple à réaliser en consultation pour suivre l'efficacité d'un traitement. Il consiste à sélectionner de 50 à 60 cheveux, à les serrer assez fermement entre le pouce et l'index à leur base et à tirer progressivement en laissant coulisser les tiges pilaires entre le pouce et l'index. Un test est considéré comme positif s'il détache au moins 5 cheveux, ce qui semble très excessif. L'évaluation prospective de cette technique chez 79 hommes et 102 femmes de plus de 18 ans sans alopécie et sans effluvium permet les conclusions suivantes [8] :
– le résultat moyen du test de traction dans une population normale est de 0,44 cheveux par traction (SD 0,75) ; il n'y a pas de différence entre les sexes et pas de variation avec l'âge ;
– un test de traction est normal entre 1 et 2 cheveux (97,2 % des participants) ;
– les shampooings et les brossages normaux ne modifient pas les résultats et il faut donc arrêter de martyriser nos patient(e)s en leur demandant de ne pas laver et de ne pas brosser leur cheveux 3 à 5 jours avant nos consultations…

AAGM et finastéride : efficacité et tolérance à long terme

La persistance d'effets secondaires sexuels, de xérose cutanée, de syndrome dépressif, d'attaques de panique, d'insomnies, de douleurs musculaires, d'idées suicidaires et de maladie de Lapeyronie après arrêt du finastéride reste discutée (syndrome post-finastéride ou SPF), mais les données actuelles demeurent peu convaincantes. Aux États-Unis, entre 1998 et 2013, 577 cas d'effets secondaires sexuels persistants, 39 cas d'idées suicidaires et 6 suicides ont été colligés dans la base de données de la *Food and Drug Administration* (FDA) [9]. Cela reste supérieur à la moyenne des cas rapportés avec l'ensemble des autres médicaments de la base, avec un *odds ratio* (OR) de 1,72, donc peu élevé. Cet *odds ratio* peut s'expliquer par les craintes générées par ce traitement qui induisent plus de cas rapportés. Par ailleurs, une étude épidemiologique anglaise ne met pas en évidence de surrisque de dépression chez les hommes traités par dutastéride ou finastéride pour une hypertrophie bénigne prostatique [10]. Sont également rapportés, sans que l'association soit démontrée, des cas de diabète, de psychose, d'asthénie et de troubles cognitifs [11]. En l'absence de *dechallenge*, de mécanisme physiopathologique précis et de groupe contrôle, nous n'avons actuellement pas d'argument pour relier ces symptômes au finastéride.

Certains auteurs ont tenté de voir si le polymorphisme du gène du récepteur aux androgènes, notamment le nombre de répétitions des triplets CAG et GCN, pouvait être associé à ce SPF sans retrouver d'association pertinente [12]. Pour d'autres, le SPF pourrait être secondaire à un déficit persistant en DHT

L'Année thérapeutique

chez les droitiers et en progestérone ou dihydroprogestérone (DHP) chez les gauchers [13, 14]. Un vitiligo extensif associé à un syndrome dépressif a été décrit chez un patient 2 mois après l'arrêt du finastéride sans que l'on puisse raisonnablement y voir, pour l'instant, une relation de cause à effet [15].

Une méta-analyse récente, analysant les études contrôlées du finastéride et du dutastéride *versus* placebo, met en évidence un risque relatif de troubles sexuels de 2,56 (IC 95 % : 1,48-4,42) en cas d'hypertrophie bénigne prostatique et beaucoup plus faible de 1,21 (IC 95 % : 1,48-4,42) en cas d'alopécie androgénétique [16]. Enfin, une étude de cohorte anglaise menée chez 71 849 hommes atteints d'hypertrophie bénigne prostatique, traités ou non par finastéride à 5 mg par jour, et chez 12 346 hommes, âgés de 18 à 59 ans et traités ou non par 1 mg de finastéride par jour, ne met pas en évidence d'augmentation du risque d'impuissance. Le risque d'impuissance augmente avec l'âge et avec la durée de l'hyperplasie prostatique [17].

Cancer du sein et finastéride : une étude anglaise rassurante

Deux grosses études épidémiologiques américaines ont déjà écarté une possible augmentation du risque de cancer du sein ou de cancer de la prostate chez les hommes traités par finastéride au long cours.

Cette année, une étude anglaise faite sur la banque de données CPRD (*Clinical practice research datalink*), qui comporte 10 millions de patients, a retrouvé 94 701 hommes de plus de 40 ans ayant développé une gynécomastie entre 1992 et 2014. L'incidence était 3 fois plus élevée chez les hommes traités par finastéride ou dutastéride pour hypertrophie bénigne prostatique (HBP) (incidence de 40/10 000 patients-années) comparativement aux hommes traités par α-bloquants ou aux témoins sans HBP (incidences de 12,2 et 7,2/10 000 patients-années) [18]. 48 cancers ont été identifiés, appariés à 478 témoins et aucun risque n'a été mis en évidence chez les patients traités par finastéride ou dutastéride (OR : 1,52 ; IC 95 % : 0,61-3,80).

Cette étude met donc en évidence une multiplication par 3 des gynécomasties chez les hommes de plus de 40 ans traités par finastéride ou dutastéride pour HBP sans augmentation du risque de cancer du sein. Cette non-augmentation du cancer du sein vient conforter les résultats identiques d'une grosse étude épidémiologique américaine datant de 2013.

Dutastéride et AAGM : de nouvelles études

Le dutastéride est un inhibiteur des 5-alpha-réductases de type 1 et 2 approuvé pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Il est 100 fois plus puissant que le finastéride sur la 5-alpha-réductase de type 1 et, à la dose de 0,5 mg par jour, il réduit le taux de DHT circulante de 90 % contre 65 % pour le finastéride. Plusieurs études ont prouvé son efficacité à des doses de 0,5 mg à 2,5 mg par jour *versus* placebo et *versus* finastéride dans le traitement de l'AAGM. Actuellement, le dutastéride a une AMM pour le traitement de l'AAGM minime et modérée en Corée du Sud depuis 2009, et plus récemment au Mexique et au Japon. Il n'a, en revanche, pas d'AMM en France ou aux États-Unis pour le traitement de l'AAGM, mais il est parfois prescrit hors AMM.

L'an dernier, une méta-analyse était en faveur d'un bon rapport bénéfice/risque du finastéride et du dutastéride au cours des AAGM et plaidait pour l'agrément officiel du dutastéride à la dose de 0,5 mg par jour dans l'indication AAGM. Une étude avait également mis en évidence l'efficacité du dutastéride chez des patients n'ayant pas répondu au finastéride.

Cette année, une étude japonaise a suivi, pendant 12 mois, 120 patients hommes âgés de 26 à 50 ans (moyenne 42,5 ans) et traités par 0,5 mg/jour de dutastéride pour une AAGM de stade III à IV dans la classification de Hamilton modifiée par Norwood. Les seuls effets secondaires significatifs étaient d'ordre sexuel. 19 patients (15,8 %) ont rapporté des troubles de l'érection 14 fois et une diminution de la libido 10 fois [19]. Les effets secondaires n'ont jamais motivé l'arrêt du traitement. Chez 6 patients sur 19, la symptomatologie a régressé au cours des 52 semaines de poursuite du traitement et, chez les 13 autres, les symptômes ont totalement disparu dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. L'efficacité était au rendez-vous avec un gain de 87 cheveux terminaux de plus de 30 mm de diamètre dans la cible (cercle de 2,54 cm de diamètre) en 6 mois et un gain plus faible de 68 cheveux au 12e mois. 81 % des patients avaient une repousse photographiquement visible à 6 mois et 85 % à 12 mois, ce qui est un chiffre très important.

Une seconde étude ouverte en Corée a suivi 712 hommes âgés de 18 à 41 ans pendant 6 à 12 mois avec une repousse pour 78 % d'entre eux, une baisse de libido pour 9 (1,3 %), une impuissance pour 7 (1 %), une éjaculation difficile ou faible pour 5 (0,8 %) et une gynécomastie pour 2 (0,3 %) [20].

Une étude indienne randomisée mais ouverte a suivi 90 hommes de 18 à 40 ans traités par dutastéride ou par finastéride avec un gain en nombre de cheveux de 10,3 % dans le groupe dutastéride en 24 semaines *versus* seulement 1,3 % dans le groupe finastéride (ce qui est inférieur aux chiffres de + 8 à + 10 % observés habituellement avec le finastéride) [21].

Une étude rétrospective coréenne monocentrique a mesuré l'efficacité et la tolérance à long terme chez 27 hommes de 21 à 66 ans traités entre 1 et 3 ans pour 13 d'entre eux, 3 à 5 ans pour 7 et plus de 5 ans pour 7. 84 % (22/27) étaient

satisfaits du résultat, la tolérance clinique était bonne, il n'y avait pas de problème de fertilité et les analyses biologiques étaient sans anomalie [22].

Enfin, une revue récente confirme que le dutastéride est de plus en plus utilisé comme une option possible pour le traitement de l'AAG avec une efficacité régulièrement un peu supérieure au finastéride [23].

Au total, ces nouvelles études cliniques plaident pour une bonne efficacité du dutastéride. Cependant, les patients doivent être prévenus de la possibilité d'effets secondaires d'ordre sexuel toujours réversibles dans ces études mais qui semblent plus fréquents qu'avec le finastéride.

Finastéride, dutastéride et alopécie androgénétique féminine : rien de nouveau

Finastéride et dutastéride n'ont toujours pas d'AMM reconnue pour le traitement de l'AAGF. Quand un de ces deux traitements est prescrit, il semble nécessaire de maintenir le traitement plus d'un an (3 ans dans certaines études) pour pouvoir bien juger de son efficacité. Un antécédent de cancer du sein ou des facteurs de risque familiaux constituent des contre-indications. Ces médicaments étant tératogènes, ils sont contre-indiqués en cas de grossesse ou de grossesse possible. Actuellement, nous ne pouvons les recommander qu'en cas d'échecs documentés des traitements classiques ou dans le cadre d'études cliniques bien répertoriées.

Le minoxidil *per os* et le finastéride topique ont-ils un avenir ?

Certains experts communiquent sur la possibilité d'utiliser le minoxidil *per os* à la dose de 0,25 ou 0,50 mg par jour en se basant sur des observations publiées au cours du monilethrix [24] ou des alopécies post-chimiothérapie [25], mais cela reste anecdotique et non recommandable actuellement [26]. Rappelons que le minoxidil *per os* peut induire une hypotension, surtout une hypotension orthostatique, une tachycardie et une hypertrichose diffuse ou faciale.

Une nouvelle étude pharmacodynamique a étudié l'efficacité locale et systémique d'une solution topique de finastéride à 0,25 %. Des doses de 0,1 mL et 0,2 mL une fois par jour réduisent la DHT de 50 % au niveau du cuir chevelu et de 25 % seulement au niveau plasmatique. Cependant, utiliser des quantités aussi faibles semble difficile et l'efficacité reste alors à prouver. Enfin, pour réduire la DHT de 70 % au niveau du scalp, comme ce qui est obtenu avec le traitement classique *per os* (1 mg/jour), il faut une dose quotidienne de solution de 1 mL une fois par jour et la DHT circulante est alors réduite également de 70 % comme pour le traitement *per os* [27]. Actuellement, nous ne pouvons pas recommander le finastéride en forme topique et ces résultats reflètent le fait qu'il s'agit d'une petite molécule de structure stéroïdienne diffusant donc facilement à travers la peau.

PRP et alopécie androgénique : est-ce efficace ?

Le PRP, ou plasma riche en plaquettes, est obtenu par centrifugation du sang du patient dans un système fermé. Le PRP et les plaquettes qu'il contient sont riches en facteurs de croissance stimulant l'angiogenèse (VEGF, PDGF) et les mitoses cellulaires (EGF, TGF, FGF, THF…). Initialement utilisées en rhumatologie ou pour la cicatrisation des plaies chroniques, les injections de PRP sont de plus en plus utilisées dans le traitement de l'alopécie aux États-Unis, dans les pays de l'Est, en Italie, en Espagne mais aussi en France même si cela est légalement interdit. Les techniques d'injection ne sont pas standardisées : volumes et concentrations variables, quantités injectées variables, plaquettes préalablement activées ou non…

Cette année, de nombreuses études sur le PRP ont été publiées. Le PRP est utilisé dans les pelades en plaques dans l'AAG et dans les effluviums télogènes, mais les études sont petites et souffrent de biais méthodologiques, leurs résultats sont variables et contradictoires et, actuellement, l'efficacité du PRP n'est pas prouvée. Certaines études avec compte de cheveux standardisé, dont deux contrôlées *versus* sérum physiologique, sont négatives dans l'AAG masculine et féminine malgré une perception des patients parfois positive [28-30]. Une méta-analyse regroupant 6 études et 177 patients est plutôt positive, mais prudente et incomplète [31], tandis qu'une autre incluant 18 études est négative [32].

Les techniques d'injection ne sont pas standardisées : volumes et concentrations du PRP variables, quantités injectées variables, plaquettes préalablement activées ou non… La conclusion est qu'actuellement nous n'avons pas de preuve convaincante de l'efficacité du PRP ni dans l'AAG ni dans la pelade et qu'il faut attendre des études controllées standardisées de plus grande ampleur avant de pouvoir recommander cette technique.

Rappelons que le PRP n'est pas approuvé par la FDA aux États-Unis et qu'il est interdit en France en dehors des banques du sang, seules habilitées à manipuler des produits sanguins. Cela a été récemment rappelé par une circulaire de l'Ordre des médecins et les médecins proposant cette technique à des tarifs parfois élevés sont actuellement dans l'illégalité.

LED et AAG

Les lasers de basse énergie (*Low level laser therapy* ou LLLT) ou la lumière LED (*Light-emitting diode*) rouge à

L'Année thérapeutique

650 nm sont très en vogue aux États-Unis pour traiter l'AAG et de nombreux systèmes existent sous forme de peigne, de brosse, de casque ou de casquette avec lampes LED intégrées. On parle également de photobiostimulation. Les fabricants recommandent des irradiations entre 2 et 7 fois par semaine pendant 2 à 30 minutes. Ces systèmes peuvent être approuvés par la FDA pour leur innocuité, ce qui ne signifie pas pour autant qu'ils soient efficaces. Tous les prix existent, des peignes à 20 € aux casques à 900 €, et certains casques intègrent même des écouteurs… Une étude critique a regroupé 9 études, dont 5 randomisées et contrôlées [33]. Même si certaines études sont positives, les faibles effectifs et le manque de photographies standardisées ne permettent pas de comparer les différents régimes de traitement entre eux et encore moins avec les traitements classiques que sont le minoxidil et le finastéride. Certains résultats sont étonnamment positifs mais publiés dans des revues de faible qualité, sans comité de lecture, les travaux sont le plus souvent sponsorisés par les sociétés commercialisant les appareils testés et de nombreuses études signalées sur le site américain des études cliniques sont non publiées. Un effet trichogène initial est probable, secondaire à l'inflammation périfolliculaire et à la vasodilatation induite, et peut-être aussi à la synthèse d'ATP. Il faudrait par conséquent des études plus rigoureuses, avec différentes modalités, un groupe contrôle et une année complète pour évaluer vraiment l'intérêt de la lumière LED rouge dans le traitement des chutes de cheveux et de l'AAG [34]. Pour l'instant, cette technique, tout comme le PRP, n'a pas prouvé son efficacité de façon certaine et ne s'est pas comparée aux traitements classiques.

Dermoscopie

De nombreux articles confirment l'intérêt diagnostique et pronostique de la dermoscopie du cuir chevelu.

Au cours de l'alopécie frontale fibrosante, l'existence de gaines péripilaires en dermoscopie est un bon indicateur de la progression de la maladie [35].

Les cheveux en flamme ou flammèche ont été décrits comme des résidus de cheveux anagènes persistant dans les ostiums après arrachage. Les cheveux en flammèche résultent de l'arrachage de cheveux anagènes ou d'un arrêt très brutal de la phase anagène d'origine toxique ou inflammatoire. Ils sont observés dans 55 % des trichotillomanies (11/20), 21 % des pelades (21/99), 4 % des alopécies de traction (4/86), 3 % des alopécies cicatricielles centrifuges centrales du vertex (3/94) et 100 % des alopécies post-chimiothérapie (6/6) ou post-radiothérapie (2/2) [36].

Immunohistochimie

Même s'il est actuellement encore trop tôt pour recommander son utilisation en routine en pathologie du cuir chevelu, l'immunohistochimie est un nouvel outil diagnostique appelé à se développer, qui peut nous aider pour le diagnostic des alopécies diffuses et des alopécies cicatricielles [37].

En l'absence d'infiltrat lymphocytaire péribubaire, la distinction entre pelade diffuse et effluvium télogène, ou surtout alopécie féminine diffuse, est difficile. La présence significative de lymphocytes CD3 + en immunohistochimie au niveau des tractus fibreux folliculaires est spécifique de la pelade diffuse avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 100 % [38].

Pelade, physiopathologie

La pelade affecte au cours de la vie 2,1 % de la population. C'est une maladie auto-immune cytotoxique médiée par des lymphocytes T avec une réponse immune de type Th 1 (IL2, IL8, TNFα) dans les lésions actives de pelade alors que les cytokines Th2 sont davantage associées aux pelades chroniques ou persistantes (IL5, IL10). Les lymphocytes *T-helper 17* (Th17) sont élevés dans le sang circulant et dans le cuir chevelu, surtout si la pelade est active.

B-cell activating factor (BAFF), régulateur de l'activation des lymphocytes T, est probablement impliqué. IL17, IL22 et BAFF sont significativement élevés dans le sérum et/ou dans le cuir chevelu de patients peladiques par rapport à des témoins et il existe une corrélation entre les taux tissulaires d'IL17 et de BAFF [39]. Des inhibiteurs de BAFF ou de l'IL17 pourraient être efficaces dans le traitement de la pelade.

Pelade, traitements classiques

Une revue de la littérature retrouve, entre 1975 et 2015, 41 études et 1 078 patients traités par bolus IV de corticoïdes pour pelades sévères [40] (***fig. 4*** et ***5***). Tous patients confondus, des repousses complètes sont observées dans 43 % des cas et des repousses partielles dans 22 % des cas. En cas de succès, chez les patients répondeurs, les rechutes sont basses dans la population générale (19 %) mais élevées chez les enfants (70 %). Ici aussi, les meilleurs répondeurs à long terme sont les pelades récentes (moins de 6 à 24 mois), les pelades en plaques multiples et les premiers épisodes. Au total, nous pouvons continuer à proposer les bolus aux pelades récentes et sévères en plaques multiples affectant plus de 30 % du cuir chevelu et idéalement lors d'un premier épisode évoluant depuis moins de 6 mois. Ces résultats confirment par ailleurs que les pelades universelles (PU), totales (PT) ou ophiasiques (PO) sont de mauvaises indications aux bolus de Solumédrol (***fig. 6***).

Les spécialistes du cuir chevelu de l'hôpital Ramón y Cajal, à Madrid, conseillent des bolus de dexaméthasone *per os* à raison de 0,1 mg/kg, 2 jours par semaine, sur plusieurs mois avec des

Fig. 4 : Pelade totale avant bolus de Solumédrol.

Fig. 5 : Pelade totale après bolus de Solumédrol.

Fig. 6 : Pelade en plaques multiples.

repousses observées chez 21/31 patients avec PU ou PT et des effets secondaires peu sévères dans 32 % des cas [41]. De même, les Coréens proposent des injections mensuelles de Kénacort 40 mg en intramusculaire, pendant 3 à 6 mois en cas de pelade résistante à l'allergénothérapie de contact à la diphencyprone, avec des repousses 17 fois sur 27 (63 %) mais les risques de la corticothérapie systémique et des cas d'ostéoporose chez la femme [42].

L'allergénothérapie de contact à la diphencyprone (ou diphenylcyclopropénone) et à l'acide *squaric dibutyl ester* sont des traitements topiques modérément efficaces des pelades sévères. Une revue rétrospective de 133 patients traités entre 1991 et 2010 dans un service spécialisé met en évidence une repousse dans 72 % des cas, mais une repousse de plus de 90 % dans seulement 15,8 % (21/133) [43]. L'extension de l'alopécie et la durée d'évolution sont comme toujours des facteurs de mauvais pronostic. Chez les patients n'ayant pas de bonne repousse, la prise en charge régulière pour les applications aide la majorité d'entre eux à mieux vivre avec leur maladie et à envisager une pause dans leur traitement.

La simvastatine et l'ézétimibe ne semblent pas efficaces, avec 19 échecs sur une série de 20 patients [44].

Une nouvelle étude rétrospective s'est intéressée au méthotrexate (MTX), associé ou non à des doses faibles ou modérées de corticoïdes [45]. 26 pelades extensives multifocales (n = 9), totales (PT) ou universelles (PU) (n = 17) ont été traitées par méthotrexate seul ou associé à de la prednisone. Une repousse totale était observée chez 58 % des patients (15/26). Après 3 mois de traitement, les repousses supérieures à 80 % annonçaient une repousse complète tandis que les repousses inférieures à 30 % étaient associées à un échec thérapeutique. Le principal problème reste la rechute, observée 11 fois sur 15, à la décroissance du traitement. La grande étude multicentrique française en double aveugle coordonnée par le professeur Pascal Joly se termine en décembre 2017 et devrait l'an prochain nous donner des résultats plus fiables sur l'intérêt du méthotrexate seul ou associé à la prednisone dans les pelades sévères.

Pelade : de nouveaux espoirs mais les anti-JAK sont moins miraculeux que prévu

Depuis 2 ans, les nouveaux espoirs thérapeutiques dans la pelade reposent sur les inhibiteurs de Janus kinase (anti-JAK). La voie JAK est responsable d'une production d'IL15 et d'interféron γ, et l'IL15 active les lymphocytes T CD8 + NGK2 + qui jouent un rôle majeur dans le déclenchement de la pelade et que l'on retrouve en majorité dans l'infiltrat péri-bulbaire en phase aiguë. Deux articles du *Journal of the American Academy of Dermatology* compilent les résultats des anti-JAK dans leurs potentielles indications dermatologiques : psoriasis, vitiligo, GVH (réaction du greffon contre l'hôte), dermatite atopique, lupus, lymphome T cutané et surtout pelade… [46, 47].

Les anti-JAK inhibent la production d'IL15, d'interféron γ et d'autres cytokines incluant IL2, IL4, IL7, IL9 et IL21 qui sont associées au développement et à l'activité des lymphocytes. En phase aiguë, les anti-JAK réduisent l'infiltrat lymphocytaire péribulbaire et les inhibiteurs de JAK sont efficaces pour traiter la pelade sur modèle animal.

Depuis 2015, quelques cas cliniques isolés, mais spectaculaires et médiatisés, ont mis en évidence la possible efficacité des inhibiteurs de JAK dans la pelade chez l'homme : ruxolutinib (anti-JAK 1/2) *per os* et topique, tofacitinib (anti-JAK 1/3) et baricitinib (anti-JAK 1/2) *per os*.

Une étude prospective ouverte plus solide a confirmé, en 2016, l'efficacité du citrate de tofacitinib dans les pelades

L'Année thérapeutique

sévères. 66 patients (pelade universelle dans 71 % des cas, totale dans 7,5 %, en plaques dans 17 % et ophiasique dans 4,5 % des cas) ont été traités par tofacitinib 5 mg 2 fois par jour pendant 3 mois avec une amélioration du score SALT de 21 % et une amélioration de 50 à 100 % chez 1/3 des patients [48]. Les résultats ne se maintiennent malheureusement pas, avec une rechute en moyenne en 8,5 mois. La tolérance a été bonne avec quelques infections mineures, quelques élévations des transaminases réversibles à l'arrêt du traitement et sans troubles hématologiques ni dyslipidémie.

Une étude rétrospective de 90 patients adultes de plus de 18 ans suivis plus longtemps (médiane de 14 mois de traitement) est moins positive [49] :
– peu de repousses si PT ou PU avec épisode actuel évoluant depuis plus de 10 ans : aucune repousse dans 68 % des cas (17/25) et repousse faible dans 32 % des cas (score SALT + 39 % en moyenne en 14 mois) ;
– 20 % (13/65) de repousse complète, supérieure à 90 %, si épisode de moins de 10 ans ;
– 38 % (25/65) de repousse intermédiaire, entre 50 et 90 %, si épisode de moins de 10 ans ;
– seuls 28 patients ont été traités par tofacitinib en monothérapie par 5 mg matin et soir, et en raison d'une efficacité insuffisante à 3 mois, la dose a été augmentée à 10 mg matin et soir pour 19 d'entre eux, des bolus mensuels de prednisone ont été associés 9 fois et 9 patients ont bénéficié à la fois de l'augmentation des doses et des bolus ;
– après une repousse initiale, des rechutes sont possibles même avec la poursuite du traitement [50] ;
– la tolérance est bonne avec des infections respiratoires hautes (29 %), urinaires (3 %), des céphalées (14 %), 2 zonas (2 %) et des élévations du LDL-cholestérol (16 %) sans infection sévère, et le traitement est encore en cours chez la majorité des patients ;
– les résultats ne semblent pas supérieurs à ceux d'une association méthotrexate et prednisone et l'avenir du citrate de tofacitinib dans la pelade n'est pas assuré…

Une étude menée chez 13 adolescents âgés de 12 à 17 ans (7 PT/PU et 6 PP sévères) suivis pendant 6,5 mois (médiane de 5 mois de traitement) est en revanche très positive, avec une repousse pour 100 % des pelades en plaques et 3 fois sur 7 pour les PT/PU qui évoluaient depuis 8 ans, sans effets secondaires sévères mais avec des céphalées 3 fois, des infections respiratoires hautes 4 fois et des élévations transitoires des transaminases 4 fois [51].

Le ruxolitinib, en revanche, semble plus fréquemment efficace que le citrate de tofacitinib. À la dose de 20 mg 2 fois par jour pendant 3 à 6 mois, il a permis une repousse presque complète (repousse moyenne de 92 %) chez 9 patients sur 12 avec pelade modérée à sévère [52].

Il a également permis une repigmentation d'un vitiligo chez un patient ayant un vitiligo et une pelade [53], 2 repousses complètes avec maintien du traitement pendant 1 an [54]. Cependant, les effets secondaires systémiques des anti-JAK en limitent l'utilisation *per os* : possibilité de tuberculose, d'infections opportunistes, de sinusites, d'infections respiratoires, d'herpès, de baisse de l'hémoglobine, des neutrophiles ou des lymphocytes, d'élévation des transaminases, d'élévation de la créatinine et de dyslipidémie dose-dépendante [55]. En raison de ces effets secondaires, l'Agence européenne a émis un avis négatif pour l'AMM du citrate de tofacitinib dans la polyarthrite rhumatoïde [55] et la FDA n'est pas favorable à l'AMM des anti-JAK par voie systémique dans la pelade.

Les formes topiques déjà développées pour le psoriasis sont peut-être une bonne réponse. Une patiente ayant une pelade universelle a été traitée avec succès par du ruxolitinib en crème à 0,6 %, 2 fois par jour, avec une repousse partielle du cuir chevelu et complète des sourcils en 12 semaines sans toxicité systémique. Des études complémentaires avec différentes concentrations et différents inhibiteurs de JAK sont en cours [56].

Interleukine 2 à faibles doses et pelade

Pas de nouveauté cette année, nous attendons les résultats de l'étude française multicentrique en double aveugle *versus* placebo pilotée par Thierry Passeron pour confirmer ou infirmer l'efficacité de l'IL2 à faibles doses. L'IL2 nécessite cependant des administrations en perfusions répétées 5 jours par semaine, 1 semaine sur 3, et cela ne sera envisageable que si le protocole en cours permet des rémissions importantes et durables, ce qui n'est pas acquis.

Kératoses actiniques du cuir chevelu et du visage : traitement du champ de cancérisation

Le diagnostic de kératose actinique (KA) est clinique. Une biopsie n'est pas nécessaire. Elle n'est envisagée que s'il existe un doute diagnostique ou une suspicion d'évolution vers un carcinome spinocellulaire, c'est-à-dire devant les situations suivantes : lésion épaisse de plus de 1 cm de diamètre, induration, inflammation, ulcération, saignement, extension rapide, douleur à la palpation, persistance ou récidive après traitement local, ou encore zones à risque (lèvres, dos des mains, oreille).

Le suivi doit être annuel et, en plus de l'examen clinique, il doit enseigner les signes nécessitant une consultation plus rapide et rappeler qu'une photoprotection d'au moins SPF 30 ou 50 sur UVA et UVB est nécessaire tous les jours sur les zones exposées et recommandée par l'*American Academy of Dermatology* (AAD).

Sur le visage, une étude ouverte randomisée a comparé la réaction inflammatoire induite localement par le 5-FU à 5 % ou le mébutate d'ingénol (MIG) à

150 mg/g [57]. 100 patients ont été traités sur une zone de 25 cm^2 soit par le MIG, 3 jours de suite, soit par le 5-FU, 2 fois par semaine pendant 4 semaines. Les réactions inflammatoires étaient identiques en intensité dans les deux groupes, maximale à J4 et régressive à J15 avec le MIG, et maximale à J29 et régressive à J36 avec le 5-FU. Cette étude est en faveur d'une meilleure tolérance du MIG avec une disparition des effets secondaires locaux en 15 jours. L'œdème des paupières était cependant plus important avec le MIG.

L'utilisation d'un dermocorticoïde très fort, le propionate de clobétasol, 2 fois par jour pendant 4 jours après 3 jours de traitement par MIG pour des kératoses actiniques du visage ou du cuir chevelu, ne diminue pas l'efficacité (taux de succès de 88 % dans les deux groupes avec majorité de KA de grade I), mais n'améliore pas la tolérance et n'est pas recommandée [58]. Lorsqu'un deuxième traitement de 3 jours par MIG est nécessaire, la réaction inflammatoire induite est moins forte que lors du premier traitement [59].

Une étude de phase I-II s'intéresse à deux concentrations d'une nouvelle forme de mébutate d'ingénol plus stable à la chaleur et utilisable sur de larges surfaces (tout un crâne chauve). Les deux concentrations permettent une disparition de 80 % des kératoses à 8 semaines, ce qui devrait permettre de traiter plus efficacement les champs de cancérisation (poster 3087 AAD 2016, Washington).

Alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex

L'alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV) est la première étiologie d'alopécie cicatricielle chez la femme noire et sa prévalence est élevée, autour de 5 % chez les femmes afro-américaines. Histologiquement, cette alopécie est cicatricielle avec une dense fibrose périfolliculaire, un infiltrat lymphocytaire inconstant, parfois des fusions de follicules avec image en lunettes et une dégénérescence prématurée de la gaine épithéliale interne, évocatrice bien que non spécifique (***fig. 7***).

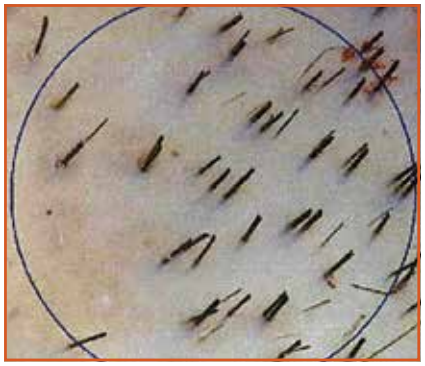

Fig. 7 : surveillance dermoscopique d'une alopécie cicatricielle.

Le traitement reste peu codifié mais peut reposer sur des injections mensuelles de corticoïdes *in situ*, une corticothérapie locale forte ou très forte, du minoxidil topique et des shampooings anti-pelliculaires [60]. Certains recommandent le tacrolimus topique [61].

Lichen plan pilaire

Le lichen plan pilaire (LPP) est la première étiologie d'alopécie cicatricielle acquise ; la prédominance féminine est nette et le traitement est adapté à l'intensité de la maladie : corticothérapie locale forte ou très forte, injections *in situ*, corticothérapie générale de blocage, doxycycline, tétracycline, hydroxychloroquine pour certains, mycophénolate mofétil, méthotrexate (***fig. 8***). Le LPP et l'alopécie frontale fibrosante (AFF) peuvent s'associer à des pelades, vitiligo, problèmes thyroïdiens et lichen plan cutané ou lichen plan vulvaire, exceptionnellement à une hépatite C. Les traitements actuels des LPP restent peu satisfaisants et les rechutes sont habituelles.

Fig. 8 : Lichen plan pilaire du vertex.

La pioglitazone, agoniste de PPAR-γ, n'est plus utilisée par les auteurs suisses qui l'avaient promue initialement. Par ailleurs, elle est interdite en France en raison d'un risque de tumeurs vésicales. Une étude espagnole reste positive dans cette indication [62], mais la dernière série rétrospective américaine portant sur 22 LPP féminins résistant à un premier traitement classique est décevante avec l'arrêt pour intolérance dans 41 % des cas (œdèmes des membres inférieurs ou prise de poids), une réduction de l'inflammation avec stabilisation mais sans suivi à long terme, et surtout une absence de rémission complète dans tous les cas [63]. Les formes pédiatriques de LPP sont exceptionnelles et sont parfois prises au début pour des pelades car l'hyperkératose péripilaire et les signes fonctionnels sont peu présents dans les formes précoces (Christensen, 2015). Les traitements sont tout aussi difficiles.

Les nouveaux immunomodulateurs biologiques font partie des nouveaux traitements proposés dans le LPP mais ne sont pas encore validés. Cette année, l'ustékinumab essayé pendant 10 mois n'a pas été efficace [64] et l'adalimumab a déclenché un LPP cutané et du cuir chevelu réversible à l'arrêt du traitement chez une jeune fille de 12 ans traitée pour une polyarthrite [65]. Ce LPP induit entre dans le cadre des réactions paradoxales psoriasiformes lichénoïdes eczémateuses ou granulomateuses bien connues avec l'ensemble des anti-TNFα.

Le LPP étant une maladie auto-immune à médiation lymphocytaire, les nouveaux traitements du lupus méritent d'être essayés en priorité.

L'Année thérapeutique

Alopécie frontale fibrosante : quel traitement ?

Cette entité reste en progression et de plus en plus d'articles lui sont consacrés. Les cas familiaux font suspecter une étiologie génétique peut-être associée à une étiologie environnementale. Des associations à d'autres maladies auto-immunes sont possibles [66]. Trois cas pédiatriques ayant débuté à 5 ans pour deux jumelles et à 7 ans pour une autre petite fille méritent confirmation, les photos cliniques étant peu typiques [67].

Une étude cas-contrôle anglaise comparant 105 alopécies frontales fibrosantes (AFF) et 100 témoins a mis en évidence une association avec l'utilisation régulière de produits solaires (48 % *versus* 24 % ; $p < 0,001$), de crèmes de jour ou de crèmes hydratantes (93 % *versus* 85 %) [68]. Les patients atteints d'AFF ont également des tests épicutanés plus fréquemment positifs aux parfums, à l'hydropéroxyde de linalol et au baume du Pérou, ce qui peut provenir d'une plus grande sensibilisation ou d'une plus grande utilisation de produits cosmétiques. Deux autres associations ont été mises en évidence : à âge égal, plus de retraités parmi les AFF (59 % *versus* 24 % ; $p < 0,001$) et moins d'utilisation d'ordinateurs portables (65 % *versus* 85 % ; $p < 0,001$). Une étude brésilienne antérieure avait également signalé une utilisation plus importante de crèmes solaires, des réactions d'intolérance plus fréquentes aux cosmétiques et une plus grande photosensibilité comparée à des témoins.

Plusieurs hypothèses sont possibles : toxicité d'un filtre solaire, toxicité d'un additif ou excipient, ou simplement plus grande exposition ou plus grande photosensibilité de ces patients [69]. Si toutes les patientes ayant une AFF n'utilisent pas toutes des crèmes solaires, des filtres solaires sont de plus en plus présents dans les crèmes de jour, surtout depuis l'augmentation de l'incidence des AFF. Les études devraient focaliser sur les différents composants des produits appliqués, antisolaires ou non, et quantifier l'importance des expositions solaires antérieures au début de la maladie. Cependant, l'AFF est une maladie générale qui atteint aussi les membres, les aisselles et le pubis et l'association retrouvée ici avec des crèmes solaires n'a pas été confirmée par d'autres études (***fig. 9***). Le tabac au contraire pourrait avoir un rôle protecteur [70].

Fig. 9 : Alopécie frontale fibrosante.

Le finastéride est recommandé comme traitement de l'AFF dans de nombreux articles sans preuve formelle de son efficacité. Une observation isolée rapporte une repousse possible [71] mais l'efficacité du finastéride n'est pas totalement démontrée [72].

Antonella Tosti recommande en première intention une association *per os* de finastéride et d'hydroxychloroquine (6 mg/kg/jour) avec localement du tacrolimus sur les premiers centimètres chevelus et du minoxidil soit à 2 % 2 fois par jour, soit en mousse une seule fois par jour [73]. Le minoxidil, par son action anti-lysyl hydroxylase, a des propriétés antifibrosantes et il peut être utile en cas d'AAG associée. L'auteure ne recommande pas les dermocorticoïdes topiques ou intralésionnels, qui peuvent aggraver l'atrophie cutanée, et adjoint des séances de laser Excimer sur les zones actives en cas d'érythème péripilaire ou d'hyperkératose péripilaire. Une série marocaine de 20 cas utilise les mêmes traitements avec des dermocorticoïdes [74]. Notre expérience est similaire : une forte corticothérapie locale nous semble utile en traitement d'attaque sous forme de propionate de clobétasol 2 fois par jour pendant 15 jours, puis une seule fois par jour 15 jours de plus et ensuite à la demande selon l'inflammation locale. Pour les sourcils, l'acétate de triamcinolone dosé de 2,5 à 5 mg/mL en intralésionnel, une corticothérapie locale forte, le tacrolimus et le bimatoprost topiques peuvent être essayés [73].

Folliculite décalvante : les antibiotiques en première intention

Il n'y a pas de traitement standardisé de la folliculite décalvante (FD) mais, d'après notre expérience et dans deux revues rétrospectives (espagnole de 82 cas et canadienne de 23 cas), le traitement de première intention repose sur une antibiothérapie *per os* : doxycycline, tétracycline, minocycline ou céphalexine. En deuxième intention, la ciprofloxacine, la clarithromycine, la dapsone ou l'association clindamycine et rifampicine sont possibles. Il faut parfois plusieurs années avant de pouvoir diminuer puis arrêter les antibiotiques et des rechutes sont fréquemment observées après l'arrêt des antibiotiques. Une corticothérapie locale par clobétasol en lotion ou acétonide de triamcinolone en intralésionel est conseillée dans les lésions chroniques fibrosantes ou hyperkératosiques.

La photothérapie dynamique (PTD) a été rapportée comme intéressante dans des formes limitées par son action anti-inflammatoire et antibactérienne (Metvix 3 heures sous occlusion et lumière rouge 630 nm, 37 J/cm^2) mais, cette année, certains auteurs ne retrouvent pas d'efficacité, rapportent des douleurs et une aggravation, et l'intérêt de la PTD reste actuellement discutable [75, 76]. Dans tous les cas, la PDT n'est ni un traitement constamment efficace ni un traitement curateur.

L'avenir réside probablement dans la restauration d'un microbiote folliculaire et cutané physiologique, celui-ci évoluant au niveau cutané de façon dépendante de l'hôte (***fig. 10***).

Psoriasis du cuir chevelu

Le traitement de première intention du psoriasis du cuir chevelu repose toujours sur la corticothérapie locale. L'association calcipotriol-bétaméthasone dipropionate est plus efficace que chacun de ses composants pris séparement. En cas de psoriasis sévère et résistant ou plus étendu, le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine, mais aussi les biologiques et l'aprélimast peuvent être efficaces [77] (***fig. 11 et 12***).

L'aprélimast, un inhibiteur de la phosphodiesterase 4, a démontré son efficacité et a été commercialisé en 2016 pour le traitement des psoriasis modérés à sévères en cas d'échec ou de contre-indication à la photothérapie, à l'étrétinate, au méthotrexate ou à la ciclosporine. L'aprélimast augmente les niveaux d'AMP intracellulaires, diminue les cytokines pro-inflammatoires et augmente les cytokines anti-inflammatoires [78].

Deux études randomisées en double aveugle *versus* placebo ont mis en évidence que l'aprélimast à la dose de 30 mg 2 × jour réduit significativement la sévérité du psoriasis du cuir chevelu [79, 80]. Ce médicament est moins efficace mais plus facile d'utilisation que le méthotrexate ; il ne nécessite pas de bilan biologique préalable ni de surveillance particulière. Seule une mauvaise tolérance digestive recquiert une posologie progressive en début de traitement et peut motiver des arrêts de traitement. L'aprélimast est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement. Il est conseillé de l'utiliser en association à un traitement local pour le psoriasis du cuir chevelu. Des études sont en cours pour le traitement de la pelade.

Fig. 10 : Folliculite décalvante de Quinquaud.

Fig. 11 : Psoriasis du cuir chevelu.

Fig. 12 : Psoriasis du cuir chevelu irrité.

BIBLIOGRAPHIE

1. Heilmann-Heimbach S, Hochfeld LM, Paus R *et al.* Hunting the genes in male-pattern alopecia: how important are they, how close are we and what will they tell us? *Exp Dermatol*, 2016;25:251-257.
2. Michel L, Reygagne P, Scalvino S *et al.* Analyse transcriptomique avec détermination des voies de signalisation moléculaires dans l'alopécie androgénétique. Etude ALOCA Consortium Idf. Poster 182, *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:S590-591. En cours de publication *Br J Dermatol* 2017.
3. Reygagne P. Androgenetic alopecia: What's new in the last two years? *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143(12S):S93-S94.
4. Kretzschmar K, Cottle DL, Schweiger PJ *et al.* The Androgen Receptor Antagonizes Wnt/β-Catenin Signaling in Epidermal Stem Cells. *J Invest Dermatol*, 2015;135:2753-2763.
5. Adhikari K, Fuentes-Guajardo M, Quinto-Sánchez M *et al.* A genome-wide association scan implicates DCHS2, RUNX2, GLI3, PAX1 and EDAR in human facial variation. *Nat Commun*, 2016;7:11616.
6. Harries M, Tosti A, Bergfeld W *et al.* Towards a consensus on how to diagnose and quantify female pattern hair loss – The 'female pattern hair loss severity index (FPHL-SI)'. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:667-676.
7. Kovacevic M, Goren A, Shapiro J *et al.* Prevalence of hair shedding among women. *Dermatol Ther*, 2017;30. doi: 10.1111/dth.12415. Epub 2016 Oct 6.
8. McDonald KA, Shelley AJ, Colantonio S *et al.* Hair pull test: Evidence-based update and revision of guidelines. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:472-477.
9. Ali AK, Heran BS, Etminan M. Persistent Sexual Dysfunction and Suicidal Ideation in Young Men Treated with Low-Dose Finasteride: A Pharmacovigilance Study. *Pharmacotherapy*, 2015;35:687-695.
10. Hagberg KW, Divan HA, Nickel JC *et al.* Risk of Incident Antidepressant-Treated Depression Associated with Use of 5-α-Reductase Inhibitors Compared with Use of α-Blockers in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Population-Based Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *Pharmacotherapy*, 2017. doi: 10.1002/phar.1925. [Epub ahead of print].
11. Traish AM, Melcangi RC, Bortolato M *et al.* Adverse effects of 5α-reductase inhibitors: What do we know, don't know, and need to know? *Rev Endocr Metab Disord*, 2015;16:177-198.
12. Cauci S, Chiriacò G, Cecchin E *et al.* Androgen Receptor (AR) Gene (CAG)n and (GGN)n Length Polymorphisms and Symptoms in Young Males With Long-Lasting Adverse Effects After Finasteride Use Against Androgenic Alopecia. *Sex Med*, 2017;5:e61-e71.
13. Motofei IG, Rowland DL, Manea M *et al.* Safety Profile of Finasteride: Distribution of Adverse Effects According to Structural and Informational Dichotomies of the Mind/Brain. *Clin Drug Investig*, 2017. doi: 10.1007/s40261-017-0501-8. [Epub ahead of print].

L'Année thérapeutique

14. Motofei IG, Rowland DL, Georgescu SR *et al.* Finasteride adverse effects in subjects with androgenic alopecia: A possible therapeutic approach according to the lateralization process of the brain. *J Dermatolog Treat*, 2016;27:495-497.
15. Motofei IG, Rowland DL, Georgescu SR *et al.* Post-Finasteride Adverse Effects in Male Androgenic Alopecia: A Case Report of Vitiligo. *Skin Pharmacol Physiol*, 2017;30:42-45.
16. Liu L, Zhao S, Li F *et al.* Effect of 5α-Reductase Inhibitors on Sexual Function: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Sex Med*, 2016;13:1297-1310.
17. Hagberg KW, Divan HA, Persson R *et al.* Risk of erectile dysfunction associated with use of 5-α reductase inhibitors for benign prostatic hyperplasia or alopecia: population based studies using the Clinical Practice Research Datalink. *BMJ*, 2016;354:i4823.
18. Hagberg KW, Divan HA, Fang SC *et al.* Risk of gynecomastia and breast cancer associated with the use of 5-alpha reductase inhibitors for benign prostatic hyperplasia. *Clin Epidemiol*, 2017;9:83-91.
19. Tsunemi Y, Irisawa R, Yoshiie H *et al.* ARI114264 Study Group. Long-term safety and efficacy of dutasteride in the treatment of male patients with androgenetic alopecia. *J Dermatol*, 2016;43:1051-1058.
20. Choi GS, Kim JH, Oh SY *et al.* Safety and Tolerability of the Dual 5-Alpha Reductase Inhibitor Dutasteride in the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Ann Dermatol*, 2016;28:444-450.
21. Shanshanwal SJ, Dhurat RS. Superiority of dutasteride over finasteride in hair regrowth and reversal of miniaturization in men with androgenetic alopecia: A randomized controlled open-label, evaluator-blinded study. Indian *J Dermatol Venereol Leprol*, 2017;83:47-54.
22. Chung HC, Lee S, Lee WS. Long-term efficacy and safety of the dual 5-alpha reductase blocker dutasteride on male androgenetic alopecia patients. *J Dermatol*, 2016. doi: 10.1111/1346-8138.13710 [Epub ahead of print].
23. Arif T, Dorjay K, Adil M *et al.* Dutasteride in androgenetic alopecia: An update. *Curr Clin Pharmacol*, 2017. doi: 10.2174/1574884712666170310111125. [Epub ahead of print].
24. Sinclair R. Treatment of monilethrix with oral minoxidil. *JAAD Case Rep*, 2016;26:2:212-215.
25. Yang X, Thai KE. Treatment of permanent chemotherapy-induced alopecia with low dose oral minoxidil. *Australas J Dermatol*, 2015 May 13. doi: 10.1111/ajd.12350. [Epub ahead of print]
26. Vañó-Galván S, Camacho F. New Treatments for Hair Loss. *Actas Dermosifiliogr*, 2017;108:221-228.
27. Caserini M, Radicioni M, Leuratti C *et al.* Effects of a novel finasteride 0.25% topical solution on scalp and serum dihydrotestosterone in healthy men with androgenetic alopecia. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2016;54:19-27.
28. Borhan R, Gasnier C, Reygagne P. Autologous platelet rich plasma as a treatment of male androgenic alopecia : Study of 14 cases. *J Clin Exp Dermatol Research*, 2015;6:4.
29. Mapar MA, Shahriari S, Haghighizadeh MH. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of androgenetic (male-patterned) alopecia: A pilot randomized controlled trial. *J Cosmet Laser Ther*, 2016;18:452-455.
30. Puig CJ, Reese R, Peters M. Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study on the Use of Platelet-Rich Plasma in Women With Female Androgenetic Alopecia. *Dermatol Surg*, 2016;42:1243-1247.
31. Giordano S, Romeo M, Lankinen P. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: Does it work? Evidence from meta analysis. *J Cosmet Dermatol*, 2017. doi: 10.1111/jocd.12331. [Epub ahead of print].
32. Ayatollahi A, Hosseini H, Gholami J *et al.* Platelet rich plasma for treatment of non-scarring hair loss: systematic review of literature. *J Dermatolog Treat*, 2017:1-8. doi: 10.1080/09546634.2017.1303571 [Epub ahead of print].
33. Gupta AK, Foley KA. A Critical Assessment of the Evidence for Low-Level Laser Therapy in the Treatment of Hair Loss. *Dermatol Surg*, 2017;43:188-197.
34. Friedman S, Schnoor P. Novel Approach to Treating Androgenetic Alopecia in Females With Photobiomodulation (Low-Level Laser Therapy). *Dermatol Surg*, 2017. doi:10.1097/DSS.0000000000001114 [Epub ahead of print].
35. Fertig R, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia treatment options. *Intractable Rare Dis Res*, 2016;5:314-315.
36. Miteva M, Tosti A. Flame Hair. *Skin Appendage Disord*, 2015;1:105-109.
37. LaSenna C, Miteva M. Special Stains and Immunohistochemical Stains in Hair Pathology. *Am J Dermatopathol*, 2016;38:327-337.
38. Kolivras A, Thompson C. Distinguishing diffuse alopecia areata (AA) from pattern hair loss (PHL) using CD3+ T cells. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:937-944.
39. Elela MA, Gawdat HI, Hegazy RA *et al.* B cell activating factor and T-helper cells: possible synergistic culprits in the pathogenesis of alopecia areata. *Arch Dermatol Res*, 2016;308:115-121.
40. Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Gilula Z *et al.* A systematic review of pulse steroid therapy for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:372-4.e1-5.
41. Vañó-Galván S, Hermosa-Gelbard Á, Sánchez-Neila N *et al.* Pulse corticosteroid therapy with oral dexamethasone for the treatment of adult alopecia totalis and universalis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:1005-7.
42. Seo J, Lee YI, Hwang S, Zheng Z *et al.* Intramuscular triamcinolone acetonide: An undervalued option for refractory alopecia areata. *J Dermatol*. 2016 Jul 23. doi: 10.1111/1346-8138.13533. [Epub ahead of print]
43. Lamb RC, Young D, Holmes S. Retrospective review of diphencyprone in the treatment of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol*, 2016;41:352-8.
44. Loi C, Starace M, Piraccini BM. Alopecia areata (AA) and treatment with simvastatin/ezetimibe; experienced of 20 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e99-100.
45. Anuset D, Perceau G, Bernard P *et al.* Efficacy and safety of methotrexate combined with low to moderate dose corticosteroids for severe alopecia areata. *Dermatology*, 2016 Jan 7 [Apub ahead of print].
46. Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Zlotogorski A. Janus kinase inhibitors in dermatology: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:745-753.e19.
47. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:736-744.
48. Kennedy Crispin M, Ko J, Craiglow BG *et al.* Safety and efficacy of the Jak Inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight*, 2016;1:e89776.
49. Liu LY, Craiglow BG, Dai Feng *et al.* Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: a study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:22-28.
50. Anzengruber F, Maul JT, Kamarachev J *et al.* Transient Efficacy of Tofacitinib in Alopecia Areata Universalis. *Case Rep Dermatol*, 2016;8:102-106.
51. Craiglow BG, Liu LY, King BA. Tofacitinib for the treatment alopecia areata and variants in adolescent. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:29-32.

52. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N *et al.* Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight*, 2016;1:e89790.
53. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N *et al.* Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:370-371.
54. Vandiver A, Girardi N, Alhariri J *et al.* Two cases of alopecia areata treated with ruxolitinib: a discussion of ideal dosing and laboratory monitoring. *Int J Dermatol*, 2017. doi: 10.1111/ijd.13598. [Epub ahead of print].
55. Di Lernia V, Bardazzi F. Profile of tofacitinib citrate and its potential in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Drug Des Devel Ther*, 2016;10:533-539.
56. Craiglow BG, Tavares D, King BA. Topical ruxolutinib for the treatment of alopecia universalis. *JAMA Dermatol*, 2016;152:490-491.
57. Samorano LP, Torezan LA, Sanches JA. Evaluation of the tolerability and safety of a 0,015% ingenol mebutate gel compared to 5% 5-fluorouracil cream for the treatment of facial actinic keratosis: a prospective randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1822-1827.
58. Erlendsson AM, Karmisholt KE, Haak CS *et al.* Topical clobetasol propionate has noinfluence on inflammation or efficacy after ingenol mebutate treatment of grade I-III actinic keratoses. Poster. Annual AAD Congress. March 20-24, 2015. San Francisco, USA.
59. Garbe K, Basset-Seguin N, Poulin Y *et al.* Safety of follow-up field application of ingenol mebutate 0,015% gel for actinic keratoses on face and scalp. Poster 604. 73rd Annual AAD Congress. March 20-24, 2015. San Francisco, USA.
60. Eginli A, Dothard E, Bagayoko CW *et al.* A Retrospective Review of Treatment Results for Patients With Central Centrifugal Cicatrical Alopecia. *J Drugs Dermatol*, 2017;16:317-320.
61. Herskovitz I, Miteva M. Central centrifugal cicatricial alopecia: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2016;9:175-181.
62. Marquez-Garcia A, Camacho FM. Tratamiento de la alopecia frontale fibrosante: pioglitazonas. *Monogr Dermatol*, 2016;29:66-76.
63. Mesinkovska NA, Tellez A, Dawes D *et al.* The use of pioglitazone in the treatment of lichen planopilaris. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:355-356.
64. Webster G. Failure of lichen planopilaris to respond to ustekinumab. *Dermatol Online J*, 2015;21. pii: 13030/qt30z76472.
65. Jayasekera PS, Walsh ML, Hurrell D *et al.* Case report of lichen planopilaris occuring in a pediatric patient receiving a tumor necrosis factor a inhibitor and a review of the literature. *Pediatr Dermatol*, 2016;33:e143-146.
66. Eginli AN, Bagayoko CW, McMichael AJ. A case of frontal fibrosing alopecia in a patient with primary biliary cirrhosis and polymyalgia rheumatica. *Skin Appendage Disord*, 2016;2:79-82.
67. Atarguine H, Hocar O, Hamdaoui A *et al.* Frontal fibrosing alopecia: Report on three pediatric cases. *Arch Pediatr*, 2016;23:832-835.
68. Aldoori N, Dobson K, Holden CR *et al.* Frontal Fibrosing Alopecia – Possible Association with Leave-on Facial Skin Care Products and Sunscreens; A Questionnaire Study. *Br J Dermatol*, 2016;175:762-767.
69. Gavioli CFB, Lóta PR, Avelar AMA *et al.* Frontal Fibrosing Alopecia Etiology: Do Environmental and Behavioral Factors Play a Role? 9th World Congress of Hair Research. Miami, Florida. 18-21 November, 2015.
70. Fonda-Pascual P, Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones OM *et al.* Frontal fibrosing alopecia and environment: may tobacco be protective? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:e98-e99.
71. Donovan JC. Finasteride-mediated hair regrowth and reversal of atrophy in a patient with frontal Fibrosing alopecia. *JAAD Case Rep*, 2015;1:353-355.
72. Tziotzios C, Fenton DA, Stefano CM *et al.* Finasteride is of uncertain utility in treating frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e73-74.
73. Fertig R, Tosti A. Frontal fibrosing alopecia treatment options. *Intractable Rare Dis Res*, 2016;5:314-315.
74. Elloudi S, Gallouj S, Meziane M *et al.* Frontal fibrosing alopecia: a prospective study of 20 cases. *Ann Dermatol Venereol*, 2017. pii:S0151-9638(17)30071-6.
75. Burillo-Martinez S, Maroñas-Jimenez L, Palencia-Pérez SI *et al.* Failure of photodynamic therapy (PDT) in 3 patients with folliculitis decalvans. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e69-70.
76. Miguel-Gómez L, Vañó-Galván S, Pérez-García B. Reply: Treatment of folliculitis decalvans with photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e71.
77. Wang TS, Tsai TF. Managing Scalp Psoriasis: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*, 2017;18:17-43.
78. Lin CH, Chang SH, Fang JY. Recent advances using phosphodiesterease 4 (PDE4) inhibitors to treat inflammatory disorders : animal and clinical studies. *Current Drug Therapy*, 2016;11:21-40.
79. Nguyen CM, Leon A, Danesh *et al.* Improvement of Nail and Scalp Psoriasis Using Apremilast in Patients With Chronic Psoriasis: Phase 2b and 3, 52-Week Randomized, Placebo-Controlled Trial Results. *J Drugs Dermatol*, 2016;15:272-276.
80. Rich P, Gooderham M, Bachelez H *et al.* Aprelimast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor in patients with difficult-to trat nail and scalp psoriasis; results of 2 phase III randomized controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:134-42.

L'auteur a été consultant, orateur ou investigateur pour les laboratoires Celgene, Ducray, Expanscience, Léo, L'Oréal recherche, Pierre Fabre Dermatologie, Vichy et Sisley.