

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Quoi de neuf dans le cuir chevelu ?

En 2015, beaucoup de nouvelles et beaucoup d'espoirs du côté de la pelade. 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, et des inclusions sont encore possibles. Une autre étude française en double aveugle évalue l'efficacité de l'interleukine 2 (IL-2) à faibles doses *versus* placebo. Enfin, et surtout, les espoirs induits par les inhibiteurs de JAK sont confirmés et nous attendons la possibilité de les utiliser soit par voie systémique, soit plus vraisemblablement sous forme topique comme pour le psoriasis. Les financements de la recherche sur la pelade sont plus importants depuis quelques années et, aux États-Unis, la *National Alopecia Areata Foundation* se donne pour but d'obtenir l'AMM pour un traitement efficace des pelades sévères pour l'année 2020.

Le traitement de l'alopecie 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 2015.

Enfin, comme tous les ans, il y a peu de progrès dans les alopecies cicatricielles. Il y a en revanche toujours de nombreux articles sur l'alopecie frontale fibrosante (AFF), qui reste très à la mode, mais dont nous ne comprenons pas encore l'étiologie et pour laquelle nous n'avons pas de schéma de traitement validé. La constitution de deux registres – l'un européen, l'autre américain – devrait nous aider

dans la compréhension de cette nouvelle maladie. Une étude anglaise évoque le possible rôle des crèmes solaires et des crèmes de jour contenant des filtres solaires appliquées sur le visage, mais l'AFF est une maladie générale et cette étude reste à confirmer.

Cycle pileaire

Améliorer nos connaissances sur la régulation du cycle pileaire devrait nous aider à mieux traiter les alopecies androgénétiques (**fig. 1**). De nombreuses études de génétique moléculaire ont mis en évidence une douzaine de régions génomiques impliquées dans l'AAG et de nombreux gènes candidats, dont ceux codant pour le récepteur aux androgènes, les histones déacétylases 4 et 9 (HDAC 4 et 9), et la molécule Wnt 10A [1]. La voie Wnt/ β -caténine est connue

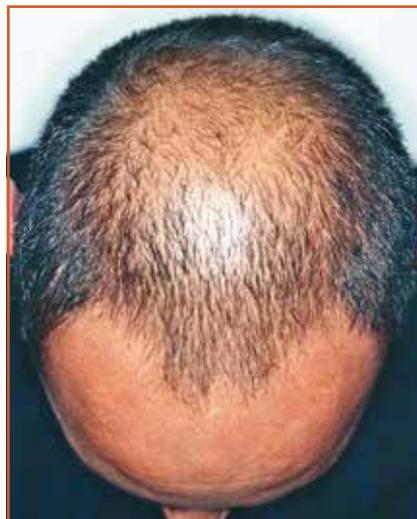
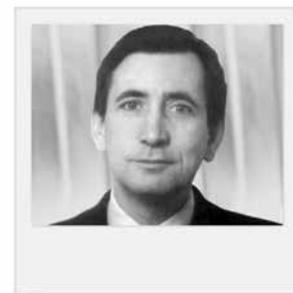


FIG. 1: Alopecie androgénétique masculine stade V dans la classification de Norwood.



→ **P. REYGAGNE**
Centre Sabouraud,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

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.

Une étude génomique interne en cours de publication, comparant un groupe de 15 patients de moins de 35 ans ayant une AAG sévère et précoce (**fig. 2**) 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]. 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



FIG. 2: Alopecie androgénétique précoce et débutante chez un jeune homme de 13 ans.

des protéines associées aux kératines (KRTAPs). TGF- β , pro-opiomélanocortine (POMC), *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 γ et à l'IL-1, enzymes des granules des mastocytes, marqueurs d'activation des cellules B et T, collagènes, métalloprotéases. 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.

Une revue de la littérature s'est intéressée à l'utilisation des analogues des prostaglandines F 2α (PGF 2α) dans leurs possibles nouvelles indications capillaires et cutanées. Les futures indications les plus prometteuses sont les alopecies androgéniques, les alopecies induites par la chimiothérapie et peut-être la pelade [3]. Pour l'instant, trois molécules (travoprost, bimatoprost et latanoprost) ne sont 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. Par ailleurs, 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 toute petite étude très critiquable, sans groupe placebo, évoque une possible efficacité du bimatoprost en solution à 0,03 % appliqué 2 fois par jour pendant 3 mois dans des pelades en plaques peu sévères [4].

Actuellement, un nouveau logiciel distribué en France par Vienne Médical et dénommé Trichoscale™ concurrence le classique TrichoScan™ pour la réali-

sation 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 réaliser des images standard et des images de dermatoscopie 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 facturable peut rendre des services importants aux médecins équipés de ce logiciel et n'ayant pas le temps ou pas les compétences nécessaires pour 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.

AAG féminine : un nouveau score de sévérité

Le diagnostic d'AAG féminine (AAGF) est un diagnostic clinique. Le degré de sévérité est apprécié depuis 1977 par la classification de Ludwig, qui évalue l'élargissement d'une raie médiane (Ludwig 1) (**fig. 3**), puis la baisse de densité médiane diffuse modérée (Ludwig 2) (**fig. 4**) 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 existe. Cette année, 9 cliniciens européens, américains et australiens bien connus pour leur expertise du cuir



FIG. 3 : Alopecie androgénétique féminine débutante Ludwig 1.



FIG. 4 : Alopecie androgénétique Ludwig 2 en dermatoscopie.

chevelu ont proposé 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 (cotée de 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 dermatoscopie (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

CUIR CHEVELU

peut être intéressant en recherche et 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 [5].

AAGM et finastéride : efficacité et tolérance à long terme

Une cohorte de 903 hommes japonais, dont 801 suivis pendant 5 ans, confirme l'efficacité du finastéride à 1 mg par jour à long terme chez 99,4 % des patients ayant continué le traitement pendant 5 ans [6]. L'efficacité est meilleure – ce que nous savions déjà – dans les stades débutants et lorsque le traitement est initié avant 40 ans. Une étude randomisée chinoise également ouverte et suivant 450 hommes traités par finastéride (n = 160) ou minoxidil 5 % (n = 130), ou l'association des deux (n = 160), met en évidence une amélioration à 1 an respectivement dans 80,5 %, 59 % et 94,1 % des cas [7]. Les effets secondaires ont été peu fréquents : 1,8 % dans le groupe finastéride et 6,1 % dans le groupe minoxidil. En pratique, le finastéride semble supérieur au minoxidil et l'association des deux donne encore un meilleur résultat. En revanche, la comparaison d'un groupe de 30 hommes traités pendant 2 ans par minoxidil et d'un groupe de 100 hommes traités pendant 2 ans par l'association minoxidil et finastéride met en évidence une diminution de la libido, ainsi que des troubles de l'érection et de l'éjaculation, chez 4, 3 et 7 % des patients traités par l'association et chez aucun de ceux traités par minoxidil seul [8]. La principale cause d'arrêt du finastéride dans cette dernière étude reste le manque d'efficacité (11 %), avec seulement 1 arrêt sur 100 patients pour effet secondaire d'ordre sexuel.

Une étude indienne cas-témoins donne des résultats différents : 586 hommes âgés de 18 à 40 ans, traités par finasté-

ride depuis en moyenne 16 semaines, ont rempli un questionnaire permettant de calculer l'IEEF (*International index of erectile function*). Leurs résultats ne sont pas différents de ceux d'un groupe témoin de patients apparentés selon l'âge et consultant pour un autre motif en dermatologie [9].

La persistance d'effets secondaires sexuels et de syndromes dépressifs après l'arrêt du finastéride reste discutée (syndrome post-finastéride), 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 FDA [10]. Cela reste supérieur à la moyenne des cas rapportés avec les 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. 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'arguments pour relier ces symptômes au finastéride.

Cancer de la prostate et AAGM : y a-t-il vraiment un lien ?

Quelques études ont signalé une plus grande fréquence du cancer de la prostate chez des patients souffrant de calvitie précoce. Le cancer de la prostate touche en moyenne 1 homme sur 6 aux États-Unis ; 1 homme sur 36 en mourra. Une étude américaine de cohorte a suivi 32 582 hommes âgés de 50 à 76 ans pendant 9 ans. 2 306 cancers de la prostate ont été dépistés sans qu'aucun lien n'ait été retrouvé avec une AAGM, quels que soit la topographie de l'AAGM et son

âge de survenue [12]. Cette étude n'est pas en faveur d'un lien entre cancer de la prostate et AAGM, et nous pouvons donc rassurer nos patients chauves qui nous poseraient la question.

Dutastéride et AAGM : une nouvelle étude

Le dutastéride est un inhibiteur des 5-alpha-réductases de type 1 et 2 approuvé pour le traitement de l'hyperthrophie 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, et bien que le dutastéride n'ait pas d'autorisation dans l'AAGM, 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 par 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 [13]. Les effets secondaires n'ont jamais motivé l'arrêt du traitement. Chez 6 patients sur ces 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 12^e mois. 81 % des patients avaient une repousse photographiquement visible à 6 mois et 85 % à 12 mois, ce qui est un chiffre très important. Au total, cette nouvelle étude clinique plaide pour une bonne efficacité du dutastéride. Cependant, les patients doivent être prévenus de la possibilité d'effets secondaires d'ordre sexuel toujours réversibles dans cette étude, mais qui semblent plus fréquents qu'avec le finastéride. Actuellement, le dutastéride a une AMM en Corée du Sud, mais il n'a pas d'AMM en France pour le traitement de l'AAGM.

Finastéride, dutastéride et alopecie androgénétique féminine

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 de 1 an – 3 ans dans certaines études – pour pouvoir bien juger de l'efficacité. Un antécédent de cancer du sein ou des facteurs de risque familiaux sont des contre-indications. De même, 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.

Dermatoscopie

De nombreux articles confirment l'intérêt diagnostique et pronostique de la der-



FIG. 5 : Dermatoscopie de lupus du cuir chevelu.

matoscopie du cuir chevelu (fig. 5). Une grande étude précise sur 249 patients la sémiologie dermatoscopique des alopecies frontales fibrosantes (AFF) [14]. Des taches blanches cicatricielles sont associées à la sévérité de l'AFF ; l'érythème péripilaire et l'hyperkératose péripilaire, déjà connus, sont associés au prurit et sans doute à l'évolutivité de l'AFF.

La dermatoscopie peut également aider au diagnostic d'alopecie temporaire triangulaire congénitale. Elle permet de mettre en évidence l'existence d'ostia, de cheveux velus parfois non pigmentés et de diamètres différents, et surtout l'absence de signes de pelade, de teigne ou de trichotillomanie, qui sont les principaux diagnostics différentiels. La dermatoscopie permet d'éviter, dans les cas difficiles, des biopsies inutiles ou des traitements de pelade inadaptes [15].

Les vaisseaux torsadés et les vaisseaux en virgules sont davantage observés au cours des dermites séborrhéiques et les vaisseaux en boucles, en bague à chaton, les points rouges et les globules rouges, ainsi que les cheveux cachés sont plus souvent observés au cours du psoriasis [16].

Pelade

1. Physiopathologie

La pelade semble en augmentation ; elle affecte au cours de la vie non plus

1,7 %, mais 2,1 % de la population. En cas de pelade sévère, un parent est atteint dans 7 % des cas et le risque d'atteinte pour un enfant est de 6 % au cours de sa vie. Tous les auteurs s'accordent à reconnaître la pelade comme une maladie auto-immune cytotoxique médiée par des lymphocytes T reconnaissant un ou des auto-antigènes folliculaires. Les cytokines et chémokines libérées contribuent ensuite à l'inflammation, à la perte du privilège immunitaire, et à la chute des cheveux et des poils. Ces cytokines sont associées essentiellement à une réponse immune de type Th1 (IL-2, IL-8, TNF- α) et sont retrouvées dans les lésions actives de pelade, alors que les cytokines Th2 sont davantage associées aux pelades chroniques ou persistantes (IL-5, IL-10) [17]. Des facteurs environnementaux contribuent probablement aux poussées de pelade, mais il existe une nette prédisposition génétique de mieux en mieux cernée grâce aux progrès des méthodes d'exploration génétique, d'une part, et grâce à la constitution de larges registres de patients, d'autre part [18].

Les premières études (de type étude de gènes candidats) ont mis en évidence des gènes associés en rapport avec le système immunitaire (*HLA-DQB1*, *HLA-DRB1*, *NOTCH4*, *MICA*). Les études plus récentes, basées sur le séquençage soit du génome entier, soit de l'exome (régions codantes du génome, soit 1 % du génome entier) et sur des cohortes d'au moins un millier de patients, ont mis en évidence de nombreuses associations avec des gènes du système HLA, des cytokines pro-inflammatoires et leurs récepteurs (IL-2, IL-7, IL-15, IL-21, CTLA-4), et ces associations sont autant de cibles thérapeutiques nouvelles parfois partagées avec d'autres maladies auto-immunes. La méta-analyse des deux grosses études du génome entier a permis d'analyser 3 253 cas de pelades et 7 543 sujets témoins. Elle souligne l'importance de HLA-DR, le rôle de la

CUIR CHEVELU

réponse immunitaire, une association avec un polymorphisme du ligand pour le *natural killer cell-activating receptor* (NKG2D). Elle dévoile de nouveaux gènes en rapport avec l'apoptose, TGF- β /Treg, et la voie JAK fait actuellement l'objet de développements thérapeutiques [19].

Les lymphocytes *T-helper* 17 (Th17) et les lymphocytes T régulateurs (Treg) ont également un rôle. Au cours des pelades, les Th17 sont élevés dans le sang circulant et dans le cuir chevelu, surtout si la pelade est active [20]. *B-cell activating factor* (BAFF) régulateur de l'activation des lymphocytes T est probablement impliqué. IL-17, IL-22 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'IL-17 et de BAFF [21]. Il existe également une corrélation positive entre le taux circulant d'IL-17 et la sévérité de la pelade dans deux études différentes [21, 22]. Des inhibiteurs de BAFF ou de l'IL-17 pourraient être efficaces dans le traitement de la pelade.

La pelade est associée à d'autres maladies auto-immunes – thyroïdite auto-immune, vitiligo, polyarthrite rhumatoïde – mais pas avec le diabète de type 1. La recherche d'auto-anticorps anti-îlots de Langerhans est négative [23].

Des mutations d'épissage du gène *UBASH3A* prédisposent à la pelade [24] : *UBASH3A* code pour une protéine qui se lie à la protéine AIF, et modifie le taux d'apoptose au sein des lymphocytes T et des kératinocytes. Des SNP du gène *UBASH3A* sont associés à des maladies auto-immunes comme la polyarthrite ou le vitiligo. Une étude d'exome comparant, sur une population de 135 patients peladiques et de 394 témoins, la fréquence des mutations d'épissage suggère une forte association au risque de pelade (OR = 5 [1,03-26,85]).

2. Traitements classiques

Depuis quelques années, de nombreux cas de pelades induites par les anti-TNF ont été décrits. Tous les anti-TNF sont concernés (infiximab, adalimumab, étanercept). L'évolution est identique avec ou sans arrêt de l'anti-TNF. Plus de 50 % des pelades en plaques de moins de 1 an d'évolution repoussent spontanément sans traitement. L'arrêt de l'anti-TNF ne doit pas être systématique en cas de survenue d'une pelade, et si l'anti-TNF est efficace sur la maladie traitée, son maintien peut se justifier.

L'an dernier, une étude a mis en évidence que la cryothérapie était moins efficace que le propionate de clobétasol à 0,05 % en lotion 1 fois par jour. Cette année, une autre étude met en évidence que la cryothérapie est moins efficace que les injections intralésionnelles d'acétonide de triamcinolone (repousse complète dans 57 % des cas *versus* 23 % en 12 semaines) [25]. Cette étude confirme que la cryothérapie a donc probablement uniquement un effet placebo.

L'acétonide de triamcinolone injectable dilué à 10 mg/mL est plus efficace sur les pelades en plaques peu sévères (1 à 3 plaques) que le valérate de bétaméthasone en crème appliqué 2 fois par jour : 74 % *versus* 47 % de repousses complètes en 12 semaines, sur deux groupes de 113 patients chacun, âgés de 18 à 50 ans [26]. Les réponses sont également obtenues plus rapidement avec l'acétonide de triamcinolone injectable : en moyenne, début de la repousse en $4,13 \pm 2,13$ semaines *versus* $6,14 \pm 0,29$ semaines.

De même, l'acétonide de triamcinolone dilué à 2,5 mg/mL et injecté 3 fois de suite à 3 semaines d'intervalle est plus efficace que les UVB TL01 utilisés 2 fois par semaine pendant 12 semaines : repousse supérieure à 50 % dans 67,5 % des cas *versus* 17,5 % sous UVB TL01. En outre, l'irradiation UVB TL01 ne ren-

force pas l'efficacité de la corticothérapie *in situ* : le taux de repousse supérieure à 50 % est de 62,5 % avec l'association *versus* 67,2 % avec l'acétonide de triamcinolone seul [27].

Enfin, une étude compare différentes concentrations d'acétonide de triamcinolone et des injections de placebo en intra-sujet [28]. La faible concentration de 2,5 mg/mL semble aussi efficace que celles de 5 ou 10 mg/mL, mais une diffusion locale du produit peut modifier les résultats. Actuellement, les doses préconisées varient entre 10 et 2,5 mg/mL. Nous pouvons, dans l'attente d'autres études, recommander des concentrations de 5 mg/mL.

Une petite série de 32 patients traités par bolus de solumédrol 500 mg par jour, 3 jours de suite tous les mois, pour une pelade de plus de 40 % du cuir chevelu confirme que les résultats à long terme sont médiocres [29] : 31 % de repousse complète ou supérieure à 50 % à 12 mois. Les meilleures indications sont les premiers épisodes de pelade (45 % de succès) ou les pelades évoluant depuis moins de 1 an (50 % de succès). Les pelades totales sont de mauvaises indications (25 % de succès). Une revue de la littérature retrouve, entre 1975 et 2015, 41 études et 1 078 patients traités par bolus de corticoïde pour pelade sévère [30]. Tous patients confondus, des repousses complètes sont observées dans 43 % des cas et des repousses partielles dans 22 % des cas. Chez les patients répondeurs, les rechutes sont basses dans la population générale (19 %) mais élevées chez les enfants (70 %). Ici aussi, les meilleurs répondeurs 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



FIG. 6 : Pelade ophiasique.



FIG. 7 : Pelade totale.

confirment par ailleurs que les pelades universelles, totales ou ophiasiques, sont de mauvaises indications aux bolus de solumédrol (fig. 6 et 7).

La diphencyprone ou diphenylcyclopropenone et l'ester dibutyle d'acide squarique restent les traitements topiques les plus efficaces dans les pelades sévères [31-33].

Une nouvelle étude rétrospective s'est intéressée au méthotrexate (MTX) associé ou non à des doses faibles ou modérées de corticoïdes [34]. 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 est observée chez 58 % des patients (15/26).

Après 3 mois de traitement, les repousses supérieures à 80 % annonciaient 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.

Chez l'enfant, des doses de méthotrexate de 15 à 25 mg par semaine pendant une durée moyenne de 14 mois n'entraînent des repousses significatives que 5 fois sur 13, avec rechute 3 fois sur 5. Il s'agit donc d'un mauvais résultat à long terme [35].

Une grande étude multicentrique française, randomisée, en double aveugle, coordonnée par le Professeur Pascal Joly, devrait l'an prochain nous donner des résultats plus fiables sur l'intérêt du méthotrexate seul ou associé à de la prednisone à petites doses dans les pelades sévères.

3. De nouveaux espoirs thérapeutiques avec l'IL-2 et les anti-JAK

Les nouveaux espoirs thérapeutiques reposent sur deux nouvelles approches : l'interleukine 2 (IL-2) à faibles doses, d'une part, et les inhibiteurs de la voie Janus kinase (anti-JAK), d'autre part.

Une étude française multicentrique, en double aveugle *versus* placebo, pilotée par Thierry Passeron, a débuté cette année pour confirmer ou infirmer l'efficacité de l'IL-2 à faibles doses. Chaque patient reçoit une cure de 5 jours d'IL-2 en injections sous-cutanées de 1,5 million UI/jour, ou de placebo, suivie de 4 autres cures aux semaines 3, 6, 9 et 12. L'IL-2 à faible dose agit en stimulant la réponse lymphocytaire T régulatrice (Treg). L'efficacité était modérée dans l'étude pilote préalable puisqu'à 6 mois, 1 patiente n'avait pas de repousse, 3 patientes avaient une repousse inférieure à 25 % et un seul patient avait une repousse de 25 à 49 %. Cependant,

cette étude pilote ne comportait que 4 semaines de traitement au lieu de 5 dans l'étude en cours. La tolérance est bonne au prix d'un peu d'asthénie et de quelques arthralgies, d'urticaires et de réactions locales aux sites d'injection. L'IL-2 nécessite cependant des administrations en perfusions répétées et cela ne sera envisageable que si le protocole en cours permet des rémissions durables, ce qui n'est pas acquis.

En phase aiguë, l'infiltrat lymphocytaire périlbulbaire responsable de la pelade comporte des lymphocytes T CD8+ NGK2+ peut-être activés par l'IL-15 après activation de la voie des JAK. JAK est une famille de tyrosine kinases inhibant les actions de l'interféron γ . Le blocage de la voie JAK permet une modulation de la réponse immune en inhibant la production de plusieurs cytokines incluant IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 et IL-21, qui sont associées au développement et à l'activité des lymphocytes. Les inhibiteurs de JAK sont efficaces par voie systémique et en topiques pour prévenir et traiter la pelade sur modèle animal. Des inhibiteurs de JAK sont en cours de développement par plusieurs laboratoires pour la polyarthrite rhumatoïde ou le psoriasis, et maintenant pour la pelade.

Chez l'homme, deux articles parus en 2014 ont rapporté le succès de deux inhibiteurs de JAK : le citrate de tofacitinib – un inhibiteur de JAK1/3 – a permis la repousse complète d'une pelade sévère chez un patient traité pour un psoriasis du cuir chevelu, et le ruxolitinib (20 mg *per os*, 2 fois par jour) – un inhibiteur de JAK1 et de JAK2 – a permis la repousse presque complète de 3 pelades sévères en 5 mois (une pelade de 80 % du cuir chevelu et 2 pelades de plus de 30 % évoluant depuis plus de 3 mois). Depuis, une nouvelle repousse a été décrite sous citrate de tofacitinib avec amélioration d'une atteinte unguéale [36] et une autre a été décrite sous ruxolitinib [37]. Par la suite, un troisième inhibiteur de JAK 1/2,

CUIR CHEVELU

le baricitinib, a également permis une repousse [38].

Enfin, une étude ouverte non publiée mais rapportée à l'AAD, confirme l'efficacité du citrate de tofacitinib dans les pelades sévères et soulève beaucoup d'espoir. 66 patients peladiques (pelade universelle dans 71 % des cas, totale dans 7,5 %, en plaques dans 17 % et ophiasique dans 4,5 %) ont été traités par citrate de tofacitinib 5 mg 2 fois par jour pendant 3 mois, avec une amélioration médiane du score SALT de 21 % et une amélioration de 50 à 100 % chez 1/3 des patients. Les résultats ne se maintiennent malheureusement pas, avec une rechute en moyenne en 8,5 mois. La tolérance a été bonne, avec cependant quelques infections mineures, quelques élévations des transaminases réversibles à l'arrêt du traitement, mais sans troubles hématologiques ni dyslipidémie. Le ruxolitinib a également permis une repigmentation d'un vitiligo chez un patient ayant un vitiligo et une pelade [39]. Toutefois, les effets secondaires systémiques des anti-JAK en limitent l'utilisation *per os*: possibilité de tuberculose, d'infections opportunistes, sinusites, infections respiratoires, herpès, baisse de l'hémoglobine, des neutrophiles ou des lymphocytes, élévation des transaminases, élévation de la créatinine et dyslipidémie dose-dépendante [40]. En raison de ces effets secondaires, l'Agence européenne des médicaments a émis un avis négatif pour l'AMM du citrate de tofacitinib dans la polyarthrite rhumatoïde [40] 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 [41]. Une patiente souffrant de pelade universelle a été traitée avec succès par du ruxolitinib en crème à 0,6 %, 2 fois par jour, avec une repousse partielle (10 %) du cuir chevelu et une repousse complète des sourcils en 12 semaines sans toxicité

systémique [42]. Des études complémentaires, avec différentes concentrations et différents inhibiteurs de JAK, sont souhaitables.

Kératoses actiniques du cuir chevelu et du visage : actualités sur le mébutate d'ingénol

Le diagnostic de kératose actinique (KA) (fig. 8) 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 signes suivants : lésion épaisse de plus de 1 cm de diamètre, induration, inflammation, ulcération, saignement, extension rapide, douleur à la palpation, persistance ou récurrence après traitement local, ou encore zones à risque (lèvres, dos des mains, oreilles).

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 (indice minimum SPF-30 sur UVA et UVB) est nécessaire tous les jours sur les zones exposées et recommandée par l'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 µg/g [43]. 100 patients ont été traités sur une zone de 25 cm² 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 : maximales à J4 et régressives à J15 avec le MIG, maximales à J29 et régressives 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 kératose actinique du visage ou du cuir chevelu, ne diminue pas l'efficacité (taux de succès de 88 % dans les deux groupes avec une majorité de KA de grade 1), mais elle n'améliore pas la tolérance et n'est pas recommandée [44]. Lorsqu'un deuxième traitement de 3 jours par MIG est nécessaire, la réaction inflammatoire induite est moins forte que lors du premier traitement [45].

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 3 087 AAD 2016, Washington).

Le MIG n'a pas d'AMM pour le traitement de la maladie de Bowen, mais 3 cas de guérison histologiquement confirmés 4 à 9 semaines après un traitement par MIG [46] viennent s'ajouter à un cas allemand déjà décrit en 2014 [47].

Enfin, le traitement du champ de cancérisation en cas de kératoses actiniques multiples mérite d'être répété 8 semaines après une première cure en cas de persistance des kératoses à 8 semaines. Il mérite également d'être

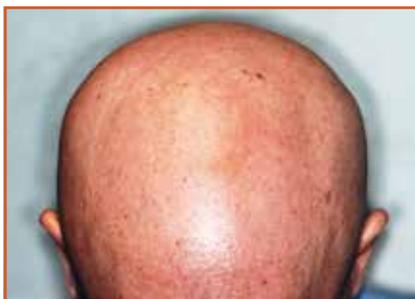


Fig. 8 : Kératoses actiniques.

répété en cas de réapparition de kératose en cours de suivi [48]. Cela permet d'obtenir une disparition complète des kératoses chez 50 % des 340 patients suivis sur 1 an [48].

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) (fig. 9). Histologiquement, cette alopécie est cicatricielle avec une dense fibrose périfolliculaire, un infiltrat lymphocytaire inconstant, parfois des fusions de follicules, avec une image en lunettes et une dégénérescence prématurée de la gaine épithéliale interne évocatrice bien que non spécifique.

À côté des formes classiques débutant au vertex et d'extension centrifuge, il existe des formes multifocales, postérieures et latérales, sans doute dépendantes du mode de coiffure et de la nature des tractions [49].



FIG. 9 : Alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex.

Lichen plan pileaire

Le lichen plan pileaire (LPP) (fig. 10) est la première étiologie d'alopécie cicatricielle acquise. Sa prédominance féminine est nette et son traitement reste peu codifié : corticothérapie locale forte ou très forte, injections *in situ*, corticothérapie générale de blocage, doxycycline, tétracycline, hydroxychloroquine pour certains, mycophénolate mofétil, méthotrexate, pioglitazone également pour certains [50]. Le LPP et l'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.

Une étude retrospective de 22 patients traités par pioglitazone à 15 mg par jour pendant 10 mois met en évidence une stabilisation dans 72 % des cas, mais aucune rémission complète et des effets secondaires fréquents à type d'œdème des membres inférieurs (50 %) ou de prise de poids (41 %) [50]. La pioglitazone est disponible dans de nombreux pays, mais elle a été retirée du marché en France en raison de possible tumeurs de la vessie chez l'homme.

Une petite étude contrôlée iranienne est décevante sur l'efficacité du mycophénolate mofétil qui, utilisé pendant 6 mois à la dose de 2 g par jour, n'est pas plus efficace que du clobétasol en lotion



FIG. 10 : Lichen plan pileaire chez un homme avec atteinte papuleuse du visage.

à 0,05 % appliqué une seule fois par jour [51]. Cependant, cette étude se base sur l'évolution du score clinique LPPAI (*LPP Assessment Index*), sans compte de cheveux objectif, et le mycophénolate mofétil est probablement plus efficace sur une plus longue durée de traitement. Par ailleurs, le LPP évoluant de façon lente et insidieuse, des études sur 12 mois sont souhaitables.

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 [52]. Les traitements sont tout aussi difficiles.

Les nouveaux immunomodulateurs biologiques font partie des nouveaux traitements proposés dans le LPP, mais ils ne sont pas encore validés. Cette année, l'ustékinumab essayé pendant 10 mois n'a pas été efficace [53], 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 qui était traitée pour une polyarthrite [54]. Ce LPP induit rentre dans le cadre des réactions paradoxales psoriasiformes, lichénoïdes, eczémateuses ou granulomateuses bien connues avec l'ensemble des anti-TNF- α .

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

Alopécie frontale fibrosante : rôle du soleil, des crèmes solaires et des loisirs ?

Cette année encore, de nombreuses publications ont fait le point sur cette entité avec des enquêtes épidémiologiques. Les cas familiaux font suspecter une étiologie génétique associée peut-être à une étiologie environnementale. On note que les hommes sont plus repré-

CUIR CHEVELU

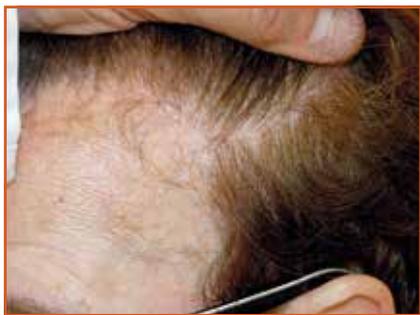


FIG. 11 : Alopécie frontale fibrosante débutante.



FIG. 12 : Alopécie frontale fibrosante, résultat des greffes à 5 ans.

sentés s'il existe des cas familiaux [55] (fig. 11 et 12).

Une étude cas-contrôle anglaise comparant 105 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 %) [56]. Les patients atteints d'AFF ont également des tests épicutanés plus fréquemment positifs aux parfums, à l'hydroperoxyde 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 : plus de retraitements parmi les AFF (59 % versus 24 % ; $p < 0,001$) et moins d'utilisation d'ordinateurs portables (65 % versus 85 % ; $p < 0,001$). Une petite étude brésilienne a 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 (86,7 % versus 13,3 %) [57].

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. 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 peut relever du hasard et mérite d'être confirmée ou infirmée, et ce d'autant plus que nous avons tous des patientes ne s'exposant pas, n'utilisant pas de crèmes solaires et développant tout de même une AFF...

Le finastéride a été recommandé comme traitement de l'AFF dans de nombreux articles depuis 2007, et encore récemment par Danesh *et al.* [58]. Actuellement, son efficacité est remise en cause par certains, qui voient une amélioration uniquement en cas d'AAG associée, mettent en garde contre une possible augmentation du risque de cancer du sein et ne comprennent pas comment un inhibiteur de 5-alpha-réductase pourrait arrêter un processus inflammatoire auto-immun et faire repousser une alopécie cicatricielle

[59]). D'autres auteurs mettent en avant le côté rassurant des études à long terme chez l'homme et défendent la prescription de finastéride ou de dutastéride en première intention [60], ou répondent qu'il s'agit d'une prescription en deuxième intention en discutant une possible augmentation du risque de cancer du sein [58]. Dans tous les cas, il n'y a pas d'AMM dans cette indication et il faut rester prudent.

Folliculite décalvante : les antibiotiques en première intention

La série rétrospective de 28 cas, rapportée sous forme de poster à l'EADV en 2013, a été publiée en septembre 2015 [61]. Elle est en faveur de l'efficacité de l'isotrétinoïne *per os* au cours de la folliculite décalvante (FD) (fig. 13 et 14). Un *Staphylococcus aureus* était retrouvé dans 89 % des cas et il s'agissait d'hommes dans 84 % des cas. Le seul traitement non suivi de rechute a été l'isotrétinoïne.



FIG. 13 : Folliculite décalvante du cuir chevelu.



FIG. 14 : Folliculite décalvante du cuir chevelu inflammatoire.

tinoïne (9 cas et 0 rechute). L'association rifampicine et clindamycine était suivie de rechutes 9 fois sur 12, la clarithromycine 6 fois sur 9 et la dapsonne 4 fois sur 7. Cependant, les patients traités par l'association rifampicine et clindamycine étaient sans doute les plus sévères et une étude contrôlée reste nécessaire avant de conseiller l'isotrétinoïne en première intention, car les résultats en pratique ne sont pas aussi encourageants.

Il n'y a pas de traitement standardisé de la FD, mais dans notre expérience et dans deux revues rétrospectives – une étude espagnole de 82 cas [62] et une étude canadienne de 23 cas [63] – le traitement de première intention repose sur une antibiothérapie *per os*: doxycycline, tétracycline, minocycline ou céphalexine. En deuxième intention, la ciprofloxacine, la clarithromycine, la dapsonne ou l'association clindamycine et rifampicine sont possibles. Dans la série espagnole, les succès après antibiothérapie prolongée sont de 90 % pour les cyclines, et de 100 % pour l'association clindamycine et rifampicine, mais des rechutes sont observées en moyenne et respectivement 4,6 et 7,2 mois plus tard. Une corticothérapie locale par clobétasol en lotion ou acétonide de triamcinolone en intralésionnel est conseillée par les Canadiens, qui insistent sur le fait qu'il faut parfois plusieurs années avant de pouvoir diminuer, puis arrêter les antibiotiques [63].

En cas d'échec des cyclines, puis d'un autre antibiotique ou d'une association d'antibiotiques en deuxième intention, ou en cas de persistance d'une forme sèche hyperkératosique, une cure d'isotrétinoïne mérite d'être essayée dans la FD, en surveillant que ce traitement n'aggrave pas le développement d'une infection à *Staphylococcus aureus* pouvant être favorisée par l'isotrétinoïne. Les auteurs insistent alors sur une réduction progressive des doses d'isotrétinoïne et un traitement d'entretien au long cours sans en préciser les modalités [61].

Enfin, la photothérapie dynamique (PTD) est peut-être intéressante dans des formes limitées en raison de son action anti-inflammatoire et antibactérienne. Une équipe espagnole rapporte une efficacité 9 fois sur 10 après 4 sessions (MAL 3 heures sous occlusion et lumière rouge 630 nm, 37 J/cm²) à 4 semaines d'écart [64] : l'efficacité persistait plus de 4 mois chez 4 patients avec poursuite des sessions (jusqu'à 13 et 15 sessions pour 2 patients) et à 36 mois une seule fois. D'autres auteurs ne retrouvent pas d'efficacité après 5, 12 et 16 sessions avec la même méthodologie, et rapportent des douleurs et une aggravation. L'intérêt de la PTD reste donc discutable [65, 66]. Dans tous les cas, la PDT n'est ni un traitement constamment efficace, ni un traitement curateur.

Un nouveau regroupement : les pustuloses chroniques folliculocentriques

Les étiologies de la folliculite chronique du cuir chevelu, de la folliculite décalvante (FD), de la folliculite en touffes, de la folliculite fibrosante de la nuque et de la cellulite disséquante du cuir chevelu (CDCC) (**fig. 15**) ne sont pas bien connues, mais ces entités partagent plusieurs caractéristiques incluant des pustules périfolliculaires, une réponse aux antibiotiques et la présence fréquente d'un *Staphylococcus aureus* (SA). Des auteurs coréens proposent de regrouper ces entités sous le terme de pustuloses chroniques folliculocentriques (PCFC) [67].

Parmi les 80 patients ayant développé dans leur hôpital une PCFC, 90 % (n = 72) sont des hommes. Des prélèvements bactériens étaient positifs à SA dans 41,7 % (25/60) des cas prélevés. Les traitements antibiotiques anti-staphylococciques ont amélioré de façon similaire les patients avec ou sans SA, ce qui fait dire aux auteurs que le SA n'est qu'un épiphénomène, que ces maladies



FIG. 15 : Cellulite disséquante du cuir chevelu.

sont peut-être des maladies purement inflammatoires à polynucléaires et que les traitements antibiotiques ne sont actifs que par leur action anti-inflammatoire. Cette théorie n'est pas nouvelle, mais reste controversée et a fait l'objet d'une discussion dans un éditorial des *Annales* [68].

Même si des phénomènes communs peuvent exister entre ces différentes entités, leur regroupement reste artificiel et leur évolution bien différente justifie de continuer à les décrire séparément : les SA sont très inhabituels au cours des CDCC, et le meilleur traitement repose sur l'isotrétinoïne et non pas sur les antibiotiques. Les folliculites chroniques non décalvantes sont plus superficielles que les FD et épargnent la zone du bulbe ; l'efficacité des antibiotiques au cours des FD, en l'absence de SA retrouvé, ne signe pas une action purement anti-inflammatoire mais peut être en rapport avec le rôle de *P. acnes* fréquemment retrouvé dans cette entité [68, 69].

Un autre concept nosologique intéressant est celui de dysbiose de la flore folliculaire, qui pourrait expliquer le développement de l'acné nodulo-kys-

CUIR CHEVELU

tique, de l'hidradénite suppurée, de la CDCC et de la FD. La mise en évidence de biofilms à *P. acnes*, à SA ou à d'autres germes pourrait expliquer la chronicité de ces maladies et l'efficacité transitoire des antibiothérapies [68].

Psoriasis du cuir chevelu : adapter le traitement à l'intensité

Le traitement du psoriasis du cuir chevelu est essentiellement local et repose sur les corticoïdes (**fig. 16**). L'association du dipropionate de bétaméthasone et du calcipotriol permet d'augmenter l'efficacité du traitement local en additionnant les actions complémentaires de ces deux molécules. La compliance du patient est améliorée cette année par la sortie d'un nouvel applicateur qui permet des délivrances précises et un massage localisé sur toutes les zones du cuir chevelu [70]. Cet applicateur a été développé avec la collaboration des professionnels de santé, des médecins prescripteurs et surtout des patients afin de mieux répondre à leurs attentes.

L'aprélimast, un inhibiteur de la phosphodiesterase 4, a démontré son efficacité dans le traitement des psoriasis modérés à sévères. Deux études randomisées, en double aveugle *versus* placebo, mettent en évidence que l'aprélimast à la dose de 30 mg, 2 fois par jour, réduit significativement la sévérité du psoriasis du cuir chevelu. Ce médicament est plus facile d'utilisation que le

méthotrexate, mais il n'est pas certain qu'il soit aussi efficace et sa tolérance digestive nécessite une augmentation progressive des doses. Il est en attente de son prix de remboursement et, lorsqu'il sera disponible, l'aprélimast sera un traitement possible des psoriasis du cuir chevelu répondant mal aux traitements locaux [71]. Par ailleurs, l'aprélimast permet d'éviter l'apparition de pelade sur peau humaine dans des conditions expérimentales et mérite également d'être testé dans des pelades extensives multifocales [72].

Les psoriasis les plus sévères bénéficieront des nouveaux biologiques. L'adalimumab améliore les psoriasis sévères, avec une très bonne action sur le cuir chevelu et une réponse PASI 75 chez 68,5 % et 63,5 % des patients à 12 semaines, avec ou sans psoriasis du cuir chevelu [73]. Le sécukinumab, qui a déjà une AMM mais reste en attente de prix, a démontré une efficacité supérieure à l'étanercept et à l'ustékinumab [74].

Bibliographie

- 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.
- MICHEL L, REYGAGNE P, SCALVINO S *et al*. Analyse transcriptomique avec détermination des voies de signalisation moléculaires dans l'alopecie androgénétique. Étude ALOCA Consortium IdF. Poster 182. *Ann Dermatol Vénéreol*, 2015;142:S590-591.
- CHOI YM, DIEHL J, LEVINS PC. Promising alternative clinical uses of prostaglandin F2α analogs: Beyond the eyelashes. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:712-716.
- ZAHER H, GAWDAT HI, HEGAZY RA *et al*. Bimatoprost versus Mometasone Furoate in the Treatment of Scalp Alopecia Areata: A Pilot Study. *Dermatology*, 2015; 230:308-313.
- 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 Venerol*, 2015 Dec 17. Doi : 10.1111/jdv.13455 [Epub ahead of print].
- YOSHITAKE T, TAKEDA A, OHKI K *et al*. Five-year efficacy of finasteride in 801 Japanese men with androgenetic alopecia. *J Dermatol*, 2015;42:735-738.
- HU R, XU F, SHENG Y *et al*. Combined treatment with oral finasteride and topical minoxidil in male androgenetic alopecia: a randomized and comparative study in Chinese patients. *Dermatol Ther*, 2015;28:303-308.
- PEREZ-MORA N, VELASCO C, BERMÚDEZ F. Oral Finasteride Presents With Sexual-Unrelated Withdrawal in Long-Term Treated Androgenic Alopecia in Men. *Skinmed*, 2015;13:179-183.
- NARASIMHALU CR. Randomized Questionnaire Based Case-Control Research Study on Evaluation of Sexual Function in Indian Patients Taking Oral Finasteride for Androgenetic Alopecia. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2015;5:231-234.
- 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.
- 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.
- ZHOU CK, LITTMAN AJ, LEVINE PH *et al*. Male pattern baldness in relation to prostate cancer risks: an analysis in the Vitamins and lifestyle (VITAL) cohort study. *Prostate*, 2015;75:415-423.
- TSUNEMI Y, IRISAWA R, YOSHIE 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;2:1-8.
- FERNÁNDEZ-CREHET P, RODRIGUES-BARATA AR, VAÑO-GALVÁN S *et al*. Trichoscopic features of frontal fibrosing alopecia: results in 249 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2015; 72:357-359.
- CAMPOS JG, OLIVEIRA CM, ROMERO SA *et al*. Use of dermoscopy in the diagnosis of temporal triangular alopecia. *An Bras Dermatol*, 2015;90:123-125.
- KIBAR M, AKTAN Ş, BILGIN M. Dermoscopic findings in scalp psoriasis and seborrheic dermatitis; two new signs; signal ring vessel and hidden hair. *Indian J Dermatol*, 2015;60:41-45.
- ZHANG X, ZHAO Y, YE Y *et al*. Lesional infiltration of mast cells, Langerhans cells, T cells and local cytokine profiles in alopecia areata. *Arch Dermatol Res*, 2015; 307:319-331.
- BIAN R, ZLOTOGORSKI A, RAMOT Y. The genetics of alopecia areata: New approaches, new findings, new treatments. *J Dermatol Sci*, 2015;78:11-20.
- BETZ RC, PETUKHOVA L, RIPKE S *et al*. Genome-wide meta-analysis in alopecia



Fig. 16 : Psoriasis du cuir chevelu.

- areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat Commun*, 2015;6:5966.
20. HAN YM, SHENG YY, XU F *et al.* Imbalance of T-helper 17 and regulatory T cells in patients with alopecia areata. *J Dermatol*, 2015;42:981-988.
 21. 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.
 22. ATWA MA, YOUSSEF N, BAYOUMY NM. T-helper 17 cytokines (interleukins 17, 21, 22, and 6, and tumor necrosis factor- α) in patients with alopecia areata: association with clinical type and severity. *Int J Dermatol*, 2015. doi: 10.1111/ijd. 12808. [Epub ahead of print]
 23. NOSO S, PARK C, BABAYA N *et al.* Organ-specificity in autoimmune diseases: thyroid and islet autoimmunity in alopecia areata. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:1976-1983.
 24. MALEK I, DESCAMPS V, BENFODDA M *et al.* Des mutations d'épissage du gène UBASH3A prédisposent à la pelade. *Ann Dermatol Venerol*, 2015,142:S428.
 25. AMIRNIA M, MAHMOUDI SS, KARKON-SHAYAN F *et al.* Comparative study of intralesional steroid injection and cryotherapy in alopecia areata. *Niger Med J*, 2015;56:249-252.
 26. DEVI M, RASHID A, GHAFOR R. Intralesional acetone versus topical betamethasone valerate in the management of localized alopecia areata. *J Col Physicians Surg Pak*, 2015 :25 :860-862.
 27. KAUR S, MAHAJAN BB, MAHAJAN R. Comparative Evaluation of Intralesional Triamcinolone Acetonide Injection, Narrow Band Ultraviolet B, and their Combination in Alopecia Areata. *Int J Trichology*, 2015; 7: 148-155.
 28. CHU TW, ALJASSER M, ALHARBI A *et al.* Benefit of different concentrations of intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata: An intrasubject pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:338-340.
 29. SENILA SC, DANESCU SA, UNGUREANU L *et al.* Intravenous methylprednisolone pulse therapy in severe alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2015;81:95.
 30. SHREBERK-HASSIDIM R, RAMOT Y, GILULA Z *et al.* A systematic review of pulse steroid therapy for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:372-374.
 31. SUTHERLAND L, LASCHINGER M, SYED ZU, GASPARI A. Treatment of alopecia areata with topical sensitizers. *Dermatitis*, 2015;26:26-31.
 32. PAN R, LIU J, XUAN X, LI B. Chinese experience in the treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *J Dermatol*, 2015;42:220-221.
 33. DURDU M, ÖZCAN D, BABA M, SEÇKİN D. Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone alone or in combination with anthralin in the treatment of chronic extensive alopecia areata: A retrospective case series. *J Am Acad Dermatol*, 2015; 72:640-650.
 34. 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].
 35. LUCAS P, BODEMER C, BARBAROT S *et al.* Methotrexate in Severe Childhood Alopecia Areata: Long-term Follow-up. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:102-103.
 36. DHAYALAN A, KING BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Nail Dystrophy Associated With Alopecia Universalis. *JAMA Dermatol*, 2016;152:492-493.
 37. PIERI L, GUGLIELMELLI P, VANNUCCHI AM. Ruxolitinib-induced reversal of alopecia universalis in a patient with essential thrombocythemia. *Am J Hematol*, 2015; 90:82-83.
 38. JABBARI A, DAI Z, XING L *et al.* Reversal of Alopecia Areata Following Treatment With the JAK1/2 Inhibitor Baricitinib. *EBioMedicine*, 2015;2:351-355.
 39. 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.
 40. 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.
 41. BLUME-PEYTAVI U, VOGT A. Translational Positioning of Janus Kinase (JAK) Inhibitors in Alopecia Areata. *EBioMedicine*, 2015;2:282-283.
 42. CRAIGLOW BG, TAVARES DT, KING BA. Topical ruxolitinib for the treatment of alopecia universalis. *JAMA Dermatol*, December 09,2015. doi :10.1001/jamadermatol.2015.4445. [Epub ahead of print]
 43. 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. *JEADV 2015*, Poster EADV 2015. Doi : 10.1111/jdv.13063.
 44. ERLENDSSON AM, KARMISHOLT KE, HAAK CS *et al.* Topical clobetasol propionate has no influence 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.
 45. 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.
 46. BRAUN SA, HOMEY B, GERBER PA. Successful treatment of Bowen disease with ingenol mebutate. *Hautarzt*, 2014;65:848-850.
 47. SALLERAS REDONNET M, QUINTANA CODINA M. Ingenol mebutate gel for the treatment of Bowen's disease: a case report of three patients. *Dermatol Ther*, 2016. doi: 10.1111/dth.12344. [Epub ahead of print]
 48. GARBE C, BASSET-SEGUIN N, POULIN Y *et al.* Efficacy and safety of follow-up field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate 0-015% gel: a randomized, controlled 12-month study. *Br J Dermatol*, 2016;174:505-513.
 49. MITEVA M, TOSTI A. Central centrifugal cicatricial alopecia presenting with irregular patchy alopecia on the lateral and posterior scalp. *Skin Appendage Disorders*, 2015;1:1-5.
 50. 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.
 51. LAJEVARDI V, GHODSI SZ, GOODARZI A *et al.* Comparison of systemic mycophenolate mofetil with topical clobetasol in lichen planopilaris: a parallel-group, assessor- and analyst-blinded, randomized controlled trial. *Am J Clin Dermatol*, 2015; 16:303-311.
 52. CHRISTENSEN KN, LEHMAN JS, TOLLEFSON MM. Pediatric lichen planopilaris: clinicopathologic study of four new cases and a review of the literature. *Pediatr Dermatol*, 2015;32:621-627.
 53. WEBSTER G. Failure of lichen planopilaris to respond to ustekinumab. *Dermatol Online J*, 2015;21. pii: 13030/qt30z76472.
 54. JAYASEKERA PS, WALSH ML, HURRELL D *et al.* Case report of lichen planopilaris occurring in a pediatric patient receiving a tumor necrosis factor α inhibitor and a review of the literature. *Pediatr Dermatol*, 2016;33:e143-146.
 55. NAVARRO-BELMONTE MR, NAVARRO-LÓPEZ V, RAMÍREZ-BOSCA A *et al.* Case series of familial frontal fibrosing alopecia and a review of the literature. *J Cosmet Dermatol*, 2015; 14:64-69.
 56. 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. doi:10.1111/bjd.14535. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26987767.
 57. 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.
 58. DANESH MJ, MURASE JE. Further research needed if finasteride is to become standard of care for frontal fibrosing alopecia (FFA). *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e75.

CUIR CHEVELU

59. TZIOTZIOS C, FENTON DA, STEFANATO CM *et al.* Finasteride is of uncertain utility in treating frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e73-74.
60. VAÑO-GALVÁN S, SACEDA-CORRAL D, ALONSO-CASTRO L *et al.* Antiandrogenic drugs, a therapeutic option for frontal fibrosing alopecia patients. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e77.
61. TIETZE JK, HEPPT MV, VON PREUSSEN A *et al.* Oral isotretinoin as the most effective treatment in folliculitis decalvans: a retrospective comparison of different treatment regimens in 28 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1816-1821.
62. VANO-GALVAN S, MOLINA-RUIZ AM, FERNANDEZ-CREHUET P *et al.* Folliculitis decalvans: a multicentre review of 82 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1750-1757.
63. BUNAGAN MJ, BANKA N, SHAPIRO J. Retrospective review of folliculitis decalvans in 23 patients with course and treatment analysis of long-standing cases. *J Cutan Med Surg*, 2015;19:45-49.
64. MIGUEL-GOMEZ L, VANO-GALVAN S, CARRILLO-GIJON R *et al.* Treatment of folliculitis decalvans with photodynamic therapy: Results in 10 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:1085-1087.
65. BURILLO-MARTINEZ S, MARONAS-JIMENEZ L, PALENCIA-PEREZ SI *et al.* Failure of photodynamic therapy (PDT) in 3 patients with folliculitis decalvans. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e69-70.
66. MIGUEL-GOMEZ L, VANO-GALVAN S, PEREZ-GARCIA B. Reply: Treatment of folliculitis decalvans with photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e71.
67. LEE AH, CHO SY, YAM TS *et al.* Staphylococcus aureus and chronic folliculocentric pustuloses of the scalp – cause or association? *Br J Dermatol*, 2016. doi: 10.1111/bjd.14518. [Epub ahead of print].
68. MATARD B. [Scalp folliculitis: Dissequans or decalvans?]. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:629-632.
69. JAHNS AC, LUNDSKOG B, NOSEK D *et al.* Microbiology of folliculitis decalvans: a histological study of 37 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1025-1026.
70. RASMUSSEN G, BECH LL, NIELSEN TW. An Applicator Delivery System for Fixed-Combination Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Topical Suspension (Gel): Innovating Psoriasis Vulgaris Treatment Through Patient Collaboration. *Dermatol Ther*, (Heidelb). 2015;5:235-246.
71. RICH P, GOODERHAM M, BACHELEZ H *et al.* Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:134-142.
72. KEREN A, SHEMER A, ULLMANN Y *et al.* The PDE4 inhibitor, apremilast, suppresses experimentally induced alopecia areata in human skin in vivo. *J Dermatol Sci*, 2015;77:74-76.
73. THAÇI D, UNNEBRINK K, SUNDARAM M *et al.* Adalimumab for the treatment of moderate to severe psoriasis: subanalysis of effects on scalp and nails in the BELIEVE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:353-360.
74. RYOO JY, YANG HJ, JI E *et al.* Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Secukinumab for the Treatment of Plaque Psoriasis. *Ann Pharmacother*, 2016. pii: 1060028015626545. [Epub ahead of print]

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.