

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

Cuir chevelu : quoi de neuf ?



→ P. REYGAGNE

Centre de Santé Sabouraud, PARIS.

L'année 2013 a vu arriver en France le minoxidil en mousse à 5 %. Indiqué initialement chez l'homme, il vient d'obtenir une AMM chez la femme aux États-Unis. Les génériques du finastéride à 1 mg ont fait baisser les prix, et le finastéride n'a pas fait l'objet de nouvelles attaques médiatiques. Nous attendons toujours les antagonistes de PGD2 dans le traitement de l'alopecie androgénétique (AAG). Le clonage des cheveux progresse mais a encore de nombreux progrès à faire avant de devenir une réalité. Une étude en double aveugle *versus* placebo débute pour évaluer scientifiquement l'efficacité du méthotrexate dans les pelades sévères. Enfin, peu de progrès dans les alopecies cicatricielles ; de nouveaux travaux sur la flore des follicules pileux qui reste un domaine à découvrir et de nombreux articles sur l'alopecie frontale fibrosante, maladie mystérieuse en cours d'expansion.

Le cycle pileux

Notre connaissance sur la régulation du cycle pileux au cours des alopecies androgénétiques (AAG) s'affine.

L'*insuline-like growth factor 1* (IGF-1), régulé par les androgènes, joue un rôle dans la régulation du cycle pileux. Les fibroblastes des papilles folliculaires de patients ayant une AAG sécrètent moins d'IGF-1, d'IGFBP-2 et d'IGFBP-4 que leurs homologues de régions non alopeciques [1]. Cette étude confirme que la *down-regulation* de l'IGF-1 peut être un des mécanismes contribuant à l'AAG chez l'homme. Le PIFG (*placental growth factor*) stimule également la pousse des follicules *ex vivo* [2].

Chez l'animal et chez l'homme, les follicules pileux avec l'âge passent plus de temps en phase de repos et restent quiescents plus longtemps entre la fin d'une phase télogène et le début de la phase anagène suivante. Les cellules souches épidermiques folliculaires (CSEF) adultes dont le réservoir se situe au niveau du *bulge* surexpriment les facteurs transcriptionnels Sox9, Tbx1, Lhx2, TCF3/4 et NFATc1 (*nuclear factor of activated T cells c1*) qui les maintiennent en phase quiescente et indifférenciée. L'expression de NFATc1 disparaît à la fin de cette phase quiescente. Une nouvelle phase anagène démarre quand la balance Wint activateur et *bone morphogenetic protein* (BMP) inhibiteur s'inverse. Les CSEF sont plus quiescentes avec l'âge et plus difficiles à activer, ce qui induit une entrée plus lente en phase anagène [3]. *In vitro*, les CSF âgées se

renouvellent moins bien que les jeunes, et ce défaut peut être réduit en prélevant des CSF de follicules auparavant épilés, processus connu pour réduire les niveaux de BMP6 et de FGF18. La voie BMP-/calcium régulée contrôle le niveau d'expression de NFATc1. Or, dans les CSEF âgées, NFATc1 et ses gènes cibles restent surexprimés trop longtemps et BMP et NFATc1 sont moins sensibles à la *down-regulation*. Enfin et surtout, ces CSEF âgées retrouvent toute leur jeunesse en présence d'inhibiteurs de BMP et/ou de NFATc1 [3]. Ces inhibiteurs sont donc de nouveaux traitements potentiels de l'AAG ou de l'alopecie liée à l'âge, et ces données élargissent nos cibles thérapeutiques.

D'un autre côté, la voie Wint/bêta-caténine stimule la pousse des cheveux et induit la phase anagène. Les androgènes agissent sur cette voie en l'inhibant via la synthèse de facteurs inhibiteurs. Une étude pilote est en faveur d'une action positive d'un traitement par acide valproïque topique qui active la voie Wint/bêta-caténine et augmente le compte des cheveux dans une petite étude clinique contrôlée [4].

Enfin, bien qu'une récente étude génétique n'ait pas mis en évidence de support génétique impliquant directement la voie des prostaglandines comme étiologie de l'AAG [5], la balance des prostaglandines suscite toujours l'espoir de nouveaux traitements [6].

La prostaglandine D2 (PGD2) est élevée en zones chauves chez les hommes ayant une AAG, et l'activité de la PGD2 synthétase est également élevée. La PGD2 a

2 récepteurs, GPR44 et PTGRD, et la présence de GPR44 est nécessaire pour que PGD2 inhibe la croissance des cheveux. Les inhibiteurs de PGD2 synthétase de PGD2 ou de GPR44 seront peut-être de nouveaux traitements de l'AAGM [6].

Au contraire, la PGF2 et ses analogues de structure que sont le latanoprost (Xalatan), le travoprost (Travatan) et le bimatoprost (Lumigan) favorisent la croissance des cheveux. Le bimatoprost à concentration pharmacologique favorise la pousse des cheveux *in vitro*, ce qui est en faveur d'une action directe ne passant pas par un effet vasodilatateur [7]. Aux concentrations de 0,03 à 0,3 %, le bimatoprost active la pousse de poil chez la souris de façon dose-dépendante [7]. Cette année, une étude met en évidence un effet positif de la solution Latisse (collyre au bimatoprost à 0,03 %, une goutte par jour sur le bord de chaque paupière supérieure, 6 mois) pour favoriser la repousse des cils après chimiothérapie [8].

Une seconde étude en double aveugle ayant suivi 20 patients pendant 6 mois confirme l'efficacité et la bonne tolérance de ce produit dans le traitement des hypotrichoses essentielles des cils [9]. En revanche, rien de neuf pour les cheveux, pas d'avancée concernant l'utilisation du latanoprost ou du bimatoprost dans le traitement de l'AAG, et des progrès sont nécessaires pour d'une part obtenir une réduction du coût de ces produits car les concentrations à utiliser au niveau du cuir chevelu sont supérieures à celles utilisées au niveau des muqueuses ophtalmiques et, d'autres part, mettre au point des galéniques permettant une bonne biodisponibilité locale au niveau des follicules pileux. Une étude testant trois concentrations de bimatoprost dans l'AAGF est terminée mais n'a pas été publiée, ce qui n'est pas encourageant [10].

Attention cependant car la PGD2 augmentée chez les hommes ayant un

niveau de DHT élevé pourrait diminuer le risque de cancer de prostate et diminuer la prolifération des cellules cancéreuses prostatiques [11].

Enfin, la génétique va peut-être nous aider à différencier chez l'homme les AAG et les alopecies liées à l'âge car les profils d'expression géniques semblent différents. Le principal problème reste qu'il existe dans les 2 cas plusieurs centaines de gènes associés et qu'il est difficile de lister les plus pertinents [12].

Explorations

La densité normale en follicule pileux varie selon les ethnies. Elle est plus importante chez les Européens que chez les Afro-Américains. La densité dans la population thaï est inférieure à celle des Européens mais supérieure à celle des Afro-Américains et à celle des Coréens. Chez 20 volontaires sains, sur des coupes horizontales de *punch* biopsies de 4 mm, il y a $28,3 \pm 9,2$ cheveux dont $16,5 \pm 8,4$ cheveux terminaux, $5,0 \pm 4,6$ cheveux intermédiaires et $6,9 \pm 7,0$ cheveux duvets [13].

Finastéride

Pas de nouvelle vague médiatique contre l'utilisation du finastéride comme traitement de l'AAG cette année. Un nouveau générique de finastéride à 1 mg, commercialisé par les laboratoires Bailleul, a été autorisé en septembre 2013 et un autre générique déjà accepté par l'ANSM devrait être lancé fin 2014 par les laboratoires Expanscience.

1. Impuissances et syndromes dépressifs

Les impuissances persistantes et les syndromes dépressifs rapportés les dernières années sans que des relations de cause à effet aient pu être établies **n'ont pas été confirmés**. Il n'y a aucune

condamnation des laboratoires MSD aux États-Unis, et aucune donnée convaincante sur ces effets secondaires potentiels dans la littérature. Le site Internet Propeciahelp.com existe toujours ; il est le siège d'un forum animé et il fait la promotion de deux études ouvertes rémunérées 800 USD, cherchant à préciser ces éventuels effets secondaires persistants après l'arrêt du finastéride. Nul doute qu'avec une telle rémunération ils trouveront des volontaires qui déboucheront sur une nouvelle publication ouverte mais spectaculaire, laquelle sera suivie d'une nouvelle campagne médiatique. Mais rien de nouveau côté scientifique.

2. Hypofertilités

Les hypofertilités restent exceptionnelles mais possibles après plusieurs années de traitement. 12 cas d'oligospermie ou d'azoospermie avec une fois un indice de fragmentation de l'ADN élevé ont été décrits dans la littérature, et cette année un nouveau cas avec indice de fragmentation élevé de l'ADN a été rapporté. Il y a eu, comme dans les cas précédents, normalisation du spermogramme après arrêt du finastéride et conception [14]. Une étude conduite sur 4 ans, dans un centre pour stérilité au Canada, permet de mieux préciser l'incidence de ces effets secondaires. Cette étude conclut à une prévalence d'oligospermie ou d'azoospermie de 0,6 % chez 4 400 hommes traités en moyenne depuis plus de 4 ans, avec un retour à la normale chez la majorité d'entre eux après arrêt du finastéride [15]. Au total, ces cas d'altération du spermogramme sont peu nombreux, non graves et réversibles. Il faut donc conseiller l'arrêt du finastéride en cas d'hypofertilité chez les patients mâles ayant une altération du spermogramme, et la demande d'un spermogramme doit s'associer à une mesure de l'index de fragmentation de l'ADN chez les patients hypofertiles sous finastéride. Il n'y a pas lieu de déconseiller le finastéride chez les hommes voulant concevoir un enfant.

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

3. Les cancers du sein

En raison de la survenue de cancers du sein chez des hommes traités par finastéride essentiellement à la dose de 5 mg par jour et chez des hommes âgés, en septembre 2010 – au nom du principe de sécurité – l'Agence européenne de pharmacovigilance a décidé d'ajouter sur la notice patient que des cas de cancer du sein ont été rapportés chez des hommes utilisant le finastéride à la dose de 1 et 5 mg/jour. Le rapport bénéfice/risque reste favorable dans les indications à 5 et à 1 mg, et les indications n'ont pas été modifiées.

Cette année, une très large étude cas-contrôle a été publiée par la FDA [16] : 339 cancers du sein identifiés chez l'homme aux États-Unis ont été interrogés et comparés à 6 780 contrôles. Il n'y a pas plus d'exposition au finastéride ou au dutastéride dans le groupe cancer que dans le groupe témoin quelle que soit la durée d'exposition au finastéride avant le cancer, avec un risque relatif de 0,70 pour plus d'un an d'exposition et de 0,75 pour plus de 3 ans. La conclusion claire et rassurante de cette étude est qu'il n'y a pas de risque de cancer du sein associé à la prescription de finastéride ou de dutastéride chez l'homme.

4. Les cancers de prostate

Le finastéride réduit le taux de PSA de 50 % lorsque le patient développe une hypertrophie bénigne de la prostate mais ne gêne pas la surveillance. Le finastéride peut être prescrit même chez des patients ayant des cancers de prostate de bas grade de malignité, avec un score de Gleason inférieur ou égal à 6. La surveillance par mesure du PSA est alors beaucoup plus sensible et, en 3 ans, 70 % des patients gardent un cancer de bas grade ou voient leur biopsies se négativer [17].

5. Finastéride et AAGF

Les traitements de l'alopecie androgénétique féminine par finastéride ou par

dutastéride *per os* semblent efficaces, au moins dans certains cas. Aucune étude grade 1 ne permet actuellement d'affirmer ou d'infirmer l'efficacité du finastéride ou du dutastéride au cours de l'alopecie androgénétique féminine (AAGF). Deux études de Taiwan et des Pays-Bas, rapportées cette année à l'EADV, s'ajoutent à celles déjà publiées en faveur de l'efficacité de ces deux molécules chez la femme.

30 patientes âgées de 29 à 67 ans originaires de Taiwan ont été traitées par finastéride (2,5 mg/jour) pendant 8 à 29 mois, avec un suivi photographique, un compte de cheveux et une mesure de diamètre grâce au Folliscope, un vidéomicroscope coréen permettant des mesure semi-automatique de densité, de diamètre, et des mesure des pourcentages de cheveux anagènes ou télogènes (Folliscope, LeadM corporation, Séoul, Corée) [18]. Il n'y a pas d'augmentation du nombre de cheveux, mais une augmentation moyenne du diamètre de 9 % et une amélioration photographique de la densité capillaire chez plus de 50 % des patientes. Les résultats sont les mêmes avec ou sans minoxidil associé et avant ou après la ménopause. Cette étude ouverte est donc en faveur d'une efficacité possible du finastéride chez certaines patientes développant une AAGF, avec un maintien de la densité capillaire, une augmentation des diamètres et une amélioration photographique globale de la chevelure. Il n'y a cependant toujours pas de groupe contrôle et la méthodologie d'appréciation des photographies globale n'est pas précisée.

Entre 2002 et 2012, finastéride et dutastéride ont été prescrits largement au cours des AAGF aux Pays-Bas, mais ces prescriptions hors AMM viennent d'être interdites par l'Agence de santé hollandaise. Parmi 3 500 femmes traitées entre 2002 et 2012, 30 dossiers de femmes traitées par finastéride (1,25 mg/j) ou par dutastéride (0,15 mg/j) pendant au moins 3 ans ont été retenus dans trois

tranches d'âge : moins de 30 ans, 30 à 50 ans ou plus de 50 ans, ce qui fait au total six groupes de 30 patientes. Une surveillance macrophotographique faite sur trois sites différents du cuir chevelu pour chaque patiente a permis une évaluation rétrospective de l'efficacité. Il existe une augmentation du diamètre moyen des trois cheveux les plus fins chez environ 82,5 % des patientes dans les six groupes sans que l'importance de cette amélioration soit quantifiée pour chaque patiente. Photographiquement, une amélioration cosmétique est visible sur photographies comparatives chez 66 % des patientes environ, dans les six groupes également. Des effets possiblement secondaires au traitement ont été rapportés chez 4,5 % des femmes sous finastéride et 5,4 % des femmes sous dutastéride. Cette étude ouverte est donc encore en faveur d'une efficacité équivalente du finastéride et du dutastéride chez les femmes ayant une AAG quelle que soit leur tranche d'âge [19]. Il semble nécessaire de maintenir le traitement plus d'un an, ici 3 ans, pour bien pouvoir juger l'efficacité.

Une étude portugaise prospective ouverte et faite en cabinet est encore en faveur de l'efficacité du finastéride chez la femme [20]. 40 femmes ménopausées sans hyperandrogénie (dosages normaux de testostérone, testostérone biodisponible, DHT, SDHA et delta-4 androstènedione) ont été traitées par 5 mg par jour de finastéride pendant 18 mois. 15 étaient Ludwig 1, 16 Ludwig 2 et 9 Ludwig 3. Toutes les patientes ont poursuivi l'étude pendant 18 mois avec une diminution de la libido 4 fois, les patientes souhaitant poursuivre malgré cela en raison d'un bénéfice visible sur la chevelure. Aucun effet secondaire mammaire n'est signalé. Après 6 mois, 22 patientes ont ressenti une amélioration significative, 12 une amélioration modérée et 6 aucune amélioration. Les photographies globales à 6 mois ont mis en évidence une amélioration significative 16 fois, modérée 16 fois et

pas d'amélioration 6 fois. Les patientes répondeuses se sont ensuite améliorées entre 6 et 18 mois mais les patientes n'ayant pas d'amélioration à 6 mois n'en ont pas en continuant, et les résultats ne sont pas bons au-delà de 70 ans. Cette étude va dans le même sens que l'étude coréenne de Yéon, publiée en 2012 et qui suivait 87 femmes traitées à la dose de 5 mg par jour.

Malgré l'absence d'étude contrôlée, le finastéride est actuellement recommandé en deuxième intention dans les récentes revues sur les traitements de l'AAGF chez la femme, ménopausée ou non [21, 22]. Les prescriptions sont hors AMM, les antécédents de cancer du sein restent une contre-indication et la contraception est obligatoire chez la femme jeune.

Dutastéride : du nouveau

Le dutastéride est un inhibiteur des 5-alpha réductases de type I et II approuvé pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate. 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. Bien que le dutastéride n'ait pas d'autorisation dans l'AAGM, il est parfois prescrit hors AMM.

Une nouvelle étude contrôlée conduite pendant 24 semaines chez 917 patients âgés de 20 à 50 ans permet de confirmer que le dutastéride à la dose de 0,5 mg par jour est plus efficace que le finastéride à la dose de 1 mg par jour, avec une tolérance équivalente [23]. Une méta-analyse récente est en faveur d'un bon rapport bénéfice/risque du finastéride et du dutastéride au cours des AAGM, et cet article plaide pour l'agrément officiel du dutastéride à la dose de 0,5 mg par jour dans l'indication AAGM [24].

La demi-vie du dutastéride est longue, et une petite dose de 0,5 mg par semaine a suffi chez un homme de 47 ans à potentialiser l'effet du finastéride et à obtenir une repousse alors que ce patient était déjà traité avec peu d'efficacité par le finastéride seul [25]. Un essai contrôlé utilisant le dutastéride en mésothérapie a été publié [26]. Il y a cependant très certainement un passage systémique, et nous ne pouvons pas recommander cela pour l'instant.

Laser et traitement des AAG

Les lampes à faible puissance improprement appelées laser continuent leur promotion à travers divers instituts capillaires et à travers Internet, promettant repousse et merveilles. Les lampes diodes émettent entre 650 et 900 nm. Le HairMax LaserComb est un peigne laser émettant à 655 nm agréé par la FDA et ayant fait l'objet d'une étude contrôlée peu convaincante, publiée en 2009, et de quelques études ouvertes. Cette année, une étude en double aveugle utilisant d'une part un casque délivrant 18 minutes par jour pendant 24 semaines, un rayonnement de 630 nm, 650 nm et 660 nm et, d'autre part, un casque placebo est également positive chez les hommes et chez les femmes pour les investigateurs, mais les patients ne perçoivent pas de différence [27, 28]. Pour l'instant, dans l'attente de nouveaux résultats, nous pouvons continuer à dissuader nos patients.

Minoxidil en mousse à 5 %

Le minoxidil en mousse à 5 % (Alostil mousse 5 %) est arrivé en France fin 2013 avec une AMM pour les AAGM à deux applications par jour. En 2007, une étude en double aveugle *versus* placebo avait prouvé son efficacité et sa bonne tolérance chez l'homme avec deux applications par jour [29]. En 2011, une étude comparative chez la femme

était en faveur d'une efficacité identique pour la mousse 5 % une seule fois par jour et la lotion 2 % deux fois par jour [30]. Une grande étude multicentrique en cours de publication confirme, au cours des AAGF, la non infériorité d'une application par jour de minoxidil mousse à 5 % *versus* deux applications par jour de minoxidil ; le minoxidil en mousse à 5 % vient d'obtenir l'AMM chez la femme aux États-Unis. Il faut prescrire une seule application par jour. Il n'y a pas de gain d'efficacité mais le produit est mieux toléré avec moins d'irritation et moins de démangeaisons. Il faudra éviter la prescription chez les femmes ayant déjà un duvet développé au visage.

La pelade

L'interleukine 17 est élevée au cours des pelades chez les enfants et les adolescents. La pelade est une maladie auto-immune plutôt Th1-dépendante. Une étude égyptienne s'intéresse pour la première fois au taux d'IL-17 circulant chez des patients peladiques. 20 enfants de moins de 18 ans ayant une pelade discrète ou modérée ont été comparés à 20 témoins. Le taux sérique d'IL-17 est significativement plus élevé chez les peladiques ($23,86 \pm 9,78$ pg/mL) par rapport aux témoins ($6,85 \pm 3,69$ pg/mL). De plus, l'élévation moyenne est plus importante pour les pelades modérées (27,46 pg/mL) que pour les pelades discrètes (17,16 pg/mL) [31]. Cette étude pourrait ouvrir la voie à des essais de traitement de la pelade par blocage de la voie Th17 ; cependant, des pelades se développant sous traitement par ustekinumab ont déjà été rapportées et cela n'est pas en faveur de cette approche thérapeutique.

Teignes

Une méta-analyse s'est intéressée à l'efficacité comparée de la terbinafine

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

et de la griséofulvine pour le traitement des teignes [32]. Huit études randomisées et contrôlées de la terbinafine *versus* la griséofulvine ont été analysées. Pour cinq articles, doses et durées de traitement identiques permettaient une méta-analyse : la terbinafine était utilisée à la dose de 6,25 mg/kg/j pendant 4 semaines et la griséofulvine à la dose de 6,25 à 12,5 mg/kg/j pendant 8 semaines. Sur ces cinq études, trois comprenant 272 patients ont pu être analysées avec comme critère d'efficacité commun la guérison complète clinique et mycologique en ITT à S8. Le taux de guérison est de 57 % pour la terbinafine *versus* 56 % pour la griséofulvine. Cependant :

- la terbinafine est préférable en cas de teigne trichophytique, avec 68 % de guérison *versus* 54 % avec la griséofulvine ;
- la griséofulvine est préférable en cas de teigne microsporique, avec 57 % de guérison *versus* 25 % avec la terbinafine.

Il faut cependant signaler les faibles doses utilisées pour la terbinafine mais surtout pour la griséofulvine qui est actuellement recommandée à 20 ou 25 mg/kg/j.

Lichen plan pilaire

Le lichen plan pilaire (LPP) représente 5 % des motifs d'une consultation spécialisée en cuir chevelu à Berlin [33]. En 2 ans et demi, 104 LPP ont été colligés parmi 2 000 patients consultant pour une pathologie du cuir chevelu : 71 LPP classiques, 32 alopecies frontales fibrosantes (AFF) et 1 syndrome de Graham-Little-Piccardi-Lassueur. La prédominance féminine est nette : 59 femmes et 12 hommes pour le LPP classique et 31 femmes et 1 homme pour l'AFF.

Les auteurs recommandent en première intention une corticothérapie locale forte ou très forte et des injections

in situ, en deuxième intention une corticothérapie générale de blocage et/ou de l'hydroxychloroquine. Nous préférons sur Sabouraud la doxycycline à l'hydroxychloroquine, peu efficace dans notre expérience. En troisième intention, ils recommandent le mycophénolate mofétil ou le méthotrexate qui mériterait d'être évalué dans cette indication. Une autre revue de la littérature recommande les cyclines et éventuellement la ciclosporine [34].

La physiopathologie fait intervenir une disparition du privilège immunitaire au niveau du *bulge* où siègent les cellules souches, accompagnée d'un infiltrat lymphocytaire cytotoxique de type Th1 [35].

La pioglitazone, qui avait suscité quelques espoirs il y a 3 ans, ne confirme pas son efficacité [36]. Elle a de toute façon été interdite en France en raison de son risque de tumeurs vésicales.

LPP et AFF peuvent s'associer à des pelades, vitiligo, problèmes thyroïdiens et lichen plan cutané ou lichen plan vulvaire, exceptionnellement à une hépatite C [34, 37, 38]. Cependant, en l'absence de symptomatologie clinique, le dépistage biologique systématique n'est pas justifié. Enfin, l'imiquimod a pu révéler ou déclencher un LPP sur un territoire de cuir chevelu traité deux fois pour des carcinomes basocellulaires multiples [39].

Alopecie frontale fibrosante

Cette année encore a vu paraître de très nombreuses publications sur l'alopecie frontale fibrosante (AFF). Nous devons tous avoir des AFF dans nos cabinets et nous ne savons pas pourquoi. L'incidence de l'AFF augmente partout dans le monde : en Europe, aux États-Unis et au Japon, sans que l'on ait retrouvé d'étiologie pour l'instant [40]. Une série anglaise concernant

60 patients montre que l'incidence de l'AFF a été multipliée par 10 entre 1999 et 2011 dans une clinique de cuir chevelu en Angleterre. De plus en plus de cas familiaux sont décrits, faisant discuter des facteurs environnementaux et génétiques [41]. Aucune explication formelle de cette augmentation n'a été avancée jusqu'à présent.

L'alopecie frontale fibrosante touche essentiellement les femmes caucasiennes après la ménopause, l'âge moyen de survenue se situant selon les séries autour de 60 ans. Mais l'AFF n'est plus exclusivement une maladie de la postménopause, et de plus en plus de cas sont rapportés chez des femmes jeunes non ménopausées, la plus jeune ayant 21 ans. Des cas sont également rapportés chez des hommes, surtout lorsqu'il existe des cas familiaux. L'affection touche également les femmes noires [42, 43]. Chez les femmes noires, l'AFF survient avant la ménopause dans 70 % des cas. L'AFF est quasiment toujours associée sur ce terrain à une alopecie de traction qui aggrave probablement la progression de la maladie, expliquant peut-être le plus jeune âge de survenue. Les Japonaises sont également concernées par l'AFF, mais elles font des formes moins sévères que les Caucasiennes. L'AFF est plus fréquente dans les catégories socioéconomiques élevées et chez les non fumeurs, et elle est associée à des maladies auto-immunes dans 30 % des cas (Sjögren, pelade, thyroïdites).

Après le signe du cheveu solitaire et les papules du visage, les points rouges de la glabelle et du front viennent enrichir la sémiologie de l'AFF [44].

Très récemment, le groupe espagnol de trichologie a rapporté sur douze des principales villes du pays une série multicentrique de 355 patients développant une alopecie frontale fibrosante (AFF). Il s'agit de loin de la plus grande série actuellement décrite [45]. Ils définissent

un stade selon la profondeur maximum de la bande alopecique antérieure :

- stade I < 1 cm ;
- stade II de 1 à 2,99 cm ;
- stade III de 3 à 4,99 cm ;
- stade IV de 5 à 6,99 cm ;
- stade V > 7 cm (alopécie dite “en tête de Clown”).

Les stades I à II sont considérés comme légers et les stades III à V comme sévères. Sur les 355 cas, les âges variant de 23 à 86 ans, la plupart surviennent chez des femmes ménopausées, mais il existe 12 cas chez des hommes et 55 cas chez des femmes non ménopausées. Un antécédent familial d’AFF survient dans 8 % (30 fois), une ménopause avant 45 ans dans 12 %, un tabagisme dans 14 %, une pathologie thyroïdienne dans 15 %, des papules du visage dans 13 %, une atteinte des cils dans 13 %, des poils corporels dans 24 % et une atteinte occipitale dans 15 %.

Les AFF sévères (37 %) sont corrélées à une atteinte des sourcils (OR = 3,87), des papules du visage (OR = 2,96) et une atteinte corporelle (OR = 2,26). L’atteinte primitive des sourcils est en revanche associée aux formes graves (OR = 0,45). Les stades I évoluaient en moyenne depuis 3,6 ans et les stades V depuis 8,7 ans. Les hommes atteints ont plus fréquemment une alopécie androgénétique (67 %), des papules faciales (33 %) et une atteinte des poils du corps (42 %). Leur moyenne d’âge est de 47 ans, et les sourcils sont atteints dans 58 %. En absence de traitement, tous sexes confondus, l’aggravation est constante mais variable avec une progression de la zone alopecique de 0,2 à 2 cm par an.

79 % des patient(e)s ont été traité(e)s par des corticoïdes locaux. 139 ont été traité(e)s par des corticoïdes intralésionnels, avec une amélioration dans 34 %, une stabilisation dans 49 % et une aggravation dans 5 %. Sous hydroxychloroquine (n = 54) : amélioration dans 15 %,

stabilisation dans 59 % et aggravation dans 5 %. Sous finastéride 2,5 à 5 mg (n = 102) : amélioration dans 47 % et stabilisation dans 53 % et enfin sous dutastéride (n = 18) : amélioration dans 44 % et stabilisation dans 56 %.

La principale information est la confirmation de l’efficacité ressentie, déjà rapportée, des inhibiteurs de 5-alpha-réductase (finastéride et dutastéride). Cette étude est intéressante en raison du grand nombre de cas rapportés. Elle manque malheureusement d’un critère de jugement objectif pour apprécier l’efficacité réelle des traitements, et il faut rester prudent dans leur interprétation [46].

Les traitements classiques de l’AFF restent les dermocorticoïdes forts topiques ou injectables *in situ*, le minoxidil et les cyclines. Les meilleurs résultats dans l’AFF selon la littérature, d’après l’étude espagnole et si on en croit une revue récente systématique, sont obtenus avec les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, finastéride et dutastéride. Le dutastéride est un inhibiteur des deux types de 5-alpha-réductase qui freine la DHT de plus de 90 % (contre 60 % pour le finastéride). Le dutastéride n’a l’AMM que pour l’hypertrophie bénigne de la prostate. L’AFF est souvent associée à une alopécie androgénique. Dans ces cas-là, les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase par voie systémique ou l’association à du minoxidil par voie locale peuvent améliorer l’apparence globale du cuir chevelu, pouvant faire croire à tort à une amélioration de l’AFF.

On considérerait jusqu’à présent que l’AFF était une bonne indication de greffes du fait de la lenteur de son évolution. La plupart des auteurs proposaient de faire quelques greffons-test avant de compléter la transplantation après 6 mois ou 1 an si les greffons tenaient. Une publication récente [47] sur 3 cas greffés montre une bonne croissance des greffons 1 à 2 ans après la greffe, mais

ceux-ci disparaissent progressivement par la suite. Trois ans après la greffe, plus de 50 % des greffons ont disparu, et il existe des signes d’AFF sur tous les greffons restants. Les auteurs recommandent pour les patientes très demandeuses de ne greffer qu’après avoir réalisé des greffons-test avec un suivi sur au moins 3 ans. Il faut être prudent d’autant plus que plusieurs articles récents mettent en avant le fait que les greffes de cheveux sont peut-être un facteur déclenchant de lichen plan pileaire.

Folliculite décalvante

1. L’isotrétinoïne *per os* a-t-elle un intérêt ?

Une première observation rapporte le cas d’un jeune homme de 17 ans ayant une folliculite décalvante (FD) traitée par isotrétinoïne *per os* jusqu’à une dose totale cumulée de 120 mg/kg de poids sans rechute à 3 ans. Il s’agissait d’une forme très précoce et peu cicatricielle. Une série rétrospective de 28 cas est ensuite également en faveur de l’efficacité de l’isotrétinoïne *per os* au cours de la FD. Un *Staphylococcus aureus* était retrouvé dans 89 % des cas dont 84 % d’hommes. Le seul traitement non suivi de rechute a été l’isotrétinoïne (9 cas et aucune rechute). L’association rifampicine et clindamycine était suivie de rechute 9 fois sur 12, la clarithromycine 6 fois sur 9 et la dapsone 4 fois sur 7 [48]. En cas d’échec des cyclines, une cure d’isotrétinoïne mérite d’être essayée dans cette pathologie, peut-être après une antibiothérapie adaptée pour éviter en début de traitement l’aggravation d’une infection à *S. aureus* pouvant être favorisée par l’isotrétinoïne. Les auteurs insistent sur une réduction progressive des doses et un traitement d’entretien au long cours sans en préciser les modalités. Une étude prospective nous semble nécessaire car les résultats obtenus en pratique ne sont pas aussi encourageants.

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

2. Rôle du microbiome dans la FD de Quinquaud ?

La FD de Quinquaud semble de plus en plus être une maladie infectieuse chronique des follicules pileux. L'étude de Bruno Matard, publiée en 2003, a mis en évidence des bactéries évocatrices de *Propionibacterium acnes* isolées ou organisées en biofilm dans le tiers inférieur des follicules pileux, au contact de la cuticule et au sein des gaines épithéliales internes [49].

Récemment, une étude rétrospective a été conduite chez 37 patients, sur des lames histologiques de biopsies grâce à des techniques DAPI et FISH. Cette étude a permis d'observer une colonisation bactérienne chez 13 patients avec au niveau folliculaire des biofilms à *P. acnes* deux fois et des cocci à Gram positif sept fois [50]. Cela confirme qu'il y a des possibilités de biofilms à *P. acnes*, qu'ils sont relativement rares et que des bactéries ne sont pas observées dans tous les follicules pileux.

3. Éviter l'association rifampicine et clindamycine

Si la rifampicine est utilisée à la dose de 20 mg/kg, dose recommandée pour les infections staphylococciques, il ne faut plus utiliser la classique association rifampicine et clindamycine car les taux de clindamycine deviennent presque indétectables du fait de l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine [51]. Il faut plutôt associer la rifampicine à un autre antibiotique non détoxifié par le cytochrome P 450 3A4.

Bibliographie

1. PANCHAPRATEEP R, ASAWANONDA P. Insulin-like growth factor-1: roles in androgenetic alopecia. *Exp Dermatol*, 2014;23:216-218.
2. YOON SY, YOON JS, Jo SJ *et al.* A role of placental growth factor in hair growth. *J Dermatol Sci*, 2014;74:125-134.
3. KEYES BE, SEGAL JP, HELLER E *et al.* Nfatc1 orchestrates aging in hair follicle stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013;110:E4950-9.
4. Jo SJ, SHIN H, PARK YW *et al.* Topical valproic acid increases the hair count in male patients with androgenetic alopecia: A randomized, comparative, clinical feasibility study using phototrichogram analysis. *J Dermatol*, 2014 Feb 18. doi: 10.1111/1346-8138.12422. [Epub ahead of print].
5. HEILMANN S, NYHOLT DR, BROCKSCHMIDT FF *et al.* Meta-Analysis for Androgenetic Alopecia Novel Determinants Consortium. No genetic support for a contribution of prostaglandins to the aetiology of androgenetic alopecia. *Br J Dermatol*, 2013; 169:222-224.
6. NIEVES A, GARZA LA. Does Prostaglandin D2 hold the cure to male pattern baldness? *Exp Dermatol*, 2014 Feb 13. doi: 10.1111/exd.12348. [Epub ahead of print].
7. KHIDHR KG, WOODWARD DF, FARJO NP *et al.* The prostamide-related glaucoma therapy, bimatoprost, offers a novel approach for treating scalp alopecias. *FASEB J*, 2013; 27:557-567.
8. AHLUWALIA GS. Safety and efficacy of bimatoprost solution 0.03% topical application in patients with chemotherapy-induced eyelash loss. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2013;16:S73-S76.
9. BEER KR, JULIUS H, DUNN M *et al.* Treatment of eyebrow hypotrichosis using bimatoprost: a randomized, double-blind, vehicle-controlled pilot study. *Dermatol Surg*, 2013;39:1079-1087.
10. LEVY LL, EMER JJ. Female pattern alopecia: current perspectives. *Int J Womens Health*, 2013;5:541-556.
11. BHARGAVA S. Increased DHT levels in androgenic alopecia have been selected for to protect men from prostate cancer. *Med Hypotheses*, 2014;82:428-432.
12. KARNIK P, SHAH S, DVORKIN-WININGER Y *et al.* Microarray analysis of androgenetic and senescent alopecia: comparison of gene expression shows two distinct profiles. *J Dermatol Sci*, 2013;72:183-186.
13. YAPROHM P, MANONUKUL J, SONTICHAI V *et al.* Hair follicle counts in Thai population: a study on the vertex scalp area. *J Med Assoc Thai*, 2013;96:1578-1582.
14. ŞALVARCI A, İSTANBULLUOĞLU O. Secondary infertility due to use of low-dose finasteride. *Int Urol Nephrol*, 2013;45:83-85.
15. SAMPLASKI MK, LO K, GROBER E *et al.* Finasteride use in the male infertility population: effects on semen and hormone parameters. *Fertil Steril*, 2013;100:1542-1546.
16. BIRD ST, BROPHY JM, HARTZEMA AG *et al.* Male breast cancer and 5 α -reductase inhibitors finasteride and dutasteride. *J Urol*, 2013;190:1811-1814.
17. SHELTON PQ, IVANOWICZ AN, WAKEMAN CM *et al.* Active surveillance of very-low-risk prostate cancer in the setting of active treatment of benign prostatic hyperplasia with 5 α -reductase inhibitors. *Urology*, 2013;81:979-984.
18. CHAN JY, TSAI TH. Poster 897, 22nd Congress of EADV, 2-6 October, 2013, Istanbul, Turkey.
19. BOERSMA I, ORANJE A, GRIMALT R *et al.* Finasteride and dutasteride used for three years are effective in women with androgenetic alopecia. Poster 890, 22nd Congress of EADV, 2-6 October, 2013, Istanbul, Turkey.
20. OLIVEIRA-SOARES R, E SILVA JM, CORREIA MP *et al.* Finasteride 5 mg/day Treatment of Patterned Hair Loss in Normo-androgenetic Postmenopausal Women. *Int J Trichology*, 2013;5:22-25.
21. SINGAL A, SONTHALIA S, VERMA P. Female pattern hair loss. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013;79:626-640.
22. LEVY LL, EMER JJ. Female pattern alopecia: current perspectives. *Int J Womens Health*, 2013;5:541-556.
23. GUBELIN HARCHA W, BARBOZA MARTÍNEZ J, TSAI TF *et al.* A randomized, active- and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:489-498.
24. GUPTA AK, CHARRETTE A. The efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis and benefit-risk assessment of finasteride and dutasteride. *J Dermatolog Treat*, 2014; 25:156-161.
25. BOYAPATI A, SINCLAIR R. Combination therapy with finasteride and low-dose dutasteride in the treatment of androgenetic alopecia. *Australas J Dermatol*, 2013; 54:49-51.
26. MOFTAH N, MOFTAH N, ABD-ELAZIZ G *et al.* Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastuctural evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27: 686-693.
27. KIM H, CHOI JW, KIM JY *et al.* Low-level light therapy for androgenetic alopecia: a 24-week, randomized, double-blind, sham device-controlled multicenter trial. *Dermatol Surg*, 2013;39:1177-1183.
28. AVCI P, GUPTA GK, CLARK J *et al.* Low-level laser (light) therapy (LLLT) for treatment of hair loss. *Lasers Surg Med*, 2014;46:144-151.
29. OLSEN EA, WHITING D, BERGFELD W *et al.* A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men. *J Am Acad Dermatol*, 2007;57:767-774.

30. BLUME-PEYTAU U, HILLMANN K, DIETZ E *et al.* A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol*, 2011;65:1126-1134.
31. ATWA M, YOUSSEF N, ATWA H *et al.* Serum interleukin-17 in children and adolescent patients with alopecia areata; association with disease activity and severity. Poster 893, 22nd Congress of EADV, 2-6 October, 2013, Istanbul, Turkey.
32. GUPTA AK, DRUMMOND-MAIN C. Meta-analysis of randomized, controlled trials comparing particular doses of griseofulvin and terbinafine for the treatment of tinea capitis. *Pediatr Dermatol*, 2013;30:1-6.
33. MEINHARD J, STROUX A, LÜNNEMANN L *et al.* Lichen planopilaris: Epidemiology and prevalence of subtypes – a retrospective analysis in 104 patients. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2014;12:229-235.
34. BAIBERGENOVA A, DONOVAN J. Lichen planopilaris: update on pathogenesis and treatment. *Skinmed*, 2013;11:161-165.
35. HARRIES MJ, MEYER K, CHAUDHRY I *et al.* Lichen planopilaris is characterized by immune privilege collapse of the hair follicle's epithelial stem cell niche. *J Pathol*, 2013;231:236-247.
36. SPRING P, SPANOU Z, DE VIRAGH PA. Lichen planopilaris treated by the peroxisome proliferator activated receptor- γ agonist pioglitazone: lack of lasting improvement or cure in the majority of patients. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:830-832.
37. ATANASKOVA MESINKOVSKA N, BRANKOV N, PILLANG M *et al.* Association of lichen planopilaris with thyroid disease: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol*, 2014 Feb 22. pii: S0190-9622(14)00928-1. doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.014. [Epub ahead of print].
38. CHEW A, STEFANATO CM, SAVARESE I *et al.* Clinical patterns of lichen planopilaris in patients with vulval lichen planus. *Br J Dermatol*, 2014;170:218-220.
39. DRUMMOND A, PICHLER J, ARGENZIANO G *et al.* Lichen planopilaris after imiquimod 5% cream for multiple BCC in basal cell naevus syndrome. *Australas J Dermatol*, 2014 Feb 13. doi: 10.1111/ajd.12151. [Epub ahead of print].
40. DLOVA NC. Frontal fibrosing alopecia and lichen planus pigmentosus: is there a link? *Br J Dermatol*, 2013;168:439-442.
41. DLOVA N, GOH CL, TOSTI A. Familial frontal fibrosing alopecia. *Br J Dermatol*, 2013;168:220-222.
42. DLOVA NC, JORDAN HF, SKENJANE A *et al.* Frontal fibrosing alopecia: a clinical review of 20 black patients from South Africa. *Br J Dermatol*, 2013;169:939-41. doi: 10.1111/bjd.12424.
43. DLOVA NC, GOH CL. Frontal fibrosing alopecia in an African man. *Int J Dermatol*, 2013 Aug 22. doi:10.1111/j.1365-4632.2012.05821.x. [Epub ahead of print].
44. PIRMEZ R, DONATI A, VALENTE NS *et al.* Glabellar red dots in frontal fibrosing alopecia: a further clinical sign of vellus follicle involvement. *Br J Dermatol*, 2014;170:745-746.
45. VAÑO-GALVÁN S, MOLINA-RUIZ AM, SERRANO-FALCÓN C *et al.* Frontal fibrosing alopecia: a multicenter review of 355 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:670-678.
46. RACZ E, GHO C, MOORMAN PW *et al.* Treatment of frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris : a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013 Mar 26. doi: 10.1111/jdv.12139. [Epub ahead of print].
47. JIMENEZ F, POBLET E. Is hair transplantation indicated in frontal fibrosing alopecia? The results of test grafting in three patients. *Dermatol Surg*, 2013;39:1115-1118.
48. TIETZE J, VON PREUSSEN A, VARGA R *et al.* Treatment of Folliculitis decalvans: a retrospective study of 28 patients. Poster 894, 22nd Congress of EADV, 2-6 October, 2013, Istanbul, Turkey.
49. MATARD B, MEYLHEUC T, BRIANDET R *et al.* First evidence of bacterial biofilms in the anaerobe part of scalp hair follicles: a pilot comparative study in folliculitis decalvans. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:853-860.
50. JAHNS AC, D, LUNDSKOG B, NOSEK *et al.* Microbiology of folliculitis decalvans : a histological study of 37 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014 Mar 14. doi: 10.1111/jdv.12448. [Epub ahead of print].
51. JOIN-LAMBERT O, RIBADEAU-DUMAS F, JULLEN V *et al.* Dramatic reduction of clindamycin plasma concentration in hidradenitis suppurativa patients treated with the rifampin-clindamycin combination. *Eur J Dermatol*, 2014 Jan 21. PMID:24445967.

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

Rosacée : Mirvaso du laboratoire Galderma

La rosacée est une pathologie fréquente qui touche presque 6 millions de Français ; c'est une des dermatoses faciales les plus courantes. Une des formes les plus fréquentes de la rosacée se caractérise par un érythème facial. Cette atteinte est vécue comme très invalidante par ceux qui en souffrent en raison de son caractère affichant. Souvent associée au préjugé de l'alcoolisme, elle altère les relations sociales, professionnelles et affectives.

Face à ces constats, le laboratoire Galderma, déjà présent sur ce marché avec Rozex pour le traitement des papules et des pustules de la rosacée, a mis au point le premier médicament indiqué dans le traitement symptomatique de l'érythème facial associé à la rosacée : Mirvaso.

Mirvaso est un agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques hautement sélectif. Son efficacité dans le traitement de l'érythème facial modéré à sévère associé à la rosacée et sa sécurité ont été démontrées dans plusieurs études cliniques. Son application sur le visage réduit l'érythème par une vasoconstriction cutanée directe. L'amélioration apparaît dès 30 minutes et est maintenue jusqu'à 12 heures.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Galderma