L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en cuir chevelu ?

P. REYGAGNE
Centre de santé Sabouraud, PARIS.

En 2018, beaucoup de nouvelles du côté de la pelade. Même si, aux États-Unis, certains experts les prescrivent exceptionnellement hors AMM et achetés par les patients eux-mêmes sans remboursement, les anti-JAK (inhibiteurs de Janus kinase) *per os* ne bénéficient pas d'AMM car leur balance bénéfice/risque reste discutable dans cette indication. Le développement du ruxolutinib est actuellement stoppé, y compris sous forme topique. En revanche, le tofacitinib et d'autres anti-JAK sont actuellement en développement *per os* mais également sous forme topique pour la pelade comme pour le psoriasis et leur emploi en sera peut-être plus facile, mais pour l'instant rien de disponible dans l'indication pelade. L'étude française multicentrique en double aveugle *versus* placebo pour évaluer l'efficacité du méthotrexate dans les pelades sévères, avec ou sans prednisone associée, est totalement terminée et les analyses sont en cours. Les résultats devraient être connus cette année.

L'étude en double aveugle évaluant l'efficacité de l'interleukine 2 (IL2) à faibles doses *versus* placebo est encore en cours.

Le traitement de l'alopécie androgénétique (AAG) repose toujours sur le finastéride et le minoxidil. Le finastéride a été attaqué et deux communiqués de l'ANSM repris par la Société française de dermatologie (SFD) ont rappelé que des effets secondaires d'ordre sexuel sont possibles et qu'une surveillance est en cours pour de possibles cas d'anxiété ou de dépression, plus rarement de suicides, mais actuellement ceux-ci ne semblent pas plus fréquents que dans la population générale.

Enfin, l'alopécie frontale fibrosante (AFF) reste en vogue avec de nombreux articles descriptifs ou épidémiologiques et des hypothèses physiopathologiques qui restent à confirmer. Le finastéride fait toujours partie des traitements proposés par la plupart des auteurs mais sans plus de preuves d'efficacité que l'an dernier dans cette indication.

Une revue des traitements du lichen plan pilaire (LPP) nous propose une classification des traitements selon leur efficacité et un schéma thérapeutique qui reste discutable.

Enfin, l'étude française SAFE sur le microbiote associé à la folliculite décalvante de Quinquaud vient d'être publiée.

Cycle pilaire, génétique, et physiopathologie de l'alopécie androgénétique

La voie Wnt/β-caténine est connue pour stimuler la pousse des cheveux et induire la phase anagène, et sa régulation va probablement faire l'objet de futurs traitements de l'alopécie androgénétique mais sans molécule actuellement disponible.

L'élévation de la PGD2 et de la PGD2 synthase au cours des alopécies androgénétiques masculines (AAGM) est déjà connue. Sur culture de cellules papillaires PGD2 *via* PGD2-*Receptor* 2 stimule l'expression du récepteur aux androgènes et des facteurs associés : TGFβ1, protéine kinase B, LEF1 et IGF1 [1].

Les analogues des prostaglandines F2a (PGF2 a) s'opposent à l'action de la PGD2 mais ils ne sont toujours pas disponibles pour traiter les alopécies androgéniques ou les alopécies induites par la chimiothérapie

Concernant le latanoprost, seule une petite étude compare latanoprost à 0,005 %, valérate de bétaméthasone à 0,05 % et minoxidil à 5 % dans la pelade, concluant à une action peu différente de ces 3 traitements topiques mais sans présence d'un bras placebo [2]. Aucune étude publiée du latanoprost dans l'AAGM et aucune en cours sur clinical.trials.gov. Le latanoprost n'est pas disponible en produit fini en lotion capillaire mais il est employé par certains en préparations magistrales.

Une étude indienne ouverte analyse les résultats d'une association de facteurs de croissance vasculaires (VEGF), fibroblastiques (BFGF), kératinocytaires (KGF) et d'insuline-*like* GF en intradermique. 75 % des patients sont satisfaits après 8 sessions à 3 semaines d'intervalle, mais sans groupe contrôle il est difficile

L'Année thérapeutique

de savoir si cette association est prometteuse ou non [3].

Finastéride à long terme

Une étude rétrospective coréenne bicentrique a mesuré l'efficacité et la tolérance à long terme du finastéride à 1 mg chez 126 hommes âgés en moyenne de 44 ans et traités au minimum 5 ans [4]. 85,7 % (108/126) étaient satisfaits du résultat. 4 patients ont ressenti une baisse de libido, 3 des problèmes d'érection, 3 une réduction du volume du sperme, 1 une gynécomastie et 1 une élévation des transaminases. Le traitement a été arrêté 2 fois pour effets secondaires d'ordre sexuel avec régression des symptômes après l'arrêt.

AAGM : le syndrome post-finastéride existe-t-il ?

Cette année, l'ANSM a mis en garde 2 fois contre la possibilité de dépression ou d'idées suicidaires chez des hommes traités pour AAGM à la dose de 1 mg par jour ou pour hypertrophie bénigne de la prostate à 5 mg/jour. Cette mise en garde a été reprise par la Société française de dermatologie en mars 2019. Tout changement d'humeur doit conduire à une interruption du traitement et à une surveillance. Le syndrome post-finastéride (SPF) – c'est-à-dire la persistance d'effets secondaires sexuels, de xérose cutanée, d'asthénie, de perte de poids, de troubles cognitifs, de syndrome dépressif, d'attaques de panique, d'insomnies, de douleurs musculaires, d'idées suicidaires, de sensation de diminution de volume du pénis et de maladie de Lapeyronie – après arrêt du finastéride reste discuté et les données actuelles sont à ce jour insuffisantes pour établir un lien de causalité.

Romain, un jeune de 25 ans s'est suicidé le 7 juin 2016, 3 ans après l'arrêt du finastéride, dans un tableau d'asthénie et de syndrome dépressif rapporté au finastéride. Sa maman a fondé une association appelée "Aide aux victimes du finastéride" pour informer patients, médecins, ANSM et journalistes, et pour intenter une action en justice contre MSD avec un avocat déjà impliqué dans l'affaire du Mediator, lequel a déposé 3 dossiers qui passeront en commission le 4 juin 2019.

La pharmacovigilance de l'ANSM a recensé en 20 ans 1 cas de suicide et plusieurs cas de troubles cognitifs ou du comportement pour 33 000 patients traités par an pour AAGM et un total de 660 000 années de traitement en 20 ans. Ces déclarations sont à rapporter à un taux de suicide en France de 16 pour 100 000 habitants par an en France et même de 25 pour 100 000 habitants par an si nous ne nous intéressons qu'aux hommes.

Les effets secondaires d'ordre sexuel sont connus depuis le lancement de la molécule en 1994. Une méta-analyse a compilé les résultats de 15 études en double aveugle *versus* placebo impliquant 4 495 patients traités par le finastéride à 1 mg/jour (11 études) ou par le dutastéride à 0,5 mg/jour (4 études) [5]. Le risque relatif d'effet secondaire d'ordre sexuel est de 1,66 comparé au placebo (IC 95 % : 1,20-2,30).

Une étude épidémiologique anglaise portant sur 77 732 patients et 11 333 contrôles ne met pas en évidence de surrisque de dépression traitée chez les hommes recevant du dutastéride ou du finastéride pour hypertrophie bénigne prostatique *versus* ceux traités par alphabloquant (OR : 0,94 ; IC 95 % : 0,85-1,04) [6]. Dans cette population de patients traités pour hypertrophie bénigne prostatique par 5-ARI ou par alphabloquant, le risque de dépression augmente avec l'âge dans les 2 groupes quels que soient les traitements.

En attendant, soyons vigilants et prévenons systématiquement nos patients de ces possibles effets secondaires actuellement pas suffisamment documentés.

L'acétate de cyprotérone n'est pas un bon traitement de l'alopécie androgénétique féminine

L'ANSM puis le Centre de preuves de la Société française de dermatologie (SFD) ont attiré l'attention sur le risque de méningiome et surtout de méningiomes multiples associé à la prise d'acétate de cyprotérone [7]. Le risque est multiplié par 20 pour un traitement de 5 ans à 50 mg/jour ou de 10 ans à 25 mg/jour. La SFD rappèle que l'acétate de cyprotérone n'a pas fait la preuve de son efficacité dans l'alopécie androgénétique et que sa seule indication actuelle chez la femme est l'hirsutisme majeur non tumoral avec retentissement psychoaffectif ou social important [7].

Dans cette indication, une RMN (résonance magnétique nucléaire) cérébrale doit vérifier l'absence de méningiome avant toute prescription, une RMN de contrôle est nécessaire à 5 ans puis tous les 2 ans si le traitement est poursuivi. Face à une alopécie androgénétique féminine (AAGF) avec acné et hyperséborrhée, nous pouvons proposer une pillule de 3e génération efficace dans l'acné et sans surrisque de maladie thromboembolique, type Belara ou Triafemi, éventuellement associée à une petite dose de spironolactone (75 à 100 mg par exemple).

Finastéride, dutastéride et alopécie androgénétique féminine : rien de nouveau

Finastéride et dutastéride n'ont toujours pas d'AMM reconnue pour le traitement de l'AAGF. Quand l'un de ces deux traitements est prescrit, il semble nécessaire de maintenir le traitement plus de 1 an, 3 ans dans certaines études, pour bien pouvoir juger de l'efficacité. Un antécédent de cancer du sein ou des facteurs de risque familiaux sont des contre-indications. De plus, 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'échec documenté des traitements classiques ou dans le cadre d'études cliniques bien répertoriées.

Le finastéride topique a-t-il un avenir ?

Certains experts préconisent le finastéride en solution topique à 0,25 %. Actuellement, il existe de très nombreuses galéniques de finastéride topique en solution, en gel, avec des nanovésicules, des liposomes, des niosomes, du propylène glycol, du transcutol, etc. [8].

Une revue de la littérature a identifié 7 articles avec une réduction de la chute, un gain en densité et une réduction des taux de DHT au niveau du cuir chevelu mais également au niveau plasmatique [9]. Les auteurs concluent que ces résultats sont encourageants mais trop limités actuellement pour recommander le finastéride topique.

Il est difficile de délivrer le finastéride à forte concentration au niveau du bulbe sans diffusion vasculaire et le fait qu'il s'agit d'une petite molécule de structure stéroïdienne lui permet de diffuser à travers la peau et de garder un effet systémique. Pour cette raison et compte tenu des données insuffisantes, nous ne pouvons recommander actuellement le finastéride en forme topique.

Une étude en double aveugle compare l'efficacité et la tolérance d'une lotion associant minoxidil à 3 % et finastéride à 0,25 % *versus* minoxidil à 3 % seul chez des hommes ayant une AAGM [10] avec une supériorité en termes de densité, de diamètre des cheveux et d'amélioration photographique globale pour l'association minoxidil et finastéride avec, dans cette étude, une réduction minime de la DHT circulante (-5 %). Ces résultats sont à confirmer.

Minoxidil topique et nouvelles galéniques

Des progrès galéniques vont peut-être nous permettre de disposer d'un minoxidil plus agréable d'emploi et/ou plus efficace. Des recherches sont en cours avec des solvants moins gras et moins irritants que le propylène glycol et avec des nanoparticules pénétrant le follicule pileux, ce qui permettrait une meilleure délivrance locale du minoxidil [11]. Certains utilisent des lasers fractionnés et des micro-aiguilles pour faciliter la délivrance du minoxidil ou d'autres produits, mais ces techniques nécessitent plus de données de sécurité et d'efficacité [12]. Rappelons que le minoxidil à 2 % des laboratoires Pierre Fabre Dermatologie (Alopexy 2 %) ne contient pas de propylène glycol mais des gammadextrines. La mousse de minoxidil (Alostil 5 % mousse) est également dépourvue de propylène glycol.

PRP et alopécie androgénique : toujours difficile à recommander

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

Le PRP est utilisé dans les pelades en plaques, dans l'AAG et dans les effluviums télogènes, mais sans preuve d'efficacité formelle. Une méta-analyse retrouvant 8 études et 194 patients est plutôt positive mais prudente [13]. Une autre revue de la littératude portant sur 12 études et 295 patients est également positive [14].

Une équipe espagnole a revu l'histoire, les résultats et les différentes techniques utilisées en listant les noms des kits de centrifugation actuellement utilisés [15]. Pour les auteurs, sur 12 études disponibles, 6 sont positives mais leurs principaux reproches reposent sur le fait que les techniques d'injection ne sont pas standardisées : volumes et concentrations du PRP variables, quantités injectées variables, plaquettes préalablement activées ou non par de la thrombine ou du chlorure de calcium ou du gluconate de calcium, nombre et espacement des séances variables…

La conclusion est qu'actuellement nous n'avons pas de preuve suffisament convaincante de l'efficacité du PRP pour l'intégrer dans un schéma thérapeutique standardisé pour l'AAG et encore moins pour la pelade. Il faut attendre des études contrôlées standardisées de plus grande ampleur avant de pouvoir recommander cette technique. Les auteurs conseillent pour ces études à venir une double centrifigation à 1 600 tours/min 6 à 10 minutes, puis une seconde à 2 500 tours/min 10 à 15 minutes, une activation des plaquettes par chlorure ou gluconate de calcium (bien que cette nécessité soit actuellement controversée), un volume total injecté de 3 à 12 mL en fonction de la surface traitée, et des injections entre 1,5 et 2,5 mm de profondeur selon des lignes séparées de 1 cm, et enfin 3 sessions minimum à 1 mois d'écart [16].

Rappelons que le PRP n'est pas approuvé par la FDA aux États-Unis et qu'il est interdit en France en dehors des banques du sang, seules habilitées à manipuler des produits sanguins.

LED et AAG : pas encore de traitement standart

Le premier article évoquant les effets positifs des lasers de base énergie (*Low Level Laser Therapy* ou *LLLT*) sur la repousse des cheveux date de 1967. La LLLT ou la lumière LED (*Light-*

L'Année thérapeutique

Emitting Diode) rouge à 650 nm sont très en vogue aux États-Unis pour traiter l'AAG et de nombreux systèmes existent sous forme de peigne, de brosse, de casque ou de casquette avec lampes LED intégrées. On parle également de photobiostimulation. Les fabricants recommandent des irradiations entre 2 et 7 fois par semaine pendant 2 à 30 minutes. Ces systèmes peuvent être approuvés par la FDA pour leur innocuité, ce qui ne signifie pas pour autant qu'ils soient efficaces. Tous les prix existent, des peignes à 20 € aux casques à 900 €. Certains casques intègrent même des écouteurs…

Une méta-analyse a retrouvé 8 études randomisées et contrôlées testant l'efficacité de la LLLT comme traitement de l'AAG chez l'adulte [17]. Un gain en densité est mis en évidence avec une différence moyenne standardisée pour les patients traités par LLLT *versus* placebo de 1,31 (DMS 1,316 ; IC 95 : 0,993-1,639). L'efficacité est retrouvée chez l'homme et chez la femme, avec des peignes ou des casques, aussi bien à court qu'à long terme. L'efficacité est plus importante à faibles fréquences qu'à des fréquences élevées.

Très récemment, une étude thaïlandaise utilisant un nouveau casque utilisé à domicile est également positive chez 10 hommes et 9 femmes, traités 24 semaines, 20 minutes 3 fois par semaine par le casque avec LLLT (660 nm) *versus* 9 hommes et 8 femmes traités par le casque sans les irradiations [18]. Le gain en nombre de cheveux par cm^2 est de 6,26/cm^2 avec une amélioration photographique modérée chez 6 patients sur 19 *versus* 0 dans le groupe témoin. Une étude taïwanaise sur 24 semaines est également positive [19].

Cependant, même si cette revue et si ces 2 dernières études sont positives, les schémas thérapeutiques différents, les faibles effectifs et le manque de photographies standardisées dans de nombreuses études ne permettent pas de comparer les différents régimes de traitement entre eux et encore moins avec les traitements classiques que sont le minoxidil et le finastéride. Certains résultats sont étonnamment positifs, bien au-delà de l'efficacité du minoxidil et du finastéride mais publiés dans des revues de faible qualité, sans comité de lecture. Les travaux sont le plus souvent sponsorisés par les sociétés commercialisant les appareils testés, les résultats des études sont extrêmement hétérogènes, ce qui doit mettre en doute leur qualité [20]. Enfin, de nombreuses études signalées sur le site américain des études cliniques sont non publiées, ce qui incite à rester critique.

Une régulation de la voie Wint pourrait être un des mécanismes d'action de la lumière LED [21].

Un effet trichogène initial est probable, secondaire à l'inflammation périfolliculaire et à la vasodilatation induite, et peut-être aussi à la synthèse d'ATP, mais il faudrait des études plus rigoureuses, avec différentes modalités, un groupe contrôle et une année complète pour évaluer vraiment l'intérêt de la lumière LED rouge dans le traitement des chutes de cheveux et de l'AAG. Pour l'instant, cette technique, tout comme le PRP, n'a pas prouvé son efficacité de façon suffisamment certaine pour être intégrée aux recommandations classiques et elle n'a pas été comparée aux traitements classiques.

Une toute petite étude iranienne suggère que l'association minoxidil 5 % 2 fois par jour et LLLT (2 à 3 fois 20 min/semaine à 780 nm) serait plus efficace que le minoxidil 5 % seul sur le compte de cheveux et les diamètres, avec 23/23 patients très satisfaits à 12 mois *versus* 1/21 dans le groupe minoxidil seul [22]. Les résultats sont cependant curieux, avec une baisse de densité de plus de 20 % dans les 2 groupes en 3 mois, puis des gains d'environ 80 % et 60 % peu crédibles à 12 mois.

Toxine botulique et alopécie androgénétique masculine : une nouvelle étude pilote

Après une étude indienne ouverte l'an dernier, une nouvelle étude ouverte chinoise est en faveur de l'efficacité de faibles doses de toxine botulique chez des patients atteints d'AAGM [23]. L'action de la toxine botulique pourrait passer par un relâchement musculaire et une amélioration de la vascularisation. En l'absence de groupe comparatif, attendons encore des études complémentaires…

La dermoscopie : utile pour les alopécies post-irradiation et les pelades

Les alopécies temporaires réversibles après irradiation lors du traitement de lésions vasculaires intracrâniennes sous surveillance radioscopique sont bien connues et ressemblent à des pelades en plaques. La dermoscopie met en évidence des points jaunes, des points noirs, des cheveux duvets courts et des cheveux coudés sténosés à leur extrémité proximale tout comme dans la pelade [24].

La transition des cheveux blancs qui pigmentent depuis la base lors de la repoussse d'une pelade diffuse peut aider à différentier une pelade diffuse d'un effluvium télogène [25].

La dermoscopie est sensible et spécifique pour le diagnostic de teigne

Nous pouvons décrire des manchons péripilaires, des cheveux en zig-zag, des cheveux en virgule, des cheveux en tire-bouchon, des cheveux en code morse. Yannis Bourezane avait déjà bien décrit ces signes dermoscopiques dans les *Annales de dermatologie* en 2017. Cette année, une étude multicentrique française met en évidence un pouvoir

prédictif positif de la trichoscopie de 92 % et un pouvoir prédictif négatif de 88 %, avec une sensibilité de 94 % (IC [88 %-100 %]) et une spécificité de 83 % (IC [72 %-94 %]) [26]. Les cheveux en virgule sont plus présents dans un contexte de teigne trichophytique, et les cheveux en zig-zag et en code morse dans le cas de teigne microsporique [26].

Évaluation et suivi de la sévérité d'une alopécie androgénétique : logiciels TrichoScale et TrichoScan

Actuellement, un nouveau logiciel distribué en France par Vienne Médical et dénommé TrichoScale™ concurrence le classique TrichoScan™ pour la réalisation de phototrichogrammes automatiques sous épiluminescence, en permettant des diagnostics d'AAG plus précoces et plus précis. Il permet de calculer librement le nombre total de cheveux, le nombre de cheveux anagènes, les diamètres moyens, le nombre de cheveux fins et le nombre d'unités folliculaires sur une surface un peu plus grande que le TrichoScan™.

Ce logiciel permet également de faire des images standard et des images de dermoscopie à fort grossissement sans rasage. Ces images, prises sur plusieurs topographies, peuvent être envoyées par internet à un groupe d'experts en pathologies du cuir chevelu qui portera un diagnostic dermoscopique à distance et rendra un rapport normalisé en quelques jours. Ce service est facturable et peut rendre des services importants aux médecins équipés de ce logiciel et n'ayant pas le temps ou les compétences nécessaires pour 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.

Cette année, une nouvelle version pour la recherche permet de faire des trichogrammes avec des points de repérage par tatouage virtuel, le logiciel permettant alors de localiser toujours la même zone pour le comptage. Ce système de repérage automatique de la zone étudiée par analyse d'image en temps réel est un grand progrès car il permet d'étudier l'efficacité de nouveaux produits cosmétiques sans méthode invasive ni points de tatouage.

Les limites de ces logiciels automatiques mises en évidence par une étude comparant le TrichoScan HD Pro 1.0 et une lecture manuelle sont une sous-estimation des cheveux fins duvets (-38,9 %), des erreurs aux croisements de cheveux sous-estimant la longueur et surestimant le pourcentage de cheveux télogènes [27].

Histologie : intérêt des coupes horizontales

L'analyse retrospective de 228 biopsies du cuir chevelu confirme de nouveau l'interêt des coupes horizontales spécialement pour le diagnostic des alopécies diffuses non cicatricielles. La réalisation de 2 biopsies au punch – une pour coupe horizontale et une pour coupe verticale – permet une meilleure efficacité diagnostique [28].

Pelade : après les anti-TNF, induction par l'ustekinumab, le dupilumab et les anti-PD1, et pas d'efficacité du secukinumab.

La pelade affecte au cours de la vie 2,1 % de la population. C'est une maladie auto-immune cytotoxique médiée par des lymphocytes T avec une réponse immune de type Th 1 (IL2, IL8, TNFα) dans les lésions actives de pelade alors que les cytokines Th2 sont davantage associées aux pelades chroniques ou persistantes (IL5, IL10). Les lymphocytes *T-helper* 17 (Th17) sont élevés dans le sang circulant et dans le cuir chevelu, surtout si la pelade est active. IL17, IL22 et BAFF sont significativement élevés dans le sérum et/ou dans le cuir chevelu des patients peladiques par rapport à des témoins et il existe une corrélation entre les taux tissulaires d'IL17 et de BAFF.

Des inhibiteurs de BAFF ou de l'IL17 pourraient être efficaces en théorie dans le traitement de la pelade. Cependant, une petite étude pilote avec le secukinumab ne confirme pas le rôle de la voie Th17 dans la pelade : sur 7 patients, un seul améliore son score SALT de moins de 50 % à 24 semaines et un autre au contraire le dégrade, les 5 autres et les 5 patients traités par placebo ne modifiant par leur score SALT [29].

D'un autre côté, des pelades ont été associées aux anti-TNF, à l'ustekinumab, et plus récemment au dupilumab prescrit pour la dermatite atopique [30] et plus logiquement au nivolumab, pembrolizumab et autres anti-PD1 ou anti-PD-L1 prescrits pour le mélanome métastasé ou autre cancer avancé [31]. Ces pelades associées ou induites répondent bien si elles sont limitées à un traitement corticoïde topique et intralésionnel sans interruption du traitement incriminé [31, 32]. De plus, la survenue de ces pelades semble associée à une meilleure efficacité antitumorale du traitement [32].

Pelade : traitements classiques

On sait déjà que la qualité de vie est atteinte en cas de pelade, mais ce qui est nouvellement décrit c'est que cela concerne aussi la famille des patients atteints, notamment les parents lorsqu'un enfant est atteint [33].

L'immunothérapie de contact à la diphencyprone ou diphenylcyclopropénone (DPCP) et à l'acide squaric dibutylester (SADBE) et autrefois au dinitrocholorobenzène (DNCB) sont des traitements topiques modérément efficaces des pelades sévères. Une revue rétrospective de 252 patients

L'Année thérapeutique

traités entre 1978 et 2016 en Italie met en évidence une repousse de plus de 50 % dans 44 % des cas chez des patient ayant des pelades en plaques de plus de 30 % du cuir chevelu (n = 140), des pelades totales (PT) (n = 68) ou universelles (PU) (n = 44) [34]. 51 ont été traités par DNCB, 140 par SADBE, 61 par DPCP. Avec le DPCP, une repousse de plus de 50 % est observée dans 34 % des cas. L'extension de l'alopécie et la durée d'évolution sont comme toujours des facteurs de mauvais pronostic avec des repousses dans 55 % des cas pour les pelades en plaques, 38 % pour les PT et 18 % pour les PU.

Par ailleurs, une revue systématique avec méta-analyse de la littérature retrouve 44 études et 2 227 patients traités par immunothérapie de contact. Le taux de repousse complète est de 32 % pour les pelades en plaques et les pelades totales ou universelles [35]. Les résultats sont moins bons pour les patients avec un score SALT supérieur à 50 et pour les patients dont les ongles sont atteints. Le taux de rechute est de 38 % chez les patients poursuivant un traitement d'entretien et de 49 % chez ceux n'en recevant pas. Chez les patients n'ayant pas de bonne repousse, la prise en charge régulière pour les applications aide la majorité d'entre eux à mieux vivre progressivement avec leur maladie et à envisager une pause ou un arrêt dans leur traitement.

Une étude rétrospective de l'efficacité du dithranol en thérapie par contact bref met en évidence des résultats comparables avec SALT 50 dans 37 % des cas (n = 11/30) en per protocole et dans 28 % des cas (n = 11/30) en ITT [36]. Le dithranol a été appliqué quotidiennement à 0,5 ou 1 % avec augmentation du temps de pose jusqu'à une irritation modérée de 24 heures, et ce pendant au minimum 6 mois. Il faut prévenir les patients de la pigmentation habituelle et il faut noter dans cette étude que 9 patients ont arrêté le traitement pour irritation excessive.

La grande étude multicentrique française en double aveugle, coordonnée par le Professeur Pascal Joly, s'est terminée en 2018 et nous devrions avoir en fin d'année des résultats fiables sur l'intérêt du méthotrexate seul ou associé à de la prednisone dans les pelades sévères.

Anti-JAK et objectifs thérapeutiques dans la pelade : SALT 50 et SALT 90 équivalents des PASI 50 et PASI 90 du psoriasis

Le score SALT (*Severity of alopecia areata tool*) de 0 à 100 % représente le pourcentage de cuir chevelu atteint par la pelade. Ainsi, un score SALT supérieur à 30 correspond à une pelade sévère et un score SALT égal à 100 correspond à une pelade totale.

Il n'y a pas de traitement ayant actuellement une AMM dans le traitement de la pelade et aucun traitement susceptible d'induire des rémissions définitives.

Depuis 2014, les nouveaux espoirs thérapeutiques dans la pelade reposent sur les inhibiteurs de Janus kinase (anti-JAK). Les récepteurs JAK activés activent un facteur de transcription STAT qui active dans le noyau de la cellule des gènes responsables d'une production d'IL15 et d'interféron γ. L'IL15 active les lymphocytes T CD8+ NKG2D+ qui jouent un rôle majeur dans le déclenchement de la pelade et que l'on retrouve en majorité dans l'infiltrat péribulbaire en phase aiguë. Les anti-JAK inhibent la production d'IL15, d'interféron γ et d'autres cytokines incluant IL2, IL4, IL5, IL6, IL7, IL9, IL12, IL13, IL21 et IL23 qui sont associées au développement et à l'activité des lymphocytes T. En phase aiguë, les anti-JAK réduisent l'infiltrat lymphocytaire péribulbaire et les inhibiteurs de JAK sont efficaces pour traiter la pelade sur modèle animal. Les études en immunohistochimie mettent en évidence que JAK 3 est plus exprimé que JAK 1 et JAK 2.

Actuellement, le tofacitinib est utilisé pour la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la rectocolite hémorragique, et son AMM a été refusée aux États-Unis pour le psoriasis. Le ruxolutinib est utilisé pour la maladie de Vaquez et la myélofibrose avec une prescription réservée aux hématologues. Quant au baricitinib, il est utilisé uniquement pour la polyarthrite rhumatoïde. Trois articles récents compilent les résultats des anti-JAK dans leurs potentielles indications dermatologiques : psoriasis, vitiligo, réaction du greffon contre l'hôte (GVH), dermatite atopique, lupus, lymphome T cutané, et surtout pelade… [37-39].

Depuis 2014, une première observation avec le tofacitinib, puis quelques observations isolées et quelques séries ouvertes ont mis en évidence la possible efficacité des inhibiteurs de JAK dans la pelade chez l'homme : ruxolutinib (anti-JAK 1/2) *per os* et topique, tofacitinib (surtout anti-JAK 3 et en moindre mesure anti-JAK 1) *per os* et topique, et baricitinib (anti-JAK 1/2) *per os*. Des biopsies cutanées ont montré que les patients répondeurs étaient ceux qui avaient une pelade active avec un taux d'interféron γ et de lymphocytes cytotoxiques élevé au niveau des lésions.

Tofacitinib, ruxolutinib et baricitinib ont été surtout évalués aux dosages suivants :
– 5 mg × 2/jour pour le tofacitinib ;
– 20 mg × 2/jour pour le ruxolutinib ;
– 7 mg/jour pour le baricitinib.

>>> Le tofacitinib a été testé dans 2 études prospectives ouvertes, 3 études retrospectives et 2 cas cliniques isolés [37, 40].

Le tofacitinib 5 mg × 2/jour pendant 3 mois améliore le score SALT de 50 à 100 % chez 32 % des patients (**SALT 50 = 32 %**). L'augmentation des doses à 10 mg × 2/jour améliore les résultats avec un **SALT 50 = 66 %**, sans augmentation des effets secondaires. Des doses de 5 mg × 2/jour sont recommandées

chez les adolescents à partir de 40 kg et une repousse totale en 3 et 6 mois est rapportée chez 2 enfants sur 4 âgés de 8 à 10 ans, avec une repousse de 38 % pour le 3e et absence de repousse pour le 4e [41]. Deux études sont actuellement en cours chez des enfants de 2 à 18 ans atteints de polyarthrite juvénile (NCT02592434 et NCT 01500551).

Les PT et PU ne répondent pas moins bien au tofacitinib que les pelades en plaques [42]. Cependant, nous savons d'une étude antérieure que les repousses sont plus rares en cas de PT ou de PU depuis plus de 10 ans (**SALT 90 = 20 %**). Des bolus mensuels de prednisone permettent d'augmenter les résultats du tofacitinib dans les pelades résistantes, un peu comme la prednisone peut augmenter l'efficacité possible du méthotrexate même si certains auteurs se demandent si les résultats ne sont alors pas secondaires uniquement à la prednisone [43]. La rechute est habituelle dans les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement. Chez les adolescents, les résultats sont très positifs : **SALT 90 = 100 %** en cas de pelade en plaques et **SALT 90 = 43 %** si PT/PU.

La repousse totale des sourcils et des cils dans des pelades sévères traitées par tofacitinib est observée dans 34 % (n = 41/119) et 39 % (n = 46/119) des cas en 6 mois, parfois sans repousse valable du cuir chevelu, et cela même en cas d'atteinte supérieure à 10 ans [44]. Chez 3 enfants taïwanais de plus de 12 ans, on observe à la dose de 2,5 mg × 2/jour une repousse de 94, 60 et 50 % [45].

>>> Le baricitinib oral n'a été testé que dans un cas clinique isolé datant de 2015.

>>> Le ruxolutinib a été testé dans une étude ouverte prospective et dans quelques cas cliniques.

À la dose de 20 mg × 2/jour pendant 3 à 6 mois, il semble plus efficace avec **SALT 90 = 75 %**. La rechute est la règle 3 semaines après l'arrêt du traitement. Il est aussi efficace sur la barbe que sur le cuir chevelu [46].

Tofacitinib 5 mg × 2/jour et ruxolutinib 20 mg × 2/jour ont la même efficacité en 6 mois sur des pelades sévères de plus de 30 % du cuir chevelu, avec une amélioration du score SALT de 93,8 % pour le tofacitinib et de 95,2 % pour le ruxolutinib [47]. L'amélioration est plus rapide avec le ruxolutinib. 2 patients sur 3 récidivent dans les 2 groupes en moins de 3 mois après l'arrêt des traitements.

Cependant, les effets secondaires systémiques des anti-JAK en limitent l'utilisation *per os* : céphalées, nausées, hypertension artérielle (HTA) dose-dépendante, tuberculose, infections opportunistes, rhinopharyngites, sinusites, infections respiratoires hautes, pneumonies, herpès, zona, baisse de l'hémoglobine, des neutrophiles ou des lymphocytes, élévation des transaminases, élévation de la créatinine et dyslipidémies dose-dépendantes. Ces effets secondaires rendent difficile l'approbation de ces produits par voie systémique dans la pelade.

Les formes topiques déjà développées pour le psoriasis sont peut-être une bonne alternative. Une patiente ayant une pelade universelle a été traitée avec succès par du ruxolutinib en crème à 0,6 %, 2 fois par jour, avec une repousse complète des sourcils en 12 semaines sans toxicité systémique mais sans repousse significative du cuir chevelu (10 %…). Depuis, des concentrations de 1 et 2 % ont été testées en formulation classique ou liposomiale, cette dernière semblant plus efficace [37].

Une étude du tofacitinib en crème à 2 % 2 fois par jour pendant 24 semaines chez 10 adultes est décevante avec une repousse supérieure à 50 % chez un seul patient, une irritation du cuir chevelu 4 fois et une folliculite 1 fois [48]. Le tofacitinib à 2 %, également en formulation liposomiale, semble décevant chez les enfants avec seulement 3 repousses cosmétiques sur une petite série de 11 enfants âgés de 4 à 16 ans [49]. Deux études topiques sont en cours chez l'adulte.

Une étude pilote de 90 patients traités par le ruxolutinib en crème *versus* placebo pendant 24 semaines n'est pas encore publiée (NCT02553330) mais elle semble également décevante et le développement du ruxolutinib en crème est arrêté pour l'instant.

Des études restent en cours dans le vitiligo avec des formulations topiques mais l'impression globale pour la pelade est actuellement négative.

Il n'y a pas d'étude de baricitinib topique dans la pelade.

Au total, l'inhibiteur de JAK le plus étudié actuellement dans la pelade est le tofacitinib. Les pelades en plaques répondent mieux que les pelades totales. Dans les pelades totales et universelles, le SALT 90 est atteint dans 20 à 43 % des cas en 6 mois et le SALT 50 dans 56 à 100 % des cas. Les pelades de moins de 10 ans sont celles qui répondent le mieux. Les complications majeures sont les infections, les troubles gastro-intestinaux et, à long terme, un possible risque carcinologique. Le bilan initial serait le même que pour un anti-TNF. Au cours du traitement, il faut surveiller après 1 mois puis tous les 3 mois, NFS, transaminases et bilirubine, cholestérol, triglycérides et créatinine. Dans tous les cas, il va nous falloir attendre plus de données sur les doses, la tolérance et les voies d'administration avant de pouvoir prescrire ces produits dans la pelade.

Les formes topiques sont pour l'instant décevantes.

D'autres anti-JAK sont en cours de développement : le PF-06651600 (anti-JAK3) et le PF-06700841 (anti-JAK1 et anti-TYK2) ont été testés *versus* placebo sur 142 pelades de plus de 50 % depuis plus de 6 mois. En 24 semaines, un score

L'Année thérapeutique

SALT 50 était obtenu respectivement chez 37,5 % et 48,9 % des patients traités avec quelques cas d'infections des voies respiratoires, quelques cas de diarrhée et 2 rhabdomyolyses dans le 2e groupe [50].

Interleukine 2 (IL2) à faible dose et pelade

Les taux sériques d'IL2 chez des patients ayant une pelade (n = 60) sont discrètement élevés par rapport à ceux des patients témoins (22,2 ± 1,19 *vs* 21,1 ± 2,68 pg/mL ; significatif p = 0,05) mais, contrairement à des études antérieures, il n'y a pas de corrélation avec la sévérité de la pelade [51]. Le rôle de l'IL2 reste controversé dans la pelade : à faible dose, l'IL2 est capable de faciliter le recrutement des lymphocytes T régulateurs, ce qui en fait un candidat au traitement de nombreuses maladies auto-immunes.

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

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

Le diagnostic de kératose actinique est clinique. Le traitement systématique reste discuté mais s'il existe des récidives, ou plusieurs kératoses actiniques sur une même zone insolée, et/ou un antécédant de carcinome spinocellulaire, le traitement du champ de kératinisation est de plus en plus conseillé [52].

Les alopécies chez les femmes d'ascendance africaine [53]

Les alopécies chez les femmes noires ont un retentissement très important sur la qualité de vie, spécialement chez les femmes jeunes [54]. Une revue américaine compile les stratégies thérapeutiques à leur proposer [53].

>>> **L'alopécie androgénétique féminine** est la plus fréquente des alopécies non cicatricielles. Elle doit être traitée par du minoxidil topique à 2 ou à 5 % en lotion, en mousse ou en préparation magistrale avec du glycérol. En 2e intention, les auteurs proposent spironolactone 100 à 200 mg par jour, finastéride 1 à 5 mg par jour ou dutastéride 0,5 mg par jour (uniquement chez les femmes non suceptibles d'être enceintes pour ces 2 derniers produits).

>>> **L'alopécie de traction** débute par une folliculite et évolue vers une alopécie cicatricielle. Celle-ci est plus sévère si des défrisages sont associés. Le traitement comprend l'arrêt des tractions et des défrisages, des cyclines *per os* s'il existe une inflammation, avec des injections intralésionnelles (IL) de corticoïdes et du minoxidil à 2 %.

>>> **La trichorrhexie noueuse acquise** secondaire à une altération de la cuticule induit des fractures transversales multiples et distales ; elle est secondaire à des agressions externes. Il faut garder les cheveux au naturel pendant 1 an avec une hydratation quotidienne utilisant des produits à base de silicone.

>>> **L'alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV)** est la première étiologie d'alopécie cicatricielle chez la femme noire et sa prévalence est plus élevée (autour de 5,6 % à 16,2 %) chez les femmes afro-américaines que chez les femmes africaines. L'ACCCV représente également 12 % des alopécies cicatricielles à Taïwan [55]. Histologiquement, cette alopécie est cicatricielle avec une dense fibrose périfolliculaire, un infiltrat lymphocytaire inconstant, des fragments de tige pilaire nue dans 26 % des cas [56], parfois des fusions de follicules avec image en lunettes et une dégénérescence prématurée de la gaine épithéliale interne, évocatrice bien que non spécifique. En dermoscopie, il existe un halo clair blanc-gris périfolliculaire, parfois inflammatoire, correspondant à la fibrose entourant la gaine épithéliale externe.

Le traitement reste peu codifié mais repose en phase inflammatoire sur une corticothérapie locale forte ou très forte, des injections mensuelles de corticoïdes *in situ*, de la doxycycline *per os* pour son action anti-inflammatoire ou de la minocycline *per os* pour les Américains (interdite en France dans cette indication) et certains ont utilisé l'hydroxychloroquine.

Sur une maladie stabilisée, ils conseillent une corticothérapie forte ou modérée et/ou des inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus ou picrolimus, seul le tacrolimus étant disponible en France). Minoxidil topique et shampooings anti-pelliculaires peuvent aussi être utiles. Des microgreffes capillaires sont possibles après 9 à 12 mois sans inflammation clinique et après une biopsie test non inflammatoire précédant les greffes.

>>> **L'alopécie frontale fibrosante** débute plus tôt chez les femmes d'ascendance africaine (moyenne d'âge au début : 40 à 42 ans) avec plus d'associations au lichen pigmentogène du visage et une série récente de 7 cas [57]. Les traitements proposés sont les même que chez les femmes d'origine européenne : corticothérapie locale et en injection, doxycycline *per os*, minocycline non disponible en France dans cette indication et hydroxychloroquine qui n'est pas efficace dans notre expérience. Finastéride et dutastéride semblent également ralentir l'évolution [57].

L'Année thérapeutique

Lichen plan pilaire

Le lichen plan pilaire (LPP) est la première étiologie d'alopécie cicatricielle acquise, la prédominance féminine est nette et aucun produit n'a d'AMM pour son traitement. Il n'y a actuellement pas de traitement curatif ni même de traitement permettant une rémission prolongée.

Un revue systématique des différents traitements permet de les classifier selon leur niveau de preuve d'efficacité [58] :
– niveau II pour méthotrexate 15 mg/j avec une efficacité dans 87 % des cas ;
– niveau II pour l'hydroxychloroquine avec une efficacité dans 51 % des cas.

Les autres traitements incluent corticothérapie locale forte ou très forte, injections *in situ*, corticothérapie générale de blocage, doxycycline, tétracycline, ciclosporine et mycophénolate mofétil. 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.

La naltrexone est un traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants. La posologie de naltrexone recommandée chez l'adulte dans cette indication est de 50 mg par jour. Cette posologie peut entraîner des troubles de la vigilance. La naltrexone à petites doses a des propriétés anti-inflammatoires et a été proposée dans le traitement de la fibromyalgie, de la pelade [59] et d'autres maladies auto-immunes. Depuis une petite série ouverte de 4 cas traités par 3 mg par jour sans compte de cheveux et sans mention de l'évolution à long terme l'an dernier, il n'y a pas de nouvelles données cette année.

La pioglitazone, agoniste de PPAR γ, est définitivement abandonnée.

Les immunomodulateurs biologiques font partie des traitements proposés dans le LPP mais ils ne sont pas encore validés. L'ustekinumab et l'adalimumab ne sont pas efficaces. Une étude récente retrouve une expression excessive de JAK1 et surtout de JAK3 dans le lichen tout comme dans le psoriasis, ce qui peut suggérer dans le futur une efficacité des inhibiteurs de JAK3 [60].

Les signes histologiques du LPP et de l'AFF sont peu différents. L'infiltrat inflammatoire péripilaire sévère est plus fréquent au cours du LPP (29,4 % LPP *versus* 4,6 % AFF) et la fibrose périfolliculaire concentrique également (85,3 % LPP *versus* 63,6 % AFF). En revanche, le pourcentage de cheveux télogènes est plus élevé au cours des AFF (50 % AFF *versus* 23,5 % LPP). Au total, aux dires même des auteurs, ces différences sont trop faibles pour distinguer histologiquement ces deux pathologies sans corrélation anatomoclinique [61].

Alopécie frontale fibrosante : toujours pas de traitement validé

Cette entité reste en progression et de plus en plus d'articles lui sont consacrés avec 2 revues de la littérature cette année [62, 63]. Tous les continents sont concernés et une série de 18 cas londoniens chez des femmes originaires d'Asie du Sud-Est le confirme [64]. Les femmes noires sont également atteintes et sont souvent plus jeunes que les femmes européennes, avec une association fréquente au lichen plan pigmentogène [65]. La qualité de vie est altérée : 18 % et 6 % des patientes ont des scores d'anxiété ou de dépression élevés [66]. Les cas familiaux font suspecter une étiologie génétique associée peut-être à une étiologie environnementale. Les crèmes solaires et les crèmes de soins incluant pour beaucoup des photoprotecteurs sont de plus en plus suspectées.

Une nouvelle étude australienne est en faveur du rôle des crèmes solaires avec une utilisation quotidienne chez 88 % des femmes ayant une AFF (n = 130) *versus* 29 % des témoins avec AAGF (n = 130) [67]. Ce même auteur rapporte le cas d'une repousse spontanée d'une AFF avec simplement l'arrêt des crèmes solaires [67].

Vincent Descamps a le premier mis en évidence au cours des AFF des nanoparticules de dioxyde de titane dans les gaines périfolliculaires de cheveux extraits par arrachage en bordure de zone atteinte [68]. Ces particules pourraient être responsables d'une réaction lichénienne et leur petite taille (40 nm) explique leur pénétration transfolliculaire, notamment dans les cheveux duvets.

Un autre article met en évidence ces nanoparticules, toujours au niveau des gaines épithéliales, chez 17 femmes ayant une AFF mais également chez 3 femmes ayant une AAGF sans AFF. Cela met en évidence le côté ubiquitaire des particules de dioxyde de titane et le fait que leur présence ne suffise pas actuellement à retenir leur rôle dans l'AFF [69, 70].

Par ailleurs, l'AFF est une maladie générale qui atteint aussi les membres, les aisselles et le pubis. Il faudrait donc imaginer que les particules de dioxyde de titane initient une réaction lichénoïde et sensibilisent ainsi l'organisme à un antigène folliculaire, ce qui expliquerait l'atteinte secondaire des poils des membres, et surtout des poils pubiens et axillaires peu exposés aux crèmes solaires.

Enfin, des AFF sont décrites chez des femmes n'utilisant pas de crèmes solaires. Au total, nous n'avons pas assez d'arguments actuellement pour retenir formellement le rôle causal des crèmes solaires dans le déclenchement des AFF.

Une série de la Mayo Clinic analyse 148 patientes ayant consulté entre 1992 et 2016 [71]. La moyenne d'âge est de 62 ans avec une atteinte des sourcils dans 60,1 % des cas. La perte des sourcils, la perte des cils et les papules du visage sont

associées à une plus grande sévérité et à une absence d'efficacité des traitements.

Le finastéride est recommandé comme traitement de l'AFF, associé à une corticothérapie locale, dans de nombreux articles, mais sans preuve formelle de son efficacité [62, 72]. Le finastéride à 2,5 ou 5 mg par jour pourrait stabiliser ou limiter l'extension chez certains patients mais le niveau de preuve est faible, idem pour le dutastéride à 0,5 mg par jour [73].

Le minoxidil, à 2 % 2 fois par jour ou en mousse à 5 % une seule fois par jour, peut être utile. Le minoxidil, par son action anti-lysil hydroxylase a des propriétés antifibrosantes : il est encore plus efficace en cas d'AAG associée.

Des séances de laser Excimer sur les zones actives réduisent l'érythème péripilaire et l'hyperkératose péripilaire.

Dans notre expérience, une forte corticothérapie locale est nécessaire en traitement d'attaque sous forme de propionate de clobétasol 2 fois par jour pendant 15 jours, puis une seule fois par jour 15 jours de plus et ensuite à la demande selon l'inflammation locale.

Pour les sourcils, l'acétate de triamcinolone dosé de 2,5 à 5 mg/mL en intralésionnel peut être répété toutes les 6 semaines. Corticothérapie locale forte, tacrolimus et bimatoprost topiques peuvent être essayés. Certains on pu proposer l'hydroxychloroquine, non efficace dans notre expérience. Les traitements en étude comprennent la naltrexone, le tofacitinib efficace dans 2 cas [74], le laser Excimer et seuls les progrès sur la physiopathologie de cette maladie vont nous permettre de trouver des traitements plus ciblés.

Les papules faciales sont secondaires à une rétention sébacée au niveau de follicules duvets du visage inflammatoires et atteints par le processus lichénien. L'isotrétinoïne *per os* peut les diminuer à la dose de 20 mg/jour [75].

Folliculite décalvante : résultats de l'étude française SAFE

La physiopathologie de la folliculite décalvante (FD) fait intervenir l'immunité innée. Une activation de l'inflammasone est mise en évidence au cours d'une belle étude bordelaise *versus* LPP et contrôles. En immunomarquage sur coupe histologique, NALP1, NALP3 et IL-1β sont surexprimés et cela conduira peut-être à de nouvelles pistes thérapeutiques comme l'utilisation d'anti-IL-1β [76].

Une première étude sur la qualité de vie montre une altération importante au cours de cette maladie [77]. Il n'y a pas de traitement standardisé de la FD et, dans notre expérience, dans la revue de la littérature et dans 2 revues rétrospectives – espagnole de 82 cas et canadienne de 23 cas – le traitement de 1re intention repose sur une antibiothérapie *per os* : doxycycline, tétracycline, minocycline ou céphalexine. En 2e intention, la ciprofloxacine, la clarithromycine, la dapsone ou l'association clindamycine et rifampicine sont possibles. Il faut parfois plusieurs années avant de pouvoir diminuer puis arrêter les antibiotiques, et des rechutes sont fréquemment observées après l'arrêt des antibiotiques [78]. Une corticothérapie locale par clobétasol en lotion ou acétonide de triamcinolone en intralésionel est conseillée dans les lésions chroniques fibrosantes ou hyperkératosiques.

Une petite étude turque rétrospective faite par téléphone est en faveur d'une efficacité de l'isotrétinoïne *per os* avec une meilleure efficacité pour des doses supérieures à 0,4 mg/kg de poids et des durées de plus de 3 mois [79]. Ces résultats sont surprenants, et l'existence de repousse dans 84 % des cas et l'absence de biopsie pour le diagnostic peuvent faire penser que certains de ces cas sont des folliculites chroniques non cicatricielles pour lesquelles l'isotrétinoïne est un bon traitement.

La photothérapie dynamique (PTD) a été rapportée comme intéressante dans des formes limitées en raison de son action anti-inflammatoire et antibactérienne (MAL-PDT : Metvix® 3 heures sous occlusion et lumière rouge 630 nm, 37 J/cm^2, avec répétition de 4 sessions à 1 mois d'intervalle). Ces résultats sont toutefois controversés et la PDT n'est ni un traitement constamment efficace ni un traitement curateur de la FD. La PTD systémique avec du sodium de porfimer administré par voie intraveineuse permet de délivrer de plus hautes concentrations de photosensibilisateur dans le derme et le tissu sous-cutané avec moins de douleur. Une série de 4 traitements à M0, M4, M6 et M17 avec une irradiation UV de 110 à 140 J/cm^2 a permis une rémission complète prolongée 8 mois après la dernière séance [80]. Ces résultats restent à confirmer avant de pouvoir être vraiment proposés à nos patients.

Les résultats de l'étude française SAFE (*Staphylococcus Aureus Folliculite Epilante*), qui a bénéficié d'un PHRC, viennent d'être publiés par Bruno Matard [81]. Ils mettent en évidence chez 20 patients que *Staphylococcus aureus* (SA), lorsqu'il est retrouvé en surface, colonise réellement la totalité du follicule pileux puisqu'il est retrouvé en culture et en génomique bactérienne sur les biopsies profondes dans 90 % des cas ; SA colonise également le cuir chevelu sain dans 80 % des cas. Il s'agit dans tous les cas de SA banals sans toxine particulière et sans toxine super antigénique dans 31 % des cas. Chez 20 témoins sains, cette étude a confirmé que la flore superficielle du cuir chevelu est dominée par les staphylocoques coagulase négatifs (SCN) et que la flore folliculaire profonde est constituée d'un mélange de *C. acnes* et et de SCN dont *S. capitis*.

Un traitement par rifampicine et dalacine a amélioré la majorité des patients avec disparition du SA en surface et en profondeur, mais avec persistance d'une petite inflammation clinique péripilaire.

L'Année thérapeutique

Après traitement, les prélèvements de surface et en profondeur peuvent être négatifs ou mettre en évidence une flore transitoire, ou encore une recolonisation par *C. acnes* et des SCN. Cette recolonisation pourrait alors assurer une stabilité plus durable du microbiote folliculaire et limiter plus durablement les récidives. L'avenir réside possiblement dans la destruction de la flore pathogène associée à la restauration d'un microbiote folliculaire et cutané physiologique auto- ou hétérotransplanté [82].

Alopécie toxique aux cucurbitacées

Les alopécies toxiques, secondaires à des ingestions de plantes, sont bien connues mais exceptionnelles. Cette année, Philippe Assouly a rapporté 2 cas d'alopécie brutale par effluvium anagène toxique après consommation d'une soupe à la citrouille, d'une part, et d'une courge, d'autre part. Dans les 2 cas, un goût amer a été rapporté par les patientes.

Une cucurbitacine contenue plutôt dans les courges sauvages mais possiblement dans toutes les curcurbitacées peut être responsable d'une intoxication aiguë avec nausées, vomissements, diarrhée débutant dans l'heure suivant le repas et pouvant durer 24 heures. La chute de cheveux est brutale et diffuse 1 à 3 semaines plus tard, et plus ou moins intense en fonction de la quantité de toxine ingérée [83].

Cette intoxication est plus fréquente si les légumes sont cueillis bien mûrs et consommés rapidement car, à température ambiante, la concentration en cucurbitacine diminue avec le temps après la cueillette. De même, les contaminations sont plus fréquentes si le légume provient de petites parcelles plus facilement contaminées *via* la pollinisation par des souches de courges sauvages. Un goût amer doit alerter et faire cesser la consommation.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jeong KH, Jung JH, Kim JE *et al.* Prostaglandin D2-Mediated DP2 and AKT Signal Regulate the Activation of Androgen Receptors in Human Dermal Papilla Cells. *Int J Mol Sci*, 2018;19. pii:E556. doi:10.3 390/ijms19020556.
2. El-Ashmawy AA, El-Maadawy IH, El-Maghraby GM. Efficacy of topical latanoprost *versus* minoxidil and betamethasone valerate on the treatment of alopecia areata. *J Dermatolog Treat*, 2018;29:55-64.
3. Kapoor R, Shome D. Intradermal injections of a hair growth factor formulation for enhancement of human hair regrowth — safety and efficacy evaluation in a first-in-man pilot clinical study. *J Cosmet Laser Ther*, 2018;20:369-379.
4. Shin JW, Chung EH, Kim MB *et al.* Evaluation of long-term efficacy of finasteride in Korean men with androgeneitic alopecia using the basic and specific classification system. *J Dermatol*, 2019;46:139-143.
5. Lee S, Lee YB, Choe SJ *et al.* Adverse Sexual Effects of Treatment with Finasteride or Dutasteride for Male Androgenetic Alopecia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*, 2019;99:12-17.
6. Hagberg KW, Divan HA, Nickel JC *et al.* Risk of Incident Antidepressant-Treated Depression Associated with Use of 5-α-Reductase Inhibitors Compared with Use of β-Blockers in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Population-Based Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *Pharmacotherapy*, 2017;37:517-527.
7. Pham AD, Guillot B, Beylot-Barry M *et al.* The place of Androcur® in the treatment of diffuse female pattern hair loss. *Ann Dermatol Venereol*, 2019 Mar 26. pii: S0151-9638 (19) 30081-X. doi: 10.1016/j. annder.2019.02.008. [Epub ahead of print].
8. Khan MZU, Khan SA, Ubaid M *et al.* Finasteride topical delivery systems for androgenetic alopecia. *Curr Drug Deliv*, 2018;15:1100-1111.
9. Lee SW, Juhasz M, Mobasher P *et al.* A systematic review of topical finasteride in the treatment of androgenic alopecia in men and women. *J Drugs Dermatol*, 2018;17:457-463.
10. Suchonwanit P, Sriruwanwattana P, Chalermroj N *et al.* A randomized, double-blind controlled study of the efficacy and safety of topical solution of 0,25 % finasteride admixed with 3 % minoxidil vs. 3 % minoxidil solution in the treatment of male androgenetic alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:2257-2263.
11. Takeuchi I, Hida Y, Makino K. Minoxidil-encapsulated poly (L-lactide-co-glycolide) nanoparticles with hair follicle delivery properties prepared using W/O/W solvent evaporation and sonication. *Biomed Mater Eng*, 2018;29:217-228.
12. Serrano-Castañeda P, Escobar-Chavez JJ, Rodriguez-Cruz IM *et al.* Microneedles as Enhancer of Drug Absorption Through the Skin and Applications in Medicine and Cosmetology. *J Pharm Pharm Sci*, 2018;21:73-93.
13. Giordano S, Romeo M, di Summa P *et al.* A Meta-analysis On Evidence Of Platelet-rich Plasma for Androgenetic Alopecia. I*nt J Trichology*, 2018;10:1-10.
14. Cervantes J, Perper M, Wong LL *et al.* Effectiveness of Platelet-Rich Plasma for Androgenetic Alopecia: A Review of the Literature. *Skin Appendage Disord*, 2018;4:1-11.
15. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord*, 2018;4:18-24.
16. Alves R, Grimalt R. Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study on the Use of Platelet-Rich Plasma in Women With Female Androgenetic Alopecia. *Dermatol Surg*, 2018;44:132-133.
17. Liu KH, Liu D, Chen YT *et al.* Comparative effectiveness of low-level laser therapy for adult androgenic alopecia: a system review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lasers Med Sci*, 2019 Jan 31. doi: 10.1007/s10103-019-02723-6. [Epub ahead of print].
18. Suchonwanit P, Chalermroj N, Khunkhet S. Low-level laser therapy for the treatment of androgenetic alopecia in Thai men and women: a 24-week, randomized, double-blind, sham device-controlled trial. *Lasers Med Sci*, 2018 Dec 19. doi: 10.1007/s10103-018-02699-9. [Epub ahead of print].
19. Mai-Yi Fan S, Cheng YP, Lee MY *et al.* Efficacy and Safety of a Low-Level Light Therapy for Androgenetic Alopecia: A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Self-Comparison, Sham Device-Controlled Trial. *Dermatol Surg*, 2018;44:1411-1420.
20. Gupta AK, Mays RR, Dotzert MS *et al.* Efficacy of non-surgical treatments for androgenetic alopecia: a systematic

review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32: 2112-2125.

21. Han L, Liu B, Chen X *et al.* Activation of Wnt/β-catenin signaling is involved in hair growth-promoting effect of 655-nm red light and LED in *in vitro* culture model. *Lasers Med Sci*, 2018;33:637-645.
22. Faghihi G, Mozafarpoor S, Asilian A *et al.* The effectiveness of adding low-level light therapy to minoxidil 5 % solution in the treatment of patients with androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2018;84:547-553.
23. Zhang L, Yu Q, Wang Y *et al.* A small dose of botulinum toxin A is effective for treating androgenetic alopecia in Chinese patients. *Dermatol Ther*, 2018:e12785. doi: 10.1111/dth.12785. [Epub ahead of print]
24. Seol JE, Kim DH, Park SH *et al.* Three Cases of Radiation-induced Temporary Alopecia with Hair Microscopic Examination: "Coudability Hair" Might Not be Specific for Alopecia Areata. *Int J Trichology*, 2018;10:40-43.
25. Kinoshita-Ise M, Fukuyama M, Ohyama M. Color-transition sign: A useful trichoscopic finding for differentiating alopecia areata incognita from telogen effluvium. *J Dermatol*, 2018;45:e224-e225.
26. Dhaille F, Dillies AS, Dessirier F *et al.* A single typical trichoscopic feature is predictive of tinea capitis – a prospective multicenter study. *Br J Dermatol*, 2019 Mar 7. doi: 10.1111/bjd.17866. [Epub ahead of print].
27. Bilgiç Temel A, Gülkesen KH, Dicle Ö. Automated digital image analysis (TrichoScan) in male patients with androgenetic alopecia ; comparison with manual marking of hairs on trichoscopic images. *Skin Res Technol*, 2018;24:515-516.
28. Palo S, Biligi DS. Utility of horizontal and vertical sections of scalp biopsies in various forms of primary alopecias. *J Lab Physicians*, 2018;10:95-100.
29. Guttman-Yassky E, Nia JK, Hashim PW *et al.* Efficacy and safety of secukinumab treatment in adults with extensive alopecia areata. *Arch Dermatol Res*, 2018;310:607-614.
30. Mitchell K, Levitt J. Alopecia areata after dupilumab for atopic dermatitis. *JAAD Case Rep*, 2018;4:143-144.
31. Shen J, Chang J, Mendenhall M *et al.* Diverse cutaneous adverse eruptions caused by anti-programmed cell death-1 (PD-1) and anti-programmed cell death ligand-1 (PD-L1) immunotherapies: clinical features and management. *Ther Adv Med Oncol*, 2018;10:1758834017751634.
32. Lakhmiri M, Cavelier-Balloy B, Lacoste C *et al.* Nivolumab-induced alopecia areata: A reversible factor of good prognosis? *JAAD Case Rep*, 2018;4:761-765.
33. Liu LY, King BA, Craiglow BG. Alopecia Areata is associated with impaired health-related quality of life: a survey of affected adults and children, and their families. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:556-558.
34. Zerbinati N, Esposito C, D'Este E *et al.* Topical Immunotherapy of Alopecia Areata: A Large Retrospective Study. *Dermatol Ther* (Heidelb), 2018;8:101-110.
35. Lee S, Kim BJ, Lee YB *et al.* Hair Regrowth Outcomes of Contact Immunotherapy for Patients With Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2018;154:1145-1151.
36. Daunton A, Harries M. Efficacy of topical dithranol (Dithrocream®) in the treatment of alopecia areata: a retrospective case series. *Br J Dermatol*, 2018 Dec 10. doi: 10.1111/bjd.17515. [Epub ahead of print].
37. Iorizzo M, Tosti A. Emerging drugs for alopecia areata: JAK inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2018;26:1-5.
38. Liu LY, King BA. Tofacitinib for the Treatment of Severe Alopecia Areata in Adults and Adolescents. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2018;19:S18-S20.
39. Crowley EL, Fine SC, Katipunan KK *et al.* The Use of Janus Kinase Inhibitors in Alopecia Areata : A Review of the Literature. *J Cutan Med Surg*, 2019:1203475418824079. doi: 10.1177/1203475418824079. [Epub ahead of print].
40. Patel NU, Oussedik E, Grammenos A *et al.* A Case Report Highlighting the Effective Treatment of Alopecia Universalis With Tofacitinib in an Adolescent and Adult Patient. *J Cutan Med Surg*, 2018;22:439-442.
41. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata in preadolescent children. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:568-570.
42. Jabbari A, Sansaricq F, Cerise J *et al.* An Open-Label Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Tofacitinib in Moderate to Severe Patch Type Alopecia Areata, Totalis and Universalis. *J Invest Dermatol*, 2018;138:1539-1545.
43. Runcie H, Kravvas G. Reply to : "Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants". *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:e41.
44. Liu LY, King BA. Response to tofacitinib therapy of eyebrows and eyelashes in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2018 Nov 28. pii: S0190-9622 (18) 32963-3. doi : 10.1016/j. jaad.2018.11.037. [Epub ahead of print].
45. Dai YX, Chen CC. Tofacitinib therapy for children with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80: 1164-1166.
46. Ramot Y, Zlotogorski A. Complete Regrowth of Beard Hair with Ruxolutinib in an Alopecia Universalis Patient. *Skin Appendage Disord*, 2018; 4:122-124.
47. Almutairi N, Nour TM, Hussain NH. Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Severe Alopecia Areata: An Open-Label Comparative Study. *Dermatology*, 2019;235:130-136.
48. Liu LY, Craiglow BG, King BA. Tofacitinib 2 % ointment, a topical Janus kinase inhibitor, for the treatment of alopecia areata : A pilot study of 10 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:403-404.
49. Putterman E, Castelo-Soccio L. Topical 2 % tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:1207-1209.e1.
50. Peeva E, CraiglowB, Banerjee A *et al.* A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate efficacy and safety of Janus Kinase inhibitor PF-06651600 et PF-06700841 in alopecia areata: 24 weeks results. EADV 2018.
51. Kasumagić-Halilovic E, Cavaljuga S, Ovcina-Kurtovic N *et al.* Serum Levels of Interleukin-2 in Patients with Alopecia Areata : Relationship with Clinical Type and Duration of the Disease. *Skin Appendage Disord*, 2018;4:286-290.
52. Reygagne P, Rostain G. Beyond actinic keratoses: Field cancerization of the skin. *Ann Dermatol Venereol*, 2018; 145:587-592.
53. Okereke UR, Simmons A, Callender VD. Current and emerging treatment strategies for hair loss in women of color. *Int J Womens Dermatol*, 2019;5:37-45.
54. Davis DS, Callender VD. Review of quality of life studies in women with alopecia. *Int J Womens Dermatol*, 2018;4:18-22.
55. Su HJ, Cheng AY, Liu CH *et al.* Primary scarring alopecia: A retrospective study of 89 patients in Taiwan. *J Dermatol*, 2018;45:450-455.
56. Doytcheva K, Tan T, Guitart J *et al.* Naked Hair Shafts as a Marker

L'Année thérapeutique

of Cicatricial Alopecia. *Am J Dermatopathol*, 2018;40:498-501.

57. Uwakwe LN, Cardwell LA, Dothard EH *et al.* Frontal Fibrosing Alopecia and Concomitant Lichen Planus Pigmentosus: A Case Series of Seven African American Women. *J Drugs Dermatol*, 2018;17:397-400.
58. Errichetti E, Figini M, Croatto M *et al.* Therapeutic management of classic lichen planopilaris: a systematic reviKanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, Trakatelli M, Tosti A, Del Marmol V, Piraccini BM, Nast A, Blume-Peytavi U. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:11-22.
59. Atanaskova Mesinkovska N. Emerging Unconventional Therapies for Alopecia Areata. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2018;19:S32-S33.
60. Iorizzo M, Tosti A. Emerging drugs for alopecia areata: JAK inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2018;26:1-5.
61. Gálvez-Canseco A, Sperling L. Lichen planopilaris and frontal fibrosing alopecia cannot be differentiated by histopathology. *J Cutan Pathol*, 2018; 45:313-317.
62. Photiou L, Nixon RL, Tam M *et al.* An update of the pathogenesis of frontal fibrosing alopecia: What does the current evidence tell us? *Australas J Dermatol*, 2018 Oct 25. doi: 10.1111/ajd.12945. [Epub ahead of print].
63. Iorizzo M, Tosti A. Frontal Fibrosing Alopecia: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2019 Jan 19. doi: 10.1007/s40257-019-00424-y. [Epub ahead of print].
64. Petrof G, Cuell A, Rajkomar VV *et al.* Retrospective review of 18 British South Asian women with frontal fibrosing alopecia. *Int J Dermatol*, 2018; 57:490-491.
65. Uwakwe LN, Cardwell LA, Dothard EH *et al.* Frontal Fibrosing Alopecia and Concomitant Lichen Planus Pigmentosus: A Case Series of Seven African American Women. *J Drugs Dermatol*, 2018;17:397-400.
66. Saceda-Corralo D, Pindado-Ortega C, Moreno-Arrones ÓM *et al.* Health-Related Quality of Life in Patients With Frontal Fibrosing Alopecia. *JAMA Dermatol*, 2018;154:479-480.
67. Cranwell WC, Sinclair R. Sunscreen and facial skincare products in frontal fibrosing alopecia: a case-control study. *Br J Dermatol*, 2019;180:943-944.
68. Cranwell WC, Sinclair R. Frontal fibrosing alopecia: Regrowth following cessation of sunscreen on the forehead. *Australas J Dermatol*, 2019;60:60-61.
69. Brunet-Possenti F, Deschamps L, Colboc H *et al.* Detection of titanium nanoparticles in the hair shafts of a patient with frontal fibrosing alopecia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:e442-e443.
70. Thompson CT, Chen ZQ, Kolivras A *et al.* Identification of titanium dioxide on the hair shaft of patients with and without frontal fibrosing alopecia: A pilot study of 20 patients. *Br J Dermatol*, 2019 Jan 16. doi: 10.1111/bjd.17639. [Epub ahead of print].
71. Aerts O, Bracke A, Goossens A *et al.* Titanium dioxide nanoparticles and frontal fibrosing alopecia: cause or consequence? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:e45-e46.
72. Imhof RL, Chaudhry HM, Larkin SC *et al.* Frontal Fibrosing Alopecia in Women: The Mayo Clinic Experience With 148 Patients, 1992-2016. *Mayo Clin Proc*, 2018;93:1581-1588.
73. Murad A, Bergfeld W. 5 alpha-reductase inhibitor treatment for frontal fibrosing alopecia: An evidence-based treatment update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018 Mar 10. doi: 10.1111/jdv.14930. [Epub ahead of print].
74. Yang CC, Khanna T, Sallee B *et al.* Tofacitinib for the treatment of lichen planopilaris: A case series. *Dermatol Ther*, 2018;31:e12656.
75. Flores-Terry MÁ, García-Arpa M, Franco-Muñóz M *et al.* Facial Papules in Frontal Fibrosing Alopecia: Good Response to Isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr*, 2018;109:831-833.
76. Eyraud A, Milpied B, Thiolat D *et al.* Inflammasome Activation Characterizes Lesional Skin of Folliculitis Decalvans. *Acta Derm Venereol*, 2018;98:570-575.
77. Pindado-Ortega C, Saceda-Corralo D, Miguel-Gómez L *et al.* Impact of Folliculitis Decalvans on Quality of Life and Subjective Perception of Disease. *Skin Appendage Disord*, 2018;4:34-36.
78. Sahuquillo-Torralba A, Escutia-Muñoz B, Rodríguez-Serna M *et al.* Folliculitis Decalvans Caused by Bacterial Superinfection Secondary to Erlotinib. *Actas Dermosifiliogr,* 2018;109:363-364.
79. Rambhia PH, Conic RRZ, Murad A *et al.* Updates in therapeutics for folliculitis decalvans: A systematic review with evidence-based analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:794-801.e1.
80. Aksoy B, Hapa A, Mutlu E. Isotretinoin treatment for folliculitis decalvans: a retrospective case-series study. *Int J Dermatol*, 2018;57:250-253.
81. Collier NJ, Allan D, Diaz Pesantes F *et al.* Systemic photodynamic therapy in folliculitis decalvans. *Clin Exp Dermatol*, 2018;43:46-49.
82. Matard B, Donay JL, Resche-Rigon M *et al.* Folliculitis decalvans is characterized by a persistent, abnormal subepidermal microbiota. *Exp Dermatol*, 2019 Mar 25. doi: 10.1111/exd.13916. [Epub ahead of print].
83. Assouly P. Hair Loss Associated With Cucurbit Poisoning, *JAMA Dermatol*, 2018;154:617-618.

L'auteur a déclaré avoir été investigateur ou speaker ou membre d'un board pour les laboratoires suivants: Pierre Fabre Dermatologie, L'Oréal Recherche, Ducray, Vichy, LEO Pharma, Expanscience.