L'Année thérapeutique

Quoi de neuf en cuir chevelu ?

P. REYGAGNE
Centre de santé Sabouraud, PARIS.

En 2020, les anti-JAK (inhibiteurs de Janus kinase) n'ont pas d'AMM dans la pelade. 4 anti-JAK *per os* ou topiques sont commercialisés dans d'autres indications (tofacitinib, ruxolutinib, baricitinib et delgocitinib) et 3 autres sont en développement dans la pelade. Certains experts les prescrivent exceptionnellement hors AMM et les patients les achètent eux-mêmes, sans remboursement (le citrate de tofacitinib essentiellement qui peut être acheté en Suisse, en Israël et moins cher en Turquie, en Inde et au Pakistan). Les anti-JAK *per os* ne bénéficient pas d'AMM dans la pelade car leur balance bénéfice/risque reste discutable dans cette indication, notamment en période d'épidémie de Covid-19 qui incite plus à arrêter les immunosuppresseurs et les corticoïdes dans des indications non vitales. Le tofacitinib, le ruxolutinib, le delgocitinib et d'autres anti-JAK sont actuellement en développement sous forme topique dans la dermatite atopique et le vitiligo. Le delgocitinib vient de bénéficier d'une AMM au Japon et en Nouvelle-Zélande pour le traitement de la dermatite atopique.

L'étude française multicentrique en double aveugle *versus* placebo pour évaluer l'efficacité du méthotrexate dans les pelades sévères, avec ou sans prednisone associée, n'est pas encore publiée mais les résultats rapportés aux JDP 2019 sont décevants pour le méthotrexate seul dans ce type de pelade.

Concernant les alopécies androgénétiques, le finastéride est de plus en plus critiqué pour de possibles effets secondaires à long terme et, depuis janvier 2020, une fiche d'information rédigée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) doit être distribuée aux patients au moment des prescriptions par le médecin et par les pharmaciens. Cette fiche, disponible sur le site de l'ANSM, mentionne des cas discutables d'anxiété ou de dépressions persistantes, et plus rarement de suicides (1 cas rapporté en France d'imputabilité discutée).

Enfin, l'alopécie frontale fibrosante reste d'actualité avec une nouvelle série franco-allemande de 490 cas, une revue qui ne confirme pas l'association aux crèmes solaires et une revue thérapeutique avec proposition d'arbre décisionnel.

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 pendant 5 ans [1]. 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.

Finastéride et cancer du sein

Il est connu que la prescription de finastéride ou de dutastéride chez l'homme est associée à un surrisque de gynécomastie. Une revue récente de la littérature compile 14 études randomisées [2]. Une gynécomastie est retrouvée dans 3,30 % des cas *vs* 1,84 % sous placebo ($p < 0,00001$). Une tension des seins est retrouvée dans 0,83 % des cas *vs* 0,25 % sous placebo ($p = 0,01$).

Une étude épidémiologique s'est intéressée à la totalité des hommes de plus de 35 ans vivant au Danemark, en Finlande ou en Suède et ayant développé un cancer du sein entre 1995 et 2014 [3]. 1 005 cas ont été identifiés et chaque cas a été couplé à 50 cas-contrôles environ. La comparaison des 1 005 hommes atteints et des 43 058 témoins ne met pas en évidence d'augmentation de l'exposition au finastéride chez les patients développant un cancer du sein par rapport aux témoins (OR = 1,09 ; IC 95 % : 0,77-1,54). De plus, le groupe ayant la plus forte exposition au finastéride avait le risque le plus faible (OR = 0,72 ; IC 95 % : 0,40-1,30). Cette étude confirme les résultats rassurants de 2 études épidémiologiques antérieures (américaine et anglaise). Cela nous conforte dans le fait que la prescription de finastéride n'est pas associée à un surrisque de cancer du sein chez l'homme.

Alopécie androgénétique masculine : le syndrome post-finastéride existe-t-il ?

Les effets secondaires d'ordre sexuel sont bien reconnus et une méta-analyse a retrouvé 15 études en double aveugle *versus* placebo comportant 4 495 patients au total traités par finastéride ou par dutastéride, et confirmant un risque relatif de 1,57 (IC 95 % : 1,19-2,08) d'effets secondaires d'ordre sexuel [4]. Des effets secondaires d'ordre sexuel étaient retrouvés chez 5,31 % des patients sous finastéride *versus* 3,05 % des patients sous placebo, chiffres à garder en tête lors de la lecture de séries ouvertes non contrôlées. Cette méta-analyse ne retrouve pas d'effet secondaire irréversible mais elle n'était pas désignée pour cela.

Le syndrome post-finastéride (SPF) a été rapporté au début aux États-Unis il y a une dizaine d'années avec une première publication d'effets secondaires sexuels persistants par Irwig en 2011, puis de nouveau par Irwig en 2012. Le SPF a ensuite été décrit en Europe, au Canada et dans tous les pays utilisant le finastéride. Le syndrome post-finastéride est décrit comme la persistance ou l'apparition après l'arrêt du finastéride d'effets secondaires sexuels, physiques et psychologiques, avec disparition ou diminution du désir, impuissance ou baisse de l'érection, modification de l'éjaculation, baisse du plaisir, associés à d'autres symptômes incluant xérose cutanée, asthénie physique et psychique, perte de poids, vertiges, hypotension, céphalées, troubles cognitifs, perte de mémoire et difficultés de concentration, syndrome dépressif, anxiété, attaques de panique, insomnies, narcolepsie, douleurs musculaires, élévation des CPK, idées suicidaires, sensation de diminution de volume du pénis, diminution de sensibilité du pénis, acouphènes, diarrhée, ballonnements, maladie de Lapeyronie. Ces symptômes ne régressent pas après arrêt du traitement et peuvent, pour certains patients, se développer au décours de l'arrêt du traitement, ce qui rend l'appréciation de l'imputabilité difficile. Dans certains cas, des diabètes et du vitiligo ont été rapportés.

Sur Google, l'interrogation "post-finasteride syndrome" génère 2 130 000 résultats. Sur PubMed, l'interrogation "post-finasteride syndrome" génère 19 résultats.

Un site américain www.pfsfoundation.org, dédié à ce nouveau syndrome, est destiné à collecter des fonds pour initier des études et à rassembler les témoignages des patients pour faciliter un procès collectif contre le laboratoire Merck.

Le site américain www.propeciahelp.com comporte également un forum de discussion qui a permis le recueil des symptômes des premiers patients souffrant du syndrome. Ce forum de discussion a permis de recruter les patients faisant l'objet des 2 articles d'Irwig en 2011 et 2012.

En France, un site www.avfin.org a également été lancé par l'association AVFIN (Aide aux Victimes du Finastéride) qui a été créée pour faire avancer la connaissance des effets secondaires du finastéride sur la santé. Cette association recueille et diffuse de l'information auprès des victimes potentielles ou avérées, auprès de leur famille et auprès des professionnels de santé. L'objectif affiché sur le site est triple : retrait du marché des médicaments à base de finastéride, reconnaissance des victimes et du syndrome, création d'un parcours de soins spécifique pris en charge par la société. La présidente de l'association a perdu son fils qui s'est suicidé 3 ans après avoir arrêté le finastéride. Un groupe Facebook non public a également été créé par cette association. Le site conseille de déclarer les effets secondaires en pharmacovigilance, ce qui est louable, et il propose de demander un bilan sanguin incluant : ASAT, ALAT, gamma GT, GGT, lipase, CPK, PAL, bilirubine, prothrombine, NFS, CRP, vitamine D (25OH et 1.25 OH), PTH, électrophorèse des protéines et immunofixation, TSH, T3, T4L, TRAK, TPO, cortisol à 8 h le matin (et si possible cortisol urinaire des 24 h), ACTH, IGF1, LH, FSH, estradiol E2, testostérone (testostérone totale, testostérone libre, testostérone biodisponible), DHT, SHBG, rapport T/E, progestérone et OH progestérone, androstènedione, prolactine et PSA. Ce bilan est tout à fait excessif et non fondé. L'association se fait conseiller par un avocat connu qui, depuis environ 2 ans, regroupe les plaintes individuelles des patients, et 3 plaintes contre le laboratoire MSD et contre les médecins prescripteurs sont actuellement en cours d'instruction en France.

Cette année, l'ANSM a rédigé une fiche informative, disponible depuis décembre 2019 sur le site de l'ANSM et auprès des laboratoires commercialisant le finastéride. Cette fiche est à remettre aux patients au moment des prescriptions par les médecins et au moment de la délivrance par les pharmaciens. Elle doit être expliquée au moment de sa remise. Elle précise qu'une efficacité clinique est mise en évidence en 1 an chez 67 % des patients *versus* 37 % sous placebo. Surtout, cette fiche mentionne la possibilité d'effets secondaires d'ordre sexuel persistants, de dépression ou d'idées suicidaires chez des hommes traités

Fig. 1 : Alopécie androgénétique masculine.

L'Année thérapeutique

Fig. 2 : Alopécie androgénétique masculine modérée.

pour alopécie androgénique masculine (AAGM) à la dose de 1 mg par jour ou pour hypertrophie bénigne de la prostate à 5 mg/jour (***fig. 1 et 2***). Tout changement d'humeur doit conduire à une interruption du traitement et à une surveillance. Le syndrome post-finastéride reste discuté et les données actuelles demeurent insuffisantes pour établir un lien de causalité.

En attendant, soyons vigilants et prévenons systématiquement nos patients de ces possibles effets secondaires actuellement pas suffisamment documentés. Il faut remettre la fiche d'information, disponible sur le site de l'ANSM, et l'acter dans le dossier du patient et peut-être sur l'ordonnance de prescription en notant "bien lire la fiche d'information remise ce jour" comme preuve de son information. Une signature du patient n'est pas obligatoire.

Peut-on remplacer l'acétate de cyprotérone par la spironolactone dans le traitement de l'alopécie androgénétique féminine ?

L'ANSM puis le centre des 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 [5]. Le risque est multiplié par 20 pour un traitement de 5 ans à 50 mg/jour et la SFD rappelle que l'acétate de cyprotérone n'a pas fait la preuve de son efficacité dans l'alopécie androgénétique. La seule indication actuelle de l'acétate de cyprotérone chez la femme reste l'hirsutisme majeur non tumoral avec retentissement psychoaffectif ou social important et sa prescription dans l'alopécie androgénétique féminine (AAGF) isolée n'est pas acceptable (***fig. 3***) [5, 6].

Face à une AAGF avec acné et hyperséborrhée, nous pouvons proposer une pilule de 3e génération efficace dans l'acné et sans surrisque de maladie thromboembolique éventuellement associée à une petite dose de spironolactone (50 à 100 mg/jour par exemple). Ces petites doses ne nécessitent pas de surveillance systématique du ionogramme. La spironolactone peut être prescrite seule, sans contraception associée, mais elle doit alors être arrêtée en cas de grossesse.

Une revue de la littérature s'est intéressée à la sécurité d'emploi de la spironolactone chez les femmes ayant un cancer du sein traité par antiandrogènes ou inhibiteurs de l'aromatase [7]. 47 études contrôlées ou rétrospectives publiées entre 1978 et 2018 ont permis de mettre en évidence, d'une part, que la majorité des patientes sous spironolactone ne voyaient pas s'élever leurs taux d'œstrogènes et, d'autre part, qu'il n'y avait pas de données suggérant une élévation du risque de cancer du sein. Les auteurs concluent que l'utilisation de la spironolactone en protocole peut être envisagée dans le traitement de l'AAGF ou de l'hirsutisme chez les femmes ayant un cancer du sein. Le risque de cancer du sein avec les inhibiteurs de 5-alpha-réductase (finastéride et dutastéride) n'a pas été bien étudié et ils restent contre-indiqués (***fig. 4***) [7].

Fig. 3 : Alopécie androgénétique chez une femme de 55 ans.

Fig. 4 : Alopécie androgénétique : aspect dermoscopique.

Minoxidil topique et allergie au propylène glycol ?

Deux formes galéniques sont utilisables chez les patients allergiques au propylène glycol : le minoxidil à 2 % des laboratoires Pierre Fabre Dermatologie (Alopexy 2 %) ne contient pas de propylène glycol mais des gammadextrines. De même, la mousse à 5 % commercialisée sous le nom d'Alostil 5 % mousse ne contient pas de propylène glycol.

Une nouvelle forme galénique de minoxidil à 5 % en lotion plus cosmé-

tique que la forme actuelle doit bientôt voir le jour chez Pierre Fabre Dermatologie. Cette nouvelle forme galénique a fait l'objet d'une étude de noninfériorité démontrant son efficacité et sa bonne tolérance [8].

PRP et micropuncture : des procédés qui doivent faire leurs preuves

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…).

Les injections de PRP sont beaucoup pratiquées 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. Il existe de nombreuses études ouvertes et quelques études comparatives mais les résultats ne sont pas assez homogènes pour recommander cette technique actuellement.

Les injections de PRP peuvent s'associer aux micropunctures (*microneedling*). Sur une série de 210 séances, en dehors de la douleur, des complications sont possibles : prurit du cuir chevelu (14,28 %), effluvium télogène (1,42 %), lymphadénopathies (1,9 %) [9].

Teigne et dermoscopie : une étude contrôlée

Les résultats de l'étude contrôlée multicentrique française avec lecture des clichés dermoscopiques en aveugle ont été publiés. Nous pouvons décrire des manchons péripilaires, des cheveux en zigzag, des cheveux en virgule, des cheveux en tire-bouchon, des cheveux en code morse. Le pouvoir prédictif positif de la trichoscopie est de 92 % et le pouvoir prédictif négatif de 88 %, avec une sensibilité de 94 % (IC = [88%-100%]) et une spécificité de 83 % (IC= [72%-94%]) [10]. Les cheveux en virgule sont plus présents lors de teigne trichophytique et les cheveux en zigzag et en code morse lors de teigne microsporique (***fig. 5***) [10].

Fig. 5 : Teigne inflammatoire.

Fig. 6 : Pelade en plaques de la barbe.

Fig. 7 : Pelade en plaques multiples du cuir chevelu.

Pelade : le dupilumab a des conséquences variables

Bien que la pelade soit historiquement considérée comme une maladie auto-immune Th1 médiée, des données récentes sont également en faveur d'un rôle de la voie Th2, ce qui pourrait expliquer l'efficacité du dupilumab qui est un antagoniste du récepteur à l'IL4 ayant l'AMM dans l'indication eczéma atopique (***fig. 6 et 7***). Une série récente rapporte une efficacité chez 7 patients ayant un eczéma atopique et une pelade [11]. En fait, une autre série rapporte 4 cas de repousse de pelade et 5 cas d'aggravation avec le dupilumab [12]. Les repousses sont d'excellente qualité et concernent essentiellement des femmes avec des pelades sévères, totales ou universelles depuis l'enfance, avec des atopies sévères.

A contrario, les aggravations concernent plutôt des hommes avec des pelades moins sévères et un contexte atopique plus récent et moins riche. L'hypothèse serait que, dans le groupe des repousses avec atopie sévère et ancienne, une activation Th2 forte puisse induire une diminution des lymphocytes T régulateurs mais également une différentiation en phénotype Th2 produisant de l'IL13. Le blocage de la voie Th2 permettrait alors une repousse de la pelade chez ces patients. À l'opposé, la voie Th2 serait moins active chez les patients ayant une atopie moins sévère, avec moins de conséquences sur les lymphocytes T régulateurs et le blocage de la voie Th2 par le dupilumab induirait une prépondérance de la voie Th1 et le déclenchement ou l'aggravation de la pelade.

Pelade, traitements classiques

Une étude de registre coréenne a suivi à partir de 2006 et pendant 10 ans 73 107 pelades et 731 070 cas contrôles appareillés [13]. Aucune différence de taux de mortalité n'a été observée sauf pour les décès associés à des automutilations ou à des maladies psychiatriques

L'Année thérapeutique

(OR : 1,21), et surtout chez les moins de 35 ans (OR : 1,68) et les patients ayant une pelade totale ou universelle (OR : 1,85).

Une revue systématique faite par l'équipe du cuir chevelu de Varsovie met en évidence que la ciclosporine, quand elle est utilisée pour traiter la pelade, est plus efficace lorsqu'elle est associée à une corticothérapie générale par méthylprednisolone [14]. 2 104 articles ont été examinés et 14 études ont été éligibles. Les taux de réponse étaient de 75 % pour les pelades en plaques, de 65 % pour les pelades totales et de 46 % pour les pelades universelles. Les réponses étaient de 57 % sous ciclosporine et de 67 % sous ciclosporine et méthylprednisolone. Les études sont cependant hétérogènes, les critères de réponse pas toujours identiques et, dans tous les cas, les options thérapeutiques pas vraiment raisonnables et difficiles à défendre compte tenu des effets secondaires de ces 2 traitements à moyen ou long terme. De plus, une étude contrôlée récente *versus* placebo ne met pas en évidence de différence statistiquement systématique entre ciclosporine et placebo, avec une repousse de 50 % chez seulement 31 % des patients sous ciclosporine [15].

Une revue systématique et une méta-analyse de l'efficacité du méthotrexate a retenu 16 études dont l'étude princeps de Pascal Joly. Dans la quasi-totalité des cas, le méthotrexate est associé à des corticoïdes *per os* ou en bolus IV avec un taux de repousse complète (repousse à 100 %) de 44,7 % chez les adultes et de 11,6 % chez les enfants, et une repousse de plus de 50 % chez 69,3 % des adultes et 46,5 % des enfants. Les repousses sont beaucoup plus fréquentes avec l'association à un corticoïde (OR : 2,73). Les repousses débutent en moyenne après 3 mois de traitement et sont maximales en moyenne en 9 à 12 mois. Le taux de rechute est de 47,7 %, le plus souvent à la réduction des doses ou à l'arrêt du traitement, sans que la durée du suivi soit mentionnée. Au total, cette méta-analyse supporte l'indication du méthotrexate en association à une corticothérapie générale dans les pelades sévères essentiellement de l'adulte [16].

La grande étude multicentrique française en double aveugle, coordonnée par le Professeur Pascal Joly, est moins optimiste [17]. 89 patients de plus de 18 ans ayant des pelades totales depuis plus de 6 mois ont été inclus, 66 provenant du Centre Sabouraud et 23 d'autres centres. Le taux de repousse complète à M12 chez les patients ayant eu une repousse de plus de 25 % à 5 mois a été de 1/45 chez les patients traités par méthotrexate *versus* 0/44 pour les patients traités par placebo. Chez les patients ayant eu méthotrexate et prednisone de 6 à 12 mois, les repousses complètes étaient de 38 % et les repousses complètes et partielles de 50 % *versus* 12 % pour le méthotrexate seul. Au total, le méthotrexate seul semble peu efficace dans les pelades sévères. Cette étude confirme l'efficacité de la prednisone et sa bonne tolérance, mais elle ne permet pas de savoir si l'association méthotrexate et prednisone est plus efficace que la prednisone seule.

Inhibiteurs de la voie JAK et pelade : *black box* aux États-Unis et frein au développement ou la prudence après l'euphorie

Le score SALT (*Severity of Alopecia Areata Tool*) de 0 à 100 % représente le pourcentage de cuir chevelu atteint par la pelade calculé sur une vue latérale gauche et une vue latérale droite (18 % du cuir chevelu chacune), une vue arrière (24 % du cuir chevelu) et une vue du sommet du cuir chevelu (40 % du cuir chevelu). Un score SALT supérieur à 30 correspond à une pelade sévère et un score SALT à 100 à une pelade totale (PT).

Depuis 6 ans maintenant, les nouveaux espoirs thérapeutiques dans la pelade reposent sur les inhibiteurs de Janus kinase (inhibiteurs de JAK ou anti-JAK). Les récepteurs JAK activés activent un facteur de transcription STAT, lequel active dans le noyau de la cellule des gènes responsables d'une production d'IL15 et d'interféron gamma. 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 ont une activité anti-inflammatoire large résultant de leur possibilité de bloquer des voies de signalisation à la fois Th1 et Th2 [18]. Ils réduisent le nombre et/ou l'activité des lymphocytes T, des cellules dendritiques, des cellules NK et des macrophages. Ils inhibent la production d'IL15, d'interféron gamma 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 JAK3 est plus exprimé dans la pelade que JAK1 et JAK2.

Une revue systématique publiée dans le *JEADV* collige 30 études et 289 cas [19]. Les anti-JAK utilisés sont le tofacitinib (surtout anti-JAK3 et dans une moindre mesure anti-JAK1), le ruxolitinib (anti-JAK1/2) et le baricitinib (anti-JAK1/2). Au total, les bons répondeurs sont 45,7 %, les répondeurs partiels 21,4 % et le temps moyen pour observer les premiers signes de repousse est de 2,2 ± 6,7 mois. La repousse complète est observée en 6,7 ± 2,2 mois. Les traitements *per os* sont significativement plus efficaces que les traitements topiques. Les résultats chez les adultes et chez les enfants ne sont pas significativement différents [20-22]. Enfin et surtout, les rechutes sont la règle dans les 3 mois qui suivent l'arrêt des traitements [19].

Un autre article compile 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 [23]…

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

Pour le tofacitinib, l'augmentation des doses à 10 mg × 2/jour améliore les résultats avec un score SALT50 = 66 %, mais une telle posologie multiplie par 6 le risque de phlébite et d'embolie pulmonaire, ce qui a valu l'obtention d'une *black box* aux Etats-Unis, et il est recommandé dans tous les cas pour la polyarthrite rhumatoïde de ne pas dépasser la dose de 5 mg 2 fois par jour.

La *black box* aux Etats-Unis est considérée dans ce cas particulier comme un effet de classe et elle concernera donc tous les inhibiteurs de JAK, ce qui sera un coup de frein à son développement dans une indication chronique et non vitale comme la pelade. Les grands laboratoires sont donc plus prudents et moins enthousiastes dans leurs développements futurs.

Amos Gilhar met en garde dans une lettre au *Lancet* contre une utilisation euphorique et trop rapide des anti-JAK dans la pelade [24]. Il met en avant le coût de ces produits, le risque d'infection grave multiplié par 2,2 pour le tofacitinib à 5 mg 2 fois par jour, l'efficacité purement suspensive dans une maladie qui reste chronique et enfin l'insuffisance dans ce contexte de données de sécurité solides à long terme. Les effets secondaires des inhibiteurs de la voie JAK expliquent la difficulté d'obtenir une AMM dans la pelade. Ces effets secondaires sont les suivants : céphalées, nausées, hypertension artérielle (HTA) dose-dépendante, tuberculose, infections opportunistes, rhinopharyngites, sinusites, infections respiratoires hautes, pneumonies, infections virales, herpès, zona, baisse de l'hémoglobine, baisse des neutrophiles ou des lymphocytes, élévation des transaminases, élévation de la créatinine, dyslipidémies dose-dépendantes, embolies pulmonaires également dose-dépendantes. La pandémie actuelle de Covid-19 n'aide pas actuellement au développement de tels produits et un registre mondial est actuellement ouvert sur internet pour regrouper les infections à Covid-19 existant chez des patients peladiques traités par corticoïdes et/ou immunomodulateurs.

Des formes topiques existent pour traiter le psoriasis ou la dermatite atopique (ruxolitinib, tofacitinib et delgocitinib qui a une AMM au Japon et en Nouvelle-Zélande) [25]. Ces formes topiques seront peut-être une bonne alternative. Des concentrations de 1 et 2 % ont été testées en formulation classique ou liposomiale, la formulation liposomiale semblant plus efficace. Cependant, le tofacitinib en crème à 2 % 2 fois par jour pendant 24 semaines chez 10 adultes s'est révélé décevant. Une étude pilote de 90 patients traités par le ruxolitinib en crème *versus* placebo pendant 24 semaines a été arrêtée devant des résultats intermédiaires insuffisants (ClinicalTrials.gov Identifier NCT02553330) [26]. Ces résultats négatifs ont mis fin au développement du ruxolitinib en crème dans sa forme actuelle pour la pelade. Des études d'anti-JAK topiques restent en cours dans l'eczéma atopique, dans le psoriasis et dans le vitiligo, mais les résultats pour la pelade sont à ce jour négatifs.

Au total, l'inhibiteur de JAK le plus étudié actuellement dans la pelade est le citrate de 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 % 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 et, en pleine épidémie de Covid-19, il faut arrêter l'étude de ces traitement s'ils ne sont pas indispensables, ce qui est le cas dans la pelade.

D'autres anti-JAK sont en cours de développement : le PF-06651600 (anti-JAK3) et le PF-06700841 ou bretocitinib (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 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. Une étude multicentrique de phase III avec le PF-06651600 programmée sur 2 ans est en cours de recrutement avec des résultats attendus pour 2023 (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT04006457) [27]. Le PF-06700841 est en cours de développement dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Verneuil et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) mais pas dans la pelade.

Enfin, un autre laboratoire, Concert Pharmaceutical, développe un anti-JAK, le CTP-543. Une étude de phase II a été conduite sur 142 patients pendant 24 semaines avec 3 dosages [28] : 4, 8 et 12 mg/jour. Un score SALT 50 a été obtenu chez 21, 47 et 58 % des patients selon les dosages. Cet anti-JAK semble actuellement le plus prometteur. L'efficacité est visible dès la 12e semaine. Une étude de phase III débute cette année avec l'ambition d'obtenir une AMM dans la pelade, qui affecte 6 millions d'Américains d'après la National Alopecia Areata Foundation [29].

L'Année thérapeutique

Kératoses actiniques (KA) du cuir chevelu et du visage : suppression du mébutate d'ingénol en gel

La survenue de carcinomes spinocellulaires sur zones traitées par le mébutate d'ingénol gel a conduit au retrait du produit après une évaluation européenne de sa sécurité d'emploi faite par la Pologne et la France. Il faut surveiller les patients ayant bénéficié de ce traitement et les informer de consulter en cas de lésions suspectes sur les zones traitées. Nous continuons à disposer de l'imiquimod à 5 % et du fluorouracile à 5 % en crème.

L'alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex

L'alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV) est la première étiologie d'alopécie cicatricielle chez la femme noire (***fig. 8***) et sa prévalence est plus élevée (autour de 5,6 à 16,2 %) chez les femmes afro-américaines que chez les femmes africaines, ce qui peut être en faveur de facteurs environnementaux ou de soins cosmétiques différents. Mais une origine génétique autosomique dominante est également évoquée [30]. Histologiquement, cette alopécie est lymphocytaire, puis cicatricielle avec une dense fibrose périfolliculaire, une desquamation prématurée de la gaine épithéliale interne souvent mise en avant bien que non spécifique, un infiltrat lymphocytaire inconstant, des fragments de tiges pilaires nues dans 26 % des cas, parfois des fusions de follicules avec image histologique en lunettes. La fibrose entourant la gaine épithéliale externe peut se traduire en dermoscopie par un halo clair blanc-gris périfolliculaire parfois inflammatoire. Enfin, il existe une disparition des glandes sébacées et un épaississement des fibres élastiques dermiques. La fibrose pourrait résulter d'une activation de la voie TGFβ et d'une réduction de la voie PPARγ. Des molécules régulant la voie TGFβ comme le frésolimumab ou la pirfénidone pourraient alors être des candidats au traitement.

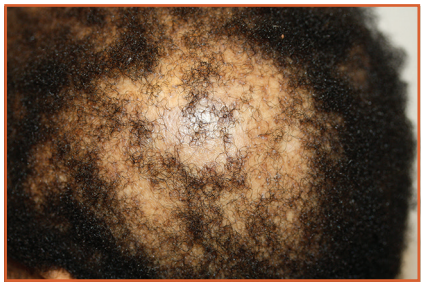

Fig. 8 : Alopécie centrale centrifuge du vertex chez une femme d'origine africaine.

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 antipelliculaires 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.

Lichen plan pilaire

Le lichen plan pilaire (LPP) reste une maladie sans traitement permettant une rémission prolongée (***fig. 9***).

Les immunomodulateurs biologiques font partie des traitements proposés dans le LPP mais non encore validés. L'adalimumab n'est pas efficace. 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. Par ailleurs, quelques études ont montré que la voie IL17 pouvait être impliquée dans la physiopathologie du lichen. L'infiltration des lésions lichéniennes par des mastocytes IL17 positifs pourrait participer à l'inflammation et à la fibrose [31] et ouvrir la voie aux anti-IL17. Cinq lichens buccaux ou bucco-cutanés ont pu être améliorés par le sécukinumab (anti-IL17, n = 3), l'ustékinumab (anti-IL12/IL23, n = 1) et le guselkumab (anti-IL23). Des études pilotes ouvertes seraient intéressantes pour vérifier l'efficacité de ces traitements sur les lichens plans cutanés, lichens muqueux et lichens plans pilaires. Des résultats positifs permettraient une nouvelle approche thérapeutique pour le lichen plan pilaire, que nous ne savons pas traiter efficacement actuellement [32].

Fig. 9 : Lichen plan pilaire du cuir chevelu peu inflammatoire.

Alopécie frontale fibrosante : toujours pas de traitement validé

Cette entité reste en progression et sa physiopathologie n'est pas encore bien comprise. Les écrans solaires et les crèmes de soins incluant pour beaucoup d'entre elles des photoprotecteurs sont de moins en moins suspectés. Les parti-

Fig. 10 : Alopécie frontale fibrosante chez une femme jeune de 32 ans.

cules de dioxyde de titane retrouvées au sein des follicules dans certaines observations sont ubiquitaires et les femmes africaines utilisant peu d'écrans solaires sont atteintes plus jeunes (moyenne d'âge au début 40 à 42 ans) que les femmes caucasiennes (***fig. 10***). Une revue récente de la littérature conclut que nous n'avons pas assez de données pour retenir une association entre alopécie frontale fibrosante (AFF) et écrans solaires, et encore moins pour retenir leur rôle déclenchant [33]. Des atteintes chez des hommes parfois très extensives continuent d'être décrites [34].

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. Le tacrolimus topique, bien que gras, peut être associé à la bordure. Un petit essai randomisé plaide en faveur de l'utilisation de l'isotrétinoïne *per os* à la dose de 20 mg par jour. Les patient(e)s traité(e)s par clobétasol 0,05 % et tacrolimus 1 % et isotrétinoïne 20 mg/jour pendant 6 mois voyaient une meilleure stabilisation de la bordure frontale, une meilleure régression des papules du visage et une meilleure diminution de leurs scores inflammatoires. Cependant, sur 38 patients inclus, seuls 28 ont été suivis 6 mois et cette étude mérite une confirmation [35]. De même, si un régime de type méditerranéen est peut-être une mesure adjuvante jamais nocive, cela mérite également confirmation [36]. Un succès anecdotique pour l'instant avec l'alitrétinoïne a également été rapporté [37].

Une série clinique et biologique franco-germanique confirme que 95 % des cas sont des femmes, dont 84 % post-ménopausiques, avec un âge de début entre 15 et 89 ans [38]. Des anomalies thyroïdiennes sont retrouvées dans cette grande série chez 13 % des hommes et 35 % des femmes testées. Des anomalies lipidiques sont mises en évidence chez 42 % des hommes et 47 % des femmes. Cette série n'est pas en faveur du rôle des crèmes solaires ou des crèmes hydratantes cosmétiques dans la physiopathologie de l'AFF.

Au cours de l'AFF, l'infiltrat inflammatoire en phase active est autour du bulge, autour du tiers moyen du follicule. Il est essentiellement composé de lymphocytes CD8+ cytotoxiques, de cellules dendritiques CD11c+ et de lymphocytes mémoire T/T_{RM} CD103+ et CD69+ [39]. Il existe une surexpression de la voie Th1/INF et de la voie JAK-STAT (STAT1, JAK3), et de la fibrose (vimentine et fibronectine). Les cellules souches CD200 et K15 sont très réduites en nombre, contrairement à des biopsies faites sur témoins sains ou peladiques [39].

Trois articles se sont intéressés aux transplantations capillaires dans les AFF [40-42] : les microgreffes sont possibles pour les LPP et les AFF, mais les résultats sont moins durables que pour les AAGF. Pour certains, il est préférable d'attendre 2 ans sans inflammation et, malgré cela, des récidives sont fréquentes en 1 à 6 ans dans 71 % des cas pour les AFF et dans 25 % des cas pour les LPP [40]. Une série espagnole et française de 51 cas, dont certains suivis par Pierre Bouhanna à Paris, est très instructive : 51 patients (48 femmes et 3 hommes) ont été suivis en moyenne plus de 3 ans avec un taux de survie des greffons de 87 % à 1 an, 71 % à 2 ans, 60 % à 3 ans et 41 % à 5 ans. 82 % des patients étaient satisfaits et aucune aggravation ou réactivation de l'AFF n'a été observée. En moyenne, l'AFF n'était plus évolutive depuis 15 mois mais les auteurs n'ont pas mis en évidence de corrélation entre la survie des greffons et la durée de la rémission [42]. Les greffes des sourcils sont plus discutables car, sur 10 patients, 8 étaient satisfaits à 1 an mais 1 seul (10 %) gardait un bénéfice avec 4 ans de suivi [41].

Au total, les résultats des transplantations capillaires au cours des AFF sont transitoires, même avec la poursuite d'un traitement médical. Ces transplantations peuvent apporter une satisfaction à court et moyen terme, mais les patients doivent être informés du caractère transitoire des résultats.

Psoriasis du cuir chevelu

Le psoriasis du cuir chevelu (***fig. 11***) est le plus souvent traité efficacement par des traitements locaux mais, en cas de formes sévères ou récalcitrantes aux traitements usuels, un traitement systémique peut être nécessaire. Le sécukinumab dans des études randomisées s'est montré efficace sur le psoriasis du cuir chevelu [43]. Une étude ouverte observationnelle en vraie vie a suivi pendant 104 semaines l'efficacité du sécukinumab sur un groupe de 83 patients dont 78 avaient un psoriasis du cuir chevelu. 98 % étaient blanchis ou presque blanchis au niveau du cuir chevelu en 16 semaines [44].

Fig. 11 : Psoriasis du cuir chevelu.

L'Année thérapeutique

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Fang Q, Chen P, Du N *et al.* Analysis of Data From Breast Diseases Treated With 5-Alpha Reductase Inhibitors for Benign Prostatic Hyperplasia. *Clin Breast Cancer*, 2019;19:e624-e636.
3. Kjærulff TM, Ersbøll AK, Green A *et al.* Finasteride Use and Risk of Male Breast Cancer: A Case-Control Study Using Individual-Level Registry Data from Denmark, Finland, and Sweden. Cancer Epidemiol Biomarkers *Prev*, 2019;28:980-986.
4. 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.
5. 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;146:311-312.
6. Pham AD, Guillot B, Beylot-Barry M *et al.* [Authors response to the letter on the article: "The place of Androcur® in the treatment of diffuse female pattern hair loss"]. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:822-823.
7. Rozner RN, Freites-Martinez A, Shapiro J *et al.* Safety of 5α-reductase inhibitors and spironolactone in breast cancer patients receiving endocrine therapies. *Breast Cancer Res Treat*, 2019;174:15-26.
8. Blume-Peytavi U, Issiakhem Z, Gautier S *et al.* Efficacy and safety of a new 5% minoxidil formulation in male androgenetic alopecia: A randomized, placebo-controlled, double-blind, non-inferiority study. *J Cosmet Dermatol*, 2019;18:215-220.
9. Stojadinovic O, Morrison B, Tosti A. Adverse effects of platelet-rich plasma and microneedling. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:501-502.
10. 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;181:1046-1051.
11. Harada K, Irisawa R, Ito T *et al.* The effectiveness of dupilumab in patients with alopecia areata who have atopic dermatitis: a case series of seven patients. *Br J Dermatol*, 2020. [Epub ahead of print].
12. Marks DH, Mesinkovska N, Senna MM. Cause or cure? Review of dupilumab and alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2019. [Epub ahead of print].
13. Lee S, Le YB, Kim BJ *et al.* All-cause and cause-specific mortality risks associated with alopecia areata. A Korean nationwide population-based study. *JAMA Dermatol*, 2019. [Epub ahead of print].
14. Nowaczyk J, Makowska K, Rakowska A *et al.* Cyclosporine With and Without Systemic Corticosteroids in Treatment of Alopecia Areata: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2020. [Epub ahead of print].
15. Lai VWY, Chen G, Gin D *et al.* Cyclosporine for moderate-to-severe alopecia areata: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:694-701.
16. Phan K, Ramachandran V, Sebaratnam DF. Methotrexate for alopecia areata: asytematique review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80: 120-127.e2.
17. Joly P, Reygagne P, Assouly P *et al.* Étude randomisée en double aveugle contre placebo évaluant l'efficacité du méthotrexate seul ou associé à une faible corticothérapie générale dans les formes sévères de pelade (totales/universelles) d'évolution chronique. EADV 2010.
18. Gilhar A, Keren A, Paus R. JAK inhibitors and alopecia areata. *Lancet*, 2019;393:318-319.
19. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:850-856.
20. Peterson DM, Vesely MD. Successful treatment of alopecia totalis with ruxolitinib in a preadolescent patient. *JAAD Case Rep*, 2020;6:257-259.
21. Dai YX, Chen CC. Tofacitinib therapy for children with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80: 1164-1166.
22. Berbert Ferreira R, Ferreira SB *et al.* An excellent response to tofacitinib in a Brazilian adolescent patient with alopecia areata: A case report and a review of the literature. *Clin Case Rep*, 2019;7:2539-2542.
23. 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;23:289-297.
24. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata in preadolescent children. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:568-570.
25. Dhillon S. Delgocitinib: First Approval. *Drugs*, 2020;80:609-615.
26. ClinicalTrials.gov Identifier: (NCT02553330): A Study With Ruxolitinib Phosphate Cream Applied Topically to Subjects With Alopecia Areata (AA).
27. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04006457: Long-Term PF-06651600 for the Treatment of Alopecia Areata (ALLEGRO-LT).
28. Peeva E, Craiglow B, 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.
29. 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.
30. Subash J, Alexander T, Beamer V *et al.* A proposed mechanism for central centrifugal cicatricial alopecia. *Exp Dermatol*, 2020;29:190-195.
31. Hobo A, Harada K, Maeda T *et al.* IL-17-positive mast cell infiltration in the lesional skin of lichen planopilaris: Possible role of mast cells in inducing inflammation and dermal fibrosis in cicatricial alopecia. *Exp Dermatol*, 2020;29:273-277.
32. Solimani F, Pollmann R, Schmidt T *et al.* Therapeutic Targeting of Th17/Tc17 Cells Leads to Clinical Improvement of Lichen Planus. *Front Immunol*, 2019;10:1808.
33. Robinson G, McMichael A, Wang SQ *et al.* Sunscreen and frontal fibrosing alopecia: A review. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:723-728.
34. Gil-Redondo R, Saceda-Corralo D, Moreno-Arrones OM *et al.* Case report: a rare and generalized presentation of frontal fibrosing alopecia in a man. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020. [Epub ahead of print].
35. Mahmoudi H, Rostami A, Tavakolpour S, Nili A *et al.* Oral isotretinoin combined with topical clobetasol 0.05% and tacrolimus 0.1% for the treatment of frontal fibrosing alopecia: A randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*, 2020. [Epub ahead of print].
36. Phan K, Smith SD. Lichen planopilaris and dyslipidaemia: systematic review

and meta-analysis. Clin Exp Dermatol, 2020 Feb. doi: 10.1111/ced.14190. [Epub ahead of print]

37. Lee JY, Hong JS, Lee SH *et al.* Successful treatment of frontal fibrosing alopecia with alitretinoin. *Dermatol Ther*, 2019;32:e13037.
38. Kanti V, Constantinou A, Reygagne P *et al.* Frontal fibrosing alopecia: demographic and clinical characteristics of 490 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:1976-1983.
39. Del Duca E, Ruano Ruiz J, Pavel AB *et al.* Frontal Fibrosing Alopecia shows robust Th1 and JAK3 skewing. *Br J Dermatol*. 2020 Mar 25. [Epub ahead of print].
40. Lee JA, Levy DA, Patel KG, Brennan E, Oyer SL. Hair transplantation in frontal fibrosing alopecia and lichen planopilaris: A systematic review. *Laryngoscope*. 2020 Feb 11. doi: 10.1002/lary.28551. [Epub ahead of print].
41. Audickaite A, Alam M, Jimenez F. Eyebrow Hair Transplantation in Frontal Fibrosing Alopecia: Pitfalls of Short- and Long-Term Results. *Dermatol Surg*, 2019 Oct 23. [Epub ahead of print].
42. Vañó-Galván S, Villodres E, Pigem R *et al.* Hair transplant in frontal fibrosing alopecia: A multicenter review of 51 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:865-866.
43. Pistone G, Tilotta G, Gurreri R *et al.* Scalp psoriasis: report of efficient treatment with secukinumab. *J Dermatol Treat*, 2018:1-10.
44. Rompoti N, Katsimbri P, Kokkalis G *et al.* Real world data from the use of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis, including scalp and palmoplantar psoriasis: a 104-week clinical study. *Dermatol Ther*, 2019;32:e13006.

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