

L'Année thérapeutique

Quoi de neuf dans le cuir chevelu ?

P. REYGAGNE, P. ASSOULY, B. MATARD,
J. SMADJA
Centre Sabouraud, PARIS.



2022 voit enfin l'arrivée des anti-JAK (JAKI) dans la pelade avec, depuis juillet 2022, une AMM pour le baricitinib (anti-JAK1 et 2) pour les pelades sévères de l'adulte mais pas encore de remboursement dans cette indication en mars 2023.

Le minoxidil *per os* à petites doses est de plus en plus utilisé aux États-Unis chez les patients tolérant mal les traitements locaux, mais également en première intention pour les alopecies androgénétiques masculines et féminines, avec plusieurs articles publiés cette année.

Le finastéride topique est commercialisé en Italie et en Espagne pour le traitement des alopecies androgénétiques mais pas en France et il existe, de toute façon, une absorption importante de ce produit qui en limite l'intérêt. Enfin, l'ANSM a rappelé aux prescripteurs par une circulaire la possibilité d'effets secondaires sexuels et de troubles de l'humeur, déjà bien connus avec le finastéride.



→ P. REYGAGNE

Quoi de neuf en clinique en 2022 ?

1. Alopecie et bicalutamide

Le bicalutamide est un antiandrogène utilisé par certains experts spécialistes du cuir chevelu aux États-Unis ou en Australie au cours des alopecies androgénétiques féminines (AAGF), mais avec simplement des études ouvertes

ou quelques cas cliniques. Cette année, ce médicament a permis, dans un cas isolé, une certaine repousse au cours d'une alopecie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV) avec une probable AAGF sous-jacente [1]. Dans une série rétrospective, le bicalutamide a également permis de réduire l'hypertrichose faciale induite chez 35 femmes traitées par minoxidil [2].

Le bicalutamide a une AMM en France pour le traitement des cancers de la prostate évolués à la dose de 50 mg/j. Ses effets secondaires sont peu fréquents mais parfois graves et les données actuelles d'efficacité et de sécurité ne permettent pas aujourd'hui de conseiller sa prescription, ni au cours des AAGF, ni au cours des ACCCV.

Son utilisation pourrait être plus légitime en présence d'une hyperandrogénie clinique mais les patientes doivent être prévenues de la possibilité d'événements indésirables à type d'hépatite, de tension et de douleurs mammaires,

d'altération de la libido, de dépression, de sensations vertigineuses et d'allongement de l'espace QT [3].

2. Traitement de l'alopecie androgénétique par le minoxidil oral à faible dose

Le minoxidil a une AMM aux États-Unis depuis 1979 pour le traitement des hypertensions artérielles (HTA) sévères réfractaires et les doses *per os* recommandées sont de 10 à 40 mg/j. En France, les comprimés de minoxidil sont dosés à 5 et 10 mg.

L'an dernier, une étude multicentrique rétrospective compilant 1 404 patients âgés de 8 à 86 ans a permis de recommander une dose de minoxidil *per os* de 0,50 à 2,5 mg/j chez les femmes ayant une AAGF et de 2,5 à 5 mg/j chez les hommes ayant une alopecie androgénétique masculine (AAGM) et tolérant mal le minoxidil topique ou ne souhaitant pas utiliser une lotion quotidienne, voire biquotidienne. Cette prescription

I L'Année thérapeutique

est envisageable même en cas d'eczéma allergique documenté à la molécule [4]. Rappelons qu'en cas d'allergie au propylène glycol, il est possible d'utiliser le minoxidil en mousse qui n'en contient pas, ou des préparations magistrales avec du butylène glycol, des polysorbates (additifs controversés pour leur toxicité), du glycérol, ou encore de l'éther monoéthylique de diéthylène glycol.

Même s'il est surtout utilisé pour traiter des AAG, le minoxidil *per os* à petite dose peut également être efficace pour traiter d'autres types d'alopécies : post-chimiothérapie [5], alopecies de traction [6], alopecies cicatricielles, diffuses non androgénétiques, syndrome des cheveux anagènes caduques, *effluviums* télogènes et alopecies des sourcils [7]. Une série rétrospective de 105 adultes (80 femmes et 25 hommes) traités pendant 52 semaines ou plus a mis en évidence une repousse clinique et sur photographies standardisées dans 52 % des cas, et une stabilisation dans 43 % des cas pour des AAG et des *effluviums* télogènes [8].

Cependant, même à petites doses, le minoxidil a été associé à des hypotensions orthostatiques, des œdèmes, une tachycardie et des altérations de l'électrocardiogramme (onde T inversée). Une étude prospective a inclus 34 hommes âgés de 21 à 58 ans, en bonne santé, traités par 5 mg de minoxidil le soir au coucher, et suivis pendant 24 semaines en moyenne avec un Holter ECG et un Holter tensionnel sur 24 heures effectués avant traitement et au bout de 24 semaines [9]. Deux patients ont arrêté le traitement avant le terme des 24 semaines en raison de céphalées et un patient pour un œdème facial et des membres inférieurs. Les Holter n'ont pas mis en évidence de trouble de repolarisation ni de variation significative de la tension artérielle. Au cours du suivi, 7 patients ont développé des céphalées, 1 des vertiges, 1 une tachycardie dépistée par Holter mais sans symptomatologie, et 1 des œdèmes. Tachycardie, céphalées, vertiges et hypotension orthosta-

tique surviennent habituellement en 1 à 5 jours, les œdèmes sont en revanche plus tardifs et les hypertrichoses encore plus, après un délai de 2 à 3 mois.

On retrouve une corrélation entre la dose de minoxidil et son efficacité appréciée par la densité capillaire ou les diamètres moyens de la fibre, mais également entre la dose de minoxidil et ses effets secondaires [10]. Une revue de la littérature utilisant des comparaisons indirectes d'efficacité (donc pas fiables à 100 %) est en faveur d'une efficacité décroissante des traitements oraux suivants dans le traitement de l'AAGM : dutastéride 0,5 mg/j, finastéride 5 mg/j, minoxidil 5 mg/j, finastéride 1 mg/j, puis minoxidil 0,25 mg/j [11]. Parmi ces schémas thérapeutiques, seul le finastéride à 1 mg/j a une AMM en France.

L'ensemble de ces nouvelles données nous permet de proposer plus confortablement le minoxidil *per os* à un dosage initial de 0,5 ou 1 mg/j chez la femme et de 1 ou 2 mg/j chez l'homme, suivi, si nécessaire, et en fonction de l'efficacité et de la tolérance d'un doublement des doses après 3 mois, puis après 6 mois, sans dépasser 2,5 mg chez la femme et 5 mg chez l'homme.

3. Finastéride *per os* : renforcement de l'information

Une étude des signalements des effets secondaires sexuels observés avec le finastéride a été menée sur Vigibase, la base de pharmacovigilance de l'OMS. Entre 2012 et aujourd'hui, probablement en raison des campagnes d'information, les effets secondaires sexuels rapportés avec le finastéride ont été multipliés par 3, ce qui est inattendu. Ils sont 2 fois plus importants avec le finastéride à 1 mg qu'avec le finastéride à 5 mg ou avec le dutastéride et 30 fois plus importants qu'avec le minoxidil [12]. Dans le même esprit, les médicaments responsables d'effets indésirables sexuels répertoriés par la FDA sont les inhibiteurs de 5-alpha réductase (finastéride et dutas-

téride) pour 2 823 cas (46 %) et les médicaments neuropsychiatriques pour 2 442 cas (40 %) [13].

Cette année, l'ANSM a complété, actualisé et renforcé le 30 novembre 2022 la fiche d'information destinée aux patients afin de les sensibiliser aux risques psychiatriques et/ou sexuels. Cette fiche comporte un premier QR code qui permet de consulter le dossier finastéride et un autre pour la consultation d'une vidéo, aidant à déclarer les effets indésirables.

À partir du 28 avril 2023 au plus tard, les boîtes de finastéride à 1 mg comporteront sur leur face avant un encadré rouge indiquant que ce médicament peut entraîner des effets indésirables, notamment des troubles psychiatriques et/ou sexuels pouvant survenir pendant ou après le traitement. Il y aura également un QR code qui, une fois flashé, renverra vers le dossier thématique "finastéride 1 mg et chute de cheveux" de l'ANSM. Ce dossier détaille les effets secondaires connus et les signes d'angioœdème. Il recommande, en cas de doute diagnostique, de réaliser un trichogramme, alerte de façon injustifiée sur le cancer du sein, développe les risques d'hypofertilité et explique de façon également injustifiée que l'association finastéride et minoxidil n'est pas recommandée. Il est nécessaire de remettre la notice d'information aux patients en prenant le temps nécessaire pour bien l'expliquer. Ces mesures vont très certainement faire baisser les prescriptions et les demandes de traitements par finastéride et seuls les patients les plus motivés et les plus impactés poursuivront leur traitement.

Les plaintes des patients en rapport avec les prescriptions de finastéride ou de dutastéride ont augmenté surtout aux États-Unis. Ces plaintes ont été déposées contre des laboratoires et/ou des médecins avec cependant aucune condamnation des médecins prescripteurs [14], ce qui est, somme toute, rassurant.

La formulation de finastéride topique, disponible en Italie mais non en France,

I L'Année thérapeutique

ne met pas à l'abri des effets secondaires sexuels, ce qui est assez logique en raison du passage sanguin de la molécule qui a la structure d'un stéroïde et traverse donc bien la barrière cutanée.

La spironolactone a été proposée comme traitement anti androgène au cours de la maladie de Verneuil. Une petite étude rétrospective ouverte suggère que le finastéride pourrait également être une option : sur 20 femmes âgées de $34,3 \pm 13,5$ ans, 10 (50 %) étaient satisfaites, aucune n'a eu d'aggravation de sa maladie et une seule s'est plainte d'une détérioration de sa qualité de vie. 4 patientes ont rapporté céphalées, nausées, troubles des règles, tension des seins et/ou réduction de la libido [15].

4. Alopécie androgénétique féminine et spironolactone

La spironolactone est prescrite hors AMM pour le traitement de l'hirsutisme, de l'acné tardive de la femme et de l'alopecie androgénétique féminine (AAGF) depuis plusieurs années. Une dose de 200 mg/j semble aussi efficace que l'acétate de cyprotérone mais elle peut poser des problèmes de tolérance. La dose actuellement la plus prescrite est de 100 mg/j en une ou deux prises, avec ou sans contraception associée. Une revue de la littérature a compilé 12 articles totalisant 286 femmes traitées par spironolactone pour une AAGF, à des doses de 25 à 200 mg/j, pour une durée de 6 mois à 4 ans [16]. Leur conclusion est que la spironolactone doit être utilisée à 100 mg/j, des doses inférieures n'étant pas assez efficaces, et le temps nécessaire pour obtenir une amélioration significative est de 12 mois.

La spironolactone à la dose moyenne de 100 mg/j est un traitement du syndrome des ovaires polymicrokystiques, même sans contraception, avec cependant en l'absence de contraception estroprogestative des saignements intermenstruels fréquents (68,2 %). Les signes cutanés

d'hyperandrogénie régressent chez la totalité des patientes en 2 ans et, si 30 % rechutent avant 18 mois après l'arrêt du traitement, une efficacité durable au-delà de 2 ou 3 ans est retrouvée dans 60 % des cas [17].

Des études antérieures ont démontré que la surveillance de la kaliémie était inutile chez les femmes jeunes en bonne santé, traitées pour acné. Une étude rétrospective s'est intéressée à 87 femmes âgées de plus de 65 ans et traitées par 25 à 200 mg de spironolactone pour une AAGF [18]. 42 % d'entre elles prenaient un médicament déjà hyperkaliémant. 10 % ont développé une hyperkaliémie asymptomatique avec ou sans médication favorisant. Les auteurs recommandent donc chez les femmes de plus de 65 ans de débiter la spironolactone à la dose de 25 mg/j et de surveiller la kaliémie.

Une nouvelle revue exhaustive de la littérature rassure également sur l'absence de risque carcinologique associé à la prescription de spironolactone, que ce soit pour les cancers du sein, de l'ovaire, de la vessie, du rein, de l'estomac ou encore de l'œsophage [19].

En conclusion, bien qu'elle ne bénéficie pas d'une AMM, la spironolactone à 100 mg/j en monothérapie ou en association avec le minoxidil topique et/ou une contraception est un traitement efficace et bien toléré pour les AAGF. Son efficacité sera d'autant plus importante qu'il existe une hyperandrogénie périphérique avec acné tardive, hirsutisme et/ou hyperséborrhée.

5. Effluvium télogène aigu post-COVID

Pendant la pandémie de COVID-19, de nombreux cas d'effluvium télogène aigu (ETA) ont été rapportés. Nous sommes maintenant capables de mieux les décrire [20-24] :

- leur sévérité et leur précocité sont proportionnelles à la sévérité de la COVID ;
- ils sont présents dans 20 % des cas de COVID symptomatique ;

- les femmes (70 à 80 %) sont plus touchées que les hommes (20 à 30 %) ;
- ils sont plus précoces que les autres ETA : début 15 à 100 jours après le début de la COVID avec une médiane de 45 jours à 57 jours ;
- dans les formes sévères et précoces, il existe un *effluvium* anagène dystrophique associé qui permet d'expliquer la précocité de l'effluvium ;
- ils durent de 15 à 100 jours avec une médiane de 50 jours ;
- l'effluvium télogène atteint également la pilosité corporelle ;
- il pourrait être médié par la fièvre, l'hypoxie, l'inflammation, l'orage cytokinique et certains médicaments. L'élévation de l'IL6 observée dans les COVID sévères pourrait jouer un rôle important car l'IL6 est connue pour bloquer l'élongation des tiges pilaires et la prolifération des cellules matricielles sur culture de follicule *in vitro*. L'IL1 β , le TNF α et l'interféron γ pourraient également intervenir ;
- la récupération complète du volume se fait spontanément en 1 an comme pour tous les autres *effluvium* télogènes sévères.

6. Alopécie frontale fibrosante

Les nouveaux articles sur l'alopecie frontale fibrosante (AFF) sont nombreux : 87 ont été publiés en 2022 et une revue d'actualisation récente réalise une excellente mise au point [25]. La prévalence de l'AFF augmente dans les consultations spécialisées, mais également en médecine générale, et la raison pourrait être l'exposition à un facteur environnemental non encore identifié, bien que la physiopathologie ne soit pas parfaitement claire.

La discussion sur le rôle déclencheur des crèmes solaires (octocrylène ou dioxyde de titane ?) reste vive. Une méta-analyse américaine a repris 87 articles et retenu 9 études cas-témoins avec 1 248 patients et 1 459 témoins appariés [26]. Cette étude retrouve, comme d'autres, une corrélation avec l'utilisation de crèmes

solaires (OR : 2,21) et de crèmes hydratantes (OR : 2,09). Les auteurs évoquent le rôle possible de l'oxybenzone mais peut-être aussi de quaternium-15 et d'hydantoïne retrouvés comme conservateurs dans les crèmes hydratantes. Aucune conclusion définitive n'est avancée.

7. Effets secondaires de l'hydroxychloroquine au cours des alopecies cicatricielles : ne pas oublier la toxicité cardiaque

L'hydroxychloroquine est efficace au cours du lupus érythémateux du cuir chevelu et elle est beaucoup prescrite dans les autres alopecies cicatricielles lymphocytaires acquises. Rappelons que, dans notre expérience, ce traitement n'est pas efficace au cours du lichen plan pileaire. Sa toxicité ophtalmologique est bien connue, sa toxicité cardiaque moins connue, mais elle a été très médiatisée en raison de la prescription, par certains, de fortes doses pour essayer de traiter la COVID.

Une étude rétrospective a inclus 131 patients âgés de 15 à 83 ans et traités en moyenne 2,51 années avec un maximum de 30 ans pour l'un d'entre eux, pour une alopecie cicatricielle dans la consultation cuir chevelu spécialisée de Harvard (58 AFF, 57 LPP, 8 LEC, 7 ACCCV et 6 AFF + LPP). Le traitement a dû être arrêté chez 10 % des patients et le dosage réduit chez 3 % en raison d'effets secondaires, principalement des troubles gastro-intestinaux (n : 11), céphalées (n : 4), allergie cutanée (n : 4) et un épisode de tachycardie ventriculaire ayant nécessité une hospitalisation urgente enUSIC chez une patiente de 71 ans, déjà traitée pour HTA et insuffisance cardiaque [27]. Aucune rétinopathie n'a été dépistée, y compris chez les 8 patients traités depuis plus de 5 ans.

Rappelons que les rétinopathies sont beaucoup plus fréquentes avec la chloroquine qu'avec l'hydroxychloroquine mais que, même si elles sont peu fré-

quentes, elles sont sévères car irréversibles. Au total, les auteurs alertent sur le fait que les effets secondaires les plus fréquents ne sont pas les rétinopathies et ils conseillent surtout d'être prudents chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires et/ou prenant des médicaments connus pour allonger l'espace QT.

8. Lichen plan pileaire : de nouveaux traitements ?

Les publications concernant le lichen plan cutané ou le lichen muqueux, érosif ou non, sont plus fréquentes que celles concernant le lichen plan pileaire (LPP). Dans tous les cas, il s'agit d'une maladie auto-inflammatoire à médiation lymphocytaire T mettant en jeu différentes cytokines dont l'interféron γ et le TNF α . Les différentes options thérapeutiques actuelles comportent, en première intention, une corticothérapie locale forte ou très forte en crème, lotion, mousse ou shampoing, associée à une corticothérapie générale de blocage dans les formes extensives. Les rechutes sont malheureusement quasi la règle lors de la décroissance de la corticothérapie. En deuxième intention, il est possible d'utiliser la ciclosporine, le méthotrexate, le mycophénolate mofétil, la dapson, la thalidomide, et de façon plus anecdotique la griséofulvine. Les antipaludéens de synthèse et les rétinoïdes sont inefficaces sur le LPP. Ces différents médicaments ont tous une efficacité inconstante, toujours moins nette sur le LPP que sur le lichen plan cutané ou muqueux et, pour les plus efficaces d'entre eux, une utilisation limitée par leur toxicité. La photothérapie a une certaine efficacité dans le lichen plan cutané mais elle n'est pas applicable dans le LPP. Il y a donc une vraie nécessité de nouveaux traitements dans cette pathologie.

L'aprémilast, en augmentant l'AMPc, active la protéine kinase A, ce qui inhibe la transcription de cytokines pro-inflammatoires, la dégranulation des neutrophiles, le chimiotactisme, mais

aussi, connue de façon plus récente, la production de TNF α , d'INF γ , d'IL2, IL8 et IL12. Quelques études et cas cliniques sont en faveur de son utilisation dans le LP ou le LPP. Cette année, une étude allemande rétrospective et une étude indienne prospective ouverte sont en faveur d'une efficacité dans le lichen muqueux et dans le lichen plan [28, 29]. Dans l'étude indienne, 34 patients de plus de 18 ans ont été traités par aprémilast à 30 mg $\times$ 2/j pendant 12 semaines ; 8 ont été perdus de vue. Une amélioration nette de plus de 50 % a été observée chez 42 % des patients en auto-évaluation et chez 34 % selon l'investigateur. Des effets secondaires classiques ont été rapportés chez 6 patients (diarrhée, céphalées, douleurs abdominales). L'efficacité reste limitée et son extension dans le LPP n'est pas certaine. L'utilisation de l'aprémilast dans le LPP ne peut donc être envisagée qu'en 2^e ou 3^e intention et de véritables études randomisées, avec un critère principal d'efficacité pertinent, sont souhaitables [30].

Dans tous les cas, l'évaluation de l'efficacité des traitements au cours du LPP est difficile. Une biopsie est nécessaire pour confirmer le diagnostic et il faut suivre l'évolution avec un score clinique reconnu et adapté à la pratique clinique : le LPP *Assesment index* (LPPAI) qui inclut des signes fonctionnels (prurit, brûlures, douleurs), des signes physiques (érythème diffus, érythème et hyperkératose péri-pilaires), un test à la traction, et le sentiment d'extension. Associé à cela, il est recommandé de prendre des photos de référence et de faire un compte de cheveux sur une zone inflammatoire et évolutive repérée par un nævus, un angiome rubis ou un micro-point de tatouage pour avoir un critère quantitatif reproductible.

Les anti-JAK peuvent être une autre option thérapeutique pour les LPP extensifs et résistants ou récidivant après corticothérapie locale et générale. Les premiers rapports rétrospectifs sur l'efficacité du tofacitinib dans le trai-

I L'Année thérapeutique

tement du LPP à propos de 3 séries de 10 et de 2 cas datent de 2018 et de 2020. Une revue de la littérature, toutes variétés de lichens confondus, rapporte une efficacité partielle de tous les anti-JAK, mais une efficacité complète uniquement dans 25 % (4/16) avec le baricitinib, 10 % avec le tofacitinib (3/30), 17 % (2/12) avec le ruxolutinib, et 100 % (2/2) avec l'upadacitinib [31]. Ces variations de résultats ne sont, bien sûr, pas significatives entre elles.

Une courte série plus récente de 9 patients est en faveur de l'efficacité du tofacitinib *per os* ou topique dans le traitement du LPP [32]. Une amélioration légère ou modérée est observée en 3 mois chez 3 patients/4 avec du tofacitinib en crème à 2 % matin et soir. Une amélioration modérée ou importante est observée en 3 mois pour 4 patients/6 avec le tofacitinib *per os* (5 mg × 2 à 3/j). Le nombre et les variétés des traitements antérieurs au cours de cette série mettent bien en évidence les difficultés à traiter les LPP. Le baricitinib a également été efficace dans un cas d'alopécie frontale fibrosante et dans un cas de lichen unguéal [33, 34]. Les anti-JAK peuvent donc être envisagés en traitement systémique de 2^e intention des LPP évolutifs après échec d'une corticothérapie de blocage ou après récurrence, mais hors AMM aujourd'hui. L'arrivée prochaine d'un anti-JAK topique pour le traitement du vitiligo pourra sans doute aider dans la prise en charge de certains LPP.

9. Alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex : étude rétrospective

L'alopécie centrale centrifuge cicatricielle du vertex (ACCCV) atteint quasi exclusivement les femmes adultes d'origine africaine. Il n'y a pas de maladie sous-jacente mais cette alopécie irréversible détériore la qualité de vie [35].

Contrairement à des études antérieures qui avaient trouvé une association entre ACCCV et diabète de type 2 [36], hyper-

lipidémie, infections bactériennes du cuir chevelu et léiomyome utérin, une étude rétrospective cas-témoins réalisée à la Nouvelle-Orléans ne met pas en évidence de comorbidité au cours de cette alopécie. 153 patientes âgées de 29 à 91 ans (100 % de femmes) ont été comparées à 153 témoins appariés. Les 153 patientes et témoins étaient d'ascendance africaine et non hispaniques. Les proportions de dyslipidémie (48 et 46 %), HTA (84 et 82 %), obésité (29 et 29 %), diabète de type 2 (50 et 47 %), tabagisme (48 et 46 %), dermite séborrhéique (20 et 18 %), infections du cuir chevelu (8 et 6 %) n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes. Une maladie auto-immune associée a été retrouvée chez 23 % des ACCCV vs 16 % des témoins et des léiomyomes utérins chez 11 % des ACCCV vs 5 % des témoins sans que ces différences soient significatives [37].

Au total, même s'il n'y a pas de corrélation avec l'ACCCV, les fréquences élevées d'HTA, de dyslipidémie, de diabète de type 2, d'obésité et de léiomyome utérin observées dans cette population de femmes noires adultes avec ou sans ACCCV nous incitent tout de même à vérifier TA, poids, IMC, ménométrorragies et à demander NFS, triglycérides, cholestérol et glycémie à jeun. Par ailleurs, une supplémentation systémique en vitamine D est également justifiée dans cette population [38].

10. Traitement des kératoses actiniques : un nouveau 5-FU à 4 %

Une nouvelle formulation de 5-fluorouracile à 4 % a obtenu une AMM et un avis favorable de la Commission de la Transparence pour le remboursement en date du 21 octobre 2020 [39]. Ce traitement est conseillé comme alternative à la cryothérapie en cas de kératoses actiniques multiples non hyperkératosiques et non hypertrophiques du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte, avec une seule application par jour. Les applications sont quotidiennes

sur une durée moyenne de 4 semaines, en fonction de la tolérance locale qui semble meilleure que celle du 5-FU à 5 % appliqué 2 fois par jour.

Cependant, la démonstration d'une meilleure tolérance n'est pas suffisamment robuste pour apporter une amélioration du service médical rendu par rapport au 5-FU à 5 % (ASMR V). En 4 semaines, le 5-FU à 4 % fait disparaître au moins 75 % des kératoses actiniques chez 80 % des patients vs 8 % sous placebo. Il n'y a pas de données comparatives par rapport aux autres alternatives et notamment pas de preuve formelle de non-infériorité par rapport au 5-FU à 5 % appliqué 2 fois par jour. Les avantages de cette nouvelle formule de 5-FU à 4 % sont une application quotidienne unique, une possible meilleure tolérance et une surface traitée importante autorisant le traitement de champs de cancérisation. Un suivi est nécessaire car 50 % des patients récidivent, au moins partiellement, dans les 12 mois.

BIBLIOGRAPHIE

1. LOBON K, PINCZEWSKI J, BHOYRUL B. Significant hair regrowth in a Middle Eastern woman with central centrifugal cicatricial alopecia. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:136-138.
2. MOUSSA A, KAZMI A, BOKHARI L *et al*. Bicalutamide improves minoxidil-induced hypertrichosis in female pattern hair loss: a retrospective review of 35 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:488-490.
3. CARVALHO RM, SANTOS LDN, RAMOS PM *et al*. Bicalutamide and the new perspectives for female pattern hair loss treatment: what dermatologists should know. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:4171-4175.
4. THERIANOU A, VINCENZI C, TOSTI A *et al*. How safe is prescribing oral minoxidil in patients allergic to topical minoxidil? *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:429-431.
5. MARTORA F, VASTARELLA M, FATTORE D *et al*. Oral minoxidil for chemotherapy-induced alopecia. *Skin appendage disord*, 2022;8:508-510.

6. KIM SR, CRAIGLOW BG. Treatment of traction alopecia with oral minoxidil. *JAAD Case Rep*, 2022;23:112-113.
7. MODHA JD, PATHANIA YS. Comprehensive review of oral minoxidil in alopecia. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:5527-5553.
8. FEASTER B, ONAMUSI T, COOLEY JE *et al*. Oral minoxidil use in androgenetic alopecia and telogen effluvium. *Arch Dermatol Res*, 2023;315:201-205.
9. SANABRIA BD, PALMEGIANI E, SERON AF *et al*. Prospective cardiovascular evaluation with 24-hour Holter and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in men using 5-mg oral minoxidil for androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:436-437.
10. GUPTA AK, HALL DC, TALUKDER M *et al*. There is a positive dose-dependent association between low-dose oral minoxidil and its efficacy for androgenetic alopecia: findings from a systematic review with meta-regression analyses. *Skin Appendage Disord*, 2022;8:355-361.
11. GUPTA AK, TALUKDER M, WILLIAMS G. Comparison of oral minoxidil, finasteride, and dutasteride for treating androgenetic alopecia. *J Dermatolog Treat*, 2022;33:2946-2962.
12. NGUYEN DD, HERZOG P, CONE EB *et al*. Disproportional signal of sexual dysfunction reports associated with finasteride use in young men with androgenetic alopecia: a pharmacovigilance analysis of VigiBase. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:179-181.
13. KAPLAN-MARANSE, SANDOZIA, MARTINEZ M *et al*. Medications most commonly associated with erectile dysfunction: evaluation of the Food and drug administration national pharmacovigilance database. *Sex Med*, 2022;10:100543.
14. LOW P, LI KD, HAKAM N *et al*. 5-Alpha reductase inhibitor related litigation: a legal database review. *Andrology*, 2022;10:470-476.
15. BABBUSH KM, ANDRIANO TM, COHEN SR. Antiandrogen therapy in hidradenitis suppurativa: finasteride for females. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:86-92.
16. JAMES JF, JAMERSON TA, AGUH C. Efficacy and safety profile of oral spironolactone use for androgenic alopecia: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:425-429.
17. SABBADIN C, BEGGIAO F, KEIKO VEDOLIN C *et al*. Long-lasting effects of spironolactone after its withdrawal in patients with hyperandrogenic skin disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2023;23:188-195.
18. COLLINS MS, ALI S, WISS IP *et al*. Retrospective analysis of the risk of hyperkalaemia in women older than 65 years of age prescribed spironolactone for female-pattern hair loss. *Br J Dermatol*, 2023;188:429-447.
19. BOMMAREDDY K, HAMADE H, LOPEZ-OLIVO MA *et al*. association of spironolactone use with risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2022;158:275-282.
20. OTSUKA Y, NAKANO Y, HAGIYA H *et al*. Recovery from alopecia after COVID-19. *Cureus*, 2022;14:e21160.
21. NGUYEN B, TOSTI A. Alopecia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *JAAD Int*, 2022;7:67-77.
22. ABRANTES TF, ARTOUNIAN KA, FALSEY R *et al*. Time of onset and duration of post-COVID-19 acute telogen effluvium. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:975-976.
23. MIOLA AC, FLORÊNCIO LC, BELLINI RIBEIRO ME *et al*. Early-onset effluvium secondary to COVID-19: clinical and histologic characterization. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:e207-e208.
24. WAMBIER CG, TOSTI A. Reply to early-onset effluvium secondary to COVID-19 and body hair effluvium. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:e209-e210.
25. BLUME-PEYTAVI U, HILLMANN K, CONSTANTINOU A *et al*. Frontal fibrosing alopecia-update. *Hautarzt*, 2022;73:344-352.
26. MAGHFOUR J, CERESNIE M, OLSON J *et al*. The association between frontal fibrosing alopecia, sunscreen, and moisturizers: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:395-396.
27. COLLINS M, ALI S, WISS IP *et al*. Retrospective review of adverse events associated with oral hydroxychloroquine use in patients with cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:434-435.
28. PERSCHY L, ANZENGRUBER F, RAPPERSBERGER K *et al*. Apremilast in oral lichen planus - a multicentric, retrospective study. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2022;20:343-346.
29. VISWANATH V, JOSHI P, DHAKNE M *et al*. Evaluation of the efficacy and safety of apremilast in the management of lichen planus. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2022;15:2593-2600.
30. SANZ J, LIN D, MITEVA M. Drugs targeting epithelial-mesenchymal transition molecules for treatment of lichen planopilaris. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:1642-1649.
31. ABDUELMULA A, BAGIT A, MUFTI A *et al*. The Use of Janus Kinase Inhibitors for Lichen Planus: An Evidence-Based Review. *J Cutan Med Surg*, 2023;12034754231156100.
32. MOUSSA A, BHOYRUL B, ASFOUR L *et al*. Treatment of lichen planopilaris with baricitinib: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:663-666.
33. KREUTER A, LICCIARDI-FERNANDEZ MJ, BURMANN SN *et al*. Baricitinib for recalcitrant subacute cutaneous lupus erythematosus with concomitant frontal fibrosing alopecia. *Clin Exp Dermatol*, 2022;47:787-788.
34. PÜNCHERA J, LAFFITTE E. Treatment of severe nail lichen planus with baricitinib. *JAMA Dermatol*, 2022;158:107-108.
35. MARANGA A, ROCHE FC, ALAUSA M *et al*. Quality of life in patients with central centrifugal cicatricial alopecia: a preliminary study. *Br J Dermatol*, 2022;187:802-804.
36. ALI S, COLLINS M, TAYLOR SC *et al*. Type 2 diabetes mellitus and central centrifugal cicatricial alopecia severity. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:1418-1419.
37. JAFARI AJ, BROWN C, ECHURI H *et al*. Lack of association between comorbidities and central centrifugal cicatricial alopecia: a retrospective cohort study of 153 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:e101-e103.
38. COLLINS MS, ALI S, WISS IP *et al*. Increased risk of vitamin D deficiency and insufficiency in Black patients with central centrifugal cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:689-691.
39. HAS, commission de la Transparence, avis du 21 octobre 2020.

L'auteur a déclaré être consultant ou investigateur pour les laboratoires Novartis, Lilly, Pfizer, Concert Pharmaceuticals, L'Oréal, BMS.

I L'Année thérapeutique



→ P. ASSOULY

Quoi de neuf dans la pelade en 2022 ?

L'année a été sur ce sujet riche en publications : sur *PubMed* sont recensés plus de 500 articles, dont 76 concernent les inhibiteurs de Janus kinases. Parmi ces articles, de nombreuses répétitions, de multiples méta-analyses d'intérêt très discutable, des cas cliniques sur telle ou telle molécule, beaucoup d'études sur la qualité de vie et le fardeau de la maladie. Les conflits d'intérêts sont multiples, beaucoup d'articles sont publiés ou aidés par l'industrie du médicament. Ces articles sont davantage visibles et cités, puisqu'en accès libre, et ayant parfois bénéficié d'un règlement pour un *reviewing* et une publication accélérés.

1. COVID-19

Plusieurs articles mentionnent l'apparition d'une pelade après un épisode d'infection par SARS-CoV-2 ou après une vaccination. Il s'agit de cas cliniques, et nous ne pouvons rien conclure à partir de ce type de données : la pelade est une pathologie d'incidence importante et les cas de COVID, comme les vaccinations, ont été extrêmement nombreux [1, 2].

2. Microbiote et pelade

On ne saurait tirer des conclusions sur les études réalisées à ce jour sur le micro-

biote du cuir chevelu ou intestinal lorsqu'il existe une pelade [3, 4].

3. Qualité de vie (QdV)

L'impact négatif de la pelade sur la QdV n'est plus à démontrer et serait présent chez 75 % des patients, très sévère pour un tiers d'entre eux : la pelade affecte les relations familiales, professionnelles et sociales de manière générale [5]. Le rapport à l'autre est bien entendu perturbé chez les enfants et adolescents [6]. Les cohabitants d'une personne présentant une pelade sont également affectés [7]. Certaines études [8] mettent en évidence l'absence de corrélation entre surface atteinte et QdV : une personne atteinte de pelade en plaques, même de faible surface, supporterait plutôt moins bien sa condition que celle atteinte de pelade décalvante ou universelle. Dans ce dernier cas, selon l'ancienneté, un chemin a été fait : l'inquiétude et la demande thérapeutique sont moindres.

4. Traiter : selon quels critères ?

Un article personnel [9] tente d'aborder quelques questions éthiques en rapport avec la prise en charge des patients atteints d'une pelade.

Le souhait du patient serait majoritairement un choix thérapeutique avec son dermatologue [10]. Certaines options seraient alors mieux acceptées que d'autres : ne rien faire, appliquer un dermocorticoïde ou envisager des injections de corticoïde retard dans des plaques, prendre un anti-JAK oral, porter une prothèse capillaire. Tout dépend donc de notre façon de présenter les avantages et les effets secondaires potentiels des traitements [11], mais aussi de l'ancienneté, de l'âge, du genre du patient : les poils du visage chez l'homme ont davantage d'importance, les cheveux chez la femme [12].

Gardons un œil critique car comment accepter sans discussion les résultats de certaines études ou méta-analyses ?

Ainsi, sous placebo, les pelades en plaques et pelades sévères présenteraient une repousse dans respectivement 6,4 % et 7,2 % des cas [13]. Le choix des dix études concernées ne peut être accepté, et inciterait à considérer que tout traitement légèrement actif serait un considérable progrès !

Les échelles de quantification et la surface de repousse à atteindre sont discutées. Certains auteurs proposent de réenvisager les échelles de gravité qui permettent de coter l'intensité d'une pelade [14] : cela semble plutôt pernicieux. Ainsi, pour certains auteurs, l'obtention d'un SALT ≤ 20 (20 % d'atteinte maximum), lorsque l'atteinte initiale est entre 50 et 100 %, serait le bon choix. Il semble que ce score soit calqué sur les résultats obtenus par certains traitements mais ne correspond pas à l'attente des patients [15].

Le coût de la maladie pour le patient et pour la société n'est pas à négliger. Pour le patient, il varie beaucoup d'un pays à l'autre. Nous sommes en France et, pour le moment, privilégiés : les médicaments sont moins onéreux et pris en charge dans leur plus grande partie. Aux États-Unis, sans assurance privée, un financement participatif (*crowdfunding*) est nécessaire pour de nombreux patients qui désirent une prothèse capillaire – y compris lors d'un cancer [16] avec de grandes variabilités de prise en charge, selon les États [17]. Pour certains auteurs, les dermatologues devraient devenir les avocats des patients dans cette cause [18].

Pour ce qui concerne la société, le poids financier des anti-JAK dans la pelade a été "grossièrement" calculé en fonction des pays [19] : cela correspondrait chaque année dans le monde à 532 milliards d'€ (au Royaume-Uni : à 20 % du budget des médicaments remboursés par le NHS, la sécurité sociale anglaise), 70 milliards si l'on envisageait uniquement les pelades décalvantes et universelles. En France, ce calcul nous amènerait à 350 millions d'€ annuels pour ces mêmes pelades.

5. Immunothérapie de contact

Chaque année, des études sont publiées sur cette méthode thérapeutique originale, simple et économique. Elle est employée dans de nombreux services prenant en charge les patients atteints de pelade. Une étude compare l'utilisation d'un traitement par diphencyprone au domicile comparé à l'hôpital et n'y trouve que des avantages [20]. Lorsque la repousse est persistante sous ce traitement pendant 2 ans, elle le reste par la suite avec, même dans cette étude, un recul de 18 ans pour certains patients [21].

6. Dupilumab

Comme cela a été montré, le dupilumab peut favoriser l'apparition de certaines pelades et en améliorer d'autres en empruntant outre la voie classique Th1, cette fois la voie Th2, et modifierait l'activité des lymphocytes Treg. Cet effet positif pourrait s'appliquer à des patients particuliers, qui présentent des dermatites atopiques anciennes, ayant un taux sanguin d'IgE élevé > 200 [22, 23].

7. Pelade et inhibiteurs de JAK

>>> Baricitinib

Nous savons que les études BRAVE AA1 et BRAVE AA2 [24] ont mis en évidence un net effet positif dans les pelades sévères (> 50 % de la surface du cuir chevelu atteinte) et moindre pour les pelades très sévères (> 90 % c'est-à-dire les pelades décalvantes et universelles). Pour les pelades dites sévères : les % de patients ayant obtenu un SALT < 20 à la 52^e semaine sont respectivement pour la dose de 2 et 4 mg/j : 22,6 % et 39 %. Pour obtenir un SALT < 10 qui semble davantage adapté [15] 15,3 % et 28,9 %. Pour les pelades très sévères, à 36 semaines : respectivement 9,8 % et 21,3 % pour un SALT < 20 et 4,7 % et 13,7 % pour un SALT < 10. Dans le cas des pelades dites très sévères ces résultats restent donc malheureusement modérés, inférieurs à ceux obtenus avec l'association méthotrexate + prednisone 20 mg en 26 semaines.

La tolérance est assez bonne [25] et aucun effet secondaire supplémentaire n'est apparu sur la cohorte des 1300 patients lors de la phase d'extension de l'étude (problèmes nasopharyngés, élévation des transaminases, des CPK, acné et folliculite, infections à virus du groupe herpès)

>>> Ritlecitinib et brepocitinib

La prolongation de l'étude ALLEGRO (2b/3) chez 718 patients (SALT > 50) traités à 30 ou 50 mg/j met en évidence une amélioration entre la 14^e et la 48^e semaine, y compris pour cils et sourcils, sans effet toutefois sur les signes émotionnels et les limitations d'activité. Sous ritlecitinib, il n'a pas été noté d'effet indésirable supplémentaire lors des extensions de protocoles [26].

Certains patients ont bénéficié d'une extension d'étude ouverte si leur repousse était inférieure à 30 % sous ritlecitinib ou brepocitinib, en *crossover* c'est-à-dire que les traitements étaient inversés. Les 5 patients qui étaient sous brepocitinib initialement n'ont pas eu d'amélioration sous ritlecitinib ; à l'inverse une amélioration est apparue chez 16/18 patients passés sous brepocitinib, y compris parfois pour cils et sourcils.

>>> Deuruxolitinib (CTP 543)

Dérivé du ruxolitinib, le deuruxolitinib ou CTP 543 (inhibiteur Jak 1-2) a fait l'objet d'une étude en double insu dans les pelades dites sévères (> 50 % de surface atteinte du cuir chevelu). La cible discutable du SALT 20 à 24 semaines a été obtenue chez respectivement 41,7 %, 26,3 %, 14,3 %, et 7 % pour des doses de 2 × 12 mg/j, 2 × 8 mg/j, 2 × 4 mg/j, et sous placebo. Le SALT 10 a été acquis aux doses respectives chez 36 %, 16 %, 0 %, 2 % des patients [27]. Des effets indésirables classiques indépendants de la dose ont été notés : acné 16,7 %, céphalées 19,4 %, nasopharyngite 25 %, infection des voies aériennes supérieures, mais également deux effets indésirables ayant nécessité l'arrêt temporaire du trai-

tement : une cellulite chez un patient à 2 × 12 mg/j et un asthme. Les doses de 8 et 12 mg biquotidiennes semblent les mieux adaptées, la repousse débutant respectivement à la 12^e et à la 8^e semaine.

8. Autres inhibiteurs de JAK

Des cas cliniques mettent en évidence des améliorations sous abrocitinib [28] ou filgotinib [29]. Une étude rétrospective de qualité médiocre [30] et un cas clinique [31] plaident en faveur de l'intérêt de l'upadacitinib. Ces publications n'ont pas la qualité suffisante pour juger de l'effet réel de ces médicaments.

9. Les inhibiteurs de JAK et la pelade : à suivre

Pour le moment, pelade et inhibiteurs de JAK apparaissent comme une série avec saisons et épisodes. Parmi les épisodes retentissants, on notera la mise en *Black Box* aux États-Unis de l'ensemble de la classe thérapeutique en septembre 2021 [32], un article de mise en garde dans le JAAD [33] suivi d'une réponse [34] ; la retentissante publication des résultats du baricitinib dans le NEJM [24] associée à un éditorial saluant les résultats mais notant l'absence de mesure de QdV dans l'étude [35] ; l'autorisation européenne de mise sur le marché (AMM) du baricitinib dans la pelade "sévère (?)", sans remboursement en France par la CPAM ; les craintes puis le soulagement : il n'a pas été noté de problème particulier pendant la période de pandémie Covid-19 ; un nouveau retentissant article [36] mettant en évidence des effets secondaires graves sous inhibiteurs de JAK suivi de recommandations du PRAC (EMA) [37], le service de pharmacovigilance de l'EMA (agence européenne du médicament) : les inhibiteurs de JAK peuvent être envisagés seulement en l'absence d'alternative dans les cas suivants : patients âgés de plus de 65 ans, en cas de risque accru d'infarctus du myocarde, d'AVC, de tabagisme important actuel ou passé en cas de surrisque de cancer, de risque d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse.

I L'Année thérapeutique

10. Médias, réseaux sociaux

L'attention de nombreux médias, sur l'alopécie comme sur d'autres sujets, est aussi intense qu'éphémère. Les internautes la reflètent et Google trends, qui comptabilise le nombre de connections sur tel ou tel sujet, nous montre pour le mot "alopécie" deux grands pics depuis ces 12 derniers mois, entourés d'un calme plat : l'un au décours de la 94^e cérémonie des Oscars où une célébrité en a giflé une autre car elle plaisantait sur l'alopécie de sa femme, un autre lorsqu'un ancien Premier ministre a déclaré avoir une alopécie. On ne note aucun pic pour le mot "pelade" : le message passe encore assez mal [38].

D'un autre côté, les réseaux sociaux favorisent l'essor de discussions sur la pelade. Une association consacrée à l'alopécie féminine (La tresse) permet, notamment pour des personnes présentant une pelade, de discuter et de se rencontrer [39].

BIBLIOGRAPHIE

- CHRISTENSEN RE, JAFFERANY M. Association between alopecia areata and COVID-19: a systematic review. *JAAD Int*, 2022;7:57-61.
- NGUYEN B, TOSTI A. Alopecia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *JAAD Int*, 2022;7:67-77.
- WON E J, JANG HH, PARK H *et al.* A potential predictive role of the scalp microbiome profiling in patients with alopecia areata: staphylococcus caprae, corynebacterium, and cutibacterium species. *Microorganisms*, 2022;10:864.
- BRZYCHCY K, DROZDZ I, SKOCZYLA S *et al.* Gut microbes in alopecia areata. *Postepy Dermatol Allergol*, 2022;39:1162-1170.
- MUNTYANU A, GABRIELLI S, DONOVAN J *et al.* The burden of alopecia areata: a scoping review focusing on quality of life, mental health and work productivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
- PRENDKE M, KANTI-SCHMIDT V, WILBORN D *et al.* Quality of life in children and adolescents with alopecia areata-A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023.
- SÁNCHEZ-DÍAZ M, DÍAZ-CALVILLO P, UREÑA-PANIEGO CA *et al.* Quality of life and mood status disturbances in cohabitants of patients with alopecia areata: a cross-sectional study in a spanish population. *Int J Environ Res Public Health*, 2022;19:16323.
- GELHORN HL, CUTTS K, EDSON-HEREDIA E *et al.* The relationship between patient-reported severity of hair loss and health-related quality of life and treatment patterns among patients with alopecia areata. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2022;12:989-997.
- ASSOULY P. Pelade et piqûre d'éthique. *Ann Dermatol Venereol*, 2022 FMC 2: 582-585.
- REYES-HADSALL S, DRAKE L, HAN JJ *et al.* shared decision-making, therapeutic choice, and decisional regret in patients with alopecia areata. *JAMA Dermatol*, 2022;158:1187-1191.
- O'CONNOR LF, WELLS KM. Characterizing the willingness to undergo treatment in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol Res*, 2022;314:749-757.
- WALL D, REES H, BOKHARI L *et al.* Signposts to the promised land in alopecia areata. *J Invest Dermatol*, 2023;143:9-10.
- HAN JJ, DESAI S, LI SJ *et al.* Placebo group regrowth rate in alopecia areata clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:389-390.
- KING BA, MESINKOVSKA NA, CRAIGLOW B *et al.* Development of the alopecia areata scale for clinical use: results of an academic-industry collaborative effort. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:359-364.
- MCSWEENEY SM, RAYINDA T, MCGRATH JA *et al.* Two phase III trials of baricitinib for alopecia areata: a critically appraised research paper. *Br J Dermatol*, 2023;188:195-197.
- DESAI S, MANJALY P, LEE KJ *et al.* Use of crowdfunding for expenses related to medical hair loss. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:1109-1110.
- EZEMMA O, DEVJANI S, LEE A *et al.* Patterns of insurance coverage for wigs in patients with alopecia areata: a cross-sectional survey. *Int J Womens Dermatol*, 2023;9:e075.
- KLEIN EJ, SHAPIRO J, PIRACCINI B *et al.* Giving a voice: dermatologists' legislative advocacy for patients with hair loss. *Br J Dermatol*, 2022;187:582-583.
- SINCLAIR R. Alopecia areata: progress, but who pays? *Br J Dermatol*, 2022;186:206-207.
- LEKHAVAT C, RATTANAUMPAWAN P, JUENGSAKRANPHONG I. Economic impact of home-use versus office-use diphenylcyclopropenone in extensive alopecia areata. *Skin Appendage Disord*, 2022;8:108-117.
- LEE, SANG-HOON *et al.* Long-term prognosis of subclinical sensitization with diphenylcyclopropenone in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2022 (in press).
- GUTTMAN-YASSKY E, RENERT-YUVAL Y, BARES J *et al.* Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4Rα) for alopecia areata patients. *Allergy*, 2022;77:897-906.
- RENERT-YUVAL Y, GUTTMAN-YASSKY E. Reply to: "Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4Rα) for alopecia areata patients". *Allergy*, 2022;77:2269-2270.
- KING B, OHYAMA M, KWON O *et al.* BRAVE-AA Investigators. Two Phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. *N Engl J Med*, 2022;386:1687-1699.
- KING B, MOSTAGHIMI A, SHIMOMURA Y *et al.* Integrated safety analysis of baricitinib in adults with severe alopecia areata from two randomized clinical trials. *Br J Dermatol*, 2023;188:218-227.
- KING B, GUTTMAN-YASSKY E, PEEVA E *et al.* Safety and efficacy of ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: results from the crossover open-label extension of the ALLEGRO Phase 2a Trial. *JID Innov*, 2022;2:100156.
- KING B, MESINKOVSKA N, MIRMIRANI P *et al.* Phase 2 randomized, dose-ranging trial of CTP-543, a selective Janus Kinase inhibitor, in moderate-to-severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:306-313.
- BENNETT M, MOUSSA A, SINCLAIR R. Successful treatment of chronic severe alopecia areata with abrocitinib. *Australas J Dermatol*, 2022;63:274-276.
- FAGAN N, DOHERTY GA, MEAH N *et al.* Cross-specialty identification of the JAK1 inhibitor trial agent filgotinib as a potential therapy for alopecia areata. *British Journal of Dermatology*, 2023;188:442-443.
- FLORA A, KOZERA E, FREW JW. Treatment of alopecia areata with the Janus Kinase Inhibitor upadacitinib: a retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2023;S0190-9622:00191-3.
- YOUSSEF S, BORDONE LA. Effective treatment of alopecia universalis with oral upadacitinib. *JAAD Case Rep*, 2022;31:80-82.
- <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requireswarnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>

33. MURPHREY M, WALDMAN RA, DURSO T *et al.* Special editorial: when prescribing Janus kinase inhibitors for dermatologic conditions, be mindful of the Food and Drug Administration's September 1, 2021, data safety communication. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:42-43.
34. KING BA, CRAIGLOW BG. Reply to: "Special editorial: when prescribing Janus Kinase inhibitors for dermatologic

conditions, be mindful of the Food and Drug Administration's September 1, 2021, data safety communication". *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:498-499.

35. MESSENGER A, HARRIES M. Baricitinib in Alopecia Areata. *N Engl J Med*, 2022; 386:1751-1752.

36. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR *et al.* Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2022;386:316-326.

37. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic>

38. <https://trends.google.fr/trends/explore?q=alopecie&geo=FR>

39. <https://latresseassociation.com>

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



→ B. MATARD

Quoi de neuf dans la cellulite disséquante du scalp et la folliculite décalvante en 2022 ?

1. Cellulite disséquante du scalp : les anti-TNF sont une alternative aux échecs de l'isotrétinoïne et les nodules aseptiques du scalp seraient une forme débutante de cellulite disséquante du scalp

Une étude française a confirmé l'intérêt des anti-TNF en montrant chez 26 patients atteints de cellulite disséquante (CD) du scalp en échec de l'isotrétinoïne, après un traitement par anti-TNF moyen de 19 ± 1 mois, une diminution du score PGA moyen (56 %), du nombre d'abcès (-89 %), du nombre de nodules inflammatoires (-70 %), du score NRS moyen pour la sévérité de la douleur (-68 %) et du DLQI moyen (-29 %) [1].

Une nouvelle série de nodules alopeciques aseptiques du scalp (NAAS), ainsi

dénommés en 2009 par Abdennader *et al.* [2], vient nourrir la discussion sur l'individualité, ou non, de cette entité. Les auteurs, qui ont observé 26 cas de NAAS (tous masculins), plaident pour considérer cette entité comme une forme débutante peu inflammatoire de cellulite disséquante sur l'argument (convaincant) que, mis à part le degré de moindre gravité et d'étendue, le NAAS ne présente aucune caractéristique clinique, histologique ni thérapeutique distincte de la CD.

2. Folliculite décalvante : confirmation de l'existence d'une anomalie de la barrière cutanée et d'un microbiote sous-épidermique anormal, mise à disposition d'un score IGA simple et pratique d'évaluation de l'inflammation et intérêt variable des anti-TNF dans les formes résistantes aux traitements conventionnels

Nous avons montré en 2020, avec des cultures bactériennes et une technique de génomique bactérienne (PCR + spectrométrie de masse), que le microbiote sous-épidermique des patients atteints de folliculite décalvante (FD) était anormal et le restait malgré le traitement antibiotique, suggérant une anomalie de barrière épidermique [3]. Deux travaux récents viennent confirmer cette hypothèse [4, 5].

Moreno-Arrones *et al.* [4] ont comparé le microbiote folliculaire de 10 patients FD en peau atteinte et en peau non lésionnelle par séquençage du gène de l'ARN 16S et de la région ITS. Aucune différence concernant la diversité alpha (le nombre d'espèce présentes) n'a été trouvée ni pour

les bactéries, ni pour les champignons. En revanche, il y avait plus d'espèces bactériennes appartenant au phylum des firmicutes (dont beaucoup sont des bactéries intestinales) dans les follicules atteints *versus* plus d'espèces bactériennes du phylum des actinobactéries (dont la famille des Corynebacteriaceae incluant *Lawsonella clevelandensis*) dans les follicules en peau non atteinte. Ces données sont donc en faveur d'une anomalie de la barrière épidermique qui rend possible la colonisation des follicules pileux par des bactéries opportunistes de la flore transitoire (dont *Staphylococcus aureus* n'est qu'un des représentants mais le plus prévalent) et dont la persistance expliquerait la chronicité de la maladie.

Par ailleurs, nous avons rapporté très récemment [5] l'association de 30 cas de FD parmi une cohorte de 125 patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique (DEB). Cette association de deux maladies aussi rares ne peut être fortuite et suggère que l'anomalie moléculaire de la DEB pourrait constituer une altération spécifique de la barrière cutanée conduisant à l'envahissement de l'espace sous-épidermique par des bactéries superficielles de la flore transitoire.

Sur le plan thérapeutique, deux études ouvertes montrent une certaine efficacité des anti-TNF dans les FD résistantes aux traitements conventionnels.

Une étude pilote rétrospective monocentrique [6] bordelaise a inclus 11 patients atteints de FD résistantes aux traitements conventionnels traités par anti-TNFα.

I L'Année thérapeutique

Neuf patients ont reçu de l'infliximab (5 mg/kg) toutes les 4 à 8 semaines, tandis que les deux autres ont reçu de l'adalimumab (40 mg toutes les 2 semaines). Un patient a d'abord reçu de l'infliximab, puis de l'adalimumab 6 mois plus tard.

Un des mérites de cette étude est d'avoir constitué et validé un score d'évaluation globale de l'investigateur (IGA) simple et pratique pour évaluer l'efficacité des traitements applicable à de futures études et à la pratique courante. La réponse au traitement a été considérée comme bonne ou excellente lorsqu'un IGA ≤ 2 a été obtenu à 12 mois. Onze patients ont été inclus. Le score IGA médian à l'inclusion était de 3. Au terme du suivi, 5 patients ont été considérés répondeurs. Il n'y a pas eu d'effet secondaire majeur. Le bénéfice clinique de l'anti-TNF était obtenu après au moins 6 mois de traitement.

Une série espagnole [7] a colligé 23 patients FD résistants aux traitements

conventionnels traités par adalimumab. L'adalimumab était administré en injections sous-cutanées 160 mg à la semaine 0, 80 mg à la semaine 2 puis 80 mg par semaine. Aucun effet secondaire n'a été rapporté, à l'exception de légers symptômes gastro-intestinaux chez 2 patients. Une amélioration était notée chez tous les patients à partir du 1^{er} mois et maintenue pendant la durée du traitement (6 à 24 mois (médiane : 8 mois ; écart-type : 6,65 mois). Deux patients ont arrêté le traitement pour cause d'amélioration insuffisante.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALZHRANI M, COSTE V, KONSTANTINOU MP *et al.*; Groupe HS-France de la Société Française de Dermatologie. Treatment of dissecting cellulitis of the scalp with tumor necrosis factor inhibitors: a retrospective multicenter study. *Clin Exp Dermatol*, 2023;11ad036.
2. ABDENNADER S, REYGAGNE P. Alopecic and asptic nodules of the scalp. *Dermatology*, 2009;218:86.
3. MATARD B, DONAY JL, RESCHE-RIGON M *et al.* Folliculitis decalvans is characterized by a persistent, abnormal sub-epidermal microbiota. *Exp Dermatol*, 2020;29:295-298.
4. MORENO-ARRONES OM, GARCÍA-HOZ C, DEL CAMPO R *et al.* Folliculitis decalvans has a heterogeneous microbiological signature and impaired immunological response. *Dermatology*, 2023 Jan 30.
5. MATARD B, BOURRAT E, CAVALIÉ M *et al.* Folliculitis decalvans and dystrophic epidermolysis bullosa: a significant association. *Br J Dermatol*, 2022;187:1026-1028.
6. DUPONT A, EYRAUD A, MILPIED B *et al.* Efficacy and Safety of Tumour Necrosis Factor- α Antagonists for Folliculitis Decalvans: A Retrospective Case-series Pilot Study. *J Acta Derm Venereol*, 2023;103:adv3713.
7. IORIZZO M, STARACE M, VANO-GALVAN S *et al.* Refractory folliculitis decalvans treated with adalimumab: a case series. *J Am Acad Dermatol*, 2022;87:666-669.

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



→ J. SMADJA

Quoi de neuf en chirurgie du cuir chevelu en 2022 ?

1. Association d'une alopecie androgénétique à une alopecie cicatricielle, le lichen plan pileaire "Fibrosing alopecia pattern distribution" (FAPD)

Les alopecies cicatricielles sont le plus souvent de mauvaises indications à la

greffe de cheveux du fait de l'absence de thérapeutique efficace et de la chronicité de l'inflammation, détruisant le cheveu à long terme. La greffe de cheveu est rapportée comme étant souvent en échec quant à la repousse des cheveux et à leur maintien dans le temps [1].

Le lichen plan pileaire et ses variantes, comme l'alopecie frontale fibrosante, prennent une place de plus en plus importante dans le cadre des alopecies depuis quelques années, comme on le constate avec l'augmentation des publications sur le sujet depuis une dizaine d'années.

Plusieurs publications en 2022 rapportent l'apparition d'alopecies cicatricielles après une greffe de cheveux [2, 3].

Une pathologie récemment décrite, "Fibrosing alopecia in a pattern distribution" (FAPD), concerne l'association d'une alopecie androgénétique à une alopecie cicatricielle, le lichen plan pileaire. Cette forme fruste d'alopecie est

particulièrement trompeuse et peut entraîner des échecs d'une greffe de cheveux ou même d'une thérapeutique efficace, car non ciblée sur les deux pathologies.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques associant un lichen plan pileaire à une alopecie androgénique n'est pas encore établie, mais correspond à la description de la "Fibrosing alopecia in a pattern distribution". L'association de ces deux alopecies qui présente des signes cliniques insidieux à développement lent oblige, avant toute greffe de cheveux, à un examen clinique et surtout trichoscopique en plusieurs points du cuir chevelu, à la recherche de signes d'inflammation et/ou de squames péripilaires associés à des aires cicatricielles sans orifice pileaire. La confirmation du diagnostic sera histologique par une biopsie centrée sur les lésions inflammatoires, repérées à l'aide de la trichoscopie. En cas de lichen confirmé, le diagnostic contre-indiquera le plus souvent l'intervention.

Plusieurs publications de cas rapportés de greffes de cheveux dans les alopecies cicatricielles, comme le lichen plan pilaire ou l'alopecie frontale fibrosante, confirment les mauvais résultats sur le long terme. Après les deux premières années post-intervention, le nombre de greffons commence à réduire drastiquement jusqu'à 60 %, puis jusqu'à disparition complète en 3 à 4 ans. Un algorithme a été proposé par Alba Gómez-Zubiaur [4] qui suggère une conduite à tenir en cas d'association lichen plan pilaire et AAG.

En cas d'inflammation persistante, il est possible de proposer un test de 400 à 500 greffons, suivi d'un monitoring du cuir chevelu. La période de suivi serait de 2 à 5 ans, avant de proposer une greffe de cheveux plus importante si l'inflammation a été stoppée. Dans l'autre cas, si l'inflammation est absente ou faible, il est possible de proposer une greffe de cheveux complète d'emblée. Cependant, quel que soit le cas de figure, le patient doit être dûment informé du risque de reprise du processus inflammatoire et d'un risque de perte des greffons. Un traitement de l'AAG et des anti-inflammatoires locaux ou systémiques seront invariablement associés.

2. Reconstruction des alopecies cicatricielles par greffe de cheveux, associée à des injections de PRP. Quid de l'efficacité ?

Dans cette publication [5], une petite série de 20 patients n'a pas permis de mettre en évidence l'efficacité des injections de PRP dans la reconstruction par greffe de cheveux des alopecies cicatricielles. Dans le groupe A, 10 patients ont bénéficié d'une greffe de cheveux par la technique d'incision folliculaire (FUE) sans addition de PRP. Dans le groupe B, 10 patients ont bénéficié d'une greffe de cheveux par FUE, associée à des injections de PRP une semaine avant l'intervention, puis tous les mois pendant 3 mois. Le suivi a été fait aux 3^e, 6^e et 12^e mois. Le contrôle s'est fait par des

mesures de la densité des unités folliculaires de repousse ainsi que par le taux de greffons ayant repoussé.

Les différences de mesures de ces paramètres entre ces deux groupes n'étaient pas significatives sur toute la période de suivi, et ne mettaient pas en évidence une efficacité supérieure du PRP dans ces cas.

3. Survenue d'une *perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens* d'Hoffmann (PCAS) nommée également folliculite disséquante, après greffe de cheveux

La *Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens* d'Hoffmann (PCAS), nommée également folliculite disséquante, est une complication rare qui peut survenir après des traumatismes du cuir chevelu. Elle se caractérise par la formation d'abcès et de sinus autour des follicules pileux, pouvant entraîner une perte de cheveux définitive et des cicatrices permanentes. Les auteurs rapportent dans cette publication [6] un patient qui a développé un PCAS après avoir fait une greffe de cheveux par la technique de la bandelette ou FUT (*Follicular Unit Transplantation*). Le patient a été traité avec une combinaison d'antibiotiques et de corticostéroïdes oraux, mais a finalement nécessité une excision chirurgicale du tissu affecté. Les auteurs notent que le PCAS est une complication rare mais potentiellement grave de la greffe de cheveux, et il est important que les professionnels de santé soient conscients de cette complication, afin de la diagnostiquer et de la traiter correctement.

4. Efficacité des injections en mésothérapie du dutastéride, attention aux effets secondaires

La mésothérapie au dutastéride dans les alopecies androgéniques se pratique de plus en plus au vu des bons résultats rapportés [7], associés à une faible absorption systémique et des effets secondaires mineurs, comme la douleur lors des injections. Il n'a pas été rapporté d'effet secondaire important, d'ordre génital ou

sexuel. Une publication rapporte cependant, après une séance de mésothérapie au dutastéride [8], l'apparition d'alopecie paradoxale non cicatricielle en patch, avec ou sans atrophie, chez une femme et un homme porteurs d'une AAG. La pratique des injections de mésothérapie avec dutastéride (hors AMM) se multiplie devant des résultats prometteurs sur la repousse des cheveux. Cependant, le manque de publications scientifiquement probantes incite à la prudence.

BIBLIOGRAPHIE

1. BAQUERIZO NOLE KL, NUSBAUM B, PINTO GM *et al.* Lichen planopilaris in the androgenetic alopecia area: a pitfall for hair transplantation. *Skin Appendage Disord*, 2015;1:49.
2. KREJCI J, ALFARO M. Lichen Planopilaris Mimicking Androgenic Alopecia: The Importance of Using a Dermatoscope. *Hair Transplant Forum International*, 2022, 32:84-86.
3. SAAD S, CAVELIER-BALLOY B, SMADJA J *et al.* Inflammatory complications after hair transplantation: report of 10 cases. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:5938-5941.
4. GOMEZ-ZUBIAUR A, VALENZUELA C, ANDRES-LENCINA JJ *et al.* Algorithm proposal for hair transplantation in fibrosing alopecia pattern distributidon. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:5543-5545.
5. ELARINY AF, GHOZLAN N, WASIEF S *et al.* Evaluation of efficacy of follicular unit extraction versus follicular unit extraction with platelet rich plasma in treatment of cicatricial alopecia. *J Cosmet Dermatol*, 2022;21:5931-5937.
6. GENCO L, CANTELLI M, DELFINO M *et al.* Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens after follicular unit transplantation: a case report. *Skin Appendage Disord*, 2023;9:73-75.
7. SACEDA-CORRALO D, MOUSTAFA F, MORENO-ARRONES O *et al.* Mesotherapy with dutasteride for androgenetic alopecia: a retrospective study in real clinical practice. *J Drugs Dermatol*, 2022;21:742-747.
8. REGUERO DEL CURA L, DE QUINTANA SANCHO A, RUBIO LOMBRANA M *et al.* Two cases of paradoxical nonscarring alopecia after mesotherapy with dutasteride skin appendage. *Disord*, 2022;8:46-48.

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