

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 24 septembre 2012
Par Melle Julie Ammeux**

**La pelade : aspect clinique, histopathologie, pathogénèse
et approche thérapeutique**

Membres du jury :

Président : Juergen Siepmann, Professeur de Pharmacotechnie industrielle à la Faculté de pharmacie de Lille II

Assesseur : Nadine Roger, Maître de Conférences d'Immunologie à la Faculté de pharmacie de Lille II

Membre extérieur : Pierre Thomas, Professeur de Dermatologie à la Faculté de médecine de Lille II, Consultant au CHRU de Lille



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ☎ : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :

Vice- présidents :

Professeur Christian SERGHERAERT

Madame Stéphanie DAMAREY

Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ

Professeur Régis MATRAN

Professeur Salem KACET

Professeur Paul FRIMAT

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Professeur Patrick PELAYO

Madame Claire DAVAL

Madame Irène LAUTIER

Monsieur Larbi AIT-HENNANI

Monsieur Rémy PAMART

Secrétaire général :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :

Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :

Assesseurs :

Professeur Luc DUBREUIL

Professeur Damien CUNY

Mme Nadine ROGER

Professeur Philippe CHAVATTE

Chef des services administratifs :

Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie

Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle

Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
<hr/>			
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

REMERCIEMENTS

A Monsieur Juergen Siepmann,
Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre enthousiasme et votre disponibilité.

A Madame Nadine Roger,
Pour avoir encadré la réalisation de cette thèse. Merci pour votre aide précieuse, votre investissement et vos conseils.

A Monsieur Pierre Thomas,
Pour votre compétence et votre suivi lors de mon traitement. Merci d'avoir consacré de votre temps pour faire partie de mon jury.

A mes parents,
Pour m'avoir permis de réaliser mes études et pour tout ce que vous m'avez donné. Un remerciement particulier à ma maman, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Je te dédie cette thèse.

A mes sœurs et mon beau-frère,
Pour m'avoir supportée toutes ces années. Merci d'avoir toujours été là pour moi.

A tout le reste de ma famille, à ceux qui nous ont quittés, à mes amis, à toute l'équipe de la pharmacie de la Creule et à tous ceux que j'oublie,
Merci pour votre présence, votre écoute, votre amitié.

A Clément,
Pour tout le reste...

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AIRE	Auto Immune Regulator
AMM	Autorisation de Mise sur la Marché
ALAT	Alanine Amino-Transférase
ASAT	Aspartate Amino-Transférase
CGRP	Calcitonin Gene Related Protein
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité (=MHC)
DCP	Diphencyprone
DEBR	Dundee Experimental Bald Rat
DNCB	Dinitrochlorobenzène
DPCP	Diphénylcyclopropénone
EBM	Evidence Based Medecine
γ-GT	Gamma Glutamyl-Transférase
GCR	Récepteur aux Glucocorticoïdes
HCG	Hormone Gonadotrophine Chorionique
HHS	Hypothalamo Hypophyso Surrénalienne
HLA	Human Leukocyte Antigen
IFN	Interféron
IGF	Insulin like Growth Factor
IL	Interleukine
IV	Intra Veineuse
MICA	MHC class-I polypeptide related sequence A
MSH	Melanocyte Stimulating Hormone
MTX	Méthotrexate
NEP	Neutral Endopeptidase

NK	Natural Killer
NK-1R	Neurokinin-1 Receptor
NFS	Numération Formule Sanguine
PT	Pelade Totale
PU	Pelade Universelle
PUVA	Psoralène Ultra-violets A
SADBE	Acide Squarique DiButylEster
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Necrosis Factor
TR	Thiredoxine Oxydase
ULBP	UL-16 Binding Protein
UV	Ultra-violets
UVA	Ultra-violets A
UVB	Ultra-violets B
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
8-MOP	8-Méthoxypsoralène
5-ASA	5-aminosalicylique

SOMMAIRE

INTRODUCTION	12
PARTIE I : ASPECT CLINIQUE, HISTOPATHOLOGIE ET PATHOGENESE.....	13
Epidémiologie	13
La clinique.....	14
L'aspect clinique et les différentes formes de pelade	14
Diagnostic, diagnostic différentiel et examens complémentaires	21
Pathologies associées.....	25
Evolution de la maladie, Pronostics.....	25
Histopathologie	27
Rappel sur la structure du cheveu et le cycle pileux	27
Histopathologie.....	30
Pathogénèse.....	35
L'activité auto-immune dans la pelade	35
Rôle de la génétique.....	39
Impact de l'environnement	44
Impact neurologique	45
Hypothèse sur le développement de la pelade.....	46
PARTIE II : LES TRAITEMENTS.....	48
Les traitements de 1 ^{ère} intention.....	49
Les corticoïdes	49
Le minoxidil	52
L'anthraline (dioxyantranol ou cignoline)	55
L'immunothérapie de contact	57
Les autres options de traitement.....	62
Les corticoïdes par voie systémique	62
La PUVAthérapie.....	64
Le méthotrexate	68
La ciclosporine	72
La sulfasalazine.....	76
Les traitements dont l'efficacité est à confirmer	78
Le laser excimer à 308 nm	78
Les irradiations infrarouges	78
Les UVB	79

Le laser à photodermolyse fractionné	79
Le Bexarotène	80
La Capsaïcine	81
Le Zinc.....	82
L'ébastine	83
Le gel d'ail topique	83
L'aromathérapie	84
Les traitements inefficaces ou décevants	84
Les inhibiteurs topiques de la calcineurine : Le tacrolimus et le pimécrolimus..	84
Les biothérapies	86
La thérapie photodynamique	87
La cryothérapie.....	87
L'isoprinosine	87
Le 5-fluorouracile topique	88
Les analogues des prostaglandines	88
Thérapie future.....	89
Soutien psychologique	90
Stratégie thérapeutique.....	91
CONCLUSION.....	93
ANNEXE	94
BIBLIOGRAPHIE	96

INTRODUCTION

La pelade est une maladie inflammatoire chronique qui affecte les follicules pileux et entraîne une perte des cheveux et/ou des poils le plus souvent réversible. Elle se manifeste en général par une ou plusieurs plaques d'alopecies bien délimitées, de tailles variables, essentiellement localisées sur le scalp. Plus rarement, l'alopecie peut atteindre tout le cuir chevelu, voire tout le système pileux. C'est une pathologie auto-immune touchant avec prédilection des sujets génétiquement prédisposés et dont l'étiologie reste encore inconnue. L'évolution de la pelade est imprévisible. Pour la plupart des patients, la résolution de la pelade est spontanée mais certains d'entre eux évoluent vers une forme chronique et sévère de la maladie. Un début dans l'enfance, une histoire familiale de pelade, la présence d'atopies ou d'autres maladies dysimmunitaires font partie des facteurs de mauvais pronostics. De nombreux agents thérapeutiques ont été décrits dans le traitement de la pelade mais aucun n'est préventif ou curatif. Certains peuvent induire la repousse des cheveux ou supprimer l'activité de la pelade, cependant l'évaluation de l'efficacité d'un traitement est particulièrement difficile pour cette maladie étant donné qu'il existe un haut taux de rémission spontanée. La première partie décrit la présentation clinique de la pelade et son histopathologie. Elle énumère également les différents facteurs pouvant entrer en jeu dans la pathogénèse de la pelade. La deuxième partie abordera les traitements en détail et suggérera des plans de traitements en fonction de la présentation clinique de la maladie.

PARTIE I : ASPECT CLINIQUE, HISTOPATHOLOGIE ET PATHOGENESE

Epidémiologie

Avec une fréquence allant de 0.7 à 3.8% des patients consultants en dermatologie, la pelade est une maladie commune, couramment rencontrée par les dermatologues.^{1,2} Aux Etats-Unis, l'incidence de la pelade a été estimée entre 0.1% et 0.2% avec un risque de développer la maladie au cours de sa vie de 1.7%.³ Elle affecte autant les femmes que les hommes. Bien que certaines études ont montré une prédominance pour le sexe féminin notamment chez les enfants^{2,4,5}, d'autres sont venues contredire ces résultats.^{1,6} Avec 80% des patients qui ont moins de 40 ans,¹ la moyenne d'âge se situe entre 25 et 30 ans.^{2,6} L'âge du début varie en fonction des séries,⁷ mais environ 60% des cas ont débuté leur pelade avant 20 ans et 1 à 2% avant l'âge de deux ans.⁸ La pelade peut survenir de façon rare chez l'enfant de moins de six mois et de façon exceptionnelle dès la naissance.⁹ La population pédiatrique constitue environ 20% des cas.⁸ La fréquence de l'atteinte familiale varie selon les études de 4 à 27%.^{1,5,7,10} Celle-ci est plus élevée dans la population pédiatrique.⁴ Si l'un des deux parents est atteint, le risque pour l'enfant de développer une pelade au cours de sa vie est de 6%.¹⁰ Chez la plupart des patients, la résolution de la pelade est spontanée mais une petite proportion (environ 7%) évolue vers une atteinte sévère et chronique des cheveux.³ 13 à 19% des pelades sont étendues c'est-à-dire qu'il y a plus de 50% de perte de cheveux^{1,4,5}.

La clinique

L'aspect clinique et les différentes formes de pelade

La pelade se manifeste en général par une ou plusieurs plaques bien délimitées, rondes ou ovalaires, d'extensions centrifuges et parfois confluentes, complètement dénudées de cheveux ou de poils.⁷ (Fig. 1)



Figure 1. Plaques de pelade bien délimitée, complètement dénudées de cheveux. (17)

Les plaques peladiques sont essentiellement situées sur le cuir chevelu mais peuvent également survenir au niveau de la barbe, des sourcils, des cils ou d'autres zones pileuses du corps.¹¹

Au niveau du scalp, la plaque de pelade typique est asymptomatique, lisse, sans atrophie, sans squame, de la couleur du cuir chevelu et les orifices pilaires sont visibles. Plus rarement, elle sera initialement rosée, œdémateuse, précédée de prurit ou de douleur.

Durant la phase d'extension, les cheveux situés en bordure de la plaque ne résistent pas à une traction douce.¹⁰ Souvent, sur cette zone frontalière, un examen attentif permet de visualiser des cheveux courts mesurant 3 à 5 mm de long, élargis à leur extrémité distale. Ce sont les caractéristiques « cheveux peladiques » dits « en point d'exclamation » qui correspondent à des cheveux cassés court et qui ont continué de pousser de façon dystrophique. Ils se détachent facilement à la pince et sont témoins de l'activité de l'alopecie. (Fig. 2)

Plus rarement, on peut retrouver des « cheveux cadavérisés », points noirs sur le cuir chevelu qui correspondent à des débris de cheveux cassés persistants au niveau de l'orifice folliculaire.^{7,10}



Figure 2. A. Une plaque de pelade caractéristique avec les cheveux en points d'exclamation. (11) B. Cheveux en points d'exclamation (Agrandissement x50) (17)

Le processus touchant préférentiellement les cheveux pigmentés, on constate couramment des cheveux blancs à la surface d'une plaque.¹⁰ De même, la repousse initiale est souvent faite de cheveux peu ou non pigmentés,¹² (Fig. 3) mais la couleur revient avec le temps. Les plaques de pelade corporelle offrent un aspect clinique identique.¹⁰



Figure 3. A.B. Repousse initiale faite de cheveux blancs. (17,10)

La pelade se présente sous différentes formes cliniques classées en fonction de l'étendue et de la topographie de la perte des cheveux¹¹ :

- La pelade en plaques (*patchy alopecia areata*), forme la plus courante, où il y a une perte partielle des cheveux. Elle est faite d'une ou de plusieurs plaques de grandeurs et de dispositions variables. (Fig. 4)



Figure 4. A. Pelade en plaques mineures, touchant moins de 25% du scalp. (7) B. Pelade en plaques plus étendues. (10)

- La pelade totale ou décalvante (PT) (*alopecia totalis*), où aucun cheveu ne persiste. (Fig. 5)



Figure 5. Pelade totale chez l'enfant. (7)

- La pelade universelle (PU) (*alopecia universalis*), où aucun cheveu ni poil ne persiste. (Fig. 6)

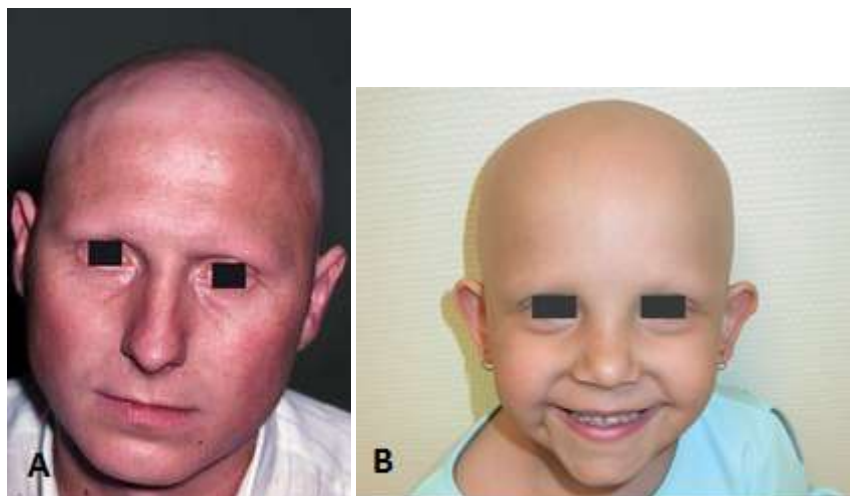


Figure 6. A. Pelade universelle. Absence totale de cils et de sourcils. (7) B. Pelade universelle chez l'enfant. (10)

- La pelade réticulaire (*reticular alopecia areata*), où les plaques forment une sorte de réseau. (Fig. 7)



Figure 7. Pelade réticulaire. (11)

- La pelade ophiasique (*ophiasis band-like alopecia areata*), où une bande alopécique est présente au niveau pariéto-temporo-occipital. (Fig. 8)



Figure 8. A.B. Pelades ophiasiques. (11)

- La pelade de type « sisaïpho » (*ophiasis inversus ou sisapho alopecia areata*), inverse de la pelade ophiasique, où la perte de cheveux se fait au niveau fronto-parièto-temporal. (Fig. 9)



Figure 9. Pelade de type « sisaïpho » (ophiasis inversé). (17)

- La pelade diffuse (*diffuse alopecia areata*), qui donne un aspect clairsemé à la chevelure.¹¹ (Fig. 10)



Figure 10. Pelade diffuse. (11)

Un autre sous-type de pelade a été décrit plus récemment : « *acute diffuse and total alopecia* ». Il se caractérise par une progression rapide vers une perte totale des cheveux et a un pronostic favorable.¹³

Il existe également la pelade de la barbe (Fig. 11), des cils (Fig. 12), des sourcils (Fig. 13) ou d'une autre zone corporelle qui est soit isolée, soit associée à une perte des cheveux.¹⁰ L'atteinte des cils est rarement isolée, elle s'intègre habituellement dans le cadre de pelade sévère.¹⁴



Figure 11. A.B. Atteinte de la barbe. (10,7)



Figure 12. Atteinte des cils. (11)



Figure 13. Atteinte des sourcils. (11)

On retrouve une atteinte unguéale chez 10 à 66% des patients selon les séries,¹⁵ mais ce sont les enfants les plus touchés.¹⁶ Elle s'associe surtout aux pelades sévères.¹⁵ Il existe différents types d'anomalies au niveau des ongles :

- Dépressions ponctuées (*pits*) superficielles, de 0.25 à 0.5 mm de diamètre, réparties de façon géométrique ou dispersées. Elles sont dues à une perturbation de la maturation et de la kératinisation de la matrice proximale. C'est l'anomalie la plus souvent rencontrée dans la pelade.¹⁵ (Fig. 14)



Figure 14. Dépressions ponctuées (*pits*) superficielles des ongles. (116)

- Tachyonychie ou ongles grésés: altération superficielle de la tablette dont la surface est rugueuse à cause d'une hyperstriation longitudinale. L'ongle est comme passé au papier de verre longitudinalement.¹⁵ (Fig. 15)



Figure 15. Tachyonychie ou ongles grésés. (10)

- Erythème en « mottes » (*spotting*) de la lunule qui apparaît irrégulièrement rouge. Plus rarement, l'érythème peut être uniforme.¹⁰ (Fig. 16)



Figure 16. Erythème lunulaire en « mottes ». (11)

- Onychorrhexis : grande fragilité des ongles qui sont fissurés longitudinalement.¹⁵ (Fig. 17)



Figure 17. Onychorrhexis.

- Onycholyse : décollement de l'ongle de son lit de son côté distal ou latéral avec persistance de l'union avec la matrice unguéale.¹⁵ (Fig. 18)



Figure 18. Onycholyse

- Onychomadèse : dissociation entre la matrice et la tablette unguéale.¹⁵

- Koïlonychie: anomalie de la forme (relèvement des bords latéraux) et de la solidité (ongles mous) des ongles.¹¹ (Fig. 19)



Figure 19. Koïlonychie

- Leuconychie : décoloration de l'ongle qui paraît blanc. Elle peut être ponctuée ou transverse.¹¹ (Fig. 20)



Figure 20. Leuconychie

Ces anomalies peuvent toucher de un à tous les ongles, précéder, évoluer parallèlement, ou succéder à la pelade.¹⁰ Elles ne sont pas exclusivement retrouvées dans la pelade, elles peuvent être le signe d'autres pathologies notamment inflammatoires.¹⁵

Diagnostic, diagnostic différentiel et examens complémentaires

Le diagnostic de la pelade repose généralement sur le seul examen clinique et la plupart des cas ne nécessitent pas de confirmation histologique par une biopsie du cuir chevelu. Dans les cas douteux de pelade, l'utilisation de la vidéodermoscopie,

outil non invasif, est intéressante¹⁷ et aide au diagnostic différentiel avec d'autres types d'alopécies.¹⁴ Cette technique permet une description fine des lésions du cuir chevelu¹⁸, améliore les capacités diagnostiques en évitant une biopsie traumatisante.¹⁹ Elle permet d'observer de façon plus nette les caractéristiques sémiologiques habituelles des plaques de pelade : cheveux courts en points d'exclamation, cheveux cadavérisés, duvet blanc, persistance de cheveux blancs au sein des plaques de pelade, aspect de comédons résultant de la persistance d'un fragment de tige pileaire dans l'ostium folliculaire, présence d'un bouchon de kératine blanchâtre dans l'ostium folliculaire.^{18,19,20} (Fig.21A) Cet examen vidéomicroscopique permet surtout de mettre en évidence des halos jaunâtres centrés par l'ostium folliculaire, invisibles à l'œil nu.¹⁸ (Fig. 21B) Ils sont présents chez 95% des patients à tout stade. Ils sont nombreux, ronds ou polycycliques, de tailles différentes, de même couleur et de même distribution. Ils correspondent à la dégénérescence des kératinocytes folliculaires et au sébum contenus dans l'ostium dilaté des follicules pileux dégénérés.²⁰ Ces points jaunes permettent la distinction clinique, parfois difficile, avec la trichotillomanie et l'effluvium télogène où ils ne sont jamais présents.¹⁹ Cependant, ils ont également été mis en évidence dans les alopécies androgénétiques avancées,²¹ mais la distinction clinique entre ces deux pathologies ne pose généralement pas de problème.¹⁹ En pratique, la vidéomicroscopie est, de même que la biopsie, très peu utilisée.

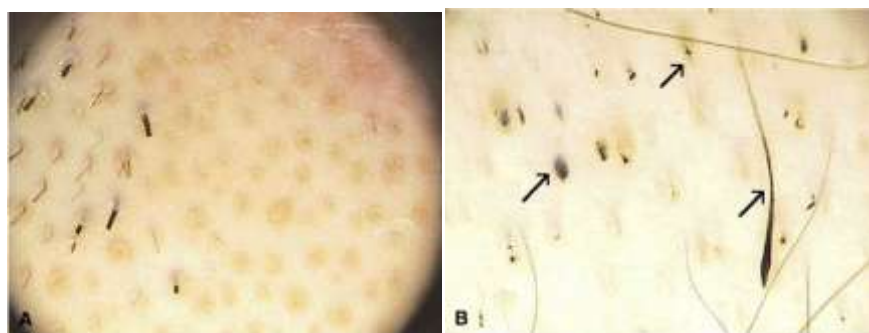


Figure 21. A. Points jaunes. (19) **B.** Stigmata de tiges capillaires incluant les cheveux en points d'exclamation (flèche droite), les cheveux cadavérisés (points noirs, flèche gauche), et d'autres cheveux dystrophiques (flèche supérieure) contenus dans les points jaunes. (19)

La trichotillomanie (Fig. 22) est un des principaux diagnostics différentiels de la pelade, d'autant plus que des cheveux en points d'exclamation peuvent y être retrouvés.¹⁰ Il s'agit d'un trouble du comportement de type obsessionnel compulsif, où le patient a un désir intense et irrésistible de s'arracher les cheveux. L'alopécie

qui en résulte atteint une ou plusieurs zones du cuir chevelu. L'atteinte du vertex est la plus fréquente, suivie de celle des régions frontales et temporales. Cette alopecie peut aussi toucher les cils, les sourcils ou les poils corporels.²² Elle peut être différenciée de la pelade par sa forme bizarre, ses contours irréguliers, sa topographie (zone d'accès facile, généralement du côté dominant du patient). La présence de cheveux cassés avec des longueurs différentes donnent aux lésions une texture rugueuse à la différence de la surface lisse d'une plaque de pelade.¹⁷ Le patient admet rarement l'origine de cette alopecie, d'autant plus que l'acte est parfois inconscient, ce qui complique le diagnostic.⁷



Figure 22. A.B. Plaque alopecique de trichotillomanie. Noter la présence de cheveux cassés au sein de la plaque et sa forme géométrique. (7,24)

L'effluvium, autre type d'alopecie acquise, correspond à une chute de cheveux diffuse sans topographie préférentielle. On distingue, selon le mécanisme de survenue, l'effluvium télogène et l'effluvium anagène. Pour l'effluvium télogène, il s'agit d'un trouble du cycle du follicule capillaire, habituellement aigu, faisant suite à un événement déclenchant (accouchement, carence martiale, régime amaigrissant, fièvre élevée, hospitalisation, stress psychologique...) qui précipite le passage du follicule de la phase anagène (croissance) à la phase catagène (involution) puis télogène (repos). Il s'ensuit une chute des cheveux concernés deux à cinq mois après l'événement.⁷ Ce type d'alopecie peut être confondu avec la pelade de type diffuse.²³ L'effluvium anagène est dû à une altération du follicule anagène qui conduit à la chute du cheveu. Il peut être provoqué par une chimiothérapie cytotoxique ou certains toxiques comme les métaux lourds. La chute des cheveux survient immédiatement ou après quelques semaines suivant le facteur déclenchant et ne pose aucun problème de diagnostic.⁷

Chez les enfants, le syndrome des cheveux anagènes caducs peut mimer une pelade.¹⁰ La cause exacte de cette alopecie n'est pas connue mais on suspecte une anomalie d'adhésion entre la cuticule de la tige capillaire et le follicule. Les cheveux sont très longs à pousser et lors d'une traction accidentelle, des mèches de cheveux peuvent être arrachées. La densité capillaire est amoindrie et les cheveux sont de longueur variable. L'alopecie peut être diffuse ou en plaques. Les cheveux sont fins, ternes, secs et difficilement coiffables. On peut le distinguer de la pelade par le test de traction qui est positif de façon diffuse et le trichogramme. Le trichogramme consiste à arracher plusieurs cheveux à divers endroits du crâne et à les examiner au microscope. On peut ainsi savoir si les cheveux sont en phase anagène ou en phase télogène. Dans ce type d'alopecie, on visualise presque 100% de cheveux anagènes, dépourvus de gaines à la racine et avec un aspect tordu du bulbe caractéristique.²⁴

Les autres types d'alopecies non cicatricielles posent généralement moins de problèmes de diagnostic (*Annexe 1-2*) :

- L'alopecie androgénétique a une topographie spécifique. Le test de traction est habituellement négatif.¹¹
- L'alopecie par traction est une alopecie traumatique par application de forces de tiraillement sur les cheveux. Sa topographie est habituellement bilatérale et symétrique. Ces traumatismes résultent de pratique de coiffures culturelles, sociales et cosmétiques.²⁵
- L'alopecie par appui est mise en évidence par l'histoire clinique (contexte post-op). Elle est due à une ischémie au niveau de zones d'appui prolongées.²⁶
- L'alopecie syphilitique dite « symptomatique » est associée à une lésion cutanée de syphilis secondaire située sur le cuir chevelu. L'alopecie syphilitique dite « essentielle » apparaît sur un scalp d'allure saine. Dans ce cas, elle peut être identifiée par son aspect en petites plaques partiellement dénudées, irrégulièrement distribuées et prédominant sur le pourtour du cuir chevelu. Plus rarement, il peut s'agir d'une alopecie de type diffuse. Le diagnostic est confirmé par une sérologie syphilitique.^{27,28}

Il existe des alopecies non cicatricielles où le scalp n'est pas sain comme la teigne, la fausse teigne amiantacée et la mucinose folliculaire. Elles ne posent aucun problème de diagnostic différentiel avec la pelade.⁷

Toute alopecie cicatricielle (c'est-à-dire définitive) débutante peut prêter à confusion avec la pelade. Elles peuvent être distinguées par leur aspect de scalp lisse, atrophique et sans orifice pileux, voire la notion d'inflammation préalable.¹⁰

Pathologies associées

La pelade est fréquemment associée à d'autres maladies auto-immunes chez les patients atteints et les membres de leur famille.⁷ En effet, une étude a montré que 56% des pelades sont associées à au moins un désordre atopique ou une autre maladie auto-immune, incluant la rhinite allergique, la dermatite atopique, l'asthme, un trouble thyroïdien, le psoriasis, le vitiligo, le lupus érythémateux, et autres.

44% de ces patients ont plus d'une maladie associée. Le nombre de ces associations serait en corrélation avec la durée de la pelade et également avec la sévérité de la pelade. En effet, les patients avec une pelade totale ou universelle ont un plus grand nombre de maladies associées que ceux avec une pelade en plaque.²⁹

La dysthyroïdie auto-immune est probablement l'association la plus fréquente, surtout chez les femmes, avec une incidence entre 8 et 28% chez les patients peladiques.³⁰ La présence d'atopie comme la rhinite allergique, la dermatite atopique et l'asthme est également très fréquente chez ces patients comparés à la population générale.²⁹ Le psoriasis, le vitiligo, l'arthrite rhumatoïde sont aussi souvent retrouvés dans les pelades avec une fréquence d'association supérieure à 1%.

Une étude plus ancienne avait mis en évidence une augmentation du risque de diabète de type I chez les membres de la famille des patients peladiques, alors que le risque chez le patient lui-même était plus faible que dans la population générale.³¹

Evolution de la maladie, Pronostics

La pelade est une maladie d'évolution imprévisible pour laquelle les traitements ont un impact minimal sur le pronostic à long terme.³² Généralement, les patients présentent plusieurs épisodes de perte et de repousse des cheveux durant leur vie.

La repousse peut être complète, partielle ou inexistante. Elle est complète en un an et sans traitement chez 50% des personnes atteintes. Cependant, environ 7 à 10% vont évoluer vers une forme chronique sévère de la pelade.¹¹

Certains facteurs sont de mauvais pronostics pour l'évolution générale de la maladie ou pour l'épisode en lui-même.¹⁰ En ce qui concerne l'épisode pour lequel les patients consultent, le facteur le plus négatif semble être l'étendue de la pelade (pelade en plaque extensive, totale ou universelle) ainsi qu'une topographie de type ophiasique.¹⁷ Une étude a d'ailleurs montré que 60% des pelades qui touchent moins de 40% de la surface du crâne repoussent intégralement, spontanément sans aucun traitement en six mois; 35% de celles qui touchent plus de 50% de la surface du crâne repoussent de façon cosmétiquement acceptable en six mois ; et seulement 15% des pelades décalvantes totales repoussent en partie ou en totalité, spontanément ou sous placebo après un an d'évolution.³³ Les chiffres vont dans le même sens dans une autre étude plus récente englobant des patients avec ou sans traitement. En effet, les pelades en plaques touchant moins de 25% du cuir chevelu ont évolué dans 70% des cas vers la repousse complète et dans seulement 5% des cas vers une pelade totale ou universelle. Celles touchant entre 25% et 50% du cuir chevelu ont évolué dans 45% des cas vers la repousse complète et, dans 20% des cas, vers une pelade totale ou universelle. D'un autre côté, seulement 4% des patients avec une pelade sévère touchant plus de 50% du cuir chevelu, y compris la pelade totale ou universelle, ont évolué vers la repousse complète. La grande majorité des pelades sévères avaient une tendance spontanée à s'aggraver ou à rester stable.³² La durée d'évolution de l'épisode est également un facteur négatif. Une chute à distance des plaques pour les pelades en plaques diminue également les chances de repousse rapide.³⁴ Enfin, des anomalies retrouvées au niveau des ongles sont également de mauvais pronostic. Elles sont en effet souvent associées aux pelades sévères comme la pelade totale ou universelle.¹⁵

Pour l'évolution générale de la maladie, c'est surtout un début à un jeune âge qui est le signe le plus péjoratif.¹⁰ Quand le début de la maladie a lieu dans l'enfance, l'évolution de la chute des cheveux est difficile à prédire ; mais une pelade modérée a tendance à progresser vers une pelade sévère. En effet, une étude a montré qu'environ 40% des enfants développent une pelade totale ou universelle à long terme après avoir présenté en premier lieu une pelade en plaque modérée.³² On a pu également remarquer que les pelades totales ou universelles sont associées à un

âge de début plus jeune que les pelades en plaques (29.4 vs 36.1 ans).³⁵ Ainsi, le pronostic à long terme d'une pelade ayant débutée dans l'enfance est moins bon qu'un début à l'âge adulte.³²

D'autres facteurs, plus discutés, sont également de mauvais pronostic, comme une histoire familiale positive de pelade, des antécédents d'atopie ou la présence d'autres maladies dysimmunitaires.^{11,34} Des études récentes ont mis en évidence une association marquée entre la sévérité de la pelade et la présence d'atopie notamment la dermatite atopique, les troubles thyroïdiens ou d'autres maladies auto-immunes.^{1,35,29} En effet, les pelades totales ou universelles sont plus souvent associées à une autre maladie auto-immune que les pelades en plaques.²⁹ Au contraire, un autre auteur a montré par exemple, que la présence d'auto-anticorps thyroïdiens n'a pas de corrélation clinique avec la sévérité de la pelade.³⁶ Une histoire familiale étendue de la pelade est également de mauvais pronostic. Environ 35% des patients avec une pelade totale ou universelle et une histoire familiale de pelade ont plus d'un membre de leur famille affecté comparé à 20% pour ceux ayant une pelade en plaque et une histoire familiale de pelade.²⁹

Chez les pelades très anciennes, le cuir chevelu peut devenir atrophique et ne plus contenir suffisamment de follicules pileux viables. Si le nombre de follicules est inférieur à $1/\text{mm}^2$ (20 à $30/\text{mm}^2$ chez un sujet normal à peau blanche) il est fort probable qu'une repousse cosmétique ne puisse plus être obtenue malgré tout traitement. Cela peut être estimé par deux biopsies au punch de 4 mm réalisées à deux endroits différents du cuir chevelu, pour analyse histologique avec décompte des follicules.³⁴

Histopathologie

Rappel sur la structure du cheveu et le cycle pilaire

Le cheveu est un filament constitué d'une protéine fibreuse et insoluble dans l'eau : la kératine. Celle-ci contient deux acides aminés riches en soufre : la méthionine et la cystine qui rendent le cheveu très résistant.

Il est formé de deux parties : la tige et la racine.

La tige est la partie visible du cheveu, dont la couleur est variable selon les individus. Cette tige est formée de cellules presque entièrement kératinisées, sans noyau et disposées en trois couches concentriques :

- Le canal médullaire qui est situé au centre et est constitué de moelle. Il forme un tunnel creux aux cellules très lâches.
- Le cortex qui est la partie la plus épaisse. Il est constitué de plusieurs couches de cellules kératinisées, riches en pigments, donnant la couleur au cheveu. Il assure la résistance et l'élasticité à la fibre capillaire.
- La cuticule ou l'écorce qui forme une protection imperméable en enveloppant le cortex de six à dix couches de cellules disposées en écailles, imbriquées comme les tuiles d'un toit.

La racine, située sous la peau, est la partie vivante du cheveu. Elle est implantée obliquement dans le cuir chevelu et est contenue dans un petit sac : le follicule pileux. Celui-ci est recouvert, dans le derme, de gaines épithéliales (interne et externe). Il comporte à son extrémité inférieure un renflement appelé « bulbe » où se trouve la zone matricielle, porteur à sa base d'un creux, la papille cutanée, dans lequel aboutissent plusieurs petits vaisseaux qui apportent les nutriments véhiculés par le sang et des fibres nerveuses.

La zone matricielle est constituée de kératinocytes et de mélanocytes qui se multiplient rapidement. Les kératinocytes sont les cellules qui synthétisent la kératine. Ainsi, elles durcissent pour constituer la tige pileuse puis meurent. Les mélanocytes sont les cellules qui produisent des mélanosomes, granules pigmentés riches en mélanine. Elles transmettent ces granules aux kératinocytes pour donner la couleur à la tige pileuse. Chaque mélanocyte fournit environ 40 kératinocytes en mélanine.

Proche de l'orifice d'où sort le cheveu, se trouve la glande sébacée qui permet la lubrification du cheveu. Enfin, le muscle arrecteur, inséré à la base du follicule pileux est responsable du phénomène d'horripilation déclenché par le froid, l'émotion ou la colère. (Fig. 23)

préparer pour la période de repos. Environ 3 % des cheveux se trouvent en même temps à ce stade pendant lequel le follicule rétrécit sensiblement.

- La phase télogène : c'est la phase de repos. Le cheveu ne pousse pas mais reste attaché à son follicule. A la fin de cette période de six à sept mois, l'ancien cheveu tombe sous la poussée d'un nouveau. Environ 12 % de la chevelure est en repos.

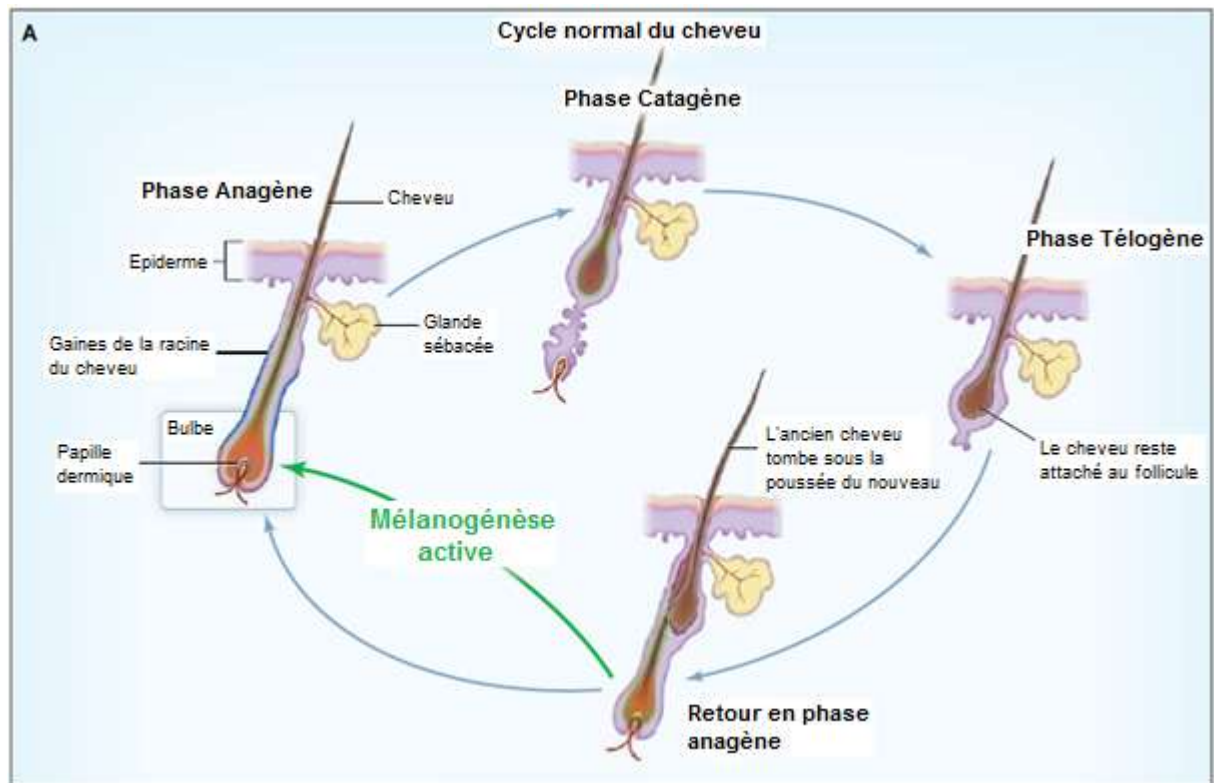


Figure 24. Cycle du cheveu normal. (116)

Il n'y a pas de synchronisation des phases entre les follicules qui sont indépendants. La chute physiologique est permanente et concerne 30 à 150 cheveux par jour mais elle est très variable d'un sujet à l'autre.³⁷

Histopathologie

Les caractéristiques histopathologiques de la pelade ne sont pas significativement affectées par le sexe, l'âge et la race du patient ou par le type, l'étendue et la durée

totale de la pelade.³⁸ L'apparence histologique dans cette pathologie dépend surtout du stade de l'épisode de pelade.³⁹

Dans la pelade, il y a un cycle anormal du cheveu. Les follicules en phase anagène entrent prématurément en phase télogène bien que certains survivent pendant un certain temps en phase anagène dystrophique.⁴⁰ (Fig. 25)

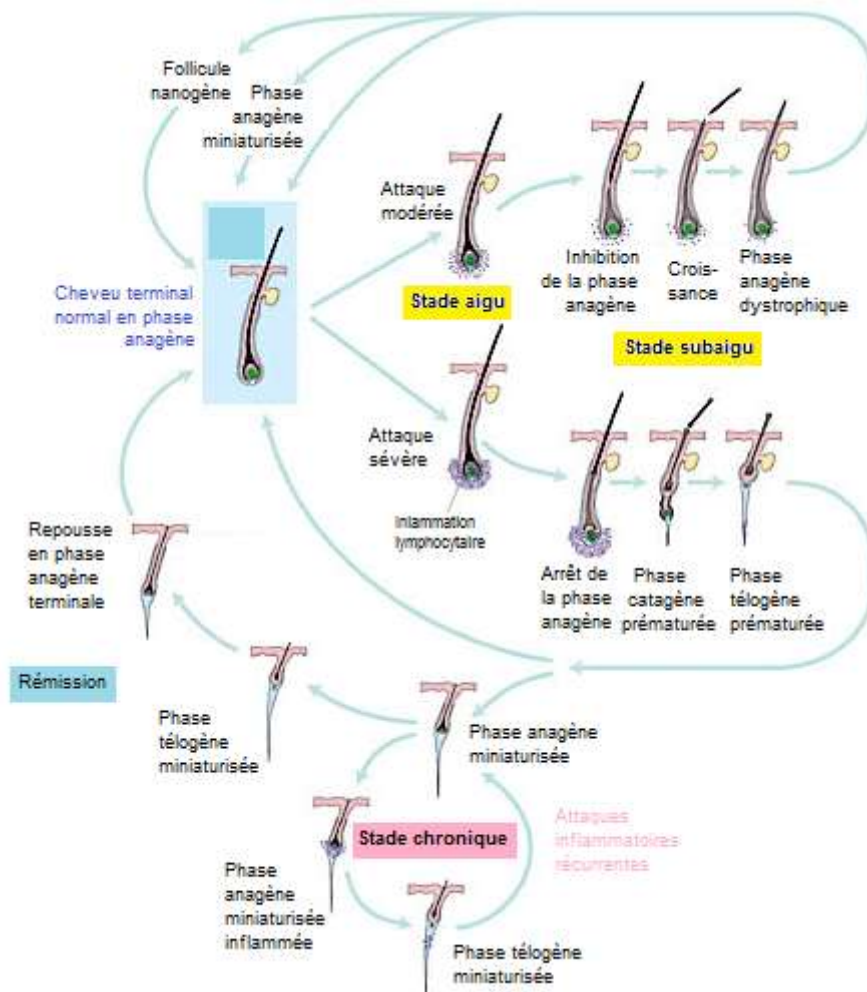


Figure 25. Le cycle du follicule pileux dans la pelade. (38)

Dans le stade aigu d'un épisode de pelade, le premier signe est la présence d'un infiltrat inflammatoire dans la région péribulbaire des cheveux terminaux,³⁸ notamment ceux en phase anagène.¹⁷ Cet infiltrat est surtout composé de lymphocytes T CD_4^+ et CD_8^+ avec un ratio CD_4^+/CD_8^+ qui augmente quand la maladie est active sur le plan clinique.⁴¹ On peut également y retrouver des mastocytes, des

cellules de Langherans et des éosinophiles.⁴² Des agrégations importantes de cellules NK « Natural Killer » CD56⁺/NKG2D⁺ sont aussi observées autour des follicules pileux en phase anagène dans la pelade alors que très peu de ces cellules sont présentes autour des follicules pileux normaux.⁴³ (Fig. 26) Cette inflammation peut entraîner des œdèmes, des apoptoses, des nécroses et l'arrivée de macrophages et de cellules géantes dans et autour des follicules pileux affectés.³⁸ Les gaines de la racine et la matrice du cheveu étant infiltrées, on peut observer une nécrose des kératinocytes et des problèmes de pigmentation (atteinte des mélanocytes).⁴⁴ La matrice produit ainsi un cheveu beaucoup moins résistant. Cette formation anormale du corps du cheveu est appelée tricholomacia. C'est le signe d'une pelade active.¹⁷ (Fig. 27)

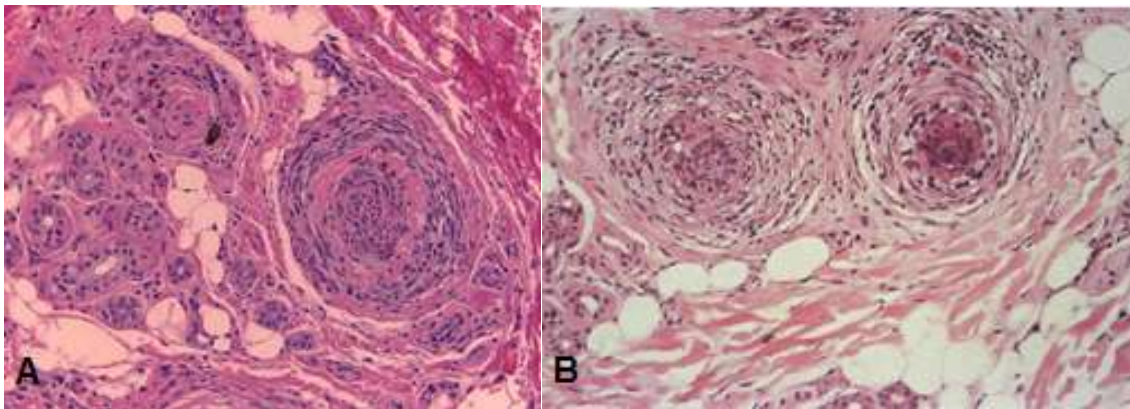


Figure 26. A.B.Infiltrat inflammatoire dans la région périlbulbaire. (Agrandissement x20) (17,24)

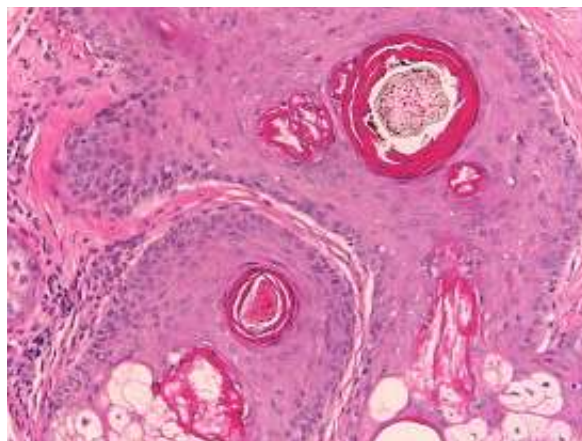


Figure 27. Formation anormale du corps du cheveu (trichomalacia) : signe de pelade active. (Agrandissement x20) (17)

L'inflammation a pour conséquence un arrêt anticipé de la phase anagène qui est suivi par la phase catagène.³⁸ (Fig. 28) Exposé à des traumatismes, le corps du

cheveu affaibli se rompt à la surface de la peau.⁴⁵ Puis, comme le follicule entre en phase télogène, le bout fracturé et élargi du cheveu va être expulsé, ce qui donne le typique cheveu en point d'exclamation.³⁸ Dans le stade subaigu de la maladie, le pourcentage de cheveux en phase catagène ou télogène va donc fortement augmenter et souvent dépasser les 50% du nombre total de follicules.¹⁷

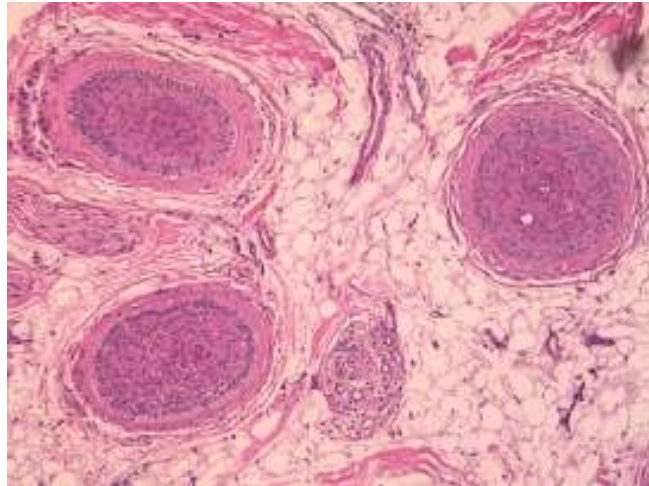


Figure 28. Phase catagène anticipée dans la pelade. (Agrandissement x20) (17)

Si l'inflammation initiale sur le cheveu terminal en phase anagène est moins importante, la phase anagène ne sera pas arrêtée. La matrice continuera à produire le cheveu mais celui-ci sera peu résistant. Il va également se rompre à la surface de la peau ou il va se rompre à l'intérieur du follicule pileux et le bout cassé va tomber en étant poussé par le cheveu qui continue à grandir. Un petit cheveu effilé et dystrophique va apparaître à la surface de la peau. Il sera en phase anagène dystrophique.⁴⁵

Dans le stade chronique d'un épisode de pelade, on peut voir une diminution du ratio cheveux terminaux/duvet. Il est de 1 :1 au lieu de 7 :1 habituellement. On peut également observer une miniaturisation des follicules pileux. (*Fig. 29*) En effet, à la fin de la phase télogène, un nouveau cheveu va pousser et si l'inflammation est toujours présente, le cheveu va être miniaturisé. Ce cheveu miniaturisé n'est pas apparent à la surface de la peau. Il peut faire plusieurs cycles dans cet état. A ce stade, l'infiltrat inflammatoire touche plutôt les bulbes des follicules miniaturisés

situés dans la papille dermique et non plus les follicules terminaux comme dans l'épisode initial.³⁸

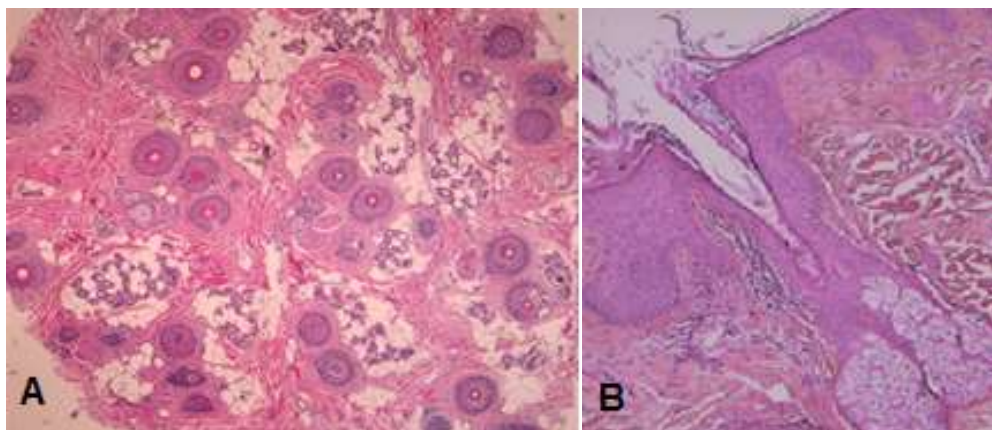


Figure 29. A. Follicules pileux miniaturisés : caractéristiques d'une pelade dans le stade chronique. (Agrandissement x4). (17)
B. Follicule pileux miniaturisé. Coupe verticale. Microscopie optique. (10)

Pour les cheveux en phase anagène dystrophique : si l'inflammation est toujours présente, ils peuvent, soit rester dans cet état, soit entrer en phase anagène miniaturisée, soit devenir des cheveux nanogènes.³⁸ Les cheveux nanogènes, que l'on trouve dans le derme moyen ou le derme supérieur, sont des cheveux minuscules à cycle rapide. Ils montrent des caractéristiques des cheveux anagènes, catagènes et télogènes. Ils peuvent contenir des débris de la gaine interne de la racine mais sont dépourvus du corps du cheveu. Ils sont également retrouvés dans le stade chronique de la maladie. (Fig. 30)

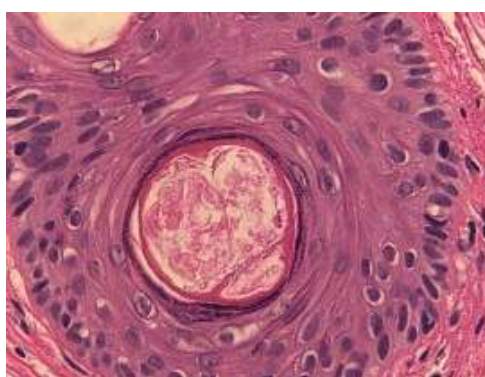


Figure 30. Follicule nanogène (agrandissement x60) (17)

Dans le stade de guérison, l'inflammation va fortement diminuer. Les cheveux miniaturisés et les cheveux nanogènes vont pouvoir redevenir normaux. Les cheveux

en phase anagène dystrophique vont éventuellement tomber avant de redevenir normaux.³⁸ Le pourcentage des cheveux en phase anagène va ainsi augmenter à nouveau avec une diminution parallèle des cheveux télogènes. Et le ratio cheveux terminaux/duvet va redevenir normal.¹⁷

La situation peut se compliquer par des épisodes récurrents. Les stades aigu, subaigu, chronique et de rémission peuvent alors être présents ensemble. On retrouve au même moment des caractéristiques des différents stades.³⁸

Le diagnostic peut être confiant, même quand l'infiltrat inflammatoire est absent, quand on se base sur une augmentation du nombre de cheveux télogènes dans le stade aigu et subaigu et sur une augmentation des cheveux miniaturisés dans les stades subaigu et chronique.³⁸

Pathogénèse

La pathogénèse de la pelade reste peu connue. Plusieurs facteurs entrent en jeu, ils ne peuvent être considérés comme responsables isolément, chacun pouvant jouer un rôle.¹⁰

L'activité auto-immune dans la pelade

La pelade est considérée par la plupart des auteurs comme une pathologie auto-immune. Des preuves indirectes, épidémiologiques et biologiques, appuient ce mécanisme étiologique.¹⁰

La présence de lymphocytes T inflammatoires autour et dans les follicules pileux affectés est en accord avec une théorie auto-immune. Une infiltration de cellules présentatrices de l'antigène comme les macrophages ou les cellules de Langherans a également été observée à ce niveau. Ceci est potentiellement cohérent avec une réponse contre un ou plusieurs auto-antigènes du follicule pileux.⁴⁶

Des auto-anticorps (Immunoglobulines G) circulants dirigés contre des antigènes des follicules pileux ont été mis en évidence chez tous les malades contre 44% des témoins.^{47,48} Ces auto-anticorps sont hétérogènes : ils ne sont pas spécifiques d'un antigène mais ciblent de multiples structures du follicule pileux en phase anagène.⁴⁹

Parallèlement, il a été mis en évidence dans la pelade, des augmentations de la fréquence d'auto-anticorps caractéristiques d'autres maladies auto-immunes comme les désordres thyroïdiens⁵⁰, le vitiligo⁵¹, le lupus érythémateux⁵², la maladie cœliaque⁵³... L'association de la pelade à d'autres pathologies dysimmunitaires est souvent retrouvée. Le mécanisme qui explique l'association n'est pas pleinement compris mais soutient l'idée du mécanisme auto-immun de la pelade d'après le concept de la « mosaïque de l'auto-immunité ».^{54,55}

On note également dans la pelade, une augmentation des marqueurs pro-inflammatoires. Des cytokines ont été détectées à des niveaux élevés lors de pelades actives, notamment les interleukines IL-1 β ⁵⁶ et IL-2⁵⁷ et l'interféron IFN- γ ⁵⁸. Une étude a montré l'effet, *in vitro*, d'IL-1 α , IL-1 β et TNF- α « tumour necrosis factor » sur la croissance d'une culture de follicules pileux. Ces trois cytokines induisent des changements morphologiques des follicules pileux conduisant à la formation de follicules pileux dystrophiques et une inhibition de leur croissance. Ces changements sont similaires à ceux reportés dans la pelade.⁵⁹ Une autre investigation a mis, en plus, en évidence l'effet inhibiteur de IL-1 α sur la croissance du cheveu et l'effet de l'antagoniste du récepteur de IL-1 qui prévient l'inhibition de la croissance des follicules pileux induite par IL-1. L'antagoniste seul n'a, cependant, aucun effet.⁶⁰ Toutes ces cytokines paraissent jouer un rôle fondamental dans la pathogénèse de cette maladie.⁶¹ D'autres cytokines ont aussi une expression accrue dans la pelade, comme l'IL-5 et l'IL-6.⁶²

Sur un cuir chevelu sain, le follicule pileux en phase anagène est un site de « privilège immunitaire ». Ce privilège immunitaire est caractérisé, entre autres, par une absence ou un très faible niveau d'expression du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) de classe I, ainsi que par la production locale d'agents immunosuppresseurs, comme α -MSH « melanocyte-stimulating hormone », TGF- β_1 « transforming growth factor » et IGF-1 « insulin like growth factor-1 ».^{63,64,65,66} Les molécules du CMH de classe I permettant la présentation des antigènes endogènes aux lymphocytes T CD $_8^+$, la création d'un milieu de « privilège immun » relatif rend peu probable une attaque immune d'un auto-antigène exprimé dans le follicule pileux

sain. En cas de pelade, il y aurait un effondrement du « privilège immunitaire ». L'expression du CMH de classe I est augmentée, ce qui favorise la reconnaissance de l'antigène folliculaire par les lymphocytes T CD_8^+ .⁶⁷ Bien que la fonction physiologique du privilège immunitaire ne soit pas encore évidente, on sait que plusieurs auto-antigènes associés avec la production de pigments sont hautement immunogènes (c'est ce que l'on voit dans le vitiligo). Ainsi, une théorie plausible pour la pelade est que les auto-antigènes associés à la mélanogénèse (et peut-être d'autres auto-antigènes retrouvés lors de la phase cible de la pelade c'est-à-dire la phase anagène du follicule pileux) attirent les cellules T CD_8^+ toujours présentes lorsque ces auto-antigènes ne sont plus protégés par le privilège immunitaire. Les molécules du CMH de classe II, responsables de la présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T CD_4^+ , sont également hautement exprimées dans les follicules pileux affectés par la pelade.¹⁷ Normalement, le CMH de classe II s'exprime uniquement sur les cellules présentatrices de l'antigène comme les macrophages et les cellules de Langerhans, contrairement au CMH de classe I qui s'exprime sur la plupart des cellules nucléées. Cependant, son expression est induite sur d'autres cellules nucléées lors de processus inflammatoire comme la pelade.⁶⁸

La régulation des molécules du CMH de classe I dans un follicule pileux sain entraîne, cependant, le risque que le follicule pileux soit attaqué par les cellules « natural killer » (NK) car les cellules NK sont prêtes à reconnaître et éliminer les cellules CMH classe I négative. Pour diminuer ce risque, les follicules pileux sains diminuent l'expression des ligands qui stimulent l'activation des récepteurs des cellules NK (NKG2D) et sécrètent des molécules qui inhibent les fonctions de ces cellules.⁴³ L'augmentation importante des cellules NK autour des follicules pileux en cas de pelade renforce l'hypothèse d'un effondrement du privilège immunitaire dans cette pathologie.

Enfin, l'effet des traitements immunomodulateurs (corticothérapie, immunothérapie de contact, immunosuppresseurs) semble, à son tour, appuyer cette théorie physiopathologique.

Les études fonctionnelles sur des modèles animaux appuient encore plus la notion d'auto-immunité de la pelade et fournissent des informations sur les mécanismes de développement de celle-ci.⁶⁹

Deux modèles résultant de croisement entre rongeurs de même souche ont été développés pour la recherche: les rats DEBR « Dundee Experimental Bald Rat » et les souris C3H/HeJ. Chez les souris C3H/HeJ, la pelade se développe après quatre mois chez les femelles et dix mois chez les mâles et affecte 20% de la colonie. Les femelles DEBR développent la pelade en cinq à huit mois, les mâles en sept à dix mois. Plus de 40% de la colonie seront affectés et la maladie touche préférentiellement les femelles par rapport aux mâles avec un ratio de 3 :1. Ces deux modèles de rongeurs expriment un phénotype de pelade avec des sites multifocaux de perte de poils, souvent avec une distribution géométrique.¹⁷ Histologiquement, la peau des souris et des rats montre une infiltration de lymphocytes T CD_4^+ et CD_8^+ , macrophages et de cellules dendritiques dans et autour des follicules pileux.⁷⁰

La pelade peut être transférée des souris affectées vers des souris saines avec presque 100% de réussite en utilisant une technique de greffe de la peau. (Fig. 31) Cette greffe induit une infiltration cellulaire du follicule pileux au stade anagène chez le bénéficiaire de la greffe, ce qui entraîne une inflammation. Cette infiltration progresse en quelques heures et commence plusieurs semaines avant le début de la chute des poils.⁷¹ (Fig. 32)



Figure 31. A.B.C. Souris C3H/HeJ avec une pelade induite par une greffe totale de peau d'une souris atteinte de pelade comparé à une souris contrôle qui a reçu une greffe de peau d'une souris C3H/HeJ normale, 20 semaines après les greffes de peau. (74)

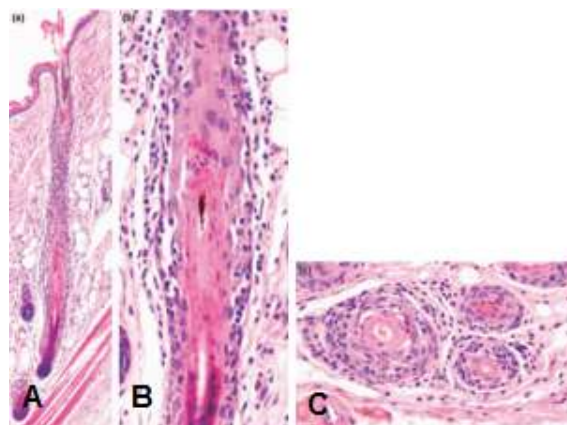


Figure 32. A. Caractéristique histologique des souris C3H/HeJ avec une pelade induite par une greffe de peau. Le follicule pileux anagène terminal est entouré et envahi par les lymphocytes. **B.** Une perturbation de la gaine de la racine est observée avec un grandissement plus grand des sections (horizontale et verticale) des follicules affectées. (74)

Quand la peau d'une souris affectée est greffée à une souris avec une sévère immunodéficiences : absence de lymphocytes T CD_4^+ et CD_8^+ , la repousse des poils est observée et il n'y a plus de perte de poils sur la peau de l'hôte.⁷¹ C'est une forte indication que ces lymphocytes sont directement impliqués dans les mécanismes de la perte des poils. De plus, des injections sous-cutanées, chez des souris normales, de sous-ensembles de cellules lymphocytaires isolés de souris affectées par la maladie montrent que ces cellules induisent la maladie. Les cellules CD_8^+ induisent rapidement des taches localisées sans poils. Les cellules CD_4^+ n'induisent pas de perte locale de poils mais elles induisent une activation du système immunitaire de l'hôte qui promouvoit la multiplication des taches de pelade après quelques semaines. Les cellules CD_8^+ seraient des modulateurs directs de la perte des poils alors que les cellules CD_4^+ joueraient un rôle classique d'aide dans le début de l'alopecie.⁷² Une autre étude conclut dans le même sens en utilisant la peau d'humain affectée par la pelade. Les cheveux ont repoussé sur la peau d'humain affectée par la pelade après la greffe à des souris immunodéficiences. En utilisant une méthode de transfert des cellules, la perte des cheveux peut être réintroduite en injectant des cellules CD_4^+ et CD_8^+ du patient dans la greffe de peau humaine (présente sur la souris), alors que l'injection de cellules CD_4^+ ou de CD_8^+ seules ne permet pas de reproduire une perte des cheveux similaire.⁷³

Tous ces modèles ont fortement aidé dans la compréhension de la pathogénèse de la pelade, dans le développement de nouveaux traitements et dans la compréhension des mécanismes par lesquels les traitements sont efficaces.⁷⁴

Rôle de la génétique

De nombreuses études épidémiologiques sur l'hérédité de la pelade indiquent la présence d'une composante génétique de cette maladie.⁷⁵ Une forte incidence de la pelade chez les parents du premier degré des individus affectés, est l'une des preuves les plus importantes. Une étude a été faite sur 348 individus fortement affectés par la pelade. Chez 7% d'entre eux, un des parents était affecté par la pelade. Parmi les enfants des patients, 3% ont développé une pelade. Sans tenir compte de l'âge des enfants, leur risque de développer une pelade au cours de leur vie a été calculé approximativement à 6%. Ce pourcentage est significativement plus

élevé que le risque de développer une pelade dans la population générale.⁷⁶ D'autres études ont reporté une forte histoire familiale avec des pourcentages plus ou moins importants.^{77,78,79} Cependant, comme l'hérédité est inférieure à 70%, les facteurs environnementaux doivent jouer un rôle important dans la pelade.⁷⁷

L'existence d'une composante génétique peut également être estimée grâce à des études sur des jumeaux, dans lesquelles le taux de concordance du phénotype de jumeaux monozygotes (qui ont exactement les mêmes informations génétiques) est comparé à celui de jumeaux dizygotes. Si le taux de concordance est plus important chez les jumeaux monozygotes, c'est une indication de l'influence de la génétique dans la maladie.⁷⁵ Dans une étude, onze couples de jumeaux monozygotes et trois couples de jumeaux dizygotes, où au moins un des deux jumeaux est affecté par la pelade, ont été identifiés. Parmi les jumeaux monozygotes, dans six des onze couples, tous les deux ont une pelade, soit un taux de concordance de 55%. Au contraire, le taux de concordance est de 0% chez les jumeaux dizygotes. Bien que cette étude ne respecte pas le ratio jumeaux monozygotes/dizygotes, et qu'elle est limitée par sa taille, le taux de concordance de 55% chez les jumeaux monozygotes est similaire aux taux reportés pour les diabètes de type I (47-55%) et pour le psoriasis (10-63%), qui ont une composante génétique. Il y a donc une origine génétique à la maladie mais il existe aussi un déclencheur environnemental sinon le taux de concordance des jumeaux monozygotes serait de 100%.⁸⁰

Plusieurs modèles génétiques pour la pelade ont été suggérés notamment le modèle classique de Mendel où l'hérédité est attribuée à un seul locus de gène dominant ou récessif. Cependant de nombreux arguments sont venus contredire ce modèle de transmission et appuyer l'idée que la pelade est une maladie polygénique complexe, c'est-à-dire qu'elle résulte de la contribution de différents allèles de plusieurs gènes interagissant entre eux et avec l'influence de l'environnement.⁷⁷

On a vu précédemment que la pelade est une maladie auto-immune. Comme les autres maladies auto-immunes, la pelade a très probablement un caractère polygénique où la susceptibilité à la maladie est dictée par plusieurs gènes majeurs et le phénotype est modifié par de nombreux gènes mineurs (secondaires).⁶⁸

Les gènes HLA « human leukocyte antigen » présents sur le chromosome 6 codent pour les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), qui sont importantes dans la présentation des antigènes et la reconnaissance par les cellules

immunitaires. Les antigènes du CMH de classe I sont codés par les gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C. Les antigènes du CMH de classe II sont codés par les gènes de la région HLA-D : HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR.⁶⁸

Dans la pelade, il y a une surexpression du CMH, comme dans d'autres maladies auto-immunes. Des études génétiques ont donc essayé de trouver un lien entre la pelade et les gènes HLA. Les premières investigations ont porté sur les gènes HLA de classe I.⁷⁸ Cependant, des résultats incohérents ont été trouvés. Plusieurs études ont reporté des associations statistiquement significatives⁶⁸ mais d'autres en ont trouvé aucune.⁸¹

De plus fortes et consistantes associations ont été établies entre la pelade et les gènes HLA de classe II : HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR.¹⁷ La plupart des études ont montré une augmentation de la fréquence des groupes sérologiques DR4, DR5 (DR11)^{82,83,84} et DQ3^{84,85,86} chez les patients atteints de pelade, suggérant qu'ils peuvent agir comme des facteurs de susceptibilité à la pelade.⁷⁸ L'allèle DQB1*03:01 (sous type de DQ3) est fortement associé avec les pelades sévères.^{85,87,88} Il y a aussi une forte association entre les pelades totales et universelles et les allèles DRB1*11:04 (sous type de DR11) et DRB1*04:01 (sous type de DR4). On les retrouve moins fréquemment dans les pelades modérées en plaques.^{85,88} D'autres études impliquent les allèles DQB1*03:02, DQB1*06:01, DQB1*06:03 et le groupe d'allèles DR6 dans la pelade.⁸³

Les gènes HLA font probablement partie d'un ensemble de nombreux gènes impliqués dans la pelade, mais les recherches menées dans d'autres régions du génome sont plus rares.⁶⁸ L'interleukine 1 (IL-1) est la première cytokine impliquée dans les réponses à médiation inflammatoires, et on a vu précédemment qu'elle avait probablement un rôle fondamental dans la pathogénèse de la pelade. Le groupe de gène de IL-1 sur le chromosome 2 inclut les gènes pour les protéines pro-inflammatoires IL-1, leurs récepteurs sur les membranes cellulaires, l'antagoniste anti-inflammatoire du récepteur à IL-1 (IL-1ra) et son homologue IL-1L1 dont la fonction est moins claire.⁷⁸ Une investigation a montré une association entre la pelade et l'allèle 2 de cinq allèles du gène IL-1RN (IL-1RN*2) qui code pour l'antagoniste du récepteur à IL-1 (IL-1ra). Les résultats montrent que l'allèle 2 (IL-1RN*2) était présent chez 24,1% des sujets contrôles contre 25,9% des individus avec une pelade en plaques, 36,1% de ceux avec une pelade totale et 47,2% de ceux avec une pelade universelle.⁸⁹ On a confirmé par la suite que l'homozygotie de

l'allèle rare de IL-1RN (IL-1RN*2) était significativement associée à la pelade et une nouvelle association impliquant le gène de l'antagoniste du récepteur à IL-1 (IL-1RN), de son homologue (IL-1L1) et la pelade a été démontrée. Le fait qu'un génotype combine trois copies de rares allèles aux loci de IL-1RN (+2018) et IL-1L1 (+4734) confère une augmentation du risque de pelade comparé à la présence d'un allèle rare soit au locus de IL-1RN, soit au locus de IL-1L1, suggérant une possible synergie entre les gènes IL-1RN et IL-1L1. Ce fait est plus important chez les patients avec une pelade totale ou universelle et ceux avec une pelade à début précoce. Ces découvertes ont suggéré que ces polymorphismes de IL-1RN et IL-1L1 prédisposent aux formes sévères de pelade.⁹⁰ Une étude n'a pas réussi à confirmer l'association des génotypes IL-1RN avec les pelades sévères.⁹¹ Cependant, elle portait sur un échantillon de patients trop faible pour être statistiquement significative.⁷⁸ D'autres investigations ont essayé de trouver une association entre les différentes allèles des gènes de l'IL-1 β (IL-1 β 1 et IL-1 β 2), de l'IL-1 α et la pelade mais les résultats n'allaient pas dans le même sens.^{92,93}

Comme IL-1, le TNF- α « tumor necrosis factor- α » a un effet inhibiteur potentiel sur la croissance des cheveux *in vitro*.⁵⁹ Le TNF- α est codé par un gène dans la région de l'HLA de classe III et on a montré que le polymorphisme de ce gène était fortement associé avec certaines maladies inflammatoires et auto-immunes.⁷⁸ Une investigation sur les polymorphismes du gène TNF- α a démontré une différence significative des génotypes de TNF- α entre les patients avec une pelade en plaques et ceux avec une pelade totale ou universelle. Cependant, il n'y a pas de différence entre le groupe des patients malades et le groupe contrôle.⁹⁴ Le rôle de TNF- α dans la pathogénèse de la pelade doit encore être exploré.

La fréquence de la pelade est augmentée chez les patients atteints de trisomie 21 avec 8,8% des sujets affectés. Cette maladie étant associée à une copie partielle ou totale du chromosome 21, certains gènes du chromosome 21 pourraient être impliqués dans sa survenue.⁷⁶ La protéine MxA, codée par le gène MX1 présent sur le chromosome 21, a été retrouvée fortement exprimée au niveau des follicules pileux anagènes endommagés chez les patients atteints de pelade mais pas dans les follicules pileux normaux. Une étude de cas a montré qu'il y aurait un lien entre ce gène MX1 et la pelade.⁹⁵ Il y a également une association forte de la pelade avec la polyendocrinopathie autosomique récessive. Environ 30% des malades en sont atteints.⁹⁶ Cette maladie est liée à une mutation du gène AIRE « Auto-immune

Regulator » connu comme le gène régulateur de l'auto-immunité et situé sur le chromosome 21. Le rôle du gène AIRE dans la pelade n'est, cependant, pas encore élucidé.⁷

D'autres études ont été menées pour tenter de trouver d'autres gènes impliqués dans la pelade.⁹⁷ Une large étude du génome a été réalisée sur des familles étendues avec de multiples patients atteints de pelade. Des intervalles sur les chromosomes 6, 10, 16, et 18 chez l'homme ont été identifiés comme des localisations potentielles à la susceptibilité de la pelade. Cette étude confirme davantage que la région HLA sur le chromosome 6 est associée à la pelade, mais montre également que d'autres gènes semblent être impliqués comme des gènes qui contrôlent l'activation et la régulation des cellules T. Une forte association avec la pelade a aussi été trouvée dans le groupe de gène de la protéine ULBP « UL-16 binding protein ». Cette protéine est un ligand du récepteur NKG2D, hautement exprimé sur les cellules NK et quelques cellules T. Sa fixation au récepteur permet l'activation de ces cellules. Des travaux antérieurs avaient montré qu'un autre ligand majeur de NKG2D : MICA « MHC class I polypeptide-related sequence A » est fortement augmenté dans les follicules pileux lésés de la pelade.⁹⁸

Tout ceci confère la preuve du caractère polygénique de la pelade. La participation de tous ces gènes, comme des gènes modifiant la susceptibilité de la maladie, est cohérente avec une pathogénèse auto-immune de la pelade.

Des investigations sur des modèles de souris C3H/HeJ ont également permis de mettre en évidence le caractère polygénique complexe de la pelade. Quatre intervalles (Alaa 1, 2, 3, 4) sur les chromosomes 17, 9, 8 et 15 respectivement de la souris ont été identifiés comme des régions du génome conférant la susceptibilité à la pelade. Des études ont identifié des intervalles spécifiques de la région HLA chez l'homme comparable avec ceux retrouvés dans la région Alaa1 de la souris. Ces résultats montrent la nécessité des études sur l'association de gènes et des études larges du génome chez les souris et les humains pour comprendre la nature complexe de la pelade.⁹⁹

Impact de l'environnement

Les facteurs environnementaux peuvent aussi contribuer au développement de la pelade. Les allèles spécifiques des gènes pourraient fournir un degré inné de susceptibilité à la pelade pour un individu mais les facteurs environnementaux détermineraient probablement le début réel, effectif, la configuration de la perte de cheveux et la sévérité de la maladie.⁴⁶ Cependant, les stimuli environnementaux exacts, nécessaire à l'expression de la pelade, doivent encore être déterminés. Plusieurs études ont essayé de trouver un agent infectieux, notamment le cytomégalovirus et l'Epstein-Barr virus, responsable du début de la maladie, mais aucune n'a été concluante.^{100,101} Les fluctuations hormonales, les vaccinations ont également été citées comme déclencheurs possible de la pelade.¹⁷

Les facteurs psychologiques sont souvent mis d'emblée en avant par le patient, son entourage, ou par le médecin comme la cause de l'alopecie,¹⁰ mais les études cliniques contrôlées n'ont pas été concluantes. Si un stress ou un événement de vie traumatique (deuil, séparation, perte) est parfois clairement noté dans les jours ou les semaines qui précèdent le déclenchement d'un premier épisode de pelade,^{102,103,104,105} ce phénomène reste statistiquement marginal puisque les études réalisées avec un groupe contrôle et utilisant des tests standardisés ne montrent aucune corrélation significative entre un événement stressant et un premier épisode.^{106,107} Au contraire, beaucoup d'études ont montré que les individus avec une pelade sont plus susceptibles de présenter de l'anxiété, une dépression ou de l'agressivité.^{104,106,108,109} Elles peuvent être parfois la conséquence de l'alopecie.¹⁰

Une étude sur les modèles de souris C3H/HeJ a montré une augmentation marquée de l'activité hypothalamo-hypophyso-surrénalienne (HHS) central et périphérique. Les souris affectées avaient une réponse de l'axe HHS significativement plus importante pour un stress psychologique aigu et un déficit dans la réponse à un stress psychologique constant, régulier. L'activité de l'axe HHS pourrait moduler la sévérité et la durée de la pelade.¹¹⁰

Impact neurologique

Le système nerveux est probablement fortement mis en cause dans la pelade car une dénervation peut induire la repousse de certains territoires mais peu d'études ont été réalisées sur le système nerveux dans la pelade.¹¹¹

Les neurotrophines sont une famille de protéines structurales et fonctionnelles qui sont essentielles pour le développement et la maintenance d'une innervation cutanée. Elles réalisent également de nombreuses fonctions non-neurotrophiques dans la peau incluant la régulation de la prolifération et de l'apoptose de cellules épidermiques, et le contrôle de la mélanogénèse. Des données expérimentales suggèrent que les neurotrophines peuvent réguler l'activité cyclique des follicules pileux et les fonctions des cellules immunitaires des infiltrats inflammatoires.¹¹² Certaines d'entre elles, telle que la substance P et la CGRP « calcitonin-gene-related protein », sécrétées par les fibres innervant les follicules pourraient jouer un rôle important dans la physiopathologie de la pelade, par leur action directe sur les kératinocytes ou sur l'infiltrat inflammatoire périfolliculaire (lymphocytes T, macrophages et mastocytes).⁷

La substance P influence les fonctions immunitaires par l'intermédiaire de son récepteur neurokinin-1 (NK-1R). Dans la pelade, NK-1R est exprimé sur les lymphocytes T CD₈⁺ et dans les macrophages, ce qui permettrait leur stimulation par la substance P. De plus, la substance P favorise le passage du follicule pileux en phase catagène. Des études ont montré que, dans la phase aiguë d'un épisode de pelade, les follicules au centre des plaques de pelade étaient richement innervés par les fibres libérant la substance P. Alors que dans la phase progressive de pelade et dans le stade chronique, le nombre de ces nerfs et les niveaux de substance P dans la peau étaient diminués et l'expression de l'enzyme dégradant la substance P (Neutral endopeptidase : NEP) était augmentée. Ces données suggèrent que la substance P, NEP et NK-1R servent de régulateurs importants dans la modulation des réponses inflammatoires dans la pelade.^{113,114}

Le taux de CRPG est diminué au niveau des follicules pileux atteints de pelade et dans le sérum des patients atteints de pelade totale. La CRPG étant un puissant vasodilatateur, la diminution de son taux entraîne un bas niveau de circulation sanguine au niveau des plaques de pelade, qui pourrait favoriser la perte des cheveux. De plus, la CRPG induit une tolérance immunitaire en inhibant la

présentation d'antigène par les cellules de Langherans, et la diminution des taux de CRPG dans le follicule pourrait favoriser les mécanismes immunitaires dans la pelade.¹¹⁵

Cette voie de recherche pourrait contribuer à expliquer le lien entre la pelade et les facteurs déclenchant psychotraumatiques.⁷

Hypothèse sur le développement de la pelade

Comme nous l'avons vu précédemment, l'environnement de signalisation spécial des follicules pileux normaux supprime l'expression des molécules du CMH de classe I présentant les auto-antigènes sur l'épithélium folliculaire et crée un milieu d'inhibition pour l'immunité. C'est le « privilège immun » du follicule pileux. Il a été émis comme hypothèse que la pelade se produit dans des follicules pileux précédemment sains où il y a un effondrement du « privilège immun ». En effet, une forte diminution des facteurs immunosuppresseurs comme α -MSH, TGF- β_1 , CGRP a été détectée chez les personnes atteintes de pelade. La perte de ces facteurs pourrait être déclenchée par certains stimuli environnementaux comme un stress psycho émotionnel, un traumatisme ou une infection chez des personnes génétiquement prédisposées. Il en résulte une augmentation de la production de l'interféron- γ et de la libération de la substance P. Ces signaux pro-inflammatoires, connus pour augmenter l'expression du CMH de classe I dans l'épithélium des follicules pileux humains, permettent l'exposition des auto-antigènes des follicules, précédemment séquestrés, aux cellules T CD $_8^+$. Si les patients ont des cellules T CD $_8^+$ auto-réactives préexistantes qui peuvent reconnaître ces peptides présentés par le CMH de classe I et si ces cellules reçoivent des signaux de co-stimulations appropriés et l'aide d'autres cellules comme les cellules T CD $_4^+$ et les mastocytes, l'attaque immune du follicule pileux peut se produire. Comme seuls les follicules pileux en phase anagène sont attaqués, les auto-antigènes en question doivent être générés et présentés seulement durant cette phase. C'est le cas des peptides associés à la mélanogénèse, qui sont d'ailleurs hautement immunogènes.

De plus, les mécanismes physiologiques inhibant l'immunité qui sont normalement en place pour éviter l'attaque des cellules NK sur les follicules pileux sains sont également effondrés dans la pelade. Bien que très peu de cellules NK soient

observées autour des follicules pileux sains, les follicules pileux lésés montrent des agrégats importants de cellules NK NKG2D+ et CD6+. De plus, on trouve une expression excessive des agonistes qui stimulent le récepteur NKG2D des cellules NK : les ligands ULBP3 périfolliculaire et MICA intra folliculaire. La stimulation des cellules NK par ces ligands entraîne la libération de l'interféron- γ , qui facilite l'effondrement du « privilège immun ». ¹¹⁶ (Fig.33)

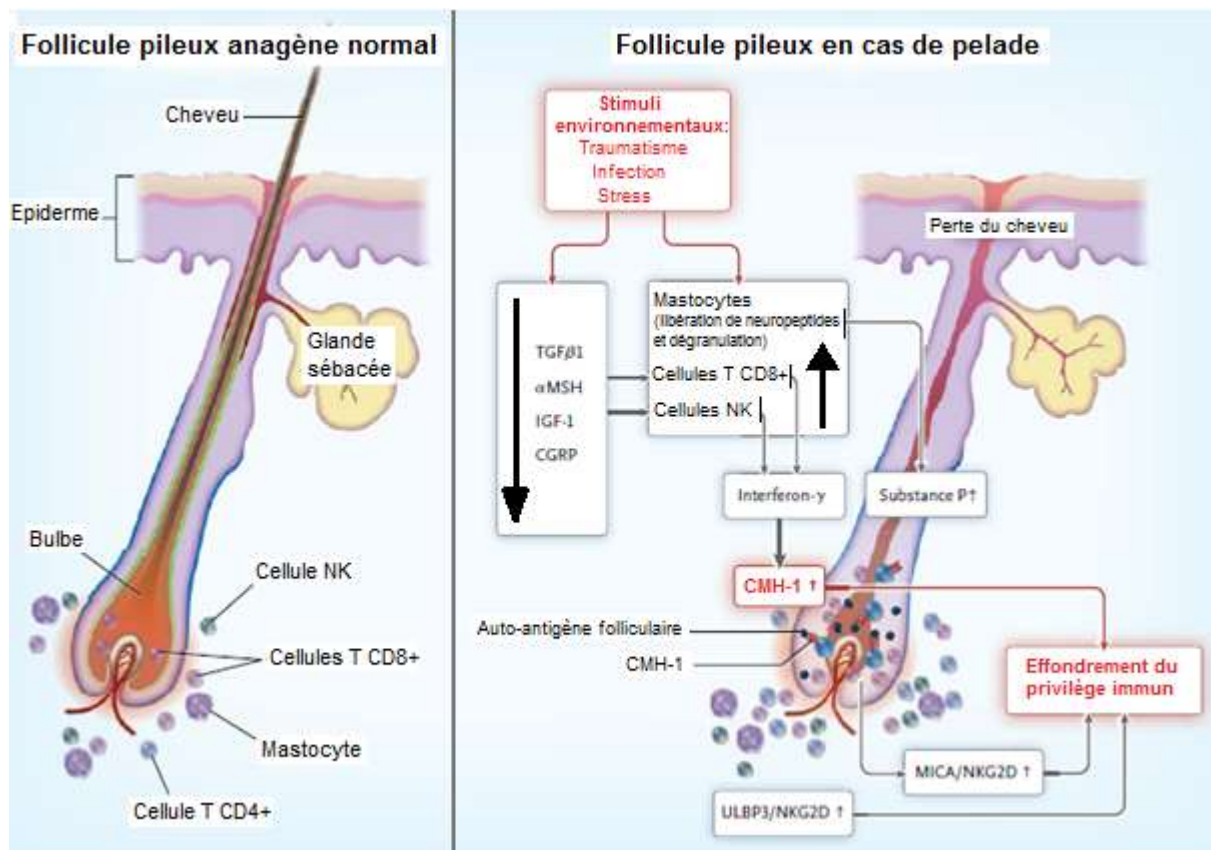


Figure 33. Théorie de l'effondrement du privilège immun dans la pelade. (116)

PARTIE II : LES TRAITEMENTS

De nombreux agents thérapeutiques ont été décrits pour le traitement de la pelade cependant aucun n'est préventif ou curatif.¹¹⁷ Plusieurs traitements peuvent induire la repousse des cheveux dans la pelade ou supprimer l'activité de la pelade mais il n'existe pas de traitement actif sur l'évolution générale de la pathologie, ce qui incite à toujours mettre en balance bénéfice et risque, notamment sur le long terme.¹¹⁸

L'évaluation de l'efficacité d'un traitement de la pelade est particulièrement difficile compte tenu de son évolution imprévisible avec une fréquence élevée de repousse spontanée. Les études doivent donc être rigoureuses et respecter plusieurs critères pour apporter une réponse conclusive. Selon les règles de l'*Evidence Based Medicine (EBM)*, une étude doit être randomisée en double aveugle, doit comparer l'efficacité du traitement à un placebo et doit inclure un grand nombre de patients pour prétendre à un résultat statistiquement significatif. Cependant, pour les traitements topiques, les résultats les plus fiables sont obtenus en traitant les patients que d'un côté du crâne. Cela permet d'exclure les rémissions spontanées. Seuls les patients avec une repousse significative sur le côté traité sont considérés comme répondeurs.¹¹⁹ Dans le but d'augmenter la fiabilité, l'objectivité et la comparabilité des essais cliniques sur la pelade, un guide de conduite pour les investigations a été recommandé par un groupe d'investigateurs et de cliniciens expérimentés dans les essais cliniques et/ou les soins cliniques des patients avec une pelade.¹²⁰

Peu d'essais randomisés, en double aveugle et versus placebo ont été réalisés pour le traitement de la pelade. La prise en charge de la pelade est donc basée sur les meilleures preuves disponibles, afin de trouver une thérapeutique adaptée au patient, au type d'épisode et à son évolutivité.¹¹⁷

Les études les plus fiables sont celles qui incluent des patients avec des pelades de moins bon pronostic, chez lesquels une repousse spontanée est moins attendue, c'est-à-dire les pelades totales, universelles ou les pelades en plaques étendues, avec une durée d'évolution supérieure à trois mois.¹¹⁷ Cependant, l'échec d'un traitement dans une pelade sévère ne doit pas exclure l'efficacité dans une pelade modérée.¹¹⁸

Un traitement doit être jugé efficace si la repousse des cheveux sur l'aire traitée est significative et cosmétiquement acceptable, car une repousse partielle n'apporte pas de bénéfice au patient. Enfin, la pelade étant une maladie qui peut persister de nombreuses années ou même à vie, les traitements doivent être appropriés pour des traitements au long cours, c'est-à-dire qu'ils doivent pouvoir être poursuivis pendant une longue période sans effets indésirables majeurs.¹¹⁹

Les traitements de 1^{ère} intention

Les corticoïdes

Les corticoïdes ont un effet inhibiteur puissant sur l'activation lymphocytaire et pourraient représenter, par ce biais, un traitement efficace de la pelade. Les corticoïdes agiraient également en diminuant la production et/ou la sécrétion d'IL-1 et d'IL-2.

Injections intralésionnelles de corticoïdes

Bien que les injections intralésionnelles de corticoïdes soient utilisées depuis plus de 50 ans dans le traitement de la pelade, il n'y a pas de publication sur des essais contrôlés et randomisés.¹¹⁷ Une étude a montré une repousse des cheveux après douze semaines chez 61% des patients atteints de pelade traités par des injections d'acétonide de triamcinolone (KENACORT RETARD®) (une toutes les trois semaines) contre 7% des patients contrôles ayant reçu des injections de solutions salines. (Fig. 34) Les résultats sont moins favorables dans les pelades totales que dans les pelades localisées.¹²¹ Une autre étude a montré des taux de réponses de 64% sur les sites traités par des injections sous-cutanées d'acétonide de triamcinolone et de 97% sur les sites traités par un dérivé moins soluble : l'hexacétonide de triamcinolone (HEXATRIONE®). L'effet d'une injection unique persistait pendant au moins neuf mois.¹²² Dans une étude plus récente faite en Arabie Saoudite, 62% des patients ont eu une repousse complète avec des injections mensuelles d'acétonide de triamcinolone. La repousse était obtenue

préférentiellement chez les patients avec peu de lésions (moins de cinq plaques), lésions récentes (moins de un mois) et de faible diamètre (moins de 3 cm).¹²³



Figure 34. A. Injections de corticoïdes. **B.** Après 7 semaines. Repousse des cheveux en touffes. (10)

Pour les patients adultes avec une pelade touchant moins de 50% du cuir chevelu, les injections intralésionnelles de corticoïdes sont considérées comme la première ligne de thérapie. Il est impossible, en pratique, de traiter tout le scalp avec des injections de corticoïdes.¹¹⁹ C'est surtout l'acétonide de triamcinolone qui est employé, dilué selon la topographie à des concentrations comprises entre 5 et 10 mg/ml,³⁴ à raison de 0,1 ml par cm² et sans dépasser un volume de 3 ml en une fois sur l'ensemble du scalp.^{7,44} Pour les sourcils et le visage, des concentrations de 2,5 mg/ml peuvent être utilisés sans dépasser 0,5 ml pour chaque sourcil.

Une anesthésie cutanée peut être éventuellement appliquée 30 à 60 minutes avant le traitement pour diminuer la douleur aux points d'injections.¹¹⁷ L'atrophie cutanée, généralement réversible en quelques mois, est l'effet indésirable principal. Cela peut être prévenu par l'utilisation de volume de produit plus faible, par une diminution du nombre d'injections par site et en évitant les injections trop superficielles.⁴⁴ Un risque de cataracte et de glaucome a été reporté de façon exceptionnelle pour les injections à proximité de l'œil, dans le traitement des sourcils.⁷

S'il n'y a pas d'amélioration après six mois de traitement, les injections de corticoïdes peuvent être stoppées. Une raison possible du manque de réponse chez certains patients est le faible niveau d'expression de la thioredoxine oxydase (TR), enzyme qui « active » le récepteur aux glucocorticoïdes (GCR).¹²⁴

Corticoïdes topiques

Les corticoïdes topiques, utilisés sous différentes formes (crème, pommade ou lotion), sont fréquemment utilisés dans le traitement de la pelade.¹¹⁸ Cependant, leur efficacité dans cette dermatose est contestée.

Deux études réalisées dans les années 1970 ont suggéré l'efficacité d'un dermocorticoïde fort contre placebo, mais ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études.⁷ Dans un essai plus récent et de meilleure qualité : essai randomisé, en double aveugle, versus placebo, utilisant la crème à 0,25% de désximétasone (elle n'est plus commercialisée), les taux de repousse complète dans le groupe ayant reçu le principe actif et le placebo étaient, respectivement, de 57,7% et 39,3%. Bien qu'il y ait eu une tendance vers plus de repousse dans le groupe traité, le taux de repousse complète n'était pas statistiquement significatif comparé au groupe placebo.¹²⁵

L'échec des dermocorticoïdes pourrait être lié à un défaut de pénétration des principes actifs jusqu'au bulbe du cheveu.¹¹⁹ L'application d'un dermocorticoïde sous occlusion donne de meilleurs résultats. En effet, dans une étude traitant 28 patients avec une pelade totale ou universelle par une application unilatérale d'une pommade à 0.05% de propionate de clobétasol (DERMOVAL®) sous occlusion, environ 30% des patients ont eu une repousse quasi complète du côté traité au bout de six à quatorze semaines. Bien que seulement 17,8% des patients aient eu un bénéfice à long terme, les résultats ont été obtenus chez des patients avec des formes sévères, réfractaires de la maladie, ce qui montre l'efficacité de ce traitement.¹²⁶ (Fig. 35) La formulation des corticoïdes en mousse, maintenant disponible dans certains pays mais pas encore disponible en France, a également pour objectif d'améliorer la pénétration.⁷ La mousse de valérate de bétaméthasone a été comparée à la lotion de dipropionate de bétaméthasone (DIPROSONE®). Après vingt semaines de traitement, un taux de repousse supérieur à 55% a été observé chez 61% des patients traités par mousse contre 27% des patients traités par lotion. Bien que l'étude ait été réalisée pour les pelades légères à modérées (moins 25% du scalp atteint), donc avec un espoir de repousse spontanée élevée, on note tout de même une différence entre les deux groupes.¹²⁷ La mousse de propionate de clobétasol a, quant à elle, été comparée à une mousse placebo dans une étude randomisée, double-aveugle où un seul côté du scalp était traité. Au bout de douze semaines, une repousse plus importante a été obtenue sur 89% des côtés traités à la mousse de

clobétasol contre 11% des côtés traités par la mousse placebo. Sur les sites traités par clobétasol, un taux de repousse de plus de 50% a été observé chez sept patients et trois ont eu plus de 75% de repousse alors que sur les sites placebo, seulement un patient a eu une repousse de plus de 50%.¹²⁸ Il faudrait d'autres études pour pouvoir appuyer ces résultats.



Figure 35. Repousse unilatérale après application de corticoïdes topiques d'un côté du scalp. (10)

La folliculite du cuir chevelu, réversible à l'arrêt du traitement, est l'effet indésirable le plus fréquemment reporté.^{118,128} Compte tenu du faible niveau de risque, les dermocorticoïdes restent un traitement de choix chez les enfants et dans les pelades mineures.¹¹⁷

Le minoxidil

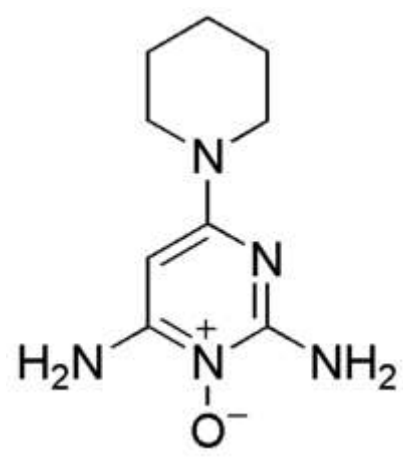


Figure 36. Structure chimique du minoxidil (270)

Le minoxidil (*Fig. 36*) est un agent vasodilatateur, initialement développé comme médicament antihypertenseur à prendre par voie orale. Son effet indésirable : l'hypertrichose a conduit à l'utiliser sous forme topique comme traitement dans différentes formes d'alopécies.¹²⁹

Bien qu'il soit utilisé depuis plusieurs années dans le traitement de la pelade, son mécanisme d'action n'est pas entièrement compris. Plusieurs mécanismes d'actions ont été proposés incluant l'augmentation du flux sanguin local,¹³⁰ l'angiogénèse par stimulation de l'expression du VEGF « Vascular Endothelial Growth Factor »,¹³¹ et l'intensification de la prolifération cellulaire permettant la progression rapide vers la phase anagène.¹³² Certaines données font penser que l'effet du minoxidil sur la stimulation de la croissance des cheveux est également dû à l'ouverture des canaux potassiques mais cela est difficile à prouver et reste encore à clarifier.^{133,134} Plusieurs études ont suggéré que le minoxidil aurait aussi un effet suppresseur du phénomène immunologique par inhibition de la migration lymphocytaire au niveau des follicules pileux.^{135,136} Cependant, une étude ayant réalisé des biopsies sur des patients traités au minoxidil, n'a trouvé aucune différence dans l'inflammation périlbulbaire avant, pendant et après le traitement.¹³⁷ Et une autre étude a montré que la diminution de l'infiltrat lymphocytaire périfolliculaire chez les patients ayant répondu par une repousse cosmétiquement acceptable au minoxidil 5% n'est pas attribuable à l'effet du minoxidil.¹³⁸

L'efficacité du minoxidil est fortement controversée. Quelques auteurs ont réussi à montrer une repousse des cheveux chez des patients avec une pelade traitée avec du minoxidil. Cependant, la repousse des cheveux était rarement cosmétiquement acceptable. En effet, un essai en double aveugle comparant le minoxidil topique 3%, appliqué d'un côté du scalp, au placebo dans des pelades extensives, a obtenu une repousse des cheveux dans 63,6% des cas dans le groupe traité et dans 35,7% des cas dans le groupe placebo. Mais, une repousse des cheveux acceptable d'un point de vue cosmétique a été observée chez seulement 27,3% des patients traités par minoxidil.¹³⁹ De même, dans une autre étude, bien que le nombre de répondeurs dans le groupe minoxidil ait été statistiquement plus élevé que dans le groupe placebo, un cas seulement a eu une repousse cosmétiquement acceptable.¹⁴⁰

De meilleurs résultats ont été obtenus quand des concentrations plus élevées de minoxidil étaient utilisées suggérant une efficacité dose-dépendante. Une étude utilisant du minoxidil à 5% a obtenu 85% de repousse des cheveux terminaux chez

des patients avec une pelade sévère après 48 à 60 semaines de traitement. Ces données ont été comparées à une étude antérieure utilisant du minoxidil à 1%. Le pourcentage de réponse et la qualité de la repousse étaient statistiquement plus élevés avec le minoxidil à 5%. Cependant, les repousses restent, dans la majorité des cas, non acceptables d'un point de vue cosmétique.¹⁴¹ Dans une autre étude comparative, 38% des patients ont eu une repousse des cheveux avec le minoxidil à 1% contre 81% de ceux traités avec le minoxidil à 5%. L'occlusion de l'aire traitée permettrait aussi d'obtenir une meilleure repousse.

Les non-répondeurs étaient retrouvés parmi ceux qui ont une perte de cheveux plus étendue.¹⁴² Cette constatation a été confirmée par d'autres investigations : chez des patients traités au minoxidil 3%, aucune repousse n'a été observée chez ceux ayant 100% de perte des cheveux alors que 45% de ceux ayant moins de 100% de perte ont eu une repousse acceptable.¹⁴³ De même, une meilleure réponse au minoxidil 1% a été obtenue chez les patients avec une pelade en plaques par rapport à ceux ayant une pelade totale ou universelle.¹⁴⁴ Une étude faite uniquement chez des patients avec une pelade sévère et chronique a conclu que le minoxidil était inefficace dans le traitement de ce type de pelade.¹⁴⁵

En pratique, le minoxidil est principalement utilisé comme adjuvant de traitement à une thérapie conventionnelle.¹¹⁷ Le minoxidil 5% a été étudié en combinaison avec l'anthraline 0,5% chez des patients avec une pelade sévère récalcitrante au minoxidil ou à l'anthraline seuls. 11% de ces patients ont eu une repousse cosmétiquement acceptable. La combinaison de ces thérapies aurait un effet synergique dans la pelade.¹⁴⁶ Et, l'utilisation du minoxidil 2% après un traitement efficace à la prednisone (CORTANCYL®) semblerait limiter la rechute des cheveux post-corticoïdes.¹⁴⁷

En règle générale, le minoxidil est un traitement bien toléré. Dans la plupart des études, l'absorption systémique étant minimale, aucun effet secondaire sur les constantes vitales n'a été reporté.^{130,141,143,148} Une irritation locale modérée peut se produire.^{137,142} L'effet indésirable le plus gênant et le plus fréquemment retrouvé est l'hypertrichose au niveau du visage.¹⁴³ (Fig. 37)



Figure 37. Exemple de l'effet indésirable le plus gênant et le plus fréquemment retrouvé sous traitement par minoxidil : l'hypertrichose au niveau du visage. (119)

L'anthraline (dioxyantranol ou cignoline)

L'anthraline, ou cignoline ou dithranol ou dioxyantranol, est le 1,8-dihydroxy-9-anthrone (*Fig. 38*) ; elle ne diffère du dioxyantranol que par la position du groupe hydroxy. Elle se présente sous la forme d'une poudre jaune, soluble dans les solvants organiques.²⁷¹

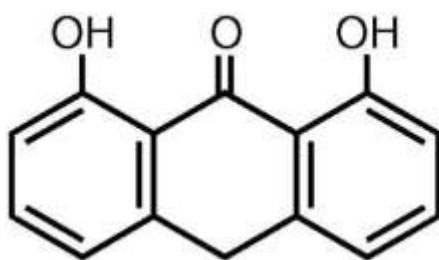


Figure 38. Structure chimique du 1,8-dihydroxy-9-anthrone. (271)

Le mécanisme d'action de l'anthraline n'est pas encore très clair mais il a été mis en évidence que l'anthraline inhibe la réplication de l'ADN (Acide Désoxyribonucléique). Des études sur les souris ont également montré une diminution de l'expression du TNF- α et du TNF- β dans les régions de peau traitées par anthraline en comparaison aux régions non traitées.¹⁴⁹ L'anthraline aurait donc un effet immunosuppresseur par

diminution de la production de certaines cytokines. Ce produit est très efficace dans le traitement du psoriasis.

Une repousse cosmétiquement acceptable a été reportée chez 25% des 68 patients ayant une pelade sévère traités par une crème à 0,5-1% d'anthraline dans une étude contrôlée.¹⁵⁰ Une étude non contrôlée a reporté un taux de repousse de 75% chez les patients avec des taches de pelade et de 25% chez les patients avec une pelade totale.¹¹⁷ Une repousse complète a été observée chez 56% des patients peladiques traités par de l'anthraline à 0,5% dans un essai comparant l'efficacité de l'anthraline à l'acide azélaïque.¹⁵¹ D'autres études ont montré de moins bons résultats.¹¹⁷

La procédure d'utilisation de l'anthraline est la suivante : dans un premier temps, une crème à 0,5% ou 1% d'anthraline est appliquée quotidiennement sur les lésions, à l'aide d'un gant protecteur, avec un temps de contact court de quinze à trente minutes puis elle est rincée. Le temps de contact est augmenté graduellement toutes les deux semaines jusqu'à un temps de contact de une heure ou jusqu'à ce qu'un érythème et un prurit de bas grade se développe.⁴⁴ Pour être efficace dans le traitement de la pelade, l'anthraline doit produire une dermatite de contact irritative modérée mais qui doit rester significative.¹⁵² S'il n'existe aucune réaction, la concentration d'anthraline peut être augmentée à 2, voire 3%.^{7,10} Une fois la dermatite obtenue, le traitement est poursuivi pendant trois à six mois.⁴⁴ S'il n'y a pas d'amélioration au bout de trois mois, le traitement ne sera jamais efficace et peut être arrêté.

Les effets secondaires de l'anthraline incluent une folliculite, une lymphadénopathie locale, une coloration de la peau et des vêtements, un prurit ou un érythème sévère (ils doivent seulement être modérés).¹¹⁷ Comparé à d'autres traitements topiques disponibles actuellement, le traitement à l'anthraline semble une option thérapeutique raisonnable mais compte tenu du faible nombre de preuves, des études complémentaires semblent nécessaires.^{150,151} Actuellement, il est utilisé comme traitement alternatif.¹¹⁷

En France, il n'existe actuellement qu'une spécialité, ANAXERYL[®], commercialisée en pommade à 0,35% d'anthraline et se prêtant peu au traitement minute. Les dermatologues qui utilisent l'anthraline doivent donc formuler des préparations magistrales.

L'immunothérapie de contact

L'immunothérapie de contact peut être définie comme l'induction et le maintien d'une dermite de contact par l'application d'allergènes de contact sur la peau affectée dans un but thérapeutique.¹⁵³

La pelade est traitée avec les sensibilisateurs de contact depuis plus de trente ans. Le Dinitrochlorobenzène (DNCB) a été le premier sensibilisateur utilisé.¹⁵⁴ Au début de son histoire thérapeutique, on a trouvé qu'il avait des effets mutagènes par le test d'Ames. Le DNCB a donc été abandonné comme traitement de choix bien qu'il y ait beaucoup de controverse autour de l'application clinique du test d'Ames.¹⁵⁵ Les allergènes de contact utilisés aujourd'hui dans le traitement de cette maladie sont l'acide squarique dibutylester (SADBE) et la diphénylcyclopropénone ou diphencyprone (DPCP ou DCP). La DCP (*Fig. 39*) est plus souvent utilisée que le SADBE du fait de sa plus grande stabilité dans l'acétone.¹⁵⁶

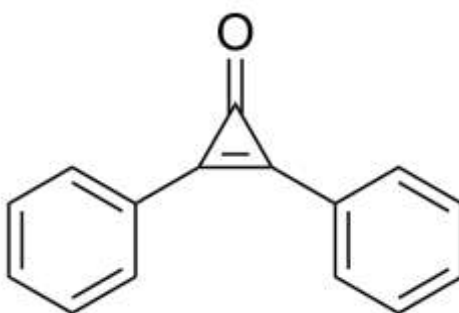


Figure 39. Structure chimique du diphénylcyclopropénone. (270)

Beaucoup de théories ont été suggérées pour le mécanisme d'action des sensibilisateurs topiques. Le phénomène de compétition antigénique a d'abord été proposé comme concept thérapeutique : par l'application de l'agent sensibilisant, un second antigène est introduit au niveau du cuir chevelu. Des lymphocytes T et des macrophages se dirigent vers cet antigène, ce qui induit la dermite de contact. Cet infiltrat cellulaire supprimerait de façon non spécifique la réponse lymphocytaire T médiée contre l'antigène ou les antigènes encore non identifiés présents au niveau du follicule pileux.¹⁵⁷ Le changement dans le ratio péribulbaire des lymphocytes (CD_4/CD_8) (4:1 dans la pelade progressive non traitée et 1:1 chez les patients répondant au DPCP) ou la diminution de l'expression anormale des antigènes

HLA-A, HLA-B, HLA-C et HLA-DR au niveau des follicules pileux pourraient également être à l'origine de l'action des allergènes de contact.^{158,159} Une autre hypothèse émise est que la sécrétion de la cytokine IL-10 par les kératinocytes ou les cellules T lésées après l'application du sensibilisateur résulterait de l'effet inhibiteur des lymphocytes T lésés.¹⁶⁰ Une étude plus récente a montré que les sensibilisateurs topiques conduisent les lymphocytes T auto-réactifs périfolliculaires vers une mort cellulaire par augmentation de l'expression du Fas-ligand (récepteur impliqué dans l'apoptose cellulaire) sur ces cellules. En plus, le remplacement avec de nouvelles cellules T peut être déficient à cause d'un retard de l'immigration cellulaire médiée par l'allergène.¹⁶¹

Le traitement débute par l'application sur une surface de 4 cm de diamètre sur le cuir chevelu d'une solution à 2% de DCP dans l'acétone pour sensibiliser le patient. Deux semaines plus tard, la DCP à 0.001% est appliquée sur une moitié du cuir chevelu. (*Fig.40*) La moitié du scalp non traitée sert de contrôle de façon à éliminer une rémission spontanée. La concentration de DCP est augmentée progressivement chaque semaine jusqu'à l'obtention d'une dermite modérée. Le but est d'atteindre un érythème de bas grade et un léger prurit, sans brûlure ni suintement, entre 24 et 36 heures après l'application. Après établissement de la concentration appropriée pour le patient, le traitement est continué par l'application hebdomadaire de la DCP à ce dosage.¹¹⁷ La concentration peut être diminuée ou la thérapie peut être suspendue pendant une semaine si la réaction devient trop importante.^{44,153}

Les concentrations disponibles de DCP vont de 0.0001% à 2%.¹⁰ L'utilisation de concentration de DCP au-dessus de 2% doit être évitée parce que cette concentration est responsable d'une inhibition des fonctions des cellules de Langerhans qui sont nécessaires au maintien d'une réponse d'allergie de contact.¹⁵³

Le SADBE est utilisé chez les patients qui deviennent tolérants à la DCP ou qui ne développent pas de réactions allergiques avec la DCP à 2% (1 à 2% des cas seulement).^{117,119,153} Il est appliqué de la même façon et montre des taux de réponses similaires.^{162,163}

Le traitement des deux côtés est recommandé seulement après l'obtention d'une repousse des cheveux sur le côté traité. Certains cliniciens traitent directement les deux côtés du scalp. Une repousse de cheveux visibles apparaît généralement après huit à douze semaines de traitement. Dans un but pratique, s'il n'y a pas

d'amélioration à six mois, il y a peu de chances que le traitement soit un succès.¹¹⁷ Quand une repousse complète est obtenue, l'intervalle entre les deux applications de DCP est augmenté et, après un à deux ans de traitement, un arrêt de traitement peut éventuellement être tenté.¹⁵³ Cependant, si une rechute se produit, le traitement peut être recommencé immédiatement.¹¹⁹ Habituellement, les rechutes répondent à une nouvelle immunothérapie, bien que ceci ne soit pas garanti.¹¹⁸



Figure 40. Application de la diphenylcyclopropénone. **A.** Un coton-tige est plongé directement dans la bouteille. **B.** La diphenylcyclopropénone n'est appliquée que d'un côté du scalp. (117)

La majorité des études avec les sensibilisateurs topiques utilisent le côté non traité du scalp comme contrôle. La repousse unilatérale des cheveux est un argument contre une repousse liée à une rémission spontanée.¹¹⁹ (Fig. 41) Un examen fait en 1998 de toutes les études publiées sur l'immunothérapie de contact conclut qu'en moyenne 50 à 60% des patients arrivent à une réponse valable mais ces taux varient de 9 à 87%.¹⁶⁴ Ce large éventail peut être expliqué en partie par les différentes étendues des pelades pour les patients de chaque étude. En effet, les patients avec une perte de cheveux extensive sont de moins bons répondeurs. Une étude a montré que le taux de repousse des patients avec une pelade totale ou universelle sous DCP n'était que de 17,4%, alors qu'il était de 88,1% pour ceux ayant une pelade touchant 50 à 74% du cuir chevelu.¹⁶⁵ Les autres facteurs d'échappement au traitement sont, entre autres, une longue durée de l'alopecie avant le traitement, un début précoce, la présence de changement au niveau des ongles, une histoire familiale positive, la présence d'atopie.^{166,167,168,169} Bien qu'une étude ait obtenu une repousse persistante chez 60% des patients douze mois en moyenne après l'arrêt du traitement,¹⁷⁰ les pourcentages à plus long terme sont beaucoup moins élevés : dans une étude faite chez 33 enfants, sept des dix patients ayant eu une repousse

complète ont eu une rechute sévère dans les quatre à douze années suivantes.¹⁷¹ Dans une autre étude, le taux de rechute était de 62%. Elle se produisait, en moyenne, deux ans et demi après l'arrêt du traitement.¹⁶⁵ Dans la plupart des cas, une guérison complète de la maladie, avec absence de rechute à l'arrêt du traitement, n'est pas envisageable.¹⁵³ L'immunothérapie de contact peut être utilisée chez les enfants de plus de dix ans ayant une pelade étendue.⁴⁴ Plusieurs études ont été réalisées chez les enfants, avec des taux de repousse cosmétiquement acceptable variant autour de 30%.^{162,172,173}



Figure 41. Repousse des cheveux du côté traité par diphencyprone. Plusieurs taches sont réfractaires au traitement. (117)

Les réactions eczémateuses modérées, le prurit et une lymphadénopathie post-auriculaire sont des réactions inhérentes au traitement. Elles sont habituellement bien tolérées si les patients sont informés qu'elles sont nécessaires pour l'effet thérapeutique.¹¹⁹ Cependant, une réaction vésiculeuse ou bulleuse est un des effets indésirables des sensibilisateurs topiques. (Fig. 42) Un eczéma à distance des zones traitées, des réactions d'urticaires ou d'érythèmes multiformes peuvent également se produire. Si ces réactions se développent, un dermocorticoïde peut être appliqué sur les aires affectées.¹¹⁷ Les autres effets indésirables sont un œdème de la face (notamment des paupières) et du cuir chevelu, des symptômes pseudo-grippaux, de la fièvre.⁴⁴ Des troubles pigmentaires¹⁷⁴ : hyperpigmentation, hypopigmentation, « dyschromie en confetti » et même un vitiligo,¹⁷⁵ ont été observés. Les patients avec une peau foncée sont plus prédisposés à ce type de troubles.

A part ces effets indésirables aigus et subaigus, aucun effet au long terme n'a été noté depuis le début de l'utilisation de la DCP dans le monde chez plus de 10 000 patients dont des enfants.¹¹⁹ La DCP n'a pas été retrouvée au niveau sérique ni dans les urines, ce qui suggère que ce composant n'est pas absorbé après une application topique, limitant ainsi sa toxicité.¹⁷⁶



Figure 42. Réaction vésiculeuse (effet indésirable de l'immunothérapie de contact) sur le côté traité après augmentation trop importante de la concentration en diphénylcyclopropénone. (117)

Cependant, il faut garder à l'esprit que la DPC et le SADBE ne sont pas des médicaments et n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ils sont délivrés par des laboratoires de chimie et mis en solution par les pharmacies hospitalières des centres spécialisés.⁷ Comme la DCP est très sensible à la lumière, elle doit être stockée dans des bouteilles ambrées pour éviter l'exposition aux rayons ultraviolets.¹⁷⁷ La pureté de la DCP doit être vérifiée sur chaque lot afin de détecter la présence d'un produit intermédiaire de la fabrication potentiellement carcinogène. De plus, un intermédiaire de la photo-dégradation de la DCP serait carcinogène, imposant une protection solaire (chapeau ou perruque) pendant 24 heures après l'application.¹⁷⁸ Les patients doivent être informés de la nature de ce traitement, ils doivent recevoir une feuille d'information et donner un consentement signé. Les pharmaciens, les médecins, le personnel soignant et les membres de la famille du patient doivent prendre des précautions pour éviter le contact avec les produits.¹¹⁸ Il n'y a pas de donnée sur la sécurité de l'immunothérapie de contact chez la femme enceinte, elle ne doit donc pas être utilisée pendant la grossesse.⁷ A cause de toutes les précautions nécessaires, certains centres n'utilisent pas ou plus ce traitement.¹⁰

Les autres options de traitement

Les corticoïdes par voie systémique

Les glucocorticoïdes physiologiques (cortisone et hydrocortisone) sont des hormones métaboliques essentielles. Les corticoïdes synthétiques sont, en règle générale, utilisés pour leur effet anti-inflammatoire. A forte dose, ils diminuent la réponse immunitaire. Leur structure chimique est basée sur celle de la cortisone naturelle. (Fig. 43)

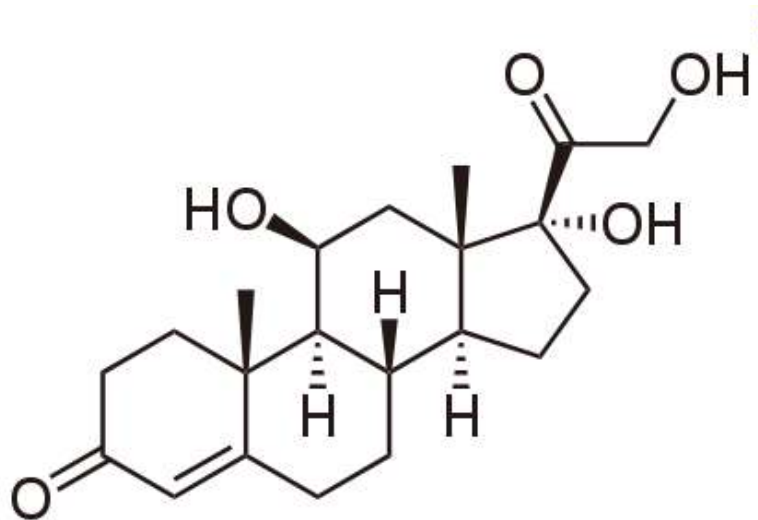


Figure 43. Structure chimique de la cortisone. (270)

Il existe plusieurs modalités d'administration des corticoïdes systémiques. Ils peuvent notamment être apportés quotidiennement ou tous les deux jours par voie orale pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois. Cependant, cette utilisation continue n'est pas accompagnée de bénéfice marquant dans l'évolution de la maladie et entraîne de nombreux effets indésirables.^{179,180}

Les effets indésirables des corticoïdes systémiques au long cours sont, entre autres, une rétention hydrosodée accompagnée de prise de poids et d'hypertension, des troubles endocriniens avec hyperglycémie, hypercholestérolémie, syndrome de Cushing, une insuffisance surrénalienne à l'arrêt du traitement, des troubles musculo-squelettiques tels que l'atrophie musculaire ou l'ostéoporose, des troubles digestifs type ulcères, de l'acné, un retard de cicatrisation, des changements d'humeur avec insomnie, des troubles oculaires comme le glaucome ou la cataracte, un effet immunosuppresseur pouvant favoriser l'apparition d'infection.^{179,181}

La thérapie par bolus de corticoïdes semble être moins délétère que les schémas avec prises quotidiennes. Il y a plusieurs reports qui ont montré que le traitement par bolus de corticoïdes à hautes doses utilisant la voie orale ou intraveineuse était sûr et efficace dans les pelades étendues. Une étude utilisant la méthylprednisolone par intraveineuse (IV) à 250 mg deux fois par jour pendant trois jours consécutifs a montré une repousse sur 80 à 100% de la surface glabre chez six des neuf patients traités à six mois.¹⁸² 58,3% des patients d'une autre étude traités par bolus oral mensuel de prednisolone à 300 mg ont eu une repousse cosmétiquement acceptable des cheveux.¹⁸³ Une repousse excellente (75 à 95%) a été observée chez 63,3% des patients ayant reçu 5 mg de dexaméthasone deux jours consécutifs ou 2,5 à 3,5 mg deux fois par semaine chez les enfants.¹⁸⁴ Des études, menées chez des enfants, ont montré des résultats similaires à ceux des adultes. 60% des enfants, ayant une pelade extensive, traités par bolus mensuel de 300 mg ou 5 mg/kg (moins de douze ans) de prednisolone ont obtenu une repousse excellente des cheveux.¹⁸⁵ Dans un autre essai, une repousse complète a été obtenue à douze mois chez 71% des enfants ayant une pelade sévère évoluant rapidement. Ces enfants avaient été traités par injection intraveineuse de méthylprednisolone à 5 mg/kg deux fois par jour pendant trois jours.¹⁸⁶ La thérapie par bolus de corticoïdes a été recommandée chez les enfants présentant une pelade extensive par les investigateurs. Aucun effet indésirable majeur n'a été reporté dans ces études.

Cependant, ces thérapies montrent des taux de repousse bien inférieurs dans les pelades ophiasiques, totales et universelles. La méthylprednisolone IV à 250 mg deux fois par jour ne permet une repousse significative que dans 16% de ces types de pelades, celle-ci étant observée neuf à seize mois après les injections.¹⁸⁷ Aucun patient avec une pelade totale ou universelle et seulement un patient avec une pelade ophiasique a répondu à la thérapie par injections IV mensuelles de méthylprednisolone à 8 mg/kg sur trois jours consécutifs alors que 67% des patients avec une pelade en plaques multifocales ont montré plus de 50% de repousse.¹⁸⁸ Les pelades sévères de longue date sont également de mauvaises indications à ce type de traitement. En effet, dans une étude incluant des patients ayant une pelade depuis en moyenne quatorze ans, seulement un patient sur neuf ayant été traité par 100 mg par jour de dexaméthasone IV pendant trois jours toutes les quatre semaines (en moyenne six cycles) a montré une bonne réponse mais celle-ci fut temporaire.¹⁸⁹

Une investigation conclura que la meilleure indication pour le traitement par bolus de corticoïdes est la pelade en plaques extensives quand il s'agit du premier épisode : elle a obtenu une bonne repousse dans 63,8% des pelades en plaques (78% quand il s'agit du premier épisode et 90,5% s'il datait de moins de trois mois) traités par méthylprednisolone à la dose de 500 mg par jour durant trois jours.¹⁹⁰

Bien que la corticothérapie générale semble trouver sa place dans les pelades en plaques récentes très extensives, aucune des études citées n'a été contrôlée par placebo. De plus, bien qu'ils soient modérés par la thérapie par bolus, les effets indésirables des corticoïdes restent fréquents.^{184,191} Et cette thérapie présente un haut taux de rechute à l'arrêt du traitement. Une étude a conclu que cette thérapie ne permet pas un contrôle stable de la pelade à plus d'un an.¹⁸²

Un essai contrôlé utilisant la prednisolone orale à 200 mg une fois par semaine a obtenu des résultats intéressants : huit patients sur 23 ont eu une repousse significative dans le groupe traité contre zéro des vingt patients du groupe placebo.¹⁹² D'autres études contrôlées par placebo avec différents schémas posologiques sont nécessaires pour trouver la meilleure modalité de traitement en termes d'efficacité, de rechute et d'effets indésirables.^{191,192} Actuellement, ce traitement est souvent considéré comme un traitement de blocage pour faire cesser un épisode de chute dans les pelades très extensives et est fréquemment relayé par un traitement local ou une PUVAthérapie.³⁴ Le minoxidil à 2% semble être une aide pour limiter la rechute post-stéroïde.¹⁸⁰

La PUVAthérapie

La puvathérapie consiste en la prise *per os* ou l'application locale d'un psoralène (produit photosensibilisant) suivi de l'irradiation corporelle totale ou localisée au scalp par des rayons ultraviolets A (UVA) de haute énergie dont le spectre se situe entre 320 et 380 nm, avec un pic à 365 nm.

En se fixant sur l'ADN des cellules de la peau, les psoralènes rendent ces cellules plus sensibles aux rayonnements (création d'un stress oxydatif lors de l'exposition UV). Dans la pelade, la puvathérapie agirait par éradication des lymphocytes T CD₄⁺

et surtout des cellules de Langerhans contenues dans l'infiltrat inflammatoire présent autour des follicules pileux affectés.¹⁹³

Le produit utilisé est le 8-méthoxypsoralène (méthoxsalène ou 8-MOP) (MELADININE®) (Fig. 44) C'est le seul médicament ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre de la pelade. Il existe soit en comprimé à 10 mg, soit en solution pour application locale à 0,1% (faible) et 0,75% (forte) de méthoxsalène.

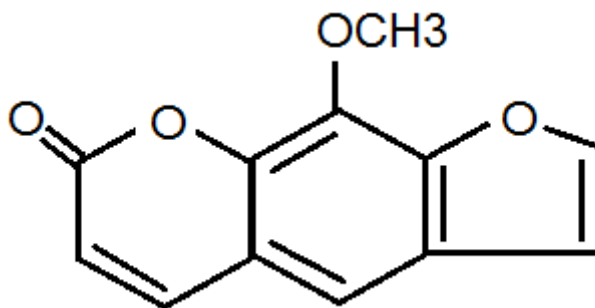


Fig 44. Structure chimique du 8-méthoxypsoralène. (273)

Par voie orale, la posologie est fonction du poids : un comprimé par séance en dessous de 30 kg, deux comprimés de 31 à 50 kg, trois de 51 à 65 kg, quatre de 66 à 80 kg, cinq de 81 à 90 kg et six au-dessus de 90 kg. L'irradiation UVA du cuir chevelu ou de la totalité du corps se fait deux à trois heures après l'administration de la MELADININE®. La durée d'exposition initiale, établie selon le phototype et l'intensité des lampes, est augmentée à chaque séance en fonction de la tolérance du patient et de l'évolution de la maladie. La durée d'exposition peut également être déterminée par la dose phototoxique minimale. Le rythme des séances est de deux à quatre par semaine. La dose maximum (en joules/cm²) d'UVA par séance est fonction du phototype.

Le traitement par application locale de MELADININE® doit être réservé aux lésions localisées, limitées et faciles à protéger de toute surexposition au soleil. Dans le cadre de la pelade, il est limité au scalp. On commence toujours par la solution faible à 0,1%, que l'on peut si nécessaire encore diluer avec de l'alcool à 60° pour réduire la concentration à la moitié ou au quart. Elle est appliquée avec soin à l'aide d'un tampon de coton, afin d'éviter une hyperpigmentation périphérique inesthétique par débordement du produit. L'exposition aux UVA, une heure après l'application, se fait

de façon progressive : on commence à la première séance avec une dose de 0,25 à 0,50 joule/cm² et on augmente de 0,25 joule/cm² à chaque séance.

En cas d'érythème excessif ou de prurit, le traitement doit être interrompu momentanément ; il sera repris à une dose ne dépassant pas la moitié de la dose précédente. A la fin de chaque séance d'irradiations, les zones traitées doivent être rigoureusement rincées et protégées contre toute surexposition aux rayons du soleil par le port de vêtements, foulards, chapeaux, et pour les parties découvertes qui ne peuvent être protégées, par l'application d'une crème écran total, et cela pendant au moins les 24 heures qui suivent chaque séance. Des lunettes noires efficaces contre les UVA doivent être portées pendant la séance.²⁷²

Les résultats des études sur la puvathérapie sont contradictoires avec des taux de succès variant de 20 à 80%. Une étude a obtenu un résultat bon à excellent chez 57% des patients traités par photochimiothérapie.¹⁹⁴ Dans une autre étude plus récente, 68% des patients avec une pelade en plaques et 48% des patients avec une pelade totale ont eu une repousse complète des cheveux.¹⁹⁵ Onze patients sur 17 avec une pelade avec de multiples plaques, une pelade totale ou universelle qui ont été traités par méthoxalène oral et irradiation totale du corps ont eu une repousse complète ou de plus de 90%.¹⁹⁶ Cependant, deux larges études rétrospectives ont reporté de faible taux de réponse¹⁹⁷ et ont suggéré que le taux de réponse n'est pas meilleur que le taux de rémission spontanée.¹⁹⁸

Il s'agit dans tous les cas d'études non contrôlées avec des méthodes de puvathérapie différentes et des groupes de patients qui ne sont pas comparables ; cependant, excepté une étude qui a reporté un faible taux de rechute (21%) dans une longue période de suivi (en moyenne cinq ans et deux mois),¹⁹⁹ les rechutes étaient fréquentes et survenaient à un stade précoce dans toutes les autres études.²⁰⁰ Dans deux essais, les taux de rechute étaient quasi similaires avec plus de 85% des répondeurs à en moyenne huit mois.^{201,202} Ceci diminue fortement l'efficacité de la photochimiothérapie. Un traitement d'entretien (d'une séance par semaine à une séance par mois à la dose de la dernière séance) serait donc nécessaire pour maintenir une repousse des cheveux mais conduit au long cours à une dose cumulée en UVA trop élevée.¹¹⁸ En effet, la puvathérapie entraîne à long terme une augmentation du risque de mélanomes malins, peut causer des lésions irrégulières et pigmentées de la peau²⁰³ mais aussi un vieillissement prématuré de la peau et a également un risque cataractogène. Ces risques potentiels imposent une

stricte surveillance du malade, de la dose administrée par séance et de la dose cumulée totale ; la dose totale pour une vie à ne pas dépasser étant de 1500 joules/cm².¹⁰ Une absence de repousse à 30 séances ou une repousse encore hétérogène à 40 séances doit faire arrêter le traitement. La combinaison de la puvathérapie avec d'autres traitements pourrait permettre la prolongation de l'effet bénéfique.²⁰¹

La balnéopuvathérapie est une alternative à la puvathérapie. Elle consiste en la prise d'un bain de quinze minutes contenant 1,8 à 2,2 mg de méthoxalène par litre d'eau (un flacon de méladinine forte à 0,75% dans 80 à 100 litres d'eau) suivi des irradiations UVA pratiquées immédiatement après séchage (par tamponnement et non par frottement). Les doses d'UVA préconisées sont moins élevées. Pour la première séance, la dose est de 0,20 joule/cm². Elle est progressivement augmentée de 0,02 à 0,05 joule/cm² à chaque séance pour atteindre un maximum d'environ un joule/cm². Une étude récente propose une balnéopuvathérapie en « turban » dans le cadre de la pelade : à chaque séance de traitement, une serviette en coton était trempée dans une solution à 1 mg/l de méthoxalène à 37°C, essorée légèrement pour retirer l'excès d'eau et posée autour de la tête du patient à la manière turban pendant vingt minutes. Ceci était directement suivi par une irradiation UVA. Cette méthode de traitement a été mise au point dans le but de diminuer les effets indésirables du traitement mais il n'est cependant pas certain que ce mode d'application diminue au total la carcinogénicité du traitement.

En aigu, peu d'effets indésirables ont été notés pour ce traitement, excepté un érythème léger et un prurit pendant quelques jours causés par une dose trop forte de rayons.²⁰³ Le méthoxalène par voie orale peut causer des gastralgies ou des nausées qui peuvent être atténuées en prenant les comprimés avec des aliments, du lait en particulier.

Le manque d'essais randomisés contrôlés, les risques à long terme, les effets indésirables et le haut taux de rechute ont restreint l'utilisation de la photothérapie par UVA associée au psoralène.

Le méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) (*Fig. 45*) est un analogue de l'acide folique qui agit en inhibant compétitivement la dihydrofolate réductase, bloquant ainsi la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, étape nécessaire pour la synthèse de l'ADN. Le MTX est anti-prolifératif (analogue de l'acide folique), anti-inflammatoire (inhibition du chimiotactisme des polynucléaires) et immunosuppresseur (effets cytotoxiques sur les lymphocytes T et diminution de la densité intra-épidermique des cellules de Langerhans). Cette triple action est particulièrement intéressante dans les maladies inflammatoires chroniques telles que le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde où il est utilisé à faibles doses.²⁰⁴ Il est utilisé à dose beaucoup plus forte comme antinéoplasique dans le traitement de certains cancers.

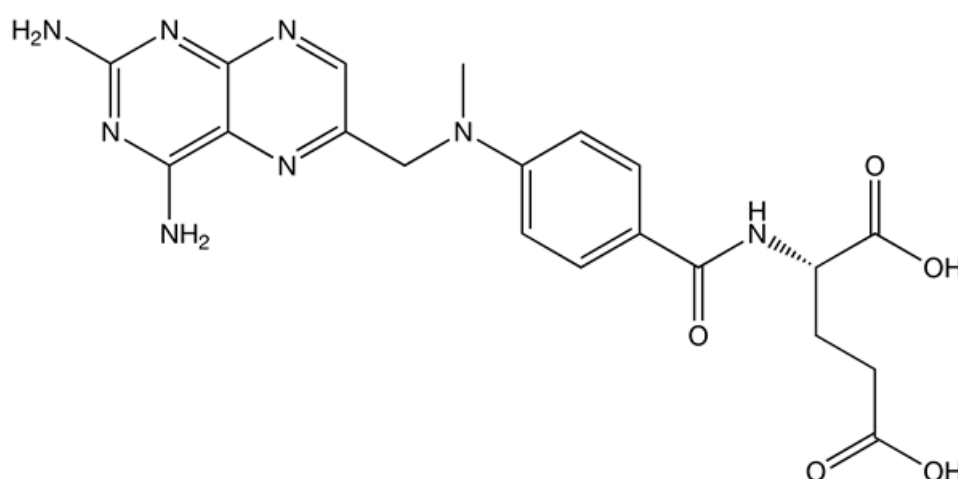


Figure 45. Structure chimique du méthotrexate. (270)

Dans une étude française récente, le MTX a été employé (hors AMM) avec succès dans le traitement de la pelade totale ou universelle. Vingt-deux patients avec ce type de pelade d'une durée moyenne de $11,0 \pm 8,8$ ans ont été traités avec du MTX soit seul ($n=6$) soit en association avec de faibles doses de prednisolone orale ($n=16$). La dose de MTX initiale allait de 15 à 25 mg en une prise par semaine par voie orale (NOVATREX[®]) ou par injection sous-cutanée (METOJECT[®]) et pouvait être augmentée jusqu'à 30 mg par semaine s'il n'y avait pas de réponse. La prednisolone a été donnée à un dosage initial de 10 mg/j chez un patient et 20 mg/j chez les quinze autres. En tout, quatorze patients (64%) ont obtenu une repousse totale incluant trois des six patients traités par MTX seul et onze des seize patients

ayant reçu le traitement combiné. Le début de cette repousse est apparu en moyenne après trois mois et six mois de traitement respectivement. Pour les huit autres, le traitement a été considéré comme inefficace (six des huit ont eu une repousse incomplète et deux n'ont pas eu de repousse). Il s'agit d'une réponse très favorable chez des patients atteints de pelades sévères d'évolution prolongée. En effet, une repousse spontanée est très peu probable chez ce type de patient et tous les patients de cette étude ne répondaient pas à de nombreuses thérapies conventionnelles faites ultérieurement. Cependant, une rechute durant la diminution ou l'arrêt du MTX a été observée, durant le suivi, chez la moitié des répondeurs. Mais, il faut souligner que la plupart de ces patients ont eu des rechutes locales pouvant être traitées par corticoïdes topiques ou intralésionnels et que la reprise du traitement permettait encore une fois la repousse chez ces patients. Bien que limitée par le fait qu'elle ne soit pas contrôlée, cette étude montre que le MTX seul ou en association peut être un traitement efficace et bien toléré pour les formes sévères de pelade. Néanmoins, le suivi des patients dans cette étude était de courte durée (en moyenne quinze mois) et leur évolution à long terme (en particulier la survenue de rechutes ou d'effets secondaires) inconnue.²⁰⁵

Une autre étude a été réalisée par la suite par les mêmes auteurs afin d'évaluer l'efficacité à long terme du MTX seul ou associé aux corticoïdes chez des patients atteints de pelade décalvante totale ou universelle d'évolution chronique. Les modalités de traitement étaient les mêmes que dans l'étude précédente et les résultats similaires avec 61% des patients ayant eu une repousse complète dans les mêmes délais. (Fig. 46) La durée de suivi était plus longue dans cette étude avec une moyenne de trente mois. Parmi les patients répondeurs, 80% ont eu une ou plusieurs rechutes lors de la décroissance ou à l'arrêt des traitements dont 50% des patients traités par MTX seul et 100% de ceux ayant eu un traitement combiné MTX plus corticoïdes. Ce dernier résultat suggère que l'adjonction de prednisolone pourrait engendrer une corticodépendance. Le délai médian de survenue de la rechute était de dix mois (4 à 53 mois) après l'obtention d'une repousse. La plus grande partie des rechutes survenues en cours de traitement était localisée, du fait de la décroissance progressive de celui-ci ; une décroissance ou un arrêt trop rapide du traitement expose à des rechutes diffuses. Les rechutes ont été traitées soit par augmentation de posologie de la prednisolone et/ou du MTX, soit par des injections locales de corticoïdes, soit par applications de dermocorticoïdes. Une nouvelle

repousse est survenue chez 88% des rechuteurs qui ont été traités de nouveau. Se pose alors le problème de la dépendance au traitement et des doses cumulées élevées de MTX et de corticoïdes. A la fin de l'étude, après une durée moyenne de suivi de 30 mois, 64% des patients avaient arrêté le traitement, dont neuf pour inefficacité, quatre par lassitude à la suite de rechutes multiples, quatre pour causes diverses, deux pour effets secondaires et deux pour rémission prolongée. Ainsi, seuls deux patients ont pu être sevrés de façon durable sans rechute à la fin de l'étude.²⁰⁶

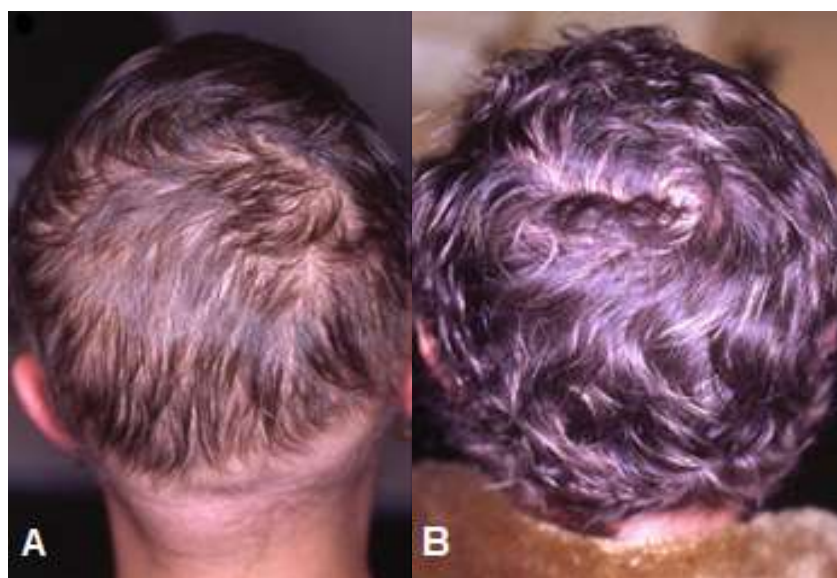


Figure 46. A.B. Repousse complète de pelade totale sous méthotrexate. (206)

La toxicité du MTX est bien documentée (utilisation à ces doses dans d'autres pathologies dont le psoriasis) et la majorité des accidents graves est due à des erreurs de prescription ou d'emploi (utilisation quotidienne par exemple).

Le MTX présente un risque hématologique par toxicité médullaire directe avec leuconeutropénie, thrombopénie, plus rarement anémie, agranulocytose ou pancytopenie. Cette toxicité est dose-dépendante et non cumulative. Il existe aussi une toxicité rénale pour le MTX qui se manifeste par une augmentation de la créatinine pouvant évoluer vers une insuffisance rénale irréversible notamment lors d'administration de fortes doses. Le MTX a également une toxicité hépatique qui se traduit initialement par une augmentation des transaminases. Elle est le plus souvent réversible cependant il a été décrit des cas d'atteintes hépatiques, de fibroses (si doses cumulées supérieures à 1,5 g), voire de cirrhoses.

Au vu de ces toxicités, une surveillance biologique avant et pendant le traitement est nécessaire. Le bilan pré-thérapeutique doit comporter un bilan hématologique avec numération-formule sanguine et plaquettes ; un bilan rénal avec urée, créatinémie ou clairance à la créatinine selon la formule de Cockcroft ; un bilan hépatique avec ASAT (Aspartate amino transférase), ALAT (Alanine amino transférase), γ -GT (Gamma glutamyl transférase) , phosphatases alcalines, bilirubinémie, albuminémie et sérologie des hépatites B et C. L'état hématologique est ensuite surveillé pendant le traitement de façon hebdomadaire les trois premiers mois puis de façon mensuelle. La surveillance rénale et hépatique (transaminases, albumine, bilirubine) est faite mensuellement. L' « American Association of Dermatology » a publié des recommandations préconisant des biopsies hépatiques itératives pour des doses cumulées de 1,5 g. Cependant, le risque des biopsies itératives est proche voire plus élevé que le risque médicamenteux lui-même. De nouveaux examens non invasifs permettent d'éliminer la présence d'une fibrose hépatique (le fibroscanner) et de prédire sa survenue (le dosage du procollagène III). Si les résultats répétés du dosage du procollagène III restent dans les limites de la normale, le risque d'apparition d'une fibrose hépatique est extrêmement faible. En pratique, en cas d'anomalies hépatiques persistantes ou après une dose cumulative de MTX élevée supérieure à 2 g, on discute avec un hépatologue de l'intérêt de réaliser un fibroscanner ou des dosages réguliers de procollagène III et de la possibilité ou non de poursuivre le traitement. Ce choix doit tenir compte des facteurs de risques de fibrose que sont la consommation excessive d'alcool, les antécédents personnels ou familiaux de maladies hépatiques, le diabète, l'obésité, l'exposition à des médicaments ou des agents chimiques hépatotoxiques.

Le MTX présente également une toxicité pulmonaire et peut ainsi entraîner des pneumopathies interstitielles, infectieuses ou immunoallergiques ; le signe d'appel étant souvent la toux. A ce titre, une radiographie pulmonaire est réalisée avant le traitement afin de disposer d'un cliché de référence. De plus, comme tous les autres immunosuppresseurs, le MTX peut augmenter la sensibilité aux infections, y compris les infections opportunistes. Il peut également aggraver une infection préexistante. Ainsi, le sérodiagnostic du VIH (Virus de l'immunodéficience humaine) sera réalisé avant l'introduction du MTX et il importe d'écarter la possibilité de foyer viscéral. Les effets indésirables digestifs à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées, anorexie sont moins graves mais plus fréquents.²⁰⁴

La toxicité du MTX peut être diminuée sans interférence avec l'efficacité du traitement par la prescription d'acide folique (SPECIAFOLDINE®) à 5 mg par semaine administré 24 à 48 heures après la prise du MTX ou 5 mg par jour sauf les jours de prise du MTX en fonction des auteurs.²⁰⁴

Ce médicament étant tératogène, il convient d'éviter toute conception si l'un des deux partenaires est traité. Un dosage de HCG (Hormone gonadotrophine chorionique) est préconisé chez les femmes en âge de procréer avant la mise en route du traitement et une contraception fiable doit être instaurée ou maintenue. Elle devra être poursuivie trois mois après l'arrêt du traitement chez les femmes et cinq mois chez les hommes.²⁰⁶ Une protection solaire efficace est également recommandée lors du traitement du fait de la phototoxicité du MTX.

Il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec le MTX. Certaines sont communes à tous les cytotoxiques : phénytoïne (risque de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne), vaccin anti-morbilli et autres vaccins vivants atténués (risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement mortelle). D'autres sont spécifiques au MTX : probénécide, triméthoprim, aspirine, AINS, pénicillines, sulfamides... Ils sont soit contre-indiqués soit déconseillés par le fait qu'ils augmentent, par des mécanismes différents, la toxicité hématologique notamment du MTX.²⁰⁴

Il est important de souligner que le MTX est le seul traitement permettant d'obtenir de tels taux de repousse dans les pelades sévères. Cependant, il apparaît nécessaire, avant la mise en route du traitement, de bien informer le patient du caractère le plus souvent suspensif de ce dernier et des effets indésirables pouvant survenir lors de l'utilisation au long cours du MTX.

La ciclosporine

La ciclosporine (NEORAL®) (*Fig. 47*) est un agent immunosuppresseur largement utilisé dans les transplantations d'organes humains en prévention ou en traitement du rejet du greffon.

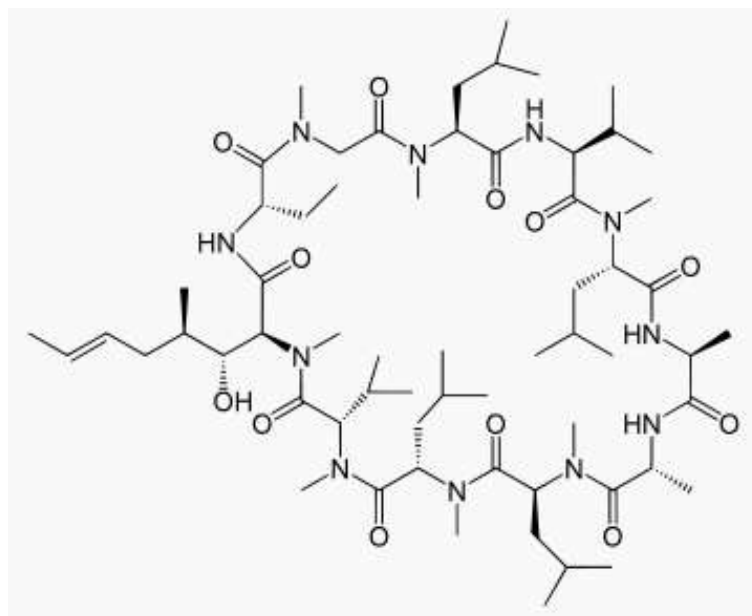


Figure 47. Structure chimique de la ciclosporine. (270)

Un des effets indésirables les plus communs est l'hypertrichose qui atteint plus de 80% des patients.²⁰⁷ Le développement de l'hypertrichose n'est pas hormone-induit²⁰⁸ mais il est causé par un effet direct de la molécule sur la croissance des cheveux.²⁰⁹ En effet, une étude sur des cultures de follicules pileux humains a montré que la ciclosporine prolonge la phase anagène du cycle du cheveu²¹⁰ et une étude chez des souris de laboratoire normales a mis en évidence que la ciclosporine induit les follicules en phase télogène à entrer en phase anagène.²¹¹

Par son action immunosuppressive et son action sur le follicule pileux, la ciclosporine apparaît être une bonne option de traitement pour la pelade, d'autant plus qu'on la trouve indiquée dans le traitement de maladies telles que le psoriasis, la dermatite atopique et la polyarthrite rhumatoïde dans leurs formes sévères qui ont d'autres traitements en commun.

Le traitement de la pelade par la ciclosporine a été reporté pour la première fois en 1990 : six patients avec une pelade sévère ont reçu 6 mg/kg/j de ciclosporine orale pendant douze semaines. La repousse des cheveux sur le scalp s'est produite chez tous les patients entre la deuxième et la quatrième semaine de thérapie, suivie par la repousse des poils sur la face et la poitrine chez les hommes. (Fig. 48) Pour trois d'entre eux, la repousse fut cosmétiquement acceptable.²¹²

D'autres études ayant associé de faibles doses de ciclosporine (2,5 mg/kg/j) à la prednisolone (5 mg/j) ont obtenu des améliorations marquées dans des cas de

pelades réfractaires.^{213,214} L'association à la méthylprednisolone (24 mg chez les hommes, 20 mg chez les femmes et 12 mg chez les enfants deux fois par jour) a également été testée avec succès puisque sur 43 patients traités, 38 (88,4%) ont eu une repousse significative des cheveux.²¹⁵ Les examens immunologiques montrent une diminution de l'infiltrat lymphocytaire dans les follicules pileux, du ratio CD₄/CD₈, et une réduction des complexes immuns circulants.^{212,213,214}

La cyclosporine agit en inhibant de façon spécifique et réversible l'activité des lymphocytes T. Elle empêche notamment la production et la libération de l'IL-2 par ces cellules. Ainsi, la cyclosporine influence la phase précoce de la réponse immunitaire en affectant les interactions entre l'antigène et les cellules présentatrices de l'antigène.²⁰⁹

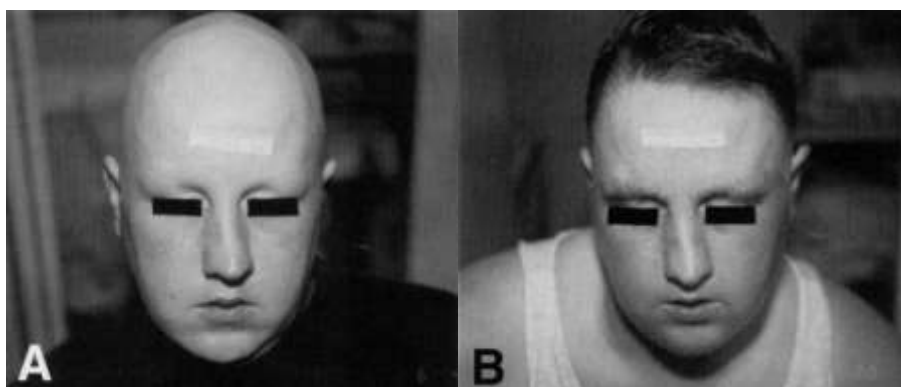


Figure 48. A. Homme de 27 ans ayant une pelade universelle durant depuis deux ans avant la prise du traitement associant la cyclosporine avec la prednisolone. B. Même personne quinze semaines après le commencement du traitement. (209)

Cependant, dans certains cas, les évaluations cliniques et histologiques n'ont montré aucune amélioration avec la cyclosporine.²¹⁶ Des auteurs ont même mis en évidence des développements paradoxaux de pelade chez des patients greffés sous traitement par cyclosporine. Le développement de pelades chez ces patients souligne la complexité de cette maladie.²¹⁷

De plus, même si le traitement est efficace dans un premier temps, une récurrence de la pelade est fréquemment observée. En effet, dans la première étude réalisée utilisant exclusivement la cyclosporine, une perte significative des cheveux s'est produite chez tous les patients dans les trois mois suivant l'arrêt de la cyclosporine.²¹² Et les deux répondus d'une autre étude ont également perdu leurs cheveux après l'arrêt de la thérapie.²⁰⁹

Enfin, la ciclosporine présente de nombreux effets indésirables même à faibles doses bien que dose-dépendants. Les plus fréquents sont : l'insuffisance aiguë ou chronique, l'hypertension artérielle, l'hépatotoxicité, l'hyperuricémie avec possibilité de crises de goutte, l'hypomagnésémie, l'hypertrophie gingivale, une anorexie, des nausées, des vomissements, un œdème du visage, des paresthésies se manifestant par des sensations transitoires de brûlures des mains et des pieds, des tremblements des extrémités...

Ainsi, la ciclosporine nécessite une surveillance spécialisée et des dosages réguliers de la créatinine (toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois puis toutes les quatre semaines), de la bilirubine, des transaminases. La tension artérielle doit également être surveillée pendant toute la durée du traitement.

Il faut également tenir compte des interactions médicamenteuses avec cette molécule. En effet, les médicaments entraînant des augmentations de la concentration sanguine de ciclosporine et donc une augmentation de sa toxicité sont nombreux (stiripentol, érythromycine, amiodarone, jus de pamplemousse...), de même que ceux entraînant une baisse d'efficacité par diminution du taux plasmatique (Millepertuis, orlistat...). Les interactions peuvent également être dues à des additions de toxicités : les médicaments néphrotoxiques (aminosides, produits de contrastes iodés...) et hyperkaliémants (diurétiques hyperkaliémants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II anti-inflammatoires non stéroïdiens..) par exemple devront être utilisés avec une surveillance accrue.

L'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle non contrôlée, les infections mal contrôlées, les antécédents d'affections malignes ou affections malignes évolutives sont des contre-indications à la ciclosporine. Du fait du risque accru de cancer cutané, il est fortement déconseillé aux patients sous ciclosporine de s'exposer de façon prolongée au soleil sans protection ou de traiter de façon concomitante un patient par ciclosporine et puvathérapie ou irradiation UVB.²⁷²

Du fait de toutes ces contraintes, la ciclosporine a été testée par voie topique dans le but de les diminuer. Cependant, excepté le cas d'un patient ayant eu une repousse sur tout le cuir chevelu sauf une zone non traitée environ dix mois après le début du traitement,²¹⁸ la ciclosporine en solution huileuse à 5 ou 10% appliquée localement a toujours été un échec.^{219,220,221} A chaque fois, la ciclosporine n'était pas détectée dans le sérum des patients suggérant une faible absorption transcutanée qui pourrait

expliquer son inefficacité.^{220,221} Un essai sur des rats DEBR a testé la ciclosporine topique dans une formulation liposomale avec ou sans améliorateur de pénétration en comparaison avec la ciclosporine dans de l'éthanol. Tous les rats étaient traités deux fois par jour pendant six semaines d'un côté alors que sur le côté controlatéral une solution contrôle était appliquée. Les rats recevant les vésicules de ciclosporine ont eu une repousse visible uniquement sur le côté traité après une à deux semaines d'application alors que les autres rats n'ont montré aucun signe de repousse. Cette étude suggère que la ciclosporine formulée dans des lysosomes pourrait être intéressante dans le traitement de la pelade chez l'homme, mais des investigations sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sécurité de cette formulation spécifique.²²²

A ce jour, la ciclosporine orale pour le traitement de la pelade reste très controversée du fait des nombreux effets indésirables, contre-indications et du haut taux de rechutes à l'arrêt du traitement.

La sulfasalazine

La sulfasalazine (SALAZOPYRINE®) (Fig. 49) a une action anti-inflammatoire, immunomodulatrice et immunosuppressive par inhibition de la prolifération des cellules T et de la production d'anticorps. Elle inhibe aussi les cytokines IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ et TNF- α .¹¹⁷ Elle est utilisée dans le traitement de maladies auto-immunes dont la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde.²⁷⁴

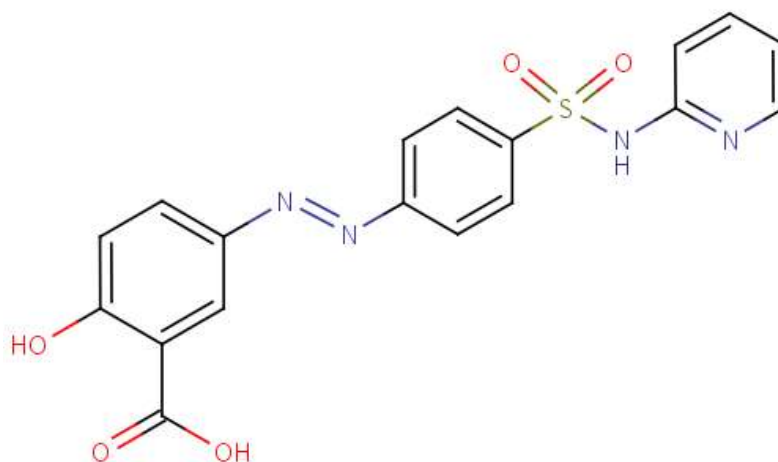


Figure 49. Structure chimique de la sulfasalazine. (274)

Quelques séries de cas ont reporté une amélioration de pelades récalcitrantes ou sévères avec l'utilisation de la sulfasalazine. Dans une étude rétrospective non contrôlée, 23% des patients avec une pelade sévère traitée par sulfasalazine ont eu une repousse cosmétiquement acceptable.²²³ Une bonne repousse s'est produite chez dix des 39 patients d'un autre essai ayant des pelades persistantes ne répondant pas aux thérapies conventionnelles et traités par 3 g de sulfasalazine pendant six mois.²²⁴ Un taux de repousse similaire (27,3%) a été obtenu en traitant 22 patients avec une pelade sévère par la sulfasalazine à 0,5 g deux fois par jour pendant un mois puis 1 g deux fois par jour pendant un mois et enfin 1,5 g par jour pendant quatre mois. Cependant, 45,5% de ces patients ont souffert d'une rechute partielle ou complète et des effets indésirables se sont produits chez 32% des patients.²²⁵

Les effets indésirables de la sulfasalazine comprennent entre autres une anorexie, des nausées, vomissements, gastralgies, céphalées qui sont dose-dépendants et également des réactions allergiques (éruptions cutanées, fièvre, éosinophilie...). Ils sont principalement dus à la partie sulfamide de la molécule qui sert de transporteur, jusqu'au niveau colique, à la partie active (l'acide 5-aminosalicylique ou 5-ASA). Ainsi, il serait sûrement intéressant de tester le 5-ASA à délitement intestinal lent (PENTASA®) ou à enrobage gastro-résistant (ROWASA®, FIVASA®) dans le traitement de la pelade. Ces médicaments sont aussi efficaces et mieux tolérés que la sulfasalazine dans les mêmes indications. Une surveillance régulière de la numération formule sanguine (NFS), de la fonction rénale et hépatique devra être réalisée.²⁷⁴

La sulfasalazine a également été utilisée en association avec des corticoïdes oraux. Six cas de pelades réfractaires d'une durée allant de trois à vingt ans traités avec la sulfasalazine en même temps ou après un traitement par corticoïdes oraux ont été reportés. Une repousse de 50 à 100% a pu être notée chez les six patients. Elle a pu être maintenue pour tous. Aucun effet indésirable grave n'a pu être noté. Ainsi, il pourrait être intéressant d'utiliser la sulfasalazine avec des corticoïdes et de continuer la sulfasalazine seule pendant une longue période après l'arrêt des corticoïdes pour maintenir la repousse induite par les corticoïdes. En effet, le profil d'effets indésirables de la sulfasalazine au long cours est beaucoup plus faible que les corticoïdes. Cette molécule pourrait être considérée comme une alternative thérapeutique aux pelades sévères.²

Les traitements dont l'efficacité est à confirmer

Le laser excimer à 308 nm

Le laser excimer à 308 nm est capable d'induire l'apoptose des cellules T *in vitro*, ce qui suggère que ce laser peut être efficace dans le traitement de la pelade.²²⁷

Quelques cas isolés ont montré de bons résultats avec le laser excimer à 308 nm dans le traitement de la pelade en plaques et de la barbe.^{228,229,230} Dans une étude récente, neuf patients ont été traités deux fois par semaine par laser excimer à 308 nm pendant 24 séances au maximum. Les doses initiales étaient de 50 mJ/cm², moins que la dose initiale pour induire un érythème et étaient augmentées de 50 mJ/cm² toutes les deux séances. A chaque lésion traitée, une lésion non traitée était associée de l'autre côté du scalp pour servir de contrôle. L'efficacité a été évaluée à l'aveugle par deux médecins sur photographies prises avant et à la fin des sessions. Une repousse efficace a été notée chez tous les patients avec une pelade en plaques et cela uniquement sur les plaques traitées, ce qui exclut une rémission spontanée. Cependant, aucune repousse n'a été obtenue dans les pelades totales et universelles. De plus, le traitement du scalp entier est long et fastidieux.

Cette thérapie semble intéressante dans le cas des pelades en plaques au vu de son efficacité mais également de sa sécurité et sa bonne tolérance. En effet, seulement quelques sessions sont nécessaires pour obtenir un résultat esthétiquement correct et les effets indésirables sont limités à un érythème modéré et une hyperpigmentation.²²⁷ Plus d'études avec un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour juger du potentiel de cette photothérapie.²²⁹

Les irradiations infrarouges

Dans une étude récente, quinze patients ont été irradiés de façon topique au niveau des plaques de pelade avec des irradiations infrarouges grâce à un instrument de lumière polarisée. Les patients ont reçu le traitement une fois par semaine ou une fois toutes les deux semaines. Sept des quinze aires irradiées ont montré une

repousse des cheveux un mois et demi plus tôt que les aires non irradiées. Cette étude suggère que ce traitement accélère la repousse des plaques de pelade mais ne suffit pas pour juger de l'efficacité de ce traitement. Les effets indésirables causés semblent minimes ; une seule personne s'est plainte d'une sensation de chaleur sur les aires irradiées.²³¹

Les UVB

Etant donné que la pelade répondait dans certains cas à la PUVA thérapie et que les UVB TL01 étaient efficaces sur d'autres maladies, incluant le psoriasis et le vitiligo, répondant au traitement par PUVA, une étude contrôlée a évalué l'intérêt des UVB dans le traitement de la pelade. Cette étude impliquait sept patients avec une pelade extensive (>40%) qui ont subi des radiations par UVB trois fois par semaine pendant six mois. Certains patients ont montré une repousse uniquement sur le côté traité suggérant l'efficacité des UVB dans la pelade extensive ; cependant ces résultats n'ont pas de signification statistique de par la taille de l'échantillon notamment.²³² Dans une étude rétrospective plus récente, 25 patients atteints de pelades étendues ont été traités par UVB soit seuls soit en association avec des injections intramusculaires mensuelles de triamcinolone. Sur les 17 patients ayant reçu uniquement les UVB, seuls deux ont eu une repousse excellente.²³³ Bien que ce traitement paraisse inefficace, les pelades traitées étaient de mauvais pronostics et l'étude n'était pas contrôlée. Ainsi, de par ces résultats et du fait du manque de données sur ce traitement dans la pelade, d'autres études semblent justifiées.

Le laser à photothermolyse fractionnée

Un cas unique d'un homme de 35 ans ayant obtenu une repousse complète après plusieurs séances avec le laser à photothermolyse fractionnée a été reportée. Ce patient avait une histoire de deux ans de lésions larges multiples de pelade sur la région frontale du cuir chevelu et ne répondait pas au traitement par minoxidil topique à 5%, corticoïdes topiques et intralésionnels. Une repousse des cheveux a été observée dès le premier mois de traitement et une repousse complète a été

obtenue après six mois. Il n'y a pas eu de rechute durant les six mois de suivi. Le traitement a été bien supporté avec aucun effet indésirable reporté.

Le laser à photothermolyse fractionnée agirait par induction de l'apoptose des lymphocytes T et par intensification de la repousse. Un autre mécanisme d'action possible serait la diminution de l'infiltrat périfolliculaire par dispersion des lymphocytes T grâce à la formation, par le laser, de colonnes thermiques microscopiques dans le derme. De plus, les traumatismes mineurs et le processus de cicatrisation induits par cette technique pourraient faciliter la croissance du cheveu. Des études sont nécessaires pour inclure cette technique dans l'arsenal thérapeutique de la pelade.²³⁴

Le Bexarotène

Le bexarotène (*Fig. 50*) est un agent antinéoplasique utilisé dans le traitement des manifestations cutanées de certains lymphomes. Il agit par fixation sélective sur les récepteurs aux rétinoïdes-X et régule ainsi les processus tels que la différenciation et la prolifération cellulaires ou l'apoptose. Il est commercialisé en France sous forme de capsules molles : TARGRETIN[®] mais il est également utilisé sous forme de gel. (272)

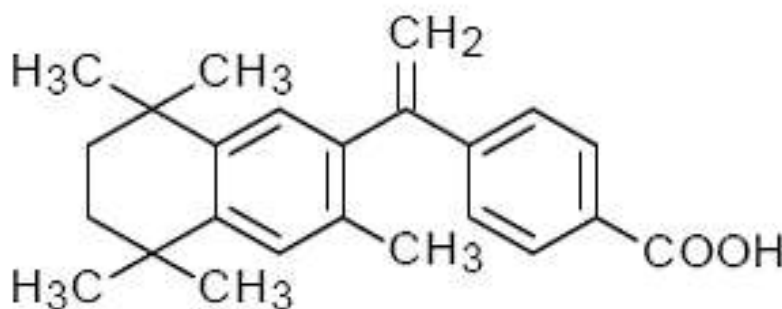


Figure 50. Structure chimique du bexarotène. (275)

Le traitement par gel de bexarotène à 1% a été évalué dans une étude en simple aveugle incluant trois patients avec une pelade totale, cinq avec une pelade universelle et 34 avec une pelade en plaques. Le gel a été appliqué deux fois par jour pendant 24 semaines sur la moitié de la tête. Cinq patients ont eu 50% ou plus de repousse sur le côté traité. Six patients ont eu une repousse sur les deux côtés,

ce qui devrait être considéré comme repousse spontanée. Cependant, le bexarotène est une molécule qui peut diffuser sur la partie du crâne non traité, ainsi la limitation du traitement à un côté de la tête ne permet pas de différencier une repousse spontanée d'une repousse due à la diffusion de la molécule sur le côté non traité. On peut donc considérer que le taux de repousse pour cette étude est de 26%, d'autant plus qu'une irritation (effet indésirable inévitable de l'application du rétinoïde) a été retrouvée sur les deux côtés ou sur le côté non traité de cinq des six patients ayant eu une repousse sur les deux côtés. En tout, 73 % des patients ont expérimenté un certain degré d'irritation mais le traitement est en général bien toléré.

Le bexarotène agirait par immunomodulation et apoptose des cellules T. L'efficacité du bexarotène a besoin d'être confirmé par d'autres études qui auraient une conception plus optimale permettant de différencier les repousses spontanées de celles induites par le médicament.²³⁵

La Capsaïcine

L'idée d'utiliser la capsaïcine (*Fig. 51*) dans la pelade a émergé de la théorie du rôle du système nerveux et des neuropeptides dans le développement de la maladie.

Cette crème à 0.025% ou 0.075% (ZOSTRIX[®]) a une autorisation temporaire d'utilisation dans les douleurs neuropathiques. Elle appartient à la classe pharmacologique des anesthésiques locaux du système nerveux. La capsaïcine peut libérer la substance P et, après plusieurs applications, elle épuise les neurones en substance P.²⁷²

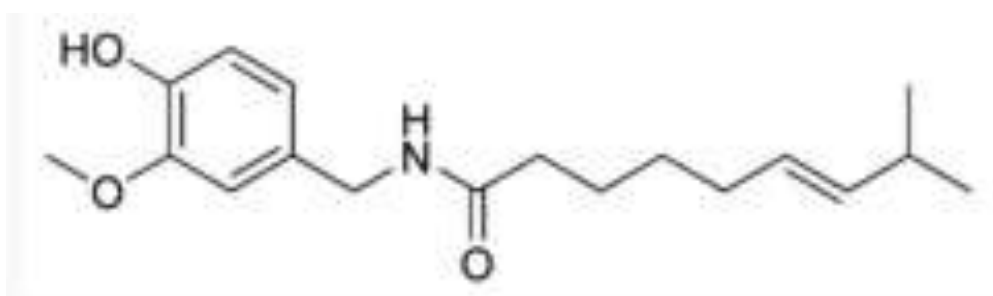


Figure 51. Structure chimique de la capsaïcine. (270)

La crème à 0.075% de capsaïcine a permis une repousse de duvet chez quelques patients après trois semaines de traitement.²³⁶ Dans une étude récente, 50 patients âgés de 12 à 60 ans avec une pelade en plaque touchant moins de 30% du cuir chevelu ont été traités soit avec une pommade à 0.05% de clobétasol une fois par semaine pendant six semaines soit avec une pommade à la capsaïcine une fois par semaine les deux premières semaines et deux fois par semaine les quatre semaines suivantes. Seulement un patient a eu une réaction eczématiforme avec la pommade à la capsaïcine. La repousse de duvet était significativement plus importante dans le groupe capsaïcine aux visites de la quatrième, sixième et douzième semaine. Cependant, il n'y avait pas de différence significative dans la repousse des cheveux cosmétiquement acceptable entre les deux groupes.

La capsaïcine aurait un effet double sur les follicules pileux dans la pelade : un effet stimulant en affectant le système neuro-immunitaire périfolliculaire et un effet inhibiteur sur l'élongation de la tige pileuse et la prolifération de la matrice du cheveu. Une pousse de duvet en résulterait.

Cette étude renforce la théorie du rôle du système nerveux dans la pelade. D'autres études doivent être réalisées pour voir comment la capsaïcine pourrait être utilisée de façon intéressante dans la pelade.²³⁷

Le Zinc

Une étude réalisée sur des pelades touchant moins de 50% de la surface du crâne a montré un faible résultat statistiquement significatif en faveur du gluconate de zinc (RUBOZINC[®], EFFIZINC[®]), à la dose de 60 mg de zinc métal par jour, par rapport au placebo. Ce médicament est un anti-acnéique indiqué dans l'acné inflammatoire de sévérité mineure à moyenne à la dose de 30 mg par jour.²⁷² Les effets indésirables semblent uniquement digestifs. Les résultats de cette étude n'ont pas été confirmés à ce jour. Le mode d'action pourrait être lié à l'activation des lymphocytes par le zinc, notamment CD₈⁺.²³⁸

L'ébastine

La participation des mastocytes dans la pathogénèse de la pelade ayant été suggérée, une observation clinique a été faite sur l'efficacité de l'ébastine (KESTIN[®]) (Fig. 52), un antihistaminique de seconde génération, dans le traitement de la pelade. Il agit en inhibant la libération d'histamine par les mastocytes.²⁷²

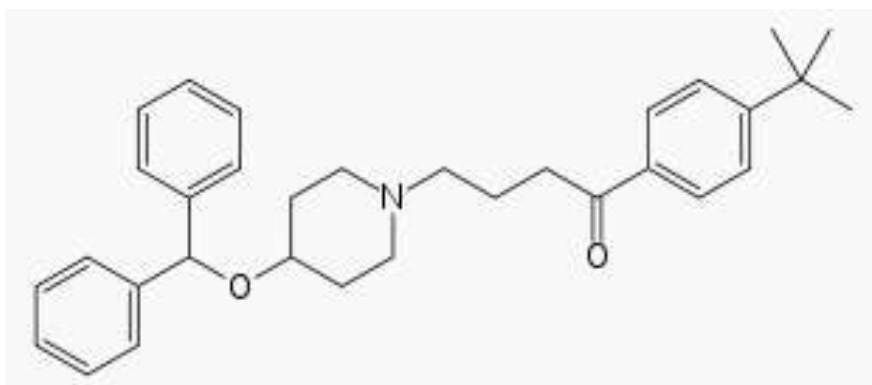


Figure 52. Structure chimique de l'ébastine. (270)

Vingt-trois patients ont été traités avec 10 mg d'ébastine une fois par jour pendant trois mois et neuf autres l'ont été avec 2 mg de diazépam (VALIUM[®]). Dans le groupe ébastine, 14 des 23 patients ont eu une repousse des cheveux durant les trois mois d'administration tandis que seulement un des neuf patients de l'autre groupe a eu une repousse. Le taux de repousse du groupe ébastine (61%) est significativement plus élevé que celui du groupe diazépam (11%), ce qui suggère l'efficacité de l'ébastine dans le traitement de la pelade. Cette efficacité est d'autant plus confirmée par le fait que six des huit patients n'ayant pas eu de repousse sous diazépam ont eu une repousse de leurs cheveux après le traitement de trois mois par ébastine réalisé après l'arrêt du diazépam. Aucune autre étude n'a, à ce jour, été réalisée sur l'utilisation de cet antihistaminique dans le traitement de la pelade.²³⁹

Le gel d'ail topique

Une étude a montré que l'utilisation du gel d'ail topique, en association au bétaméthasone topique, ajoutait un effet thérapeutique à ce dermocorticoïde. Quarante patients ayant une pelade localisée ont été divisés au hasard en deux

groupes. Les deux groupes devaient appliquer une crème à 0.1% de bétaméthasone deux fois par jour sur tout le cuir chevelu. Puis, également deux fois par jour, le premier groupe appliquait, en plus, le gel d'ail topique alors que l'autre groupe appliquait un gel placebo. A la fin du traitement, une réponse bonne à modérée a été observée chez 95% des patients du premier groupe contre 5% des patients du deuxième groupe, suggérant que le gel d'ail topique pourrait être un traitement adjuvant intéressant dans le traitement topique de la pelade localisée.²⁴⁰

L'aromathérapie

Une étude clinique randomisée et contrôlée en double aveugle a évalué l'efficacité de l'aromathérapie dans le traitement de la pelade. Quatre-vingt quatre patients atteints d'une pelade ont été dispersés en deux groupes. Le groupe actif appliquait le soir en massage sur leur cuir chevelu les huiles essentielles de *Thymus vulgaris* (deux gouttes), *Lavandula angustifolia* (trois gouttes), *Rosmarinus officinalis* (trois gouttes), *Cedrus atlantica* (deux gouttes) mélangées dans les huiles végétales de Jojoba (3 ml) et de pépins de raisins (20 ml). Le groupe contrôle utilisait seulement les huiles végétales pour leur massage. Après sept mois de traitement, 44% des patients du groupe actif ont été améliorés comparés à 15% pour le groupe contrôle. Au vu de ces résultats statistiquement significatifs, il serait intéressant de mener d'autres essais sur l'aromathérapie dans le traitement de la pelade.²⁴¹

Les traitements inefficaces ou décevants

Les inhibiteurs topiques de la calcineurine : le tacrolimus et le pimécrolimus

Le tacrolimus (*Fig. 53*) est un immunomodulateur qui bloque les signaux de transduction calcium-dépendant des lymphocytes T, inhibant ainsi la transcription de

plusieurs cytokines incluant l'IL-2, l'IFN- γ et le TNF- α . Ces cytokines sont impliquées dans la pathogénèse de la pelade.

Le tacrolimus topique (PROTOPIC®) est utilisé avec succès dans le traitement des maladies inflammatoires de la peau, notamment la dermatite atopique sévère, résistante aux autres traitements.²⁴²

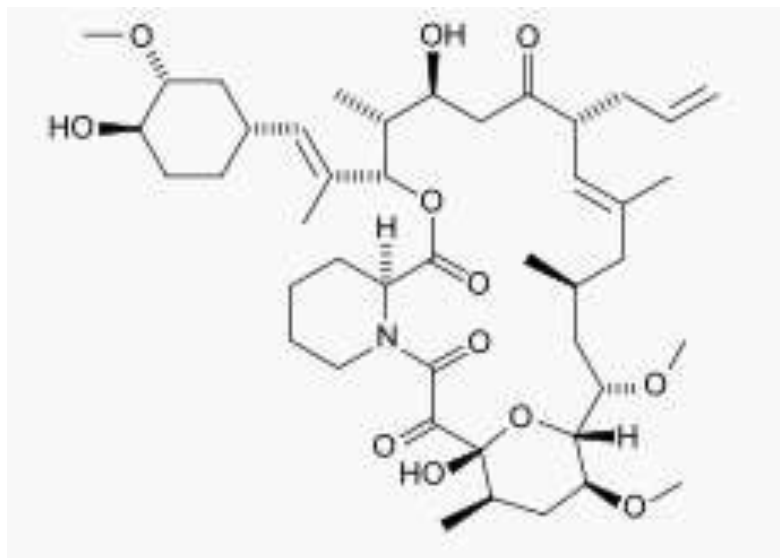


Figure 53. Structure chimique du tacrolimus. (270)

Plusieurs reports ont été publiés sur les effets excellents du tacrolimus topique sur des modèles animaux de pelade.^{243,244,245,246} Chez les rats DEBR ayant une pelade, une réduction drastique de l'infiltrat inflammatoire folliculaire était observée au site d'application du FK506 (tacrolimus) topique et une repousse des poils était obtenue en 14 à 21 jours.²⁴⁵ Dans une autre étude, quatre des six souris C3H/HeJ avec une pelade traitée par voie topique avec la pommade à 0,1 % de FK506 ont montré une repousse complète des poils alors que seulement une des quatre souris contrôle a eu une repousse.²⁴⁶

En se basant sur ces résultats, plusieurs essais ont été menés pour évaluer l'efficacité du tacrolimus topique dans le traitement de la pelade chez l'homme. Tous ont montré son inefficacité. En effet, aucune repousse n'a été observée chez quatre patients avec une pelade universelle et traités par tacrolimus topique pendant trois mois.²⁴² Le traitement a été inefficace chez cinq patients d'une autre étude présentant également une pelade universelle.²⁴⁷ Enfin, onze patients avec une pelade affectant 10 à 75% du cuir chevelu, d'une durée moyenne de six ans n'ont

pas eu de repousse de cheveux terminaux en réponse à la pommade à 0,1% de tacrolimus appliquée deux fois par jour pendant 24 semaines.

L'échec du traitement semblerait être plus dû à l'insuffisance de profondeur de pénétration du tacrolimus topique qu'à la sélection défavorable des patients.²⁴⁸ La pénétration du tacrolimus étant meilleure sur peaux inflammées (par exemple dans les eczémas), une concentration plus importante en tacrolimus dans la pommade pourrait être nécessaire.²⁴⁷

Le pimécrolimus est une molécule appartenant à la même classe pharmacologique que le tacrolimus. Il ne paraît pas, par voie locale, apporter plus de bénéfice, d'autant que sa pénétration est encore plus limitée.¹⁰

Les biothérapies

Compte tenu du fait que la pelade est considérée comme une maladie auto-immune médiée par les cellules T, les biothérapies interférant avec l'activation lymphocytaire ou avec les cytokines pro-inflammatoires ont été essayées.

Une étude pilote a montré que l'étanercept, un inhibiteur du TNF- α , administré à 50 mg deux fois par semaine était inefficace dans le traitement des pelades modérées à sévères.²⁴⁹ De plus, dans plusieurs cas reportés, des patients ont, soit développé, paradoxalement une pelade, soit eu aucune amélioration de leur pelade sous traitement par différents anticorps anti-TNF- α incluant l'adalimumab,²⁵⁰ l'infliximab²⁵¹ et l'étanercept.^{252,253,254} Tout ceci suggère que le TNF- α ne doit pas jouer un rôle primaire dans la physiopathologie de la pelade. Un essai contrôlé a aussi été réalisé pour évaluer l'efficacité de l'efalizumab, un anti-corps anti-CD11a qui inhibe la migration et l'activation des cellules T. Aucune différence statistique n'a été notée entre les résultats du groupe efalizumab et ceux du groupe placebo.²⁵⁵

Cependant, on a reporté un cas d'une repousse saisissante des cheveux et des poils chez un patient souffrant d'une pelade en partie universelle sous traitement par cette molécule.²⁵⁶ De même, quatre patients ayant une pelade ont été améliorés sous traitement par alefacept, un autre inhibiteur des cellules T, mais les repousses n'étaient pas complètes.²⁵⁷ En conclusion, les résultats se sont avérés en globalité

décevants. De plus fortes doses ou de plus longues périodes de thérapie pourraient être utiles.²⁵⁷

La thérapie photodynamique

La thérapie photodynamique a été testée dans le traitement de la pelade. Elle implique l'administration d'un photosensibilisateur ou d'un précurseur d'un photosensibilisateur, suivi par son activation par la lumière pour générer un effet thérapeutique. Aucune repousse des cheveux n'a été observée dans les études menées suggérant l'inefficacité de cette méthode dans le traitement de la pelade.^{258,259}

La cryothérapie

Selon une étude contrôlée récente, l'application hebdomadaire d'azote liquide n'apparaît pas plus efficace que l'abstention thérapeutique. Les précédentes études avançant une efficacité étaient d'une méthodologie très discutable.

L'isoprinosine

L'ISOPRINONSINE[®] (inosine acédobène dimépranol) (*Fig. 54*) est un antiviral ayant des propriétés immunomodulatrices.

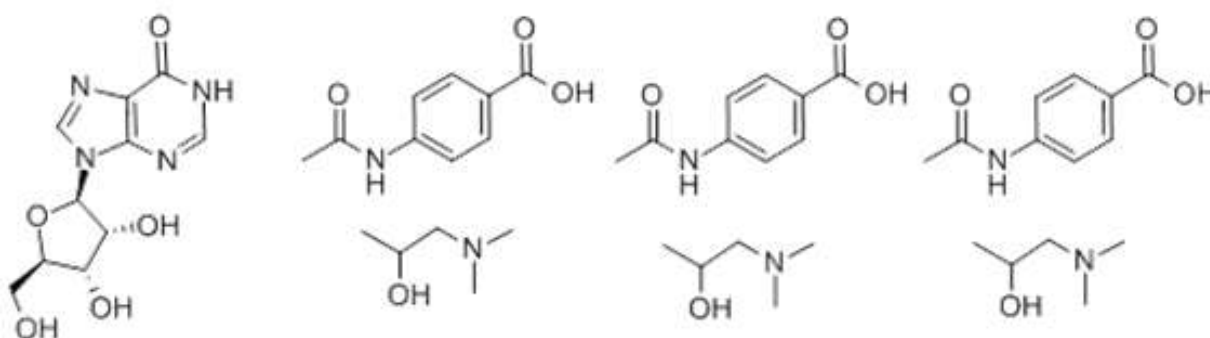


Figure 54. Structure chimique de l'ISOPRINONSINE[®]. (276)

Une étude contrôlée par placebo a montré un effet de ce médicament à la dose de 50 mg/kg/j chez des patients ayant une pelade décalvante d'au moins un an associée à des défauts de l'immunité à médiation cellulaire. Cependant, l'analyse statistique des résultats révèle des différences significatives limitées. Aucun autre essai sur cet immunomodulateur n'est apparu depuis.²⁶⁰

Le 5-fluorouracile topique

Le 5-fluorouracile (EFUDIX[®]) (Fig. 55) appartient à la classe pharmacologique des cytotoxiques anti-métaboliques.

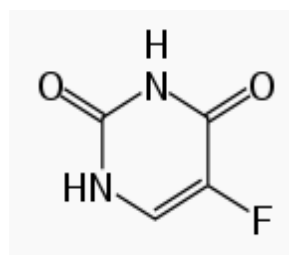


Figure 55. Structure chimique du fluorouracile. (270)

Une étude pilote a testé l'utilisation de la crème à 5% de 5-fluorouracile dans le traitement des pelades extensives (>50%) réfractaires à des traitements précédents. neuf patients ont appliqué cette crème sur un côté de leur scalp deux fois par jour pendant trois à six mois. Sur les huit patients ayant complété l'étude, aucun n'a eu de repousse de cheveux sur le côté traité. De par ces résultats, le 5-fluorouracile topique ne peut être recommandé dans le traitement de la pelade extensive.²⁶¹

Les analogues des prostaglandines

Le latanoprost (XALATAN[®]) (Fig.56) est un analogue des prostaglandines utilisé par voie locale pour réduire la pression intraoculaire notamment chez des patients atteints d'un glaucome à angle ouvert. Le bimatoprost (LUMIGAN[®]) (Fig. 57) n'est

pas un analogue des prostaglandines mais a une structure chimique similaire, le même mode d'action et les mêmes indications.

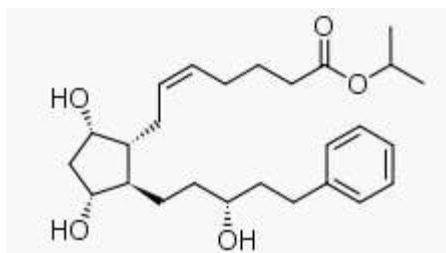


Figure 56. Structure chimique du latanoprost. (270)

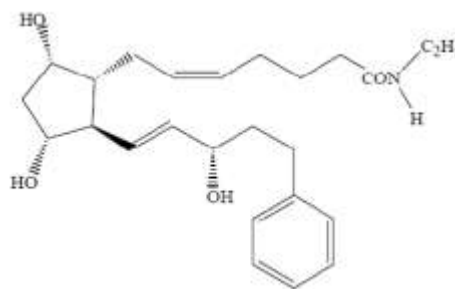


Figure 57. Structure chimique du bimatoprost. (275)

L'hypertrichose des cils est un des effets indésirables liés à leur utilisation.^{262,263} De plus, ces molécules ont montré des effets stimulants sur les follicules pileux murins et les mélanocytes folliculaires en phase télogène et anagène, et elles ont montré une augmentation de la conversion de la phase télogène en phase anagène.²⁶⁴

Ainsi, une étude randomisée et contrôlée a été menée chez onze patients afin d'évaluer leur potentiel d'action dans la pelade des cils pour laquelle aucun traitement spécifique n'est disponible. Cependant, sur ces onze patients ayant plus de 50% de perte bilatérale des cils, aucune repousse appréciable n'a été obtenue que ce soit avec le latanoprost ou le bimatoprost.²⁶⁵

Le potentiel thérapeutique du latanoprost a aussi été testé sur la pelade des sourcils dans une autre étude de seize semaines. Les résultats ont également permis de conclure à une absence d'efficacité de la molécule.²⁶⁶

Thérapie future

Les stratégies thérapeutiques qui restaurent ou préviennent l'écroulement du privilège immunitaire du follicule pileux et qui suppriment la signalisation excessive médiée par NKG2D ou l'interaction des cellules CD_8^+ pathogènes avec les auto-antigènes présentés par le CMH de classe I pourrait éventuellement conduire à une gestion plus efficace de cette maladie.

Depuis que l'on a montré que l'interféron- γ (IFN- γ) et la substance P sont des inducteurs clefs de l'effondrement du « privilège immunitaire », les antagonistes des récepteurs à la substance P et les antagonistes de l'IFN- γ sont des agents potentiels attractifs dans la gestion de la pelade.¹¹⁶

Des études avec des cultures de scalp humain ont déjà identifié des composants endogènes et exogènes qui diminuent très fortement l'expression du CMH de classe I induit par l'IFN- γ dans le follicule pileux anagène comme TGF- β 1, IGF-1 et α -MSH.⁶⁶

De même, une exploration clinique systémique des antagonistes des récepteurs à la substance P serait intéressante.

Enfin, comme les cellules NK, leur récepteur NKG2D et leurs ligands endogènes (MICA et ULBP) peuvent avoir un rôle dans la pelade, ils pourraient être des cibles intéressantes.⁴³

Soutien psychologique

La pelade est souvent associée à des signes d'anxiété ou de dépression qui peuvent être soit antérieurs soit réactionnels à la maladie. L'efficacité de la psychothérapie et des antidépresseurs dans la clinique de la pelade et sur les symptômes psychiatriques n'a pas été évaluée par de larges essais contrôlés et randomisés. Une petite étude a été menée chez treize patients présentant une pelade associée avec une comorbidité psychiatrique pour évaluer l'efficacité de la paroxétine (DEROXAT[®]), un inhibiteur de la recapture de la sérotonine. Sur les huit patients traités avec 20 mg de paroxétine par jour, deux ont eu une repousse complète et quatre une repousse partielle alors que seulement un des cinq patients du groupe placebo a eu une repousse presque complète. Les scores des tests psychiatriques ont également montré une amélioration significative des symptômes dépressifs et anxieux dans le groupe paroxétine.²⁶⁷ Antérieurement, un autre essai en double aveugle contrôlé par placebo avait montré l'efficacité de l'imipramine (TOFRANIL[®]), un antidépresseur tricyclique, sur la repousse des cheveux chez des patients avec une pelade mais cette molécule présentait plus d'effets indésirables que la

paroxétine.²⁶⁸ L'influence de l'hypnothérapie sur le bien-être psychologique et les résultats cliniques de la pelade a également été évalué. Une repousse de 75 à 100% a été observée chez 12 des 21 patients avec une pelade extensive réfractaire aux traitements après trois à huit séances d'hypnoses. Tous les patients avaient un score significativement plus bas pour l'anxiété et la dépression.²⁶⁹ L'efficacité de ces traitements dans la clinique de la pelade et sur les symptômes psychiatriques est difficile à évaluer étant donné la petite taille des échantillons, mais ils semblent être intéressants dans certains cas.

Stratégie thérapeutique

De nombreux facteurs entrent en ligne de compte dans la stratégie thérapeutique de la pelade mais le choix du traitement va dépendre essentiellement de l'âge du patient, de l'étendue et du caractère extensif de sa pelade. Tout traitement s'évalue au bout d'une période de trois mois, pendant laquelle on ne le remettra pas en cause sauf en cas d'extension importante.

Pour les pelades affectant moins de 50% du cuir chevelu, le traitement est axé autour de trois produits : les corticoïdes locaux (topiques ou intralésionnels), l'anthraline et le minoxidil. Ces traitements, excepté les corticoïdes intralésionnels, sont également les seuls traitements pouvant être proposés chez l'enfant de moins de dix ans. L'association de deux de ces trois traitements peut également être utilisée. Les injections intralésionnelles de corticoïdes sont souvent la méthode la plus simple et la plus efficace de traiter une pelade en plaques chez l'adulte. En cas de résistance, le schéma thérapeutique est modifié autour de ces trois traitements. Si la résistance se prolonge, on envisage un traitement plus « lourd », uniquement chez les patients de plus de dix ans.

Pour les pelades plus étendues, les traitements précédents pourront aussi être proposés. Sinon, l'immunothérapie de contact avec la diphencyprone est le traitement de choix, cependant peu de centres le proposent. Pour ceux ayant une réponse partielle au diphencyprone, des injections intralésionnelles de corticoïdes peuvent être utilisées pour traiter les plaques d'alopecies persistantes. La

PUVAthérapie est également possible pour les pelades étendues. Le méthotrexate et la sulfazalazine sont des traitements présentant plus d'effets indésirables notamment au long cours et seront donc envisagés au cas par cas en évaluant le rapport bénéfice/risque. La ciclosporine est plutôt abandonnée.

Pour les pelades très extensives, la corticothérapie générale par bolus peut se discuter notamment s'il s'agit du premier épisode de chute des cheveux. Cela peut permettre d'éviter l'évolution vers une pelade totale.

En raison du haut taux de rémission spontanée notamment dans les pelades peu étendues et récentes, l'abstention thérapeutique est une option offerte à tous les patients. Mais, en règle générale, les patients ayant une pelade sont hautement motivés et veulent un traitement. Cependant, en cas de résistance à plusieurs traitements ou en cas de cuir chevelu déshabité, l'arrêt des traitements sera conseillé en raison de leur inefficacité. Aucun traitement n'est préconisé dans la pelade des cils. Le traitement de la pelade de la barbe et des sourcils est délicat : éventuellement les corticoïdes topiques ou injectables ou le minoxidil mais avec grande précaution. La plupart des traitements sont déconseillés chez la femme enceinte excepté les corticoïdes topiques. Pour l'atteinte des ongles, la majorité des patients ne demande pas de traitement ; les corticoïdes sous occlusion sont parfois utilisés.

La prise en charge psychologique par antidépresseurs ou psychothérapie sera discutée au cas par cas. Le soutien psychosocial dans la pelade peut également passer par une prise en charge esthétique. En cas d'inefficacité des traitements ou dans l'attente des effets du traitement, le port d'une prothèse capillaire, d'un turban ou autre peut être proposé aux patients. Le tatouage semi-permanent des sourcils ou de la bordure palpébrale est également possible en cas d'atteinte de ces zones.

CONCLUSION

S'il existe des avancées dans la compréhension des mécanismes qui régissent la pelade, la pathogénèse exacte n'est toujours pas clarifiée. L'attaque auto-immune des follicules pileux est l'hypothèse la plus valable mais le facteur déclenchant est toujours inconnu.

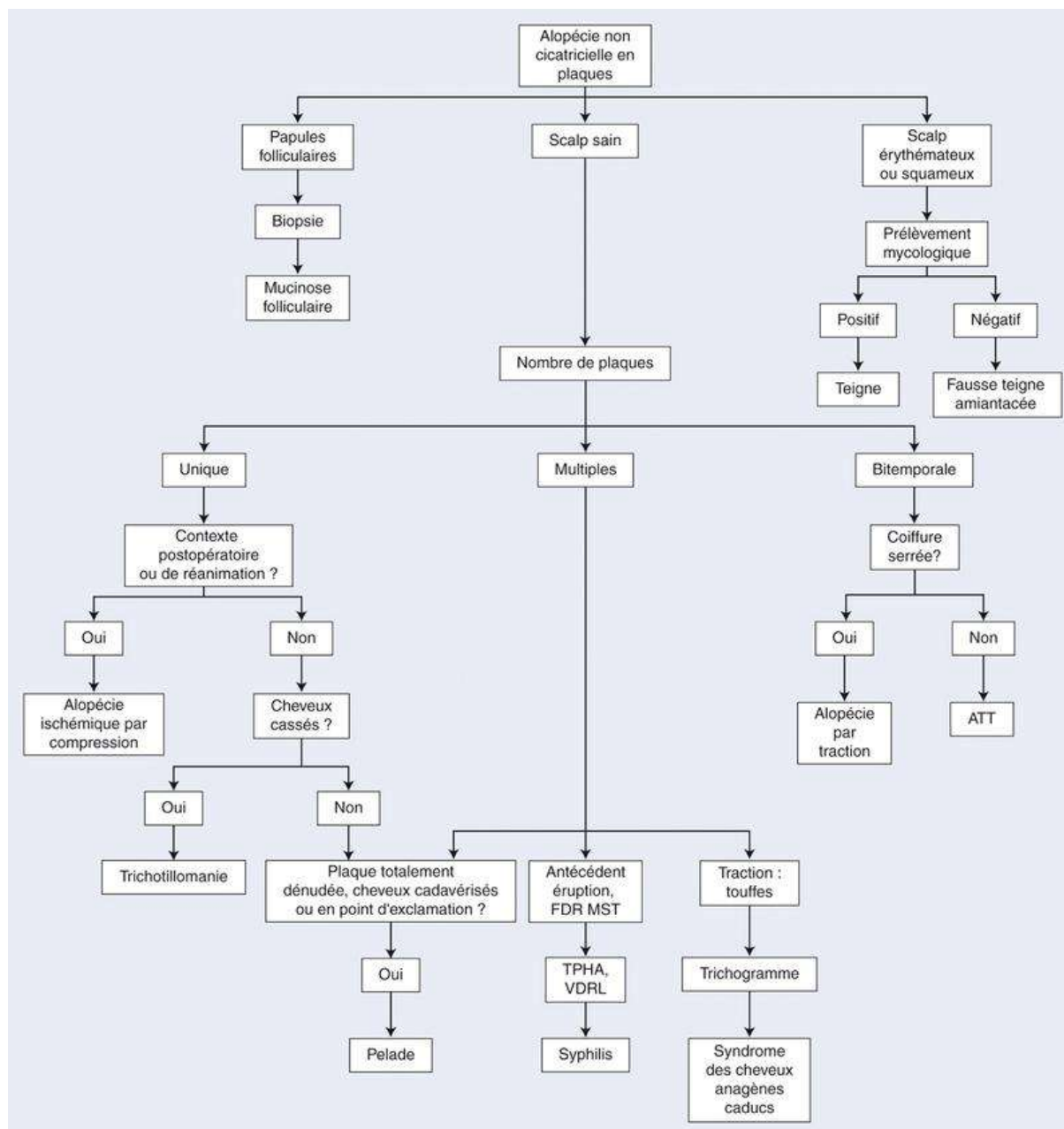
La pelade est une maladie fréquente de l'adulte et de l'enfant sans gravité mais à fort retentissement psychosocial surtout dans les formes sévères. C'est pourquoi, bien qu'il y ait un grand pourcentage de repousse spontanée, les patients sont généralement très demandeurs d'un traitement.

Cependant, étant donné que c'est une maladie chronique et que la plupart des médicaments disponibles pour la pelade présentent un risque au long cours, il faudra toujours peser la balance bénéfice/risque avec le patient.

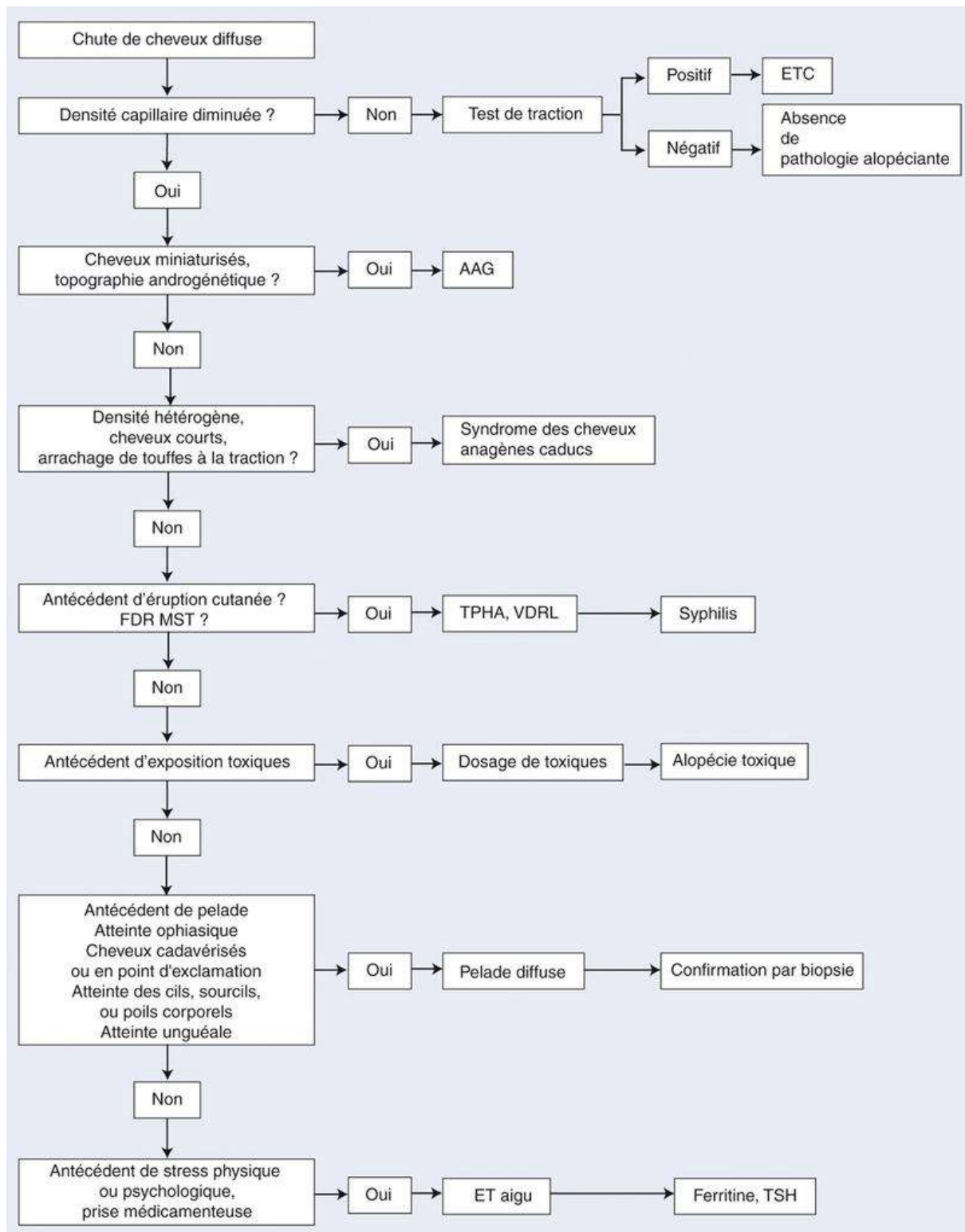
De plus, peu d'études sont disponibles sur cette pathologie et, bien que la rigueur commence à prendre place dans les essais thérapeutiques, la plupart d'entre eux ne sont pas contrôlés et randomisés en double aveugle. Par conséquent, il est difficile de juger l'efficacité des traitements. D'ailleurs, aucun agent thérapeutique utilisé à ce jour dans la pelade n'a d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication excepté la méladinine dans la cadre de la PUVAthérapie.

Le pharmacien est souvent confronté à des patients présentant une perte des cheveux. Il devrait connaître les différents types d'alopecies afin de savoir reconnaître la pelade et ainsi orienter le patient vers une consultation dermatologique. Le rôle du pharmacien sera ensuite de veiller à la bonne observance du traitement.

ANNEXE



Annexe 1. Arbre décisionnel. Alopécie en plaques. ATT : alopecie triangulaire de la tempe ; FDR : Facteur de risque ; MST : Maladie sexuellement transmissible ; TPHA : *treponema pallidum* hemagglutination assay ; VDRL : *venereal disease research laboratory*.



Annexe 2. Arbre décisionnel Alopécie diffuse. ETC : effluvium télogène chronique ; AAG : alopecie androgénétique ; FDR : facteur de risque ; MST : maladie sexuellement transmissible ; ET : effluvium télogène ; TPHA : *treponema pallidum* hemagglutination assay ; VDRL : *venereal disease research laboratory*.

BIBLIOGRAPHIE

- 1-Sharma V, Dawn G, Kumar B. Profile of alopecia areata in Northern India. Int J Dermatol 1996;35:22-7.
- 2- Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore: a study of 219 Asians. Int J Dermatol 2002;41:748-53.
- 3- Safari KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ 3rd. Incidence of alopecia areata in Olmstead County, Minnesota, 1975 through 1989. Mayo Clin Proc 1995;70:628-33.
- 4- Nanda A, Al-Fouzan AS, Al-Hasawi F. Alopecia areata in children: a clinical profile. Pediatr Dermatol 2002;19:482-5.
- 5- Sharma VK, Kumar B, Dawn G. A clinical study of childhood alopecia areata in Chandigarh. India Pediatr Dermatol 1996;13:372-7.
- 6- Kyriakis KP, Paltatzidou K, Kosma E, Safouri E, Tadros A, Rachioh E. Alopecia areata prevalence by gender and age. J Eur Dermatol Venereol 2009;23:572-3.
- 7- Abecassis-Cotta S. Pelade et autres alopécies acquises (sauf alopécies cicatricielles et androgénétiques). EMC Dermatology 2009 ;98-810-B-10
- 8- Price VH. Alopecia areata: clinical aspects. J Invest Dermatol 1991;96:685.
- 9- Crowder JA, Frieden IJ, Price VH. Alopecia areata in infants and newborns. Pediatr Dermatol 2002;19:155-8.
- 10- Assouly P. Pelade. EMC Dermatology 2006;98-810-C-10.
- 11- Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and management. Int J Dermatol 1999;38 (Suppl. 1):19-24.
- 12- Trautman S, Thompson M, Roberts J, Thompson CT. Melanocytes: A possible autoimmune target in alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2009;61:529-30.
- 13- Bark-Lynn L, Min-Kyung S, Woo-Young S. Acute diffuse and total alopecia: A new subtype of alopecia areata with a favorable prognostic. J Am Acad Dermatol 2009;60:85-93.
- 14- Kowalska-Oledza E, Rakowska A, Rudnicka L, Slowinska M. Trichoscopy of isolated alopecia areata of eyelashes. J Am Acad Dermatol 2009;60:Suppl 1.
- 15- Kasumagic-Halilovic E, Prohic. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:240-1.
- 16- Tosti A, Morelli R, Bardazzi F, Peluso AM. Prevalence of nail abnormalities in children with alopecia areata. Pediatr Dermatol 1994;11:112-5.

- 17- Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update. Part I Clinical picture, histopathology and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:177-88.
- 18- Ben Hassine SM, Cricks B, Descamps V. Videomicroscopy in alopecia areata. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134:35-8.
- 19- Ross E.K, Vincenzi C, Tosti A. Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:799-806.
- 20- Tosti A, Whiting D., Lorizzo M, Pazzaglia M, Misciali C, Vincenzi C, Micali G. The role of scalp dermoscopy in the diagnosis of alopecia areata incognita. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:64-7.
- 21- Rakowska A, Slowinska M, Kowalska-Oledzka E, Olszewska M, Czuwara J, Rudnicka L. Alopecia icognita: True or False? *J Am Acad Dermatol* 2009;60:162-3.
- 22- Hautmann G, Herrcogova J, Lotti T. Trichotillomania. *J Am Acadc Dermatol* 2002;46:807-21.
- 23- Chartier MB, Hoss DM, Grant-Kels JM. Approach to the adult female patient with diffuse nonscarring alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:809-19.
- 24-Sullivan JR, Kossard S. Acquired scalp alopecia. Part I: A review. *Australias J Dermatol* 1998;39:207-19.
- 25- Khumalo NP, Jessop S, Gumedze F, Ehrlich R. Hair dressing is associated with scalp disease in African schoolchildren. *Br J Dermatol* 2007;157:106-10.
- 26- Wiles JC, Hansen RC. Postoperative (pressure) alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:195-8.
- 27- Cuozzo DW, Benson PM, Sperling LC, Skelton 3rd HG. Essential syphilitic alopecia revisited. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:840-3.
- 28- Wile UJ, Belote GH. Syphilitic alopecia. Its relation to neurosyphilis. *Arch Dermatol Syph* 13 1926;495-505.
- 29- Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1055-60
- 30- Seyrafi H, Akhiani M, Abasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol* 2005;5:11.
- 31- Wang SJ, Shohat T, Vadheim C, Shellow W, Edwards J, Rotter JI. Increased risk for type I (insulin dependent) diabetes in relatives of patients with alopecia areata. *Am J Med Genet* 1994;51:234-9.
- 32- Tosti A, Bellavista S, Lorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol Venereol* 2006;55(3):438-41.

- 33- Tosti A, De Padova MP, Minghetti G, Veronesi S. Therapies versus placebo in the treatment of patchy alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:209-10.
- 34- Assouly P. Alopecia areata: update on therapy. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:831-6.
- 35-Qi S, Xu F, Yang Q, Dai W. Profile of alopecia areata in 655 Chinese patients. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:Suppl 1.
- 36- Kasumagic- Halilovic E. Thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata. *Acta Dermatovenereol Croat* 2008;16:123-5.
- 37- Alopecia. *Ann Dermatol and Venereol* 2003;130:189-193.
- 38- Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Arch Dermatol* 2003;139:1555-9.
- 39- Headington JT. Abstract: the histopathology of alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1991;96:695.
- 40- Messenger AG, Stater DN, Bleehen SS. Alopecia areata: Alterations in the hair growth cycle and correlation with the follicular pathology. *Br J Dermatol* 1986;114:337-47.
- 41- Todes-Taylor N, Turner R, Wood G.S, Stratte P.T, Morhenn. T cell subpopulations in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:216-223.
- 42- Elson D.M, Mc Collough L.Mc, Bergfeld W.f, Liranzo M.O and Heibel M. Eosinophils in fibrous tracts and near hair bulbs: A helpful diagnostic feature of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:101-6.
- 43- Ito T, Ito N, Saathoff, Hashizume H, Fukamizu H, Nickoloff BJ, Takigawa M, Paus R. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack. *J Invest Dermatol* 2008;128:1196-206.
- 44- Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia areata. *Int J Dermatol* 2007;46:121-31.
- 45- Eckert J, Church RE, Ebling FJ. The pathogenesis of alopecia areata. *Br J Dermatol* 1968;80:203-10.
- 46- Lu W, Shapiro J, Yu M, Barekatin A, Lo B, Finner A, McElwee K. Alopecia areata: pathogenesis and potential for therapy. *Expert Rev Mol Med* 2006;8:1-16.
- 47- Tobin DJ, Bystryn JC. Immunity to hair follicles in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1995;104(suppl 5):135-45.
- 48- Tobin DJ, Orentreich N, Fenton DA. Antibodies to hair follicles in alopecia areata. *J invest Dermatol* 1994;102:721-4
- 49- Tobin DJ, Hann SK, Song MS, Bystryn JC. Hair follicle structures targeted by antibodies in patients with alopecia areata. *Arch Dermatol* 1997;133(1):57-61.

- 50- Friedmann PS. Alopecia areata auto-immunity. *Br J Dermatol* 1981;105:153-7.
- 51- Cunliffe WJ, Hall R, Newell DJ, Stevenson CJ. Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol* 1968;80:135-9.
- 52- Werth VP, White WL, Sanchez MR, Franks AG. Incidence of alopecia areata in lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1992;128:368-71.
- 53- Corazza GR, Andreani ML, Venturo N, Bernardi M, Tosti A, Gasbarrini G Celiac disease and alopecia areata: report of a new association. *Gastroenterology* 199;109:1333-7
- 54- Barahmani N, Schabath PhD, Duvic MD M and National Alopecia areata Registry. History of atopy or immunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:581-91.
- 55- Rosenstein E, Warshauer B. Alopecia areata and autoimmunity. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:1065.
- 56- Hoffmann R, Eicheler W, Huth A, Wenzel E, Happle R. Cytokines and growth factors influence hair growth in vitro. Possible implications for the pathogenesis and treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1996;288:153-6.
- 57- Freyschmidt-Paul P, McElwee KJ, Hoffmann R, Sundberg J, Kissling S, Hummel S, Vitacolonna M, Kapp-Schneider A, Zöller M. Reduced expression of interleukin-2 decreases the frequency alopecia areata onset in C3H/HeJ mice. *J Invest Dermatol* 2005;125:945-51.
- 58- Lortkipandize NT, Levzadze MSh, Kamkamidze GK. Interferon gamma and neopterin in alopecia areata. *Georgian Med Newg* 2005;123:53-7.
- 59- Philpott MP, Sanders DA, Bowen J, Kealey T. Effects of interleukins, colony-stimulating factor and tumour necrosis factor on human hair follicle growth in vitro, a possible role for interleukin-1 and tumour necrosis factor alpha in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1996;135:942-8.
- 60- Harmon CS, Nevins TD. IL-1 alpha inhibits human hair follicle growth and hair fiber production in whole organ cultures. *Lymphokine Cytokine Res* 1993;12:197-203.
- 61- Hoffmann R, Wenzel E, Huth A, Steen P, Schaufelle M, Henninger HP, Happle R. Cytokine mRNA-levels in alopecia areata before and after treatment with the contact allergen dipheylcyclopropenone. *J invest Dermatol* 1994;103:405-15.
- 62- Schohat M, Mimouni D, Ben-Amital D, Sredni B, Sredni D, Shohat B, David M. In vitro, cytokine profile in childhood alopecia areata and the immunomodulatory effect of AS-101. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:432-4.
- 63- Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, Tobin DJ, Hermes B, Cotsarelis G, Röckert R, Paus R. The human hair follicle immune system : cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol* 2000;142:862-73.
- 64- Paus R, Nickoloff J, Ito T. A « hairy » privilege. *Trends Immunol* 2005;26:32-40.

- 65- Meyer KC, Klatte JE, Dinh HV, Harries MJ, Reithmayer K, Meyer W, Sinclair R, Paus R. Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles. *Br J Dermatol* 2008;159:1077-85.
- 66- Ito T, Ito N, Bettermann A, Tokura Y, Takigawa M, Paus R. Collapse and restoration of MCH class-I-dependant immune privilege: exploiting the human hair follicle as a model. *Am J Pathol* 2004;164:623-34.
- 67- Paus R, Ito N, Takigawa M, Ito T. The hair follicle and immune privilege. *J invest Dermatol Symp Proc* 2003;8:188-94.
- 68- McElwee K, Freyschmidt-Paul P, Ziegler A, Happle R, Hoffmann R. Genetic susceptibility and severity of alopecia areata in human and animal models. *Eur J Dermatol* 2001;11:11-6.
- 69- McElwee KJ, Tobin DJ, Bystryn JC, King LE Jr, Sundberg JP. Alopecia areata: an autoimmune disease? *Exp Dermatol* 1999;8:371-9.
- 70- Zhang JC, Olivier RF. Immunohistological study of the development of the cellular infiltrate in the pelage follicles of the DEBR model of alopecia areata. *Br J Dermatol* 1994;130:405-15.
- 71- Mc Elwee KJ, Boggess D, King LE Jr, Sundberg JP. Experimental induction of alopecia areata- like hair loss in C3H/HeJ mice using full-thickness skin grafts. *J Invest Dermatol* 1994;130:405-15.
- 72- Mc Elwee K, Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R, Kissling S, Hummel S, Vitacolonna M, Zöller M. Transfer of CD_8^+ cells induces localized hair loss whereas CD_4^+/CD_{25}^- cells promote systemic alopecia areata and CD_4^+/CD_{25}^- cells blockade disease onset in the C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol* 2005;124:947-57.
- 73- Gilhar A, Landau M, Assy B, Shalaginov R, Serafimovich S, Kalish RS; Mediation of alopecia areata by cooperation between CD_4^+ and CD_8^+ T lymphocytes: transfer to human scalp explants on Prkdc (scid) mice. *Arch Dermatol* 2002;138:916-22.
- 74- Sun J, Silva KA, Mc Elwee KJ, King LE Jr, Sundberg JP. The C3H/HeJ mouse and DEBR rat models for screening approaches and results. *Exp Dermatol* 2008;17:793-805.
- 75- Aita VM, Christiano AM. The genetics of alopecia areata. *Dermatol Ther* 2001;14:329-39.
- 76- Van der Steen P, Traupe H, Happle R, Boezeman J, Strater R, Hann H. The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. An estimate. *Acta Derm Venereol* 1992;72:373-5.
- 77- Yang S, Yang J, Liu JB, Wang HY, Yang Q, Gao M, Liang YH, Lin D, Hu XL, Fan L and Zhang XJ. The genetic epidemiology of alopecia areata in China. *Br J Dermatol* 2004;151:16-23.
- 78- Mc Donagh AJ, Tazi-Ahnini R. Epidemiology and genetics of alopecia areata. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:405-9.

- 79- Messenger AG, Mc Donagh AJG. Alopecia areata: aetiology and pathogenesis. In: Camacho FM, Randall VA, Price VH, eds. Hair and its disorders. London. Martin Dunitz. 2000:177-86.
- 80- Tazi-Ahnini R, di Giovine FS, McDonagh AJG, Messenger AG, Amadou C, Cox A, Duff GW, Cork MJ. Structure and polymorphism of human gene for interferon-induced p78 protein (MX1): evidence of association with alopecia areata in the down syndrome region. *Hum Genet* 2000;106:639-45.
- 81- Orecchia G, Belvedere MC, Martinetti M, Capelli E, Rabbiosi G. Human leukocyte antigen region involvement in the genetic predisposition to alopecia areata. *Dermatologica* 1987;175:10-4.
- 82- Duvic M, Hordinsky MK, Fiedler VC, O'Brien WR, Young R, Reveille JD. HLA-D locus associations in alopecia areata. *Arch Dermatol* 1991;127:64-8.
- 83- De Andrade M, Jackow CM, Dahm N, Hordinsky M, Reveille JD, Duvic M. Alopecia areata in families : association with the HLA locus. *J invest Dermatol Symp Proc* 1999;4:220-3.
- 84- Duvic M, Welsh EA, Jackow C, Papadopoulos E, Reveille JD, Amos C. Analysis of HLA-D locus alleles in alopecia areata patients and families. *J invest Dermatol* 1995;140(suppl):5S-6S.
- 85- Colombe BW, Price VH, Khoury EL, Garovoy MR, Lou Cd. HLA class II antigen association help define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:757-64.
- 86- Morling N, Frentz G, Fugger L, Georges J, Jokobsen B, Odum N, Svejgaard A. DNA polymorphism of HLA class II gene in alopecia areata. *Dis Markers* 1991;9:35-42.
- 87- Welsh EA, Clark HH, Epstein SZ, Reveille JD, Duvic M. Human leukocyte antigen. DQB1*03 alleles are associated with alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1994;103:758-63.
- 88- Colombe BW, Lou CD, Price VH. The genetic basis of alopecia areata: HLA associations with patchy alopecia areata versus alopecia totalis and alopecia universalis. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999;4:216-9.
- 89- Tarlow JK, Clay FE, Cork MJ, Blakemore AI, Mc Donagh AG, Messenger AG, Duff GW. Severity of alopecia areata is associated with a polymorphism in the interleukin-1 receptor antagonist gene. *J Invest Dermatol* 1994;103:387-90.
- 90- Tazi-Ahnini R, Cox A, McDonagh AG, Nicklin MJ, diGiorine FS, Timms JM, Messenger AG, Dimitropoulou P, Duff GW, Cork MJ. Genetic analysis of the interleukin-1 receptor antagonist and its homologue IL-1L1 in alopecia areata: strong severity association and possible gene interaction. *Eur J Immunogenet* 2002;29:25-30.
- 91- Barahamini N, de Andrade M, Slusser J, Zhang Q, Duvic M. Interleukin-1 receptor antagonist allele 2 and familial alopecia areata. *J Invest Dermatol* 2002;118:335-7.

- 92- Galbraith GM, Palesch Y, Gore EA, Pandey JP. Contribution of interleukin-1beta and KM loci to alopecia areata. *Hum Hered* 1999;49:85-9.
- 93- Tazi-Ahnini R, McDonagh AJG, Cox A, Messenger AG, Britton JER, Ward SJ, Bavik CO, Duff GW, Cork MJ. Association analysis of IL1A and IL1B variants in alopecia areata. *Heredity* 2001;87:215-9.
- 94- Galbraith GM, Pandey JP. Tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) gene polymorphism in alopecia areata. *Hum Genet* 1995;96:433-6.
- 95- Tazi-Ahnini R, di Giovine FS, McDonagh AJ, Messenger AG, Amadou C, Cox A, Duff GW, Cork MJ. Structure an polymorphism of the gene for the interferon-induced p78 protein (MX1): evidence of association with alopecia areata in the own syndrom region. *Hum Genet* 2000;106:639-45.
- 96- Betterle C, Greggio NA, Volpata M. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinal Metab* 1998 :83 :1049-55.
- 97- Martinez-Mir A, Zlotogorski A, Gordon D, Petukhova L, Mo J, Gilliam TC, Londono D, Haynes C, Ott J, Hordinsky M, Nanova K, Norris D, Price V, Duvic M, Christiana AM. Genomewide scan for linkage reveals evidence of several susceptibility loci for alopecia areata. *Am J Hum Genet* 2007;80:316-28.
- 98- Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, Norris D, Price V, Shimomura Y, Kim H, Singh P, Lee A, Chen WV, Meyer KC, Paus R, Jahoda CAB, Amos CI, Gregersen PK, Christian AM. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptative immunity. *Nature* 2010;466:113-7.
- 99- Sundberg JP, Silva KA, Li R, Cox GA, King LE Jr. Adult-onset alopecia areata is a complex polygenic trait in the C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol* 2004;123:294-7.
- 100- Jackow C, Puffer N, Hordinsky M, Nelson J, Tarrand J, Duvic M. Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: Genes versus environnement? *J Am Acad Dermatol* 1998;38:418-25
- 101- Rodriguez TA, Duvic M. Onset of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:137-9.
- 102- Perini GI, Veller Fornasa C, Cipriani R, Bettin A, Zecchino F, Pererico A. Life events and alopecia areata. *Psychoter Psychosom* 1984;41:48-2.
- 103- Kakourou T, Karachristou K, Chrousos G. A case series of alopecia areata in children: impact of personal and family history of stress and autoimmunity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:356-9.
- 104- Garcia-Hernandez MJ, Ruiz-Doblado S, Rodriguez-Pichardo A, Carnacho F. Alopecia areata stress and psychiatric disorders: a review. *J Dermatol* 1999;26:625-32.
- 105- Dutray S, Schollhammer M, Pillette-Delarue M, Le Ru Y, Dupré-Goetghebeur D, Le Borgne A, Lebreton G, Le Gallic G, Mignard M, Misery L. Alopecia areata onset and stressful life events: a pilot study. *Ann Dermatol Venereol* 2007;134:481-2.

- 106- Brajac I, Tkalcic M, Dragojevic DM, Graber F. Roles of stress, stress perception and trait-anxiety in the onset and course of alopecia areata. *J Dermatol* 2003;30:871-8.
- 107- Gulec AT, Tanriverde N, Duru C, Saray Y, Akcaki C. The role of psychological factor in alopecia areata and the impact of the disease on the quality of life. *Int J Dermatol* 2004;43:352-6.
- 108- Gupta MA, Gupta AK, Wateel GN. Stress and alopecia areata: a psychodermatologic study. *Acta Derm Venereol* 1997;77:296-8.
- 109- Liakopoulou M, Alifieraki T, Katideniou A, Kakourou T, Tselalidou E, Tsiantis J, Stratigos J. Children with alopecia areata: psychiatric symptomatology and life events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:678-84.
- 110- Zhang X, Yu M, Yu W, Weinberg J, Shapiro J, Mc Elwee KJ. Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamic-pituitary-adrenal tone in the skin graft induced C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol* 2009;129:1527-28.
- 111- Atkin DH, Levine N, Walker F. Single patch of hair at a denervated site in a patient with alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:796-7.
- 112- Botcharev V. Neurotrophins and their role in the pathogenesis of alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003;8:195-8.
- 113- Siebenhaar F, Sharov AA, Peters EM, Sharova TY, Syska W, Mardaryev AN, Freyschmidt-Paul P, Sundberg P, Maurer M, Botchkarev VA. Substance P as an immunomodulatory neuropeptide in a mouse model for autoimmune hair loss (alopecia areata). *J Invest Dermatol* 2007;127:1489-97.
- 114- Toyoda M, Makino T, Kagoura M, Morohashi M. Expression of neuropeptide degrading enzymes in alopecia areata: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol* 2001;144:46-54.
- 115- Meyronet D, Jaber K, Gentil-Perret A, Cambazard F, Misery L. Decreased CGRP staining in alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003;149:422-4.
- 116- Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med* 2012;366:1515-25.
- 117- Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, Mc Elwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update. Part II: Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:191-202.
- 118- Mac Donald, Hull SP, Wood ML, Hutchison PE, Stadden M, Messenger AG. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of alopecia areata. *Br J Dermatol* 2003;149:692-9.
- 119- Freyschmidt-Paul P, Happle R, Mc Elwee K, Hoffmann R. Alopecia areata: treatment of today and tomorrow. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2003;8:12-7.
- 120- Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II. National Alopecia areata foundation. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:440-7.

- 121- Abell E, Munro DD. Intralesional treatment of alopecia areata with triamcinolone hexacetonide by jet injector. *Br J Dermatol* 1973;88:55-9.
- 122- Porter D, Burton JL. A comparison of intra-lesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata. *Br J Dermatol* 1971;85:272-3.
- 123- Kubeyinje EP. Intralesional triamcinoloneacetonide in alopecia areata amongst 62 Saudi Arabs. *East Afr Med J* 1994;71:674-5.
- 124- Sawaya ME, Hordinsky MK. Glucocorticoid regulation of hair growth in alopecia areata. *J invest Dermatol* 1995;104:30S
- 125- Charuwichitratana S, Wattanakral P, Tanrattanakorn S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0,25% desoximetasone cream. *Arch Dermatol* 2000;136:1276-7.
- 126- Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C. Clobetasol propionate 0,05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:96-8.
- 127- Mancusso G, Balducci A, Casadio C, Farina P, Staffa M, Valenti L, Milani M. Efficacy of betamethasone foam formulation in comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: a multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial. *Int J Dermatol* 2003;42:572-5.
- 128- Tosti A, Lorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0,0% foam in alopecia areata: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:1243-7.
- 129- Vanderveen EE, Ellis CN, Kang S, Case P, Headington JT, Voorhees JJ, Swanson NA. Topical minoxidil for hair regrowth. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:416-21.
- 130- Wester RC, Maibach HI, Guy RH, Novak E. Minoxidil stimulates cutaneous blood flow in human balding scalps: pharmacodynamics measured by laser Doppler velocimetry and photopulse plethysmography. *J Invest Dermatol* 1998;138:407-11.
- 131- Lachgar S, Charveron M, Gall Y, Bonafe JL. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *Br J Dermatol* 1998;138:407-11.
- 132- Mori O, Uno H. The effect of topical minoxidil on hair follicular cycles of rats. *J Dermatol* 1990;17:276-81.
- 133- Buhl AE, Waldon DJ, Conrad SJ, Mulholland MJ, Shull KL, Kubicek MF, Johnson GA, Brunden MN, Stefanski KJ, Stehle RG, Gadood RC, Kamdor BV, Thomasco LM, Schostarez HJ, Schwartz TM, Diani AR. Potassium channel conductance: a mechanism affecting hair growth both in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 1992;98:315-9.
- 134- Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol* 2004;150:186-94.

- 135- Galbraith GM, Thiers BH. In vitro suppression of human lymphocyte activity by minoxidil. *Int J Dermatol* 1985;24:249-51.
- 136- Fiedler-Weiss VC. Potential mechanisms of minoxidil induced hair growth in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:653-6.
- 137- Ranchoff RE, Bergfeld WF, Steck WD, Subichin SJ. Extensive alopecia areata. Results of treatment with 3% topical minoxidil. *Cleve Clin J Med* 1989;56:149-54.
- 138- Khoury EL, Price VH, Abdel-Salam MM, Stern M, Greenspan JS. Minoxidil in alopecia areata. No effect on the perifollicular lymphoid infiltration. *J Invest Dermatol* 1992;99:40-7.
- 139- Price VH. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:730-6.
- 140- Frenzt G. Topical minoxidil for extended areate alopecia. *Acta Derm Venereol* 1984;65:172-5.
- 141- Fiedler-Weiss VC, West DP, Buys CM, Runsfeld JA. Topical minoxidil dose-response effect in alopecia areata. *Arch Dermatol* 1986;122:180-2.
- 142- Fielder-Weiss VC. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:745-8.
- 143- Price VH. Topical minoxidil (3%) in extensive alopecia areata, including long term efficacy. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:737-44.
- 144- Fenton DA, Wilkinson JD. Topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Br Med J* 1983;287:1015-17.
- 145- Fransway AF, Muller SA. 3 Percent topical minoxidil compared with placebo for the treatment of chronic severe alopecia areata. *Cutis* 1988;44:431-5.
- 146- Fielder VC, Wendrow A, Szpunar GJ. Treatment resistant alopecia areata. Response to combination therapy with minoxidil plus anthraline. *Arch Dermatol* 1990;756-9.
- 147- Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic steroid with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992;128:1467-73.
- 148- Weiss VC, West DP, Fu TS, Robinson LA, Cook B, Cohen RL, Chambers DA. Alopecia areata treated with topical minoxidil. *Arch Dermatol* 1984;120:457-63.
- 149- Tang L, Cao L, Sundberg JP, Lui H, Shapiro J. Restoration of hair growth in mice with an alopecia areata-like disease using topical anthraline. *Exp Dermatol* 2004;13:5-10.
- 150- Fielder-Weiss VC, Buys Cm. Evaluation of anthraline in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1987;123:1491-3.
- 151- Sasmaz S, Arican O. Comparison of azelaic acid and anthraline for the therapy of patchy alopecia areata: a pilot study. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:403-6.

- 152- Nelson DA, Spielvogel RL. Anthralin therapy for alopecia areata. *Int J Dermatol* 1985;24:606-7.
- 153- Happle R. Immunothérapie de contact. In: Nicolas JF, Thivolet J editors. *Immunodermatologie*. Paris: John Libbey Eurotext 1997;111-6.
- 154- Happle R, Echtenacht. Induction of hair growth in alopecia areata with DNCB. *Lancet* 2 1997;1002-3.
- 155- Strobel R, Rohiborn G. Mutagenic and cell transforming activities of 1-chlor-2,4-dinitrobenzene (DNCB) and squaric acid-dibutylester (SADBE). *Arch Toxicol* 1980;267:109-14.
- 156- Happle R, Hausen BM, Wiesner-Menzel L. Diphencyprone in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1983;63:49-52.
- 157- Happle R. Antigenic competition as a therapeutic concept for alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1980;267:109-14.
- 158- Happle R, Klein HM, Macher E. Topical immunotherapy changes the composition of the peribulbar infiltrate in alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1986;278:214-8.
- 159- Brocker EB, Echtenacht-Happle K, Hamm H, Happle R. Abnormal expression of class I and class II major histocompatibility antigens in alopecia areata: modulation by topical immunotherapy immunotherapy. *J Invest Dermatol* 1987;88:564-8.
- 160- Hoffmann R, Wenzel E, Huth A, van der Steen P, Schaufele M, Henninger HP, Cytokine mRNA levels in alopecia areata before and after treatment with the contact allergen diphenylcyclopropenone. *J Invest Dermatol* 1994;103:530-3.
- 161- Herbst V, Zoller M, Kissling S, Wenzel E, Stutz N, Freyschmidt-Paul P. Diphenylcyclopropenone treatment of alopecia areata induces apoptosis of perifollicular lymphocytes. *Eur J Dermatol* 2006;16:537-42.
- 162- Orecchia G, Malagoli P, Santagostino L. Treatment of severe alopecia areata with squaric acid dibutylester in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 1994;11:65-8.
- 163- Dall'oglio F, Nasca MR, Musumeci ML, La Torre G, Ricciardi G, Potenza C, Topical immunomodulator therapy with squaric dibutylester (SADBE) is effective treatment for severe alopecia areata: results of an open-label, paired-comparison, clinical trial. *J Dermatolog Treat* 2005;16:10-4.
- 164- Rockhar CK, Shupack JL, Vafai JJ, Washenik K. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:751-61.
- 165- Wiseman MC, Shapiro J, MacDonald N, Lul H. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone. *Arch Dermatol* 2001;137:1063-8.
- 166- van der Steen PH, van Baar HM, Happle R, Boezeman JB, Perret CM. Prognostic factors in the treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:227-30.

- 167- Werse K, Kretzschmar L, John SM, Hamm H. Topical immunotherapy in alopecia areata: anamnestic and clinical criteria of prognostic significance. *Dermatology* 1996;192:129-33.
- 168- Galadori I, Rudale S, Alkaabi J, Galadari H. Diphenylcyclopropenone (diphencyprone, DPCP) in the treatment of chronic severe alopecia areata (AA). *Eur Ann Allergy Clin immunol* 2003;35:397-401.
- 169- Gordon PM, Aldrige RD, McVittie E, Hunter JA. Topical diphencyprone for alopecia areata: evaluation of 48 cases after 30 months follow-up. *Br J Dermatol* 1996;134:869-71.
- 170- Cotellessa C, Peris K, Caracciolo E, Mordenti C, Chimenti S. The use of topical diphenylcyclopropenone for the treatment of extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:73-6.
- 171- Tosti A, Guidetti MS, Bardazzi, Peluso AM. F Long-term results of topical immunotherapy in children with alopecia totalis or alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:199-201.
- 172- Hull SM, Pepall L, Cunliffe WJ. Alopecia areata in children: response to treatment with diphencyprone. *Br J Dermatol* 1991;125:164-8.
- 173- Schuttelaar ML, Hamstra JJ, Plinck EP, Peereboom-Wynra JD, Vuzevski VD, Mulder PG, Oranje AP. Alopecia areata in children: treatment with diphencyprone. *Br J Dermatol* 1996;13:581-5.
- 174- van der Steen P, Happle R. Dyschromia in confetti as a side effect of topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone. *Arch Dermatol* 1992;128:518-20.
- 175- Pires MC, Martins JM, Montealegre F, Gatti FR. Vitiligo after diphencyprone for alopecia areata. *Dermatol Res Pract* 2010;2010:171265.
- 176- Berth Jones J, McBurney A, Hutchison PE. Diphencyprone is not detect in serum or urine following topical application. *Acta Derm Venereol* 1994;74:312-3.
- 177- Wilkerson MG, Henkin J, Wilkin JK. Diphenylcyclopropenone: examination for potential contaminants, mechanisms of sensitization, and photochemical stability. *J Am Acad Dermatol* 1984;11:802-7.
- 178- Wilkerson MG, Connor TH, Henkin J, Assessment of diphenylcyclopropenone for photochemically induced mutagenicity in the Ames assay. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:606-11.
- 179- WinterRJ, Kern F, Blizzard RM. Prednisolone therapy for alopecia areata. A follow-up report. *Arch Dermatol* 1976;112:1549-52.
- 180- Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1992;128:1467-73.
- 181- Lester RS, Knowles SR, Shear NH. The risks of systemic corticosteroid use. *Dermatol Clin* 1998;16:277-88.

- 182- Perriard-Wolfensberger J, Pasche-Koo F, Mainetti C, Labarthe MP, Salomon D, Saurat JH. Pulse of methylprednisolone in alopecia areata. *Dermatology* 1993;187:282-5.
- 183- Sharma VK. Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata. *Int J Dermatol* 1996;35:133-6.
- 184- Sharma VK, Gupta S. Twice weekly 5 mg dexamethasone oral pulse in the treatment of extensive alopecia areata. *J Dermatol* 1999;26:562-5.
- 185- Sharma VK, Muralidhar S. Treatment of widespread alopecia areata in young patients with monthly oral corticosteroid pulse. *Pediatr Dermatol* 1998;15:313-7.
- 186- Kiesch N, Stene JJ, Goens J, Vanhooetgem O, Song M. Pulse steroid therapy for children's severe alopecia areata? *Dermatology* 1997;194:395-7.
- 187- Friedli A, Labarthe MP, Engelhardt E, Feldmann R, Salomon D, Saurat JH. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:597-602.
- 188- Seitez S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. High-Dose pulse corticosteroid therapy in the treatment of severe alopecia areata. *Dermatology* 2001;202:230-4.
- 189- Schultz A, Hamm H, Weiglein U, Axt M, Bröcker EB. Dexamethasone pulse therapy in severe long-standing alopecia areata: a treatment failure. *Eur J Dermatol* 1996;6:26-9.
- 190- Assouly P, Reygagne P, Jouanique C, Matard P, Marechal E, Orlandini V, Bachelez H, Dubertret L. Traitement des pelades sévères par bolus de méthylprednisolone: étude ouverte chez 66 malades. *Ann Dermatol Venerol* 2003 ;130 :326-30.
- 191- Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M, Sasaki Y, Kawamura M, Saito M, Aiba S. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata. *Dermatology* 2006;212:361-5.
- 192- Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:287-90.
- 193- Ree K. Reduction of Langerhans cells in human epidermis during PUVA therapy for alopecia areata: a morphometric study. *J Invest Dermatol* 1982;78:488-92.
- 194- Lassus A, Eskelinen A, Johansson E. Treatment of alopecia areata with three different PUVA modalities. *Photodermatology* 1984;1:141-4.
- 195- Mohammed Z, Bhouri A, Jallouli A, Fazaa B, Kamoun MR, Mokhtar I. Alopecia areata treatment with a phototoxic dose of UVA and topical 8-methoxypsoralen. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2005;19:552-5.
- 196- Claudy AL, Gagnaire D. PUVA treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol* 1983;119:975-8.

- 197- Taylor CR, Hawk JL. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years' experience at St John's Institute of Dermatology. Br J Dermatol 1995;133:914-8.
- 198- Healy E, Rogers S. PUVA treatment for alopecia areata_does it work? A retrospective review of 10 cases. Br J Dermatol 1993;129:42-4.
- 199- Whitmont K, Cooper A. PUVA treatment of alopecia areata totalis and universalis: a retrospective study. Australas J Dermatol 2003;44:106-9.
- 200- Larkö , Swanbeek G. PUVA treatment for alopecia totalis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1983;63:546-9.
- 201- Mitchell AJ, Douglass MC. Topical photochemotherapy for alopecia areata. J Am Acad Dermatol 1985;12:644-9.
- 202- van der Schaar WW, Sillevs SJ. An evaluation of PUVA-therapy for alopecia areata. Dermatologica 1984;168:250-2.
- 203- Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA follow-Up Study. N Engl J Med 1997;336:1041-5.
- 204- Richard MA, Guillaume JC. Methotrexate. Ann Dermatol Venereol 2007;134:923-6.
- 205- Joly P. The use of methotrexate alone or in combinaison with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. J Am Acad Dermatol 2006;55:632-6.
- 206- Chartaux E, Joly P. Long-term follow-up of the efficacy of methotrexate alone or in combinaison with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia areata totalis or universalis. Ann Dermatol Venereol 2010;137:507-13.
- 207- Wysocki G, Daley T. Hypertrichosis in patients receiving cyclosporine therapy. Clin Exp Dermatol 1987;12:191-6.
- 208- Gebhart W, Schmidt J, Schemper M, Spona J, Kapsa H, Zazgornik J. Cyclosporin A induced hair growth in human renal allograft recipients and alopecia areata. Arch dermatol Res 1986;278:238-40.
- 209- Shapiro J, Lui H, Tron V, Ho V. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. J Am Acad Dermatol 1997;36:114-7.
- 210- Taylor M, Ashcroft AT, Messenger AG. Cyclosporin A prolongs human hair growth *in vitro*. J Invest Dermatol 1993;100:237-9.
- 211- Paus R, Stenn K, Link R. The induction of anagen hair growth in télogène mouse skin by cyclosporine A administration. Lab Invest 1989;60:365-9.
- 212- Gupta A, Ellis C, Cooper K, Nickoloff BJ, Ho VC, Chan LS, Hamiton TA, Tellner DC, Griffiths CE, Voorhees JJ. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia

areata : a clinical and immunohistochemical analysis. J Am Acad Dermatol 1990;22:242-50.

213- Teshima H, Urabe A, Irie M, Nakagawa T, Nakagawa J, Hori Y. Alopecia universalis treated with oral cyclosporine A and prednisolone: immunologic studies. Int J Dermatol 1992;31:513-6.

214- Teshima H, Kihara H, Nakagawa T. Effective therapy with low dose of oral cyclosporine A and prednisolone for alopecia universalis. Jpn J Allergol 1990;39:714-7.

215- Kim BJ, Min SU, Park KY, Choi JW, Park SW, Youn SW, Park KC, Huh CH. Combination therapy of cyclosporine and methylprednisolone on severe alopecia areata. J Dermatolog Treat 2008;19:216-20.

216- Paquet P, Arrese EJ, Pierard GE. Oral cyclosporin alopecia areata. Dermatology 1992 ;185 :314-5.

217- Philips MA, Graves JE, Nunley JR. Alopecia areata presenting in 2 kidney-pancreas transplant recipients taking cyclosporine. J Am Acad Dermatol 2005;53(5 suppl. 1):5252-5.

218- Parodi A, Rebora A. Topical cyclosporine in alopecia areata. Arch Dermatol 1987;123:165-6.

219- Gilhar A, Pillar T, Etzioni A. Topical cyclosporin A in alopecia areata. Acta Derm Venereol 1989;69:252-3.

220- Mauduit G, Lenvers P, Barthelemy H, Thivolet J. Treatment of severe alopecia areata with topical applications of cyclosporine A. Ann Dermatol Venereol 1987;114:507-10.

221- Rongioletti F, Guarrera M, Tosti A, Guerra L, Pigatto P. Topical cyclosporine fails to improve alopecia areata : a double blind study. J Dermatol Treat 1992;3:13-4.

222- Dyll-Smith D. Alopecia areata in a renal transplant recipient on cyclosporin. Australas J Dermatol 1996;37:226-7.

223- Ellis CN, Brown MF, Voorhees JJ. Sulfasalazine for alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2002;46:541-4.

224- Rashidi T, Mahd AA. Treatment of persistent alopecia areata with sulfasalazine. Int J Dermatol 2008;47:850-2.

225- Aghael S. An uncontrolled, open label study of sulfasalazine in severe alopecia areata. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008;74:611-3.

226- Bakar O, Gurbuz O. Is there a role for sulfasalazine in the treatment of alopecia areata? J Am Acad Dermatol 2007;57:703-6.

227- Zakaria W, Passeron T, Ostovari N, Lacour JP, Ortonne JP. 308- nm excimer laser therapy in alopecia areata. J Am Acad Dermatol 2004;51:837-8.

- 228- Raulin C, Gundogan C, Greve B, Gebert S. Excimer laser therapy of alopecia areata_side-by-side evaluation of a representative area [in German]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:524-6.
- 229- Gundogan C, Greve B, Raulin C. Treatment of alopecia areata with the 308-nm xenon chloride excimer laser: case report of two successful treatments with the laser excimer. *Lasers Surg Med* 2004;34:86-90.
- 230- Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata. *Dermatol Surg* 2007;33:1483-7.
- 231- Yamazaki M, Miura Y, Tsuboi R, Ogawa H. Linear polarized infrared irradiation using Super Lizer is an effective treatment for multiple-type alopecia areata. *Int J Dermatol* 2003;42:738-40.
- 232- Bolduc C, Hobbs L, Shapiro J, McLean D, Lui H. Efficacy of narrow-band UVB in the treatment of alopecia areata. Poster in Third Intercontinental Meeting of Hair Research Societies. Tokyo, June 2001.
- 233- Bayramgürler D, Demirsoy EO, Aktürk AS, Kiran R. Narrowband ultraviolet B phototherapy for alopecia areata. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011;27(6):325-7.
- 234- Yoo KH, Kim MN, Kim BJ, Kim CW. Treatment of alopecia areata with fractional photothermolysis laser. *Int J Dermatol* 2009 Jul 13.
- 235- Talpur R, Vu J, Bassett R, Stevens V, Duvic M. Phase I/II randomized bilateral half-head comparison of topical bexarotène 1% gel for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:592.e1-9.
- 236- Groves N. Capsaicin bats. 500 *Dermatol Times* 2002;23:43.
- 237- Ehsani A, Toosi S, Seirafi H, Akhyani M, Hosseini M, Azadi R, Noormohamadpour P, Ghanadan A. Capsaicin vs. clobetasol for the treatment of localized alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 Mar 5.
- 238- Reygagne P, Assouly P, Jouanique C, Maffi Berthier N, Moisson YF, Drouault Y. Double blind placebo-controlled evolution of oral zinc gluconate in alopecia areata. European hair Research Society VIth meeting. 1996.
- 239- Yoshizawa Y, Kawana S. The efficacy of ebastine, a second generation antihistamine, in the treatment of alopecia areata. European Hair Research Society 10th meeting 26-28 june 2003.
- 240- Hajheydari Z, Jamshidi M, Akbari J, Mohammadpour R. Combination of topical garlic gel and betamethasone valerate cream in the treatment of localized alopecia areata: a double blind randomized controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73:29-32.
- 241- Hay IC, Jamieson M, Ormerod AD. Randomized trial of aromatherapy. Successful treatment for alopecia areata . *Arch Dermatol* 1998;134:1349-52.

- 242- Park SW, Kim JW, Wang HY. Topical tacrolimus (FK506): treatment failure in four cases of alopecia universalis. *Acta Derm Venereol* 2002;82:387-8.
- 243- Yamamoto S, Jiang H, Kato R. Stimulation of hair growth by topical application of FK506, a potent immunosuppressive agent. *J Invest Dermatol* 1994;102:160-4.
- 244- Jiang H, Yamamoto S, Kato R. Induction of anagen in telogen mouse skin by topical application of FK506, a potent immunosuppressant. *J Invest Dermatol* 1995;104:523-5.
- 245- McElwee KJ, Rushton DH, Trachy R, Oliver RF. Topical FK506 : a potent immunotherapy for alopecia areata ? Studies using Dundee exp bald rat model. *Br Dermatol* 1997;137:491-7.
- 246- Treatment of alopecia areata in C3H/HeJ mice with the topical immunosuppressant FK506 (tacrolimus). Freyschmidt-Paul P, Ziegler A, McElwee KJ, Happle R, Kissling S, Sundberg JP, Hoffmann R. *Eur J Dermatol* 2001;11:405-9.
- 247- Feldmann KA, Kunte C, Wollenerg A, Wolfe H. Is topical tacrolimus effective in alopecia areata universalis? *Br J Dermatol* 2002;147:1031-2.
- 248- Price VH, Willey A, Chen B. Topical tacrolimus in alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:138-9.
- 249- Strober BE, Siu K, Alexis AF, Kim G, Washenik K, Sinha A, Shupack JL. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:1082-4.
- 250- Garcia Bartels N, Lee HH, Worm M, Burmester GR, Sterry W, Blume-Peytavi U. Development of alopecia areata universalis in a patient receiving adalimumab. *Arch Dermatol* 2006;142:1654-5.
- 251- Tosti A, Pazzaglia M, Starace M. Alopecia areata during treatment with biologic agents. *Arch Dermatol* 2006;142:1653-4.
- 252- Posten W, Swan J. Recurrence of alopecia areata in a patient receiving etanercept injections. *Arch Dermatol* 2005;141:759-60.
- 253- Abramovits W, Losormio M. Failure of two TNF-alpha blockers to influence the course of alopecia areata. *Skinmed* 2006;5:177-81.
- 254- Pan Y, Rao NA. Alopecia areata during etanercept therapy. *Ocul Immunol Inflamm* 2009;17:127-9.
- 255- Price VH, Hordinsky MK, Olsen EA, Roberts JL, Siegfried EC, Rafal ES, Korman NJ, Altrabulsi B, Leung HM, Garovoy MR. Subcutaneous efalizumab is not effective in the treatment of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:395-402.
- 256- Kaelin U, Hassan AS, Braathen LR, Yawalkar N. Treatment of alopecia areata partim universalis with afalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:529-32.
- 257- Hefferman MP, Hurley MY, Martin KS. Alefacept for alopecia areata. *Arch Dermatol* 2005;141:1513-6.

- 258- Bissonnette R, Shapiro J, Zeng H, McLean DI, Lui H. Topical photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid does not induce hair regrowth in patients with extensive alopecia areata. *Br J Dermatol* 2000;143:1032-5.
- 259- Fernandez-Guarino M, Harto A, Garcia-Morales I, Pérez-Garcia B, Arrazola JM, Jaén P. Failure to treat alopecia areata with photodynamic therapy. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:585-7.
- 260- Galbraith GP, Thiers BH, Jensen J, Hoehler F. A randomized double-blind study of inosiplex (Isoprinosine) therapy in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:730-6.
- 261- Kaplan A, Olsen E. Topical 5-fluorouracil is ineffective in the treatment of extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:941-3.
- 262- Tosti A, Pazzaglia M, Voudouris S, Tosti G. Hypertrichosis of the eyelashes caused by bimatoprost. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(5 suppl):S149-50.
- 263- Hart J, Shafranov G. Hypertrichosis of vellus hairs of the malar region after unilateral treatment with bimatoprost. *Am J Ophthalmol* 2004;137:756-7.
- 264- Sasaki S, Hozumi Y, Kondo S. Influence of prostaglandin F₂alpha and its analogues on hair regrowth and follicular melanogenesis in a murine model. *Exp Dermatol* 2005;14:323-8.
- 265- Roseborough I, Lee H, Chwalek J, Stamper RL, Price VH. Lack of efficacy of topical latanoprost and bimatoprost ophthalmic solutions in promoting eyelash growth in patients with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:705-6.
- 266- Ross EK, Bolduc C, Lui H, Shapiro J. Lack of efficacy of topical latanoprost in the treatment of eyebrow alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:1095-6.
- 267- Ciapriani R, Perini J, Rampinelli S. Paroxetine in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2001;40:600-1
- 268- Perini G, Zara M, Cipriani R, Carraro C, Preti A, Gava F, Coghi P, Peserico A. Imipramine in alopecia areata, a double blind, placebo controlled study. *Psychother Psychosom* 1994;61:195-8.
- 269- Willemsen R, Vanderlinden J, Deconinck A, Roseeuw D. Hypnotherapeutic management of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:233-7.
- 270- Site internet : www.wikipedia.fr
- 271- Site internet : www.therapeutique-dermatologique.org
- 272- Site internet : www.theriaque.org
- 273- Site internet : www.pharmacorama.com
- 274- Site internet : www.drugbank.ca

275- Site internet : www.rxlist.com

276- Site internet : www.chemicalbook.com

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : Ammeux
Prénom : Julie

Titre de la thèse : « La pelade : aspect clinique, histopathologie, pathogénèse et approche thérapeutique »

Mots-clés : pelade, cheveux, alopecie, follicule pileux, maladie auto-immune, dermocorticoïdes, minoxidil, anthraline, immunothérapie de contact, puvathérapie, méthotrexate.

Résumé :

La pelade est une maladie inflammatoire chronique fréquente de l'adulte et de l'enfant sans gravité mais à fort retentissement psychosocial surtout dans les formes sévères. Elle se manifeste en général par une ou plusieurs plaques d'alopecies bien délimitées mais l'alopecie peut parfois atteindre tout le cuir chevelu voire tout le système pileux. Le puzzle physiopathologique reste incomplet ; les recherches s'orientent vers une maladie auto-immune spécifique d'un tissu apparaissant sur un terrain génétique prédisposant. Cependant, le facteur déclenchant reste, à ce jour, inconnu. Un traitement efficace dans le temps et sans effet délétère au long cours fait défaut, notamment dans les formes sévères de la maladie. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques ainsi qu'une plus grande rigueur dans les essais thérapeutiques laissent espérer des progrès futurs dans les traitements. Le rôle du pharmacien est de savoir différencier la pelade des autres types d'alopecies afin d'orienter le patient vers une consultation dermatologique. Il pourra le rassurer sur le caractère généralement bénin et réversible de cette pathologie et veiller à une bonne observance de son traitement.

Membres du jury :

Président : Juergen Siepmann, Professeur de Pharmacotechnie industrielle à la Faculté de pharmacie de Lille II

Assesseur : Nadine Roger, Maître de Conférences d'Immunologie à la Faculté de pharmacie de Lille II

Membre extérieur : Pierre Thomas, Professeur de Dermatologie à la Faculté de médecine de Lille II, Consultant au CHRU de Lille