



Université de Strasbourg  
**FACULTE DE PHARMACIE**

N° d'ordre : .....

**MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

-

Alopécie androgénique : état des lieux sur la prise en charge et  
perspectives thérapeutiques

Présenté par Arthur Cousandier

Soutenu le 26/11/2024 devant le jury constitué de

Pr HEURTAULT Béatrice, Président

Dr SICK Emilie, Directeur de thèse

Dr GRASSER Christophe, Autre membre du jury

Dr FOHRER Matthieu, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et

Par le Président de l'Université de Strasbourg



# Liste des enseignants-chercheurs de la faculté de pharmacie de Strasbourg



Page 1/20 - 04/01/2024

<b>Doyen</b>	Esther KELLENERGER
<b>Directeurs adjoints</b>	Julien CODET Marine HUBAULT Emilie SECK
<b>Directeur adjoint étudiant</b>	LIA FERREIRA-MOURAUX
<b>Responsable administrative</b>	Rachael KROEZY

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### Professeurs :

Philippe BOUCHER	Physiologie
Nathalie BOULANGER	Parasitologie
Line BOUMEL	Chimie thérapeutique
Pascal DOER	Biophysique
Said ENNAJAR	Chimie analytique
Valérie GEDFROY	Microbiologie
Philippe GEORGEL	Bactériologie, Urologie
Beatrice HEUTHAULT	Pharmacie galénique
Esther KELLENERGER	Bio-informatique
Maxime LEMANN	Biologie cellulaire
Eric MARCOTON	Chimie analytique
Rachael MATE-WESTPHAL	Pharmacologie
Françoise MISELAIN	Orif et économie pharm.
Yves MELT	Physique et Biophysique
Nathalie NIEDERHOFER	Pharmacologie
Jean-Yves PABET	Orif Economie pharm.
Françoise PONS	Toxicologie
Valérie SCHNEIDER	Pharmacologie
Florence TOFFI	Pharmacologie
Thierry VANDAMME	Biogénése
Catherine VONTHRON	Pharmacogénie
Pascal WIDMILE	Pharmacie galénique

### Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien CODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc LESSINGER	Bi chimie
Bruno MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline SOULAS-SPHALIBL	immunologie
Geneviève URBAIN-ÉCOUES	Pharmacochimie

### Enseignants contractuels

Alexandra CHAMPREDON	Pharmacie d'officine
Mathieu FORIER	Pharmacie d'officine
Philippe SALAS	Droit et économie pharm.
Philippe WANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline WIDMILE	Pharmacie d'officine

### Maîtres de Conférences :

Sylvie ANTON	Pharmacie biogénérique
Faneha BATDOL	Bi chimie
Martine BERGENTZLE	Chimie analytique
Elisa BOHABIDA	Biophysique
Aurélien BOURDERONNE	Pharmacochimie
Emmanuel BOUYANT	Virologie et Microbiologie
Virginique BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne CASSET	Toxicologie
Thierry CHATAIGNAUD	Pharmacologie
Manuela CHIFFER	Pharmacie biogénérique
Sulphame COZZATI	Pharmacie galénique
Fédora COTTARD	Nanotechnologie pharmaceutique
Marcelle EE DOUKI	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Saïda HAAN-ANCHOBERT	Plantes médicinales
Cédric JACQUEMARD	Chémiothérapeutique
Julie KAMPFMO	Pharmacochimie
Sergio OOSTE AGUIRRE	Pharmacochimie
Sylvie FENOTTEV	Parasitologie
Sébastien FEUTSCH	Chimie en flux
Frédéric PRZYBYLA	Biostatistiques
Fabrice RACAN	Microbiologie
Éléonore REAL	Bi chimie
Andreas REISCH	Biophysique
Ludwine RIFFAULT-VALRE	Analyse du médicament
Carole BENDAM	Toxicologie
Emilie SECK	Pharmacochimie
Yacine SOLIMANI	Pharmacochimie
Maria-Victoria SPANESSA	Chimie thérapeutique
Jérôme TERRAS	Physiopathologie
Ressana TOANSI	Chimie physique
Aurélien URBAIN	Pharmacochimie
Bruno VAN INVELDOOP	Physiologie
Marika ZENOU	Chémiothérapeutique

### Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BENNET	Parasitologie
Rémi COLIAT	Production de méd. anticancéreux
Nelly ETIENNE-SELLEUM	Pharmacologie - pharm. clinique
Vincent GIES	Immunologie
Samuel BEITA	Bi chimie

### Assistants hospitaliers universitaires

Aboumalik BENDJUMA	Production de méd. anticancéreux
Maxime PETIT	Pharmacochimie

# Serment de Galien



## SERMENT DE GALIEN



### JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,  
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens  
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit  
dans les préceptes de mon art et de  
leur témoigner ma reconnaissance en  
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,  
ma profession avec conscience et de respecter non  
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles  
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

## Remerciements

Je tiens dans un premier temps à adresser mes remerciements aux membres du jury. Un grand merci à ma directrice de thèse, Dr Emilie Sick qui a tout de suite été partante pour me suivre sur un sujet aussi particulier que passionnant. Cela a été pour moi un honneur de travailler avec vous en sachant à quel point votre emploi du temps chargé reflète votre implication au sein de la vie de la faculté tout en œuvrant continuellement pour le bien-être des étudiants. Après un début d'écriture un peu tardif de ma part, vous avez su répondre présente afin de clôturer ce manuscrit dans les délais impartis, je vous remercie !

Merci à Pr Heurtault Béatrice pour l'intérêt dont vous avez fait part pour le sujet. Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider la soutenance et je vous en suis reconnaissant.

Je tiens à remercier Dr Grasser Christophe, qui m'a fait l'honneur d'être membre de mon jury et qui a su se rendre disponible. Je suis heureux que tu fasses partie de la dernière étape de ma vie étudiante, que ce travail soit l'expression de ma profonde gratitude.

Enfin, je remercie Dr Fohrer Matthieu, qui a accepté d'être membre du jury. Je te remercie d'avoir répondu présent pour ce grand moment de ma vie, que ce travail soit le témoignage de mon plus grand respect.

Un grand merci à ma famille, merci Maman pour ton soutien au quotidien, qui sait toujours trouver les bons mots pour redonner du courage, pour m'avoir éduqué et permis de devenir ce que je suis aujourd'hui. Ton dévouement pour tes enfants est sans faille, je ne pense pas qu'il y ait de mots assez forts pour te dire à quel point je te remercie pour tout ce que tu as su m'apporter tout au long de ma vie. Mes sentiments pour toi sont éternels.

Merci Papa pour les valeurs que tu as su m'inculquer, pour l'amour du jardin et de la nature ainsi que la passion pour la gastronomie. Je suis fier d'avoir un père aussi dévoué que généreux, qui m'a également tant appris sur la pharmacie. Je ne serai pas devenu l'homme que je suis sans t'avoir eu à mes côtés, on ne se le dit peut être pas assez mais sache que je t'aime.

Léa, ma grande sœur, les années défilent, mais depuis toujours tu as su m'aider et me conseiller. J'ai eu de la chance d'être le deuxième de la fratrie, de profiter de tes cours et de tes fiches, même si je ne t'ai jamais surpassé. Je te remercie pour ton aide durant toutes mes études, d'avoir été ma confidente toutes ces années. Même si maintenant on vit à 150 km d'écart, tu resteras toujours plus proche de mon cœur. Je tiens énormément à toi et je suis fier d'être ton petit frère.

A ma petite Mamie, merci d'avoir été présente depuis ma plus tendre enfance. On n'en a passé des heures à faire les devoirs ensemble, apprendre les tables de multiplication, toutes les poésies, les dictées... J'en ai bavé mais si je suis arrivé jusqu'ici c'est aussi grâce à toi. On a passé de très bons moments ensemble, toutes les vacances et les petites visites autour d'un bon petit repas, et je suis sûr qu'il y en aura encore plein d'autres ! Mille mercis d'être dans ma vie, je t'aime très fort.

Enfin, à toutes les personnes de ma famille, je tiens à vous remercier. Je ne peux malheureusement pas tous vous citer mais vous avez toujours été bienveillants à mon égard. J'ai de la chance d'avoir une famille si unique à laquelle je suis fier d'appartenir, merci d'avoir toujours été à mes côtés.

Je tiens également à remercier tous mes amis, Victor, Hugo, Gautier, Yannick... qui me sont si chères avec qui j'ai passé des moments inoubliables. Certains d'entre vous m'ont suivi depuis l'école primaire jusqu'en pharmacie. Je suis heureux de vous avoir à mes côtés.

Merci également à mes fidèles amis du Sang de l'Artère, Gauthier, Justine, Virginie, Floriane, Elisabeth et Marie, qui m'ont fait découvrir et intégrer le folklore étudiant de la pharmacie. Je ne pensais pas dès mon arrivée en deuxième année tisser des liens aussi proches et indéfectibles avec chacun d'entre vous. Mention spéciale à toi, Guillaume, qui a été source d'inspiration pour ce sujet, je ne doute pas que l'on en rira encore pendant un moment. Bien entendu, merci à tous mes amis de la faculté, Teyfik, Florian, Adrien... mais également à toutes les personnes qui m'ont accompagnées au sein du club d'œnologie Dionysos à Galien. Trois années passées à vos côtés dont une en tant que président m'ont permis d'en apprendre beaucoup sur le travail en équipe ainsi que sur le milieu associatif. Je suis ravi que cette jeune association perdure et s'inscrive petit à petit au sein du paysage de la faculté.

Mes derniers remerciements vont pour toi, Alicia. Tu m'accompagnes depuis plus de 6 ans maintenant, tu as toujours su m'épauler. Sans toi, je pense que ce manuscrit aurait été bien différent, tu as été d'une grande aide et d'un soutien inconditionnel pour ce travail. Merci pour ce que tu m'apportes au quotidien, ton réconfort ainsi que pour ton amour. J'ai hâte de continuer à voyager et de me lancer dans encore plein d'autres projets à tes côtés, je t'aime de tout mon cœur !

# Sommaire

Liste des enseignants-chercheurs de la faculté de pharmacie de Strasbourg	p2
Serment de Galien	p3
Remerciements	p4
Liste des abréviations	p9
Liste des tableaux et figures	<b>p10</b>
<b>Introduction</b>	p12
<b>I) L'alopecie androgenique, description et origine</b>	<b>p14</b>
<b>1) Anatomie du cuir chevelu et du cheveu</b>	<b>p14</b>
<b>A. Le cuir chevelu</b>	<b>p14</b>
a) L'épiderme	p15
b) Le derme	p17
c) L'hypoderme	p17
d) Les tissus soutenant le cuir chevelu	p18
<b>B. Le follicule pileux</b>	<b>p20</b>
a) Les trois parties du follicules pileux	p21
b) Les glandes	p22
c) Le muscle arrecteur	p22
<b>C. Le cheveu</b>	<b>p23</b>
a) La cuticule	p24
b) Le cortex	p25
c) La moelle ou médullaire	p25
<b>2) Le cycle du cheveu</b>	<b>p26</b>
<b>A. La phase anagène</b>	<b>p26</b>
<b>B. La phase catagène</b>	<b>p29</b>
<b>C. La phase télogène</b>	<b>p30</b>
<b>D. La phase exogène</b>	<b>p31</b>
<b>3) Les mécanismes impliqués dans l'apparition de l'alopecie androgenique</b>	<b>p32</b>
<b>A. L'implication des androgenes</b>	<b>p32</b>
<b>B. L'influence du genome</b>	<b>p35</b>
<b>C. Le rôle du stress oxydatif</b>	<b>p36</b>
<b>D. Le rôle de l'inflammation</b>	<b>p37</b>

<b>E. Le rôle du muscle arrecteur du pili</b>	<b>p38</b>
<b>F. Les différences physiologiques entre les hommes et les femmes dans l'AAG</b>	<b>p40</b>
<b>II) Prise en charge de l'alopecie androgenique</b>	<b>p41</b>
<b>1) Etat des lieux des traitements actuels</b>	<b>p41</b>
<b>A. Le minoxidil</b>	<b>p41</b>
a) L'effet vasodilatateur	p42
b) Le rôle du minoxidil dans le voie Wnt/ $\beta$ -caténine	p42
c) Utilisation	p43
d) Efficacité du minoxidil dans l'AAG	p44
e) Effets indésirables et contre-indications	p44
<b>B. Les inhibiteurs de la 5<math>\alpha</math>-réductase</b>	<b>p44</b>
a) Le finastéride	p45
1. Efficacité	p46
2. Effets indésirables du finastéride	p48
3. Association du finastéride oral avec le minoxidil topique à 5%	p49
4. Formulation topique	p49
b) Le dutastéride	p51
1. Efficacité comparée au finastéride	p51
2. Effets indésirables	p52
3. Les mésothérapies au dutastéride	p52
4. Les limites de la mésothérapie	p54
<b>C. La spironolactone</b>	<b>p54</b>
a) Mécanisme d'action	p54
b) Efficacité	p55
c) Effets indésirables et contre-indications	p55
<b>D. L'utilisation des contraceptifs oraux</b>	<b>p56</b>
<b>E. Les greffes capillaires</b>	<b>p58</b>
a) Historique des greffes capillaires	p58
b) La transplantation d'unités folliculaires à cheveux longs FUL	p60
c) La transplantation d'unités folliculaires FUT	p61
d) L'extraction d'unités folliculaires FUE	p62
e) Les complications suite à ces techniques de greffes	p63
<b>F. La lumineothérapie</b>	<b>p64</b>
a) La thérapie au laser de bas niveau LLLT	p64
1. Mécanisme d'action	p64
2. Utilisation	p64
3. Effets secondaires	p66
b) La thérapie LED	p66



1. Mécanisme d'action	p66
2. Effets indésirables	p67
<b>2) Les traitements en devenir</b>	<b>p68</b>
<b>A. Le plasma riche en plaquettes</b>	<b>p68</b>
a) Mécanisme d'action	p69
b) Mise en œuvre et efficacité	p70
c) Effets secondaires	p70
<b>B. Les thérapies à base de cellules souches</b>	<b>p71</b>
a) Efficacité	p71
b) Mécanisme d'action des cellules souches	p72
<b>C. Les analogues des prostaglandines</b>	<b>p72</b>
a) Etudes cliniques	p73
b) Mécanisme d'action	p73
c) Effets indésirables	p74
<b>D. Le kétoconazole</b>	<b>p74</b>
a) Mécanisme d'action	p75
b) Etudes cliniques	p75
c) Effets indésirables	p77
<b>3) Traitements conseils à l'officine</b>	<b>p78</b>
<b>A. Les compléments alimentaires</b>	<b>p78</b>
a) Les vitamines	p78
b) Les oligoéléments	p80
c) Les acides aminés	p81
d) Les acides gras	p82
e) La phytothérapie	p83
<b>B. L'utilisation de produits topiques</b>	<b>p85</b>
a) Les shampoings	p85
b) Les lotions et sérums	p85
c) Les huiles essentielles	p86
d) Les huiles végétales	p87
<b>C. Conseils hygiéno-diététiques</b>	<b>p88</b>
<b>Conclusion</b>	<b>p89</b>
Bibliographie	p91
Fiche signalétique	

## Liste des abréviations

- AAG : alopecie androgenique ou androgenetique
- ATP : Adenosine triphosphate
- AMM : autorisation de mise sur le marche
- BMP : bone morphogenetic proteins
- CMV : complexe de membrane cellulaire
- CSAD : Cellule souche du tissu adipeux
- CSFP : Cellule souche du follicule pileux
- CSMO : Cellule souche de la moelle osseuse
- Dab2 : disabled homolog 2
- DHT : dihydrotestosterone
- Dkks : Dickkopf
- FDA : Food and Drug Administration
- GFK3 : glycogen synthase kinase
- HBP : Hypertrophie benigne de la prostate
- HGF : facteur de croissance des hepatocytes
- HH : hedgehog
- IGF1 : facteur de croissance analogue a l'insuline-1
- IP : indice pileux
- KTZ : Ketoconazole
- LLLT : low-level laser therapy
- LED : Light-emitting diode
- PRP : Plasma riche en plaquettes
- PTO : Piroctone olamine
- PTZ : pyrithione de zinc
- Shh : sonic hedgehog
- Smads : small mothers against decapentaplegic homolog
- Smo : smoothened
- Srfp1 : secreted frizzled-related protein 1
- TCF3 : facteur de transcription 3
- TGF- $\beta$  : facteurs transformants beta
- UF : Unité folliculaire
- UV : ultraviolet
- VEGF : facteur de croissance de l'endothelium vasculaire

## Liste des tableaux et figures

**Figure 1** : Echelle de Norwood-Hamilton.

**Figure 2** : Schéma d'une coupe en 3 dimensions du cuir chevelu, représentant les 3 couches qui le compose : épiderme, derme et hypoderme.

**Figure 3** : Schéma des quatre populations cellulaires composant l'épiderme.

**Figure 4** : Schéma représentant les différentes couches de la peau.

**Figure 5** : Schéma tridimensionnel du cuir chevelu reposant sur la voûte crânienne.

**Figure 6** : Schéma de coupe longitudinale d'un follicule pileux.

**Figure 7** : Schéma de coupe d'un poil.

**Figure 8** : Schéma de coupe longitudinale d'un cheveu.

**Figure 9** : Coupe d'un cheveu et sa structure protéique au sein du cortex.

**Figure 10** : L'implication de différentes voies effectrices de la phase de croissance du cheveu ainsi que les inhibiteurs principaux à l'origine de l'inhibition de la phase.

**Figure 11** : Les principales étapes du cycle du cheveu.

**Figure 12** : Les étapes de la dégénérescence du muscle pili arrecteur et la miniaturisation des follicules pileux.

**Figure 13** : Mécanisme d'action du minoxidil

**Figure 14** : Macrophotographie d'une zone de cuir chevelu de 1 cm<sup>2</sup> de cuir chevelu d'un patient atteint d'AAG

**Figure 15** : Macrophotographie de base et à la fin de la semaine 24 d'un patient traité par finastéride topique à 0,25%.

**Figure 16** : Finjuve®, produit du laboratoire Almirall

**Figure 17** : Aspect de « cheveux de poupée » après greffe au poinçon

**Figure 18** : Représentation schématique de la technique FUT

**Figure 19** : Représentation schématique de la technique FUE

**Figure 20** : Syndrome de Hare Krishna chez un patient

**Figure 21** : Exemples d'appareils développés par HairMax® utilisant la LLLT dans le traitement de l'alopecie androgénique

**Figure 22** : Les différentes longueurs d'ondes utilisées en thérapie LED et leurs pénétrations cutanées

**Tableau 1** : La contraception hormonale féminine et leur impact sur l'alopecie androgénique

**Tableau 2** : Facteurs de croissances contenus dans le PRP et leurs rôles dans l'alopecie androgénique

**Tableau 3** : Paramètres comparatifs des groupes de souris après 21 jours d'exposition à leur solution

**Tableau 4** : Effets des différents shampooings utilisés sur la chute des cheveux, la phase anagène et sur le diamètre de la tige pileaire

**Tableau 5** : Les vitamines présentes dans les compléments alimentaires ayant une action sur la pousse du cheveu ainsi que leurs origines alimentaires

**Tableau 6** : Les oligoéléments présents dans les compléments alimentaires ayant une action sur la pousse du cheveu ainsi que leurs origines alimentaires

**Tableau 7** : Les plantes potentiellement actives dans la prise en charge de l'alopecie

# **Alopécie androgénique : état des lieux sur la prise en charge et perspectives thérapeutiques**

## **Introduction**

Un individu non atteint de calvitie possède en moyenne 100 000 cheveux et en perd environ 100 à 150 cheveux par jour [1]. Les cheveux possèdent de nombreuses fonctions biologiques, telles qu'un rôle d'isolation au froid, une protection contre les rayons ultraviolets (UV), ainsi que la dispersion de la sueur et du film hydrolipidique provenant des glandes sudoripares.

L'alopécie est un terme regroupant tous les types de pertes de cheveux quel qu'en soit leur cause. Sa racine grecque « alopec » désigne le « renard », métaphore illustrant la perte de la fourrure de l'animal à chaque printemps afin de se vêtir du nouveau pelage estival [2]. Historiquement, cette affection est connue et décrite depuis l'antiquité. En effet, Hippocrate a observé que les eunuques (hommes castrés) ne développaient pas de calvitie. De son côté, Aristote a remarqué que pour être touché de calvitie, la maturité sexuelle était nécessaire [1].

L'alopécie androgénique ou androgénétique (AAG), encore connue sous le nom de calvitie commune, est un état de perte de cheveux androgéno-dépendant qui affecte les hommes et les femmes génétiquement prédisposés. L'AAG se caractérise par une diminution de la zone pileuse de manière symétrique, un remplacement des cheveux terminaux (cheveux dont l'épaisseur est arrivée à maturité) par des cheveux vellus (cheveux dont le diamètre est inférieur à 30  $\mu\text{m}$ ), également appelés cheveux duvets, et une réduction de la densité totale des cheveux (cheveux/centimètre carré) [1].

Sur le plan clinique, la calvitie commune se caractérise par une récession de la ligne frontale et l'amincissement de la zone de cheveux recouvrant le vertex (sommet du crâne) (figure 1). La perte des cheveux est graduelle et les zones touchées peuvent se rejoindre. Les cheveux à l'arrière et sur les côtés du cuir chevelu sont peu affectés. L'échelle de Norwood-Hamilton permet l'évaluation de la calvitie par stades, basée sur la densité capillaire au niveau de 3 régions du crâne [3] : les golfes frontaux, les golfes temporaux et le vertex.



**Figure 1 :** Echelle de Norwood-Hamilton [4] . *Les différentes étapes de l'évolution de la calvitie. Etape I) Pas ou peu de pertes de cheveux au niveau des golfes temporaux et frontaux. Etape II) Dégarnissement au niveau des golfes temporaux et frontaux, la densité au niveau du vertex commence à s'affaiblir. Etape III) Dégarnissement accentué des golfes temporaux et frontaux, une zone sans cheveux apparaît au niveau du vertex (tonsure). Etape IV) Alopecie plus importante au niveau du vertex. Etape V) Début de la coalescence des 3 zones touchées. Etape VI) Aggravation de l'étape V, baisse drastique de la densité capillaire. Etape VII) Le vertex ainsi que les golfes temporaux et frontaux sont entièrement dégarnis, seule la région occipitale (arrière du crâne) est maintenue.*

*Variations : IIa : La ligne des cheveux recule légèrement. IIIa : La ligne des cheveux continue sa régression. III -vertex : La perte des cheveux a lieu principalement au sommet de la tête avec une récession limitée de la ligne frontale identique au stade II. IVa : La ligne des cheveux a reculé au-delà des oreilles mais n'a pas encore atteint le vertex. Va : La zone de perte de cheveux s'est étendue jusqu'au vertex, cette variation ne peut plus se distinguer des types VI et VII [5] .*

L'AAG voit sa prévalence augmenter avec l'âge chez l'homme et la femme. Chez l'homme, la prévalence de l'AAG est de 30% à 30 ans, 40% à 40 ans, 50% à 50 ans. La prévalence la plus élevée est à 70 ans où 80% des hommes sont atteints d'AAG. Les afro-américains et les asiatiques sont moins concernés que les caucasiens. Une récente étude japonaise rapporte que les hommes japonais développent l'AAG environ dix ans plus tard que les Européens, avec une prévalence 1,4 fois plus faible à chaque décennie de leur vie [6] . Chez la femme, la prévalence reste plus faible, concernant seulement 29 à 42% des femmes caucasiennes de plus de 70 ans [1] .

La chevelure a également une grande importance d'ordre psychosociale dans notre société, ce qui peut être source de grande souffrance chez les patients atteints. C'est ainsi qu'une forte demande de médicaments ou de produits de parapharmacie modifiant la croissance et/ou l'apparence des cheveux a conduit au développement d'une industrie représentant aujourd'hui plusieurs milliards de dollars. Cependant, il n'existe qu'une petite quantité de médicaments efficaces disponibles. Néanmoins, les avancées dans la compréhension de la biologie des follicules pileux, récemment mises en lumière, devraient conduire à des thérapies plus efficaces contre les troubles de la croissance des cheveux [2] .

## **I) L'alopecie androgenique, description et origine**

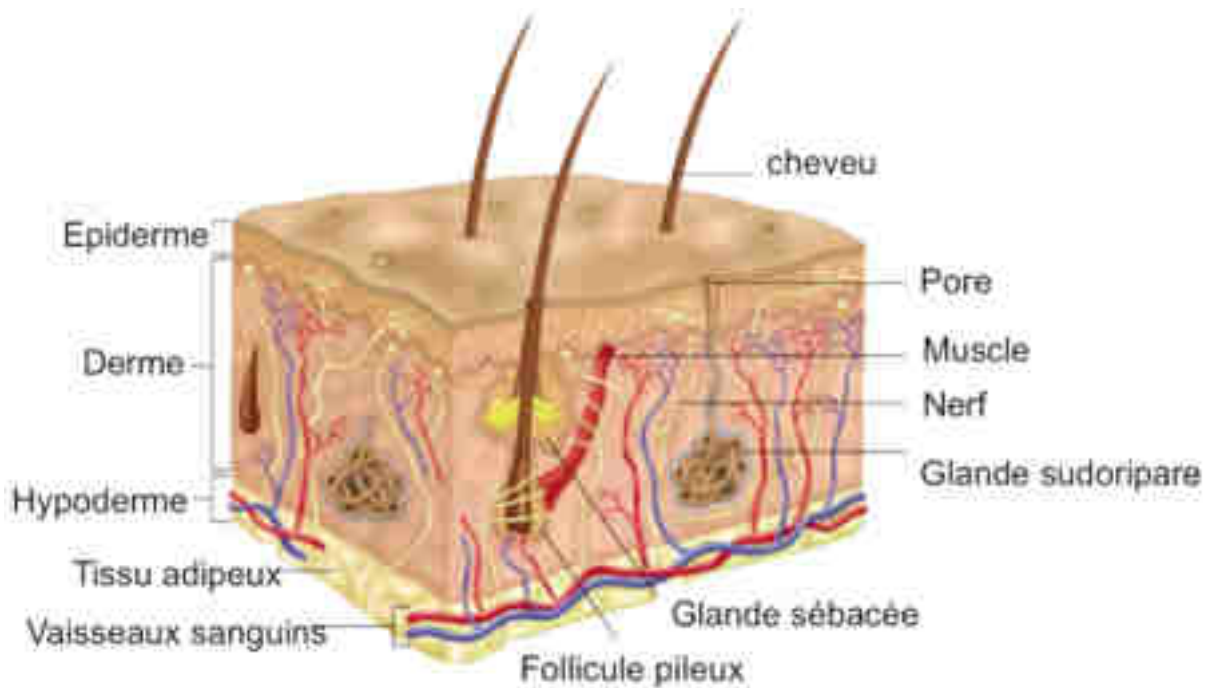
Afin d'avoir une bonne compréhension sur la survenue de l'AAG, il est nécessaire de rappeler quelques bases d'anatomie et de physiologie sur le cheveu ainsi que le cuir chevelu.

### **1) Anatomie du cuir chevelu et du cheveu**

#### **A. Le cuir chevelu**

Le cuir chevelu désigne la peau qui recouvre le crâne sur laquelle pousse les cheveux. Il a une épaisseur de 6 mm et recouvre une superficie comprise entre 600 et 800 cm<sup>2</sup>. Plus de 120 000 cheveux y sont présents, ce qui représente 200 à 300 cheveux par cm<sup>2</sup>. Le cuir chevelu contient un très grand nombre de follicules pileux, de glandes sébacées et de glandes sudoripares (figure 2). Les follicules pileux permettent la production des poils, les glandes sébacées du sébum et les glandes sudoripares participent à la formation d'un film hydrolipidique [7] .

Le cuir chevelu est composé de 3 couches : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (figure 2).



**Figure 2** : Schéma d'une coupe en 3 dimensions du cuir chevelu, représentant les 3 couches qui le compose : épiderme, derme et hypoderme. *Représentation des principales structures anatomiques présentes au niveau du cuir chevelu : des cheveux, un muscle arrecteur, des nerfs, des glandes sudoripares, des pores, une glande sébacée et un follicule pileux [7].*

### a) L'épiderme

L'épiderme, innervé mais non-vascularisé, constitue la partie superficielle du cuir chevelu. Il est constitué de 4 types de cellules.

#### ➤ Les kératinocytes

Les kératinocytes (figure 3) sont la population majoritaire de l'épiderme, composant plus de 80% de cette couche [8]. Ce sont des cellules assurant un rôle de barrière, permettant la cohésion de l'épiderme et la protection contre les UV grâce aux mélanosomes (grains de mélanine) qu'ils contiennent. Soumis à ces mêmes UV, les mélanosomes participent à la production de vitamine D.

Plusieurs couches de kératinocytes se succèdent, entre 5 à 15, se différenciant et perdant progressivement leur noyau afin de former en surface la couche cornée (*stratum corneum*), ces dernières prennent alors le nom de cornéocytes (figure 3). Cette couche de cellules mortes sert de bouclier contre les agressions extérieures et limite la déshydratation de l'épiderme [9].



➤ Les mélanocytes

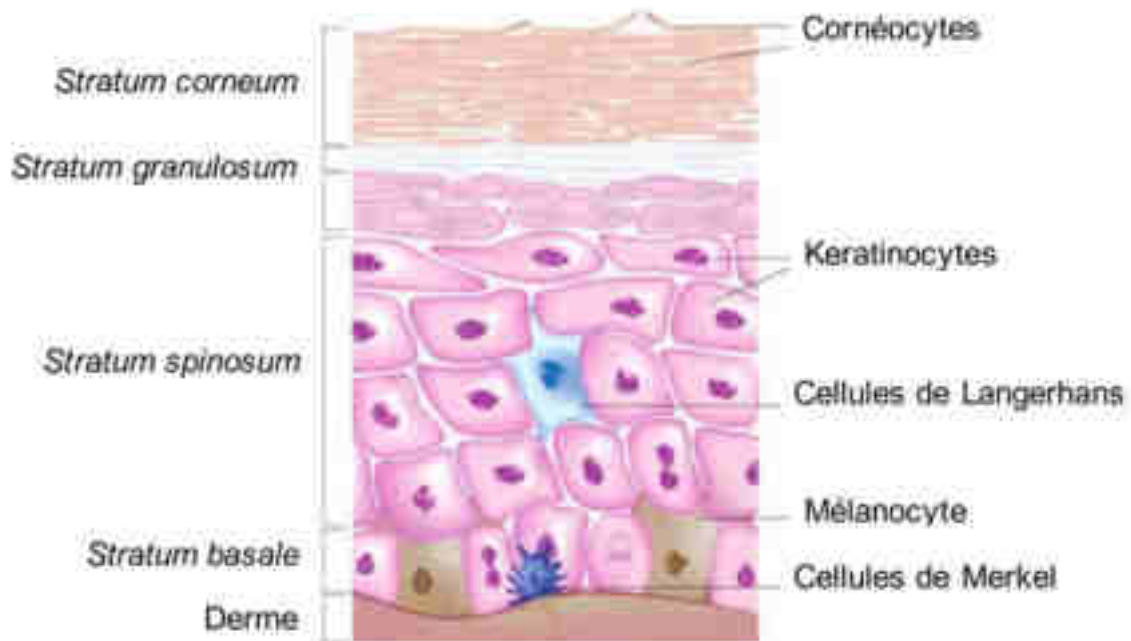
Les mélanocytes (figure 3) constituent par leur nombre la 2<sup>e</sup> population cellulaire de l'épiderme. Ils synthétisent les mélanines, pigments à l'origine de la couleur de la peau et ont un rôle photo-protecteur [8].

➤ Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans (figure 3), cellules dendritiques immatures, représentent entre 3 et 8% des cellules épidermiques [8]. Ce sont des cellules immunitaires présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T. Les cellules de Langerhans sécrètent également plusieurs cytokines intervenant dans la modulation de l'environnement [9].

➤ Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel (figure 3) représentent la population minoritaire de l'épiderme. Elles sont plus abondantes au niveau des paumes de la main, du dos des pieds et des lèvres. Elles jouent un rôle de mécanorécepteurs, des fonctions inductives et trophiques sur les annexes cutanées (glandes cutanées et phanères) et sur les terminaisons nerveuses périphériques [8].



**Figure 3 :** Schéma des quatre populations cellulaires composant l'épiderme. *Représentation des kératinocytes, de cellules de Langerhans, de mélanocytes et de cellules de Merkel. Les jeunes kératinocytes forment la couche basale ou Stratum basale en contact avec le derme, ils sont plus haut que large. Puis ils vont former la couche épineuse ou Stratum spinosum, commençant à s'affaïsser. La couche granuleuse ou Stratum granulosum marque la dernière couche de cellules nucléées de l'épiderme, les kératinocytes s'aplatissent et leur noyau dégénère. Enfin, la couche cornée ou Stratum corneum se compose uniquement de kératinocytes ayant entièrement perdu leur noyau, devenant des cornéocytes [10].*

## b) Le derme

Le derme est un tissu élastique et extensible située entre l'épiderme et l'hypoderme. Il joue un rôle de soutien mécanique permettant une tonicité et élasticité de la peau. Il permet également la nutrition de l'épiderme *via* les vaisseaux capillaires [9].

Le derme se subdivise en 2 zones : le derme superficiel ou papillaire et le derme profond ou réticulaire (figure 4). La couche papillaire est un tissu conjonctif lâche contenant des fibres de collagène, des fibroblastes, des terminaisons nerveuses et les premières formations vasculaires. La couche réticulaire est composée de tissu conjonctif plus dense contenant également des fibroblastes et des fibres de collagène, des nerfs et vaisseaux, ainsi que les follicules pileux et les glandes annexes. Elle se poursuit en profondeur par l'hypoderme [9].



**Figure 4 :** Schéma représentant les différentes couches de la peau. *Derme réticulaire profond avec ses plexus vasculaires. Derme papillaire superficiel composé de fibres de collagène et de fibroblastes. Des adipocytes composent la couche hypodermique* [11].

### c) L'hypoderme

L'hypoderme est composé de lobules graisseux, constitués d'adipocytes (figure 4), possédant un rôle thermique et mécanique. Ils sont séparés par des septums, éléments de jonction permettant le passage des nerfs et des vaisseaux sanguins [9].

### d) Les tissus soutenant le cuir chevelu

Les 3 couches du cuir chevelu reposent sur un enchaînement de tissus : la galéa, l'espace sous aponévrotique de Merkel et le périoste, avant d'atteindre la voûte crânienne.

#### ➤ La galéa

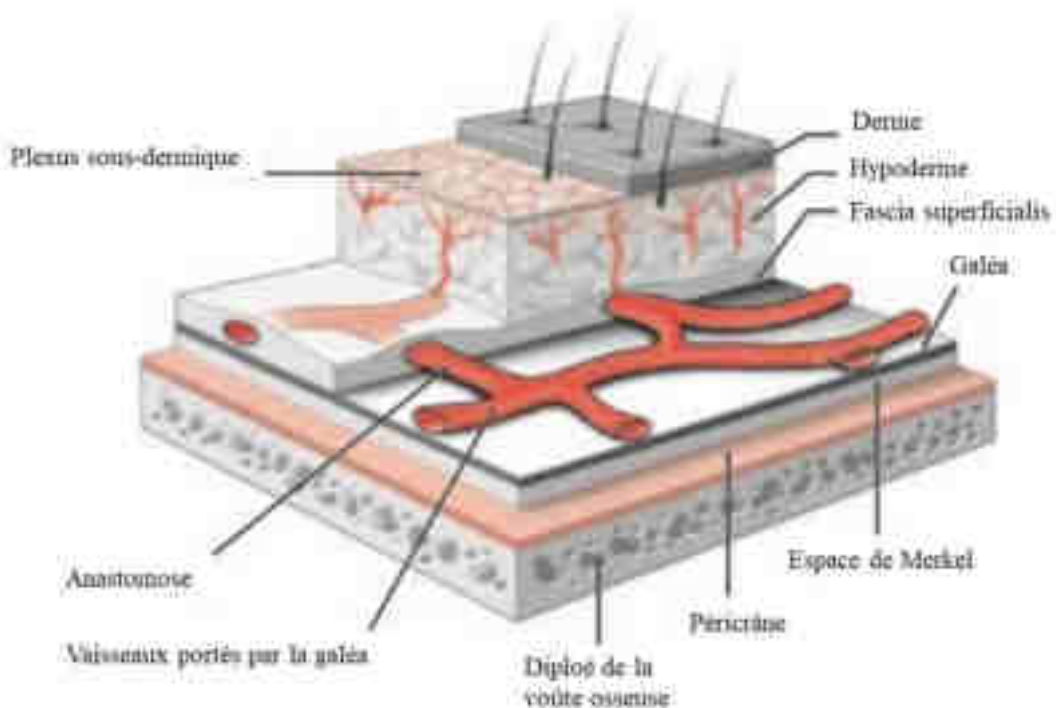
La galéa ou épicroâne est une aponévrose fibreuse d'environ 1 à 2 mm d'épaisseur, solidement reliée au cuir chevelu. C'est un tissu inextensible tendue en avant par le muscle frontal, en arrière par le muscle occipital et latéralement par les muscles temporo-pariétaux, contenant les vaisseaux sanguins [12].

➤ L'espace sous aponévrotique de Merkel

L'espace sous aponévrotique de Merkel est une couche fine et élastique constituée de tissu conjonctif lâche, qui sert de plan de glissement au cuir chevelu sur le périoste [13].

➤ Le périoste

Le périoste ou périocrâne est une fine membrane fibreuse gainant l'os [12].

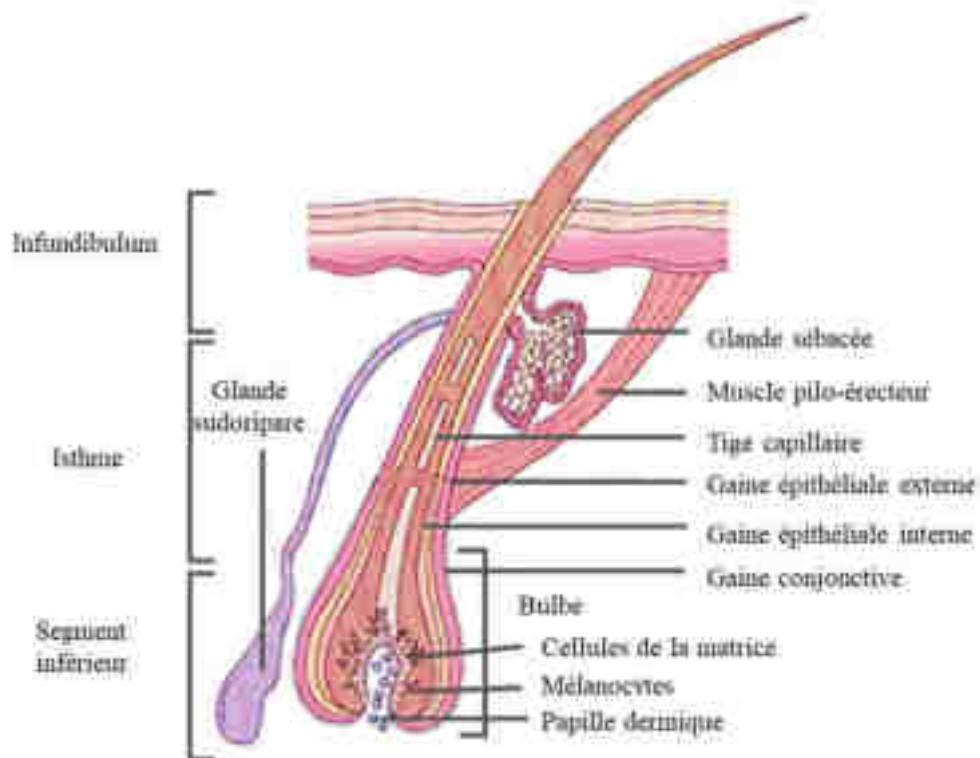


**Figure 5 :** Schéma tridimensionnel du cuir chevelu reposant sur la voûte crânienne [14] .

*Représentation des trois couches de la peau (épidermes, derme et hypoderme) reposant sur un ensemble de tissus : la galéa, l'espace de Merkel et le périocrâne. Le diploé de la voûte osseuse correspond à une couche d'os spongieux situé entre deux couches d'os plus dur du crâne. Le fascia superficialis est une couche membraneuse située sous l'hypoderme.*

## B. Le follicule pileux

Le follicule pileux, organe à lui seul, est la niche dans lequel vient se loger le cheveu [9]. Il comporte le poil ainsi que ses gaines, le muscle arrecteur, des glandes sébacées et/ou des glandes sudorales apocrines. Il se situe dès la surface de l'épiderme jusqu'au derme profond [15]. Il se décompose en 3 segments (du pôle apical au pôle basal) : l'infundibulum, l'isthme et le segment inférieur (figure 6). Le follicule pileux est délimité par une lame basale, analogue à l'épiderme, ainsi que par une gaine fibreuse, composée de fibres denses de collagène disposées en trousseaux et de nombreux fibroblastes [9].



**Figure 6 :** Schéma de coupe longitudinale d'un follicule pileux. *Il se décompose en 3 parties : l'infundibulum dans sa partie supérieure, l'isthme et le segment inférieur dans sa partie profonde* [16].

## a) Les trois parties du follicule pileux

### ➤ L'infundibulum

L'infundibulum représente la partie supérieure du follicule (figure 6). Il est situé entre la surface de l'épiderme et le canal de la glande sébacée [16].

### ➤ L'isthme

L'isthme est situé sous le canal de la glande sébacée jusqu'au renflement, également appelé bulge. Le renflement est la zone où le muscle arrecteur du pili vient s'insérer (figure 6). C'est le lieu où l'on retrouve de nombreuses cellules souches épidermiques, cellules participant à la formation du poil [17].



**Figure 7** : Schéma de coupe d'un poil [18]. Il y figure la papille, lieu de croissance et de différenciation de cellules. Le bulge aussi nommé renflement, auquel vient s'insérer le muscle pili arrecteur, lieu contenant les cellules souches épidermiques. Une glande sébacée, l'épiderme et un poil y sont également représentés.

## ➤ Le segment inférieur du follicule

Le segment inférieur du follicule est la partie la plus profonde, comprise entre le renflement et la base du follicule pileux. Le bulbe, situé à la base du follicule, contient la matrice folliculaire constituée de cellules à haut taux mitotique permettant une forte prolifération et régénération cellulaire. Elle est composée de kératinocytes qui prolifèrent pour former la tige pileuse et de mélanocytes qui s'intercalent entre les cellules permettant de colorer la tige. La matrice entoure la papille dermique (figure 6). La papille est le siège de la nutrition du follicule puisqu'elle contient des capillaires. Elle est également occupée par du tissu conjonctif et des nerfs [15].

### **b) Les glandes**

Les glandes sébacées sont des glandes de forme tubulo-alvéolaire situées au niveau de l'isthme. Ce sont des glandes exocrines qui sécrètent du sébum, majoritairement constitué de lipides, vers le milieu extérieur. Elles sont également holocrines, la sécrétion se faisant par rupture totale de la membrane cellulaire [9].

Les glandes sudoripares sont des glandes tubulo-contournées sécrétant un liquide opaque alcalin gras de façon apocrine, libérant leur produit de sécrétion par élimination du pôle apical. Leur canal excréteur débouche en aval de la glande sébacée au niveau de l'infundibulum (figure 6). Le film hydrolipidique sécrété maintient l'hydratation, ainsi que la souplesse cutanée et participe à la formation d'une barrière supplémentaire aux agressions extérieures tout en prévenant le développement de pathogènes (mycoses, bactéries...). Il se répartit également sur le cheveu, participant à son hydratation, ce qui apporte visuellement brillance et souplesse [7].

### **c) Le muscle arrecteur**

Le muscle arrecteur du poil (figure 6), muscle pili arrecteur ou encore muscle pilo-érecteur est un muscle lisse, s'étirant entre la jonction dermo-épidermique et la région sous-isthmique du poil. Il suit la glande sébacée sur sa face externe. Une fois contracté, le poil se dresse sous l'action du froid ou d'une émotion. De manière générale, un seul muscle pili arrecteur maintient une unité folliculaire composée de 3 à 5 cheveux terminaux [9].

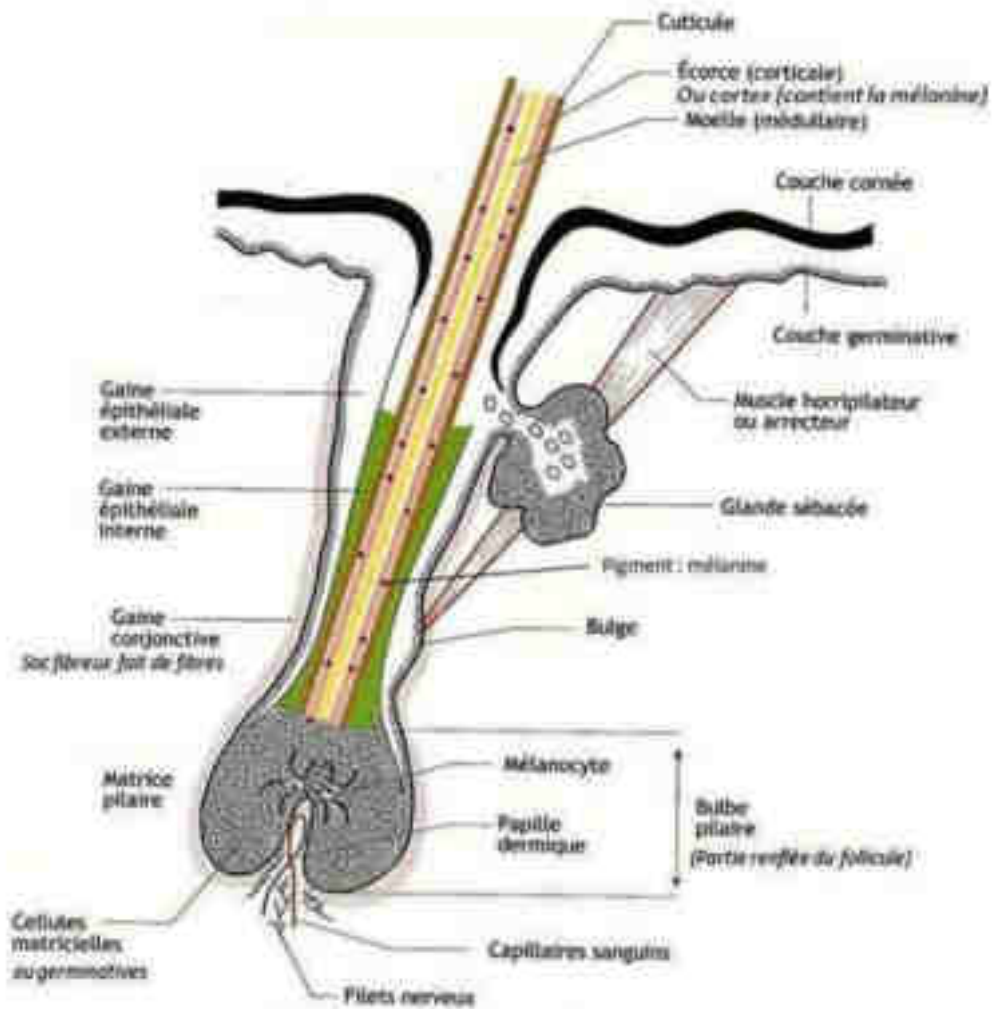
### C. Le cheveu

Le cheveu se compose de deux parties distinctes : l'une aérienne appelée tige pileaire et l'autre implantée en profondeur dans le bulbe appelée racine.

La tige pileaire, de diamètre d'environ 80  $\mu\text{m}$ , constitue la partie libre du cheveu et se compose de cellules mortes kératinisées. En phase de croissance (anagène), la tige pileaire se forme *via* les cellules matricielles, qui prolifèrent et progressent vers la surface de la peau permettant ainsi le renouvellement de la gaine épithéliale interne du poil (figure 8) [17].

La racine du cheveu s'étend de la base du bulbe au canal des glandes sébacées (figure 6). Au niveau de sa base se trouve la papille dermique ainsi que la matrice avec les kératinocytes et les mélanocytes (figures 6 et 8). Les cellules disposées latéralement donnent la gaine épithéliale interne, entourées par la gaine épithéliale externe. La racine initie 3 couches concentriques: la médullaire, le cortex et la cuticule (figure 8) [17].





**Figure 8** : Schéma de coupe longitudinale d'un cheveu [19].

*La tige pilaire est composée de 3 couches successives : la moelle, le cortex (responsable de la pigmentation) et la cuticule. Au niveau du bulbe, les cellules matricielles entourent la papille dermique, quelques mélanocytes y sont intercalés et produisent des pigments : la mélanine. Après division et différenciation, les kératinocytes formés se remplissent de kératine ainsi que de pigments, migrent tout en s'agglomérant et finissent pas mourir tout en formant la tige pilaire. Enfin la couche germinative est une couche de cellules souches attachées à la membrane basale de l'épiderme qui participe au renouvellement cellulaire de l'épiderme [17].*

### **a) La cuticule**

La cuticule est la couche la plus externe du cheveu (figure 8). Elle se compose de 5 à 10 couches de cellules anucléées, kératinisées se superposant comme des écailles et liées entre elles par un complexe

de membrane cellulaire (CMC). Chaque écaille est recouverte par une couche de lipides de 2 nm d'épaisseur, appelée couche  $\beta$ . Entre les écailles, les lipides sont séparés par une autre couche de 18 nm d'épaisseur, nommée  $\delta$ , qui fait office de « ciment » intercellulaire de nature glycoprotéique. Ces 2 couches  $\beta$  et  $\delta$  se superposent et permettent l'adhésion entre les écailles de la cuticule, c'est ce qui forme le CMC [20].

La cuticule sert de protection contre les dommages mécaniques et environnementaux qui peuvent être causés à la fibre capillaire [21].

## **b) Le cortex**

Le cortex constitue le corps structural du cheveu, représentant 90% de sa masse totale. Il est constitué de cellules de 100  $\mu\text{m}$  de long et de 2 à 5  $\mu\text{m}$  de diamètre, composées de filaments intermédiaires qui se regroupent en macrofibrilles. Elles sont reliées entre elles par un CMC.

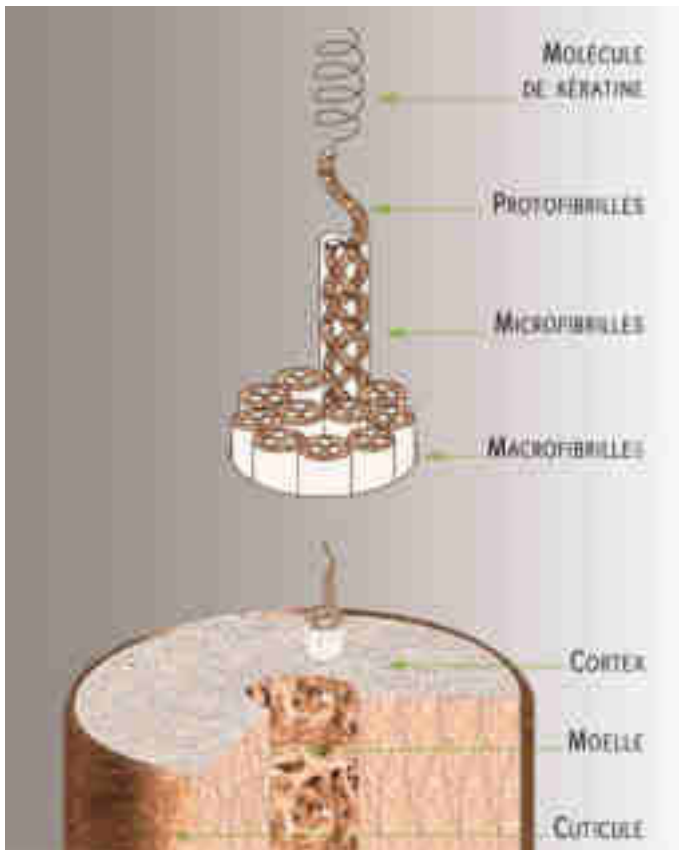
40% du cortex est composé par 12 types différents de kératines. Les 60% restant sont constitués de protéines riches en cystéine : les « keratin-associated proteins » (KAP) [21]. Elles constituent des fibres avec le filament intermédiaire de kératine, formant un tissu réticulé maintenu par des liaisons disulfures à l'origine de la résistance et de la rigidité du cheveu [22].

La kératine est un enchaînement de 18 acides aminés, dont la cystéine contenant le soufre. La cystéine, *via* des ponts disulfures, joue un rôle majeur dans le maintien et la cohésion du cheveu. Chaque fibre de kératine s'assemble formant ainsi des protofibrilles, donnant elles-mêmes des microfibrilles après assemblage. Ces microfibrilles se rassemblent en macrofibrilles, et la juxtaposition de ces macrofibrilles conduit à la structure interne du cortex (figure 9).

C'est également cette couche qui contient la mélanine, responsable de la couleur du cheveu [23].

## **c) La moelle ou médullaire**

La moelle se caractérise par une structure alvéolée située au centre de la fibre pileaire (figure 9). Elle se compose d'une à deux rangées de cellules faiblement liées et renferme des micro-bulles d'air. Chez l'animal, ces micro-bulles d'air servent d'isolant thermique, tandis que chez l'homme elles n'ont montré qu'un faible intérêt. Les poils plus fins, sont dépourvus de médullaire [21].



**Figure 9 :** Coupe d'un cheveu et sa structure protéique au sein du cortex [24]. *La molécule de kératine forme une hélice. 3 hélices s'enroulent pour former une protofibrille d'une taille d'environ de 20 angströms. 11 protofibrilles s'associent pour former une microfibrille de l'ordre de 80 angströms. Plusieurs microfibrilles forment la macrofibrille de 0,4  $\mu\text{m}$  [25].*

## 2) Le cycle du cheveu

Au cours de son évolution, le follicule pileux passe par 4 phases : un stade de croissance (anagène), un stade de régression (catagène), un stade de repos (télogène) et enfin un stade d'excrétion (exogène). Ces stades sont dépendants de nombreux facteurs de croissance, mais aucun facteur n'est à lui seul suffisant pour exercer un contrôle total sur ces changements de cycles.

Chaque follicule pileux réalise entre 10 et 30 cycles au cours de sa vie, indépendamment des autres follicules. Certains poils résident en phase anagène, tandis que d'autres demeurent en phase télogène et finissent par chuter [26].

### A. La phase anagène

La phase anagène est la plus longue phase du cycle pileux, pouvant durer de 2 à 8 ans. Elle se caractérise par la production, *via* les follicules pileux, de la tige pileuse. Cependant, la longueur de cette

phase tend à diminuer avec l'âge, avec un affaiblissement et un amincissement des cheveux néoformés. L'alopécie androgénique est la conséquence du raccourcissement progressif des cycles anagènes.

Cette phase implique de nombreuses voies de signalisation moléculaires, permettant d'établir un état d'équilibre entre la quiescence et l'activité des cellules souches. Comme vu précédemment, les cellules souches du follicule pileux permettent la croissance de la tige pileuse. Elles prolifèrent dès le début de la phase anagène [27].

➤ Les processus impliqués dans le développement et le maintien de la phase anagène

L'apparition de la phase anagène est due à une élévation extracellulaire des protéines Wnt dans le renflement et une activation de la protéine intracellulaire  $\beta$ -caténine, induite par la fixation de Wnt à son récepteur membranaire Frizzled (figure 10). De plus, une activation des facteurs de transcription c-myc et Runx1 est observée, induisant l'activation des cellules souches. La phase anagène est ensuite maintenue grâce au facteur de croissance apparenté à l'insuline-1 (IGF1), le facteur de croissance des hépatocytes (HGF) et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) [27]. En parallèle, une autre voie de signalisation impliquant le ligand « *bone morphogenetic protein* » (BMP), protéine régulatrice de cellules souches adultes, est inhibée.

D'autre part, si la protéine Dickkopf 1 (DKK-1), protéine antagoniste de la voie de signalisation Wnt, est absente ou inhibée par la R-spondin, protéine agoniste sécrétée dans la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ caténine, l'association Frizzled avec son co-récepteur LRP (*lipoprotein-related protein-1*) peut se faire après liaison de Wnt. Cela induit le recrutement de la protéine Akt et Erk qui ont pour rôle de phosphoryler la protéine GSK3 (*glycogen synthase kinase*) qui inactive la  $\beta$ -caténine. Cette dernière va s'accumuler dans le noyau et former un complexe avec les facteurs de transcription LEF/TCF et active les gènes cibles (figure 10)[28].

L'EGF (facteur de croissance épidermique) et le FGF (facteur de croissance fibroblastique) agissent de manière conjointe en recrutant des  $\beta$ -caténines.

Enfin, Shh (Sonic hedgehog), protéine connue dans la régulation de l'organogenèse, active le récepteur Smo (Smoothened) qui, après une cascade de signalisation mettant en jeu le facteur de transcription Gli, régule les gènes HH (Hedgehog) cibles. Ces processus interviennent dans la pousse et le maintien du cheveu [29].

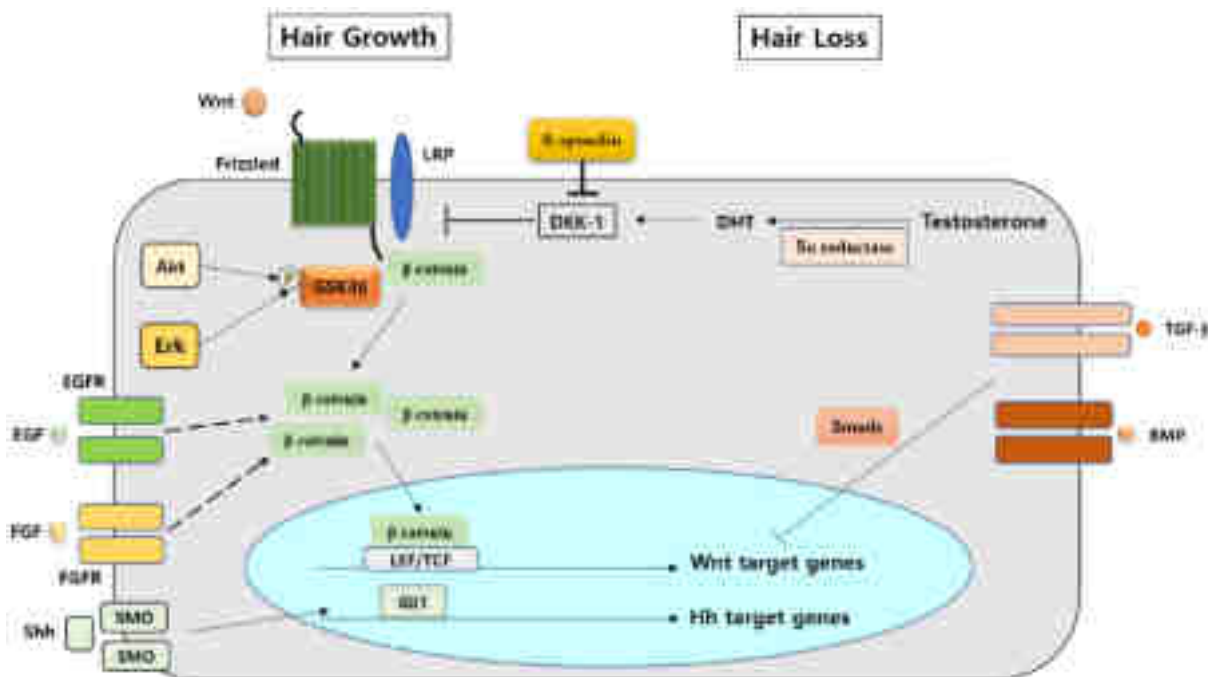
➤ Les processus impliqués dans le déclin de la phase anagène

Au fur et à mesure de la progression de la phase anagène, la voie de signalisation Wnt est réprimée par le facteur de transcription 3 (TCF3) au niveau du renflement.

En parallèle, la protéine Dickkopf (Dkks) est activée et inhibe la liaison du récepteur Frizzled à son co-récepteur LRP, empêchant ainsi la cascade de signalisation induite par la fixation de Wnt sur son récepteur Frizzled. Ceci se fait à la suite de la conversion de la testostérone en composé plus actif, la dihydrotestostérone (DHT), grâce à l'implication d'une enzyme, la 5 $\alpha$ -réductase (figure 10).

La protéine BMP n'est plus inhibée, empêchant alors l'activation de la voie Wnt et maintenant les cellules souches en quiescence. La signalisation BMP inhibe l'apparition de la phase anagène *via* l'activation des effecteurs Smads (*small mothers against decapentaplegic homolog*) par phosphorylation de ces derniers qui se transloquent dans le noyau afin d'agir sur la transcription des gènes cibles (figure 10).

La voie du TGF- $\beta$  (facteur de croissance transformant- $\beta$ ) suit le même mécanisme d'action que BMP en inhibant les gènes cibles induits par la voie Wnt [29].



**Figure 10** : l'implication de différentes voies effectrices de la phase de croissance du cheveu ainsi que les inhibiteurs principaux à l'origine de l'inhibition de la phase anagène [29].

## B. La phase catagène

La phase catagène est une phase de transition entre la phase anagène et télogène et ne dure qu'environ 15 jours. Durant cette phase, les follicules pileux régressent, finissant par se détacher de la papille dermique. La population de cellules souches mésenchymateuses décroît et induit l'apoptose des cellules épithéliales du bulbe folliculaire.

La phase catagène se produit par l'apoptose des kératinocytes de la papille dermique, de la gaine épithéliale interne et externe de la racine. Les cellules souches présentes au sein du renflement ne sont pas touchées par cette apoptose. Il en résulte la formation d'un brin épithélial ou cordon cellulaire (figure 11-2), vestige du follicule pileux, qui a pour rôle de rapprocher la papille dermique et le renflement [27].

La transition de phase anagène-catagène est le résultat d'une expression des effecteurs en aval de la voie de signalisation du TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ), cytokine pro-inflammatoire et d'une protéine du cytosquelette, la kératine 17 (K17) [30]. Cette protéine joue un rôle dans la persistance du stade anagène au sein du follicule pileux. En effet, une expérience menée chez des souris dont le gène codant pour K17 a été inactivé montre que les kératinocytes mis en culture sont plus sensibles à l'apoptose médiée par le TNF $\alpha$ . Après s'être fixée sur son récepteur membranaire TNFR1 (TNF récepteur 1), cette cytokine interagit avec la protéine adaptatrice de mort TRADD (TNFR1 [*TNF récepteur 1*]-associated death domain protein) aboutissant à l'apoptose. K17 cible la protéine TRADD, diminuant l'entrée en apoptose et prolongeant ainsi la durée de la phase anagène. La protéine structurelle K17 et la cytokine pro-inflammatoire TNF $\alpha$  agissent comme deux régulateurs du cycle pileux [30].

De plus, le FGF5 est un autre facteur de croissance important dans l'apparition de la phase catagène. C'est un puissant inhibiteur de la croissance des cheveux, plus fortement exprimé en fin de phase anagène. Il est considéré comme l'un des facteurs les plus efficaces pour le passage de la phase anagène à catagène. En effet, il a été démontré que chez des souris déficientes en FGF5, le stade anagène est prolongé et leur pelage devient anormalement long (souris angora). Chez l'homme, une mutation de ce facteur de croissance peut entraîner une trichomégalie c'est-à-dire une croissance extrême des cils [31].

Enfin, d'autres facteurs tels que TGF $\beta$ -1, la BMP2 et 4 agissent de manière synergique à l'apparition de cette phase (figure 10), comme décrit précédemment [32].

### C. La phase télogène

A la fin de la phase catagène, la papille dermique migre vers le haut, en direction du renflement (figure 11). Si cette dernière ne parvient pas à l'atteindre, le cycle du follicule se termine et entraîne la perte du cheveu. Une phase de repos se met alors en place qui dure entre deux à trois mois. 9% des cheveux du cuir chevelu résident dans cette phase de repos [27].

La durée de la phase télogène s'allonge tout au long de la vie d'un individu. Longtemps considérée comme une étape quiescente, elle est désormais reconnue comme étant relativement active et essentielle au contrôle du cycle du follicule pileux. Les différences de longueurs de poils observés dans diverses zones du corps humain (cils, torse et cheveux) sont dues au rapport entre les phases anagène et télogène. En effet, les cheveux du cuir chevelu ont un rapport anagène/télogène élevé, ce qui donne des cheveux longs. Les cils et les poils d'autres membres ont une durée moindre de phase anagène et plus importante de phase télogène, ce qui donne des poils plus courts [27].

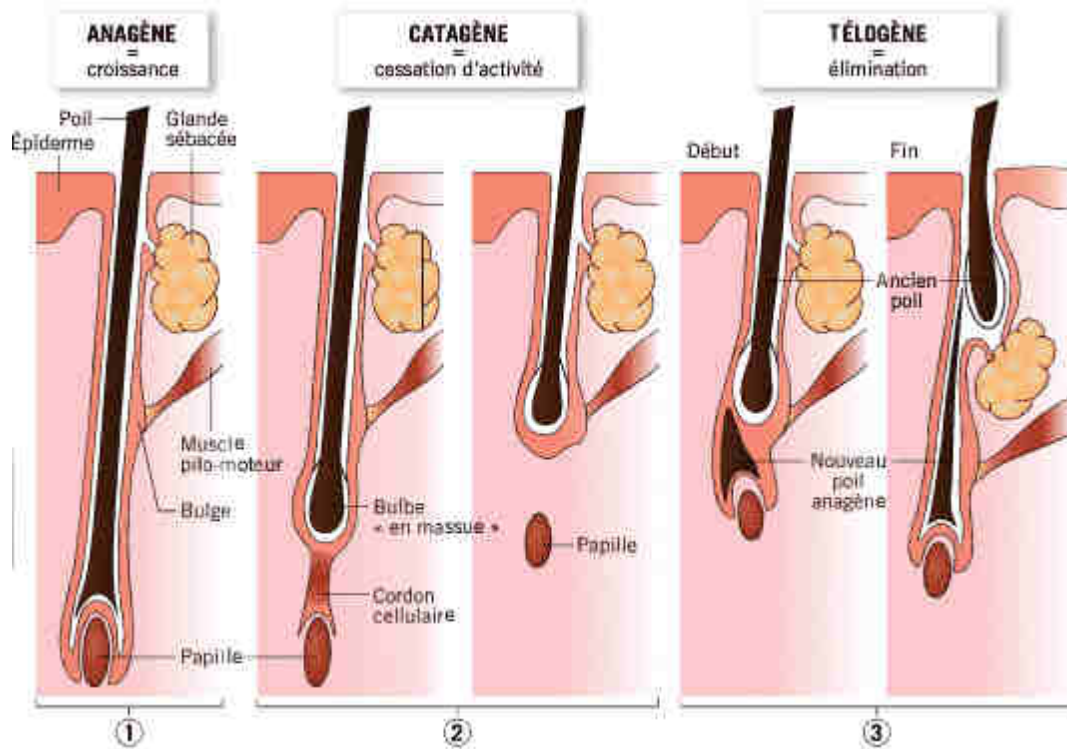
Cette phase se divise en 2 temps :

- Une phase « réfractaire », où les follicules pileux sont insensibles aux stimuli de croissance induite par BMP2/4
- Une phase « compétente », lors de laquelle les cellules souches du renflement sont sensibles aux facteurs pro-anagènes ; la signalisation BMP diminue au profit de la signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine.

Au cours de la phase télogène, la papille dermique se retrouve anatomiquement sous le renflement. Les cellules présentes dans le bulge interagissent avec les cellules de la papille, entraînant leur activation et donc l'initiation d'un nouveau cycle. Cela peut être lié à des changements cycliques de l'expression de BMP2 et BMP4 de la peau extra-folliculaire, en particulier dans les adipocytes sous-cutanés [27].

## D. La phase exogène

Cette phase se caractérise par la terminaison de la phase télogène et le début de l'anagène. De nouveaux cheveux se développent à la base du follicule pileux, venant également pousser les anciens qui tombent mécaniquement (figure 11).



**Figure 11** : Les principales étapes du cycle du cheveu : 1) La phase anagène, phase de croissance qui dure entre 2 et 8 ans. 85% des cheveux se trouvent dans cette phase. 2) La phase catagène, qui dure une quinzaine de jours. Le follicule pileux régresse et le cordon cellulaire se forme. 3) La phase télogène qui concerne environ 9% des cheveux totaux. La papille dermique migre vers le haut afin d'atteindre le renflement ou bulge afin d'initier un nouveau cycle [18].



### **3) Les mécanismes impliqués dans l'apparition de l'alopecie androgénique**

L'AAG est l'affection polygénique la plus courante de perte progressive des cheveux. Elle se caractérise par une miniaturisation progressive du follicule pileux conduisant à la transformation en vellus ou duvet du cheveu terminal [26]. Ce processus est la conséquence d'un changement de dynamique au sein du cycle pileux. En effet, la phase anagène voit sa durée diminuer progressivement, tandis que la durée de la phase télogène augmente. Il en résulte une diminution de la longueur du cheveu entraînant à terme une calvitie. Dès 1951, Hamilton a évoqué l'interaction mutuelle de différents facteurs pouvant être à l'origine de l'AAG : le génome, les androgènes et l'âge [26].

Les androgènes sont des hormones clés dans le développement de la calvitie commune ; ce lien est établi après observations d'hommes hypogonadiques. En effet, si les hommes sont castrés avant la puberté, ils ne développent pas d'AAG. De plus, l'AAG peut être déclenchée par l'administration de testostérone chez ces mêmes hommes.

La prédisposition à l'AAG dépend aussi de la génétique. Chez les vrais jumeaux (homozygotes), un fort taux de concordance (entre 80 et 90%) a été mis en évidence. De plus, des analyses familiales montrent une augmentation du risque d'AAG chez les hommes dont le père est chauve, alors que le risque est diminué chez les hommes dont le père ne l'est pas. Du côté maternel, le risque de développer une AAG est aussi à prendre en compte. Il est augmenté si la mère ou le grand-père maternel ont été sujet à cette affection [26].

#### **A. L'implication des androgènes dans l'alopecie androgénique**

Les androgènes jouent un rôle au niveau de la barrière épidermique, dans la cicatrisation, dans la croissance et la différenciation des glandes sébacées et également dans le développement des poils. La croissance des cheveux est également affectée par les hormones thyroïdiennes et les glucocorticoïdes, mais les androgènes restent les régulateurs les plus importants stimulant, altérant ou inhibant la croissance terminale des cheveux.

Les androgènes permettent d'augmenter la taille des follicules pileux dans les zones androgéno-dépendantes au niveau de la barbe, des poils axillaires et pubiens. Paradoxalement, chez les hommes prédisposés, ils favorisent le raccourcissement du cheveu au stade anagène aboutissant à la calvitie commune. Ce paradoxe peut s'expliquer par l'influence des androgènes qui modulent l'expression génique de manière différente en fonction des zones corporels où ils opèrent [26].

Les cellules de la papille dermique (CPD) jouent un rôle prépondérant au sein du cycle capillaire, notamment dans l'induction et le maintien de la croissance des cellules épithéliales. Elles médient également les signaux stimulant la production des androgènes par la libération de facteurs de croissance qui vont agir de manière paracrine sur les autres cellules du follicule. Il a été observé que les CPD cultivées à partir de follicules pileux chez des chauves possèdent davantage de récepteurs aux androgènes.

Une communication croisée entre la papille dermique et le follicule pileux résulte de la sécrétion de nombreux facteurs de croissance par la papille dermique. Ces facteurs ont un effet autocrine sur la papille et un effet paracrine sur les cellules épithéliales du follicule pileux. Ils comprennent l'IGF1, le FGF, le VEGF, qui stimulent tous la croissance des cheveux [26]. En parallèle, des cytokines telles que le TGF- $\beta$ 1, l'interleukine 1  $\alpha$ , le TNF- $\alpha$ , ayant des effets inhibiteurs et pro-apoptiques sont également présentes. Par ailleurs, le TGF- $\beta$ 2 et l'interleukine 6 (IL6) ont été décrits comme médiateurs négatifs inductibles par les androgènes dans le développement de l'AAG [26].

En outre, l'action des androgènes dans les follicules pileux dépend de leur biodisponibilité locale. En effet, les hommes atteints d'AAG présentent des taux d'androgènes sanguins normaux, tandis qu'au niveau des follicules pileux, les taux de testostérone et de DHT peuvent être plus élevés. La peau, par son équipement enzymatique, fonctionne comme un organe périphérique autonome de synthèse de DHT. Cela permet de moduler les concentrations de DHT en fonction des besoins locaux, ce qui entraîne des réponses différentes au sein des follicules pileux.

La testostérone, principal androgène circulant, atteint la peau par le sang capillaire, puis est convertie en DHT, androgène d'activité plus puissante. Cette conversion se fait via une enzyme, la 5 $\alpha$ -réductase dans le cytoplasme. D'autres androgènes, d'activité plus faible, comme la déhydroépiandrostérone (DHEA), le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEA-S) et l'androstènedione, sont convertis en périphérie en testostérone et en DHT. Cette conversion a lieu au niveau de la peau, dans les sébocytes, les glandes sudoripares et les CPD. Les sébocytes sont responsables du maintien de l'homéostasie androgénique par la synthèse de testostérone à partir de précurseurs surrénaliens. Enfin, les kératinocytes sont responsables de la dégradation des androgènes.

Le métabolisme androgénique dans les unités pilo-sébacées est initié par la désulfatation de la DHEA-S en DHEA par la stéroïde sulfatase (STS), une enzyme présente au sein de la papille dermique. Puis la 3 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase $\Delta$ 5 $\rightarrow$ 4-isomérase (3 $\beta$ -HSD) de type 1 convertit la DHEA en androstènedione (AD) dans les glandes sébacées et dans la papille dermique. L'androstènedione est ensuite convertie en testostérone par la 17 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (17 $\beta$ -HSD), enzyme produite par les glandes sébacées et possédant différents sous-types (1 à 5). Les 17 $\beta$ -HSD de type 1,3 et

5 favorisent la formation d'androgènes plus actifs, tandis que les 17 $\beta$ -HSD de type 2 et 4 les désactivent. Les glandes sébacées possèdent un rôle dans la régulation du métabolisme local des androgènes [26].



La 5 $\alpha$ R existe sous deux iso-enzymes, de type 1 et de type 2, qui convertissent la testostérone en DHT de manière irréversible. La 5 $\alpha$ R1 se situe au niveau de divers organes androgéno-indépendants, comme le foie ou le cerveau, et à l'inverse, la 5 $\alpha$ R2 se situe au niveau d'organes androgéno-dépendants comme l'épididyme et la prostate. Cette dernière voit une expression plus élevée dans les CPD de l'AAG et de la barbe que dans les CPD d'autres sites.

Il a été montré que l'expression de la 5 $\alpha$ R2 est augmentée dans les CPD chez une personne souffrant d'AAG au niveau du cuir chevelu et de la barbe. Dans ces mêmes zones, l'expression du récepteur aux androgènes RA est également plus importante. Cet ensemble de facteurs régule positivement la sensibilité aux androgènes. En présence d'un androgène synthétique, Le R1881, la croissance des kératinocytes est supprimée via l'induction de TGF- $\beta$ 1, démontrant l'implication de ce facteur dans la pathogénicité de l'AAG [33].

Le TGF- $\beta$  connu comme inducteur de la phase catagène du cycle pileux, est également impliqué dans cette phase dérégulée chez un patient atteint d'AAG. Par ailleurs, l'IGF-I est induit par les androgènes au niveau de la barbe, démontrant ainsi un « paradoxe des androgènes ». En effet, ces derniers n'activent pas les mêmes voies selon différentes zones corporelles. Une spécificité régionale est mise en évidence : la stimulation androgénique des CPD du cuir chevelu induit la production de TGF- $\beta$ 1 alors que la stimulation des CPD de la barbe a induit la production de l'IGF-1 [33].

Par ailleurs, DKK-1 représente l'un des gènes les plus exprimés dans l'AAG, ce dernier inhibe la croissance des cellules composant la gaine radiculaire externe de la racine des cheveux et active l'apoptose, déclenchant la mort cellulaire. DKK-1 et TGF- $\beta$ 1 sont deux médiateurs induits par les androgènes à l'origine de la suppression de la croissance des cheveux et favorisant la transition précoce de la phase anagène à catagène [26].

En outre, la méthylation de l'ADN du promoteur du RA est accrue dans les follicules pileux du cuir chevelu occipital par rapport au cuir chevelu du vertex chez un sujet atteint d'AAG. Une augmentation de la méthylation du RA entraîne une réduction de l'expression des RA, ce qui protège les cheveux occipitaux de leur miniaturisation et de leur perte.

Enfin, des co-régulateurs associés aux RA peuvent expliquer la différence régionale dans la croissance des follicules pileux en réponse à la stimulation androgénique. Ces co-régulateurs sont co-activateurs lorsqu'ils activent la transcription après fixation sur le RA, ou co-répresseurs lorsqu'ils la suppriment. Le coactivateur Hic-5/ARA55 induit par le TGF- $\beta$ 1, est fortement exprimé dans les CPD des sites sensibles aux androgènes comme la barbe et chez l'AAG. Ceci suggère que Hic5/ARA55 améliore la sensibilité aux androgènes dans les CPD. Les niveaux de Hic5/ARA55 sont en corrélation avec les niveaux de RA au sein des CPD de divers sites. Un second co-activateur, ARA70b/ELE1b voit son expression réduite dans la papille dermique des bulbes pileux chez les chauves. ARA70b/ELE1b favorise la croissance cellulaire, sa diminution contribue au retard de croissance du follicule pileux conduisant à sa miniaturisation [26].

## **B. L'influence du génome dans l'alopecie androgénique**

Au niveau de l'hérédité, l'AAG suit un modèle polygénique à la vue de sa forte prévalence et d'un grand nombre de phénotypes. La prédisposition génétique tient également un rôle important dans l'étiologie de l'AAG. Les études sur les jumeaux démontrent une héritabilité très élevée, le taux de concordance chez les jumeaux homozygotes étant de 80% [1] .

Deux gènes codant pour les RA et la 5 $\alpha$ -réductase sont de sérieux candidats dans la prédisposition à l'AAG. En effet, comme vu précédemment, les enzymes 5 $\alpha$ -réductases et le récepteur des androgènes RA sont plus fortement exprimés au sein des follicules pileux chauves par rapport aux follicules non-chauves sur le même cuir chevelu, ce qui est dû aux gènes codant les 5  $\alpha$  -réductase I et II et les RA au niveau des différentes zones du crâne [34] .

Récemment, des études génomiques ont permis d'associer l'AAG au chromosome X, ce qui montre l'importance de la lignée maternelle dans le développement de l'AAG. Les gènes codant pour les RA et pour le récepteur de l'ectodysplasine A2 (protéine membranaire) (locus AR / EDA2R au niveau de Xq11-q12) montrent de forts signaux chez les personnes souffrant de calvitie.

Le gène RA peut à lui seul induire 40% du risque génétique total, ce qui correspond à un niveau élevé pour un gène unique impliqué. Différents polymorphismes ont été étudiés pour ce gène :

- Le site de restriction StuI : le polymorphisme de la longueur du fragment de restriction StuI est présent chez 98,1% des jeunes hommes et 92,3% des hommes plus âgés atteints d'AAG. A l'inverse, seuls 76,6% des témoins non-chauves présentent ce polymorphisme.

- Les polymorphismes de répétition des triplets nucléotidiques CAG (cytosine/adénine et guanine) et GGC (guanine/guanine et cytosine) : chez les hommes atteints de calvitie, la répétition de ces triplets est sensiblement moins fréquente, ce qui évoque que cette variante fonctionnelle est impliquée dans la détermination polygénique de la calvitie.
- Les répétitions polyglycines plus courtes (GGN-23) : la taille de ces répétitions est fortement associée à l'AAG, ce qui suggère que GGN-23 est lui-même l'allèle de susceptibilité de l'AAG [34].

Cependant, les polymorphismes CAG et GGN ne semblent pas être indépendamment responsables de l'association avec l'AAG. L'implication des androgènes est également mise en évidence dans le dérèglement des facteurs sécrétés par les CPD impliqués dans la différenciation normale des cellules souches du follicule pileux *via* l'inhibition de la voie de signalisation Wnt [26].

Une composante polygénique semble être à l'origine de l'AAG, s'immiscant parmi les voies biologiques complexes qui lui sont associées. Récemment, Heilmann et coll. ont identifié 4 loci à risque, potentiellement impliqués dans cette pathologie : 2q35, 3q25.1, 5q33.3 et 12p12.1. Celui ayant donné le plus fort signal d'association est sur le locus 2q35. Ce dernier contient le gène codant WNT10A, que l'on retrouve au niveau du renflement durant la phase anagène portant un effet génotypique sur l'expression du follicule pileux.

De plus, en s'intéressant à un groupe de personnes d'origine allemande, un autre locus à risque a été identifié en 3q26 ainsi qu'un polymorphisme du gène APCDD1 (*Adenomatosis polyposis Coli Down-regulated 1*), inhibiteur de la signalisation Wnt, présent sur le locus 18p11.2, tous deux s'associant à une AAG. Ces découvertes de gènes de susceptibilité suggèrent que des voies non androgéno-dépendantes sont aussi impliquées dans la survenue de l'AAG [34].

### **C. Le rôle du stress oxydatif**

Le stress oxydatif joue aussi un rôle dans la pathogenèse de l'AAG. Il est la conséquence d'un déséquilibre des mécanismes de défense antioxydants et/ou d'une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ERO). Il est impliqué dans de nombreuses maladies dermatologiques comme le psoriasis, la dermatite atopique, l'acné, etc... [35].

Les ERO sont connues pour être naturellement augmentées dans les cellules âgées et peuvent favoriser des dommages à l'ADN cellulaire, aux lipides et aux protéines. Cela peut conduire à un arrêt de cycle cellulaire, à la sénescence ou même la mort cellulaire. Un ERO bien connu, le peroxyde d'hydrogène a été mis en évidence comme inducteur de TGF- $\beta$ 1 dans les cellules épithéliales [36].

Comme vu précédemment, l'apparition de l'AAG est liée à la présence du TGF- $\beta$ 1, induit par les androgènes. Au sein d'un cuir chevelu dégarni, les concentrations élevées d'androgènes sont en corrélation avec l'augmentation de la production d'ERO. Une étude utilisant des cellules de papille dermique de vibrisses de rats transfectées avec les RA a démontré une augmentation de la production d'ERO après un traitement aux androgènes. Parallèlement, la sécrétion de TGF- $\beta$ 1 est également augmentée par ce même traitement. En revanche, le TGF- $\beta$ 1 induit par les androgènes a été supprimé en présence de piègeurs d'ERO tel que la N-acétylcystéine. Par conséquent, l'induction du TGF- $\beta$ 1 est médiée par les ERO, ces derniers étant produits par les androgènes au sein des cellules de la papille dermique des follicules pileux. L'utilisation de thérapies antioxydantes dans le traitement de l'AAG pourraient être utilisées d'après cette étude [36].

Par ailleurs, une seconde étude s'est intéressée au sang de patients atteints d'AAG. En mesurant certains paramètres du stress oxydatif qui influencent également les érythrocytes, il a été mis en évidence chez les patients atteints d'AAG une diminution de l'activité anti-oxydante totale et une augmentation de malondialdéhyde (MDA), marqueur de la peroxydation lipidique. Cela démontre la présence du stress oxydatif accru chez ces personnes [37].

Une étude parallèle a évalué un paramètre supplémentaire chez des patients atteints d'AAG : la capacité ferrique réductrice du plasma, CFRP (ou FRAP en anglais). Ce paramètre détermine la capacité antioxydante des cellules et mesure le stress oxydatif ainsi que ses conséquences sur l'organisme. Il se base sur le pouvoir de réduction des fluides corporels. De cette étude résulte une élévation conjointe des taux de MDA et de FRAP chez les patients atteints d'AAG. Cela s'explique par une augmentation de la réponse défensive au processus continu de peroxydation lipidique induit par la présence d'ERO et peut être associé à la présence d'une inflammation [35].

#### **D. Le rôle de l'inflammation**

L'inflammation chronique serait également un facteur impliqué dans la pathogénicité de l'AAG. Dans une revue de Natarelli et al. [38], un bon nombre d'études citées mettent en évidence un lien existant entre inflammation et alopécie androgénique. En effet, en étudiant les cellules impliquées dans l'inflammation, il a été observé dans 40% des 347 échantillons de tissus de cuir chevelu de patients atteints d'AAG, qu'une infiltration périvasculaire significative de mastocytes, cellules immunitaires, a eu lieu. Une autre étude a révélé que 36% des 106 échantillons de biopsies de cuirs chevelus de patients atteints d'AAG sont touchées par une inflammation modérée à sévère avec des infiltrats lymphocytaires, contre seulement 9,1% des échantillons témoins. D'autres expérimentations sur des biopsies chez 52 patientes atteintes d'AAG ont mis en évidence une folliculite lymphocytaire ciblant l'épithélium du

renflement, ce qui a entraîné des lésions des cellules souches, causant une altération du cycle pileux suivie par la perte du cheveu.

Par ailleurs, d'après cette revue, une étude révèle qu'une perte de poils a été induite chez des souris mises dans des conditions de stress. Des événements inflammatoires se produisant au sein de l'environnement du follicule pileux en sont la conséquence. Parmi ces événements figurent l'apparition de macrophages périfolliculaires et une suractivation des mastocytes chez la souris stressée. De plus, les mêmes auteurs ont découvert que l'effet du stress sur l'inhibition de la croissance des poils peut être reproduite par la substance P chez des souris non stressées. Cette dernière présente des effets pro-inflammatoires sur les cellules épithéliales et immunitaires. L'application topique de la substance P entraîne une augmentation de la dégranulation des mastocytes et une accélération de passage vers la phase catagène. L'inflammation, pourrait être à l'origine de la perte de cheveux induit par le stress, la substance P étant un régulateur important [38].

Ces études permettent de mettre en lien l'infiltrat cellulaire inflammatoire chronique et l'AAG, suggérant que l'inflammation joue en partie un rôle de médiation dans la physiopathologie et accroît la transition des phases anagène à télogène.

#### **E. Le rôle du muscle arrecteur du pili**

Le muscle pili arrecteur tient également son rôle dans le développement de l'AAG. Ce dernier maintient plusieurs follicules au niveau de l'isthme afin de former une unité folliculaire. Par ailleurs, il sert de source de cellules souches qui interviennent dans la conservation du follicule en stimulant d'autres populations de cellules souches, comme celles du renflement ou de la gaine dermique. Ainsi, dans les follicules miniaturisés des patients atteints d'AAG, une perte de contact entre le muscle pili arrecteur et le renflement a lieu, perturbant ainsi les interactions entre les cellules souches résidentes du follicule [34].

Dans l'AAG, le muscle pili arrecteur dégénère puis est remplacé par du tissu adipeux. Au cours des premiers stades de l'AAG, le muscle arrecteur du poil reste attaché au follicule primaire mais commence à perdre sa fixation sur les follicules secondaires. Cela se traduit au niveau clinique par un changement progressif dans la densité des cheveux et l'amincissement de ces derniers. Lorsque le muscle pili arrecteur s'est entièrement détaché des follicules secondaires et que les follicules primaires ont subi le même sort, la perte de cheveux devient irréversible (figure 12) [39].



a.



b.



c.



d.



e.



**Figure 12** : Les étapes de la dégénérescence du muscle pili arrecteur et la miniaturisation des follicules pileux [39] :

**a.** le muscle arrecteur est bien ancré autour des follicules pileux secondaires et primaires **b.** le muscle arrecteur est toujours ancré au follicule pileux primaire mais des follicules secondaires disparaissent **c.** de moins en moins de follicules secondaires sont présents, le follicule primaire est toujours bien attaché au muscle arrecteur. **d.** les follicules secondaires deviennent quasiment inexistantes, le follicule primaire ainsi que le muscle arrecteur ont subi une miniaturisation. Ils ne restent que partiellement ancrés ensemble **e.** miniaturisation finale et désencrage du muscle arrecteur avec son follicule pileux primaire.



## F. Les différences physiologiques entre les hommes et les femmes dans l'AAG

Moins concernées que les hommes, l'AAG touche également les femmes, en plus grand nombre après la ménopause. Entre 29 à 38% sont concernées et jusqu'à 55% d'entre elles après 70 ans. Elle se caractérise par une réduction de la densité capillaire sur la couronne et le cuir chevelu frontal. L'augmentation de la prévalence postménopausique suggère que cette condition est influencée par le système hormonal. Aujourd'hui, le terme de « perte de cheveux de type féminin » (PCTF) est préféré au terme global d'alopecie androgénique féminine car le rôle des androgènes chez la femme demeure incertain. Néanmoins, des mécanismes dépendants des androgènes jouent leur rôle dans la pathogenèse chez la femme, dans une toute autre proportion par rapport à l'homme [40].

Physiologiquement, les hommes et les femmes possèdent les RA, les 5 $\alpha$ -réductases I et II avec une proportion plus élevée dans la zone frontale que dans la zone occipitale, et l'aromatase (enzyme dégradant la testostérone) en quantité plus importante dans la zone occipitale. Les différences sont notables en termes de concentrations. En effet, chez la femme, la concentration des AR au niveau frontal est 40% plus basse que chez l'homme. A l'inverse, le nombre de cytochrome P450-aromatase au niveau des follicules pileux frontaux chez la femme est 6 fois plus important que chez l'homme. En ce qui concerne les 5 $\alpha$ -réductases frontales, elles sont 3 fois plus faibles chez la femme [41].

Chez les femmes atteintes de PCTF, aucune preuve d'hyperandrogénie ne peut être évoquée, les concentrations de testostérone circulante ne diffèrent pas entre les femmes atteintes de PCTF par rapport à un groupe de femmes témoin. Comme elles possèdent des niveaux d'aromatase plus élevés, cela a pour conséquence de convertir la testostérone en estradiol, réduisant la quantité de testostérone folliculaire disponible pour la conversion en DHT.

Par ailleurs, le rôle des œstrogènes reste incertain. Ces derniers, via leur effet inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase, diminuent la perte de cheveux et allonge la phase anagène. Chez la femme ménopausée, la prévalence de la maladie augmente, ce qui impliquerait les œstrogènes dans la pathogénicité de cette affection. Cela peut également se démontrer via l'inhibition de l'aromatase ayant pour conséquence de diminuer les concentrations d'œstrogènes circulants. En outre, chez la femme enceinte, la phase anagène est prolongée, ce qui peut être attribué à l'augmentation des taux d'œstrogènes. Inversement, la perte *post partum* des cheveux est déclenchée par une diminution brutale des concentrations en œstrogènes. Des traitements ont été proposés sur cette observation, notamment des lotions topiques à base d'œstrogènes pour stimuler la croissance des cheveux mais présentant des résultats controversés. En effet, après application chez des femmes ménopausées d'une lotion concentrée à 0,03% d'œstrogènes, le rapport anagène/télogène dès 3 mois de traitement est augmenté (augmentation de la phase anagène/diminution phase télogène). Cependant aucune repousse de cheveux n'est observée et des effets

indésirables ont pu être constaté après 6 mois de traitement, notamment à cause du passage systémique des œstrogènes appliqués. Des sujets ont présenté des saignements utérins post ménopausiques, et une patiente a été touchée d'un cancer du sein quelques mois après le traitement sur 6 mois à l'œstradiol. Néanmoins cet événement ne serait pas imputable à 100% à l'étude réalisée [42].

Pourquoi ne pas associer les œstrogènes chez l'homme ?

D'après cette étude, il faudrait de très grandes concentrations d'œstrogènes pour seulement produire l'effet d'un faible taux de finastéride, médicament traditionnellement utilisé chez l'homme dans l'AAG (détaillé dans la partie 2). L'utilisation d'une telle thérapie serait inefficace chez l'homme comparativement au finastéride, et l'utilisation d'un fort taux d'œstrogènes chez l'homme augmente le risque d'effets indésirables [43].

Du point de vue génétique, il a été démontré que la prédisposition ainsi que l'héritage polygénique déterminent l'âge d'apparition et la gravité de la PCTF. Ce lien génétique peut résider dans la mutation du gène codant le RA situé sur le chromosome X contenant les répétitions CAG affectant l'activité transcriptionnelle. En effet, la longueur plus courte de ces répétitions est associée à une plus forte probabilité de développer l'alopecie (comme vu précédemment chez l'homme) [40].

La différence entre l'homme et la femme dans l'AAG peut donc s'expliquer par la combinaison de divers facteurs :

- Une production d'œstrogènes au détriment d'androgènes forts chez la femme *via* une concentration plus importante en aromatasés
- Une conversion moins importante d'androgènes en androgènes forts s'expliquant par des taux plus faibles de testostérone et de 5 $\alpha$ -réductase chez la femme
- Les androgènes possèdent une activité moindre chez les femmes *via* une expression moins importante d'AR et de plus faibles concentrations de testostérone.

## **II) Prise en charge de l'alopecie androgénique**

### **1) Etat des lieux des traitements actuels**

#### **A. Le minoxidil**

Initialement développé contre l'hypertension sévère récalcitrante en prise orale à la fin des années 1970 sous le nom Lonoten®, le minoxidil a présenté comme effet secondaire une hypertrichose généralisée

ainsi que la repousse des cheveux chez des patients chauves. Suite à ces observations, il a été reformulé en solution topique afin de traiter l'alopecie androgénique chez les hommes puis chez les femmes [44]. En 1988 est lancée la commercialisation aux Etats-Unis du Rogaine®, minoxidil en solution à 2%, puis fin des années 1990, l'utilisation de la solution à 5% est approuvée par la FDA (*Food and drug administration*) [45].

Le minoxidil doit son effet sur la croissance des cheveux à son métabolite actif, le sulfate de minoxidil, qui est obtenu à la suite de l'action d'une enzyme, la sulfotransférase. Cette dernière se situe dans les follicules pileux et sa production peut varier d'un individu à l'autre. Par conséquent, la réponse au minoxidil est plus importante chez les patients ayant une activité enzymatique plus élevée par rapport à ceux qui ont une activité enzymatique plus faible [44].

Cette molécule possède un ensemble de mécanismes d'action, les principaux étant un effet vasodilatateur et un effet inducteur de la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine.

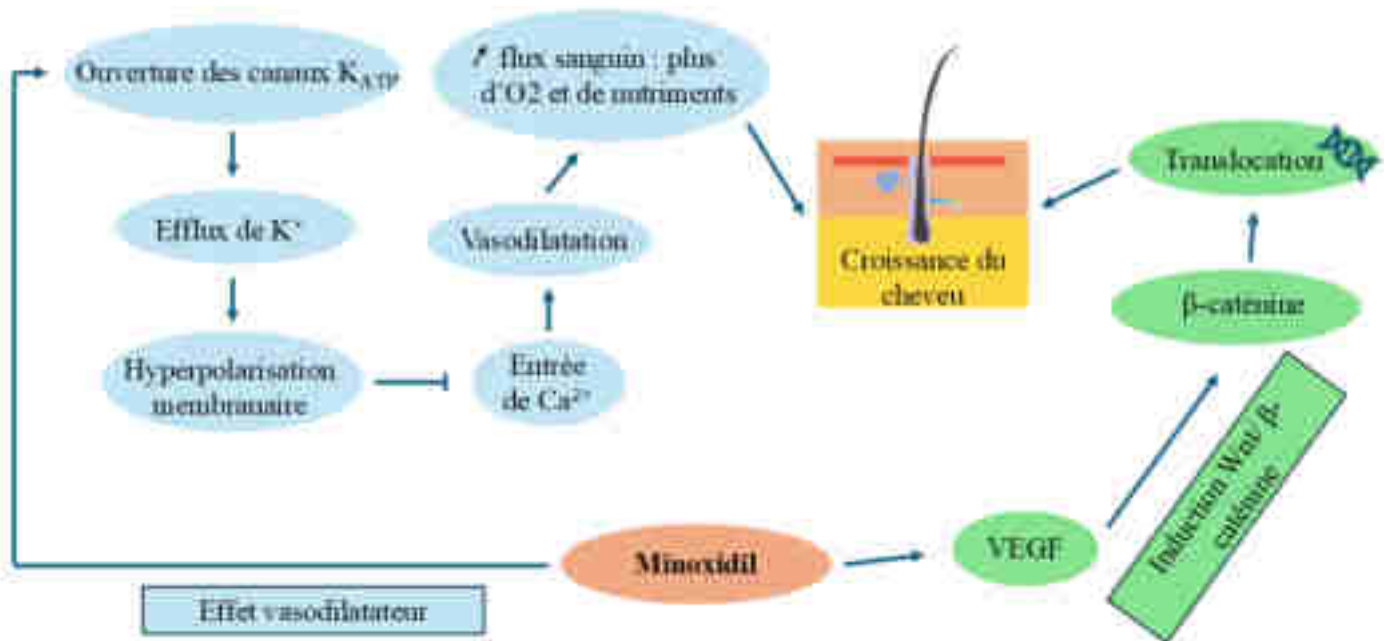
#### **a) L'effet vasodilatateur du minoxidil**

Le minoxidil est responsable de l'ouverture des canaux potassiques  $K_{ATP}$  (adénosine triphosphate-dépendants) au niveau de la membrane plasmique des cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux sanguins. Il en résulte un efflux de potassium à l'origine de l'hyperpolarisation membranaire. L'entrée de calcium au sein des cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux est en conséquence inhibée et la vasodilatation se produit. Cette vasodilatation s'accompagne d'une meilleure oxygénation et d'un apport de nutriments permettant d'améliorer la croissance du cheveu (figure 13) [45].

#### **b) Le rôle du minoxidil dans la voie Wnt/ $\beta$ -caténine**

À la suite de la modification de l'activité des canaux potassiques, cela peut induire la stimulation directe du follicule pileux. En effet, le minoxidil active la voie de signalisation Wnt/  $\beta$ -caténine, responsable de l'apparition et du maintien de la phase anagène sur les cellules de la matrice. Le cheveu voit alors sa phase de croissance allongée, ce qui lui permet de se maintenir et de se développer davantage (augmentation de son épaisseur) [46]. En effet, le minoxidil soutient la synthèse du facteur de croissance VEGF au sein des CPD, entraînant une néo-vascularisation des follicules pileux [47], et parallèlement prolonge la phase anagène [27]. De plus, le VEGF est responsable de l'activation de la voie wnt/  $\beta$ -caténine (figure 13), qui permet à la  $\beta$ -caténine de se stabiliser et de s'accumuler au sein du cytoplasme.

Cette dernière agit au niveau du noyau comme facteur de transcription. Il en résulte l'apparition ainsi que le maintien de la phase anagène des cellules de la matrice [45].



**Figure 13** : Mécanisme d'action du minoxidil [45].  $K$  : potassium ;  $Ca^{2+}$  : ion calcium ;  $O_2$  : oxygène ; VEGF : Vascular endothelial growth factor.

### c) Utilisation du minoxidil

Le minoxidil se trouve en vente libre en France sous 2 concentrations : 2 et 5%. Ces deux formes ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'homme, mais seule la concentration à 2% dispose d'une AMM pour la femme [48], malgré un usage courant hors AMM du minoxidil à 5%. Ce dosage plus élevé peut être envisagé chez la femme que si le dosage à 2% a déjà été utilisé et si la patiente n'a pas développé d'hypertrichose. Les femmes sont plus susceptibles de développer cet effet secondaire. [44].

Il est nécessaire d'appliquer 1mL de solution ou de mousse (2 ou 5%) sur le cuir chevelu sec deux fois par jour. La solution à 2% suffit pour les patients masculins souffrant d'AAG au niveau du vertex et des golfes temporaux et frontaux. Néanmoins, la solution topique à 5% offre une efficacité plus importante. Ce n'est cependant qu'au bout de 4 mois d'application biquotidienne que les effets se manifestent [46].

Au cours du premier mois de traitement, une chute rapide des cheveux en phase télogène peut être observée, cela est la conséquence d'une soudaine augmentation de la croissance des cheveux et de

l'induction de l'anagène à partir des follicules au repos. Il est nécessaire malgré cette perte de cheveux de continuer le traitement et d'en informer les patients afin d'assurer une bonne observance [39].

#### **d) Efficacité du minoxidil dans l'AAG**

Depuis son utilisation, de nombreuses études ont démontré son impact positif sur la croissance des cheveux.

Par exemple, l'une d'entre elles a analysé l'effet du minoxidil pendant une année sur 984 hommes atteints d'AAG. Il en résulte que 62% des patients ont observé un rétrécissement de la région affectée du cuir chevelu à la suite de l'utilisation biquotidienne de la solution topique à 5%. Plus de 84% de ces patients ont également observé une repousse des cheveux selon différents degrés : la solution topique a été jugée très efficace pour 15,9% des patients, efficace chez 47,8% et modérément efficace chez 20,6% d'entre eux. Par ailleurs, le nombre de cheveux perdus lors du lavage ont été comptés avant et après l'étude : en moyenne, 69,7 cheveux tombés pour 33,8 un an après le début de l'utilisation du minoxidil à 5%. Le nombre de cheveux moyens perdus a ainsi été divisé par plus de 2 [49].

Le minoxidil permet également une augmentation de la densité moyenne des cheveux, les solutions à 2% et 5% améliorant de 70% de la densité moyenne des cheveux par rapport à un placebo sur des périodes allant de 16 à 26 semaines [50].

Enfin, la concentration à 5% offre une meilleure repousse que son homologue à 2%. Sur 393 patients, 157 d'entre eux traités au minoxidil topique à 5% ont eu une repousse supérieure au minoxidil topique à 2% (158 autres patients) et placebo (78 patients), se traduisant par 45% de repousse de cheveux en plus que le 2% après 48 semaines. La réponse plus précoce au traitement est également observée pour la solution à 5% [51].

#### **e) Effets indésirables et contre-indications**

Généralement bien toléré, le minoxidil topique peut être la cause de certains effets indésirables. Il peut causer des cas d'hypersensibilité, de dermatites de contact irritantes et allergiques, de prurits, des irritations du cuir chevelu. Une hypertrichose faciale peut être observée, le plus souvent suite à l'utilisation de solutions à 5% plutôt qu'à 2%. L'hypertrichose peut aussi s'expliquer par la galénique de la solution, qui par sa fluidité peut toucher des zones périphériques non-désirées. C'est pourquoi la

forme en mousse a été développée, plus pratique à utiliser et ciblant davantage les zones à traiter. Cette dernière a la propriété de sécher plus vite, mais dans certains cas un résidu désagréable peut se produire après application [50].

➤ Quelques contre-indications sont à savoir :

Le minoxidil ne doit pas être utilisé chez un patient hypersensible au médicament ou à l'un de ses composants, notamment le propylène glycol. Il n'est pas recommandé chez la femme enceinte car des anomalies congénitales peuvent occasionnellement être signalées, bien qu'il ne soit pas reconnu comme agent tératogène [46]. Néanmoins, chez la femme allaitante, les données se veulent rassurantes, le passage systémique reste faible, environ 1,4% de la quantité appliquée ; l'utilisation de la topique à 2% est donc possible [52]. Enfin, il est contre-indiqué chez les patients de moins de 18 ans et chez ceux qui sont touchés par une perte soudaine de cheveux, une perte *post-partum*, une perte induite par des infections ou par une inflammation du cuir chevelu et chez les personnes utilisant un autre médicament traitant le cuir chevelu [46].

## **B. Les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase**

Les androgènes, dont l'un des composés le plus actif, la dihydrotestostérone, sont impliqués dans le développement de l'AAG mais également dans d'autres pathologies comme l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), le cancer de la prostate, l'acné... C'est pourquoi des traitements réduisant l'activité androgénique ont été développés, et parmi eux figurent les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase, interférant avec le mécanisme de conversion de la testostérone en dihydrotestostérone [1].

Comme vu précédemment, il existe deux iso-enzymes de la 5 $\alpha$ -réductase, de type 1 et 2. Dans la pathogenèse de l'AAG, c'est la 5 $\alpha$ -réductase de type 2 qui est ciblée, se répartissant au niveau de la papille dermique du cuir chevelu, de la barbe ou encore au niveau de la prostate. Les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase ont ainsi de nombreux résultats significatifs dans le traitement de l'AAG, mais ne sont pas dépourvus d'effets indésirables notoires [1].

### **a) Le finastéride**

Le finastéride est un inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase, a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis en 1992 dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate à une dose orale de 5mg/jour. Du fait de ses propriétés anti-androgéniques, il est utilisé depuis 1997

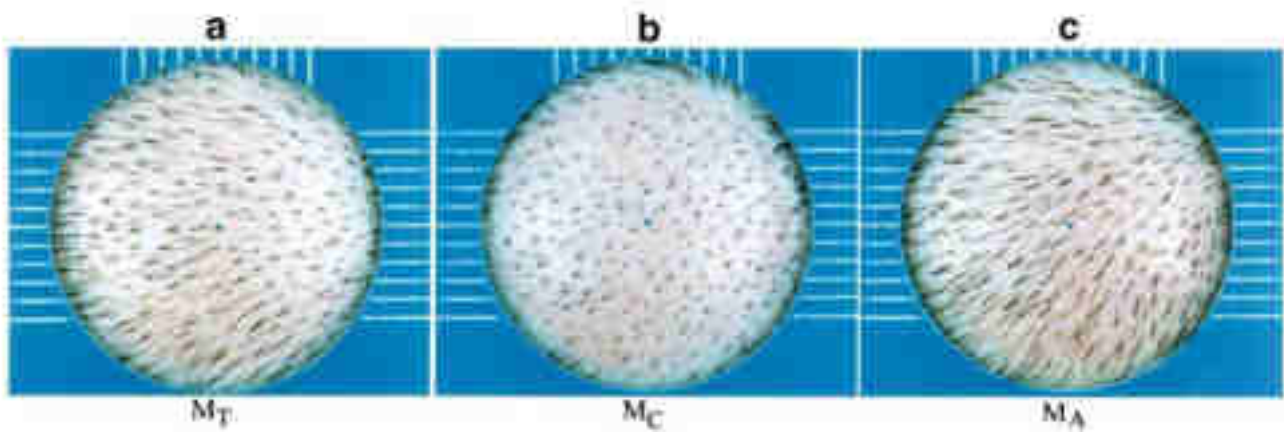
comme traitement contre l'AAG chez les hommes à 1 mg/jour. Il est inhibiteur sélectif de la 5 $\alpha$ -réductase de type 2, réduisant les taux de DHT à l'origine de la miniaturisation des follicules pileux [53], en se liant de manière irréversible à l'enzyme et inhibe la conversion de la testostérone en DHT [39]. Il est à ce jour, le seul médicament de sa classe pharmacologique à posséder une AMM dans le cadre de l'AAG.

## 1. Efficacité

Plusieurs études démontrent que le traitement stoppe la chute de cheveux et entraîne une augmentation significative du nombre total de cheveux. Le traitement fonctionne mieux lorsqu'il est commencé tôt et son efficacité se maintient jusqu'à 10 ans chez les hommes atteints d'AAG [1].

D'après une étude menée pendant 10 années sur 118 hommes de 20 à 61 ans, le finastéride pris à 1 mg oralement a démontré un ralentissement de la progression de la calvitie et induit une repousse partielle dans la région du vertex, tandis que la région frontale est moins marquée par cette repousse. Les cheveux voient leur croissance augmenter, devenant plus longs et plus épais. Les hommes âgés de plus de 30 ans sont plus sensibles au traitement et ont une meilleure croissance des cheveux à long terme. Au bout de 10 ans de traitement, 86% des hommes traités ont montré des taux de croissance des cheveux accrus ou stables, contre 14% qui subissaient une perte de cheveux supplémentaire. De plus, l'efficacité du finastéride est plus importante chez les sujets les plus âgés du fait de la baisse des androgènes avec le vieillissement. Si après un an, un sujet n'a pas eu de croissance significative des cheveux, ce dernier est considéré comme étant insensible au traitement et ne doit pas continuer une prise sur le long terme [54].

Dans une autre étude, le finastéride 1mg a été administré pendant 48 semaines chez des hommes âgés de 18 à 40 ans atteints d'AAG. Des macro-photographies ont été prises afin de mesurer le nombre total et anagène de cheveux dans une zone circulaire de 1cm<sup>2</sup> du cuir chevelu (figure 13). Après 48 semaines de traitement, le groupe traité présentait une nette amélioration par rapport au groupe placebo, en moyenne 8,3% de plus de cheveux totaux et 26% de cheveux de plus en phase anagène, améliorant ainsi le rapport anagène/télogène d'environ 47%. Le finastéride favorise la conversion des cheveux en phase anagène et entraîne ainsi des effets bénéfiques visibles sur la qualité et la croissance des cheveux [55].



**Figure 14** : Macrophotographie d'une zone de cuir chevelu de 1 cm<sup>2</sup> de cuir chevelu d'un patient atteint d'AAG. **a)** *Macrophotographie de la zone pour le nombre total de de cheveux (MT).* **b)** *Macrophotographie de la même zone après le coupage des cheveux (MC).* **c)** *Macrophotographie de la zone après 3 jours pour déterminer le nombre total de cheveux en anagène (MA) [55].*

Par ailleurs, une dose quotidienne par voie orale d'1 mg de finastéride réduite la concentration en DHT du cuir chevelu de 64% et la DHT sérique de 68%. Etant à l'origine administré pour l'HBP à 5mg par jour, il n'y a pas de différences significatives dans le bénéfice clinique entre la prise quotidienne de 1mg ou de 5mg dans le traitement de l'AAG, et les taux de DHT du cuir chevelu et sérique ne sont pas réduits davantage [39].

Enfin, une comparaison a été faite entre l'utilisation biquotidienne de Minoxidil 5% en topique chez 25 patients et la prise de finastéride par voie orale à 1mg/jour chez 40 autres patients pendant un an. A la fin de l'expérimentation, l'augmentation de densité des cheveux était plus importante pour le groupe finastéride oral (observée chez 80% des patients) que pour le groupe minoxidil topique à 5% (52% des patients). Les deux médicaments ont prouvé leur efficacité, néanmoins le traitement oral par finastéride a été le plus efficace [56].

Ces études placent le finastéride comme traitement de première ligne dans l'alopecie androgénique légère à sévère. Néanmoins, bien que ce dernier soit considéré comme traitement « sûr », il n'est pas dépourvu d'effets indésirables.



## 2. Effets indésirables du finastéride

Ce composé est métabolisé dans le foie par le cytochrome P450 3A4 par hydroxylation et oxydation afin d'être excrété dans l'urine et les fèces et possède une demi-vie allant de 5 à 6 heures [1]. Après arrêt du traitement, la perte de cheveux récidive au bout de quelques mois.

Le traitement par finastéride est généralement bien toléré par les patients ; néanmoins une fréquence plus élevée d'effets indésirables est documentée pour la dose de 5 mg/jour dans le traitement de l'HBP par rapport au dosage à 1 mg contre la chute de cheveux.

Parmi ces effets, la dysfonction sexuelle est l'un des effets les plus courants, touchant 1% des patients lors des essais cliniques. Cela se caractérise par une diminution de la libido, une dysfonction érectile, une réduction du volume de sperme et l'impuissance, généralement réversible après arrêt du traitement. De rares cas de gynécomasties sont également répertoriés [57].

A cela s'ajoute un risque d'anxiété, de dépression, de troubles de la mémoire, de maux de tête, du fait que le finastéride passe la barrière hémato-encéphalique et peut ainsi interférer avec la 5 $\alpha$ -réductase au niveau cérébral. Cela peut entraîner des anomalies hormonales et induire un déséquilibre sur le métabolisme de certains neurostéroïdes influençant notamment la neurotransmission GABAergique (acide gamma-aminobutyrique) [1].

Chez certains patients, ces effets continuent après l'arrêt du traitement. Des cas d'insomnies, de dépression et même de suicides ont été identifiés en plus des effets sexuels secondaires, persistants pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Le terme de « syndrome post-finastéride » définit les patients, quel que soit leur âge, la dose utilisée ou la durée de prise, ayant utilisé le finastéride et présentant un dysfonctionnement sexuel persistant et des effets psychologiques après l'arrêt de la prise du traitement. Cela peut être le fait que le finastéride se lie de manière irréversible à la 5 $\alpha$ -réductase avec un taux de dissociation lent, entraînant un effet durable sur le corps [57].

De plus, les hommes traités par le finastéride, de par ses propriétés pharmacodynamiques, voient leurs taux sériques d'antigène prostatique spécifique (PSA) divisé par 2, ainsi qu'une diminution du volume de la prostate, ce qui peut sous-estimer ou masquer le diagnostic d'un cancer de la prostate. Néanmoins, le rapport PSA libre/total utilisé pour différencier les pathologies bénignes et malignes de la prostate n'est pas modifié par la prise de finastéride, car il n'affecte pas ce rapport chez les hommes atteints d'HBP. Cependant, il pourrait le diminuer chez les hommes atteints de cancer de la prostate [39].

Il est donc important d'informer le patient en amont sur les éventuels risques que peuvent occasionner les effets indésirables de ce traitement. Néanmoins, malgré les potentiels effets secondaires, le bénéfice clinique que peut procurer le finastéride améliore considérablement l'impact psychologique que

l'alopecie peut provoquer chez un patient, le rapport bénéfice/risque peut être considéré comme acceptable.

Le finastéride est contre-indiqué chez la femme, notamment en âge de procréer car il peut être à l'origine d'anomalies de formation des organes génitaux d'un fœtus de sexe masculin, du fait de l'effet inhibiteur sur la conversion de testostérone en DHT. C'est pourquoi ce médicament est uniquement indiqué chez l'homme [58]. Cependant, le finastéride peut être utilisé chez un homme qui désire concevoir, le passage dans le liquide séminal reste faible voire indétectable [59].

### **3. Association du finastéride oral avec le minoxidil topique à 5%**

En 2015, des chercheurs chinois ont voulu déterminer si l'association du finastéride oral avec l'application topique de minoxidil pouvait augmenter davantage la croissance des cheveux par rapport à leur utilisation individuelle. 428 patients ont été suivis pendant 12 mois, divisés en 3 groupes : le premier étant traité par le finastéride 1 mg/jour, le second par le minoxidil 5% en utilisation biquotidienne et enfin le 3<sup>ème</sup> groupe combinant les deux médicaments. Après 1 an d'administration, 80,5% des hommes traités avec le finastéride seul ont montré une augmentation de la surface pileuse des zones touchées par l'alopecie. Chez les hommes traités au minoxidil à 5%, 59% des patients présentent une augmentation de la surface pileuse. Cette amélioration, bien que significative, reste moins importante. Enfin, le traitement combiné a montré une efficacité chez 94% des sujets traités, avec un effet visible apparaissant plus rapidement par rapport aux monothérapies. En effet, au 3<sup>e</sup> mois, le taux de croissance des cheveux, observé par photographies, était de 54% alors qu'il en était seulement de 38% pour les monothérapies [60].

Une bithérapie peut donc être utilisée afin d'observer plus rapidement une amélioration clinique, néanmoins l'efficacité et la sécurité à long terme de la combinaison des deux médicaments nécessitent encore des recherches supplémentaires et sur davantage de patients.

### **4. Formulation topique**

Afin de pallier certains effets indésirables du finastéride administré *per os*, des chercheurs l'ont formulé en solution topique afin de diminuer l'exposition systémique et de viser plus spécifiquement les follicules pileux.

Certaines études ont permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du finastéride par rapport à un placebo, le passage systémique ainsi que l'efficacité globale par rapport à la prise orale. C'est le cas de l'étude de Piraccini et al. sur 458 patients, dont 189 ont pu expérimenter le finastéride topique en spray

à 0,25% (soit 2,275 mg/mL) en utilisation quotidienne [61]. Le nombre de cheveux présents dans une zone cible circulaire de 1 cm<sup>2</sup> est comparé avant l'exposition et 24 semaines après son utilisation (figure 15). Ils ont constaté que le nombre de cheveux supplémentaires était significativement plus important avec le finastéride topique qu'avec un placebo (une pousse moyenne de 20,2 cheveux de plus contre 6,2 pour le placebo) avec un effet évident à partir de 12 semaines et que l'efficacité de la solution était numériquement similaire par rapport au finastéride oral.



**Figure 15 :** Macrophotographie de l'état initial et à la fin de la semaine 24 d'un patient traité par finastéride topique à 0,25%. *Le patient a été évalué comme présentant une amélioration marquée* [61].

Par ailleurs, aucun effet indésirable grave ne s'est manifesté et ce jusqu'à 4 semaines après la fin de l'étude. Les concentrations plasmatiques maximales de finastéride étaient 100x plus faibles avec le traitement topique qu'avec son homologue par voie orale. En parallèle, la réduction des taux sériques moyens de DHT par rapport à la valeur de départ étaient moindre (34,5 contre 55,6%) avec le finastéride topique comparé au finastéride *per os*, ce qui explique la diminution d'effets indésirables de nature sexuelle [61].

Récemment, le laboratoire espagnol Almirall a développé une spécialité à base de finastéride topique en spray à 0,25%, sous le nom de Finjuve<sup>®</sup> (figure 16). Pour l'instant, seule l'Italie (depuis 2021) et le Portugal commercialisent cette spécialité sous les noms respectifs de Caretopic<sup>®</sup> et Finasterida Cantabria<sup>®</sup>. D'autres pays européens où le produit a eu une AMM comme l'Allemagne et le Luxembourg pourraient voir ce produit apparaître dans les pharmacies. La France fait partie des pays cibles mais ne dispose pas encore d'AMM pour cette formulation de finastéride [62].



**Figure 16** : Finjuve<sup>®</sup>, produit du laboratoire Almirall, nécessite l'assemblage du cône sur le flacon, s'administre en appuyant sur la pompe et en délivrant la dose sur les zones à traiter [62].

## b) Le dutastéride

Autre molécule actuellement sur le marché, le dutastéride est inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase de type 1 et 2, et possède une demi-vie allant jusqu'à 4 semaines. A une dose de 0,5 mg, il est responsable de la diminution des taux sériques de DHT de plus de 90%, contre 70% pour le finastéride à 5 mg. Ces données permettent de considérer cette molécule comme plus puissante vis-à-vis du finastéride [39]. Le dutastéride possède une AMM dans le traitement de l'HBP à une dose journalière de 0,5 mg mais se retrouve régulièrement utilisé hors-AMM dans le cadre de l'alopecie androgénétique chez l'homme.

### 1. Efficacité comparée au finastéride

Certaines études comparent les effets apportés du dutastéride par rapport au finastéride. L'une d'elles porte sur un nombre de 90 patients, dont la moitié ont utilisé le dutastéride à dose journalière de 0,5 mg par jour, tandis que l'autre moitié a reçu 1 mg de finastéride par jour, pendant 6 mois. Il en résulte, après l'analyse de phototrichogrammes qu'au bout de 24 semaines de traitement, la variation moyenne du nombre total de cheveux est plus importante dans le groupe dutastéride (+23,14 cheveux/cm<sup>2</sup>) que dans le groupe finastéride (+4,3 cheveux/cm<sup>2</sup>). De plus, une inversion de la miniaturisation des cheveux est observée, c'est-à-dire que le nombre de cheveux fins a diminué de manière plus significative dans le groupe dutastéride (-7,37 cheveux fins/cm<sup>2</sup>) comparé au groupe

finastéride (-1,27 cheveux/cm<sup>2</sup>). Le dutastéride serait plus efficace que le finastéride dans le traitement de l'AAG, mais les données de cette étude sont limitées par la petite taille du groupe de patients ainsi que la courte durée du traitement [63].

Une seconde étude conforte l'idée d'une meilleure efficacité du dutastéride sur le finastéride, se basant sur un plus grand nombre de patients (917) évoquant une meilleure réponse du dutastéride 0,5 mg comparé au finastéride 1 mg au bout de 12 et 24 semaines d'administration. Le nombre de cheveux photographiés sur une zone du cuir chevelu était nettement plus important après l'étude. De plus, l'effet du dutastéride 0,5 mg augmente davantage le diamètre des cheveux. Ces effets pourraient s'expliquer par l'effet de l'inhibition de la 5 $\alpha$ -réductase de type 1 et 2 par le dutastéride, le finastéride n'agissant que sur la 5 $\alpha$ -réductase de type 2 [64].

## **2. Effets indésirables**

Malgré son efficacité avérée dans le traitement de l'AAG chez l'homme, le dutastéride, tout comme le finastéride, est responsable d'une augmentation de l'incidence de la dysfonction sexuelle. La diminution de la libido, les troubles de l'éjaculation et l'impuissance sont les effets indésirables les plus couramment rapportés. De plus, certaines études démontrent une plus grande incidence d'effets sexuels indésirables lors de l'utilisation de dutastéride par rapport au finastéride, pouvant s'expliquer par la demi-vie plus longue (4 semaines) [65].

Contrairement au finastéride, l'effet du dutastéride oral sur le cuir chevelu n'a pas été formellement étudié pendant les études de phase III. Bien qu'ayant un effet sur la réduction de la perte des cheveux et pouvant en induire la repousse du fait de son mécanisme d'action, il ne dispose à ce jour pas d'AMM dans l'alopecie de type masculin [66]. D'autres études doivent être menées afin d'apporter une potentielle évolution de son AMM, surtout en ce qui concerne la survenue des effets indésirables.

## **3. Les mésothérapies au dutastéride**

Récemment, des mésothérapies à base de dutastéride ont été développées. Certaines études y démontrent un effet bénéfique dans la lutte contre l'AAG, tout en limitant la dysfonction sexuelle que la prise orale quotidienne peut provoquer (troubles de l'érection, gynécomastie, ...) [39].

Une étude de 2013 évalue l'efficacité et l'innocuité de la mésothérapie du dutastéride sur un groupe de 90 hommes âgés de 18 à 55 ans. 30 ont reçu des injections à base de dutastéride pur à 0,005%, 30 autres patients ont bénéficié d'une solution comportant le mélange de dutastéride à 0,05% avec 500 mg de

dexpanthénol, 20 mg de biotine, 200 mg de pyridoxine. Le dernier groupe témoin a reçu des injections de solution saline à 0,9%.

Une fois par semaine pendant 4 semaines les injections ont été administrées puis ces dernières ont été espacées à la fréquence d'une administration toutes les deux semaines pendant un mois puis une fois par mois pendant trois mois. Après analyse des résultats au trichogramme, l'augmentation du pourcentage des cheveux en phase anagène était plus importante dans le deuxième groupe. Dans le premier groupe, cette augmentation, était statistiquement plus faible. En parallèle, dans le deuxième groupe, une diminution significative du pourcentage de cheveux en phase télogène est observée, contrairement au premier groupe. Le groupe témoin a vu une augmentation du pourcentage des cheveux télogènes. De plus, les deux premiers groupes ont montré une augmentation du diamètre moyen de la tige pileaire. L'inverse s'est vu dans le groupe témoin. Ces résultats montrent qu'une concentration plus importante en dutastéride ainsi que les promoteurs de la croissance des cheveux au sein de la même solution pourraient jouer un rôle synergique. Néanmoins, au niveau des effets indésirables, les deux premiers groupes traités ont tous les deux vu leur volume de sperme diminué ainsi qu'une baisse de la motilité des spermatozoïdes. Le deuxième groupe voit également une légère baisse de la concentration en spermatozoïdes après analyse de séminogrammes (de 29 millions/mL en moyenne à 7 millions/mL). Cela peut s'expliquer par le passage systémique du dutastéride qui a affecté la spermatogenèse. Ces valeurs sont cependant revenues à la normale après arrêt du traitement et aucun trouble de la libido n'a été rapporté [67].

Une seconde étude chez 126 femmes a comparé l'efficacité de l'injection de 2 mL de dutastéride à 0,05%, également en présence de dexpanthénol, de biotine et de pyridoxine à une solution saline physiologique. Les patientes ont été suivies pendant 16 semaines et ont eu 12 séances de mésothérapies. Plus de 62% des participantes traitées avec le dutastéride ont pu observer des améliorations de la densité des cheveux (augmentation du diamètre et plus grand nombre en phase anagène), contre 17,5% du groupe témoin [68].

Plus récemment, un nouveau schéma thérapeutique a été évalué afin de simplifier et de favoriser l'observance chez les patients ayant recours à la mésothérapie au dutastéride. Ce dernier se base sur l'injection d'1 mL de solution de dutastéride à 0,01% sur 3 séances à 3 mois d'intervalle. Une augmentation de la densité capillaire a eu lieu chez tous les patients traités (5 hommes et 1 femme). Ce délai peut être possible par la persistance du dutastéride dans l'organisme du fait de sa longue demi-vie [69].

Les microinjections de dutastéride peuvent apparaître comme potentiellement sûres et efficaces dans le traitement de l'AAG, qui voit déjà son utilisation augmenter dans les pays voisins.

#### **4. Les limites de la mésothérapie**

Cependant, du fait du faible nombre d'études indépendantes réalisées sur le sujet et avec un nombre limité de patients traités par cette voie, il reste difficile de conclure quant à une nette amélioration que les mésothérapies au dutastéride peuvent apporter.

De manière plus générale, des réticences existent au sein de notre pays quant aux risques de dérives que les mésothérapies peuvent présenter. En effet, la Haute Autorité de Santé (HAS) considère que la pratique de la mésothérapie peut comporter un potentiel risque infectieux lié au nombre important d'injections sur des zones étendues au cours d'une même séance. Il est par ailleurs complexe voire impossible d'évaluer les dangers potentiels liés aux mélanges ou à l'utilisation hors AMM des produits utilisés par le fait de l'absence de standardisation. Le nombre de médecins ayant recours à la mésothérapie n'est pas connu, la discipline n'étant pas enseignée par le système universitaire français. Enfin, l'HAS rappelle que l'utilisation de médicaments hors-AMM n'est pas interdite, mais est encadrée et nécessite l'évaluation approfondie de la balance bénéfice-risque. Le médecin est responsable de l'utilisation hors AMM du produit et le patient doit en être informé. Seules les pharmacies sont autorisées à la fabrication des préparations extemporanées de mélanges de produits médicaux [70].

#### **C. La spironolactone**

La spironolactone, médicament diurétique épargneur de potassium utilisé notamment dans l'hypertension et l'insuffisance cardiaque, a également un effet anti-androgénique et contribue à bloquer l'action de la DHT au niveau des follicules pileux. Elle aurait un effet bénéfique dans la prise en charge de l'AAG chez la femme, c'est pourquoi on la retrouve de plus en plus souvent prescrite hors AMM dans le traitement de cette pathologie [71].

##### **a) Mécanisme d'action**

La spironolactone fait partie des médicaments diurétiques épargneurs de potassium. Elle est un antagoniste compétitif de l'aldostérone, hormone minéralocorticoïde. De ce fait, la spironolactone réduit la réabsorption du sodium et l'excrétion du potassium au niveau du tube contourné distal rénal [72]. En parallèle, elle réduit l'activité de la 5 $\alpha$ -réductase, inhibe la biosynthèse des androgènes ovariens et possède une activité antagoniste sur les récepteurs des androgènes. Cela diminue la production de sébum et empêche la miniaturisation des follicule pileux [73].

## **b) Efficacité**

La spironolactone aux doses allant de 50 mg à 200 mg est l'une des molécules les plus utilisées aux Etats-Unis dans l'AAG féminine [73]. Son efficacité est souvent comparée dans les études à l'acétate de cyprotérone, un puissant progestatif de synthèse ayant une activité anti-androgénique. Ce traitement est utilisé dans l'hyperandrogénie féminine qui est à l'origine d'hirsutisme et d'acné chez les femmes. L'acétate de cyprotérone possède un effet bénéfique sur l'alopecie, est de ce fait utilisé hors-AMM dans cette dernière indication. Aujourd'hui, ce traitement est de plus en plus délaissé suite à la survenue de méningiomes chez des patientes traitées au long cours [74].

Une étude française sur 40 patientes compare l'acétate de cyprotérone à la spironolactone à une dose de 150 mg/jour sur un total de 10 mois. Outre les effets quasi-similaires sur l'hirsutisme et l'acné qu'offre la spironolactone par rapport à l'acétate de cyprotérone, 82% des patientes ont constaté une amélioration de leur alopecie. Peu d'effets secondaires sont apparus : 87,5% des patients n'en ayant pas relevé, 2 patientes (soit 6%) ont présenté des troubles du cycle menstruel et 2 autres évoquaient de l'asthénie ou des mastodynies [74].

Une seconde étude évoque la spironolactone à une dose quotidienne de 200 mg comme tout aussi efficace dans la restauration de la croissance des cheveux et dans la prévention de la progression de la perte de cheveux que l'acétate de cyprotérone à 50 ou 100 mg/jour, administré pendant 10 jours à chaque cycle menstruel [75].

Enfin, une méta-analyse d'essais et d'études observationnelles a évalué l'efficacité et l'innocuité de la spironolactone orale dans le traitement de la perte de cheveux. Cette méta-analyse a déterminé un taux global d'amélioration de la perte de cheveux à 56,60%. Ce taux s'avère plus élevé, de 65,80% lorsque la spironolactone se voit combinée à une autre thérapie (le minoxidil topique). En monothérapie, le taux est de 43,21% d'amélioration. Concernant le taux de survenue d'effets indésirables, celui-ci est de 3,69%. Ce traitement améliore la densité des cheveux et en réduit la perte, sans effets indésirables significatifs. Cette méta-analyse permet de conclure que la spironolactone est une option de traitement efficace et sûre dans la perte de cheveux féminine [71].

## **c) Effets indésirables et contre-indications**

Ayant une AMM en France dans le cadre de l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque et dans le traitement de certains œdèmes *via* son effet diurétique, le risque d'hypotension est à surveiller. Par ailleurs, la spironolactone peut être à l'origine de déséquilibres électrolytiques, de troubles du cycle menstruel, de somnolence, d'urticaire ou de gynécomastie [73]. Bien que ces événements soient assez



rare, une surveillance au cours des premiers mois de traitement est nécessaire (pression artérielle et dosages sanguins). Cette molécule est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère [72].

- Actuellement, chez la femme enceinte, aucun effet malformatif n'a été mis en évidence, notamment sur les garçons exposés. Chez les animaux, l'effet anti-androgène de la spironolactone a cependant induit une féminisation des fœtus mâles après l'administration de fortes doses en seconde partie de gestation. Il n'est pas pour autant nécessaire d'arrêter le traitement, l'examen échographique des organes génitaux devra cependant se faire de manière plus attentive chez les fœtus masculins entre les 8<sup>e</sup> et 17<sup>e</sup> semaines d'aménorrhée. La kaliémie sera également à surveiller chez le nouveau-né [76].
- Chez la femme allaitante, 1% de la dose maternelle de spironolactone passe dans le lait. Aucun trouble particulier n'a été signalé chez les enfants allaités, l'allaitement est envisageable tout en gardant une vigilance sur les troubles électrolytiques et la diurèse de l'enfant [77].

La spironolactone, par son efficacité et sa bonne tolérance chez les femmes atteintes d'AAG féminine, est une option de traitement s'ajoutant à liste des thérapies développées dans ce domaine. Cependant, elle ne dispose à ce jour pas d'AMM pour cette indication en France, malgré une utilisation de plus en plus importante.

#### **D. L'utilisation des contraceptifs hormonaux**

L'AAG peut être déclenchée ou améliorée à la suite de la prise de traitements hormonaux contraceptifs ou utilisés dans la prise en charge de la ménopause. Ils impliquent la prise d'œstrogènes (estradiol, éthinylestradiol...), de progestatifs (désogestrel, diénogest, lévonorgestrel, drospirénone ...) ou la combinaison des deux. Les contraceptifs oraux combinés (COC) ont notamment été approuvés par la FDA aux Etats-Unis contre l'acné chez les femmes tout en étant une contraception. Physiologiquement, les œstrogènes et les progestatifs possèdent une activité antigonadotrope par leur effet de rétroaction négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, ce qui permet d'abaisser la production d'androgènes et d'estrogènes [78].

Le rôle des œstrogènes dans la croissance des cheveux est complexe et reste en partie à élucider. Après la ménopause, il est fréquent de voir une augmentation de la perte des cheveux due à la baisse de leurs taux. Il a été suggéré que ces derniers favorisent la croissance des cheveux en prolongeant la phase

anagène. De plus, ils auraient un effet bénéfique sur les troubles androgéno-dépendants en augmentant les niveaux de SHBG (*Sex Hormone-Binding Globulin*), protéine produite dans le foie se liant aux hormones sexuelles pour en limiter les actions, qui réduit en contrepartie la disponibilité des androgènes responsables de l'alopecie [78].

La SHBG est augmentée plus significativement lors de l'utilisation des pilules de 3<sup>e</sup> génération ou des nouveaux progestatifs car l'effet oestrogénique n'est plus inhibé comme cela pouvait être le cas avec les pilules des anciennes générations. Ce qui en fait que l'utilisation des COC dans le traitement de l'AAG est de plus en plus courant [79].

Les progestatifs sont à l'origine d'activités diverses en se liant aux récepteurs des androgènes, ayant un effet soit agoniste, agoniste partiel, antagoniste ou aucune activité. L'action androgénique de certains progestatifs peuvent être contrecarrés par l'activation concomitante des récepteurs des œstrogènes. L'éthinylestradiol présent dans les COC permet une action anti-androgénique quelles que soient les propriétés androgéniques du progestatif qui lui est associé [78].

Dans les traitements contraceptifs possibles dans l'AAG, il est ainsi conseillé d'utiliser un oestroprogestatif où le progestatif possède une action antiandrogénique comme l'acétate de cyprotérone (Diane 35<sup>®</sup>), l'acétate de chlormadinone (Belara<sup>®</sup>), la drospirénone (Jasminelle<sup>®</sup>) ou le norgestimate (Triafémi<sup>®</sup>). Le taux d'œstrogène doit également être suffisant comme c'est le cas des pilules de 3<sup>e</sup> et de 4<sup>e</sup> génération (figure 16). Ces pilules améliorent ainsi la pousse des cheveux et en limitent la perte [80].

Contraceptifs à effets positifs sur l'AAG	Contraceptifs à effets négatifs sur l'AAG
<b>Pilules de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération</b>	<b>Pilules de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>e</sup> génération</b>
Carlin® 30 (éthinyloestradiol 30 µg + gestodène 75 µg)	Daily gé® (lévonorgestrel 0,050 mg, 0,075 mg et 0,125 mg + éthinyloestradiol 0,030 mg, 0,040 mg, 0,030 mg)
Belara® (acétate de chlormadinone 2 mg + éthinyloestradiol 30 µg)	Minidril® (éthinyloestradiol 30 µg + lévonorgestrel 150 µg)
Triafemi® (éthinyloestradiol 35 µg + norgestimate 0,180 mg)	Adepal® (Lévonorgestrel 0,150 mg, 0,200 mg + éthinyloestradiol 0,030 mg, 0,040 mg)
Desobel® 30 (Désogestrel 150 µg + éthinyloestradiol 30 µg)	<b>Pilules progestatives pures</b>
	Microval® (Levonorgestrel 0,03 mg)
	Cerazette® (Désogestrel 0,075 mg)
	<b>Implants et stérilets à la progestérone</b>
	Nexplanon® (étonogestrel 68 mg)
	Mirena® (lévonorgestrel 52 mg)
	Jaydess® (lévonorgestrel 13,5 mg)

**Tableau 1** : La contraception hormonale féminine et leur impact sur l'alopecie androgénique [81]

## E. Les greffes capillaires

### a) Historique des greffes capillaires

Il existe de nombreuses méthodes chirurgicales afin de traiter les patients souffrant d'AAG. Les plus représentatives à l'heure actuelle sont les greffes. Ces dernières ne sont pas récentes, l'une des premières a été effectuée par le médecin japonais Shoji Okuda en 1937 [82]. Plusieurs techniques de greffe ont été développées suivant un principe commun : le prélèvement d'autogreffes sous formes d'unités folliculaires ou microgreffes. Fin des années 1950, le médecin N. Orentreich développe une méthode de greffe qui sera la plus utilisée jusque dans les années 1980, il s'agit de la greffe à poinçon. Un cylindre de peau 4 mm de diamètre contenant entre 10 et 30 cheveux est retiré de la zone donneuse, puis est placé dans un cylindre préalablement perforé d'un diamètre légèrement inférieur dans la zone receveuse. Cela a permis la croissance de cheveux dans une zone autrefois chauve. Cependant la compression des

greffons après la cicatrisation conduisait à un aspect de « cheveux de poupée » (figure 17) et des cicatrices « fusil de chasse » dans la zone donneuse étaient également un problème [17].



**Figure 17** : Aspect de « cheveux de poupée » après greffe au poinçon. *Cet aspect est dû à la présence des plusieurs cheveux au sein d'un même greffon* [83].

Les techniques de greffes ont par la suite été améliorées afin d'isoler des unités folliculaires comportant entre 1 et 4 cheveux appelées également microgreffes. Aujourd'hui les microgreffes sont les plus fréquemment utilisées, une autogreffe est réalisée à partir d'une zone donneuse et directement implantée dans la zone receveuse. L'opération peut se faire de plusieurs façons en fonction de leur mode de prélèvement :

- Par transplantation d'unités folliculaires (FUT) *via* le prélèvement d'une bandelette de cuir chevelu sain qui, après rasage, est segmentée en unités folliculaires (UF) puis implantée dans la zone receveuse. Cette méthode peut également se faire sans le rasage préalable de la zone de prélèvement, c'est ce qui s'appelle la méthode des unités folliculaires à cheveux longs (FUL).
- Par extraction d'UF (FUE) avec un micropoinçon ou micropunch de moins d'1 mm de diamètre pour une profondeur de 3 à 4 mm. Les greffons sont ainsi prélevés un par un puis directement implantés dans la zone receveuse sans étape intermédiaire [84].

La technique utilisée se décide après l'analyse de nombreux critères comme la localisation et l'étendue de la zone alopécique, l'âge du patient, le sexe, les caractéristiques des cheveux et du cuir chevelu. Il faut également tenir compte de l'évolution future de la calvitie, ainsi que du coût pour le patient.

Physiologiquement, les cheveux présents au sein de la zone donneuse occipitale sont naturellement résistants à l'influence des androgènes. De plus, après transplantation, ils gardent leurs propriétés de protection contre la chute. Les patients ayant recours aux greffes sont ceux chez qui les traitements

médicamenteux n'ont pas eu l'effet escompté ou chez qui la surface du cuir chevelu chauve est devenu trop importante. Si l'opération est effectuée avec succès, la survie des greffons chez les patients est supérieure à 90% et induit un aspect naturel chez les hommes et les femmes. La transplantation nécessite quelques heures de travail sous anesthésie locale et peut se faire en cabinet spécialisé [50].

### **b) La transplantation d'unités folliculaires à cheveux longs FUL**

Cette technique se base sur le prélèvement d'une bandelette de cuir chevelu dans laquelle les cheveux sont utilisés avec toute leur longueur de tige. Elle permet la transplantation de greffes de taille et de formes diverses avec les cheveux longs. La bandelette prélevée peut faire entre 10 et 30 cm de long sur une largeur de 2 à 10 mm selon le nombre d'UF désirée pour l'intervention. Cette dernière est ensuite segmentée afin d'isoler entre 500 à 1500 UFs, qui pourront donner entre 1000 et 4500 cheveux après réimplantation. En parallèle, la zone occipitale donneuse est suturée et la zone receveuse est préparée en subissant des incisions et des perforations. L'implantation des greffons peut ensuite se faire, à l'aide de pinces fines [84].

#### ➤ Les avantages de cette technique :

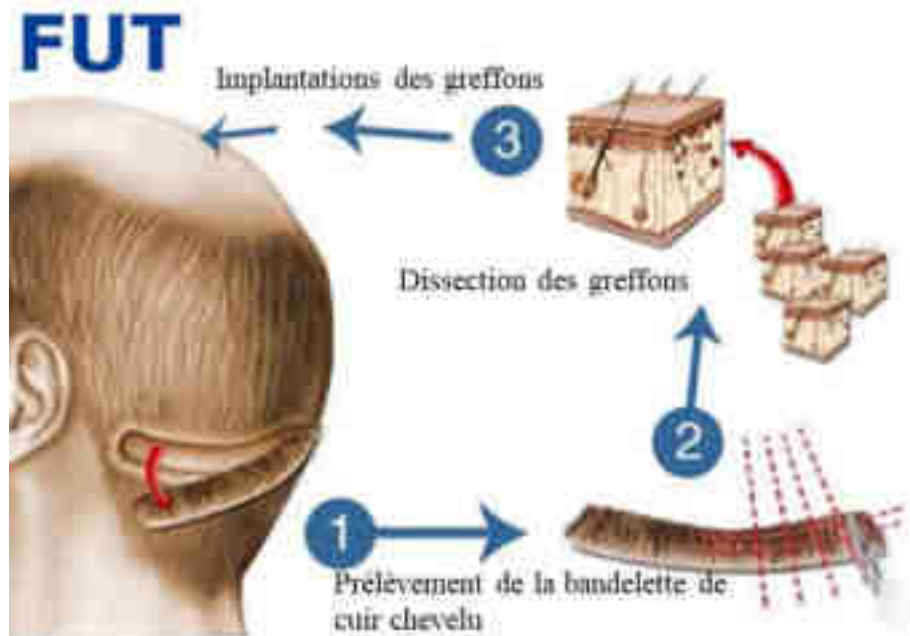
- Ne nécessite aucun rasage de la zone donneuse, le patient peut directement voir le résultat à la suite de l'intervention.
- Les croûtes induites par la manipulation, persistantes pendant une dizaine de jours, sont cachées par les cheveux longs.
- Pour le praticien, cette technique permet de mieux aborder l'orientation et l'angle des cheveux
- Le médecin a la possibilité de mieux choisir les cheveux à implanter en fonction de leur forme, taille et couleur pour la zone à traiter
- Une quantité importante de cheveux peut être implantée en une seule séance

#### ➤ Les inconvénients de cette technique :

- Peut laisser une ligne cicatricielle au niveau de la zone donneuse
- Peut mettre un certain temps à cicatriser
- Douleurs à la suite de la manipulation

### c) La transplantation d'unités folliculaires FUT

Cette technique est similaire à la FUL, la seule différence est que la zone donneuse est rasée avant la manipulation. Il est moins facile d'appréhender une bonne orientation est insertion du cheveu à implanter et il faut attendre la repousse des cheveux pour avoir un résultat définitif. Néanmoins, les prélèvements sur la bandelette de cuir chevelu et les découpes des greffons sont plus faciles à aborder.



**Figure 18** : Représentation schématique de la technique FUT [85]

### d) L'extraction d'unités folliculaires FUE

Cette technique se réalise sous anesthésie locale après le rasage préalable du cuir chevelu. Elle consiste à prélever des UF à l'aide d'un micropunch manuel ou robotisé de 0,7 à 1 mm de diamètre, au niveau des zones donneuses occipitales et temporales. Une zone de prélèvement de 100 cm<sup>2</sup> (bande de 20 x 5 cm) est nécessaire pour obtenir 500 à 1000 UF, soit entre 1000 et 3000 cheveux et nécessite 2 à 3 heures de manipulation. Le patient se trouve en position couchée sur le ventre pendant la période de prélèvement. Les greffons sont ensuite contrôlés et mis dans du sérum glacé avant leur réimplantation.

Après avoir mis le patient en position semi-assise, la surface receveuse est préparée en perforant le cuir chevelu glabre à l'aide de lames microchirurgicales. Les greffons peuvent ensuite être implantés à l'aide de pinces fines ou d'un implanteur de Choi, outil qui recueille le greffon au sein d'une fente et permet son introduction directe. Cela nécessite 4 à 6 heures supplémentaires d'intervention.

Cette technique corrige les AAG masculines et féminines d'étendue moyenne et peut être utilisée chez les patients présentant peu de souplesse du cuir chevelu (facteur limitant pour une FUL/FUT) et qui ont suffisamment de densité capillaire sur la zone donneuse [84].

➤ Les avantages de cette technique

- Les microperforations des zones donneuses cicatrisent rapidement
- Aucune suture n'est réalisée
- Faible douleur liée à la manipulation

➤ Les inconvénients de la FUE

- Durée d'une séance plus longue que les FUT/FUL
- Réservée aux petites et moyennes calvities
- Plus difficile à mettre en œuvre chez la femme car le rasage préalable est rarement accepté. Par ailleurs, la densité capillaire souvent plus faible au niveau de la zone donneuse chez les patientes peut contre-indiquer la FUE
- La réserve en cheveux du site donneur est plus rapidement épuisé et peut donner un aspect dégarni après plusieurs interventions [84].



**Figure 19** : Représentation schématique de la technique FUE [85]

### e) Les complications à la suite de ces techniques de greffes

A court terme, il n'est pas rare d'observer certaines complications à la suite d'interventions chirurgicales, leurs survenues est de 5% en moyenne. Parmi ces complications, l'apparition de kystes en font partie, un élargissement cicatriciel et des nécroses peuvent apparaître au niveau du site donneur. Des surinfections et des saignements peuvent faire suite à l'opération. Plus fréquemment encore, un hématome ou un œdème frontal peut apparaître dans les 48 premières heures, pouvant descendre vers les paupières, mais disparaissant spontanément au bout d'une semaine. Un effluvium télogène, c'est-à-dire une chute des cheveux par leur entrée simultanée en phase télogène, peut se produire au cours des premières semaines post-greffe. Néanmoins cet effet secondaire n'est que transitoire, les cheveux tombés repoussent en même temps que les greffons au bout de 3 mois. Ces complications ne laissent que très rarement des séquelles visibles [86].

A plus long terme, si la progression de l'alopecie n'a pas été prise en compte par le praticien, le patient ayant été greffé trop jeune ou trop tôt par rapport à la vitesse de propagation de la calvitie peut se retrouver avec une zone de cuir chevelu greffée isolée du reste de sa chevelure. Cela provoque un « dommage esthétique » (figure 20), il s'agit du syndrome Hare Krishna. Afin de l'éviter, il peut être nécessaire chez les jeunes patients d'avoir recours dans un premier temps à un traitement médicamenteux par minoxidil ou finastéride sur plusieurs années afin de stabiliser la progression de la calvitie. Une fois l'évolution stoppée, la transplantation capillaire peut être indiquée [86].



**Figure 20 :** Syndrome de Hare Krishna chez un patient. *L'évolution importante de la calvitie chez ce patient traité trop jeune par microgreffes a conduit à la persistance des greffons au milieu du cuir chevelu dégarni [86].*

Les greffes effectuées par les techniques des FUL et FUE sont des outils complémentaires afin de résoudre les problèmes de dégarnissement aussi bien chez l'homme que chez la femme. Ces procédés peuvent également être utiles dans la plupart des



alopécies définitives d'autres origines, quel que soit leur localisation (cuir chevelu, sourcils, cils, pubis...) [87].

## **F. La luminothérapie**

De nos jours, deux types de luminothérapies sont utilisées afin de traiter l'AAG ; il s'agit de l'utilisation de la thérapie au laser de basse intensité (*Low-level laser therapy*, LLLT), et plus récemment de l'utilisation de la lumière des LED (*Light Emitting Diode*). Elles permettent la régénération cellulaire au niveau du cuir chevelu, tonifient et stimulent la croissance des cheveux [50].

### **a) La thérapie au laser de basse intensité LLLT**

Après la découverte des lasers dans les années 60, un médecin Hongrois expérimentait le potentiel cancérigène des lasers en utilisant un laser à rubis de faible puissance, pour une longueur d'onde de 694 nm sur des souris rasées. A sa surprise, ces dernières n'ont développé aucun cancer, et l'utilisation des lasers ont amélioré la croissance des poils, la « photobiostimulation » avec la LLLT a été démontrée. Depuis, l'utilisation de lasers proches de l'infrarouge a été approuvée aux Etats-Unis par la FDA en 2007 comme traitement sûr pour la perte de cheveux masculine et féminine [88].

#### **1. Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action exact de la LLLT n'est pas encore entièrement élucidé. Il a cependant été mis en évidence que la lumière émise agit au niveau cellulaire par photobiomodulation, c'est-à-dire qu'en présence d'une source lumineuse, d'oxygène et/ou d'un agent photosensibilisant, cela induit une réaction au niveau des tissus et des cellules. L'exposition à une certaine longueur d'onde transmet de l'énergie au niveau cellulaire qui conduit à la production de radicaux libres d'oxygène afin de retrouver un état stable. Ces radicaux libres ont une grande activité dans les systèmes biologiques. En effet, ils interfèrent notamment avec la chaîne de transport d'électrons mitochondriale, par photodissociation du monoxyde d'azote (NO) qui inhibe une enzyme, la cytochrome C oxydase. Par cette voie, les cellules photostimulées produisent de l'énergie endogène sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) [89]. En parallèle, les espèces réactives de l'oxygène diminuent, et certains facteurs de transcription sont induits, comme le facteur NFkappaB. Il en découle une augmentation de la prolifération cellulaire, une augmentation des niveaux de cytokines et des médiateurs inflammatoires ainsi qu'une meilleure oxygénation tissulaire.

En outre, il est supposé qu'une photodissociation du NO peut également avoir lieu au sein de réserves intracellulaires comme dans les formes nitrosylées de l'hémoglobine ou de la myoglobine. Le NO étant un puissant vasodilatateur, ce dernier augmente de ce fait le flux sanguin. Par ailleurs, la LLLT régulerait à la hausse certains facteurs de croissance, comme le facteur de croissance hépatocytaire (HGF) responsable en outre du maintien de la phase anagène [88].

## 2. Utilisation

Divers casques, peignes et casquettes qui utilisent la technologie des LLLT sont actuellement sur le marché, nécessitant un certain coût à déboursier. L'utilisation de peignes comme le HairMax LaserComb® (figure 21), émettant de la lumière rouge à 655 nm, en 3 séances hebdomadaires de 15 minutes permet d'améliorer la densité capillaire. Certaines études ont étudié ce système, dont l'une d'elles qui se base sur 110 patients masculins pendant 6 mois. Une augmentation de la densité moyenne des cheveux terminaux et la repousse globale des cheveux ont été rapportées. En parallèle, la perte est ralentie, le diamètre des cheveux est augmenté et l'état de santé global du cuir chevelu s'est amélioré après l'évaluation subjective des patients. Ce dispositif est également bien toléré, aucun effet indésirable n'a été signalé [90].



**Figure 21** : Exemples d'appareils développés par HairMax® utilisant la LLLT dans le traitement de l'alopecie androgénique. A) Le peigne s'utilise en séances de 8 minutes 3 x par semaine B) Le casque ne s'applique que 3 minutes, 3 x par semaine et peut couvrir complètement le cuir chevelu s'il est déplacé sur les zones à traiter. C) La casquette s'utilise en séances de 15 minutes, 1 jour sur 2. Plus facile d'utilisation et permet de couvrir la majorité du cuir chevelu [91].

## 3. Effets secondaires

Très peu d'effets secondaires ont été répertoriés, la LLLT étant très peu invasive, seuls quelques cas rares d'acné, de sensation de brûlures ou un prurit peuvent se manifester [50].

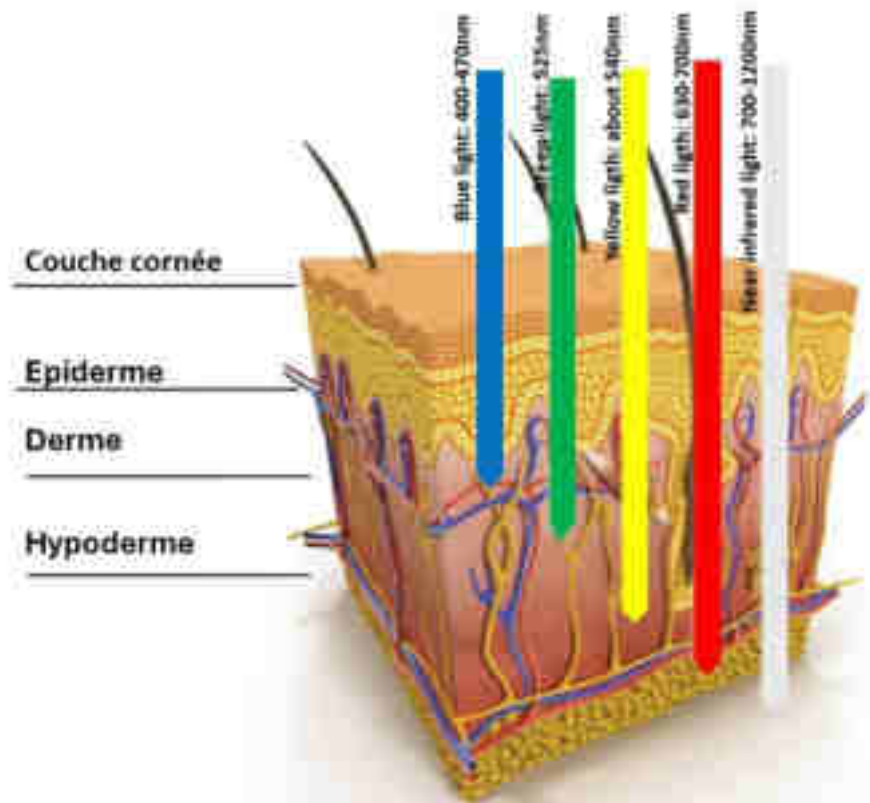
## **b) La thérapie LED**

Bien que la LLLT soit utilisée dans l'alopécie androgénique depuis de nombreuses années, l'émergence de la technologie LED au cours de ces dernières années a également permis son intégration à l'arsenal thérapeutique de l'AAG. Se voulant moins chère, plus compacte et utilisant un plus large spectre d'ondes lumineuses, cette technologie vient concurrencer ou compléter l'utilisation historique des lasers. La puissance de sortie des LED est inférieure aux lasers, leur utilisation est ainsi moins invasif et nocif pour les tissus cibles [92].

### **1. Mécanisme d'action**

Son mécanisme d'action est quasi-similaire aux lasers : on observe au niveau du site d'application une augmentation de la production d'ATP, une augmentation du flux sanguin, une stimulation de l'angiogenèse ainsi qu'une modulation du stress oxydatif. Le choix des longueurs d'ondes à utiliser en thérapie est important, les plus longues, transmettant le plus d'énergie, sont capables de pénétrer plus profondément les tissus (figure 21).

La thérapie LED est capable de stimuler des cellules du derme ou de l'hypoderme comme les fibroblastes, les lymphocytes, kératinocytes ou encore les macrophages. Dans le traitement de l'AAG, l'efficacité des thérapies LED sur la repousse des cheveux se base sur l'utilisation de lumières rouges vers 650 nm et/ou de lumières proche infrarouge (vers 830 nm). Ces longueurs d'ondes ont la capacité de pénétrer profondément la peau et d'atteindre les fibroblastes du derme, de stimuler l'angiogenèse et d'augmenter les taux de facteurs de croissances comme le TGF- $\beta$  1 ayant entre autre un rôle dans la cicatrisation tissulaire [93].



**Figure 22** : Les différentes longueurs d’ondes utilisées en thérapie LED et leurs pénétrations cutanées. La lumière bleue couvrant le spectre lumineux de 400 à 470 nm a une faible pénétration, traite la couche cornée ainsi que l’épiderme. Les lumières vertes émises vers 525 nm pénètrent l’épiderme et le derme. Les lumières jaunes vers 540 nm atteignent l’hypoderme. Les lumières rouges comprises entre 630 et 700 nm traversent toutes les couches de la peau. La lumière proche infrarouge traverse toute la peau et atteint la circulation sanguine plus profonde [89].

## 2. Effets indésirables

Etant également un traitement non-invasif, la thérapie LED comme la LLLT est un traitement sûr ne présentant que peu d’effets indésirables. Elle est cependant contre-indiquée en cas de prise d’un traitement photosensibilisant, de rétinoïdes, d’épilepsie, de psoriasis et d’eczéma et en cas de grossesse et d’allaitement [94].

Cependant, bien que possédant une efficacité avérée qui lui a valu son approbation par la FDA, l’utilisation de la thérapie LED dans l’AAG reste limitée car l’état actuel des connaissances se base sur des études encore trop peu nombreuses [89].

Bien que l’utilisation de ces technologies soit facile (pouvant se faire chez soi ou en cabinet) et apportant un bénéfice reconnu, en Europe et en France la démocratisation des LED mais également des LLLT peine à se faire. En effet, des études mieux contrôlées et comportant un plus grand nombre de

participants doivent être conduites, afin d'appuyer les résultats qu'offrent actuellement leur utilisation outre-Atlantique.

## 2) Les traitements en devenir

### A. Le plasma riche en plaquettes

Le sang d'un individu est constitué de globules rouges en suspension dans le plasma, contenant entre 150 000 et 350 000 plaquettes par microlitre. Le plasma riche en plaquettes (PRP) est majoritairement composé de plaquettes avec des concentrations 3 à 5 fois supérieures que dans le sang total. Le PRP est une source de facteurs de croissance autologues obtenue par séquestration des plaquettes et leur concentration par centrifugation. Ces plaquettes concentrent une multitude de facteurs de croissance, comme le facteur de croissance des fibroblastes (FGF), le facteur de croissance dérivé de plaquettes (PDGF), le facteur de croissance transformant (TGF- $\beta$ ) et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Ces facteurs sont responsables de l'angiogenèse, l'épithélialisation, l'initiation de la division cellulaire etc... C'est pourquoi le PRP est utilisé dans de nombreux domaines, notamment en dermatologie dans le traitement des ulcères veineux ou dans la cicatrisation de brûlures [95]. Il est étudié également pour ses effets sur la dysfonction érectile et gagne en popularité dans le cadre du traitement de l'AAG par sa capacité à induire et à accélérer la repousse des cheveux.

Certains facteurs de croissances présents au sein de PRP ont été identifié comme possédant une activité stimulatrice du cycle capillaire (tableau 2), ayant ainsi leur rôle dans la prise en charge de l'AAG.

Facteur de croissance	Fonctions
EGF (1)	- Modulateur de croissance cellulaire lors de la différenciation des follicules - Augmentation de la prolifération et de la migration des cellules folliculaires de la gaine externe de la racine
FGF (2)	- Inducteur de la phase anagène via l'expression de $\beta$ -caténine - Stimule l'angiogenèse - Stimule la prolifération des fibroblastes
HGF (3)	- Intervient dans l'allongement du follicule pileux - Inhibe l'induction de la phase catagène
IGF-1 (4)	- Intervient dans la prolifération des follicules pileux au cours du développement

	- Responsable de l'augmentation de la densité des cheveux et inhibe l'apoptose
PDGF (5)	- Favorise l'angiogenèse et la vascularisation - Améliore la prolifération des cellules souches du follicule pileux
TGF- $\beta$ (6)	- Stimule la synthèse de la matrice extracellulaire - Intervient dans la folliculogenèse et la maturation des cheveux - Permet la prolifération des fibroblastes et des cellules souches mésenchymateuses
VEGF (7)	- Intervient dans la prolifération des cellules endothéliales - Possède une expression élevée dans les cellules de la papille dermique durant la phase anagène - Améliore la perméabilité microvasculaire et la vascularisation périfolliculaire

**Tableau 2** : Facteurs de croissances contenus dans le PRP et leurs rôles dans l'alopécie androgénique.

*Abréviations : (1) EGF, Facteur de croissance épithélial ; (2) FGF, facteur de croissance des fibroblastes ; (3) HGF, facteur de croissance des hépatocytes ; (4) IGF-1, facteur de croissance à l'insuline 1, (5) PDGF, facteur de croissance dérivé des plaquettes ; (6) TGF- $\beta$ , facteur de croissance transformant-  $\beta$  ; (7) VEGF, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire*

### a) Mécanisme d'action

Le PRP agit sur la phase anagène du cheveu, en la prolongeant et prévient ainsi l'entrée en phase catagène. Il est donc axé sur l'activation de mécanismes moléculaires stimulant la croissance cellulaire et sur la réduction des processus impliquant l'apoptose. La protéine Bcl-2, anti-apoptotique, est activée, ainsi que la protéine kinase B (Akt), augmentant la survie des cellules de la papille dermique lors du cycle folliculaire. De plus, les voies de signalisation impliquant certains facteurs de croissance sont également activées, c'est le cas de la voie FGF-7/ $\beta$ -caténine qui stimule la pousse des cheveux *via* la différenciation des cellules souches du follicule pileux et induit également un allongement de la phase anagène. En parallèle, l'augmentation des taux de VEGF et de PDGF stimule l'afflux sanguin au niveau des follicules pileux *via* leur potentiel angiogénique [96]. Les mécanismes impliqués par l'injection de PRP pour traiter l'AAG tendent encore à être entièrement élucidés, cette technique étant encore trop récente à ce jour.

## **b) Mise en œuvre et efficacité**

Initialement, il est recommandé d'avoir recours à 3 séances d'injections sous-cutanées de PRP à 1 mois d'intervalle, puis d'une séance d'entretien tous les 3 à 6 mois afin de maintenir une bonne réponse au traitement. 5 à 7 mL de PRP sont nécessaires par séance afin d'injecter entre 0,05 et 0,1 mL/cm<sup>2</sup>. Il faut également avoir une concentration de 1 à 1,5 million de plaquettes/μL pour traiter l'AAG.

Il existe des facteurs qui peuvent influencer l'efficacité du PRP. En effet, les hommes répondent mieux que les femmes, ces derniers voient une croissance de cheveux plus précoce (environ 2 semaines plus tôt) et le nombre de nouveau cheveux est en général plus élevé par rapport à la population féminine. Une meilleure réponse est obtenue chez les patients présentant un grade moins élevé d'alopécie (grade III et IV de l'échelle Norwood-Hamilton) et qui présentent une calvitie depuis une courte durée. En effet, une amélioration plus importante de la densité totale des cheveux est observée chez les patients atteints d'alopécie depuis moins de 10 ans. Par ailleurs, l'âge joue également son rôle : les patients de moins de 40 ans présentent de meilleurs résultats. Enfin, la présence de cheveux vellus conduit à de meilleurs résultats par rapport aux patients en étant dépourvus [97].

Une méta-analyse comparant des essais contrôlés et randomisés utilisant le PRP dans le traitement de la calvitie commune a déterminé que la croissance moyenne de nouveaux cheveux par rapport à une ligne de base était de 33 cheveux/cm<sup>2</sup>, représentant ainsi une augmentation de près de 20% de la couverture de cheveux. A cela s'ajoute une augmentation de l'épaisseur des cheveux d'environ 49%, ce qui contribue davantage à l'augmentation de la couverture pileaire [98].

En comparaison avec les traitements actuels approuvés par la FDA, le PRP induirait une meilleure croissance que le finastéride à 1 mg par jour (environ 18 cheveux/cm<sup>2</sup>), le minoxidil à 5% en utilisation biquotidienne (environ 15 cheveux/cm<sup>2</sup>), la LLLT (environ 17 cheveux/cm<sup>2</sup>) et que le minoxidil à 2% (8 cheveux/cm<sup>2</sup>) [99].

## **c) Effets secondaires**

Peu d'effets secondaires sont induits par ce type de traitement, hormis des événements liés à l'injection, comme la douleur, la survenue d'érythème ou d'œdèmes, de saignements ponctuels, ainsi que des maux de tête disparaissant au bout de 24 heures. Des hématomes peuvent apparaître dans les 48 à 72 heures après le traitement, finissant par se résorber au bout de 4 à 5 jours. Une sensibilité du cuir chevelu peut se faire ressentir lors du premier lavage post traitement [98].

Le PRP peut être actuellement considéré comme un traitement efficace et sûr afin d'augmenter la densité et l'épaisseur des cheveux dans le cadre de l'AAG. Etant estimé comme nouvelle option de traitement, des essais contrôlés randomisés plus vastes doivent encore être menés afin d'optimiser les protocoles de traitement et d'étudier davantage les variabilités entre les patients. Une comparaison plus poussée avec les traitements actuellement approuvés est encore nécessaire afin d'évaluer le PRP et de l'inclure définitivement à la liste des thérapies [98].

## **B. Les thérapies à base de cellules souches**

Récemment, les thérapies utilisant des cellules souches tentent de se développer dans l'AAG. Leurs principes se basent sur la réactivation des cellules souches présentes dans les follicules pileux afin d'en améliorer la régénération, le développement et la croissance. Pour cela, différentes sources de cellules souches mésenchymateuses multipotentes (cellules souches déjà engagées vers une lignée cellulaire précise) peuvent être employées comme les cellules souches dérivées du tissu adipeux (CSAD), les cellules souches d'autres follicules pileux (CSFP) non touchés par l'AAG, les cellules souches présentes dans la moelle osseuse (CSMO). D'autres sources de cellules souches issues du développement fœtal peuvent être prélevées comme celles ayant pour origine la gelée de Wharton (tissu conjonctif qui remplit le cordon ombilical), le liquide amniotique ou encore du placenta.

Ainsi, la greffe de cellules souches est l'un des moyens aboutissant à une régénération fonctionnelle des follicules pileux. Deux types de greffes cellulaires peuvent être effectuées : la greffe autologue, où les cellules souches proviennent de la même personne qui recevra la greffe et la greffe allogénique, où les allogreffes proviennent d'une autre personne.

### **a. Efficacité**

Depuis une dizaine d'années, plusieurs études ont été menées en se basant sur l'utilisation de CSAD, CSFP, CSMO et démontrent une augmentation de la densité et du nombre de cheveux chez les patients traités [100].

Par exemple, une première étude italienne menée par Gentile et al. a comparé l'effet d'injections de CSFP autologues chez 11 patients atteints d'AAG aux stades 3 à 5 sur l'échelle Norwood-Hamilton à une solution placebo de solution saline. Les CSFP ont été injectées au niveau des zones pariétales tandis que le placebo a été injecté au niveau du vertex chez les mêmes patients. Deux séances à 60 jours d'intervalle ont été effectuées. Après 23 semaines, la densité capillaire au niveau pariétal a augmenté de



29 ± 5% dans la zone traitée et moins de 1% pour la zone placebo. L'hypothèse que les cellules souches améliorent la formation de nouveaux follicules est alors émise [101].

Afin de tester leur hypothèse, les mêmes investigateurs ont mené une seconde étude sur 27 participants, 17 hommes et 10 femmes, et ont utilisés des injections de microgreffes autologues de CSFP. Trois séances à 45 jours d'intervalle ont eu lieu, et après 58 semaines, l'augmentation moyenne par rapport à la ligne de base était 23 cheveux par cm<sup>2</sup>. Cette étude vient conforter leur hypothèse initiale [102]. De plus, aucuns effets secondaires n'ont été rapportés.

### **b. Mécanisme d'action des cellules souches**

Le but de l'injection de cellules souches est de rétablir les voies biomoléculaires impliquées dans la croissance et le maintien de la phase anagène du cheveu. En greffant des cellules souches mésenchymateuses, ces dernières ont la capacité de réactiver la voie de signalisation mettant en jeu Wnt/ $\beta$ -caténine, impliquée dans le maintien de la phase anagène du cycle pileux et dans la croissance folliculaire. De plus, certains taux de protéines impliquées dans la croissance et la prolifération cellulaire sont augmentés, comme Akt [103]. Enfin, certains facteurs de croissance peuvent être sécrétés par ces cellules souches comme le VEGF, le FGF, l'EGF qui à leur tour, sont responsables de la régénération et du développement des follicules pileux [104]. Ces voies sont normalement actives au sein des cellules souches présentes au niveau de la papille dermique et du renflement chez un individu non atteint d'AAG.

Des essais contrôlés randomisés et de plus grande ampleur sont cependant encore nécessaires afin d'optimiser les protocoles d'administration cellulaire et pour confirmer les résultats des études cliniques initiales se révélant déjà prometteuses [105].

### **C. Les analogues des prostaglandines**

Les analogues de la prostaglandine F<sub>2</sub> $\alpha$ , tels que le latanoprost ou le bimatoprost, agonistes sélectifs des récepteurs FP aux prostanoides, sont utilisés actuellement en ophtalmologie afin d'abaisser la pression intraoculaire en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse. Ils font partie des traitements anti-glaucomeux et anti-hypertenseurs oculaires. Lors de leur utilisation, un des effets secondaires notifié est l'augmentation de la longueur des cils, ce qui a amené au développement d'études dans le traitement de l'AAG [106].

### **a) Etudes cliniques**

Cet effet secondaire a déjà été étudié il y a une vingtaine d'année, en utilisant une solution de latanoprost à 0,05% sur des macaques présentant une calvitie. Après 5 applications par semaine et au bout de 5 mois, les investigateurs ont démontré une efficacité comparable à celle de l'utilisation de minoxidil à 5% ; le latanoprost ayant provoqué la conversion de plus de 10% des vellus en cheveux intermédiaires voire terminaux. De plus, la repousse, l'épaississement et l'allongement des cheveux sont apparus dès le premier mois du traitement, en plus d'une pigmentation plus sombre, ce qui a permis de conclure sur une potentielle utilisation dans le traitement de l'AAG chez l'homme [107].

En parallèle, le bimatoprost a été étudié *in vitro*, sur des follicules pileux humains isolés. Dès le 9<sup>e</sup> jour de mise en culture des FP avec du bimatoprost (concentré à 100 et 1000 nM), plus d'un tiers de nouveaux cheveux ont été synthétisés tout en allongeant la durée de la phase anagène. Le bimatoprost peut donc stimuler la croissance des FP du cuir chevelu, notamment grâce à la présence de récepteurs prostanoïdes au sein de ces derniers [108].

Enfin, le latanoprost a été testé chez l'homme afin d'évaluer son efficacité sur la croissance et la pigmentation des cheveux. Une solution concentrée à 0,1% a été appliquée quotidiennement pendant 8 mois sur des zones sélectionnées chez 16 hommes atteints d'alopecie légère (stade II et III de l'échelle Norwood-Hamilton). Une augmentation visuelle de la densité capillaire sur le site traité a pu être observée, notamment à partir du 4<sup>e</sup> mois de traitement. Les effets sur l'épaisseur, la longueur et la pigmentation apparaissant plus tardivement. L'analyse au TrichoScan, appareil permettant de visualiser le cuir chevelu, confirme que le latanoprost augmente de manière significative la densité globale des cheveux par rapport à la ligne de base dès le 2<sup>e</sup> mois de traitement. Le latanoprost peut être un candidat supplémentaire en tant que traitement de l'AAG [109].

### **b) Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action des analogues des prostaglandines sur les follicules pileux reste encore mal connu, néanmoins ils agissent sur plusieurs voies biologiques souvent décrites :

- Ils stimulent la croissance des cheveux en favorisant le passage du stade télogène à anagène, tout en prolongeant cette dernière phase, ce qui induit l'augmentation de la longueur des cheveux
- Ils sont responsables de l'assombrissement des cheveux en stimulant la mélanogenèse *via* la synthèse de mélanine
- En produisant davantage de facteurs paracrines par la papille dermique visant à stimuler l'activité des kératinocytes et des mélanocytes responsables de la croissance et de la pigmentation des cheveux [110].

- En se liant à leur récepteur membranaire FP au sein des cellules de la papille dermique, une augmentation de calcium intracellulaire dans le cytosol. Il en résulte le déclenchement d'une activité métabolique nécessaire à la croissance et à la prolifération cellulaire par la modification de l'expression génique [108].

### **c) Effets indésirables**

La survenue d'effets indésirables se caractérise par des effets cutanés, comme l'apparition d'érythème, de sensation de brûlure ou de folliculites [109].

Les analogues des prostaglandines, malgré leur efficacité comparable au minoxidil, manquent encore d'études afin de confirmer leur impact sur la croissance des follicules pileux. Il est par ailleurs encore nécessaire de déterminer la dose efficace à administrer ainsi que la durée optimale d'un traitement pour la prise en charge d'un patient souffrant d'AAG. C'est donc pourquoi à l'heure actuelle, ces traitements ne peuvent être recommandés dans la prise en charge de cette affection, autant chez l'homme que la femme, malgré leur démocratisation pour un usage hors-AMM.

### **D. Le kétoconazole**

Le kétoconazole est une molécule antifongique du groupe des imidazolés utilisé à usage topique. Il possède une action sur les dermatophytes comme les Trichophytons, Microsporums, Epidermophyton ainsi que sur certaines levures comme les Malassezia furfur et les Candida. C'est pourquoi le kétoconazole est utilisé en cas de dermite séborrhéique chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. Il peut également être employé par voie orale, en tant que traitement dans la maladie de Cushing. C'est un puissant inhibiteur de la synthèse de cortisol agissant dans les glandes surrénales [111].

Il est étudié depuis quelques années dans le cadre de l'alopecie androgénique car il induirait une repousse des cheveux chez les patients l'utilisant à long terme.

### a) Mécanisme d'action

Le kétoconazole empêche la synthèse de l'ergostérol, lipide nécessaire au maintien de l'intégrité membranaire des champignons en inhibant l'enzyme cytochrome P450 14 $\alpha$ -déméthylase. Cela provoque une altération physiologique et empêche la croissance fongique [112].

De plus, le kétoconazole se lie aux récepteurs androgéniques de manière compétitive, il peut ainsi inhiber la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone [112]. Cette action se rapproche à celle des inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase, ce qui peut en partie expliquer son rôle dans le maintien et la pousse des cheveux.

### b) Etudes cliniques

Des études chez les souris ont été menées afin de comparer l'effet du kétoconazole à 2% sur la repousse des cheveux par rapport à l'utilisation de minoxidil à 5%, de minoxidil combiné à de la trétinoïne à 0,1% (forme acide de la vitamine A utilisé dans l'hyperkératinisation et possédant des effets anti-inflammatoires), et à une solution placebo éthanol à 95%. 20 souris ont préalablement été rasées et divisées en 4 groupes. Afin de mieux évaluer la repousse des poils, la zone dénudée a été colorée. 0,1 mL de chaque solution est appliquée quotidiennement pendant 3 semaines. Au bout de ce temps, des photographies et des coupes histologiques ont été analysées et ont permis d'appréhender la repousse capillaire. Certains paramètres comparatifs sont détaillés dans le tableau 3 :

Groupe de souris	Nombre moyen de follicules pileux/ 10mm	Diamètre moyen des follicules pileux (en $\mu\text{m}$ )
Contrôle	5,2 $\pm$ 1, 92	1,53 $\pm$ 0,09
Kétoconazole	9,6 $\pm$ 3,20	2,71 $\pm$ 0,18
Minoxidil	13,6 $\pm$ 2,50	3,72 $\pm$ 0,20
Minoxidil et trétinoïne	8,2 $\pm$ 2,58	3,46 $\pm$ 0,18

**Tableau 3** : Paramètres comparatifs des groupes de souris après 21 jours d'exposition à leur solution [113].

Ces résultats démontrent que le kétoconazole topique à 2% stimule bien la croissance des poils chez la souris. Néanmoins son action sur la croissance et le diamètre des follicules est inférieure à celle du minoxidil.

Chez l'homme, des études ont également été menées afin de déterminer le rôle du kétoconazole dans la calvitie commune. L'une d'elle, menée il y a plus de 25 ans, a inclus 39 hommes de 21 à 33 ans touchés d'alopécie de stade III sur l'échelle de Norwood-Hamilton. 27 d'entre eux ont eu recours à un shampoing

de kétoconazole à 2% entre 2 à 4 fois par semaine pendant 21 mois. Les 12 autres ont eu un shampoing non médicamenteux. En outre, 22 hommes de la même tranche d'âge, sans antécédents personnels ou familiaux d'AAG ont été inclus à l'étude, 11 d'entre eux ont également reçu un shampoing de kétoconazole à 2%, les 11 autres ont utilisé le shampoing non-médicamenteux. Tous les 3 mois, l'indice pileux (IP) a été évalué. Cela correspond au pourcentage de cheveux en phase anagène, préalablement mesuré par trichogramme (A), multiplié par le diamètre moyen de la tige pileuse à 1,5 cm du bulbe (D). On obtient ainsi la formule  $IP = A \times D$ .

C'est après 6 mois que l'augmentation de l'IP est devenue plus évidente dans les groupes traités au kétoconazole, avant d'atteindre un plateau après 15 mois. A l'inverse, l'IP des patients traités au shampoing non médicamenteux a diminué de façon linéaire [114].

Parallèlement, les mêmes auteurs ont réalisé une deuxième étude incluant 8 hommes atteints d'AAG au stade III de l'échelle Norwood-Hamilton. Quatre d'entre eux ont été traités au kétoconazole, les 4 autres au minoxidil 2%. Des biopsies de cuir chevelu ont été prélevées au début de l'étude et après 6 mois, afin d'analyser le diamètre de la tige pileuse. Il en résulte une augmentation de 7% de ce paramètre dans les 2 groupes. De plus la densité des cheveux a augmenté de 18% pour le groupe kétoconazole contre 11% dans le groupe minoxidil [114]. Ces deux études se montrent encourageantes quant à l'utilisation régulière du kétoconazole dans l'amélioration de l'AAG.

Une autre étude sur 150 hommes atteints d'alopecie androgénique associée à des pellicules a évalué l'incidence de shampoings contre la dermite séborrhéique. Cette affection peut provoquer une chute et un amincissement progressif des cheveux. Trois groupes ont été formés au hasard, le premier recevant un shampoing au kétoconazole 1% (KTZ), le second du piroctone olamine à 1% (PTO) et le dernier du pyrithione de zinc à 1% (PTZ) à une fréquence d'utilisation allant de 2 à 3 fois par semaine pendant 6 mois. La densité capillaire a été évaluée via des photographies, et des trichogrammes ont été réalisés afin de déterminer le pourcentage de cheveux en phase anagène ainsi que le diamètre moyen de la tige capillaire (tableau 4) [115].

Groupes	Incidence sur la chute des cheveux en %	Incidence sur le nombre de cheveux en phase anagène en %	Effet sur le diamètre moyen de la tige pileuse en %
KTZ 1%	- 17,3%	+ 4,9%	+ 5,4%
PTO 1%	- 16,5%	+ 7,9%	+ 7,7%
PTZ 1%	-10,1%	+6,8%	+ 2,2%

**Tableau 4** : Effets des différents shampoings utilisés sur la chute des cheveux, la phase anagène et sur le diamètre de la tige pileuse [115].

Le kétoconazole, comme le PTO et le PTZ, a permis de ralentir l'AAG chez les patients atteints de dermite séborrhéique *via* la diminution de la chute des cheveux, l'augmentation du nombre de cheveux en phase anagène et l'augmentation du diamètre capillaire, ce qui participe à l'amélioration de la densité capillaire chez les patients traités.

Enfin, une revue systématique rassemblant 2 études chez l'animal (n=40) et 5 études chez l'homme (n=318) consolide les résultats des investigations précédemment détaillées en présentant le kétoconazole comme étant un traitement alternatif prometteur dans la prise en charge des patients atteints d'AAG. Néanmoins il manque encore des essais randomisés et contrôlés afin de soutenir son utilisation dans cette pathologie [116].

### **c) Effets indésirables**

D'après les études menées, l'utilisation de kétoconazole n'a pas provoqué d'effets secondaires nécessitant l'exclusion de patients des études [116]. Certains effets indésirables comme des sècheresses cutanées, de rougeurs, de démangeaisons du cuir chevelu peuvent se produire, mais étant relativement peu fréquents [111].

L'absence d'effets secondaires importants et la littérature existante sur l'utilisation topique du kétoconazole en fait un traitement prometteur en tant qu'alternative ou de thérapie complémentaire dans la prise en charge de l'AAG. Mais un défaut de preuves solides issues d'essais contrôlés et randomisés à plus grande échelle demeure. C'est donc pourquoi le kétoconazole ne figure pas pour le moment dans la liste des médicaments prenant en charge l'AAG masculine et féminine.

### **3) Traitements conseils à l'officine**

#### **A. Les compléments alimentaires**

Les compléments alimentaires contiennent des nutriments (vitamines, minéraux ...), des plantes, des substances à but nutritionnel ou physiologique ainsi que toutes substances dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine. A l'échelle nationale, les compléments alimentaires sont définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique ». Ils sont destinés à être pris par voie orale et peuvent être retrouvés sous forme de comprimés, d'ampoules, de gélules ... Ils n'exercent pas d'action thérapeutique et ne constituent en aucun cas une alternative aux médicaments prescrits. Un complément alimentaire ne doit donc pas revendiquer la prévention ou le traitement de maladies [117].

De plus, ils ne doivent pas se substituer à une alimentation saine et équilibrée, qui apporte tous les éléments nécessaires à la pousse optimale des cheveux. Néanmoins, une mauvaise alimentation et/ou un mode de vie délétère pour l'organisme (alcool, tabac, sédentarité...) peuvent être la cause d'un déséquilibre nutritionnel. C'est pourquoi de nombreux compléments alimentaires sont aujourd'hui disponibles sur le marché et spécifiquement développés pour améliorer l'hygiène du cheveu.

#### **a) Les vitamines**

Physiologiquement, les cellules matricielles présentes au sein du bulbe d'un follicule pileux ont un haut taux de renouvellement. Une carence vitaminique peut donc entraîner une perte ainsi que des anomalies structurelles des cheveux. De nombreux compléments alimentaires contiennent ainsi dans leurs compositions des vitamines, pouvant améliorer la chute capillaire [118]. Le tableau ci-dessous résume les propriétés qui leurs sont attribuées :

<b>Vitamine</b>	<b>Action</b>	<b>Aliments qui en contiennent</b>
Vitamine A (rétinols et caroténoïdes)	Stimule et régule la division cellulaire, améliore la kératinisation ainsi que la régénération cellulaire épidermique. Régule la sécrétion de sébum.	Abats, huile de foie de poissons, beurre, persil, carotte, épinard VNR : 750 µg / jour
Vitamine B2 ou riboflavine	Séborégulatrice, une carence provoque une augmentation de la sécrétion de sébum	Légumineuses (lentilles et pois), foie de veau, œufs VNR : 1,6 mg / jour
Vitamine B3 ou niacine	Stimule la synthèse des lipides de la couche cornée et améliore le flux sanguin au sein des FP	Foie, viandes, poissons et produits de la mer, céréales complètes VNR : 16 mg / jour
Vitamine B5 ou acide pantothénique	Constituant de la kératine, participe à la pousse du poil et de la synthèse protéique et lipidique	Viandes, pain, lait et produits laitiers VNR : 6 mg / jour
Vitamine B6 ou pyridoxine	Régule la production de sébum et intervient dans la synthèse de kératine	Céréales, produits dérivés du soja, fruits sauf agrumes, foies. VNR : 1,7 mg / jour
Vitamine B8 ou biotine	Rôle dans le métabolisme lipidique, régule la production de sébum.	Produite par le microbiote intestinal, présente dans les foies, les œufs cuits, les champignons, fruits, céréales et pain VNR : 40 µg / jour
Vitamine B9 ou acide folique	Impliquée dans le renouvellement cellulaire	Légumineuses, légumes à feuilles, foie, levure de bière VNR : 330 µg / jour
Vitamine B12 ou cobalamine	Stimule la croissance cellulaire	Abats, poissons, œufs, viande, lait et produits laitiers VNR : 4 µg / jour
Vitamine C ou acide ascorbique	Active la synthèse de collagène, protecteur de la microcirculation capillaire, améliore l'absorption intestinale du fer	Fruits rouges et agrumes, légumes notamment le persil et le poivron rouge VNR : 110 mg / jour



Vitamine D	Participe à la kératinisation et active le renouvellement épidermique. Les cellules folliculaires expriment le récepteur nucléaire de la vitamine D, une mutation de ce récepteur peut causer une alopecie	Poissons gras, l'huile de foie de morue, jaune d'œuf. VNR : 100 µg / jour
Vitamine E ou tocophérol	Antioxydant, rôle protecteur protéique, du collagène et des membranes cellulaires	Huiles végétales, l'huile de foie de morue, fruits à coque VNR : 10 mg / jour

**Tableau 5** : Les vitamines présentes dans les compléments alimentaires ayant une action sur la pousse du cheveu ainsi que leurs origines alimentaires. *VNR = Valeurs nutritionnelles de référence, correspondant ici aux apports journaliers chez des adultes hommes et femmes de plus de 18 ans* [119], [120], [17].

### b) Les oligoéléments

Les oligoéléments sont des composés minéraux purs, présents en faibles quantités dans l'organisme, qui sont généralement apportés par l'alimentation. Ne pouvant être produits physiologiquement, ces derniers sont nécessaires à la réalisation de nombreuses réactions chimiques à travers le corps [121].

Co-facteurs de nombreuses réactions enzymatiques, certains oligo-éléments apportent également un rôle dans la prévention ou la diminution de la progression de l'AAG (Tableau 6).

Oligoélément	Action	Aliments en contenant
Cuivre	Impliqué dans la prolifération et la différenciation des cellules de la papille dermique. Intervient dans la biosynthèse du collagène	Abats, crustacés, mollusques ainsi que les oléagineux. VNR : 1,9 mg / jour
Fer	Potentiel régulateur de l'expression génique au sein des cellules du renflement. Responsable d'un effluvium télogène en cas de carence (davantage chez les femmes non-ménopausées), d'une modification du cycle pileux ainsi que du grisonnement des cheveux.	Le foie, les viandes, poissons et fruits de mer, les légumineuses, les noix, les céréales, le jaune d'œuf, légumes à feuilles vertes. VNR : 11 mg / jour
Manganèse	Activateur enzymatique, notamment de la superoxyde-dismutase aux propriétés anti-radicales	Légumes secs, amandes, lentilles, noisettes, chocolat

		noir, germe de blé, riz complet et pain complet VNR : 2 mg / jour [122]
Sélénium	Impliqué dans la synthèse protéique et dans la protection contre les EROs car est co-facteur de la glutathion-peroxydase, enzyme anti-radicalaire. Une carence provoque une perte de pigmentation du cheveu	Fruits de mer, viande, œufs et oléagineux (notamment la noix du Brésil) VNR : 70 µg / jour
Silicium	Impliqué dans la restauration cellulaire par l'activation des fibroblastes et des kératinocytes	Graines, céréales, eau du robinet, bière VNR : 5mg / jour [123]
Soufre	Composant essentiel de la kératine	Ail, oignons, choux et oléagineux. VNR : non déterminé
Zinc	Impliqué dans le renouvellement du derme, de la cicatrisation. Inhibiteur de la phase catagène.	Viande, abats, fromage, poissons et fruits de mer. Un apport excessif en phytates (présents dans les légumineuses et les céréales) diminue son absorption. VNR : environ 10 mg / jour

**Tableau 6 :** Les oligoéléments présents dans les compléments alimentaires ayant une action sur la pousse du cheveu ainsi que leurs origines alimentaires. *VNR = Valeurs nutritionnelles de référence, correspondant ici aux apports journaliers chez des adultes hommes et femmes de plus de 18 ans* [17], [119], [124], [125].

### c) Les acides aminés

Le cheveu est constitué d'acides aminés, mais seuls les acides aminés soufrés tels que la cystine, cystéine et méthionine ainsi que des dérivés d'acides aminés soufrés comme la taurine peuvent améliorer la croissance pileaire.

De manière générale, ils interviennent dans l'activation et comme précurseurs de la biosynthèse de la kératine, favorisant une accélération de la pousse pileaire.

En effet, la **cystéine**, élément constitutif de la kératine, renforce le cheveu *via* l'implication de ponts disulfures. Elle permet la réparation de lésions structurelles et le ralentissement de la perte de cheveux [126].

La **cystine** entre également dans la composition de la kératine et est impliquée dans la protection contre le stress oxydatif [127].

La **méthionine**, acide aminé essentiel, figure aussi dans la composition de la kératine. Elle peut également réguler à la hausse les taux de  $\beta$ -caténine, induisant la phase anagène *via* la signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine.

Enfin, la **taurine** est produite par le métabolisme de la méthionine et de la cystéine. Cette dernière favorise la croissance et le maintien des cheveux par son rôle protecteur de l'inhibition de la croissance des cheveux induite par la voie TGF- $\beta$ 1 [128].

#### **d) Les acides gras**

Les oméga-3 et oméga-6, contribuent de manière importante au bon état général du cuir chevelu [129]. Ils sont dits « essentiels » car ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme, et seul un apport alimentaire couvre les besoins quotidiens [130].

Les acides gras sont source de nutrition pour les follicules pileux. Les oméga-3 (acide alpha-linolénique ALA, acide eicosapentaénoïque EPA et acide docosahexaénoïque DHA) sont davantage intéressants en supplémentation car ils préviennent l'inflammation des follicules pileux et favorisent la circulation sanguine au niveau du cuir chevelu. Une carence provoque une sécheresse du cuir chevelu ainsi que des chutes de cheveux [131]. Chez l'adulte, les apports nutritionnels journaliers en EPA et en DHA doivent être de 250 mg chacun et 1,8 g / jour en ALA. Bien que les apports en oméga-6 (acide linoléique LA) sont généralement honorés, les omégas-3 font généralement défaut dans notre alimentation quotidienne. Les aliments en comportant le plus sont les choux, les épinards, l'huile de colza non brûlée et de noix, le gibier et les escargots ainsi que les poissons gras. Les compléments alimentaires peuvent également être bénéfiques pour en compléter les apports [130].

Enfin, certains acides gras possèdent également une activité d'inhibition de la 5 $\alpha$ -réductase, c'est le cas de l'acide oléique et linoléique, inhibiteurs de l'isoenzyme de type I. L'acide myristique est inhibiteur de l'isoenzyme de type II et l'acide laurique du type I et II [120].

### e) La phytothérapie

L'usage de la phytothérapie peut également être un allié utile dans la lutte contre la calvitie commune. En effet, certaines plantes possèdent des effets pouvant être bénéfiques sur le ralentissement de la chute par leurs composés phytochimiques qu'elles contiennent. En voici quelques exemples :

Plante	Drogue	Mécanisme d'action et phytochimie	Précaution d'emploi / Effets indésirables
Palmier de Floride – <i>Serenoa repens</i>	Fruits	Inhibiteur compétitif de la 5 $\alpha$ -réductase de type I et II par l'action de phytostérols ( $\beta$ -sitostérol, campestérol) et de l'acide laurique	Déconseillé avec la prise concomitante d'anticoagulants, chez la femme enceinte et allaitante
Prunier d'Afrique – <i>Pygeum africanum</i>	Ecorce	Inhibition partielle de la 5 $\alpha$ -réductase et de l'aromatase par l'action de phytostérols ( $\beta$ -sitostérol, campestrol)	Risques de troubles digestifs, déconseillé chez la femme enceinte et allaitante
Courge – <i>Cucurbita pepo L.</i>	Graine	Action anti-inflammatoire, activité antiandrogénique, inhibition de la 5 $\alpha$ -réductase de type I et II par la présence d'acides gras (acide oléique, linoléique, myristique...) et de phytostérols (campestérol et stigmastérol)	Risques de troubles digestifs, déconseillé en cas de grossesse.
Cheveu de Vénus ou capillaire de Montpellier – <i>Adiantum capillus-veneris L.</i>	Parties aériennes	Activités anti-androgénique (triterpénoïdes) et anti-oxydante (flavonoïdes : quercétine et kaempférol)	Inconnu à ce jour
Grande ortie – <i>Urtica dioïca L.</i>	Parties aériennes et racine	Activité sur la 5 $\alpha$ -réductase de type I et II par l'action de flavonoïdes (quercétine et kaempférol dans les parties aériennes) et de phytostérols ( $\beta$ -sitostérol, campestrol au niveau racinaire)	Risque rare de prurit, œdèmes, contre indiqué chez la femme enceinte (risque abortif) et chez les enfants de moins de 12 ans
Thé vert – <i>Camellia sinensis L.</i>	Feuille	Action inhibitrice de la 5 $\alpha$ -réductase de type I par la présence de	Rares atteintes hépatiques

		polyphénols (gallate d'épigallocatechine) et propriétés anti-inflammatoires. Contient de la vitamine C et des vitamines du groupe B.	
Gingko – <i>Gingko biloba L.</i>	Feuilles	Améliore la circulation sanguine du cuir chevelu par la présence de flavonoïdes (kaempférol, quercétol) et de ginkgolides	Risques de saignements, troubles digestifs. Interactions possibles avec les anti-épileptiques, anticoagulants et antiplaquettaire, le dabigatran, la nifédipine et l'efavirenz. Contre-indiqué en cas de grossesse et d'allaitement.
Myrtille – <i>Vaccinium myrtillus L.</i>	Fruit	Améliore la circulation sanguine par la présence d'anthocyanosides aux propriétés anti-oedémateuses, vasoprotectrices et stimulent la prostacycline PGI <sub>2</sub> (vasodilatatrice)	Non recommandé chez la femme enceinte ou allaitante
Scutellaire de Baïkal – <i>Scutellaria baicalensis</i>	Racine	Contient des flavonoïdes (baicaline) ainsi que des phytostérols ( $\beta$ -sitostérol et stigmastérol) aux propriétés anti-androgéniques et améliorent la prolifération des cellules de la papille dermique	Rares cas d'hépatotoxicité
Prêle des champs – <i>Equisetum arvense L.</i>	Tige	Action fortifiante du cheveu par la présence de silicium. Potentielle activité sur la 5 $\alpha$ -réductase par l'action de phytostérols (campestérol et $\beta$ -sitostérol) et de flavonoïdes (kaempférol, quercétine)	Risques de troubles gastro-intestinaux.

**Tableau 7 :** Les plantes potentiellement actives dans la prise en charge de l'alopecie androgénique.

Extrait de la thèse de Guzle Yusuf [120].

Les plantes représentent une source de molécules actives dont une grande partie restent encore à découvrir. Les études sur la phytothérapie doivent être encouragées car il existe un grand potentiel de thérapies à développer dans la prise en charge de l'alopecie androgénique tout en ayant des effets indésirables limités.

## **B. L'utilisation de produits topiques**

### **a) Les shampoings**

Beaucoup de shampoings qualifiés « d'antichute » ou « stimulant la pousse des cheveux » sont aujourd'hui commercialisés et bon nombre d'entre eux apparaissent dans les rayons des pharmacies et des parapharmacies. Néanmoins leur réelle efficacité pour freiner la chute ou pour favoriser la pousse est controversée. En effet, lors d'une douche, le temps de pose est généralement trop court afin d'obtenir un bénéfice suffisant sur le cuir chevelu. Ils contiennent, pour la majorité, des détergents qui sont souvent source d'irritations. La pose trop longue d'un shampoing peut également stimuler de manière excessive les glandes sébacées, qui peuvent alors graisser plus facilement le cuir chevelu. C'est pourquoi il est recommandé d'avoir recours à un shampoing à une fréquence de deux fois par semaine. Le cas contraire, un shampoing spécialisé pour les lavages fréquents est nécessaire.

Néanmoins, leur utilisation procure un bienfait esthétique car ils apportent souvent du volume à la chevelure ainsi que de l'éclat. L'application même du shampoing, en effectuant un massage délicat du bout des doigts sur le cuir chevelu, peut également être bénéfique car cela permet d'augmenter la circulation sanguine. De plus, le lavage permet d'enlever l'excès de sébum ainsi que les polluants qui s'y accumulent, qui alourdissent et asphyxient la tige capillaire. Après le séchage, il en résulte un apport de volume ainsi qu'un gain de couverture à la chevelure, pouvant ainsi masquer les zones de déficit capillaire [2].

Bien souvent, les laboratoires qui commercialisent des shampoings « antichute », prônent des allégations qui ne sont prouvées que par des essais privés sur de petites cohortes et non-standardisés, ou par des questionnaires de satisfaction [120]. Si l'efficacité réelle ne semble pas prouvée, l'impact psychologique que peut conférer de tels produits est à prendre en considération pour le bien-être des patients.

### **b) Les lotions et sérums**

Les lotions et sérums sont généralement des produits hydro-alcooliques, pouvant être composés de principes actifs issus de la phytothérapie, de vitamines, de minéraux et d'oligo-éléments. Leur temps

de pose étant plus long que pour les shampoings, ils sont ainsi mieux adaptés en tant que soins traitants. L'application de ces derniers peut également se faire en s'accompagnant de légers massages qui permettent d'activer la microcirculation locale [17].

Comme les shampoings, les fabricants se basent sur des études internes, pouvant manquer de transparence et n'étant pas publiés dans la littérature scientifique. Cela ne témoigne pas nécessairement d'un manque d'efficacité, mais il est nécessaire de se rendre vigilant aux compositions utilisées ainsi qu'aux allégations mentionnées afin d'apporter un meilleur conseil. Il en va dans l'intérêt du patient de respecter au mieux la balance qualité/efficacité/prix [120].

### c) Les huiles essentielles

Connaissant un fort engouement depuis plus d'une dizaine d'années, les huiles essentielles font aujourd'hui partie de notre environnement. Elles sont le plus souvent utilisées pour prévenir et guérir les maux saisonniers ou du quotidien. Etant donné leurs propriétés antiseptique, assainissante et équilibrante, l'utilisation cutanée en fait ainsi la voie la plus sûre d'utilisation des huiles essentielles, bien qu'elles doivent être le plus souvent diluées à l'aide d'une huile végétale et utilisées chez les personnes de plus de 6 ans. Lipophiles, elles passent la barrière cutanée et se retrouvent facilement dans la circulation sanguine. Elles contiennent également de nombreuses molécules très concentrées, et doivent donc être utilisées avec précaution. Certaines d'entre elles ont été identifiées comme ayant un effet sur le cuir chevelu, notamment en tonifiant et en stimulant la croissance des cheveux [132]. Ci-dessous figure une liste d'huiles essentielles souvent retrouvées dans la littérature, ayant un bénéfice sur la santé capillaire :

- Bay Saint Thomas – *Pimenta racemosa* : son huile essentielle, composée de myrcène (monoterpène) est utilisée traditionnellement contre la chute capillaire. Elle possède une action stimulante sur la pousse des cheveux et a des propriétés assainissantes pour le cuir chevelu [133].
- Camomille romaine – *Chamaemelum nobile* : composée d'angélates, a des propriétés apaisantes, calme les démangeaisons au niveau du cuir chevelu [132].
- Citron – *Citrus limon* : composée majoritairement de limonène (75%), rééquilibre le cuir chevelu, notamment en cas de cuir chevelu gras, améliore également le flux sanguin.
- Cyprès – *Cupressus sempervirens* : riche en monoterpènes ( $\alpha$  et  $\beta$ -pinène), utilisé pour rééquilibrer le cuir chevelu hyperséborrhéique.
- Géranium – *Pelargonium graveolens* : son huile essentielle est composée de monoterpénols (géraniol), et s'utilise pour fortifier les cheveux cassants et secs et traite les états pelliculaires.

- Gingembre – *Zingiber officinalis* : riche en zingibérine (carbure sesquiterpénique), son huile essentielle améliore la circulation sanguine au niveau du cuir chevelu et stimule ainsi la pousse du cheveu [134].
- Laurier noble – *Laurus nobilis* : composée de monoterpènes ( $\alpha$  et  $\beta$ -pinène) de 1,8 cinéole et de caryophyllène, son huile sert de tonique capillaire et prévient la chute de cheveux [132].
- Lavande vraie – *Lavandula officinalis* : contient du linalol, est employée contre les états hyperséborrhéiques et améliore l’aspect des cheveux ternes. Antiprurigineuse, son huile essentielle rééquilibre le cuir chevelu en agissant contre le développement de champignons favorisant la chute de cheveux.
- Romarin – *Rosmarinus officinalis* : l’huile essentielle se compose de 1,8 cinéole et de camphre ou bornéone. Elle tonifie et stimule de cuir chevelu et améliore la perfusion microcapillaire [135]. L’huile essentielle de romarin est reconnue comme favorisant la pousse des cheveux. Une étude compare son utilisation au minoxidil à 2%, il en résulte que les deux groupes de patients ont connu une augmentation significative et similaire du nombre de cheveux au bout de 6 mois d’application [136].
- Tea tree – *Melaleuca alternifolia* : composée en majorité de terpinènes, son huile essentielle s’utilise contre les états pelliculaires et a un effet tonifiant du cuir chevelu [132].
- Ylang-ylang – *Cananga odorata* : son huile essentielle se compose de  $\beta$ -caryophyllène (16%), et de  $\alpha$ -farnésène, s’utilise en soins capillaires pour les cheveux ternes, dévitalisés et secs.

#### **d) Les huiles végétales**

Certaines huiles végétales sont également connues pour limiter la chute de cheveux, voire de stimuler la pousse. Elles peuvent être utilisées pures, à appliquer en masque directement sur le cuir chevelu, mais peuvent également être associées à des huiles essentielles, afin d’agir de manière synergique. Les huiles végétales les plus fréquemment citées dans la lutte contre l’AAG sont les suivantes :

- L’huile d’argan – *Argania spinosa* : huile nutritive et fortifiante pour la fibre capillaire, stimule la pousse [137].
- L’huile d’avocat – *Persea gratissima* : Stimule la pousse des cheveux, nourrit les cheveux secs [138].
- L’huile de coco – *Cocos nucifera* : Nourrit et hydrate la fibre capillaire, favorise la pousse des cheveux [139].
- L’huile de jojoba – *Simmondsia chinensis* : Régule la production de sébum, rééquilibre et nourrit le cuir chevelu [137].



- L'huile de moutarde – *Brassica nigra* : Possède une action tonifiante au niveau du cuir chevelu, nourrit la fibre capillaire. Est légèrement chauffante et stimule la pousse des cheveux [140].
- L'huile d'olive – *Olea europaea* : Apaise le cuir chevelu, possède des propriétés antifongiques et antibactériennes. Nourrit et renforce le cheveu, favorise la microcirculation et est riche en antioxydant, lutte ainsi contre le vieillissement cutané [17].
- L'huile de ricin – *Ricinus communis* : Rôle connu pour favoriser la croissance des cheveux, les nourrit et les fortifie [141].

### C. Conseils hygiéno-diététiques

Pour éviter toute chute de cheveux, il est avant tout nécessaire d'avoir une alimentation équilibrée. Un apport suffisant de protéines, de fer, de magnésium, de zinc et de calcium, sans excès est recommandé. L'apport d'acides aminés soufrés, que l'on retrouve dans les viandes et poissons, le jaune d'œuf, participent à la synthèse de kératine, protéine qui forme le cheveu. Les acides gras essentiels et certaines vitamines (développées précédemment) sont également indispensables à la bonne santé du cuir chevelu [129].

Ci-dessous, quelques conseils pour un bon entretien des cheveux :

- ✓ Au quotidien, il est recommandé d'utiliser un shampoing doux, en faible quantité, deux fois par semaine. Les shampoings pour bébé peuvent graisser davantage les cheveux.
- ✓ Le rinçage à l'eau tiède doit être plus long que le temps de pose du shampoing.
- ✓ Laisser sécher les cheveux naturellement, ou avec un sèche-cheveux où l'air est à peine tiède. Eviter les fers à friser ou à défriser, les bigoudis chauffants, les brushings [129]. Tout apport de chaleur excessive peut être un facteur aggravant l'alopécie. L'évaporation trop rapide d'eau au sein de la tige capillaire induit une casse plus facile [2].
- ✓ Le brossage doit être réalisé à l'aide d'une brosse souple, en évitant que la traction de brossage ne soit transmise à la base de la chevelure [129].
- ✓ Les coiffures qui tirent sur le follicule pileux doivent être limitées (nattes, chignons...), ces dernières affectent la circulation sanguine au niveau des racines pouvant entraîner une alopécie de traction.
- ✓ Les permanentes, les défrisages ou certaines colorations peuvent être source de chutes importantes.
- ✓ Protéger les cheveux du soleil car provoque un vieillissement prématuré du cuir chevelu.
- ✓ Limiter le tabac, l'alcool et traiter les états pelliculaires car ils peuvent entraîner les chutes [2].

## Conclusion

L'alopecie androgenique est une pathologie complexe à laquelle l'Homme a depuis toujours essayé de trouver un remède. En effet, l'apparence joue un rôle clé notamment dans l'élargissement des relations sociales. Les récentes découvertes sur les mécanismes impliqués dans l'apparition de la calvitie ont su apporter un premier lot de réponses, mais ce n'est qu'une étape pour le développement de traitements efficaces pour la prise en charge de cette affection.

Le pharmacien possède aujourd'hui un éventail de choix à sa disposition et doit être en mesure de s'y retrouver dans une offre thérapeutique large et diversifiée. Il doit être capable de prendre en charge un patient en estimant la thérapie la plus adaptée pour ce dernier. Parmi les nombreux traitements dont il dispose, il doit s'assurer qu'il fournisse à son patient une solution efficace et sûre. En fonction de ses demandes, de l'observance, du sexe et de son âge, différents traitements peuvent être conseillés.

Le minoxidil, souvent retrouvé en lotions à 2 ou à 5%, est l'un des traitements de premier choix pour son efficacité et sa sécurité malgré une fréquence d'administration élevée pour un effet visible qu'à partir de 3 mois. De plus, l'arrêt du traitement conduit à un retour à l'état initial.

Les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase, représentés par le finastéride et le dutastéride, font également partie des traitements médicamenteux les plus employés. Leur utilisation per os permet une meilleure observance, mais les effets secondaires peuvent impacter la qualité de vie du patient ce qui en fait un choix de plus en plus controversé. De plus, tout comme le minoxidil, l'arrêt du traitement provoque le retour à l'état alopecique d'origine.

Dans la prise en charge de l'alopecie androgenique féminine, l'efficacité de la spironolactone, hors AMM, ainsi que sa bonne tolérance sont à l'origine d'une utilisation de plus en plus importante en France. Toutefois un bon suivi est nécessaire afin de limiter les effets secondaires qui peuvent lui être associés. La prise des pilules contraceptives de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération peut également favoriser la pousse des cheveux, possédant une action anti-androgenique.

Si certains patients souhaitent des traitements moins invasifs, des dispositifs ont été développés utilisant la luminothérapie à base de lasers de bas niveau ou encore des LEDs. Outre Atlantique, ils ont prouvé leur efficacité tout en étant reconnues par la FDA.

Ils peuvent également se tourner vers l'utilisation de compléments alimentaires. En effet, de nombreux complexes voient le jour combinant vitamines, oligoéléments, acides aminés et phytothérapie. Certaines huiles essentielles et végétales utilisées pures ou intégrées dans des lotions ou encore des shampoings sont également connues pour favoriser la pousse des cheveux. C'est pourquoi un bon nombre de produits sont retrouvés dans les pharmacies d'officines.

Par ailleurs, des traitements en devenir font l'objet de nombreuses recherches, c'est le cas du plasma riche en plaquettes ou des thérapies utilisant des cellules souches qui promettent d'aboutir à la croissance folliculaire et à la régénération fonctionnelle des follicules pileux. En outre, l'utilisation de produits déjà soumis à une AMM tels que les analogues des prostaglandines (latanoprost, bimatoprost...), ou encore le kétoconazole ont par ailleurs amenés à une utilisation détournée pour traiter la calvitie.

Toutes ces avancées, sont souvent présentées comme sûres et efficaces afin d'augmenter la densité et l'épaisseur des cheveux, mais davantage d'études doivent encore être menées afin de s'assurer d'une bonne efficacité tout en ayant un profil de sécurité optimal, avant de pouvoir être ajoutées à l'arsenal thérapeutique actuel.

Enfin, les greffes capillaires restent à ce jour les moyens les plus efficaces pour améliorer l'état esthétique d'un patient souffrant de calvitie. Les méthodes chirurgicales ayant évoluées, le recours à ces greffes se démocratisent malgré un coût qui reste élevé. Les cheveux greffés étant naturellement résistants à l'influence des androgènes, le patient gardera une chevelure avec un aspect naturel. Comme toutes chirurgies, des complications peuvent survenir, c'est pourquoi il est important de bien se renseigner et de trouver un professionnel de santé compétent.

Le pharmacien a aujourd'hui un rôle important à jouer, il est souvent le premier professionnel de santé auquel un patient atteint d'alopecie s'adresse. Il doit donc être en mesure d'évaluer l'intensité de la chute capillaire ainsi que sa cause afin de l'orienter vers la solution qui lui semble la meilleure au sein de l'offre thérapeutique important dont il dispose tout en l'informant des limites existantes.

## Bibliographie

- [1] I. G. Motofei *et al.*, « Finasteride and androgenic alopecia; from therapeutic options to medical implications », *Journal of Dermatological Treatment*, vol. 31, n° 4, p. 415-421, mai 2020, doi: 10.1080/09546634.2019.1595507.
- [2] Dermato-Info, « l'alopecie », *dermato-info.fr*. Consulté le: 6 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/la-peau-des-seniors/l%E2%80%99alop%C3%A9cie>
- [3] « Échelle de Norwood Hamilton : les 7 étapes de l'alopecie du Vertex ». Consulté le: 6 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://journees-prevention-santepublique.fr/maladie/calvitie/echelle-norwood-hamilton-7-etapes-alopecie/>
- [4] « Fig. 11.1: Norwood-Hamilton scale. The following categories are defined... », ResearchGate. Consulté le: 6 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Norwood-Hamilton-scale-The-following-categories-are-defined-as-follows-Type-I-no\\_fig1\\_264238232](https://www.researchgate.net/figure/Norwood-Hamilton-scale-The-following-categories-are-defined-as-follows-Type-I-no_fig1_264238232)
- [5] O. T. Norwood, « Male pattern baldness: classification and incidence », *South Med J*, vol. 68, n° 11, p. 1359-1365, nov. 1975, doi: 10.1097/00007611-197511000-00009.
- [6] W. s. Lee *et al.*, « Guidelines for management of androgenetic alopecia based on BASP classification—the Asian consensus committee guideline », *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 27, n° 8, p. 1026-1034, 2013, doi: 10.1111/jdv.12034.
- [7] « Tout savoir sur le Cuir Chevelu : définition et composition », Liperol. Consulté le: 10 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.liperol.fr/le-cuir-chevelu/>
- [8] B. Dréno, « Anatomie, immunologie de la peau et de ses annexes », *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, vol. 135, p. 149-152, févr. 2008, doi: 10.1016/S0151-9638(08)70070-X.
- [9] C. Prost-Squarcioni, « Histologie de la peau et des follicules pileux », *Med Sci (Paris)*, vol. 22, n° 2, Art. n° 2, févr. 2006, doi: 10.1051/medsci/2006222131.
- [10] « Figure 5 : Schéma des quatre populations cellulaires composant... », ResearchGate. Consulté le: 3 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Schema-des-quatre-populations-cellulaires-composant-lepiderme-viable\\_fig2\\_329207995](https://www.researchgate.net/figure/Schema-des-quatre-populations-cellulaires-composant-lepiderme-viable_fig2_329207995)
- [11] « Figure 18. Représentation schématique des différentes couches de la... », ResearchGate. Consulté le: 3 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-des-differentes-couches-de-la-peau-avec-lepiderme-en-surface\\_fig8\\_331728149](https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-des-differentes-couches-de-la-peau-avec-lepiderme-en-surface_fig8_331728149)
- [12] O. Charabot, « L'importance du cuir chevelu dans les états séborrhéiques », Université d'Aix-Marseille, 2023.

- [13] U. F. O. Themes, « 16: Chirurgie réparatrice des pertes de substance du cuir chevelu | Medicine Key ». Consulté le: 10 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://clemedicine.com/16-chirurgie-reparatrice-des-pertes-de-substance-du-cuir-chevelu/>
- [14] Dr. Ismail Zine-Eddine, « Anatomie Chirurgicale du Scalp », Faculté de médecine de Marrakech, p. 10, mai 2021.
- [15] J. L. Martel, J. H. Miao, et T. Badri, « Anatomy, Hair Follicle », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Consulté le: 16 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470321/>
- [16] J. Ernoult, « Mesure de la production sébacée chez le chien : comparaison de deux méthodes. », Université de Toulouse, p. 19, oct. 2021.
- [17] M. Krenc, « L'alopécie androgénétique masculine: revue des connaissances actuelles et impact socio-psychologique », *Université de Lorraine*, p. 38, 112, 116, 118, 121, 132, juill. 2018.
- [18] « Cycle et origine de la perte des cheveux », Nicolas COSTA. Consulté le: 11 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.medecine-esthetique-costa.com/micro-greffe/cycle-et-origine-de-la-perte-des-cheveux/>
- [19] « follicule pilo-sébacé – Recherche Google ». Consulté le: 3 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?sca\\_esv=595369570&rlz=1C1VDKB\\_frFR929FR929&sxsrf=A M9HkKmGjaUTYsJhNIJentAaNIBqjCZbOA:1704302532843&q=follicule+pilo-s%C3%A9bac%C3%A9&tbm=isch&source=lnms&sa=X&ved=2ahUKEwi167zY3cGDAxVYUaQEHRtJBP8Q0pQJegQIDBAB&biw=1536&bih=695&dpr=1.25#imgrc=PHPV0ZlpSFI5mM](https://www.google.com/search?sca_esv=595369570&rlz=1C1VDKB_frFR929FR929&sxsrf=A M9HkKmGjaUTYsJhNIJentAaNIBqjCZbOA:1704302532843&q=follicule+pilo-s%C3%A9bac%C3%A9&tbm=isch&source=lnms&sa=X&ved=2ahUKEwi167zY3cGDAxVYUaQEHRtJBP8Q0pQJegQIDBAB&biw=1536&bih=695&dpr=1.25#imgrc=PHPV0ZlpSFI5mM)
- [20] L. Kreplak, C. Mérigoux, F. Briki, D. Flot, et J. Doucet, « Investigation of human hair cuticle structure by microdiffraction: direct observation of cell membrane complex swelling », *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology*, vol. 1547, n° 2, p. 268-274, juin 2001, doi: 10.1016/S0167-4838(01)00195-9.
- [21] S. L. Koch, S. R. Tridico, B. A. Bernard, M. D. Shriver, et N. G. Jablonski, « The biology of human hair: A multidisciplinary review », *Am J Hum Biol*, vol. 32, n° 2, p. e23316, mars 2020, doi: 10.1002/ajhb.23316.
- [22] « Keratin-associated protein (IPR002494) - InterPro entry - InterPro ». Consulté le: 4 janvier 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ebi.ac.uk/interpro/entry/InterPro/IPR002494/>
- [23] « Dossier SagaScience - Chimie et Beauté ». Consulté le: 31 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/cheveux/keratine.html>
- [24] « Kératine Cheveux - Centre Clauderer | Homme & Femme ». Consulté le: 31 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.centre-clauderer.com/articles/qu-est-ce-que-la-keratine-cheveu/>

- [25] « Description structurale et fonctionnelle des protéines ». Consulté le: 13 décembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cours-medecine.info/medecine/biochimie/description-structurale-fonctionnelle-proteines.html>
- [26] F. Lolli *et al.*, « Androgenetic alopecia: a review », *Endocrine*, vol. 57, n° 1, p. 9-17, juill. 2017, doi: 10.1007/s12020-017-1280-y.
- [27] K. S. Houshyar *et al.*, « Molecular Mechanisms of Hair Growth and Regeneration: Current Understanding and Novel Paradigms », *Dermatology*, vol. 236, n° 4, p. 271-280, 2020, doi: 10.1159/000506155.
- [28] J.-L. Plouhinec et V. Taelman, « Les contes de la voie Wnt - Comment GSK3 fut enfermée dans les endosomes multivésiculaires », *Med Sci (Paris)*, vol. 27, n° 12, Art. n° 12, déc. 2011, doi: 10.1051/medsci/20112712007.
- [29] D. W. Shin, « The Molecular Mechanism of Natural Products Activating Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Pathway for Improving Hair Loss », *Life*, vol. 12, n° 11, Art. n° 11, nov. 2022, doi: 10.3390/life12111856.
- [30] T. X et C. Pa, « Keratin 17 modulates hair follicle cycling in a TNF $\alpha$ -dependent fashion », *Genes & development*, vol. 20, n° 10, mai 2006, doi: 10.1101/gad.1387406.
- [31] J. Zhao *et al.*, « Suppression of FGF5 and FGF18 Expression by Cholesterol-Modified siRNAs Promotes Hair Growth in Mice », *Frontiers in Pharmacology*, vol. 12, 2021, doi: 10.3389/fphar.2021.666860.
- [32] K. S. Stenn et R. Paus, « Controls of Hair Follicle Cycling », *Physiological Reviews*, vol. 81, n° 1, p. 449-494, janv. 2001, doi: 10.1152/physrev.2001.81.1.449.
- [33] « Molecular basis of androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla - ScienceDirect ». Consulté le: 19 octobre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0923181110003312>
- [34] L. Martinez-Jacobo, C. D. Villarreal-Villarreal, R. Ortiz-López, J. Ocampo-Candiani, et A. Rojas-Martínez, « Genetic and molecular aspects of androgenetic alopecia », *IJDVL*, vol. 84, p. 263, mai 2018, doi: 10.4103/ijdv.IJDVL\_262\_17.
- [35] A. Cwynar, D. Olszewska-Słonina, et R. Czajkowski, « Evaluation of selected parameters of oxidative stress in patients with androgenetic alopecia », *Postepy Dermatol Alergol*, vol. 38, n° 3, p. 528-529, juin 2021, doi: 10.5114/ada.2021.107941.
- [36] H. Shin *et al.*, « Induction of transforming growth factor-beta 1 by androgen is mediated by reactive oxygen species in hair follicle dermal papilla cells », *BMB Rep*, vol. 46, n° 9, p. 460-464, sept. 2013, doi: 10.5483/BMBRep.2013.46.9.228.
- [37] B. Prie, L. Iosif, I. Tivig, I. Stoian, et C. Giurcaneanu, « Oxidative stress in androgenetic alopecia », *J Med Life*, vol. 9, n° 1, p. 79-83, 2016.

- [38] N. Natarelli, N. Gahoonia, et R. K. Sivamani, « Integrative and Mechanistic Approach to the Hair Growth Cycle and Hair Loss », *Journal of Clinical Medicine*, vol. 12, n° 3, Art. n° 3, janv. 2023, doi: 10.3390/jcm12030893.
- [39] L. Asfour, W. Cranwell, et R. Sinclair, « Male Androgenetic Alopecia », in *Endotext*, K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, R. McLachlan, M. New, J. Purnell, R. Sahay, A. S. Shah, F. Singer, M. A. Sperling, C. A. Stratakis, D. L. Trencce, et D. P. Wilson, Éd., South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000. Consulté le: 30 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278957/>
- [40] D. Ioannides et E. Lazaridou, « Female Pattern Hair Loss », févr. 2015, doi: 10.1159/000369404.
- [41] M. E. Sawaya et V. H. Price, « Different Levels of 5 $\alpha$ -Reductase Type I and II, Aromatase, and Androgen Receptor in Hair Follicles of Women and Men with Androgenetic Alopecia », *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 109, n° 3, p. 296-300, sept. 1997, doi: 10.1111/1523-1747.ep12335779.
- [42] S. Georgala, A. C. Katoulis, C. Georgala, V. Moussatou, E. Bozi, et N. G. Stavrianeas, « Topical Estrogen Therapy for Androgenetic Alopecia in Menopausal Females », *Dermatology*, vol. 208, n° 2, p. 178-179, 2004, doi: 10.1159/000076497.
- [43] « Influence of estrogens on the androgen metabolism in different subunits of human hair follicles ». Consulté le: 30 novembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.alopezie.de/diskussion/forschung/posts/7756.html>
- [44] P. Suchonwanit, S. Thammarucha, et K. Leerunyakul, « Minoxidil and its use in hair disorders: a review », *Drug Des Devel Ther*, vol. 13, p. 2777-2786, août 2019, doi: 10.2147/DDDT.S214907.
- [45] A. K. Gupta, M. Talukder, M. Venkataraman, et M. A. Bamimore, « Minoxidil: a comprehensive review », *Journal of Dermatological Treatment*, vol. 33, n° 4, p. 1896-1906, mai 2022, doi: 10.1080/09546634.2021.1945527.
- [46] P. Patel, T. A. Nessel, et D. Kumar D, « Minoxidil », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Consulté le: 22 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482378/>
- [47] S. Lachgar, M. Charveron, Y. Gall, et J. L. Bonafe, « Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells », *Br J Dermatol*, vol. 138, n° 3, p. 407-411, mars 1998, doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02115.x.
- [48] « Résumé des caractéristiques du produit - MINOXIDIL COOPER 2 %, solution pour application cutanée en flacon - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 22 février 2024. [En

ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=60226897>

- [49] J. Rundegren, « A one-year observational study with minoxidil 5% solution in Germany: results of independent efficacy evaluation by physicians and patients 1 », *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 50, n° 3, p. P91, mars 2004, doi: 10.1016/j.jaad.2003.10.289.
- [50] M. S. Nestor, G. Ablon, A. Gade, H. Han, et D. L. Fischer, « Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics », *J Cosmet Dermatol*, vol. 20, n° 12, p. 3759-3781, déc. 2021, doi: 10.1111/jocd.14537.
- [51] E. A. Olsen *et al.*, « A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men », *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 47, n° 3, p. 377-385, sept. 2002, doi: 10.1067/mjd.2002.124088.
- [52] L. CRAT, « Minoxidil – Allaitement – Le CRAT ». Consulté le: 6 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/9323/>
- [53] M. Kaiser, R. Abdin, S. I. Gaumond, N. T. Issa, et J. J. Jimenez, « Treatment of Androgenetic Alopecia: Current Guidance and Unmet Needs », *Clin Cosmet Investig Dermatol*, vol. 16, p. 1387-1406, mai 2023, doi: 10.2147/CCID.S385861.
- [54] A. Rossi, C. Cantisani, M. Scarnò, A. Trucchia, M. C. Fortuna, et S. Calvieri, « Finasteride, 1 mg daily administration on male androgenetic alopecia in different age groups: 10-year follow-up », *Dermatol Ther*, vol. 24, n° 4, p. 455-461, 2011, doi: 10.1111/j.1529-8019.2011.01441.x.
- [55] D. Van Neste *et al.*, « Finasteride increases anagen hair in men with androgenetic alopecia », *Br J Dermatol*, vol. 143, n° 4, p. 804-810, oct. 2000, doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03780.x.
- [56] E. Arca, G. Açikgöz, H. B. Taştan, O. Köse, et Z. Kurumlu, « An open, randomized, comparative study of oral finasteride and 5% topical minoxidil in male androgenetic alopecia », *Dermatology*, vol. 209, n° 2, p. 117-125, 2004, doi: 10.1159/000079595.
- [57] A. K. Gupta, M. Venkataraman, M. Talukder, et M. A. Bamimore, « Finasteride for hair loss: a review », *Journal of Dermatological Treatment*, vol. 33, n° 4, p. 1938-1946, mai 2022, doi: 10.1080/09546634.2021.1959506.
- [58] « FINASTERIDE ARL 1MG CPR - Monographie spécialité ». Consulté le: 20 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=35529&popup=1&imprimer=2&info\[\]=COMPO&info\[\]=CLASS&info\[\]=GENE&info\[\]=CHOIX&info\[\]=ADMIN&info\[\]=CONSV&info\[\]=INDIC&info\[\]=NON\\_INDIC&info\[\]=POSO&info\[\]=C\\_INDIC&info\[\]=PRE\\_C\\_EMP&info\[\]=N\\_C\\_INDIC&info\[\]=INTER&info\[\]=GROSSESSE&info\[\]=CONDUITE&info\[\]=EFFET](https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=35529&popup=1&imprimer=2&info[]=COMPO&info[]=CLASS&info[]=GENE&info[]=CHOIX&info[]=ADMIN&info[]=CONSV&info[]=INDIC&info[]=NON_INDIC&info[]=POSO&info[]=C_INDIC&info[]=PRE_C_EMP&info[]=N_C_INDIC&info[]=INTER&info[]=GROSSESSE&info[]=CONDUITE&info[]=EFFET)



- [59] L. CRAT, « Finastéride – Exposition paternelle – Le CRAT ». Consulté le: 20 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/12188/>
- [60] R. Hu *et al.*, « Combined treatment with oral finasteride and topical minoxidil in male androgenetic alopecia: a randomized and comparative study in Chinese patients: Efficacy of finasterid & minoxidil in Chinese AGA », *Dermatologic Therapy*, vol. 28, n° 5, p. 303-308, sept. 2015, doi: 10.1111/dth.12246.
- [61] B. M. Piraccini *et al.*, « Efficacy and safety of topical finasteride spray solution for male androgenetic alopecia: a phase III, randomized, controlled clinical trial », *J Eur Acad Dermatol Venereol*, vol. 36, n° 2, p. 286-294, févr. 2022, doi: 10.1111/jdv.17738.
- [62] I. Paris, « Finastéride : différentes utilisations et contraintes réglementaires », Université Caen Normandie, 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04197714/document>
- [63] S. J. S. Shanshanwal et R. S. Dhurat, « Superiority of dutasteride over finasteride in hair regrowth and reversal of miniaturization in men with androgenetic alopecia: A randomized controlled open-label, evaluator-blinded study », *IJDVL*, vol. 83, p. 47, janv. 2017, doi: 10.4103/0378-6323.188652.
- [64] W. Gubelin Harcha *et al.*, « A randomized, active- and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia », *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 70, n° 3, p. 489-498.e3, mars 2014, doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.049.
- [65] R. M. Fertig, A. C. Gamret, E. Darwin, et S. Gaudi, « Sexual side effects of 5- $\alpha$ -reductase inhibitors finasteride and dutasteride: A comprehensive review », *Dermatology Online Journal*, vol. 23, n° 11, 2017, doi: 10.5070/D32311037240.
- [66] « Résumé des caractéristiques du produit - DUTASTERIDE SANDOZ 0,5 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments ». Consulté le: 4 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62025626&typedoc=R>
- [67] « Sobhy: Evaluation of the effect of injection of dutasteri... - Google Scholar ». Consulté le: 12 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?journal=Our+Dermatol+Online&title=Evaluation+of+the+effect+of+injection+of+dutasteride+as+mesotherapeutic+tool+in+treatment+of+androgenetic+alopecia+in+males&author=N+Sobhy&author=H+Aly&author=A+El+Shafee&author=M+El+Deeb&volume=4&publication\\_year=2013&pages=40-5&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Our+Dermatol+Online&title=Evaluation+of+the+effect+of+injection+of+dutasteride+as+mesotherapeutic+tool+in+treatment+of+androgenetic+alopecia+in+males&author=N+Sobhy&author=H+Aly&author=A+El+Shafee&author=M+El+Deeb&volume=4&publication_year=2013&pages=40-5&)
- [68] N. Moftah *et al.*, « Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastuctural evaluation », *Journal of the*

*European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 27, n° 6, p. 686-693, 2013, doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04535.x.

- [69] D. Saceda-Corralo, A. R. Rodrigues-Barata, S. Vañó-Galván, et P. Jaén-Olasolo, « Mesotherapy with Dutasteride in the Treatment of Androgenetic Alopecia », *Int J Trichology*, vol. 9, n° 3, p. 143-145, 2017, doi: 10.4103/ijt.ijt\_73\_16.
- [70] « Évaluation des risques liés aux pratiques de mésothérapie à visée esthétique - Rapport d'évaluation », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 12 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1522566/fr/evaluation-des-risques-lies-aux-pratiques-de-mesotherapie-a-visee-esthetique-rapport-d-evaluation](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1522566/fr/evaluation-des-risques-lies-aux-pratiques-de-mesotherapie-a-visee-esthetique-rapport-d-evaluation)
- [71] M. Aleissa, « The Efficacy and Safety of Oral Spironolactone in the Treatment of Female Pattern Hair Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Cureus*, vol. 15, n° 8, p. e43559, doi: 10.7759/cureus.43559.
- [72] « Spironolactone : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 13 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/spironolactone-3332.html>
- [73] E. J. van Zuuren, Z. Fedorowicz, et J. Schoones, « Interventions for female pattern hair loss », *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2016, n° 5, p. CD007628, mai 2016, doi: 10.1002/14651858.CD007628.pub4.
- [74] E. Broux, D. Dewailly, et S. Catteau-Jonard, « La spironolactone en relais de l'acétate de cyprotérone dans l'hyperandrogénie féminine », *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, vol. 48, n° 2, p. 181-186, févr. 2020, doi: 10.1016/j.gofs.2020.01.001.
- [75] Q. Q. Dinh et R. Sinclair, « Female pattern hair loss: Current treatment concepts », *Clin Interv Aging*, vol. 2, n° 2, p. 189-199, juin 2007.
- [76] L. CRAT, « Spironolactone – Grossesse – Le CRAT ». Consulté le: 17 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/11555/>
- [77] L. CRAT, « Spironolactone – Allaitement – Le CRAT ». Consulté le: 17 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/11556/>
- [78] K. Desai, B. Almeida, et M. Miteva, « Understanding Hormonal Therapies: Overview for the Dermatologist Focused on Hair », *Dermatology*, vol. 237, n° 5, p. 786-791, janv. 2021, doi: 10.1159/000512888.
- [79] N. M. Williams, M. Randolph, A. Rajabi-Estarabadi, J. Keri, et A. Tosti, « Hormonal Contraceptives and Dermatology », *Am J Clin Dermatol*, vol. 22, n° 1, p. 69-80, janv. 2021, doi: 10.1007/s40257-020-00557-5.
- [80] « Chute de cheveux chez la femme : quels traitements ? », *Dermatologie Pratique*. Consulté le: 18 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.dermatologie-pratique.com/journal/article/chute-de-cheveux-chez-la-femme-quels-traitements>

- [81] « Quand et comment explorer une alopécie androgénique ? », *Dermatologie Pratique*. Consulté le: 24 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.dermatologie-pratique.com/journal/article/009409-quand-comment-explorer-alopecie-androgenique>
- [82] A. Garg et S. Garg, « Overview of Follicular Extraction », *Indian J Plast Surg*, vol. 54, n° 4, p. 456-462, déc. 2021, doi: 10.1055/s-0041-1739244.
- [83] « Greffe de cheveux, éviter les échecs et ratages ». Consulté le: 25 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.micro-greffes-cheveux.com/greffe-capillaire/echec.htm>
- [84] P. Bouhanna, « Chirurgie du cuir chevelu par microgreffes », *Cosmétologie Dermatol. Esthét.*, 2013.
- [85] « Techniques de Greffe de Cheveux | Maral Hair ». Consulté le: 27 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.maralhairclinic.com/fr/techniques/>
- [86] « Microgreffes de cheveux : les complications », *Dermatologie Pratique*. Consulté le: 27 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.dermatologie-pratique.com/journal/article/0014524-microgreffes-de-cheveux-les-complications>
- [87] « Microgreffes de cheveux et de poils chez la femme », *Dermatologie Pratique*. Consulté le: 27 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.dermatologie-pratique.com/journal/article/microgreffes-de-cheveux-et-de-poils-chez-la-femme>
- [88] P. Avci, G. K. Gupta, J. Clark, N. Wikonkal, et M. R. Hamblin, « Low-Level Laser (Light) Therapy (LLLT) for Treatment of Hair Loss », *Lasers Surg Med*, vol. 46, n° 2, p. 144-151, févr. 2014, doi: 10.1002/lsm.22170.
- [89] E. Sorbellini, M. Rucco, et F. Rinaldi, « Photodynamic and photobiological effects of light-emitting diode (LED) therapy in dermatological disease: an update », *Lasers Med Sci*, vol. 33, n° 7, p. 1431-1439, 2018, doi: 10.1007/s10103-018-2584-8.
- [90] M. Leavitt, G. Charles, E. Heyman, et D. Michaels, « HairMax LaserComb laser phototherapy device in the treatment of male androgenetic alopecia: A randomized, double-blind, sham device-controlled, multicentre trial », *Clin Drug Investig*, vol. 29, n° 5, p. 283-292, 2009, doi: 10.2165/00044011-200929050-00001.
- [91] « HairMax Laser Hair Growth Devices to Reverse Hair ». Consulté le: 28 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: [https://hairmaxfrance.com/?utm\\_source=Hairmax.com\\_USA](https://hairmaxfrance.com/?utm_source=Hairmax.com_USA)
- [92] E. M. Dodd, M. A. Winter, M. K. Hordinsky, N. S. Sadick, et R. S. Farah, « Photobiomodulation therapy for androgenetic alopecia: A clinician's guide to home-use devices cleared by the Federal Drug Administration », *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, vol. 20, n° 3, p. 159-167, avr. 2018, doi: 10.1080/14764172.2017.1383613.

- [93] J. R. Jagdeo, L. E. Adams, N. I. Brody, et D. M. Siegel, « Transcranial Red and Near Infrared Light Transmission in a Cadaveric Model », *PLoS One*, vol. 7, n° 10, p. e47460, oct. 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0047460.
- [94] « Luminothérapie LED : Alopécie et Qualité des Cheveux à Toulouse ». Consulté le: 2 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.luqueetruizesthetique.fr/medecine-esthetique-cheveux-toulouse/luminotherapie-cheveux-toulouse.html>
- [95] R. L. Girijala, R. R. Riahi, et P. R. Cohen, « Platelet-rich plasma for androgenic alopecia treatment: A comprehensive review », *Dermatol Online J*, vol. 24, n° 7, p. 13030/qt8s43026c, juill. 2018.
- [96] P. Gentile et S. Garcovich, « Systematic Review of Platelet-Rich Plasma Use in Androgenetic Alopecia Compared with Minoxidil®, Finasteride®, and Adult Stem Cell-Based Therapy », *Int J Mol Sci*, vol. 21, n° 8, p. 2702, avr. 2020, doi: 10.3390/ijms21082702.
- [97] A. K. Gupta *et al.*, « Platelet-Rich Plasma as a Treatment for Androgenetic Alopecia », *Dermatol Surg*, vol. 45, n° 10, p. 1262-1273, oct. 2019, doi: 10.1097/DSS.0000000000001894.
- [98] A. G. Evans *et al.*, « Platelet-rich plasma as a therapy for androgenic alopecia: a systematic review and meta-analysis », *J Dermatolog Treat*, vol. 33, n° 1, p. 498-511, févr. 2022, doi: 10.1080/09546634.2020.1770171.
- [99] A. Sharma, K. Chouhan, S. Bhatia, et S. Dashore, « Platelet-Rich Plasma in Androgenetic Alopecia », *Indian Dermatol Online J*, vol. 12, n° Suppl 1, p. S31-S40, nov. 2021, doi: 10.4103/idoj.idoj\_328\_21.
- [100] K. Krefft-Trzcieniecka, Z. Piętowska, D. Nowicka, et J. C. Szepietowski, « Human Stem Cell Use in Androgenetic Alopecia: A Systematic Review », *Cells*, vol. 12, n° 6, p. 951, mars 2023, doi: 10.3390/cells12060951.
- [101] P. Gentile, M. G. Scioli, A. Bielli, A. Orlandi, et V. Cervelli, « Stem cells from human hair follicles: first mechanical isolation for immediate autologous clinical use in androgenetic alopecia and hair loss », *Stem Cell Investig*, vol. 4, p. 58, juin 2017, doi: 10.21037/sci.2017.06.04.
- [102] P. Gentile, M. G. Scioli, V. Cervelli, A. Orlandi, et S. Garcovich, « Autologous Micrografts from Scalp Tissue: Trichoscopic and Long-Term Clinical Evaluation in Male and Female Androgenetic Alopecia », *Biomed Res Int*, vol. 2020, p. 7397162, janv. 2020, doi: 10.1155/2020/7397162.
- [103] D. H. Bak *et al.*, « Human umbilical cord blood mesenchymal stem cells engineered to overexpress growth factors accelerate outcomes in hair growth », *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 22, n° 5, p. 555-566, sept. 2018, doi: 10.4196/kjpp.2018.22.5.555.
- [104] A. Martinez-Lopez, T. Montero-Vilchez, Á. Sierra-Sánchez, A. Molina-Leyva, et S. Arias-Santiago, « Advanced Medical Therapies in the Management of Non-Scarring Alopecia: Areata and Androgenic Alopecia », *Int J Mol Sci*, vol. 21, n° 21, p. 8390, nov. 2020, doi: 10.3390/ijms21218390.

- [105] P. Gentile et S. Garcovich, « Advances in Regenerative Stem Cell Therapy in Androgenic Alopecia and Hair Loss: Wnt Pathway, Growth-Factor, and Mesenchymal Stem Cell Signaling Impact Analysis on Cell Growth and Hair Follicle Development », *Cells*, vol. 8, n° 5, p. 466, mai 2019, doi: 10.3390/cells8050466.
- [106] S. V. 17 Number 6, « Des thérapies prometteuses pour le traitement et/ou la prévention de l'alopecie androgénique ». Consulté le: 19 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.skintherapyletter.com/alopecia/promising-therapies/>
- [107] H. Uno, M. L. Zimbric, D. M. Albert, et J. Stjernschantz, « Effect of latanoprost on hair growth in the bald scalp of the stump-tailed macaque: a pilot study », *Acta Dermato-Venereologica*, vol. 82, n° 1, Art. n° 1, mai 2002, doi: 10.1080/000155502753600803.
- [108] K. G. Khidhir *et al.*, « The prostamide-related glaucoma therapy, bimatoprost, offers a novel approach for treating scalp alopecias », *FASEB J*, vol. 27, n° 2, p. 557-567, févr. 2013, doi: 10.1096/fj.12-218156.
- [109] U. Blume-Peytavi, S. Lönnfors, K. Hillmann, et N. Garcia Bartels, « A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia », *J Am Acad Dermatol*, vol. 66, n° 5, p. 794-800, mai 2012, doi: 10.1016/j.jaad.2011.05.026.
- [110] L. Subedi *et al.*, « Preparation of topical bimatoprost with enhanced skin infiltration and in vivo hair regrowth efficacy in androgenic alopecia », *Drug Deliv*, vol. 29, n° 1, p. 328-341, doi: 10.1080/10717544.2022.2027046.
- [111] « Kétoconazole : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 22 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ketoconazole-1956.html>
- [112] H. Sinawe et D. Casadesus, « Ketoconazole », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Consulté le: 22 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559221/>
- [113] M. A. Aldhalimi, N. R. Hadi, et F. A. Ghafil, « Promotive Effect of Topical Ketoconazole, Minoxidil, and Minoxidil with Tretinoin on Hair Growth in Male Mice », *ISRN Pharmacol*, vol. 2014, p. 575423, mars 2014, doi: 10.1155/2014/575423.
- [114] C. Piérard-Franchimont, P. De Doncker, G. Cauwenbergh, et G. E. Piérard, « Ketoconazole shampoo: effect of long-term use in androgenic alopecia », *Dermatology*, vol. 196, n° 4, p. 474-477, 1998, doi: 10.1159/000017954.
- [115] C. Piérard-Franchimont, V. Goffin, F. Henry, I. Uhoda, C. Braham, et G. E. Piérard, « Nudging hair shedding by antidandruff shampoos. A comparison of 1% ketoconazole, 1% piroctone olamine and 1% zinc pyrithione formulations », *Int J Cosmet Sci*, vol. 24, n° 5, p. 249-256, oct. 2002, doi: 10.1046/j.1467-2494.2002.00145.x.

- [116] J. R. Fields, P. M. Vonu, R. L. Monir, et J. J. Schoch, « Topical ketoconazole for the treatment of androgenetic alopecia: A systematic review », *Dermatol Ther*, vol. 33, n° 1, p. e13202, janv. 2020, doi: 10.1111/dth.13202.
- [117] « Compléments alimentaires - Ministère du travail, de la santé et des solidarités ». Consulté le: 5 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires>
- [118] H. M. Almohanna, A. A. Ahmed, J. P. Tsatalis, et A. Tosti, « The Role of Vitamins and Minerals in Hair Loss: A Review », *Dermatol Ther (Heidelb)*, vol. 9, n° 1, p. 51-70, déc. 2018, doi: 10.1007/s13555-018-0278-6.
- [119] « Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux », Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consulté le: 5 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux>
- [120] GUZLE Yusuf, « Place de la phytothérapie dans la prise en charge de l'alopecie androgénique », Université de Strasbourg, Faculté de pharmacie, 2023.
- [121] « Définition oligoélément ». Consulté le: 6 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/O/oligoelement>
- [122] « Qu'est ce que le manganèse : son rôle et les besoins », Alvityl. Consulté le: 6 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://alvityl.fr/oligo-elements/manganese/>
- [123] « Silicium - Complément alimentaire », VIDAL. Consulté le: 6 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/silicium.html>
- [124] I. H. Yavuz, G. O. Yavuz, S. G. Bilgili, H. Demir, et C. Demir, « Assessment of Heavy Metal and Trace Element Levels in Patients with Telogen Effluvium », *Indian J Dermatol*, vol. 63, n° 3, p. 246-250, 2018, doi: 10.4103/ijd.IJD\_610\_17.
- [125] M. S. Kil, C. W. Kim, et S. S. Kim, « Analysis of Serum Zinc and Copper Concentrations in Hair Loss », *Ann Dermatol*, vol. 25, n° 4, p. 405-409, nov. 2013, doi: 10.5021/ad.2013.25.4.405.
- [126] N. Clemente Plaza, M. Reig García-Galbis, et R. M. Martínez-Espinosa, « Effects of the Usage of L-Cysteine (l-Cys) on Human Health », *Molecules*, vol. 23, n° 3, p. 575, mars 2018, doi: 10.3390/molecules23030575.
- [127] K. Riegel, T. Hengl, S. Krischok, K. Schlinzig, et H. F. Abts, « L-Cystine-Containing Hair-Growth Formulation Supports Protection, Viability, and Proliferation of Keratinocytes », *Clin Cosmet Investig Dermatol*, vol. 13, p. 499-510, août 2020, doi: 10.2147/CCID.S254720.
- [128] M. Milani et F. Colombo, « Efficacy and tolerability of an oral supplement containing amino acids, iron, selenium, and marine hydrolyzed collagen in subjects with hair loss (androgenetic alopecia, AGA or FAGA or telogen effluvium). A prospective, randomized, 3-month, controlled,

assessor-blinded study », *Skin Res Technol*, vol. 29, n° 6, p. e13381, juin 2023, doi: 10.1111/srt.13381.

- [129] « Bien traiter ses cheveux pour éviter les chutes », VIDAL. Consulté le: 8 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/chute-cheveux-alopecie/soin-cheveux.html>
- [130] « Les lipides », Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consulté le: 8 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
- [131] « Oméga 3 & Cheveux - Centre Clauderer | Homme & Femme ». Consulté le: 8 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.centre-clauderer.com/chute-cheveux/bienfaits-omega-3-contre-perte-de-cheveux/>
- [132] ROUX Danielle et SCIMECA Daniel, *Précis de Phyto-Aromathérapie*. Alpen Editions, 2019.
- [133] « Huile essentielle Bay Saint Thomas ». Consulté le: 19 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-bay-st-thomas-aroma-zone>
- [134] « Huile essentielle Gingembre BIO ». Consulté le: 19 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-de-gingembre-bio>
- [135] « Huile essentielle Romarin à cinéole BIO ». Consulté le: 19 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-romarin-cineole-bio-aroma-zone>
- [136] Y. Panahi, M. Taghizadeh, E. T. Marzony, et A. Sahebkar, « Rosemary oil vs minoxidil 2% for the treatment of androgenetic alopecia: a randomized comparative trial », *Skinmed*, vol. 13, n° 1, p. 15-21, 2015.
- [137] D. S. Pacchioni Isabelle, *48 huiles essentielles indispensables pour se soigner autrement*, Mondadori France. 2016.
- [138] « Huile d'Avocat BIO ». Consulté le: 27 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-vegetale-avocat-bio-aroma-zone>
- [139] « Huile de Coco BIO ». Consulté le: 27 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-vegetale-coco-bio-aroma-zone>
- [140] « Huile de Moutarde BIO ». Consulté le: 27 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-vegetale-moutarde-bio-aroma-zone>
- [141] « Huile de Ricin BIO ». Consulté le: 27 juin 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-vegetale-ricin-bio-aroma-zone>



## FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : Cousandier ..... Prénom : Arthur .....

Née le 22 juin 1997 ..... à Strasbourg .....

### TITRE DE LA THESE :

Alopécie androgénique : état des lieux sur la prise en charge et perspectives thérapeutiques .....

Date et lieu de la soutenance : 26 novembre 2024 à Illkirch-Graffenstaden .....

N° d'ordre : .....

### RESUME :

L'alopécie androgénique est un état de perte de cheveux androgéno-dépendant qui affecte les hommes et les femmes génétiquement prédisposés. Connue sous le nom de calvitie commune, elle se caractérise par une diminution de la zone pileuse de manière symétrique et une réduction de la densité totale des cheveux. Sa prévalence augmente avec l'âge, à 70 ans, 80% des hommes y sont confrontés contre environ 35% des femmes au même âge. L'amélioration des connaissances des processus physiopathologiques à l'origine de son apparition a permis de développer certains traitements comme le minoxidil ou le finastéride. Enfin, de nouvelles thérapies voient le jour mais doivent encore bénéficier de plus amples études pour une diffusion à grande échelle. Les compléments alimentaires jouent également leur rôle, il est donc important pour le pharmacien d'officine de savoir diagnostiquer et accompagner le patient, bien que les greffes capillaires restent pour l'heure la solution la plus efficace.

### MOTS-CLES :

| Alopécie androgénique | Cycle du cheveu | Dihydrotestostérone | Minoxidil | Finastéride |  
| Nouvelles thérapies | Compléments alimentaires |

Nom du Directeur de Thèse : Dr SICK Emilie