

L'alopecie androgénétique

Androgenetic alopecia

V. del Marmol¹ et C. Jouanique²

¹Service de Dermatologie, Hôpital Erasme, U.L.B. ; ²Service de Dermatologie, Centre Sabouraud, Hôpital Saint Louis, Paris

RESUME

La physiopathologie de l'alopecie androgénétique est liée à l'action des androgènes au niveau des bulbes pilaires du cuir chevelu. L'action de ces androgènes peut être associée aux taux d'hormones circulantes et liée à une prédisposition génétique qui influence l'action de ces androgènes à la périphérie. La classification de l'évolution de l'alopecie se fera selon Norwood chez l'homme et selon Ludwig chez la femme. Une investigation hormonale ne sera réalisée chez la femme que dans le cas d'une recherche ou d'une identification de l'hyperandrogénie, celle-ci devant être comprise pour permettre d'orienter la thérapeutique.

Le diagnostic et le suivi thérapeutique seront essentiellement cliniques mais pourront être aidés par la réalisation d'un trichogramme qui mettra en évidence le processus de miniaturisation pathognomonique de l'alopecie androgénétique ainsi que l'effluvium télogène des zones concernées.

Le traitement de l'alopecie peut être local ou général. Le traitement local fera appel à une lotion de minoxidil 2 à 5 % que ce soit chez l'homme ou chez la femme. Chez l'homme un inhibiteur de la 5 alpha réductase 2, le finastéride, a montré son efficacité à la dose de 1 mg/j. Chez la femme, on fera appel à l'utilisation d'œstrogénostatifs, s'ils ne sont pas contre-indiqués, associés à un anti-androgène : soit de l'acétate de cyprotérone soit de la spironolactone. Une évaluation thérapeutique sera faite après 6 mois de traitement.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 277-81

ABSTRACT

The physiopathology of androgenetic alopecia is linked to the action of the androgens of the bulbs pilars of the scalp. The action of these androgens can be associated with the level of hormones in circulation and with the genetic predisposition which will influence the activity of these androgens at the periphery. The classifications of the evolution of alopecia will be done following Norwood for the male and following Ludwig for the female. Hormonal investigation will be effectuated on the female only in the case of research on or the identification of hyperandrogenia ; this is essential in order to direct the therapy. The diagnose and the therapeutic follow-up are essentially clinical but can be assisted by a trichogram which will show-up the miniaturisation process of androgenetic alopecia and the telogen effluvium of the affected areas. The treatment of alopecia can be local or general. The local treatment will use a lotion of minoxidil 2 to 5 % whether the patient is male or female. On males, an inhibitor of the 5 alpha reductase 2, finasteride, has shown its efficiency at a dose of 1 mg/day. On females oestrogénostatifs will be used, if they are not counter-advised, associated with an anti-androgen : either cyproterone acetate or spironolactone. A therapeutic evaluation will be made after 6 months of treatment.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 277-81

Key words : androgenetic alopecia, men, women, review

La calvitie ou alopecie androgénétique est un motif fréquent de consultation chez le dermatologue mais également chez le généraliste. Certains la considèrent même comme un processus physiologique de vieillissement puisqu'elle touche près de 50 % des hommes et autant de femmes au moment de la ménopause⁴.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie est la même pour les deux sexes puisque ce sont les androgènes qui ont le rôle modulateur systémique le plus important. Chez l'homme, la modulation des androgènes au niveau de la pilosité corporelle démarre à la puberté, atteint un

pic entre 20 et 30 ans pour les poils axillaires, un pic entre 30 et 40 ans pour la barbe ; les poils situés au niveau pré sternal ont un développement encore ultérieur.

C'est Hamilton qui a reconnu le premier le rôle des androgènes dans la croissance de la barbe et au niveau des cheveux⁵. Un homme castré gardera bien entendu ses cheveux et s'il a été castré avant la puberté il ne développera jamais de barbe ni de calvitie ; celle-ci se développera uniquement si ces hommes sont traités par l'injection de testostérone ; enfin l'évolution d'une calvitie peut être interrompue si ces hommes sont castrés après la puberté. L'hirsutisme des femmes observé lors d'une hyper production d'androgènes a bien entendu confirmé ce schéma.

Chez la femme, même sans anomalie hormonale détectée, un déséquilibre en faveur des androgènes peut être obtenu avec certaines pilules contraceptives avec une composante androgénique (levonorgestrel, norgestimate, nortestosterone), soit un stérilet libérant du levonorgestrel, soit enfin des implants progestatifs seuls¹¹. Lors de traitements substitutifs, les progestatifs peuvent également avoir une action androgénique comme la tibolone, ou certains progestatifs directement dérivés de la nortestosterone.

En plus de l'influence des androgènes, la prédisposition génétique influence l'action de ces hormones au niveau du follicule pileux. Cette différence d'effet se situe alors au niveau périphérique et donc pas dans les taux d'hormones circulantes.

Les androgènes agissent au niveau des récepteurs à androgènes qui sont, comme tous les récepteurs stéroïdiens, des récepteurs nucléaires. Les androgènes sont métabolisés au sein de la peau : certains métabolites se lient avec une plus grande affinité que d'autres avec le récepteur. Dans les différences individuelles, il faut donc tenir compte non seulement du nombre, d'une différence individuelle entre les récepteurs mais également entre la quantité et le type d'enzymes présentes telles la 5 alpha réductase, la 17 bêta hydro déshydrogénase et l'aromatase. Ces niveaux enzymatiques modifient secondairement le niveau des androgènes plus ou moins efficaces dans leur liaison avec le récepteur^{1-3,12}.

Les androgènes modifient la taille du follicule pileux du cuir chevelu et donc secondairement le diamètre du cheveu en modifiant la longueur de la phase de croissance (phase anagène). On observe progressivement une diminution des diamètres qui mène en fin de compte à un affinement du cheveu puis à la disparition du follicule d'autant plus rapidement que la susceptibilité génétique est grande et que la concentration des androgènes est importante.

La particularité des follicules pileux du cuir chevelu, surtout chez l'homme, se situe dans la différence de susceptibilité des follicules frontaux et du vertex aux androgènes par rapport à ceux de la zone occipitale :

effectivement, cette différence mènera à l'image de l'alopecie telle que Hamilton et plus récemment Norwood⁶ l'on classifiée (Figure 1), où l'on observe une maintenance de la zone occipitale. Cette particularité permettra le transfert des bulbes pileux de la zone occipitale et la greffe de ceux-ci dans la zone frontale étant donné l'insensibilité aux androgènes des bulbes de la zone occipitale.

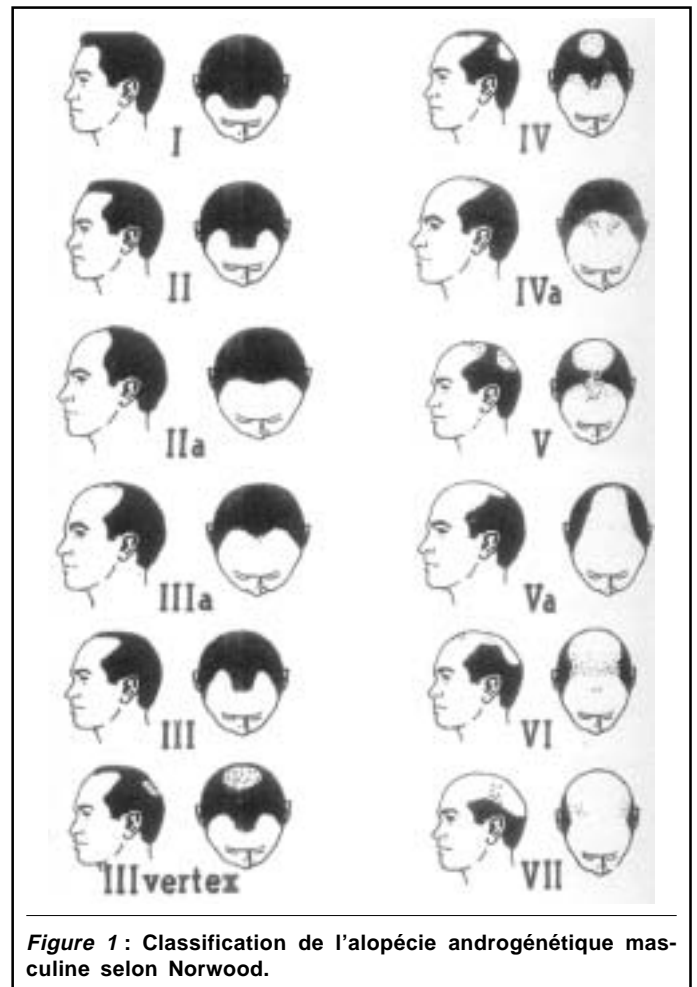


Figure 1 : Classification de l'alopecie androgénétique masculine selon Norwood.

Chez la femme, l'atteinte peut être soit diffuse, soit localisée dans la zone frontale, ce qui mènera à l'image d'alopecie androgénétique définie par Ludwig en trois stades : I, II, III. (Figure 2), dans lesquels on remarquera le maintien de la franche. Toutefois, certaines femmes, et le plus souvent lors d'une réelle hyperandrogénie (augmentation des androgènes circulants), présenteront une image d'alopecie selon le schéma d'Hamilton et vice-versa ; on retrouvera chez un certain pourcentage d'hommes, une image d'alopecie selon Ludwig.

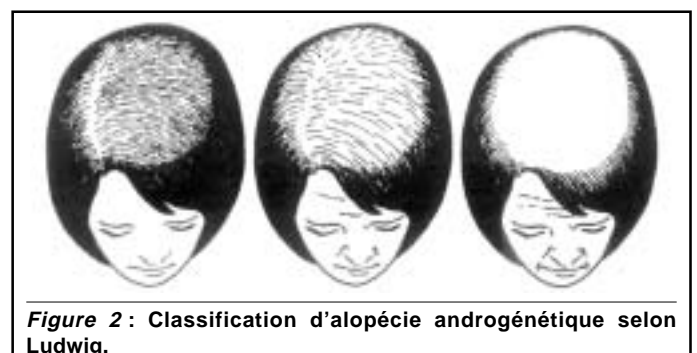


Figure 2 : Classification d'alopecie androgénétique selon Ludwig.

FAUT-IL INVESTIGUER LES ANDROGENES DANS LE CADRE DE L'ALOPECIE ANDROGENETIQUE ?

Alors que c'est tout à fait inutile chez l'homme, on préconisera une investigation chez la femme qui, malgré qu'elle sera très souvent négative, aura son intérêt d'une part dans le cadre de la compréhension de l'hyperandrogénie mais d'autre part dans une bonne orientation des traitements à appliquer : par exemple une hyperandrogénie secondaire à un prolactinome contre-indique l'acétate de cyprotérone, que les blocs enzymatiques surrénaliens nécessiteront éventuellement une freination surrénalienne (par de la dexaméthasone) complémentaire aux anti-androgènes, etc. ; l'absence d'anomalies hormonales n'excluant bien entendu pas l'alopecie androgénique puisque celle-ci peut avoir une composante purement génétique.

Les analyses seront idéalement réalisées chez une femme qui a interrompu deux mois une contraception orale et durant la phase folliculaire (du 4^{ème} au 7^{ème} jour du cycle). La mise en évidence d'ovaires polykystiques (delta 4 androsténone et/ou testostérone augmentée) pourra se compléter par une échographie ovarienne ; un dosage de prolactine sera réalisé (pour exclure un prolactinome) ainsi que de l'androsténone glucuronide (dosage sérique), ce dernier étant un marqueur de l'hyperandrogénie périphérique.

DIAGNOSTIC ET EVALUATION THERAPEUTIQUE

Le diagnostic ainsi que l'évaluation thérapeutique pourront être aidés par la technique du trichogramme prélevé dans les zones occipitales, vertex et frontopariétales : cette évaluation, bien qu'imprécise dans l'estimation de l'*effluvium* télogène, mettra en évidence le processus de miniaturisation qui est pathognomonique de l'alopecie androgénétique associée à un *effluvium* télogène dans les zones concernées (frontale et vertex). L'évaluation de l'*effluvium* télogène par l'anamnèse, le test clinique de traction ainsi que par le trichogramme seront les éléments dont on tiendra compte avant et durant le traitement pour son évaluation.

Le photo trichogramme utilisé lors des études cliniques d'efficacité de nouvelles molécules est une technique certainement beaucoup plus fiable quant à une évaluation de la modification de la densité et de l'*effluvium* mais cette technique n'est pas envisageable dans la clinique de tous les jours. Il s'agit alors d'une évaluation photographique (actuellement digitalisée) d'une zone de 1 cm² qui a été rasée et photographiée 3 jours plus tard : elle permet l'évaluation précise de la densité capillaire mais également du nombre de cheveux en phase anagène et télogène, ces derniers n'ayant plus de croissance par rapport aux cheveux en phase anagène.

TRAITEMENT

Le traitement aura différents objectifs : la réversibilité de la chute des cheveux, une stabilisation du

processus et éventuellement une récupération de la densité antérieure, ce dernier objectif étant beaucoup moins fréquemment obtenu.

Le **minoxidil**, initialement utilisé *per os* comme antihypertenseur, a été associé chez 70 % des patients le prenant *per os* à une hypertrichose (augmentation globale de la pilosité corporelle, non associée à des zones sexuelles). Cette observation a induit l'essai de son application locale dans l'alopecie androgénétique mais également dans la pelade. Le minoxidil n'a aucun effet anti-androgène mais un effet vasodilatateur, un effet mitogénique en plus d'allonger la durée de vie kératinocytaire probablement en modifiant l'entrée du potassium dans les cellules. Il est également proposé que le minoxidil en augmentant les facteurs de croissance VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) serait associé avec une néo-vascularisation de la papille dermique. Les solutions sont préparées à la concentration de 2 ou 5 %, cette dernière concentration ayant été récemment montrée également efficace^{3,7}. L'application de 1 mL 2 x/j sur un cuir chevelu sec est nécessaire pour obtenir un résultat. Une application supérieure en fréquence ou en quantité n'est pas plus efficace, et un délai de 2 à 4 mois est nécessaire pour observer une modification de l'*effluvium*, une repousse étant observée entre 4 à 8 mois. Le patient doit être averti d'une possible réinduction de la chute de cheveux au début de l'application mais celle-ci, secondaire à une induction des bulbes pilaires en phase télogène et une réentrée des bulbes en phase anagène, est donc synonyme d'une efficacité thérapeutique. Toutefois, pour pouvoir être efficace, l'application de minoxidil ne doit être réalisée que sur une zone qui contient au moins 100 cheveux par cm² dans la zone traitée. Le succès du traitement indique l'intérêt de le maintenir car l'effet est supprimé lors de l'arrêt du traitement. Chez l'homme, une repousse de 10 % peut être espérée mais chez près de 50 %, seule une stabilisation de la chute seule est constatée. L'association du minoxidil avec la vitamine A acide permet une augmentation de son efficacité mais au prix d'une irritation qui peut déjà être importante lors de l'application du minoxidil seul surtout secondairement à sa mise en solution dans de l'alcool¹³. Les effets secondaires induits sont surtout le prurit, une dermatite de contact irritative et plus rarement une dermatite de contact allergique soit au propylène glycol qui est un excipient soit, plus rarement, au minoxidil lui-même. L'hypotension n'est induite que très rarement lors de l'application locale et est secondaire à une absorption systémique. Une hypertrichose peut apparaître plus particulièrement chez les femmes d'origine méditerranéenne ; elle est toutefois réversible à l'arrêt du traitement^{3,10}.

La solution à 5 % de minoxidil est commercialisée à cette concentration en France sous le nom Alostil® 5 % et n'est pas commercialisée en Belgique. Elle est malheureusement très peu stable en préparation magistrale, 5 % étant la limite de solubilité. On conseille alors aux patients de l'acheter sous forme commerciale (qui est mieux stabilisée) directement en France.

Chez la femme, très récemment, l'efficacité de la solution à 5 % a également été démontrée : son application sera tentée si l'efficacité du 2 % ne semble pas suffisante car cette dernière peut être suffisamment efficace et moins invalidante cosmétiquement⁷.

Chez l'homme

Depuis 1997, un inhibiteur de la 5 alpha réductase de type 2, le **finastéride** est enregistré en France et aux USA pour l'indication de l'alopecie androgénétique à la dose de 1 mg sous le nom de Propecia®^{3,14,15}.

En Belgique, le finastéride n'est pas commercialisé à ce dosage et est commercialisé au dosage de 5 mg sous le nom de Proscar® pour l'indication de l'hypertrophie de la prostate.

A la dose de 1 mg, le finastéride est efficace dans l'alopecie androgénétique avec peu d'effets secondaires (moins de 1 % des utilisateurs) : ceux-ci, liés à l'activité sexuelle du patient (libido, dysfonction érectile), sont tout à fait réversibles. L'efficacité est évaluée à plus de 48 % la première année de traitement et près de 66 % la seconde année. Elle se traduit principalement par une stabilisation de la chute et dans un beaucoup plus petit pourcentage à une franche repousse. L'évaluation doit être faite seulement après un an de traitement et une dose supérieure à 1mg n'est pas plus efficace^{3,8}. Les premières études ont été réalisées chez l'homme dans la tranche d'âge entre 20 et 40 ans⁸ mais plus récemment l'efficacité a été démontrée chez les hommes de plus de 40 ans sans toxicité particulière⁹.

Chez la femme

On dispose de **thérapeutiques anti-androgènes** qui seront associées à une contraception œstroprogestative¹⁰. Les œstrogènes sont à recommander lors d'une thérapeutique, ainsi qu'un effet direct sur le cycle pileux, mais également ayant un effet en eux-mêmes sur la concentration de SHBG circulante qui va diminuer les androgènes libres. Les contraceptions progestatives seules perdent cet effet et sont à déconseiller. Les progestatifs peuvent avoir une action androgénique très différente. Il est donc bien entendu recommandé de prescrire une contraception utilisant un progestatif anti-androgène ou au moins neutre (acétate de cyprotérone, drospérone, désogestrel, etc.). Les anti-androgènes que l'on peut associer aux œstroprogestatifs sont l'**acétate de cyprotérone** et la **spironolactone**.

Les études montrant l'efficacité des anti-androgènes dans l'alopecie androgénétique sont rares et ne montrent qu'une efficacité de l'acétate de cyprotérone à des doses proches de 50 à 100 mg^{1-3,16}, ce qui est rarement bien toléré et à conseiller lors d'une prescription aussi prolongée. Une grande variabilité dans l'efficacité thérapeutique doit être suspectée vu la différence génétique entre les patients. A l'Hôpital Erasme, une

thérapeutique utilisant 10 mg d'acétate de cyprotérone associée à une pilule œstroprogestative entre le 5^{ème} et le 19^{ème} jour est initialement instaurée. Au vu de l'efficacité thérapeutique observée et de ses effets secondaires, la dose sera éventuellement majorée à 25 mg après 6 mois de traitement. Le traitement peut être combiné à l'application bijnournalière de minoxidil. Après la ménopause, lorsqu'un traitement substitutif est prescrit, on tentera d'associer l'acétate de cyprotérone comme progestatif aux œstrogènes mais à des doses plus restreintes (5 à 10 mg). Ces doses seront éventuellement augmentées par la suite en fonction de la tolérance.

La spironolactone peut également être prescrite à la dose de 100 à 200 mg par jour en association avec un contraceptif oral¹⁶. Effectivement, sans contraceptif, outre le problème de tératogénicité, la spironolactone peut induire une modification des cycles induisant secondairement une hyperandrogénie. Un contrôle régulier de l'hyperkaliémie doit être fait surtout en début de traitement. Certains le prescrivent 5 jours sur 7 si aucune indication antihypertensive n'est retenue. Ce traitement est évidemment idéal lorsque la patiente est hypertendue, la thérapeutique antihypertensive (le plus souvent un bêta-bloquant induisant lui même un *effluvium*) pouvant être remplacée par l'aldactone. Après la ménopause, des doses moins importantes sont prescrites, 50 mg le plus souvent, et on prendra plus garde aux interactions médicamenteuses qui peuvent exister avec des médicaments déjà prescrits dans le cas d'autres pathologies (interférant également dans la kaliémie).

Chez la femme, l'utilisation du finastéride ne se justifie scientifiquement pas encore : sa prescription doit être beaucoup plus précautionneuse d'abord en regard de la tératogénicité de la molécule. Une première étude a été réalisée dans des alopecies androgénétiques post-ménopausales sans démonstration d'efficacité¹⁷, aucune étude n'ayant été réalisée chez la femme en période de procréation. La prescription de cette molécule chez une femme avant la ménopause, malgré quelques cas présentés dans des réunions scientifiques spécialisées, ne peut être faite qu'avec un encadrement strict, spécialisé, et en association avec d'autres thérapeutiques anti-androgènes et contraceptives.

Enfin, d'autres molécules avec un effet anti-androgène ont été citées dans le cadre de ces traitements. Soit on se retrouve devant des molécules peu puissantes (cimétidine, kétoconazole), soit certaines sont potentiellement trop hépatotoxiques (flutamide, kétokonazole) pour être prescrites. Toutefois, lorsque la patiente présente une pathologie pour laquelle ces molécules peuvent être thérapeutiques (par exemple cimétidine dans l'ulcère gastroduodénal), on tentera de les utiliser pour combiner leur effet thérapeutique à leurs propriétés anti-androgène.

L'application locale d'œstrogènes et de progestérogène a une efficacité anecdotique.

CONCLUSION

Différentes possibilités thérapeutiques existent dans le cadre de l'alopecie androgénique que ce soit pour l'homme ou pour la femme. Dans ce dernier cas, on peut avoir recours à différentes possibilités que l'on tentera d'établir en fonction de ce que la patiente est prête à prendre ou à appliquer de manière prolongée, soit en fonction de pathologies existantes qui nécessitent déjà certaines thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Olsen E : Disorders of hair Growth. Diagnosis and treatment. New York, Mc Graw Hill, 2nd edition, 2003
2. Sinclair R, Banfield C, Dawber B : Handbook of diseases of the hair and scalp. Blackwell Science, 1999
3. Camacho F, Randall V, Price V : Hair and its disorders : biology, pathology and management. Martin Dunitz, ed, 2000
4. Montagna W : Baldness : a disease ?
J Am Med Wom Assoc 1973 ; 28 : 447-58
5. Hamilton JB : Patterned loss of hair in man : Types and incidence. Ann NY Acad Sci 1951 ; 53 : 708-28
6. Norwood OT : Male pattern baldness : classification and incidence. South Med J 1975 ; 68 : 1359-65
7. Lucky A, Piacquadio D, Ditre C et al : A randomised, placebo controlled trial of 5 % and 2 % topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss.
J Am Acad Dermatol 2004 ; 50 : 541-58
8. Shapiro J, Kaufman K : Use of Finasteride in the treatment of Men with androgenetic alopecia (Male pattern hair Loss). JID symposium proceedings 2003 ; 8 : 20-3
9. Whiting D, Olsen E, Savin R et al : Efficacy and tolerability of Finasteride 1 mg in men aged to 41 to 60 years with male pattern hair loss. Eur J Dermatol 2003 ; 13 : 150-60

10. Caremina E, Lobo R : Treatment of hyper androgenic alopecia in women. Fertil Steril 2003 ; 79 : 91-5
11. Fotherby K, Caldwell D : New progestogens in oral contraception. Contraception 1994 ; 49 : 1-32
12. Deplewski D, Rosenfield R : Role of hormones in pilosebaceous unit development Endocr Rev 2000 ; 21 : 363-92
13. Walsh D, James W : Improvement in androgenetic alopecia (stage V) using topical minoxidil in a retinoid vehicle and oral finasteride. Arch Dermatol 1995 ; 131 : 1373-5
14. Drake et al : The effects of finasteride on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia.
J Am Acad Dermatol 1999 ; 41 : 550-4
15. Robert J : Finasteride in a 1 mg dose is safe and effective.
Arch Derm 1999 ; 135 : 990
16. Sinclair R, Dawber R : Androgenetic alopecia in Men and Women.
Clin Dermatol 2001 ; 19 : 167-78
17. Price V, Roberts JL, Hordinsky M et al : Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia.
J Am Acad Dermatol 2000 ; 43 : 769-76

Correspondance et tirés à part :

V. del MARMOL
Hôpital Erasme
Service de Dermatologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles

Travail reçu le 8 juin 2006 ; accepté dans sa version définitive le 29 juin 2004.