



HAL
open science

Intérêt thérapeutique du plasma riche en plaquettes autologue dans la prise en charge des alopecies

Manon Cassar

► **To cite this version:**

Manon Cassar. Intérêt thérapeutique du plasma riche en plaquettes autologue dans la prise en charge des alopecies . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01558919

HAL Id: dumas-01558919

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01558919>

Submitted on 10 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 07 Juillet 2017

PAR

M^{lle} CASSAR Manon

Née le 18 Septembre 1992 à Fréjus

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**INTERET THERAPEUTIQUE DU PLASMA RICHE
EN PLAQUETTES AUTOLOGUE DANS LA PRISE EN
CHARGE DES ALOPECIES**

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Philippe PICCERELLE

Membres : Monsieur le Docteur Jeremy MAGALON
Monsieur le Docteur Stéphane PICHON
Monsieur le Docteur Bruno SALAZARD

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARDCHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUESM. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANACHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIEM. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDET
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

**« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS »**

Remerciements

Cette thèse est l'achèvement d'un long travail et d'une collaboration fructueuse.

A Monsieur le Professeur P. Piccerelle.

Quelle drôle de situation, nous nous sommes rencontrés lors d'une thèse lorsque j'étais jeune PACES, je vous ai alors admiré comme jury et vous voilà président du mien ! Votre présence bienveillante tout au long de mes études a été une force et un réconfort.

Merci de me faire l'honneur d'être à la présidence de ce jury.

A Monsieur le Docteur J. Magalon.

Cher Jeremy, il y a un peu plus d'un an je te rencontrais, tu m'as très vite communiqué ta motivation sans limite et ton espoir incessant envers des projets qui t'ont toujours tenu à cœur. Mener à bien ce travail à tes côtés, a été pour moi une source d'enseignements précieuse et de découvertes inattendues.

Merci pour ton aide inestimable.

A Monsieur le Docteur S. Pichon.

A toi, qui m'a permis de m'épanouir dans le métier pour lequel j'étudie depuis des années. T'avoir comme maître de stage a été un réel honneur et une chance particulière, tes convictions et ton professionnalisme sont une source d'inspiration.

Merci pour ta gentillesse et ton affection quasi paternelle qui m'ont permis d'avancer dans mes projets.

A Monsieur le Docteur B. Salazard.

Qui me fait l'honneur de faire partie de ce jury de thèse.

Remerciements sincères.

A mes Parents.

Maman, merci pour ton soutien et ton aide sans limite. Sans toi je ne serais pas arrivée jusqu'ici. Merci pour toutes ces soirées que tu as sacrifiées pour me faire réciter, ou supporter mon perfectionnisme et mes fiches, pour ton réconfort dans tous mes moments de doutes.

Papa, merci pour ton soutien qui m'a menée là où j'en suis. Tu m'as toujours poussée à me surpasser et vouloir plus. Je souhaite un jour devenir le pharmacien que tu m'inspires. Aujourd'hui, je peux enfin redescendre du ring, j'ai tenu la longueur comme tu me l'as toujours inculqué.

Je vous aime.

A ma petite Sœur.

Merci pour ton aide, pour tous les tableaux et figures que tu m'as aidé à réaliser dans cette thèse. Merci pour des sources de motivations toujours plus folles et ton soutien lorsque je n'avais plus confiance. Je t'aime.

A mon grand Frère.

Je te souhaite le meilleur et j'espère que très bientôt ce sera toi qui présentera ta thèse. Merci pour ton soutien. Je t'aime.

A mes Grands-parents Fréjus.

Lorsque je repenserais à mes années d'études, j'associerais toujours le tendre souvenir de la « soupe populaire » comme tu aimes tant le dire Papy ! Bien que je n'aie jamais eu besoin de tes petits plats, Mamie, pour vous rendre visite, cela m'a fait ressentir toute l'affection que vous me portez. Je vous aime.

A mes Grands-parents Nice.

Malgré la distance et l'implication dont j'ai fait preuve dans mes études, il y a toujours eu une place pour vous dans mes pensées. A travers ces mots, je voulais vous remercier à nouveau pour le magnifique voyage que nous avons fait à New-York, ce fut un moment privilégié dont je me rappellerai toujours. Je vous aime.

A ma Belle-famille.

Christian, Nathalie, Benjamin, Stéphanie, Jules et Antoine. Mes années d'études s'achèvent (enfin !) et je voulais vous remercier pour tout le soutien et le réconfort que vous m'avez manifesté. J'ai beaucoup de chance d'avoir une belle-famille comme vous. Dorénavant plus de révisions « contre-indiquant » les moments ensemble !!!

A Marina.

Ces petits mots pour toi qui m'as inspiré ce sujet de thèse. Merci pour l'aide que tu m'as apportée. J'ai beaucoup aimé partager cela avec toi. Une pensée particulière à toi, tes parents et Lili.

A mes Amies.

Marie, enfin le jour que l'on attendait tant, la fin de tous nos moments de panique, de stress, de « je n'y arrivais jamais » !! Ces années d'études me feront surtout repenser à notre amitié, nos grands moments de complicité et de fou-rire irrépressibles dans des moments peu appropriés. Merci d'avoir toujours été présente pour moi. Binôme de cœur, Tic & Tac !!!

Pauline, un grand merci pour toutes les heures où tu m'as aidé pour cette thèse. Notre rencontre inattendue a été une très bonne surprise et je suis heureuse d'avoir été ta co-externe !! Tu es une grande amie.

Amel, quelle jolie rencontre au laboratoire ! Ta force tranquille est un apaisement continu. Je te souhaite bien plus que le meilleur pour les heureux événements à venir.

Je remercie également toutes les personnes qui ont toujours été présentes, de près ou de loin, qui ont fait preuve d'un grand soutien et avec qui j'ai partagé des moments forts.

A Julien.

Neuf années que nous nous connaissons, on a grandi et évolué ensemble. Cette thèse, qui symbolise la fin d'un cycle, est une nouvelle consécration dans notre vie.

Depuis la nuit étoilée jusqu'à San Francisco en passant par ce qui est maintenant chez nous, tu es présent lors de toutes les étapes importantes de ma vie et je prendrais toujours autant de plaisir à les partager avec toi dans le futur. Je cherche les mots pour te dire ce que j'aime chez toi mais il n'y en a qu'un c'est « tout ». Jamais je ne trouverais plus bel amant, meilleur ami et tendre amour que toi.

A toi qui a toujours été là pour moi. Mon rayon de soleil dans les moments sombres, merci pour toutes les fois où tu m'as redonné confiance en moi, et m'as rendu plus forte. Tu es mon repère.

Merci infiniment. Je t'aime.

Table des matières

<u>Table des matières</u>	14
--	-----------

<u>Table des illustrations</u>	18
---	-----------

<u>Table des tableaux</u>	20
--	-----------

<u>Introduction</u>	21
----------------------------------	-----------

<u>PARTIE I : ALOPECIE : PHYSIOLOGIE ET PRISES EN CHARGES ACTUELLES</u>	23
--	-----------

I. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES	24
--	-----------

A. Le cuir chevelu et le cheveu	24
--	-----------

a. Le cuir chevelu	24
--------------------------	----

b. Le cheveu	26
--------------------	----

B. Le cycle pileaire	31
-----------------------------------	-----------

a. La phase anagène.....	33
--------------------------	----

b. La phase catagène.....	33
---------------------------	----

c. La phase télogène	33
----------------------------	----

C. Les facteurs influençant la croissance du cheveu	34
--	-----------

a. Les facteurs génétiques	34
----------------------------------	----

b. Les facteurs de croissances.....	34
-------------------------------------	----

c. Les facteurs hormonaux	35
---------------------------------	----

d. Les facteurs exogènes.....	37
-------------------------------	----

II. LES ALOPECIES.....	39
A. Classification des alopecies.....	40
a. Alopecies congénitales et/ou constitutionnelles.....	40
b. Alopecies acquises	41
B. Les méthodes d'exploration des cheveux	63
a. Anamnèse	63
b. Examens biologiques.....	65
c. Evaluation de l'état de la chevelure	65
d. Evaluation d'une anomalie du cycle pileux : analyse du rapport entre les cheveux anagènes et télogènes	67
C. Les traitements disponibles en officine.....	70
a. Les traitements médicamenteux	70
b. Les traitements conseils	74
D. Les traitements chirurgicaux	81
a. Les micro-greffes capillaires	82
b. La réduction de tonsure	86
c. Les lambeaux de transposition	87
E. Autres traitements.....	88
a. Prothèses capillaires	88
b. Photo-protection	88
c. Dermo-pigmentation	89
d. Maquillage.....	89

**PARTIE II : ALOPECIE ET PLASMA RICHE EN
PLAQUETTES..... 90**

I. LES PLAQUETTES SANGUINES91

- A. Définition..... 91**
- B. Origine..... 91**
- C. Composition 91**
- D. Fonctions 92**
- E. Importance des facteurs de croissance93**
 - a. Platelet-derived growth factor (PDGF) 94
 - b. Transforming growth factor beta (TGF- β)..... 95
 - c. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)..... 96
 - d. Insulin Growth Factor (IGF) 96
 - e. Fibroblast Growth Factor (FGF) 97
 - f. Epidermal Growth Factor (EGF)..... 97

II. LE PLASMA RICHE EN PLAQUETTES98

- A. Définition et Préparation du PRP..... 98**
- B. Historique..... 99**
- C. Classification..... 100**
- D. Caractérisation du PRP et Rapport d'injection 103**
- E. Exemple d'organisation d'un circuit PRP 104**
- F. Législation et cas particulier Thérapeutique / Esthétique..... 106**

III. PRP ET ALOPECIE	109
A. Etat de l'art	110
a. Critères d'éligibilité.....	110
b. Recherche dans les bases de données.....	110
c. Recueil et organisation des données.....	111
d. Description des études.....	112
e. Matériels et méthodes.....	112
f. Résultat de la méta-analyse	113
g. Discussion	114
B. Questionnaire utilisateur	119
<u>Conclusion</u>	123
<u>Annexes</u>	124
<u>Références Bibliographiques</u>.....	126

Table des illustrations

Figure 1. Schéma des différentes couches du cuir chevelu.

Figure 2. Représentation du follicule pileux.

Figure 3. Représentation des différentes couches de la gaine épithéliale.

Figure 4. Représentation de la tige pileuse.

Figure 5. Représentation du cycle pileux.

Figure 6. Arbre diagnostique des alopecies diffuses.

Figure 7. Bonnet réfrigérant CRYOCAP® et Casque réfrigérant FIGECAP®.

Figure 8. Les différents stades de l'alopecie androgénétique masculine selon la classification de Hamilton et Norwood

Figure 9. Les différents stades de l'alopecie androgénétique féminine selon Ludwig.

Figure 10. Arbre diagnostique des alopecies localisées acquises.

Figure 11. La pelade : plaque de pelade, et pelade universelle.

Figure 12. Les teignes : teigne microsporique, teigne trichophytique, teigne inflammatoire.

Figure 13. La trichotillomanie.

Figure 14. L'alopecie par traction.

Figure 15. Le lichen plan pileux ou folliculaire.

Figure 16. Le lupus érythémateux chronique.

Figure 17. La pseudo-pelade de Broch.

Figure 18. La sclérodermie en « coup de sabre ».

Figure 19. La folliculite décalvante de Quinquaud.

Figure 20. La cellulite disséquante du cuir chevelu.

Figure 21. L'acné chéloïdienne de la nuque.

Figure 22. Arbre décisionnel face à une chute de cheveux.

Figure 23. Aspect microscopique des différentes phases du cycle pileaire.

Figure 24. Aspects schématiques du dessin d'une ligne frontale antérieure.

Figure 25. Dessin de visualisation de zone donneuse.

Figure 26. Photo d'une bandelette prélevée avec les cheveux laissés longs, et dessin de fragmentation en micro- et mini-greffons.

Figure 27. Schéma des incisions ou perforations sur la zone receveuse délimitée.

Figure 28. Représentation du robot ARTAS®.

Figure 29. Dessins des différents types de réduction.

Figure 30. Dessin de lambeau et mise en place du lambeau.

Figure 31. Ultrastructure plaquettaire.

Figure 32. Séparation des éléments sanguins après centrifugation par gradient de densité.

Figure 33. PRP obtenu avec le dispositif PROTEAL®.

Figure 34. Schéma du déroulement d'une séance de PRP dans le traitement de l'alopecie.

Figure 35. Protocole de sélection des articles constituant la méta-analyse.

Table des tableaux

Tableau 1. Comparaisons des durées de la phase anagène et télogène du cycle pileux.

Tableau 2. Comparaison de la répartition des cheveux en fonction de la phase du cycle pileux entre l'homme et la femme.

Tableau 3. Les médicaments inducteurs d'alopecies.

Tableau 4. Médicaments inducteurs d'un effluvium anagène.

Tableau 5. Médicaments inducteurs d'effluvium télogène.

Tableau 6. Prévalence de l'alopecie androgénique chez l'homme et chez la femme en fonction de l'âge.

Tableau 7. Description et prévalence des différents stades de l'alopecie androgénique masculine selon la classification de Hamilton et Norwood.

Tableau 8. Description des différents stades de l'alopecie androgénique féminine selon la classification de Ludwig.

Tableau 9. Tableau d'exemples de compléments alimentaires vendus en officine (liste non exhaustive).

Tableau 10. Facteurs de croissance plaquettaire.

Tableau 11. Résumé des paramètres utilisés dans les différentes classifications PRP.

Tableau 12. Méta-analyse : résumé des études randomisées contrôlées utilisant le PRP dans l'alopecie.

Tableau 13. Résumé des méthodes réalisées en cabinet de ville.

Introduction

Par-delà le temps et l'histoire, les cheveux ont toujours été perçus comme un véritable symbole. Pour la femme, ils représentent la féminité et la séduction ; chez l'homme ils sont un modèle de virilité et un témoignage de force à certaines époques. Encore aujourd'hui la chevelure garde un rôle prédominant dans l'image que l'on renvoi aux autres, un moyen de s'affirmer, d'évoluer, de s'accepter.

La perte de cheveux, ou alopecie, est une pathologie qui touche plusieurs millions d'individus. A l'officine, les étiologies les plus fréquentes sont les alopecies d'origine androgéniques (touchant 80% des hommes et 40% des femmes), les formes réactionnelles et iatrogènes. Cette pathologie peut provoquer d'importantes répercussions psychologiques et sociales et est souvent vécue comme une perte d'identité avec un sentiment de honte et dans les cas les plus extrêmes, un motif de discrimination professionnelle.

La place du pharmacien d'officine est indispensable. Il est le professionnel de santé le plus accessible, grâce au service de proximité, sans rendez-vous et gratuit. Il est alors quotidiennement confronté à ce problème et le patient n'hésite pas à venir demander conseils concernant la chute de cheveux et les possibles soins qui peuvent s'offrir à lui. Il possède une place importante dans la prise en charge du patient, conjointement aux dermatologues et chirurgiens.

La complexité de cette pathologie repose sur le fait qu'il n'existe pas de réponse thérapeutique satisfaisante : les traitements médicamenteux, bien qu'actifs lors de l'utilisation, s'accompagnent, pour la plupart, d'un effet rebond à l'arrêt et d'effets indésirables importants ; et les traitements chirurgicaux permettent de traiter l'alopecie de manière définitive, mais cette méthode invasive et onéreuse n'est souvent pas une solution accessible.

C'est pourquoi, à travers ce mémoire, j'ai décidé d'explorer une éventuelle alternative aux traitements disponibles : l'injection de concentrés plaquettaires ou Plasma Riche en Plaquettes (PRP). Les plaquettes injectées, en libérant des facteurs de croissances, pourraient stimuler la croissance des cheveux et ainsi agir favorablement sur la densité, la chute et la repousse.

Cette thèse débute par une première partie consacrée à l'alopecie, avec des rappels sur la physiologie et le cycle de vie d'un cheveu, l'exploration des différents types d'alopecies, ainsi que les traitements usuels. La deuxième partie est, quant-à-elle, dédiée au plasma riche en plaquettes, puis à travers une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés, nous évaluerons l'avenir de ce traitement dans la prise en charge des alopecies.

PARTIE I :

ALOPECIE : PHYSIOLOGIE ET
PRISES EN CHARGES
ACTUELLES

I. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

A. Le cuir chevelu et le cheveu

a. Le cuir chevelu

Tout comme la peau, le cuir chevelu du corps humain est composé de trois couches superposées : l'épiderme, le derme, et l'hypoderme. Cependant, le cuir chevelu, par rapport au reste du corps, est caractérisé par la présence d'un nombre important de follicules pileux. Sa vascularisation (artérielle et veineuse) et son innervation¹ sont essentielles car ce sont elles qui lui confère la fonction tactile qui est un des rôles essentiels du poil. De plus ces terminaisons nerveuses papillaires possèderaient un rôle dans le maintien de la trophicité et dans le renouvellement du cheveu au cours du cycle pileux².

Le cuir chevelu possède une surface comprise entre 600 et 800 cm² chez l'adulte et une épaisseur de six millimètres en moyenne³. L'épiderme du cuir chevelu possède un pH de 5,6 et à la particularité d'être recouvert de sébum et de sueur lui conférant un rôle de lubrification et de protection des cheveux. De la superficie vers la profondeur, on peut observer (Figure 1) : la peau, composée de l'épiderme (très mince) ainsi que du derme (richement vascularisé et épais), le tissu sous cutané avec un tissu graisseux (hypoderme) et des travées fibreuses conjonctivo-élastiques, et enfin la galéa ou encore appelée épicroâne, qui est une aponévrose tendue entre le muscle frontal, le muscle occipital et les muscles auriculaires³.

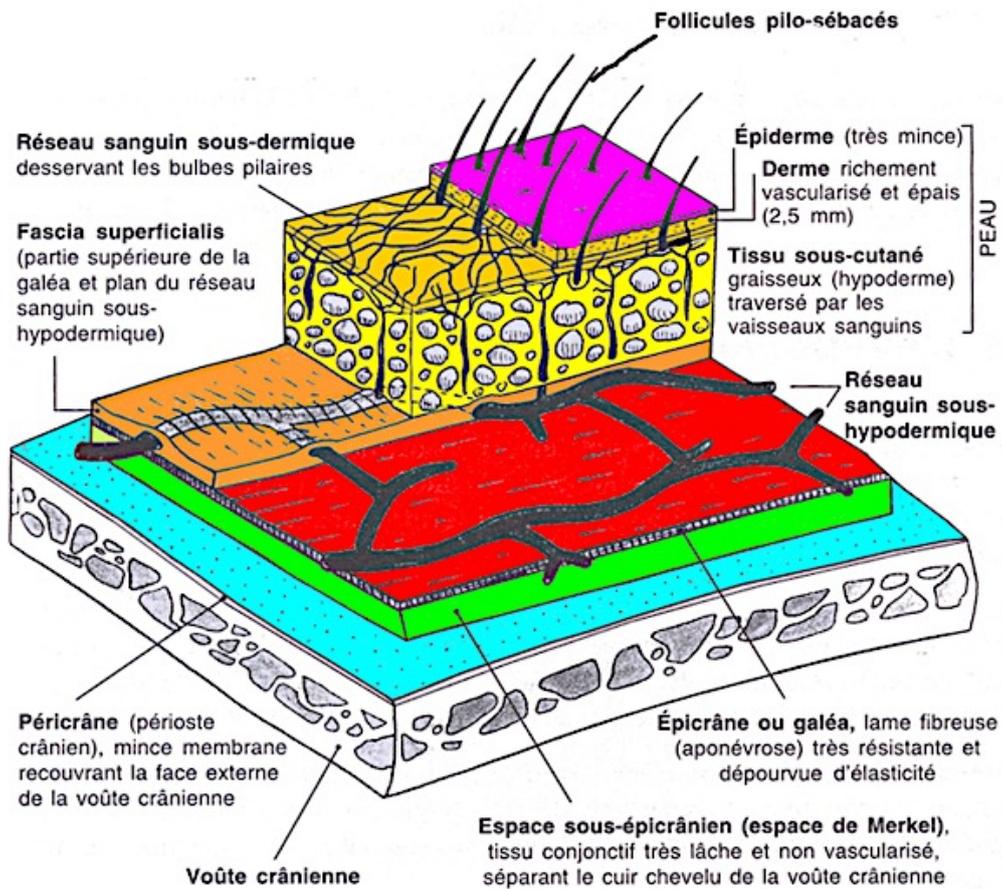


Figure 1. Schéma des différentes couches du cuir chevelu (Laboratoire SEBAMED®).

b. Le cheveu

Structure :

Le cheveu est composé de deux parties. Une partie visible qui est une invagination de l'épiderme au sein du derme appelée tige pileaire⁴, et une partie non visible qui est divisée en quatre segments (Figure 2) : le bulbe, la région supra-bulbaire, l'isthme et l'infundibulum.

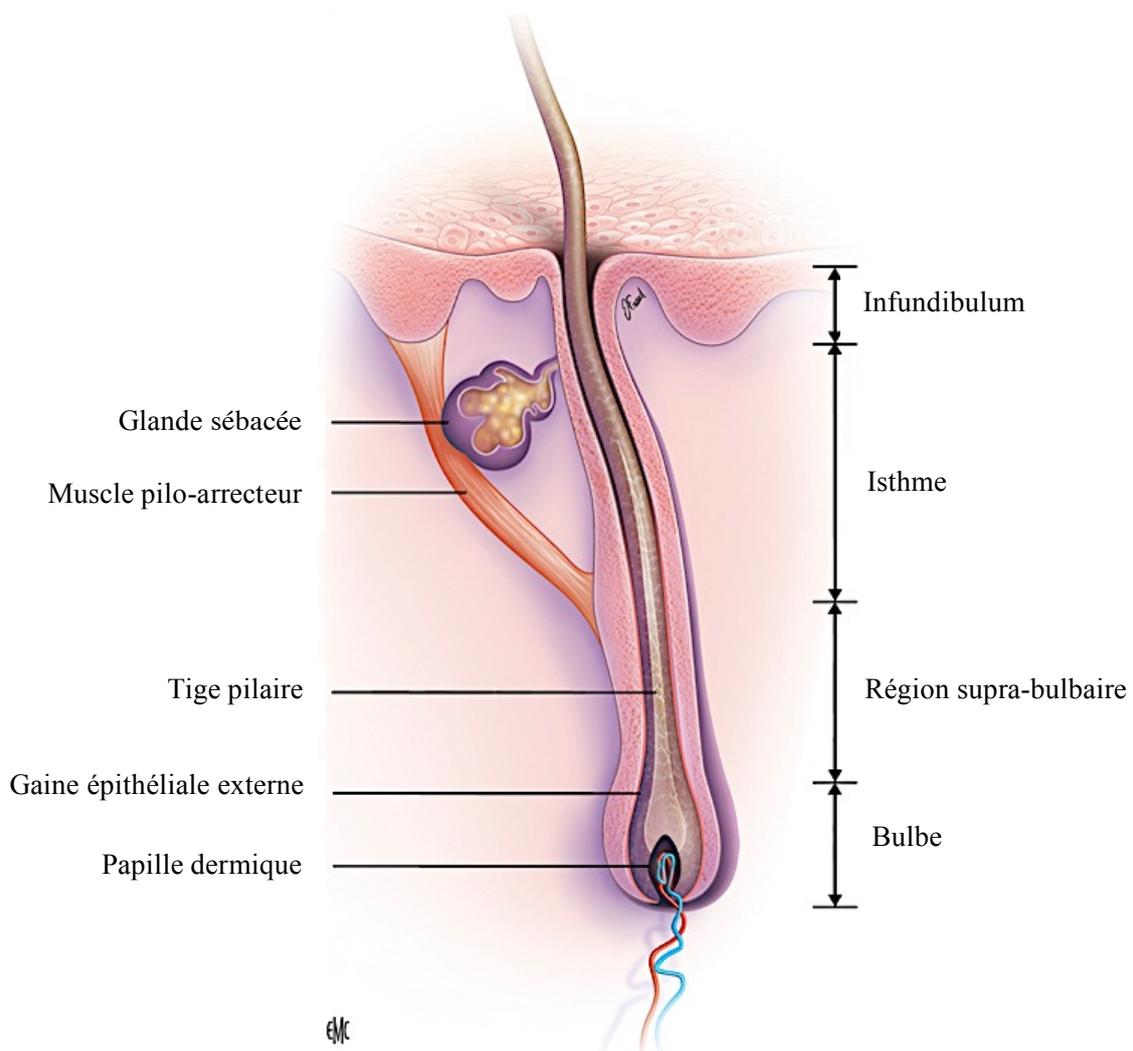


Figure 2. Représentation du follicule pileux⁵.

1) La **racine**, qui est la partie dite profonde du cheveu, est elle-même constituée de :

- La *papille dermique*, correspondant à la partie la plus riche en cellules conjonctives, fortement vascularisée et innervée. C'est la papille qui est l'élément moteur du cycle de croissance du cheveu, en effet c'est elle qui possède le réservoir de facteurs de croissance indispensables à la croissance. Elle est très active en phase anagène. La suppression d'une papille entraîne le blocage de l'initiation d'un nouveau cycle de croissance, cependant, au sein d'un follicule privé de papille, cette dernière peut se régénérer à partir du tiers inférieur du follicule^{6,7}.
- Le *bulbe pileux* est le lieu de prolifération du follicule pileux² et c'est ici que se trouve l'ADN. La pousse du cheveu s'effectue par sa base. La partie du cheveu situé à 0,5 millimètre de la base du follicule correspond au stade final du cheveu⁸. Le bulbe se décompose en deux parties : la matrice pileuse, d'origine épidermique, et de la papille, d'origine dermique⁴. La matrice pileuse se décompose elle-même en trois zones⁹ :
 - La *zone germinative*, zone la plus profonde, est très riche en mitoses. Cette zone est responsable de la synthèse et de la pousse du cheveu.
 - La *zone pigmentée* est responsable de la mélanogenèse, elle est donc très riche en mélanocytes. Ces derniers assurent la pigmentation des cellules corticales et médullaires de la tige pileuse. C'est la zone qui est donc à l'origine de la coloration du cheveu.
 - La *zone kératogénèse* est la partie superficielle, elle permet la différenciation du cheveu et de sa structure.
- La *gaine épithéliale*^{7,9,10} (Figure 3) :
 - *Interne* est issue des cellules de la matrice. La gaine épithéliale interne possède une forme cylindrique creuse qui entoure la tige pileuse en formation. Elle est plus fine que la partie externe et n'est pas pigmentée. Elle est composée de trois couches concentriques : la couche de Henlé (externe), la couche de Huxley (médiane) et la cuticule de la gaine (interne). La gaine épithéliale interne s'amincit de bas en haut et disparaît complètement à hauteur du canal d'excrétion sébacé où ses constituants se mélangent à la sécrétion sébacée.

- *Externe* est une invagination de l'épiderme, elle est composée de cellules pluristratifiées, riches en glycogène. La gaine épithéliale externe s'amincit de haut en bas (à l'inverse à la gaine interne) et disparaît progressivement dans la partie inférieure du bulbe.

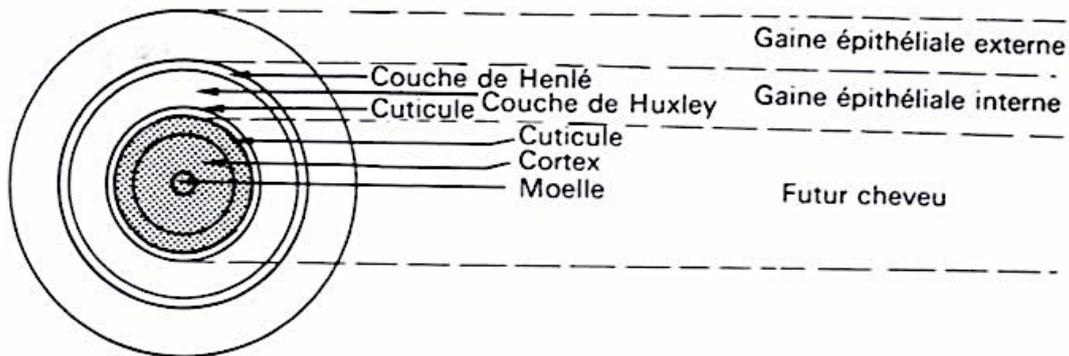


Figure 3. Représentation des différentes couches de la gaine épithéliale¹¹.

- Ainsi que deux annexes :

- La *glande sébacée*, glande à sécrétion holocrine. Chaque cheveu est annexé à une glande sébacée. Lorsque la glande meure, les sébocytes sécrètent du sébum qui s'accumule à la jonction de l'isthme et de l'infundibulum pour ensuite être excrété à la surface de l'épiderme. Le sébum détient également un rôle de protection de la couche cornée et du cuir chevelu ainsi que lubrification du cheveu¹⁰.
- Le *muscle pilo-arrecteur* (ou érecteur, ou redresseur, ou horripilateur) est le dernier élément de la racine, c'est un ensemble de faisceau de cellules musculaires lisses dont la contraction provoque un redressement du cheveu sous l'influence du froid ou d'une émotion forte comme la peur^{3, 10}.

2) La **tige pileaire** (ou fibre capillaire) représente la partie visible du cheveu. Elle prend naissance au niveau de l'infundibulum et possède un diamètre de 70 à 100 μm chez le sujet adulte et de 20 à 40 μm chez le nouveau-né². La tige n'est constituée que de cellules mortes et n'est pas irriguée par les vaisseaux. Elle est formée de longues cellules cylindriques

composées de kératine et de cystéine. La kératine est une protéine organisée en chaînes polypeptidiques disposées en hélices alpha tressées et reliées entre elles par de nombreuses liaisons, telles que des ponts disulfures et des liaisons hydrogènes. Cette organisation confère une forte solidité au cheveu dont un seul peut supporter jusqu'à soixante grammes avant de se rompre¹².

La tige se décompose en trois parties (Figure 4) qui sont, de l'intérieur vers l'extérieur :

- La *zone médullaire* ou moelle, correspond à la partie centrale de la tige. Elle est composée de cellules anucléées, peu pigmentées, qui lorsqu'elles dégènèrent, perdent leur contenu liquidien pour laisser place à une bulle d'air et ainsi former les cavités médullaires.
- La *zone corticale* ou cortex, est la partie qui entoure la moelle. Elle est composée de cellules fusiformes scellées les unes aux autres, kératinisées et pigmentées. Cette zone correspond à la majeure partie de la tige et possède les pigments de mélanine qui donnent la couleur au cheveu.
- La *cuticule*, à l'extérieur, est l'enveloppe protectrice du cheveu. Elle est formée de quatre à cinq couches de cellules kératinisées, aplaties et allongées, nommées écailles, liées entre elles par un ciment lipidique, se chevauchant comme les ardoises d'une toiture, le bord libre orienté vers le haut (soit l'extrémité du cheveu). Ces cellules assurent un rôle de protection contre les différentes agressions auxquelles le cheveu peut être confronté^{2, 10, 13}.

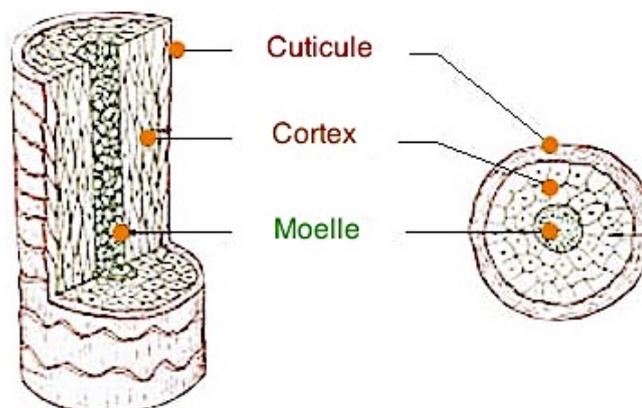


Figure 4. Représentation de la tige pileire, à gauche : coupe longitudinale de la tige pileire ; à droite : coupe transversale de la tige pileire³.

Caractéristiques physico-chimiques :

Le cheveu est principalement composé de kératine (95%) qui est une protéine fibreuse à la fois très souple et très résistante, mais aussi d'eau et de lipides. La deuxième protéine la plus présente dans le cheveu est la mélanine (eumélanine et phéomélanine) permettant d'en déterminer sa couleur¹⁴. Outre ces deux protéines, on retrouve dans la constitution du cheveu : 45% de carbone, 28% d'oxygène, 15% d'azote, 7% d'hydrogène, 5% de soufre ainsi que des traces de plomb et de minéraux comme le calcium, le cuivre, le zinc, le fer, etc⁸.

Le cheveu possède diverses propriétés :

- **Propriétés mécaniques** : la solidité, l'élasticité et la plasticité. Ces propriétés sont assurées par une configuration hélicoïdale des chaînes polypeptidiques, reliées entre elles par des liaisons disulfures, salines et hydrogènes. L'élasticité de la tige pileaire permet au cheveu de s'allonger puis de reprendre sa longueur et forme initiale après un phénomène de traction. Cette capacité élastique peut se perdre sous l'effet de la chaleur qui provoque une dénaturation des liaisons hydrogènes et transforme l'hélice α en une structure sinusoïdale, avec un pas de 65 nm, dite kératine β ¹.
- **Propriétés électriques** : lors d'un phénomène de friction, les cheveux libèrent des charges électriques¹⁵. Les propriétés électriques du cheveu dépendent de son état d'hydratation du cheveu, le cheveu mouillé est conducteur, tandis que le cheveu sec ne l'est pas².
- **Propriétés de perméabilité** : le cheveu a la capacité d'absorber des composés comme l'eau, certaines molécules non polaires comme le sébum, les colorants et les tensio-actifs, particulièrement ceux à pH alcalin¹⁴. Il peut absorber jusqu'à 30% de sa masse en eau¹.
- **Propriétés de résistance** à la traction et à l'écrasement. Ces propriétés permettent au cheveu de résister aux agents biologiques et à la tige pileaire de résister très longtemps à la putréfaction (au moins 10 ans)². A contrario, le cheveu supporte mal les agents chimiques¹.

B. Le cycle pileaire

Chez l'homme, une chevelure est formée de 100 000 à 150 000 cheveux avec une densité évaluée entre 100 et 300 cheveux par cm² possédant un diamètre terminal de 0,70 à 0,90 millimètres^{9,16}. Un cheveu vit en moyenne 4 ans et pousse de 0,35 à 0,44 millimètres par jour, soit 1 à 1,4 centimètres par mois¹⁵. Cinquante à quatre-vingt cheveux tombent de manière physiologique quotidiennement^{15,17}. Une perte est considérée comme anormale lorsque la perte de cheveux est estimée à plus de 100 cheveux chaque jour et pendant plus de deux mois¹⁶.

La croissance des cheveux se fait de manière **cyclique** (lorsqu'un cheveu meurt, le suivant prend sa place) et **asynchrone** (un follicule pourra être en phase anagène pendant que son voisin sera en phase télogène).

Chaque follicule pileux est programmé pour effectuer 10 à 30 cycles au cours de sa vie¹⁸, chacun constitué de trois phases de durées inégales se succédant sans cesse (Figure 5) :

- 1) La **phase anagène** correspond à la croissance de la tige pileaire.
- 2) La **phase catagène** est la phase de repos, arrêt de croissance.
- 3) La **phase télogène** : chute du cheveu.

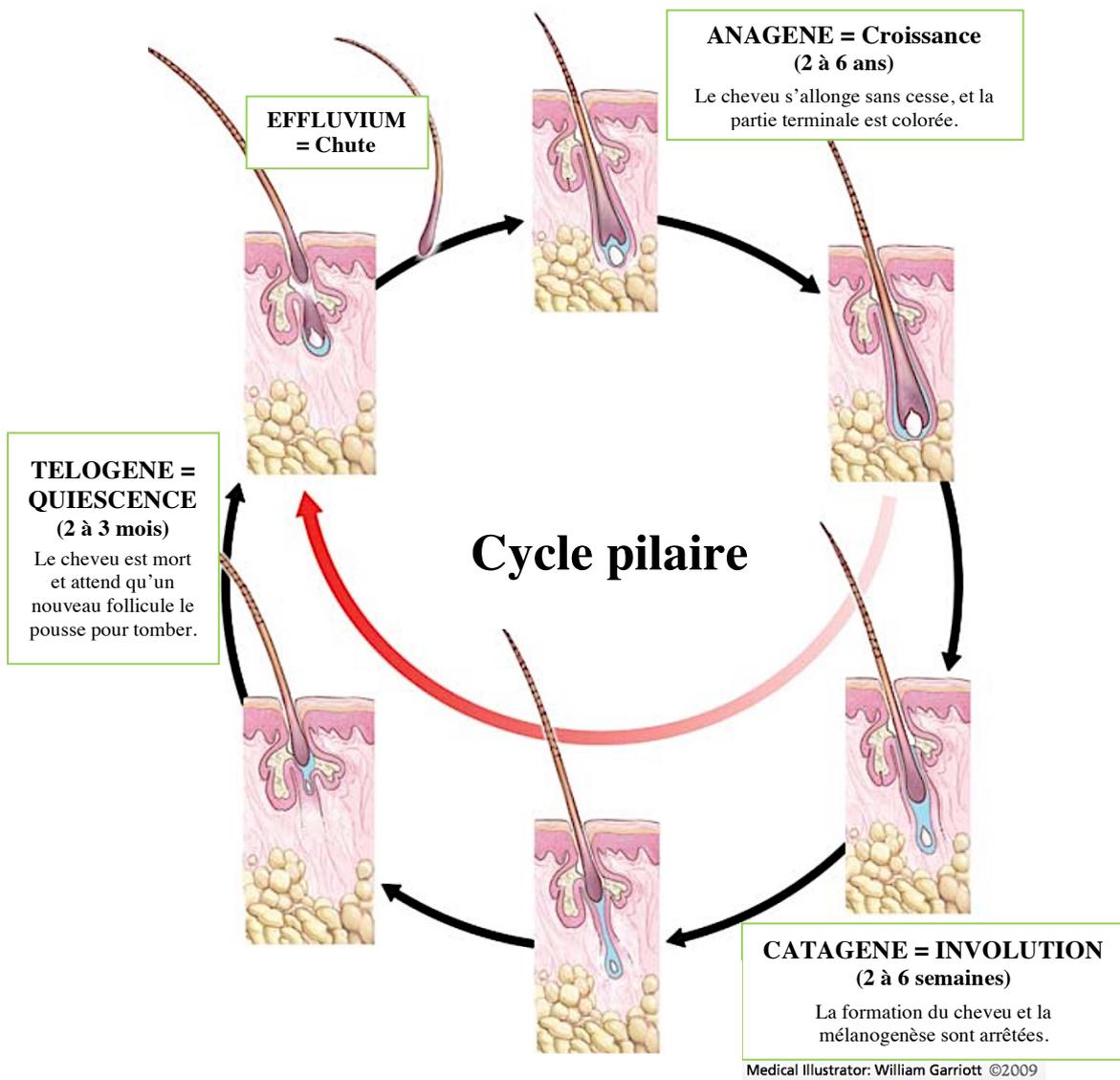


Figure 5. Représentation du cycle pileaire¹⁹

Au sein d'une chevelure saine (Tableau 1) on estime que 85% des follicules sont en phase anagène, 1 à 2% en phase catagène et 15% en phase télogène^{20,21}.

	Phase anagène		Phase télogène	
	Durée (mois)	Proportion (%)	Durée (mois)	Proportion (%)
Cheveux	24 à 72	80 à 90	3 à 6	10 à 15

Tableau 1. Comparaisons des durées des phases anagène et télogène du cycle pileaire²².

a. La phase anagène

La phase anagène est la première et la plus longue du cycle, c'est littéralement l'étape de croissance. Sa durée est de l'ordre de 2 à 4 ans pour l'homme et 4 à 6 ans pour la femme. La longueur maximale que le cheveu peut atteindre est également déterminée au cours de cette phase : plus l'anagenèse sera courte plus le cheveu sera court^{19,23}.

b. La phase catagène

Aussi appelée phase d'involution, correspond à l'arrêt de la croissance et au début d'involution du bulbe pileux qui se rétracte suite à un signal d'apoptose, se kératinise et remonte à la surface du cuir chevelu. Cette phase est courte et transitoire, elle dure entre 2 à 6 semaines²⁴ selon les individus, elle représente 25 à 60 cheveux par jour.

c. La phase télogène

Cette dernière phase correspond à la phase de repos, ou de quiescence, avant la chute du follicule. Les activités mitotiques sont arrêtées, le bulbe se kératinise définitivement et le follicule pileux régresse sur plus de la moitié de sa longueur initiale. Les cheveux morts peuvent rester sur le cuir chevelu jusqu'à deux à trois mois avant de tomber²³. Après l'effluvium (la chute du cheveu mort), un nouveau follicule entre en phase anagène et un nouveau cycle recommence^{18,20}.

Nombre de cheveux	Hommes	Femmes
En phase anagène	80 à 85 %	85 à 95 %
En phase catagène	0 à 2 %	0 à 2 %
En phase télogène	15 à 20 %	5 à 15 %

Tableau 2. Comparaison de la répartition des cheveux en fonction de la phase du cycle pileux entre l'homme et la femme^{25,33}.

C. Les facteurs influençant la croissance du cheveu

Les transitions entre les différentes phases du cycle sont influencées par de nombreux facteurs tels que la génétique, les facteurs de croissance, les hormones, les nutriments, les vitamines, et certaines toxines²⁶.

a. Les facteurs génétiques

La forme, la nature, la couleur, l'épaisseur, la densité ou encore la longueur dépendent de la génétique. La durée du cycle pileux est sous contrôle génétique et détermine la longueur maximale du cheveu, c'est-à-dire que plus la phase anagène est longue (jusqu'à 8 ans), plus le cheveu sera long. De plus, l'ethnie et le sexe conditionnent également la longueur des cheveux (la pousse est plus rapide pour la femme que pour l'homme)^{1,21}.

b. Les facteurs de croissances

Certains facteurs de croissance sont impliqués dans la prolifération du bulbe folliculaire et jouent ainsi un rôle sur la croissance de la tige pileuse :

- L'**EGF** est impliqué dans la morphogénèse précoce du poil^{1,20}.
- L'**IGF-I** est nécessaire au maintien de la croissance du cheveu, plus spécifiquement de la phase anagène. Il est à noter que l'expression de son récepteur disparaît à la fin de la phase anagène¹.
- Le **VEGF** contrôle l'angiogenèse. Lors de la phase anagène, une intense prolifération de la vascularisation folliculaire se développe, une augmentation du nombre et du diamètre des micro-vaisseaux se produit. Progressivement au cours des deux phases suivantes ces vaisseaux disparaîtront²⁷.
- Le **FGF** est quant à lui impliqué dans la régulation du cycle pileux. Il intervient notamment dans l'inhibition de la morphogénèse du cheveu conjointement avec le **TGF**²⁸.

c. Les facteurs hormonaux

Les hormones stéroïdiennes ont un rôle important dans l'activité du follicule pileux et de la glande sébacée.

Les androgènes :

Les androgènes sont des hormones essentielles à la régulation du cycle pileux. Leur rôle est d'augmenter la durée de la phase anagène dans le but de retarder l'apparition de la phase télogène. Ils sont plus présents chez l'homme que chez la femme¹ et sont représentés par la testostérone et la dihydrotestostérone (DHT) qui sont synthétisées au niveau des gonades (testicules et ovaires), et par la déhydroépiandrostérone (DHEA) et la Δ 4-androstènedione synthétisées par les glandes surrénales.

La DHEA et la Δ 4-androstènedione sont les précurseurs chimiques de la testostérone, elles circulent librement dans le sang et pénètrent facilement la membrane cellulaire des cellules du follicule pilo-sébacé. Une fois dans cette cellule, la DHEA et la Δ 4-androstènedione sont transformées en testostérone qui est une pré-hormone circulant majoritairement (99%) liée à une protéine de transport : la SHBG (Sexual Hormon Binding Globulin). La testostérone est ensuite transformée en DHT, sous l'action de la 5- α -réductase. La DHT est l'hormone biologiquement active qui va se lier à un récepteur cytosolique avant de pénétrer dans le noyau et enfin se fixer sur l'ADN pour stimuler la synthèse de cellules spécifiques responsables de séborrhée, de la croissance des cheveux et être à l'origine d'une atrophie progressive du noyau situé dans le bulbe pileux.

Les récepteurs aux androgènes sont exprimés au niveau des follicules pilo-sébacés, de la gaine externe, la papille dermique et de la glande sébacée. Cependant les follicules pilo-sébacés n'ont pas tous la même sensibilité, certains sont androgéno-dépendant comme les golfes temporaux et le vertex chez l'homme, et d'autres ne le sont pas comme ceux de la zone occipitale. C'est cette différence de sensibilité qui est responsable de la topographie caractéristique de l'alopecie androgénétique^{1,21,29}.

Les œstrogènes :

Les œstrogènes et plus spécifiquement l'œstradiol, sont les hormones féminines d'origine ovarienne. Ils sont transportés, via une protéine porteuse, au niveau du follicule pileux où ils sont convertis en œstrone. Cette activité métabolique augmente durant la phase anagène, diminue en phase catagène et reste constante à bas niveau en phase télogène. Les œstrogènes ont une action antagoniste aux androgènes : ils augmentent le taux de SHBG et diminuent la proportion d'androgènes libres et donc la proportion d'androgènes actifs^{1,2,9}.

Les œstrogènes permettent de stimuler l'activité mitotique de la matrice, ce qui provoque un allongement de la phase anagène, avec un cheveu plus fort et plus beau. C'est pourquoi une forte chute des œstrogènes peut provoquer des alopecies, par exemple l'alopecie post-partum ou encore l'alopecie lors de la ménopause³⁰.

Les progestatifs :

Il semblerait que la progestérone et certains progestatifs de synthèse possèdent une action anti-androgène se manifestant par l'inhibition de la 5- α -réductase et la diminution des capacités de transport des protéines cytosoliques. L'augmentation de la densité de la chevelure lors de la grossesse est un argument supplémentaire pour corroborer le rôle des progestatifs^{2,9}.

Les hormones thyroïdienne et parathyroïdienne :

Les hormones thyroïdiennes vont réguler le cycle pileux, stimuler les follicules pileux et favoriser le tonus des cheveux¹. Elles influencent également la production de sébum par les glandes sébacées. Dans le cas d'une hypothyroïdie, la phase télogène est prolongée ce qui engendre un retard d'initiation de la phase anagène à venir. Les cheveux sont secs et cassants, la chute de cheveux est diffuse et chronique. A l'inverse, en cas d'une hyperthyroïdie, toutes les phases du cycle sont accélérées : les cheveux poussent plus vite, mais tombent également plus rapidement. La production de sébum accrue donne un aspect plus gras aux cheveux^{29,31}.

d. Les facteurs exogènes

Parmi les facteurs exogènes il y a tout d'abord le **facteur nutritionnel**. En effet une alimentation bien équilibrée participe au bon développement du follicule pileux. Les éléments les plus importants sont :

- Les *protéines* qui apportent : la méthionine et la cystéine, indispensables à la formation de la kératine. Ces acides aminés soufrés sont apportés par les protéines animales comme poissons, fromages, viandes, jaunes d'œufs mais aussi la levure de bière.
- Le *fer*, participe à la bonne oxygénation et à la nutrition des racines pilaires. Une carence en fer entraîne une chevelure plus fine, plus terne et moins dense. Il est présent dans les viandes rouges, les abats, les coquillages, les jaunes d'œufs, les légumes et les fruits secs.
- Le *zinc*, agit comme anti-oxydant : il empêche l'entrée des radicaux libres et ralentit le vieillissement du cheveu. Les coquillages, viandes blanches et légumes secs sont riches en zinc.
- Les *vitamines du groupe B* (B3, B5, B6, B8) jouent un rôle dans le métabolisme de la kératine, la microcirculation sanguine, et la production d'énergie. Elles sont apportées par les poissons, les légumes secs, les céréales, ou encore la levure de bière³¹.

Il existe également les **facteurs saisonniers**, chez l'homme, ayant des répercussions sur la vitesse et sur le pourcentage de cheveux en phase de croissance. On observe une croissance maximum à la fin du printemps / début de l'été et une chute maximum au moment de l'automne / début de l'hiver¹.

Les **habitudes de coiffures** (brushing à répétition, coiffures serrées, les décolorations, les permanentes, etc.), les effets indésirables de certains **médicaments** (Tableau 3), le **soleil** (les UVA et UVB sont responsables d'une diminution de l'adhésion des écailles cuticulaires, engendrant des cheveux secs et cassants), le **tabac** en altérant la microcirculation de la papille dermique du follicule pileux, ou encore un **stress** ou **choc émotionnel**³² (traumatisme, décès, etc.) sont des facteurs qui peuvent provoquer une chute de cheveux précoce.

Groupe I Alopécie fréquente	Groupe II Alopécie occasionnelle	Groupe III Alopécie exceptionnelle souvent mal documentée
Antimitotiques	Anticoagulants	Antidépresseurs
Anthracyclines Actinomycine D Bléomycine Busulfan Cyclophosphamide, chlorambucil Méthotrexate, 5-fluorouracile Vincristine, Vinblastine VM 26, VP 16 BCNU, CCNU Hydroxyurée Paclitaxel Colchicine	Coumariniques Phénylindione et dérivés Héparines Dextrans	Imipramine, désipramine Maprotiline Fluoxétine Paroxétine
Interférons	Anticonvulsivants	Bêtabloquants
Interférons leucocytaires Interférons alpha Interférons $\alpha 2a$, $\alpha 2b$...	Hydantoïne Carbamazépine Valproate de sodium	Propranolol Métoprolol Nadolol Timoptol
Rétinoïdes	Antithyroïdiens	Hypocholestérolémiant
Vitamine A (surdosage) Isotrétinoïne Etrétinate Acitrétine	Carbimazole et dérivés Thiouracile et dérivés	Clofibrate Fénofibrate Clinofibrate
Métaux lourds	Inhibiteurs des protéases	Neuroleptiques
Lithium Bismuth Or	Indinavie Nelfinavir Ritonavir Saquinavir	Phénothiazines Halopéridol
Autres médicaments	Autres médicaments	Autres médicaments
Anabolisants stéroïdiens Danazol Testostérone Inhibiteurs de l'aromatase	Corticoïdes Œstroprogestatifs Progestatifs androgéniques Inhibiteurs de la « reverse transcriptase »	Albendazole – Allopurinol Amiodarone – Bromocriptine Captopril – Cimétidine Clomid – Chloramphénicol Dixyrasine – Énalapril Ethambutol – Éthionamide Fluconazole – Gentamicine Ibuprofène – Indométacine L-dopa, méthyl-dopa Méthysergide – Piroxicam Proguanil – Sulfalazine Terfénadine - Vérapamil

Tableau 3. Les médicaments inducteurs d'alopécies³³.

II. LES ALOPECIES

Le terme alopecie, vient du latin *alopecia*, lui-même emprunté au grec ancien *alôpekia*, qui signifie la chute des cheveux. L'alopecie désigne une chute accrue des cheveux et/ou poils (plus de 100 cheveux par jour pendant plus de 2 mois). Elle se définit par une diminution de la densité capillaire et du nombre de cheveux anagènes, accompagnée d'augmentation du nombre de cheveux télogènes. Le terme calvitie correspond au stade final de l'alopecie, il s'agit d'une absence totale de cheveux^{34,35}.

L'alopecie d'origine androgénique touche un homme sur trois à trente ans, un sur deux à cinquante ans et deux sur trois à soixante ans³⁵. Cette chute concerne dix à douze millions de personnes, soit environ 20% de la population française, autant des hommes que des femmes. Elle représente donc une préoccupation fréquente pour laquelle le pharmacien est régulièrement sollicité. De ce fait, il est indispensable d'établir un dialogue au comptoir pour déterminer la cause de l'alopecie (distinguer une chute progressive à une chute réactionnelle) et proposer le traitement adéquat afin de préserver au maximum le capital capillaire³⁶. Le diagnostic d'une alopecie est cependant difficile à établir car la perte de cheveux est d'interprétation subjective par rapport aux cheveux aux cheveux retrouvés sur la tête de son lit, dans le bac de douche lors des shampoings, ou encore lors du brossage des cheveux.

A. Classification des alopecies

Il existe différentes formes, les alopecies congénitales et/ou constitutionnelles ou encore les alopecies acquises, qui sont les formes les plus fréquentes et peuvent être localisées ou diffuses.

a. Alopecies congénitales et/ou constitutionnelles

L'alopecie congénitale, se déclarant à la naissance, est rare. C'est souvent une forme familiale, transmise soit en dominance régulière, soit en récessivité et réunissant plusieurs dysplasies. Il s'agit soit d'une absence de la racine, soit d'une anomalie de la tige capillaire, ce qui engendre une absence de follicule, une aplasie du vertex, une cassure capillaire et potentiellement une tumeur du cuir chevelu. C'est une alopecie cicatricielle partielle ou totale.

Les étiologies les plus communes sont :

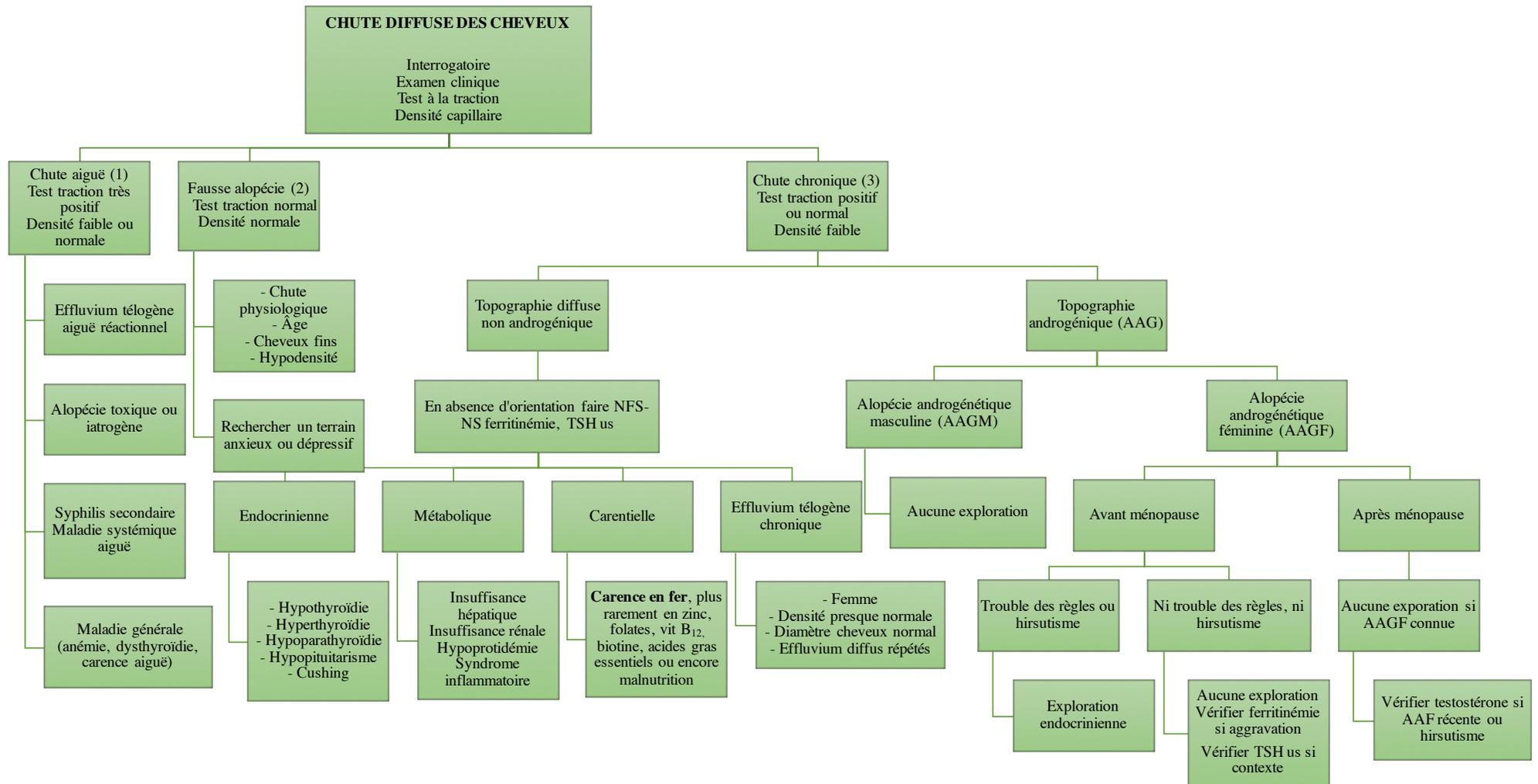
- Les **alopecies générales**, toujours retrouvées en association à d'autres, jamais pures. Ces anomalies peuvent être groupées en syndromes héréditaires : d'une part ceux transmis par dominance (polykéatose de Tourraine, maladie de Clauston), d'autre part les récessifs (anhidrose avec hypotrichose et anodontie, poïkilodermie congénitale de Thomson).
- Les **alopecies régionales** : alopecie triangulaire de la tempe, atrichie maculeuse.
- Les **alopecies par fracture capillaire** : trichoclasie idiopathique, monilethrix (c'est une dystrophie atteignant le bulbe pileux), pili torti (torsion de cheveux à 180° par rapport à leur axe)^{37,38}.

b. Alopécies acquises

Les alopécies acquises diffuses :

Une alopécie est dite diffuse lorsque l'ensemble du cuir chevelu est touché. Elle peut être aiguë (quelques semaines à quelques mois) ou chronique, comme par exemple l'alopécie androgénique (Figure 6). Une alopécie diffuse peut apparaître de cinq manières différentes :

- Par un arrêt prématuré de la phase anagène, s'installant en trois à cinq semaines. Cette forme peut être causée par certains médicaments, une fièvre élevée ou un stress psychologique ;
- Par une phase anagène anormalement longue, comme dans le cas d'une alopécie post-partum ;
- Par une phase anagène d'une durée plus courte ;
- Par une élimination prématurée du cheveu par les follicules en phase télogène. Cette forme peut également être déclenchée par des médicaments ;
- Par une prolongation de la phase télogène déclenchée par un temps d'exposition prolongé à la lumière³⁹.



TSH us : Thyroid Stimulating Hormone ultrasensible ; NFS-VS : Numération Formule Sanguine – Vitesse de Sédimentation.

Figure 6. Arbre diagnostic des alopecies diffuses³³.

1) Les alopecies diffuses aiguës

Les alopecies diffuses aiguës sont caractérisées par leur rapidité d'installation, brutale et passagère. Le pronostic est généralement favorable car il n'y a pas de modifications du cuir chevelu. Il est possible de différencier une chute précoce (effluvium anagène), d'une chute retardée (effluvium télogène).

- *L'effluvium anagène* est une chute intense de cheveux en phase de croissance, s'installant rapidement (dans les jours qui suivent le contact avec l'agent déclencheur) et intensément. Cette forme d'alopecie se définit par un arrêt de croissance ou une altération des follicules en phase anagène qui seront donc éliminés au lieu d'évoluer vers les phases catagène et télogène. Le plus souvent c'est une origine iatrogénique qui en est la cause et les chimiothérapies sont particulièrement impliquées (Tableau 4). Le pronostic est plutôt rassurant puisqu'il s'agit d'une alopecie est réversible⁴⁰.

Grade 0 (Non alopeciants)	Chlorambucil, Cisplatine, Fludarabine, Fotémustine, Mercaptopurine, Mitoguazone, Oxaliplatine, Pentostatine, Pipobroman, Streptozotocine, Thioguanine, Thiotépa
Grade 1 (Peu alopeciants)	Altrétamine, Bendamustine, Busulfan, Carboplatine, Carmustine, Cladribine, Gemcitabine, Hydroxyurée, Lomustine, Mitomycine, Procarbazine, Témzolomide, Trabectédine
Grade 1 à 2 (Peu à moyennement alopeciants)	Acridinomyicine D, Asparaginase, Bléomycine, Capécitabine, Dactinomycine, Estramustine, Fluorouracile, Melphalan, Mitoxantrone, Permetrexed, Raltitrexed
Grade 2 (Moyennement alopeciants)	Amsacrine, Cytarabine, Dacarbazine, Etoposide, Méthotrexate, Vinblastine, Vincristine, Vindésine
Grade 2 à 3 (Moyennement très alopeciants)	Cyclophosphamide, Ifosfamide, Idarubicine, Irinotécan, Sorafénib, Topotécan, Vinflunine, Vinorelbine
Grade 3 (Très alopeciants)	Cabazitaxel, Daunorubicine, Docétaxel, Doxorubicine, Epirubicine, Paclitaxel

Tableau 4. Médicaments inducteurs d'un effluvium anagène^{41,42}.

Le casque réfrigérant est une mesure préventive des effluvium anagènes chimio-induit (Figure 7), il se pose quinze minutes avant la chimiothérapie et quarante-cinq minutes après la séance de chimiothérapie. Ce dispositif médical permet d'atténuer ou d'éviter la chute des cheveux. Pour améliorer l'efficacité du casque, et préserver au maximum les cheveux, il est conseillé de laver les cheveux la veille puis une semaine après la chimiothérapie, d'avoir les cheveux coupés courts, d'éviter de laver les cheveux trop souvent, d'utiliser un shampooing doux en petite quantité et une brosse de douche pour démêler. Il faut également restreindre au maximum les facteurs agressant le cuir chevelu et les cheveux (chaleur, défrisages, nattages, teintures, balayages, permanentes, bigoudis chauffants, fers chauds, brushings, etc.).



Figure 7. Bonnet réfrigérant CRYOCAP® (à gauche) et casque réfrigérant FRIGECAP® (à droite) – Laboratoire PETERS SURGICAL®.

- *L'effluvium télogène* résulte d'une alopecie réactionnelle, plus fréquente que l'effluvium anagène, entraînant une chute de cheveux excessive et transitoire. Cela est expliqué par un passage brutal et synchrone d'un grand nombre de cheveux de la phase anagène à la phase télogène. Elle survient en général dans les deux à trois mois suivant un évènement marquant : accouchement, fausse couche, choc émotionnel, intervention chirurgicale, accident^{3, 21}, une fièvre prolongée supérieur à 39,5°C, une hémorragie aigüe³³, iatrogénie (Tableau 5). La composante psychologique occupe une place importante dans la pathologie c'est pourquoi il est primordial de rassurer le patient sur le caractère réversible de cette affection.

Anticoagulants	Anti-Vitamine K (AVK), Héparines
Antithyroïdiens	Carbimazole et dérivés, Thiouracile et dérivés
Psychotropes	Amphétamines, Désipramine, Dixyrazine, Fluoxétine, Imipramine, Lithium, Sertraline
Anticonvulsivants	Carbamazépie, Valproate de Sodium
Antihypertenseurs	Bêtabloquants : Métoprolol, Propranolol Inhibiteurs enzymatiques de la conversion Angiotensine (IEC) : Captopril, Enalapril
Hypocholestérolémiant	Clofibrate, Triparanol, Colestyramine
Rétinoïdes	Isotrétinoïne, Acitrétine, surdosage en vitamine A
Androgènes	Danazol, Déhydroépiandrostérone
Antifongiques	Kétoconazole et Fluoconazone en grandes doses
Agents Antimitotiques	Colchicine, Méthotrexate
Métaux lourds	Or
Autres médicaments	Allopurinol, Bromure de Pyridostigmine, Bromocriptine, Cimétidine, Contraceptifs oraux, Immunoglobulines, Interférons, Lévodopa, Méthysergide, Minoxidil, Octérotide, Proguanil, Sulfasalazine, Tacrolimus.

Tableau 5. Médicaments inducteurs d'effluvium télogène⁴¹.

- *Autres causes d'alopecies diffuses aigües* : de nombreuses pathologies systémiques peuvent être à l'origine d'une chute brutale de cheveux. Il s'agit principalement des dysthyroïdies et autres pathologies endocriniennes, des carences martiales, de lymphomes, des vascularites (maladie de Horton), des connectivites (lupus), et des maladies infectieuses comme la syphilis (alopecie secondaire pouvant survenir jusqu'à trois à huit mois après le chancre). Ce type d'alopecie apparaît brutalement et peut s'installer dans le temps pour devenir chronique²¹.

2) Les alopecies diffuses chroniques

Les alopecies diffuses chroniques, réversibles, proviennent principalement soit d'une anomalie génétique et/ou hormonale (cas de l'alopecie androgénique, forme la plus fréquente), de la persistance d'une alopecie diffuse aigüe (pathologies et troubles endocriniens) ou encore d'une cause nutritionnelle. Elles entraînent une diminution du volume capillaire au fur et à mesure des repousses, les cheveux s'affinent jusqu'à devenir un duvet. La topographie de la chute des cheveux diffère en fonction du sexe : pour l'homme ce sont les golfes temporaux qui sont touchés en premier, puis la zone de tonsure et enfin le vertex ; pour la femme, la pathologie débute par un élargissement de la raie puis un éclaircissement du vertex^{3,37,38,39}.

- *L'alopecie androgénique (ou androgénétique, ou androgéno-génétique) (AAG)* entraîne un raccourcissement de la phase anagène, une diminution du diamètre et de la longueur des cheveux, ce phénomène s'appelle la miniaturisation des follicules pileux. Trois facteurs en sont la cause : le premier est l'hormono-dépendance entraînant une augmentation de la sensibilité des racines aux androgènes par plusieurs mécanismes (augmentation du taux de testostérone libre (DHT), augmentation du nombre de récepteurs androgéniques, élévation du taux de 5- α -réductase, diminution du taux de protéine de transport de la testostérone (SHBG)^{1,3,29}). Le second est une prédisposition génétique à une surstimulation par les androgènes, les gènes concernés codent pour l'expression d'ARN-messager de la 5- α -réductase ou pour des récepteurs aux androgènes⁴³. Enfin le troisième facteur est vasculaire, un réseau capillaire insuffisant au niveau de la papille entraîne une mauvaise circulation au niveau du cuir chevelu. Les données épidémiologiques montrent que les hommes sont autant touchés que les femmes (Tableau 6). Le caractère chronique et irréversible peut s'avérer difficile à supporter pour les patients.

	Homme	Femme
< 50 ans	40-50%	25-30%
> 50 ans	60-80%	40-50%

Tableau 6. Prévalence de l’alopécie androgénique chez l’homme et chez la femme en fonction de l’âge⁴³.

- *L’alopécie androgénique Masculine* : son diagnostic se base sur la recherche d’antécédents familiaux (dans 80% des cas, on observe un antécédent chez le père ou la mère) et l’interrogatoire du patient. Elle s’accompagne fréquemment d’une hyperséborrhée³³. Une classification a été proposée en 1951 par Hamilton et revue par Norwood en 1975 (Figure 8), elle permet d’apprécier l’évolution de l’alopécie et l’efficacité des traitements mis en place, sept stades sont décrits. La chute de cheveux commence des golfes, ensuite l’implantation frontale recule, prenant l’aspect d’un M, enfin le vertex va progressivement s’éclaircir. L’alopécie est dite complète lorsqu’il ne reste que la couronne de cheveux postérieure.

Stade	Tableau clinique	Prévalence
Type I	Recul faible ou nul de la ligne frontale et faible creusement des golfes temporaux	30% des hommes < 30 ans 20% des hommes > 60 ans
Type II	Recul un peu plus marqué des golfes temporaux de façon symétrique	30% des hommes < 30 ans 15% des hommes > 60 ans
Type III	Creusement des golfes plus profond qui peut être associé, ou non, à un léger dégarnissement de la zone frontale antérieure	5% des hommes < 30 ans 20% des hommes > 60 ans
Type III Vertex	Apparition d'une tonsure occipitale	2% des hommes < 30 ans 10% des hommes > 60 ans
Type IV	Les golfes atteignent la ligne auriculaire médiane	3% des hommes < 30 ans 10% des hommes > 60 ans
Type V	Alopécie frontale qui rejoint presque la tonsure	2% des hommes < 30 ans 12% des hommes > 60 ans
Type VI	Apparition de la couronne de cheveu dite « hippocratique » sus-auriculaire et occipitale	1% des hommes < 30 ans 12% des hommes > 60 ans
Type VII	Diminution en hauteur de cette couronne	Exceptionnelle avant 30 ans 10% des hommes > 60 ans

Tableau 7. Description et prévalence des différents stades de l'alopecie androgénique masculine selon la classification de Hamilton et Norwood^{43, 44, 5}.

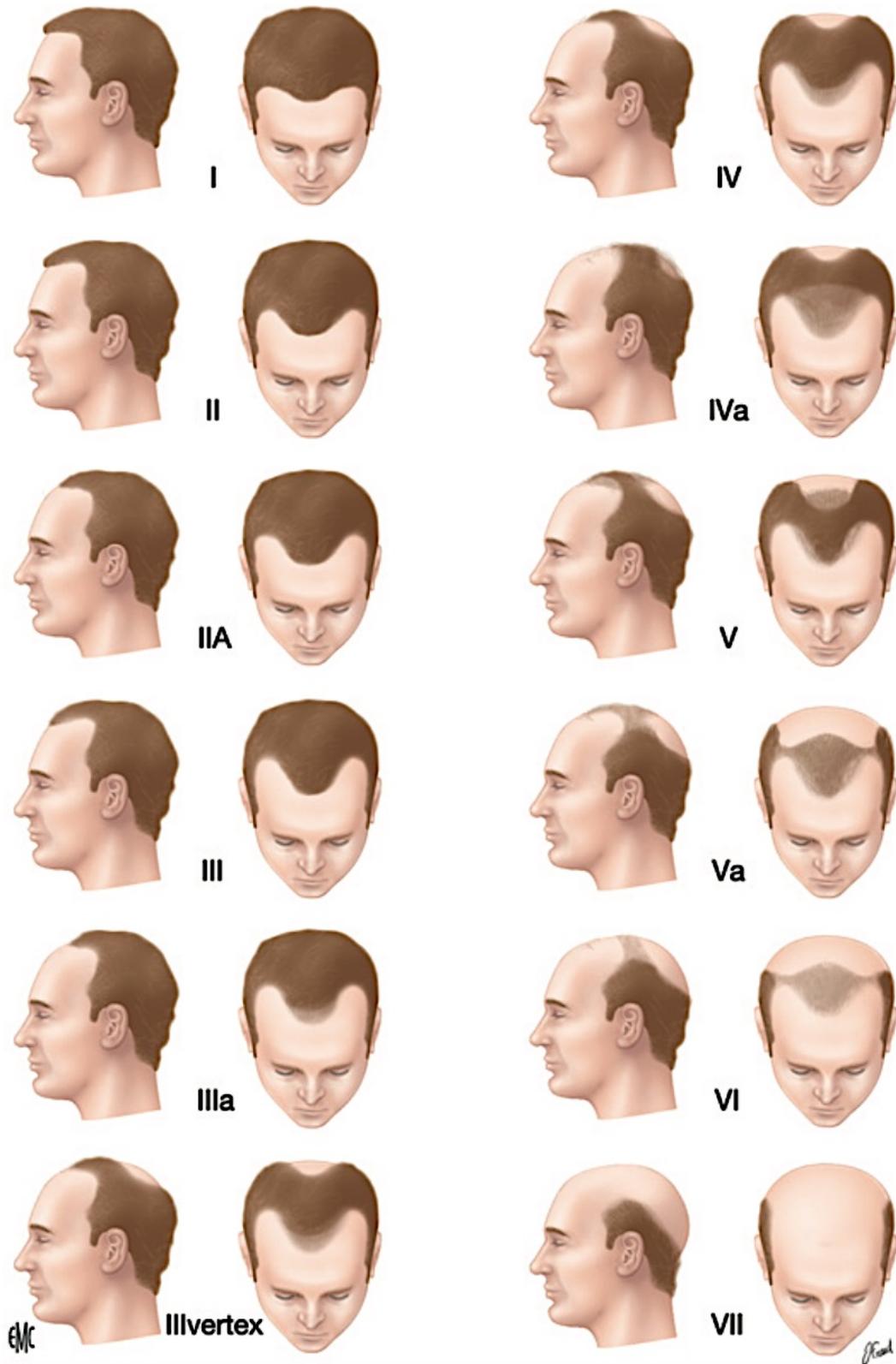


Figure 8. Les différents stades de l'alopecie androgenetique masculine selon la classification de Hamilton et Norwood⁵.

- *L'alopecie androgenique Feminine* : c'est la forme la plus fréquente chez les femmes. Elle concerne plus de 25% des femmes entre trente-cinq et quarante-cinq ans et environ 40% des femmes proche de la cinquantaine⁴⁵. Le début est donc plus tardif que pour les hommes. On la retrouve généralement chez les femmes ménopausées. L'impact psychologique est extrêmement important chez la femme. Comme la forme masculine, cette alopecie résulte de facteurs génétiques et hormonaux : l'hyperandrogénie en est souvent la cause. Néanmoins, chez la femme, un évènement iatrogène est régulièrement impliqué : certaines pilules contraceptives à composante androgénique (levonorgestrel, norgestimate, nortestosterone), les stérilets libérant du levonorgestrel, et les implants progestatifs peuvent engendrer un déséquilibre en faveur des androgènes⁴⁶. Cependant, les formes féminines restent plus modérées car le taux d'androgène et d'enzyme de conversion stéroïdienne sont moins importants que chez l'homme. Il existe deux classifications : celle de Ludwig (la plus utilisée) et celle d'Hamilton. Il est possible de distinguer trois aspects cliniques selon la densité de la chevelure et la taille de la bande frontale (classification de Ludwig) (Figure 9) ; ou en fonction du recul des golfes temporaux (classification d'Hamilton) (Figure 8), chez les femmes le stade qui correspond au stade IV de l'homme n'est jamais dépassé²¹.

Stade	Tableau clinique
Stade 1 (mineur)	Élargissement de la raie ou simple éclaircissement du vertex Respect d'une bande frontale antérieur de 2 à 3 centimètre
Stade 2 (modéré)	Alopecie plus franche avec des cheveux courts Respect d'une bande frontale qui ne fait plus qu'un centimètre
Stade 3 (majeur)	Alopecie presque totale du sommet du crâne avec une mince frange frontale conservée

Tableau 8. Description des différents stades de l'alopecie androgenique feminine selon la classification de Ludwig⁴⁷.

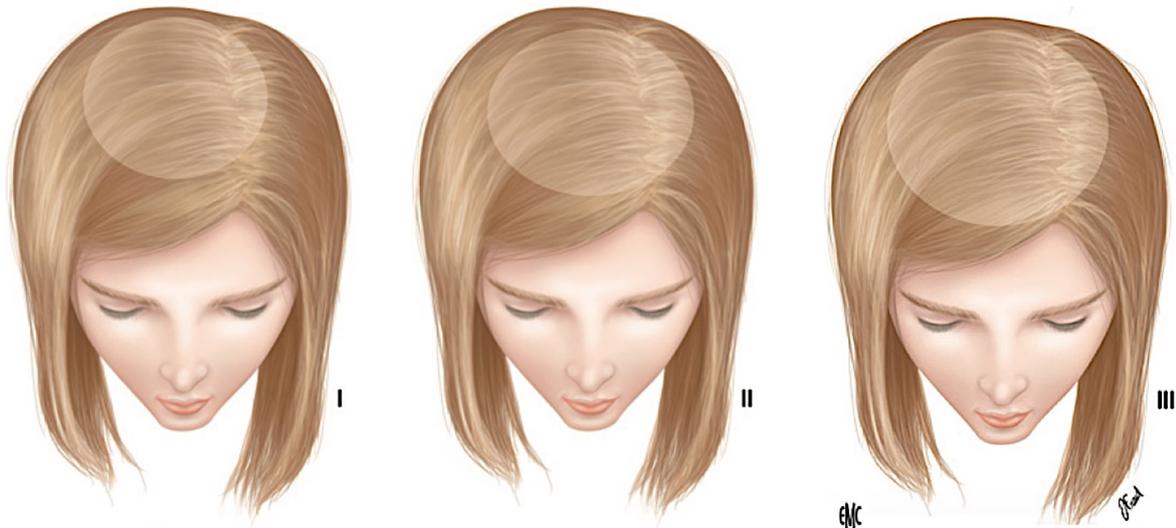


Figure 9. Les différents stades de l'alopecie androgénétique féminine selon Ludwig. La différence entre les trois stades est quantitative⁵.

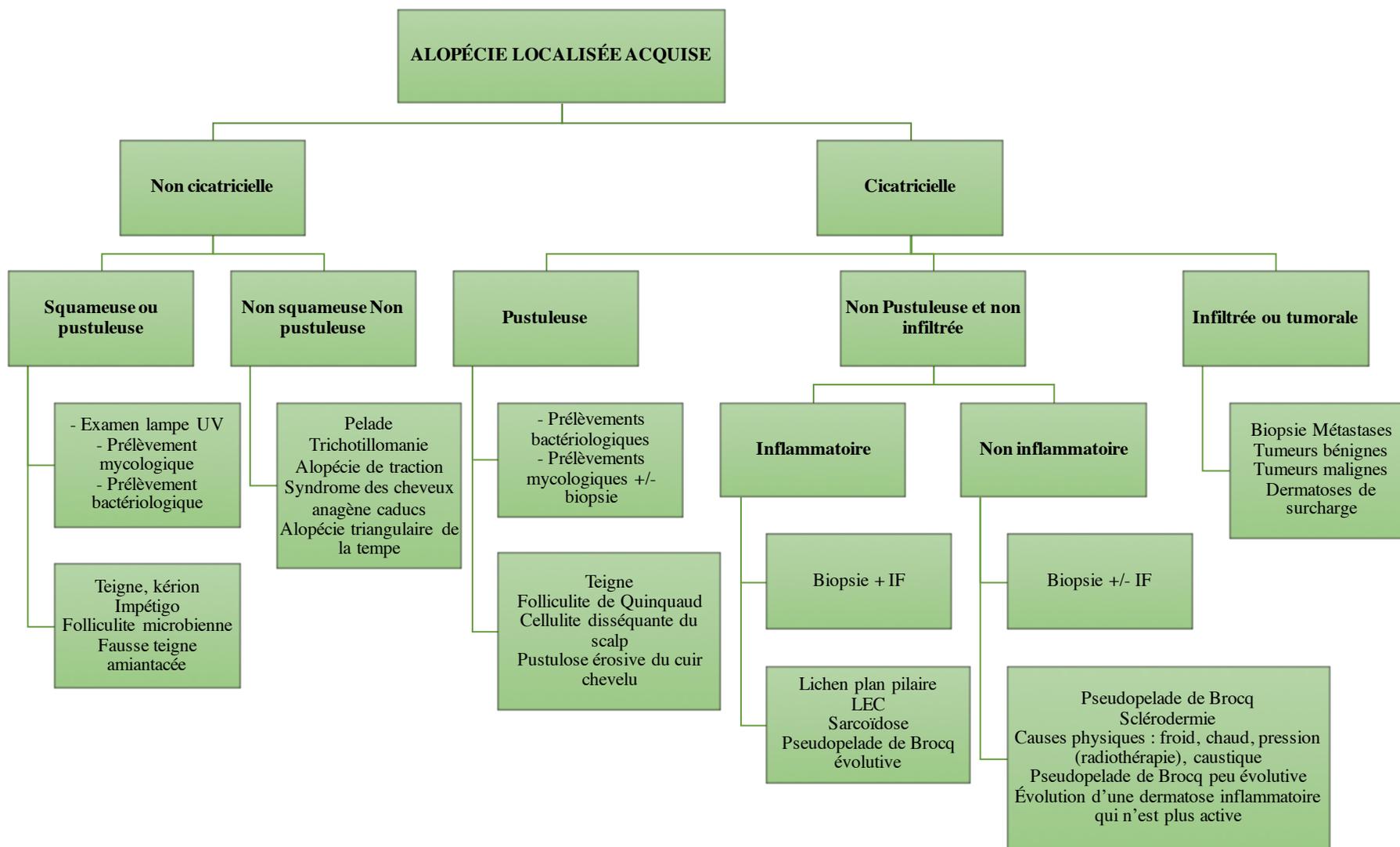
- *Les alopecies diffuses chroniques d'origine endocrinienne* proviennent le plus souvent de la persistance d'alopecies diffuses aiguës. Parmi les causes endocriniennes on y retrouve l'hyperthyroïdie (cheveux fins et cassants), l'hypothyroïdie et l'hypoparathyroïdie (cheveux fins), l'hypercorticisme, (hirsutisme chez la femme), un diabète mal équilibré, le syndrome de Cushing, l'acromégalie et l'hyperprolactinémie^{3, 38, 39}.

- *Les alopecies diffuses chroniques d'origine nutritionnelle* sont provoquées par des carences en zinc, en cuivre, en sélénium, en biotine (ou vitamine B8), en folates (vitamine B9), en vitamines B12, en acides gras essentiels (acide linoléique et acide linoléique) mais aussi par des maladies provoquant un syndrome de malabsorption, une insuffisance rénale et une insuffisance hépatocellulaire. Tous ces facteurs peuvent rendre le cheveu plus fin et plus fragile^{31, 48}. En tant que pharmacien, il est important de rappeler au patient que les vitamines et les minéraux sont indispensables à la synthèse de nombreuses protéines constituant les cheveux. Pour éviter les carences, il faut avoir une alimentation saine et diversifiée et une supplémentation peut être proposée si nécessaire.

Les alopecies acquises localisées ou en plaques sur certaines zones du cuir chevelu :

Ce type d'alopecie est généralement classé en deux groupes (Figure 10) : d'un côté les alopecies localisées dites non cicatricielles et de l'autre les alopecies localisées dites cicatricielles. La différence entre ces deux catégories repose sur la réversibilité de la disparition du follicule pileux.

Dans le cas des alopecies non cicatricielles, les orifices pilaires sont toujours visibles, les cheveux peuvent donc repousser, ce qui confère un caractère temporaire et réversible. Concernant les alopecies cicatricielles, celles-ci résultent du remplacement des follicules pileux par un tissu fibreux, l'aspect du cuir chevelu est lisse et les orifices pilaires ont disparus, il s'agit donc d'alopecies définitives qui ne peuvent être traitées que de manière chirurgicale²¹.



UV : ultraviolet ; IF : Immunofluorescence ; LEC : Lupus Erythémateux Cutané chronique.

Figure 10. Arbre diagnostique des alopecies localisées acquises³³

1) **L'alopecie localisee acquise non cicatricielle** : la racine du cheveu est intacte ou non definitivement detruite. Les causes les plus frequentes sont :

- *La pelade* est une maladie inflammatoire chronique, d'origine probablement genetique liee a une anomalie de l'immunité. Elle peut survenir a n'importe quel age et touche environ 2% de la population. Elle evolue par poussées. La symptomatologie se presente sous forme d'une plaque ronde, bien limitee, depourvue de cheveux, ne presente pas de squames, ni de signes inflammatoires. Les cheveux presents en bord de plaque sont dressés en « point d'exclamation ». Il peut y avoir une ou plusieurs plaques, ou même s'étendre a tout le cuir chevelu (pelade totale dite decalvante). L'évolution est favorable, la repousse se fait de maniere spontanee sur plusieurs mois (entre trois et douze mois), d'abord sous la forme de cheveux blanc qui vont se re-pigmenter progressivement^{21,33}.



Figure 11. La pelade : plaque de pelade (à gauche), pelade universelle (à droite)⁴⁹.

- La teigne est une mycose causée par des dermatophytes kératinophiles qui, comme leur nom l'indique, sont des champignons ayant une forte affinité pour la kératine. Les enfants scolarisés sont les principaux touchés. Il existe plusieurs types de teignes : les teignes microsporiques (*Microsporum canis*) qui provoquent de grandes plaques arrondies avec des squames de couleurs grisâtres et des cheveux régulièrement cassés à quelques millimètres du cuir chevelu ; les teignes trichophytiques, ou endothrix (*Trichophyton violaceum*, *Trichophyton soudanensae*, *Trichophyton tonsurans*) engendrent de nombreuses taches roses qui se couvrent de pellicules, les cheveux sont cassants au ras de la peau ; les teignes inflammatoires ou kérions sont caractérisées par la formation d'un relief dit en « macaron » avec des orifices pilaires dilatés d'où sort du pus avec expulsion du cheveu. La contamination peut être interhumaine (anthropophile), animale (zoophile), ou encore géophile⁴⁹. Le diagnostic repose sur un examen direct mycologique et une mise en culture³³.



Figure 12. Les teignes : teigne microsporique (à gauche)⁴⁹, teigne trichophytique (au centre)⁵⁰, teigne inflammatoire (à droite)⁴⁹.

- *La trichotillomanie* est un Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) qui provoque chez le patient une tendance à s'arracher volontairement les cheveux de manière répétitive, allant jusqu'à les mâchonner et les avaler, on parle d'alopecie auto-induite. Le cuir chevelu est d'aspect normal, avec la présence de cheveux cassés au sein de la plaque qui ne présente aucune inflammation ou érythème. À la différence du cheveu peladique, le cheveu trichotillomanique résiste à la traction à la pince, c'est la base du diagnostic différentiel entre les deux pathologies. Elle nécessite une prise en charge spécifique psychologique du patient^{21,33}.



Figure 13. La trichotillomanie⁵¹.

- *L'alopecie par traction* s'observe plus fréquemment chez le sujet noir ou antillais du fait de l'utilisation répétée de produits défrisants et au port de tresses. Elle débute sur les tempes et la zone frontale antérieure. La traction répétée va écartier le bulbe de sa zone d'irrigation et entrainer la chute du cheveu. À long terme, les follicules pileux vont s'atrophier et ne pourront plus produire de nouveaux cheveux^{33,52}.



Figure 14. L'alopecie par traction⁵².

2) **L'alopecie localisee acquise cicatricielle** ou **definitive** : la racine du cheveu est dans ce cas detruite de maniere irreversible. Les pathologies les plus frequentes sont :

- *Les alopecies cicatricielles d'origine immunologiques ou lymphocytaires :*

- *Le lichen plan pileaire ou folliculaire*, cause la plus frequente d'alopecie cicatricielle primaire, atteint majoritairement la femme adulte d'age moyen⁵³. Il se manifeste par l'apparition d'un erytheme de couleur violette en bordure des plaques, associe a une hyperkeratose folliculaire. L'extension des plaques se fait de maniere centrifuge et les plaques vont progressivement fusionner^{33, 49}. Le diagnostic est realise par examen histologique sur une biopsie mettant en evidence un infiltrat lichenoïdes perifolliculaire superficiel associe a une hyperkeratose periphérique, des glandes sebacees atrophiees, la presence de necroses keratinocytaires et une atteinte de la membrane basale inconstante. L'immunofluorescence directe positive confirme le diagnostic dans 60% des cas : presence de corps cytoïdes globulaires le long de la membrane basale du follicule pileux avec depot d'immunoglobulines de type M, ou G, et de type A⁵³.

⁵⁴.



Figure 15. Le lichen plan pileaire ou folliculaire (à gauche) et sa forme evoluee (à droite)⁵⁴.

- *Le lupus érythémateux chronique* est une cause fréquente d'alopecie cicatricielle. Il touche deux à cinq fois plus les femmes que les hommes, avec une moyenne d'âge de 30 ans⁵⁴. L'aspect typique est caractérisé par des plaques d'alopecies érythémateuses bien délimitées, avec hyperkératose en squames sèches en bordure, télangiectasies, atrophie, dyschromies et dilatation des ostiums folliculaires. Le diagnostic est mis en évidence par une étude histologique : hyperkératose orthokératoside, épiderme atrophique, une dégénérescence vacuolaire de la couche basale et infiltrat lymphocytaire périfolliculaire superficiel et profond. Dans 90% des cas l'immunofluorescence est positive : présence d'immunoglobulines de type G et M le long de la jonction dermo-épidermique^{33,54}.

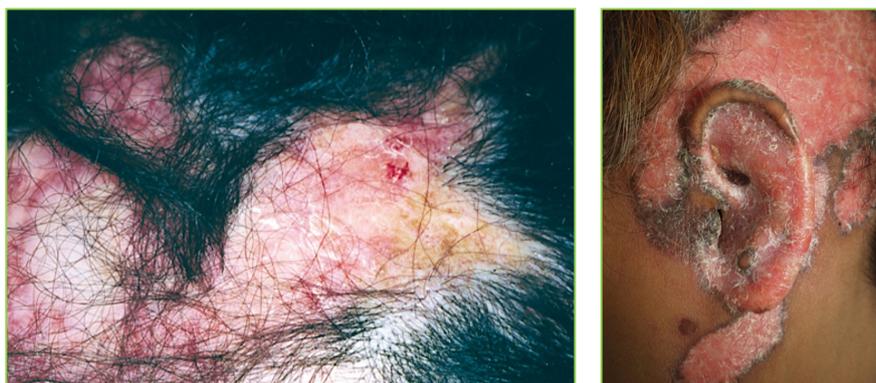


Figure 16. Le lupus érythémateux chronique^{49,54}.

- *La pseudo-pelade de Broch* touche les adultes entre vingt et quarante-cinq ans, plus particulièrement les femmes. C'est une alopecie peu ou non inflammatoire, composée de petites zones d'alopecies atrophiées, blanches et lisses localisées préférentiellement au niveau du vertex et de l'occiput, réalisant un aspect « d'empreintes de pas dans la neige ». L'évolution est centrifuge, lente et progressive, vers de larges plaques^{33,54}. Lors du diagnostic, l'histologie, lors du diagnostic, met en évidence un infiltrat lymphocytaire modéré ou minime superficiel, au début de la

phase inflammatoire, puis une fibrose périfolliculaire s'installe. Au stade cicatriciel, il ne persiste plus qu'une bande fibreuse verticale et le muscle arrecteur. L'immunofluorescence cutanée directe est négative : il y a seulement quelques dépôts d'immunoglobuline de type M au niveau de la jonction dermo-épidermique⁵⁵.



Figure 17. La pseudo-pelade de Broch⁵⁰.

- *La sclérodemie*, plus spécifiquement la forme localisée dite en « coup de sabre » (morphée linéaire), réalise une bande de peau blanche-nacrée alopeciante partant du cuir chevelu vers le front⁵⁶.



Figure 18. La sclérodemie en « coup de sabre »⁵⁴.

- *La sarcoïdose* dont les zones alopeciques peuvent apparaître sous différentes formes cliniques : papules, plaques ou encore lésions atrophiques ; son diagnostic est de nature histologique⁵⁶.

- *Les alopecies cicatricielles d'origine infectieuses :*

- Les *teignes cicatricielles* sont les teignes inflammatoires ou kérions et les teignes faviques ou favus⁵⁶.
- Les *folliculites pyococciques* qui sont :
 - La *folliculite décalvante ou folliculite épilante de Quinquaud* est une forme rare de folliculite purulente chronique, prédominante chez l'homme, particulièrement ceux de race noire. L'étiologie et la pathogénicité sont mal connues, mais le staphylocoque doré et d'autres bactéries pathogènes ont déjà été isolés dans les lésions pustuleuses. L'aspect clinique présente des plaques uniques ou multiples, lisses et blanches, avec en bordure des plaques des pustules folliculaires et des croûtes. La sclérose est importante, elle entoure le cheveu et donne un aspect « en touffe » à la périphérie des plaques. Le caractère chronique de la folliculite peut aboutir à une alopecie diffuse. Sur le plan histologique, les pustules superficielles sont entourées par un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles, qui provoquent une destruction des follicules^{49, 54, 56}.



Figure 19. La folliculite décalvante de Quinquaud⁵⁴.

- La *cellulite disséquante du cuir chevelu* ou *périorfolliculitis capitis abscedens* et *suffodiens de Hoffman*, c'est une affection assez rare qui touche principalement les hommes noirs de dix-huit à quarante ans⁵⁷. Au début, les lésions forment des petits groupes de nodules fermes parsemés de cheveux facilement arrachés et d'orifices pilaires d'où s'écoule du pus. Puis ces nodules se regroupent et forment de grands abcès communicants qui sont responsables de l'étendue de l'alopecie cicatricielle. Elle se situe principalement au niveau du vertex et de l'occiput. L'évolution est chronique par poussées successives. L'histologie montre une dilatation acnéiforme de l'infundibulum avec un infiltrat neutrophilique intrafolliculaire et périorfolliculaire⁵⁴.



Figure 20. La cellulite disséquante du cuir chevelu^{54, 50}.

- *L'acné chéloïdienne (ou fibrosante) de la nuque* est une alopécie qui touche principalement l'homme jeune à peau noire. Cette affection débute par une phase inflammatoire sur la région occipitale avec des petites papules fibreuses périfolliculaires qui deviennent pustuleuses. Au cours de la phase cicatricielle, elles transforment en cicatrices fibreuses^{49, 54, 56}. L'évolution est chronique et peut aboutir à des plaques d'alopécie définitive. L'étude histologique montre, au stade précoce, un infiltrat lymphoplasmocytaire, périfolliculaire et intrafolliculaire au niveau des glandes sébacées, puis lorsque l'affection évolue, il y a une destruction totale ou partielle du follicule pileux accompagnée d'une réaction granulomateuse ou microabcès⁵⁴.

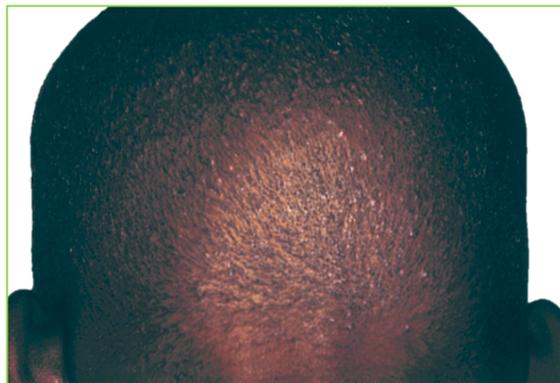


Figure 21. L'acné chéloïdienne de la nuque.

- Certaines infections comme le *zona*, la *lèpre*, la *tuberculose* ou la *syphilis tertiaire* peuvent évoluer vers une alopécie cicatricielle⁵⁶.
- *Les alopécies tumorales* sont provoquées par des proliférations cellulaires qu'elles soient bénignes ou malignes, tels que les carcinomes basocellulaires, les carcinomes spinocellulaires, les métastases (sein, poumon, rein) et les lymphomes B et T⁵⁶.

B. Les méthodes d'exploration des cheveux

Il est indispensable face à un patient qui se plaint d'une « chute de cheveux » de pouvoir différencier une chute physiologique d'une chute liée à un défaut de synthèse ou à une pathologie du cuir chevelu. Il est donc important pour le pharmacien de mener un interrogatoire pour orienter, ou non, le patient vers des examens complémentaires afin de déterminer l'étiologie de la chute de cheveux.

a. Anamnèse

Le pharmacien peut poser quelques questions pour en améliorer le diagnostic :

- *La chute de cheveux concerne-t-elle toute la chevelure, ou est-elle localisée ?* Pour déterminer si l'alopecie est diffuse ou localisée.
- *Depuis combien de temps perdez-vous vos cheveux ? L'évolution est-elle rapide ?* Permettre de définir le caractère aigue ou chronique de l'alopecie.
- *Observez-vous des signes associés comme un prurit, des squames, une hyper-séborrhée, des rougeurs ?* Ces signes peuvent nécessiter une consultation chez un dermatologue.
- *Avez-vous vécu un événement particulier récent ?* Si la réponse est positive, possible alopecie réactionnelle, lié à un stress ou un événement bouleversant.
- *Avez-vous des personnes dans votre famille (père, mère) qui ont perdu leurs cheveux ?* Si la réponse est positive, orientation vers une alopecie androgénétique.
- *Avez-vous pris ou prenez-vous des médicaments et si oui, lesquels ?* Si réponse positive, alopecie iatrogène possible, apparaissant dans les six mois suivant l'initiation d'un traitement.
- *Quelles sont vos habitudes capillaires ?* Si défrisage, coloration, séchage à haute température trop fréquent, c'est un facteur aggravant la chute.
- *L'alimentation est-elle équilibrée ?* Mettre en évidence les carences possibles lors, par exemple, de régime restrictifs, etc.⁵⁸

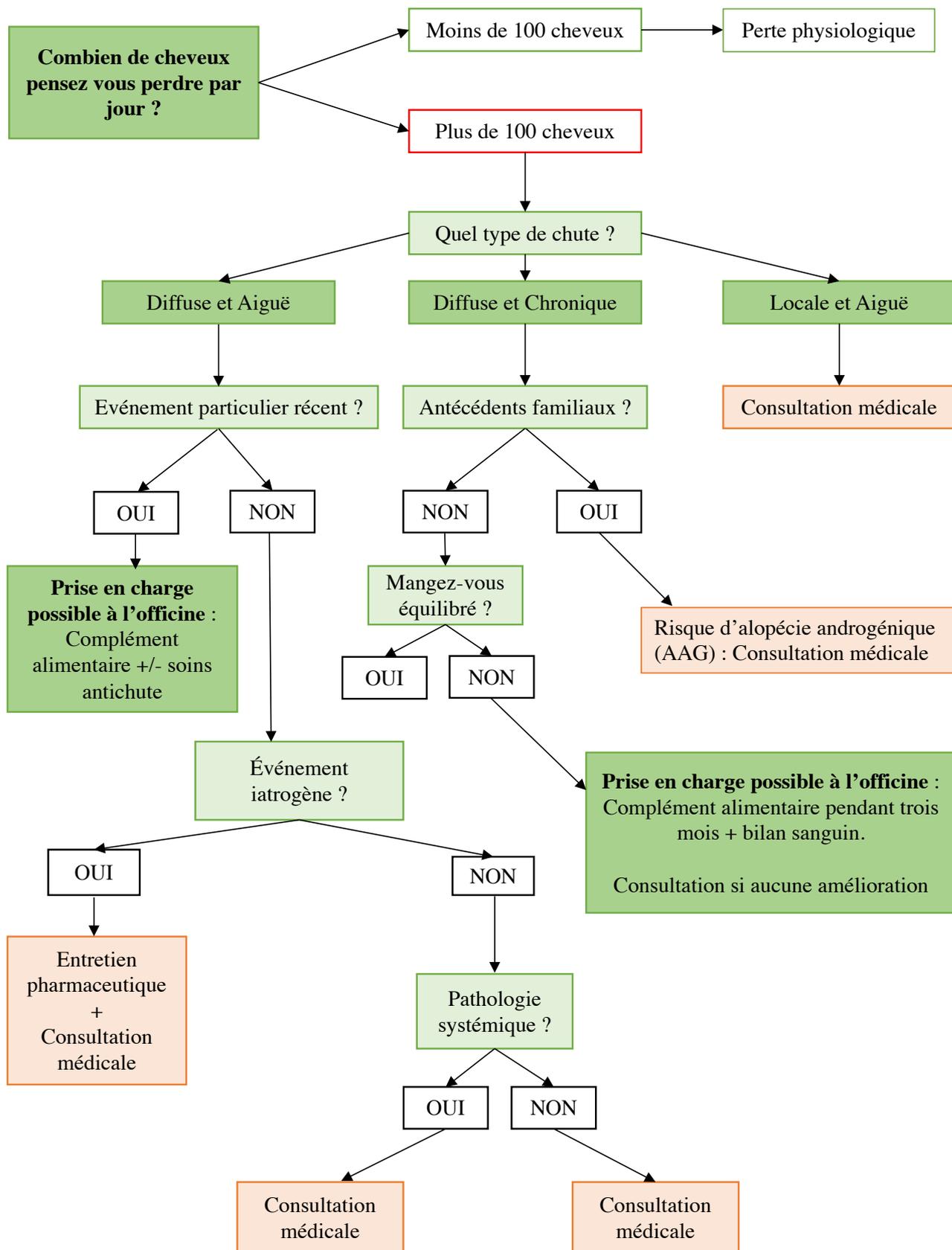


Figure 22. Arbre décisionnel face à une chute de cheveux.

b. Examens biologiques

En cas de chute de cheveux d'évolution chronique, des examens sanguins peuvent être proposés notamment : une numération de la formule sanguine (NFS) afin d'explorer le taux de globules rouges et mettre en évidence une anémie, le taux leucocytes permettant d'exclure ou non une infection ; la vitesse de sédimentation (VS) afin de dépister un processus inflammatoire ou infectieux ; ainsi qu'un dosage de la ferritine (ferritinémie), si elle est inférieure à 30 mg/ml celle-ci peut donner lieu à un effluvium télogène chronique.

Un bilan thyroïdien comprenant le dosage de la Thyroïd Stimulating Hormone (TSH) et de la Thyroxine libre (T4L), tout comme le dosage des hormones masculines (majoritairement devant une femme présentant un hirsutisme ou une hyperpilosité faciale associés à une alopecie) peut être demandé si la cause d'un dérèglement hormonal est suspectée^{39,59}.

c. Evaluation de l'état de la chevelure

Les paramètres de croissance :

On utilise les paramètres de croissance pour définir la chevelure saine ou pathologique. On mesure ainsi :

- La densité capillaire (valeurs normales : 200 à 300 cheveux par cm²) ;
- Le diamètre de la tige pileaire (valeurs normales : 50 à 80 micromètres) ;
- La vitesse de croissance (qui est en moyenne de 0,4 millimètres par jour) ;
- Le pourcentage de cheveux fins qui est normalement inférieur à 10% ;
- Le pourcentage de cheveux dans les différentes phases¹⁵.

Examen de la tige :

L'examen de la tige pileaire est facilement réalisable, la tige est prélevée aux ciseaux. Il permet de repérer une anomalie de la tige ou une fragilité du cheveu. Une trentaine de cheveux

sont nécessaires. Ils sont observés à l'aide d'un microscope optique à lumière polarisée dans le but d'obtenir des informations concernant le calibre, et la forme de la tige. On observera sur une tige fragile des renflements au niveau desquels la tige se cassera facilement⁶⁰.

La palpation et la densité :

La palpation est utilisée afin de définir l'élasticité et la souplesse du cuir chevelu. La densité est mesurée par l'observation à l'aide d'une loupe millimétrée ou de photographies en différents points du cuir chevelu^{12, 34, 61}.

La macrophotographie unique :

Cette méthode consiste à peser des cheveux récoltés par rasage à la main d'une zone d'un cm² préalablement repérée par un tatouage. Ce prélèvement est réalisé toutes les six semaines et permettra de déterminer le poids du cheveu, la densité pileuse, le pourcentage de cheveux en phase anagène, la vitesse de croissance et le diamètre du cheveu³. Elle permet également de contrôler l'efficacité d'un traitement antichute⁶².

Le test de traction :

Le test de traction est un test simple qui permet de confirmer la chute de cheveux. La réalisation nécessite que les cheveux ne soient pas lavés depuis au moins trois jours. Cet examen consiste à exercer une traction entre le pouce et l'index d'une mèche d'environ une dizaine de cheveux en trois sites différents du cuir chevelu. Le test est positif si plus de trois cheveux par point ont été récupérés⁵⁶.

La biopsie du cuir chevelu :

La biopsie consiste à effectuer un prélèvement d'au moins 4 millimètres de diamètre parallèlement à l'implantation des cheveux jusqu'à la graisse. Elle est toujours réalisée en

bordure de lésion récente, possiblement inflammatoire, où persistent des cheveux. En général, deux biopsies seront réalisées dans deux zones d'aspects différents, dont une au moins en zone d'inflammation active. Pratiquer la biopsie dans une zone cicatricielle totalement dépourvue de follicule pileux n'est pas intéressant car elle risque d'être non spécifique et de faire disparaître d'éventuel infiltrat et ainsi que la destruction de follicules. Les prélèvements sont observés au microscope après coloration ou immunofluorescence⁵⁰.

d. Evaluation d'une anomalie du cycle pileux : analyse du rapport entre les cheveux anagènes et télogènes

Le trichogramme :

C'est un examen de la racine du follicule pileux, consistant à réaliser un prélèvement d'une trentaine de cheveux arrachés brusquement avec l'aide d'une pince Kocher gainée de caoutchouc en trois sites distincts (zone frontale, vertex et zone occipitale) sur un cuir chevelu non lavé depuis trois jours^{5,56}. Il permet de préciser le pourcentage de cheveux dans chaque du cycle pileux et d'établir ainsi la formule pileux⁵. Les bulbes sont étalés sur une lame de verre que l'on recouvre d'une lamelle, et un examen microscopique est effectué⁵. Cela donne des informations sur la proportion de cheveux en phase anagène, catagène et télogène, et permet de calculer le rapport anagène sur télogène⁵⁶.

En phase anagène, la racine est entourée d'une gaine interne et externe avec un bulbe complet d'aspect pyramidal, pigmenté et nettement défini ; en phase catagène (phase intermédiaire), les bulbes possèdent des renflements extrêmes dit « en massue », ainsi qu'une gaine qui commence à se dépigmenter ; en phase télogène, les bulbes sont également en forme de massue, très peu pigmentés, la gaine est transparente mais visible puis disparaît à la fin de cette phase⁶².



Figure 23. Aspect microscopique des différentes phases du cycle pileaire⁵.

Un trichogramme est considéré comme normal si on retrouve 80 à 85% de cheveux anagènes, 1 à 2% de catagènes et 14 à 20% de télogènes. Il faut préciser que des changements physiologiques peuvent modifier ces chiffres. On remarque que la phase anagène est plus longue en été et que la chute des cheveux est maximale en mars-avril et en septembre-octobre³.

Le phototrichogramme :

Le phototrichogramme (PTG) consiste à photographier deux fois, à quarante-huit heures d'intervalle, une zone fixe, repérée à l'aide d'un tatouage, du cuir chevelu d'environ 0,5 cm² : les cheveux de cette zone sont rasés avant une première macrophotographie qui va permettre le comptage des cheveux totaux (T). Ensuite, une deuxième macrophotographie faite quarante-huit heures plus tard permet de différencier les cheveux anagènes (A) ayant poussé, normalement d'un millimètre, des cheveux télogènes n'ayant pas poussés ou étant tombés. On détermine le pourcentage de cheveux télogènes grâce à la formule :

$$PTG = \left(\frac{T-A}{T} \right) \times 100T$$

A étant le nombre de cheveux ayant continué à pousser sur le deuxième cliché et T le nombre total de cheveu⁶³.

Cette technique permet de fournir des informations telles que la densité pileuse, la vitesse de croissance des cheveux, le diamètre des tiges pileaires et le pourcentage des cheveux

anagènes^{62,63}. Un nombre d'anagènes supérieur à deux-cents par cm², quel que soit le nombre de cheveux en phase télogène, signifie qu'il n'y a pas de processus alopécique à l'endroit observé. La proportion de cheveux télogènes reflète l'état de la chevelure, elle doit être normalement de 10%⁶⁴.

Le tractiophototrichogramme :

C'est une extraction manuelle douce, à la main, des cheveux en phase télogène suivie d'une photographie des cheveux restant avec rasage et tatouage pour permettre le repérage. Il permet d'évaluer l'importance de la chute, la densité pileuse et le diamètre du cheveu en une seule séance. Il ne permet pas de mesurer la vitesse de la pousse des cheveux^{3,39}.

Le vidéotrichogramme :

Cette méthode utilise le même principe que le phototrichogramme sauf que l'on utilise une caméra vidéo fixée sur une optique stéréomicroscopique, ou sur une optique photographique classique. Cela permet de mesurer la vitesse de croissance, la densité pileuse, le pourcentage de cheveux télogènes et le diamètre du cheveu³.

C. Les traitements disponibles en officine

a. Les traitements médicamenteux

Les antifongiques :

La griséofulvine (GRISEFULINE[®], FULCINE[®]) est indiquée dans le traitement des teignes, à une dose de 20 à 25 mg/kg par jour pendant une durée de six à huit semaines. Cependant en cas de contre-indication ou d'échec à la griséofulvine, le kétoconazole (NIZORAL[®]) peut être prescrit. Le traitement est arrêté lors de la négativité de l'examen mycologique direct des cheveux^{33, 49, 54, 56}.

Les antipaludéens de synthèse :

L'hydroxyquinine (INTERIX[®]) dosée à 400 mg/jour ou la chloroquine (NIVAQUINE[®]) dosée entre 200 à 300 mg/jour sont utilisées dans le traitement des alopecies cicatricielles causées par lupus érythémateux chronique, l'efficacité a été évaluée après quatre à huit semaines de traitement. Ces mêmes antipaludéens de synthèse sont également retrouvés dans le traitement de la pseudopelade de Brocq, à 400 mg/jour pour l'hydroxyquinine, et à 200 mg/jour pour la chloroquine³³, en association à une corticothérapie locale, soit d'emblée dans sa forme évolutive à la posologie de 0,75 mg/kg/jour pendant quinze jours suivi d'une décroissance progressive sur quatre mois. Dans les deux pathologies les lésions cicatricielles sont quant à elles prises en charge par de la chirurgie réparatrice, après stabilisation complète de la maladie depuis au moins six mois^{33, 54}.

Les corticothérapies :

Les corticoïdes sont très largement utilisés dans la prise en charge des alopecies, dans les contextes détaillés ci-dessous :

- De la *pelade*, où est utilisé, dans les formes mineures, un dermocorticoïde de classe I (DERMOVAL[®], DIPROLENE[®]) sous forme gel, lotion ou crème, pendant une durée de trois mois^{49,56}. Dans le cas de plaques peu étendues avec une atteinte de moins de 50% de la surface du cuir chevelu, il est possible de faire des injections intra-lésionnelles d'acétonide de triamcinolone (KENACORT[®]) dilué à 10 mg/ml dans du sérum physiologique³³. Les corticoïdes par voie générale ne sont plus conseillés en raison du risque de rechutes lors de la réduction des doses ou de l'arrêt mais des bolus semblent intéressants dans les cas de pelades sévères, en association avec une photochimiothérapie aux ultraviolets A (PUVAthérapie)^{33,56}.
- Du *lichen plan*, traité par corticothérapie locale forte, en crème ou lotion lors de la phase inflammatoire sur la zone active périphérique³³, ou corticothérapie générale dans les formes rapidement évolutives, extensives ou résistantes à la corticothérapie locale. La prednisone orale (CORTANCYL[®]) administrée à la dose de 1 mg/kg par jour pendant deux à quatre semaines avec une diminution progressive sur deux à quatre mois⁴⁹.
- Du *lupus érythémateux chronique*, avec des dermocorticoïdes de classe IV (propionate de clobétasol : DERMOVAL[®], CLOBEX[®], CLARELUX[®]), ou de classe III en application biquotidienne, en lotion ou en crème, sont utilisés en association avec les antipaludéens de synthèses (vu précédemment). Des injections d'acétonide de triamcinolone (KENACORT[®]) dilué à 10 mg/mL peuvent également être essayées toutes les quatre à six semaines. En deuxième intention, une corticothérapie par voie orale peut être proposée, toujours en association aux antipaludéens de synthèse, la prednisone (CORTANCYL[®]) est prescrite à la dose de 0,75 mg/kg⁵⁴.
- De la *pseudo-pelade de Brocq*, avec une corticothérapie locale de classe IV, sous forme de lotion ou de crème, en application quotidienne en association avec un antipaludéen de synthèse^{33,54}.
- De la *sclérodémie* sous la forme d'une corticothérapie générale à forte dose⁵⁶.
- De la *sarcoïdose*, avec des corticoïdes de classe I ou intralésionnels⁵⁶.
- De la phase cicatricielle de la *folliculite fibrosante (chéloïdienne) de la nuque*, par injections d'acétonide de triamcinolone non dilué, à la concentration de 40 mg/ml.

Ces injections intra-lésionnelles sont pratiquées au dermojet ou à l'aiguille, à raison d'une séance par mois pendant trois à dix mois⁵⁴.

L'antibiothérapie :

Des macrolides tels que l'érythromycine (ERYFLUID[®]) ou la clindamycine (DALACINE T[®], ZINDACLIN[®]) sont retrouvés dans le traitement de la phase inflammatoire de la folliculite fibrosante (chéloïdienne) de la nuque, par voie locale dans les formes mineures, ou en association à la doxycycline (DOXY[®]) par voie orale dans les formes plus évoluées⁵⁴.

Le minoxidil 2% et 5% :

Le minoxidil (GERBIOL[®], NEOXIDIL[®], ALOSTIL[®], ALOPEXY[®], REGAINE[®]), initialement utilisé comme antihypertenseur, est utilisé pour le traitement de l'alopecie androgénique. Il n'est pas employé pour un effet antiandrogène mais pour son effet vasodilatateur et mitogénique. Il permet également d'allonger la durée de vie kératinocytaire, en modifiant l'entrée du potassium dans les cellules et d'augmenter les facteurs de croissance associés à la néoangiogenèse (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor) dans la papille dermique^{5,46}.

Il est utilisé à raison d'un millilitre, deux fois par jour (matin et soir), en application locale sur cuir chevelu sec. Il est déconseillé de pratiquer un shampoing dans les trois à quatre heures qui suivent chaque application. Pendant les six premières semaines, il est possible qu'il y ait une accentuation transitoire de la chute. Les résultats sont appréciables après trois mois de traitement et la repousse à partir du sixième mois^{5,46,56}. L'arrêt du minoxidil s'accompagne d'une perte du bénéfice acquis en 2 à 6 mois, et une seule application par jour est moins efficace^{33,46}.

⁵⁶.

Le finastéride :

Le finastéride (PROPECIA®) est un inhibiteur de la 5- α -réductase de type II, il permet une réduction de la dihydrotestostérone (DHT) sérique, prostatique et du cuir chevelu d'environ 70%^{5, 46, 49}. Il est indiqué dans le traitement de l'alopecie androgénique masculine, per os à la dose quotidienne d'un milligramme dans le traitement et la prévention de l'aggravation des alopecies androgéniques masculines peu évoluées chez les hommes. L'efficacité se traduit principalement par une stabilisation de la chute observée dès trois mois et une repousse, quand elle existe, dès le sixième mois^{33, 5, 46}. Une utilisation continue est recommandée car, en cas d'arrêt, le bénéfice disparaît en six à douze mois³³.

Le dutastéride :

Le dutastéride (AVODART®) est un inhibiteur de la 5- α -réductase de type I et de type II, ce qui lui confère une action plus puissante que le finastéride. Il est efficace, par voie orale à la dose de 0,5 milligrammes par jour, pour stopper la progression ou améliorer l'alopecie androgénique masculine^{5, 49}.

Le traitement hormonal :

L'acétate de cyprotérone (ANDROCUR®) est un progestatif possédant une activité anti-androgénique. L'acétate de cyprotérone est indiqué en cas d'hirsutisme idiopathique associé à l'alopecie androgénique féminine, ou hors AMM en cas d'alopecie androgénique féminine associée à une hyper-séborrhée ou à une acné³³. Il est pourvu de plusieurs mécanismes d'actions qui se potentialisent et renforcent l'effet antiandrogène : effet anti-gonadotrope, blocage du récepteur à la DHT et inhibition du complexe DHT-récepteur à la protéine nucléaire de liaison des androgènes⁶⁵.

Le schéma thérapeutique est le suivant : acétate de cyprotérone (ANDROCUR®) de 25 à 50 mg par jour pendant 20 jours sur 28 associé à un œstrogène naturel (17- β -œstradiol) à la dose de 1 à 3 mg/jour par voie orale (PROGYNOVA®), ou par voie percutanée (OESTROGEL®) à raison d'une mesure par jour^{33, 65}. On observe chez les patients sous acétate

de cyprotérone une stabilisation de la chute plutôt qu'une repousse. La durée du traitement est en moyenne de 6 mois minimum pour pouvoir en juger l'efficacité et il doit être poursuivi durant de 12 à 18 mois³³.

b. Les traitements conseils

La vitaminothérapie :

- La *Vitamine A ou Rétinol* est une vitamine liposoluble retrouvée principalement dans les aliments d'origine animale, comme les œufs, les laitages et le foie, mais également sous la forme de Bêtacarotène, précurseur de la vitamine A, dans certains végétaux comme les tomates, carottes, choux. Les apports recommandés sont de 5 000 unités internationales (UI)/j. Les carences d'apport se manifestent par une peau sèche, rugueuse et desquamante, accompagnée d'une hyperkératose folliculaire et une atrophie cutanée et sudorale. La vitamine A possède des propriétés anti-oxydantes et cicatrisantes, ainsi qu'un rôle important dans la régulation de la prolifération et de la différenciation kératinocytaire et de modulation des sécrétions de la glande sébacée⁶⁶.
- La *Vitamine B5 ou Acide pantothénique* possède une structure hydrosoluble, ce qui explique qu'elle n'est pas stockée de façon prolongée dans l'organisme et est éliminée dans les urines en cas d'apport excédentaire. Elle est présente dans la plupart des aliments d'origine animale ou végétale, comme par exemple, dans la levure de bière, le blé, le jaune d'œuf, les abats. Les apports conseillés sont de 3 à 10 mg/jour. Même si les cas de carences sont rares, elles provoquent une alopécie, une canitie, des ulcérations, des paresthésies et un syndrome dépressif. La vitamine B5 est un constituant du coenzyme A, intervenant dans le métabolisme des glucides au niveau du cycle de Krebs qui est une source d'énergie importante pour la matrice pilaire, lieu d'intense activité métabolique avec consommation de glucose. Commercialisé sous le nom de BEPANTHENE[®], la vitamine B5 est indiquée dans le traitement d'appoint de la chute de cheveux en association à la vitamine B8^{34, 61, 66, 67}.

- La *Vitamine B6* ou *Pyridoxine* ou *Pyridoxamine* ou *Pyridoxal* est une vitamine hydrosoluble. Elle est présente dans la levure de bière et la charcuterie. Les apports recommandés varient de 0,6 à 2,5 mg/jour selon l'âge. Une carence en vitamine B6 peut provoquer une dermite séborrhéique, une anémie hypochrome et une névrite. La vitamine B6 est impliquée dans de nombreuses voies du métabolisme des acides aminés mais également dans le métabolisme des acides gras et de la synthèse de l'hémoglobine. Elle joue un rôle, au niveau du cheveu, dans la régulation du flux de sébum et participe à l'incorporation de la cystéine dans la kératine du cheveu^{61, 66, 67}.

- La *Vitamine B8* ou *Vitamine H* ou *Biotine* est également une vitamine hydrosoluble que l'on retrouve dans un grand nombre d'aliments d'origine animal et végétal dont le jaune d'œuf, le foie et les rognons, particulièrement riches. Les apports conseillés sont de 90 à 300 µg/jour. Un déficit est caractérisé par une dermite eczématiforme périorificielle, une alopecie, des paresthésies, des myalgies et un syndrome dépressif. La biotine intervient dans le catabolisme du glucose, des acides gras, certains acides aminés soufrés et la synthèse d'acides gras. La vitamine B8 est commercialisée sous le nom de BIOTINE^{®66, 67}.

- La *Vitamine E* ou *Tocophérol* est une vitamine liposoluble. Elle est principalement retrouvée dans les graines et les huiles végétales (tournesol, olive), mais également, à moindre degré, dans les fruits et légumes. Les apports sont compris entre six et dix milligrammes par jour. La vitamine E possède des propriétés anti-radicalaires et anti-oxydantes stimulant la microcirculation du bulbe pileux et le renouvellement cellulaire limitant le vieillissement du cheveu⁶⁶.

Les oligoéléments :

- Le Zinc, est apporté par les légumes secs, les huîtres, les poissons gras ou encore le foie de veau. L'apport moyen recommandé est de 15 mg/jour. Les signes d'une carence en zinc sont la perte de cheveux, accompagné d'un ralentissement de la pousse, ainsi que

des ongles minces et cassants. Il intervient dans la synthèse protidique, glucidique, lipidique, la division cellulaire et la stabilité des membranes. Il permet ainsi, au niveau de l'épiderme, de favoriser la prolifération et la différenciation kératinocytaire, la stimulation de la prolifération fibroblastique et enfin la production de collagène et d'élastine. Le zinc est également un inhibiteur de la 5- α -réductase, impliquée dans la chute de cheveux lors d'alopecie androgénique. Il est commercialisé sous le nom de RUBOZINC^{®66, 67, 68}.

- Le *Cuivre* est présent dans le cacao, les fruits secs, les abats. Les apports recommandés sont évalués à 1,5 à 2 mg/jour. Le cuivre intervient dans la synthèse des kératines par oxydation des groupes sulfuriques et active la superoxyde dismutase cutanée Cuivre-Zinc-dépendante permettant ainsi l'élimination des radicaux libres. Son déficit chez l'homme est rare, mais lorsqu'il est présent, il se traduit par des cheveux ternes et décolorés et par une anémie due à la malabsorption du fer^{66, 68}.
- Le *Fer*, vu précédemment dans « les facteurs influençant la croissance du cheveu », participe à la bonne oxygénation et à la nutrition des racines pilaires. Il est présent dans les viandes rouges, les abats, les coquillages, les jaunes d'œufs, les légumes et les fruits secs. Une carence en fer entraîne une chevelure plus fine, plus terne et moins dense ainsi qu'un effluvium télogène si elle est importante.

Les acides aminés soufrés :

Ils sont au nombre de trois : la *cystine* (avec son groupement disulfure S-S), la *cystéine* (avec son groupement S-H) et la *méthionine* (précurseur de la cystine). La méthionine, en présence de Vitamine B6, subit trois réactions enzymatiques pour donner la cystéine, qui est ensuite scindée en deux molécules de cystine par une déshydrogénase. Une étude a montré, sur le mouton cachemire et la chèvre angora non carencés, qu'une supplémentation en cystine améliore la résistance et le diamètre de la fibre de laine. Une étude chez l'homme serait nécessaire pour confirmer cette hypothèse. Plusieurs associations sont disponibles en officine :

la LOBAMINE-CYSTEINE[®] qui associe de la méthionine et la cystéine par gélule, et CYSTINE-B6[®] qui possède une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans le traitement de l'alopecie associant la cystine à la vitamine B6⁶⁷.

Les compléments alimentaires :

Un complément alimentaire est défini comme étant des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité »⁶⁹.

A l'officine, de nombreux compléments alimentaires sont en libre-service. Ils sont composés, en général, d'une association de plusieurs composés décrits précédemment, visant à combattre la chute de cheveux, voir en stimuler la repousse. Pour être efficaces, ils doivent être pris tous les jours par cure de trois mois et pour potentialiser leurs effets, ils doivent être conseillés de la manière suivante : une première cure de trois mois au moment du printemps et une deuxième de trois mois lors du passage à l'automne. Les compléments alimentaires doivent également être pris au cours d'un repas car les vitamines et les acides aminés sont mieux absorbés l'estomac plein, et cela limite également troubles digestifs causés par les acides aminés soufrés. La prise d'un complément alimentaire ne doit pas substituer une alimentation équilibrée, diversifiée et à un mode de vie sain.

Produit	Composition					Posologie
	Vitamines	Oligoéléments	Acides aminés	Protéines	Plantes	
ANACAPS tri-active, Laboratoire Ducray®	B3, B6, B8, E	Fer	Cystine Méthionine			1 capsule le matin avec un grand verre d'eau.
CYSTINE B6, Laboratoire Bailleul® (AMM)	B6		Cystine			4 comprimés par jour en 2 prises.
FORCAPIL, Laboratoire Arkopharma®	B5, B6, B8, B9, D	Zinc	Cystine Méthionine			2 gélules le matin avec un grand verre d'eau.
KERATINE FORTE, Laboratoire Biocyte®	B6, B8	Zinc	Cystine Méthionine	Kératine	Prêle	2 gélules le matin avec un grand verre d'eau.
LOBAMINE-CYSTÉINE Laboratoire Pierre Fabre®			Cystine Méthionine			4 à 6 gélules par jour en 2 à 3 prises.

Tableau 9. Tableau d'exemples de compléments alimentaires vendu en officine (liste non exhaustive).

L'homéopathie :

L'homéopathie est une méthode thérapeutique qui met en application trois grands principes : la loi de similitude (plus la similitude entre les signes du malade et la pathogénèse du remède est grande, plus la dilution à employer doit être élevée et réciproquement), l'utilisation des substances médicamenteuses à doses faibles ou infinitésimales et enfin le principe de l'individualisation (qui est une conception globale du malade et de sa maladie). Voici quelques exemples qui peuvent être conseillés au comptoir à l'officine :

- Pour toutes les alopécies diffuses progressives : Lachensis mutus 5CH en alternance avec Aurum metallicum 5CH ou Thallium aceticum 5CH, en alternance avec Selenium 5CH ;
- Si la perte de cheveux fait suite à un accouchement : Arnica montana à très haute dilution (15CH ou 30CH) en association avec Sepia 5CH ;
- Si les cheveux tombent après une dépression psychique : Arnica montana à très haute dilution (15CH ou 30CH) associé à Phosphoricum acidum 5CH et à Selenium 5CH et Thallium aceticum 5CH ;
- Si la chute de cheveux est causée par un chagrin, ou des soucis : Arnica montana à très haute dilution (15CH ou 30CH) associé à Ambra grisea 5CH et Phosphoricum acidum 5CH ;
- Si les cheveux tombent et sont blancs prématurément : Lycopodium 5CH en association à Phosphoricum acidum 5CH et Arsenicum album 5CH ;
- Si la perte de cheveux se fait en plaque : Phosphorus 5CH associé à Lycopodium 5CH, Ustilago 5CH et Graphites 5CH^{70,71} ;
- Si la chute de cheveux est causée par une chimiothérapie : Cisplatinum à 9CH ;
- Si une chute de cheveux est provoquée par une radiothérapie ou à une exposition à des rayons : Radium Bromatum 5CH.

La phytothérapie :

La phytothérapie, dont l'étiologique grec signifie : *phyton*- la plante, et *-therapeia* le traitement, est donc une thérapeutique destinée à traiter certains troubles fonctionnels et certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes et de préparations à base de

plantes. Certains extraits végétaux ont des propriétés intervenant dans la régulation de la sécrétion sébacée, l'activation de la circulation capillaire et apportent les minéraux, acides aminés et éléments utiles à la croissance et à la solidité des cheveux. Il s'agit de l'ortie (*Urtica doica*), du prêle (*Equisetum arvense*) et de l'alfalfa (*Medicago sativa*). Elles peuvent être utilisées en usage externe, sous forme d'hydrolat, ou par voie orale, sous forme de gélules, en cure minimum deux mois renouvelable⁷².

L'aromathérapie :

L'aromathérapie, vient du grec *aroma-* qui signifie l'odeur et *-therapia*, le traitement. C'est une thérapie basée sur l'utilisation des huiles essentielles qui est, par définition, un produit odorant, généralement de composition complexe obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. Il peut être conseillé de mélanger deux gouttes d'huile essentielle dans le shampoing, permettant de tonifier et de stimuler d'avantage la circulation sanguine au niveau du cuir chevelu, des plantes suivantes : angélique (*Angelica archangelica*), bay (*Pimenta acris*), bois de cède (*Cedrus atlantia*), gingembre frais (*Zingiber officinale*) laurier (*Laurus noblis*), lavande (*Lavandula officinalis*), Romarin (*Rosmarinus officinalis*), Thuya (*Thuja occidentalis*), ou encore ylang-ylang (*Cananga odorata*)^{73,74}.

Les conseils hygiéno-diététiques :

Le pharmacien d'officine peut également apporter quelques conseils hygiéno-diététiques simples afin de permettre au patient de préserver ses cheveux : manger équilibré et varié ; lutter contre le stress et le surmenage ; éviter le tabac ; pratiquer un sport plusieurs fois par semaine ; utiliser des shampoings adaptés à son type de cheveux et peu agressifs pour le cuir chevelu ; lutter contre l'état séborrhéique et pelliculaire avec des soins adaptés ; faire des massages du cuir chevelu pour réactiver la microcirculation ; éviter les brushing, le sèche cheveu trop chaud ainsi que les colorations fréquentes ; utiliser une brosse à cheveu adaptée ; protéger les cheveux du soleil⁷⁵.

D. Les traitements chirurgicaux

Le traitement chirurgical est le traitement de dernier recours pour atténuer la calvitie, il n'est possible que pour une alopécie stable. Le principe de cette technique est basé sur la redistribution des zones riches vers les zones pauvres en cheveux par une autogreffe, le donneur étant le receveur, il n'y a donc aucun risque d'incompatibilité ou de rejet. Les résultats obtenus sont rapides, fiables et durables dans le temps puisque les cheveux greffés continuent à pousser et à se renouveler.

La chirurgie capillaire remonte aux années 1930, avec Sasagawa qui a défini une méthode princeps d'implantation capillaire. En 1939, c'est le japonais Okuda, qui évoque pour la première fois le principe des autogreffes pour la correction chirurgicale d'alopécie du cuir chevelu, des sourcils et des moustaches. Puis, Tamura en 1943, décrit la reconstruction pubienne chez une femme par transplantation de cheveux uniques, et en 1953 est rapportée la première reconstruction sourcilière par greffes punctiformes de cheveux chez des lépreux par Fujita. En 1959 est publiée la première méthode de prélèvement d'autogreffes cylindriques avec un bistouri cylindrique de 3 à 4 mm de diamètre (emporte-pièce appelé « punch ») par Orentreich. Ensuite, c'est en 1976 que Bouhanna et Nataf publient une technique de prélèvement de greffe par bandelette, puis une méthode avec une bandelette plus longue et plus large est décrite par Dardour en 1978, qui permet d'apporter une quantité plus importante de cheveux. L'utilisation des micro-greffes pour les finitions des lignes frontales antérieures est proposée en 1980 par Marritt. En 1988, apparaît le concept anatomique d'unités folliculaires par le découpage de bandelette en micro-greffes, c'est la transplantation d'unités folliculaires (FUT) décrit par Limmer. En 1989, Bouhanna publie la technique des unités folliculaires à cheveux longs (FUL), sans rasage préalable. Enfin, en 2002, Rassman et Bernstein publient le procédé des unités folliculaires par extraction (FUE) avec prélèvement, à l'aide d'un microcylindre après rasage préalable^{76,77,78}.

a. Les micro-greffes capillaires

Il existe deux techniques de micro-greffes du cuir chevelu, leurs différences reposent sur le mode de prélèvement, qui peut se faire soit :

- Par extraction d'unités folliculaires (FUE) avec un micropunch à main ou à moteur de moins d'un millimètre,
- Par segmentation folliculaire sous stéréomicroscope d'une bandelette de cuir chevelu non rasé (unités folliculaires à cheveux longs : FUL), ou rasé (transplantation d'unités folliculaires : FUT).

Le prélèvement se fait sur la couronne chevelue chez l'homme et sur la région occipitale médiane chez la femme. L'avantage de la micro-greffe est que les cheveux prélevés conservent leurs capacités de poursuite de croissance une fois implantés sur la zone clairsemée ou dépourvu de cheveux.

Avant l'opération quelques mesures sont à prendre, il faut un délai minimum obligatoire de quinze jours entre la consultation et l'intervention, une fiche information patient et un consentement éclairé sont signés par le patient et le médecin, des photographies médicales sont toujours réalisées : face, profil, vue aérienne et surface à implanter, et enfin il sera demandé au patient d'effectuer un bilan sanguin préopératoire et un électrocardiogramme en fonction des antécédents et de l'âge. Le matin de l'intervention le patient doit avoir fait un shampoing antiseptique et un traitement anti-œdème peut être prescrit. Il commence la veille de l'intervention (méthylprednisolone 16 mg : 1 matin, midi et soir) et il est poursuivi quatre jours après^{76,78}.

Le jour de l'intervention le médecin effectue un dessin au crayon dermatographique qui délimite la surface à transplanter (Figure 24)⁷⁶.

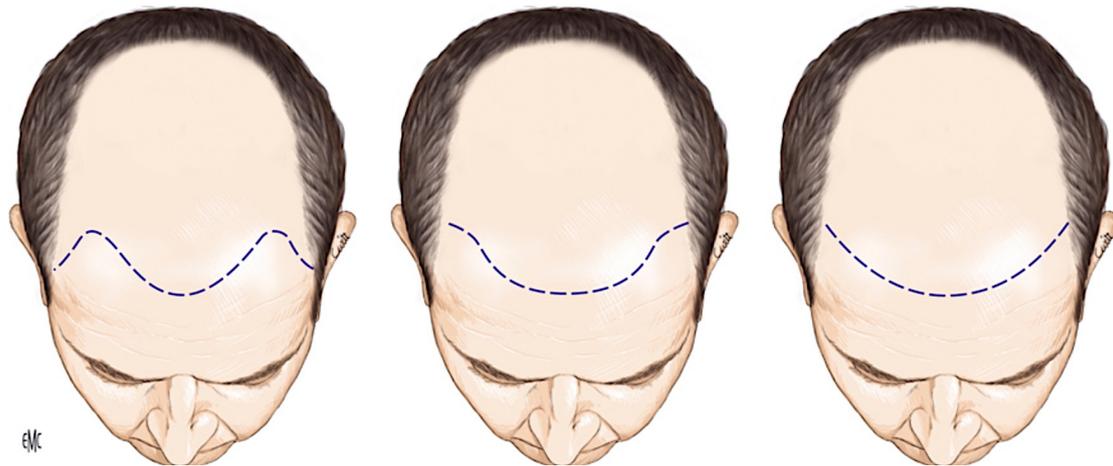


Figure 24. Aspects schématiques du dessin d'une ligne frontale antérieure⁷⁶.

Concernant la préparation, la désinfection et l'anesthésie des zones donneuses et receveuses, elles sont identiques à celles pratiquées habituellement pour la chirurgie dermatologique. Cependant les désinfectants à base d'alcool inflammable sont à éviter sur le cuir chevelu. L'anesthésie locale peut être effectuée de deux manières différentes. Il y a l'anesthésie « encadrant » la surface à traiter qui se fait par infiltration intradermique de xylocaïne adrénalines à 1 % (l'ajout de bicarbonates rend ces injections indolores) ; ou l'anesthésie tronculaire par infiltration des nerfs frontaux et occipitaux. L'application préalable de crème EMLA[®] (prilocaine – lidocaïne) permet de rendre ces injections quasiment indolores. Il est également possible, pour les patients les plus anxieux et/ou sensible de pratiquer l'inhalation d'un gaz au protoxyde d'azote (KALINOX[®])⁷⁶.

Le chirurgien effectue un prélèvement de la zone donneuse (Figure 25) sous la forme d'une bandelette de cuir chevelu (dont la longueur dépend de la surface dégarnie à corriger) puis réalise des incisions sous microscope pour en obtenir de nombreux greffons de petites tailles. On parle de micro-greffe lorsque le fragment de greffon contient un à deux cheveux ou de mini-greffe si le greffon contient trois à cinq cheveux (Figure 26). Une fois le prélèvement fait et après anesthésie, la zone receveuse est perforée. La perforation est pratiquée selon deux techniques différentes : elle peut se faire à l'aide d'une aiguille de Nokor de 16 à 18 gauges, par des lames de microchirurgie ophtalmique ou alors le chirurgien peut pratiquer un forage avec des petits punchs d'un millimètre de diamètre, actionnés à la main ou par un moteur rotatif (Figure 27).

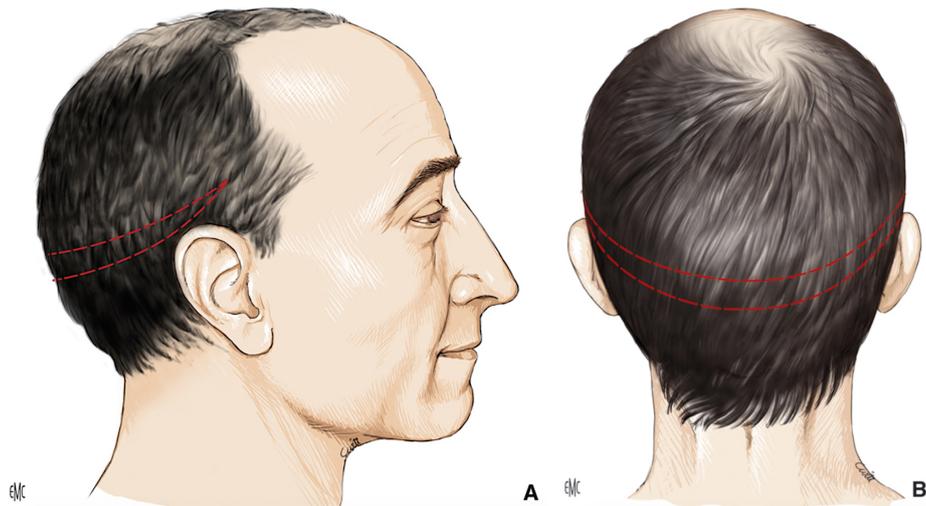


Figure 25. Dessin de visualisation de zone donneuse⁷⁸.

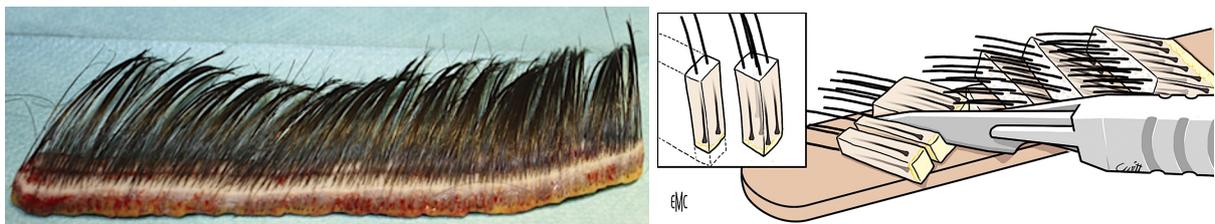
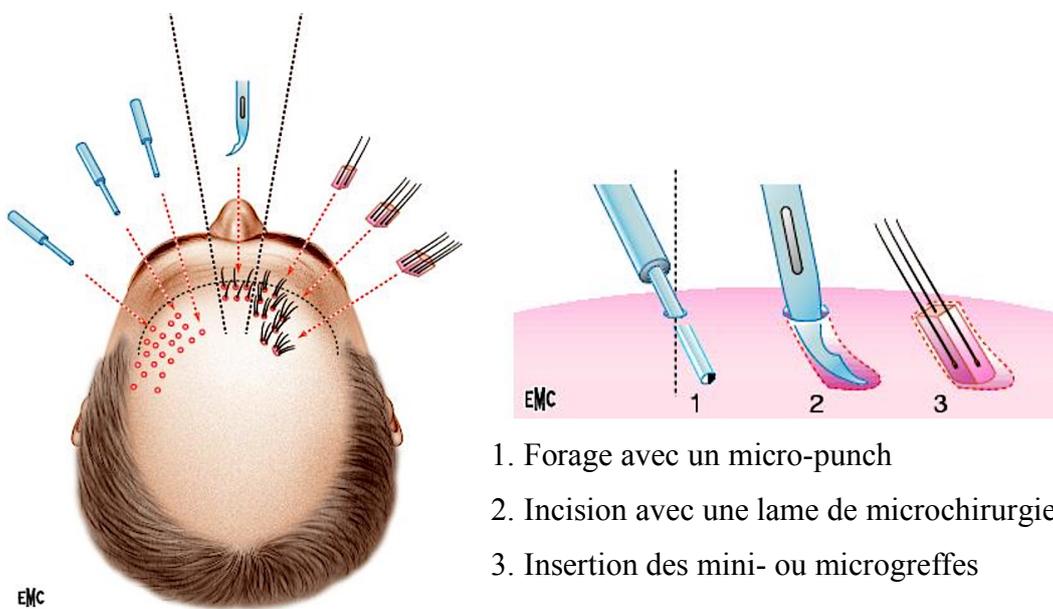


Figure 26. Photo d'une bandelette prélevée avec les cheveux laissés longs (à gauche)⁷⁶ et dessin de fragmentation en micro et mini-grafts (à droite)⁷⁸.



1. Forage avec un micro-punch
2. Incision avec une lame de microchirurgie
3. Insertion des mini- ou micro-grafts

Figure 27. Schéma des incisions ou perforations sur la zone receveuse délimitée⁷⁹.

Les greffons sont ensuite réimplantés en respectant l'orientation naturelle de repousse du cheveu. Les micro-greffes sont utilisées pour réaliser une bordure frontale naturelle tandis que les mini-greffes sont utilisées pour donner une meilleure densité à l'arrière de cette bordure. À la fin de l'intervention, un contrôle à la loupe grossissante s'effectue sur chaque greffon pour en vérifier la bonne place. Un pansement avec des compresses humides et une bande légèrement compressive sont posés pour quelques heures. Un shampoing doux sans frotter sur les greffes s'effectuera 48 heures après l'intervention.

Il est possible de transplanter plus de 2 000 unités folliculaires au cours d'une seule intervention. Les autres séances, si nécessaires, doivent être espacées d'au moins 6 mois, car c'est la durée minimale pour qu'un bulbe fournisse un cheveu, et douze mois minimum sont nécessaires pour juger du résultat final de l'intervention.

Suite à l'opération, il peut apparaître un œdème au niveau du front 24 à 48 heures après qui mettra deux à quatre jours pour disparaître et des petites croûtes se formeront puis tomberont généralement deux à trois semaines après l'intervention. L'ablation des fils ou des agrafes de la zone donneuse s'effectue 15 jours après l'intervention. Certains cheveux greffés continuent leur pousse et ont déjà une certaine longueur au bout de trois mois, d'autres tombent momentanément pour repousser au bout de quatre à six mois^{76,77,78}.

Cette technique est assez longue puisqu'elle dure entre six à huit heures. Le chirurgien implante les cheveux manuellement, seul, ou en équipe « à plusieurs mains »^{77,78}. Mais, depuis 2011, il existe également un moyen plus rapide d'effectuer une extraction d'unité folliculaire grâce à la robotisation : le robot ARTAS® (Figure 28) qui possède une productivité de plus de sept-cents greffons par heure.

Malgré les nombreux avantages de cette technique, un inconvénient majeur entre en jeu : le prix. On estime le prix de cette méthode entre 2 000 à 7 000 euros la greffe de 300 à 2 000 greffons (1 greffon correspond à environ 2 cheveux) et jusqu'à 20 000 euros la greffe robotisée d'environ 3 000 greffons^{80,81,82}. De plus, en fonction du stade de la calvitie et de la satisfaction du patient, plusieurs interventions peuvent être nécessaires⁷⁶.



Figure 28. Représentation du robot ARTAS®.

b. La réduction de tonsure

Cette technique permet de supprimer la surface variable de la zone chauve et de rapprocher le plus possible les régions chevelues de la couronne en jouant sur l'élasticité du cuir chevelu. Elle consiste à retirer une surface de peau variable en fonction de la laxité du cuir chevelu, puis à rapprocher bord à bord les zones chevelues situées autour. Plusieurs tracés sont possibles. Il y a la forme sagittale, la forme sagittale latérale (ou marginale ou paramédiane) et la forme fusiforme mixte qui associe un fuseau sagittal et un fuseau transversal (Figure 30). Le résultat est immédiat mais plusieurs interventions sont parfois nécessaires pour obtenir un résultat satisfaisant surtout si la surface dégarinée est importante. Trois à cinq séances d'interventions de réduction peuvent être réalisées à 3 mois d'intervalle. Cette méthode est utilisée dans le traitement des calvities masculines étendues, des alopecies cicatricielles et post-traumatiques. L'avantage de ce procédé est sa simplicité, sa rapidité, sa sécurité. Malgré les bénéfices de cette technique, ce n'est pas un traitement étiologique, la calvitie continuera donc d'évoluer et la zone chauve s'étendra irrévocablement. Par ailleurs, la fermeture des berges sous tension provoque une redistension ultérieure (phénomène de stretching : « stretch back ») de la zone chauve^{77, 78, 79}.

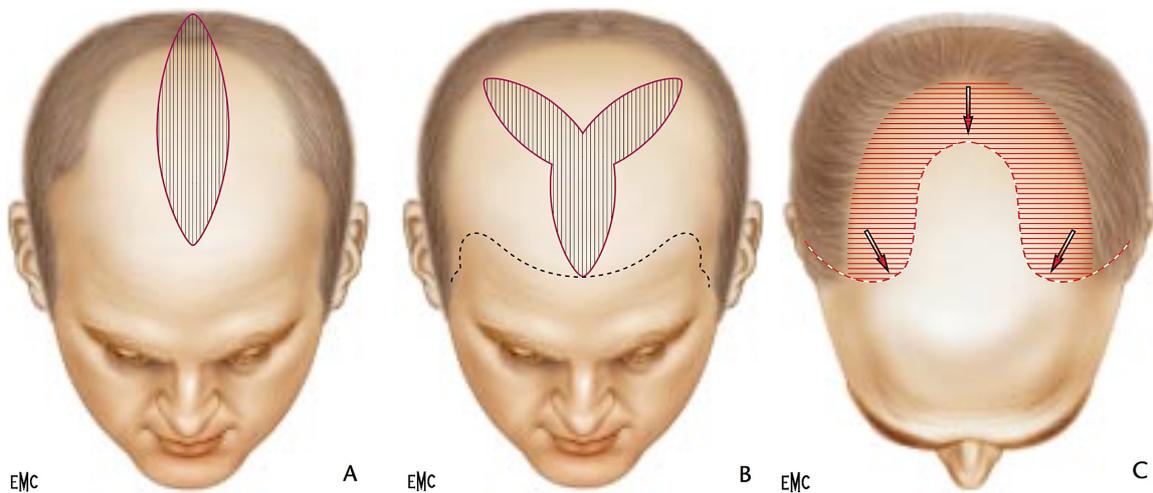


Figure 29. Dessins des différents types de réduction : A. Réduction sagittale, B. Réduction fusiforme mixte, C. Réduction marginale⁷⁹.

c. Les lambeaux de transposition

Cette technique donne des résultats plus rapides et plus dense qu'avec les greffes. Le principe est de prélever un lambeau de cuir chevelu situé dans la région temporale, et de le transposer vers la région frontale dépourvue de cheveux, par pivotement. Sa largeur varie de 3,5 centimètres à son pied jusqu'à 2,5 centimètres à son extrémité et sa longueur est de 15 à 15,5 centimètres (Figure 30). La zone donneuse est ensuite refermée et le lambeau fixé, dans les deux cas à l'aide d'agrafes cutanées. L'intervention s'effectue sous anesthésie générale après une infiltration associant deux flacons de vingt millilitres de lidocaïne adrénalinée à 1% avec un flacon de 10 ml de ropivacaïne 7,5 mg/ml. Cette technique donne des résultats immédiats avec une plus forte densité de cheveux comparés aux greffes, mais elle est aussi plus difficile d'un point de vue technique, avec souvent un risque d'échec partiel sur l'extrémité du lambeau^{77,78}.

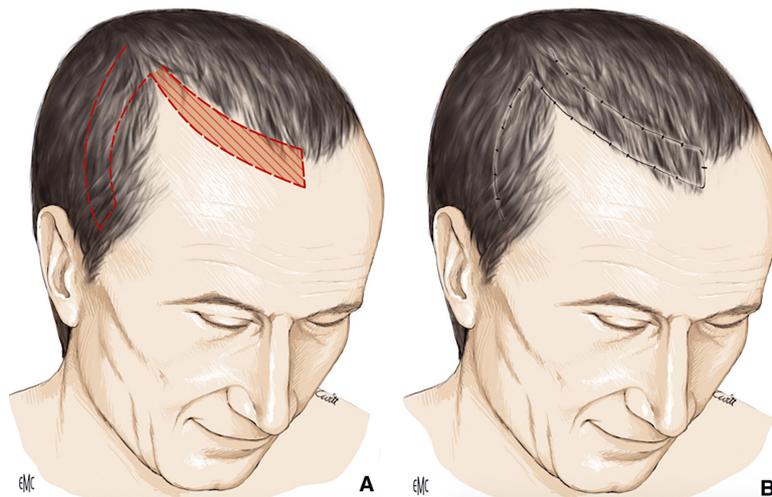


Figure 30. Dessin de lambeau (à gauche) et mise en place du lambeau (à droite)⁷⁸.

E. Autres traitements

a. Prothèses capillaires

Une prothèse capillaire peut se présenter sous différentes formes : une perruque complète ou un postiche collé sur le cuir chevelu ou fixé sur les cheveux existants. Cette alternative comporte quelques points négatifs. Concernant le postiche, celui-ci peut altérer les vrais cheveux sous-jacents⁵. Les perruques sont onéreuses (les premiers prix sont proches de cent vingt-cinq euros et peuvent aller jusqu'à plusieurs milliers d'euros) et nécessitent des soins minutieux. Cependant elles peuvent être prescrites sur une ordonnance et être prises en charge par la sécurité sociale, si nécessaire la mutuelle du patient peut venir compléter le financement.

b. Photo-protection

Le port régulier d'un chapeau, d'un foulard, ou encore d'une casquette doit être conseillé pour assurer la photo-protection du cuir chevelu, mis à nu, afin de prévenir les kératoses

actiniques et les cancers cutanés. En cas de kératose actinique, il est recommandé d'effectuer un dépistage régulier des nouvelles lésions⁵.

c. Dermo-pigmentation

La dermo-pigmentation est un tatouage fin du cuir chevelu permettant un aspect visuel proche des cheveux. Elle est la plupart du temps réalisée en complément de la chirurgie capillaire. Cette méthode comporte quelques risques comme une allergie aux pigments, une infection, ou encore la formation de cicatrices chéloïdes^{5,79}.

d. Maquillage

Il existe des poudres colorées, élaborées pour le cuir chevelu comme, par exemple, le produit HairMaker[®] qui, lorsqu'il est posé sur le cuir chevelu, permet de camoufler l'alopecie. Cela ne peut se pratiquer que sur un cuir chevelu dégarni partiellement⁵.

Dans cette première partie, nous avons donc pu voir ce qu'est l'alopecie et les moyens de traitement déjà disponibles et connus. Malgré un éventail thérapeutique varié, l'efficacité recherchée n'est pas satisfaisante. Existerait-il une nouvelle méthode efficace ? C'est ce que nous allons découvrir dans la deuxième partie avec l'utilisation du plasma riche en plaquettes dans la prise en charge des alopecies.

PARTIE II :

ALOPECIE ET PLASMA RICHE
EN PLAQUETTES

I. LES PLAQUETTES SANGUINES

A. Définition

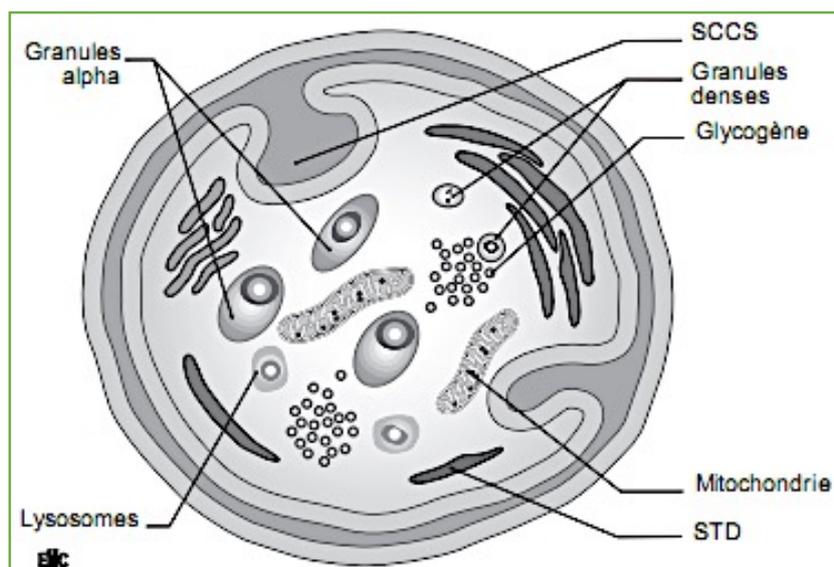
Les plaquettes sanguines, également appelées thrombocytes, représentent les plus petits éléments du sang possédant un diamètre de 1,5 à 3 μm et un volume moyen d'environ huit femtolitres. Ce sont des cellules anucléées, en forme de lentille biconvexe ellipsoïde. Leur concentration sanguine est de 150 à 400 G/L chez un individu sain (homme et femme) et leur durée de vie est comprise entre sept et dix jours⁸³.

B. Origine

Elles sont issues d'un précurseur géant localisé dans la moelle osseuse, le mégacaryocyte, dont la taille ne cesse d'augmenter par endomitoses successives jusqu'à la fragmentation cytoplasmique de ce dernier. Chaque mégacaryocyte mature produit mille à trois milles plaquettes⁸⁴.

C. Composition

Lors de la fragmentation, la membrane pro-plaquettaire est entourée d'une bicouche phospholipidique, associée au système canaliculaire connecté à la surface (SCCS), afin de permettre les échanges entre le milieu environnant et le cytosol. Cette membrane est également associée à des glycoprotéines permettant la liaison et l'agrégation plaquettaire au sous-endothélium lésé au cours du processus d'hémostase. Les plaquettes intègrent aussi une partie du matériel cytoplasmique du mégacaryocyte dans lequel on retrouve divers organites tel que des granules de différents types (α , δ , λ) et certains organites cellulaires classiques (lysosomes, péroxysomes, mitochondries, ... etc.). Contrairement à d'autres types cellulaires, la membrane et les protéines membranaires de la plaquette représentent une proportion importante de leur masse cellulaire totale (Figure 31).



(SCCS : système canaliculaire connecté à la surface ; STD : système tubulaire dense)

Figure 31. Ultrastructure plaquettaire d'après Bellucci S⁸⁵.

Les plaquettes sanguines sont caractérisées par le regroupement d'un nombre très important de molécules d'origines différentes : elles proviennent, à la fois, du mégacaryocyte et, à la fois, de l'environnement sanguin et en particulier plasmatique. Comme les plaquettes sont dénuées de noyaux, leur capacité de synthèse *de novo* est limitée. La présence d'un ARN messager résiduel leur confère une particularité qui leur est propre : la possibilité de disposer d'un équipement pré-synthétisé, rapidement mobilisable et fonctionnel, en réponse à différents stimuli. Elles sont ainsi capables de modifier leur phénotype, malgré l'absence de noyau, grâce à l'externalisation sur leur membrane de récepteurs stockés dans leurs granules internes.

D. Fonctions

Le rôle essentiel des plaquettes dans l'hémostase est d'arrêter le saignement causé par une lésion vasculaire (découverte par Bizzozero en 1881). Ce rôle résulte de leurs fonctions d'adhésion : grâce à un changement morphologique, la plaquette passe ainsi d'une forme discoïde à une forme sphérique compacte entraînant la formation de prolongement dendritiques et une agrégation.

E. Importance des facteurs de croissance

Le terme « facteurs de croissance » définit des molécules de signal impliquées dans les contrôles de la croissance et la différenciation cellulaire⁸⁶. Il regroupe un grand nombre de polypeptides impliqués non seulement dans les phénomènes de croissance cellulaire mais également dans d'autres processus physiologiques importants comme la cicatrisation, dont ils coordonnent les différentes étapes et ce, à des concentrations très faibles, de l'ordre du picogramme (*in vitro*). De très nombreuses cellules génèrent des facteurs de croissance⁸⁶, à la suite d'une lésion, les plaquettes les synthétisent au cours des premières quarante-huit heures puis le relais est assuré par les macrophages⁸⁷.

Les facteurs de croissance sont synthétisés et sécrétés par un grand nombre de cellules différentes et peuvent agir aussi bien à distance qu'à proximité de l'endroit où ils sont sécrétés⁸⁸. Leur effet cellulaire passe par leur liaison à des récepteurs membranaires spécifiques sur les cellules cibles induisant la phosphorylation de protéines (notamment sur des résidus tyrosine) par deux manières différentes : soit directement (le récepteur du facteur de croissance est alors une protéine kinase), soit indirectement par l'intermédiaire de seconds messagers. Il s'ensuit des activations en cascade dans le cytoplasme et le noyau qui aboutissent *in fine* à une augmentation de la synthèse protéique, une modification de l'activité et/ou une prolifération des cellules.

Une plaquette contient environ cinquante à quatre-vingt granules α , lesquels constituent le réservoir de plus de trente protéines bioactives participant à l'essentiel des fonctions plaquettaires⁸⁹ telles que la coagulation, l'inflammation, la cicatrisation et l'angiogenèse. Parmi ces protéines, certains facteurs de croissance suscitent un intérêt particulier via leur participation à la régénération tissulaire⁹⁰. On peut considérer que ce sont ces facteurs qui constituent le véritable principe actif du Plasma Riche en Plaquettes (PRP) (Tableau 10).

Nom		Rôle
PDGF	Platelet Derived Growth Factor	Elaboration de la matrice extra cellulaire. Prolifération de fibroblastes
TGFβ1	Transforming Growth Factor beta 1	Elaboration de la matrice extra cellulaire. Chimiotactique puissant sur macrophages, neutrophiles, fibroblastes.
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	Angiogenèse. Action mitogène sur les cellules endothéliales.
IGF1	Insulin-like Growth Factor 1	Différenciation des ostéoblastes. Chimio-attracteur des cellules endothéliales.
FGF1	Fibroblast Growth Factor 1	Angiogenèse. Prolifération de fibroblastes.
EGF	Epidermal Growth Factor	Induit la différenciation de cellules épidermiques. Différenciation des kératinocytes.

Tableau 10. Facteurs de croissance plaquettaires d'après Sanchez Gonzalez et al.

La nomenclature de ces facteurs de croissance dépend de l'origine tissulaire, l'action biologique ou la cible d'action tissulaire⁹¹. En effet, elle fait appel à l'origine cellulaire du facteur pour PDGF, à son action dans le cas de TGF, aux cellules cibles sur lesquelles il agit (FGF) ou à sa structure (IGF). La multiplicité de leurs actions, leur fréquente coopération, la synthèse d'un même facteur de croissance par plusieurs types cellulaires et la dissociation observée entre l'action *in vitro* et *in vivo* rendent ces dénominations confuses⁹².

a. Platelet-derived growth factor (PDGF)

Le PDGF est une protéine sécrétée essentiellement par les plaquettes ayant été découvert par Kohler et Lipton en 1974 comme principal agent mitogène du sérum sanguin. Il en existe trois isoformes (poids moléculaire de 28 000 à 35 000 Da), chacun étant un dimère constitué de deux chaînes polypeptidiques (A, B) reliées par deux ponts disulfure⁹³. Toutes les combinaisons

dimériques sont possibles, on distingue ainsi deux homodimères : PDGF-AA et le PDGF-BB et un hétérodimère : PDGF-AB. Libéré lors de la dégranulation plaquettaire, le PDGF se lie à son récepteur et induit de puissants signaux mitogéniques (entraînant la division des neutrophiles, macrophages, fibroblastes et des cellules musculaires lisses) ainsi qu'un chimiotactisme cellulaire^{94,95} au niveau du site de lésion^{87,94,96}. L'activation des récepteurs stimule la croissance cellulaire et conduit à des changements de forme et de mobilité de la cellule par réorganisation des filaments d'actine⁹⁴. Elle permet également la stimulation de la production des composants de la matrice extracellulaire (fibronectine, protéoglycanes, collagène, acide hyaluronique)⁹⁴. Au cours du remodelage tissulaire, le PDGF participe à la dégradation du collagène en augmentant la synthèse des métalloprotéinases de la matrice⁹⁶. En revanche son activité angiogénique est faible^{97,98}.

b. Transforming growth factor beta (TGF- β)

Les granules α plaquettaires ne renferment que l'isoforme β 1 du TGF (les isoformes β 2 et β 3 ont une origine différente)^{88,97,99}. Le TGF- β est le facteur de croissance dont l'activité est la plus étendue dans le domaine de la cicatrisation. Il est synthétisé rapidement après la survenue d'une lésion par : les plaquettes, macrophages, fibroblastes, kératynocytes et les lymphocytes. Ce facteur porte également le nom de « panréguline » car il peut moduler l'action ou la production d'autres facteurs de croissance comme le PDGF. Ce facteur agit à différents niveaux de l'inflammation et de la cicatrisation, notamment sur la prolifération des fibroblastes, l'activité chimiotactique puissante des cellules inflammatoires dans les premières heures de la cicatrisation (neutrophiles, macrophages)¹⁰⁰ et permet une stimulation de la synthèse de collagène⁹⁶. Son action angiogénique est directe via l'augmentation de la production de VEGF¹⁰¹.

Le TGF- β est également doté d'un effet fondamental sur la matrice extracellulaire permettant la production de nombreuses protéines (collagène, fibronectine, glycosaminoglycanes, ...etc.), l'inhibition des métalloprotéinases (MMP) par les TIMP¹⁰⁰, la régulation des récepteurs intégrines⁹⁶. L'ensemble de ces propriétés entraînent une plus forte adhésion des cellules à la matrice extracellulaire (formation d'adhérences et de tissu cicatriciel en excès)⁹⁶. Le TGF- β intervient donc non seulement dans l'élaboration mais aussi dans le remodelage de la matrice extra-cellulaire^{97,98,102}.

c. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Ce facteur dérivé de l'endothélium vasculaire et décrit comme un facteur de perméabilité vasculaire est un facteur angiogénique puissant¹⁰³. Le facteur VEGF existe sous la forme de quatre isotypes différents (A à D) issus d'épissages alternatifs de l'ARNm : les isotypes VEGF-A, VEGF-B et VEGF-C sont contenus dans les granules α ⁹⁰. Ils sont produits par les plaquettes, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les fibroblastes, les kératinocytes, les neutrophiles et les macrophages surtout après la phase inflammatoire. Le VEGF est un puissant stimulateur de l'angiogenèse permettant le maintien de l'intégrité des cellules endothéliales et possède également un potentiel mitogène sur les cellules endothéliales micro et macro-vasculaires. En dehors de ses propriétés angiogéniques indispensables à tout processus de cicatrisation, il possède dans ce contexte un pouvoir chimio-attractant sur les monocytes^{104, 105}. Le VEGF bénéficie également d'un rôle dans la formation osseuse car il permet le recrutement des chondroblastes et ostéoblastes.

d. Insulin Growth Factor (IGF)

Les IGF regroupent un ensemble de polypeptides comprenant l'insuline, l'IGF-1 (le seul contenu dans les granules α des plaquettes) et l'IGF- 2. L'IGF-1 est produit par un grand nombre de cellules : les kératinocytes, les ostéoblastes, les fibroblastes et les plaquettes sous l'influence de l'hormone de croissance, de l'hormone parathyroïdienne ou des stéroïdes sexuels¹⁰⁶.

Plusieurs études *in vitro* ont démontré la capacité de l'IGF-1 à provoquer la prolifération et la différenciation de nombreuses lignées cellulaires⁹⁰. L'IGF-1 possède deux fonctions importantes : un chimiotactisme pour les cellules endothéliales au niveau de la lésion et la différenciation de nombreux types cellulaires dont les chondroblastes, les myoblastes, les ostéoblastes et même les cellules hématopoïétiques¹⁰⁷. L'IGF-1 est retrouvé dans toutes les phases de la cicatrisation, notamment fortement exprimé lors de la phase inflammatoire : il favorise la prolifération et la migration des fibroblastes et augmente la synthèse de collagène et de protéoglycanes¹⁰⁸ ce qui permet d'accélérer la cicatrisation.

e. Fibroblast Growth Factor (FGF)

Le FGF est retrouvé sous la forme de neuf polypeptides, numérotés de 1 à 9¹⁰⁹. Parmi ceux-ci, les plus impliqués dans la cicatrisation sont le FGF-1, le FGF-2 et le FGF-7. Les plaquettes sécrètent du FGF-1 bien que les sources principales de ce facteur semblent être les macrophages et les cellules endothéliales^{99, 111}. Le FGF est un puissant stimulateur de l'angiogenèse et un régulateur de la migration et de la prolifération des cellules endothéliales. Il active également la multiplication des fibroblastes et favorise leur migration^{88,97, 99, 111}.

f. Epidermal Growth Factor (EGF)

L'EGF est produit par les plaquettes, les macrophages, les kératinocytes⁸⁷ et les fibroblastes⁹⁶. Il provient d'un précurseur qui est une protéine transmembranaire¹¹⁰. C'est un facteur essentiellement localisé dans les granules α plaquettaires^{111, 112}. Il induit la migration et la prolifération des cellules épithéliales⁹⁶, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses⁸⁷, ainsi que la division et la différenciation des kératinocytes, ce qui aboutit à la ré-épithélialisation et au rétablissement d'une barrière épidermique imperméable. Son effet sur la fibroplasie et l'angiogenèse est faible^{97, 111}.

II. LE PLASMA RICHE EN PLAQUETTES

A. Définition et Préparation du PRP

Le PRP, selon Marx¹¹³, est défini comme une suspension de plaquettes dans du plasma, issu de sang autologue, contenant une concentration de plaquettes supérieure à la concentration du prélèvement sanguin de départ. Le PRP présente un intérêt majeur en médecine régénérative puisque les plaquettes sanguines sont riches en facteurs de croissance et cytokines permettant de stimuler la régénération de certains tissus.

Le PRP est produit à partir de sang total veineux qui doit être prélevé dans une seringue ou une poche contenant un anticoagulant (le plus couramment utilisé étant l'ACD-A : Acide Citrate Dextrose solution-A), généralement au pli du coude (veine cubitale) avec une aiguille pouvant aller de 17 à 21 Gauge (G) afin de ne pas abîmer les plaquettes. Le PRP est réalisé dans des conditions stériles, par simple centrifugation de sang total¹¹⁴.

La centrifugation permet de séparer les éléments figurés du sang (érythrocytes, leucocytes et plaquettes) selon le principe de densités différentielles. Le PRP est obtenu en récupérant la phase plasmatique et les plaquettes, qui sont les éléments possédant les densités les plus faibles¹¹⁵ (Figure 32). Il n'existe pas de consensus concernant le nombre, la vitesse, et le temps de centrifugation.

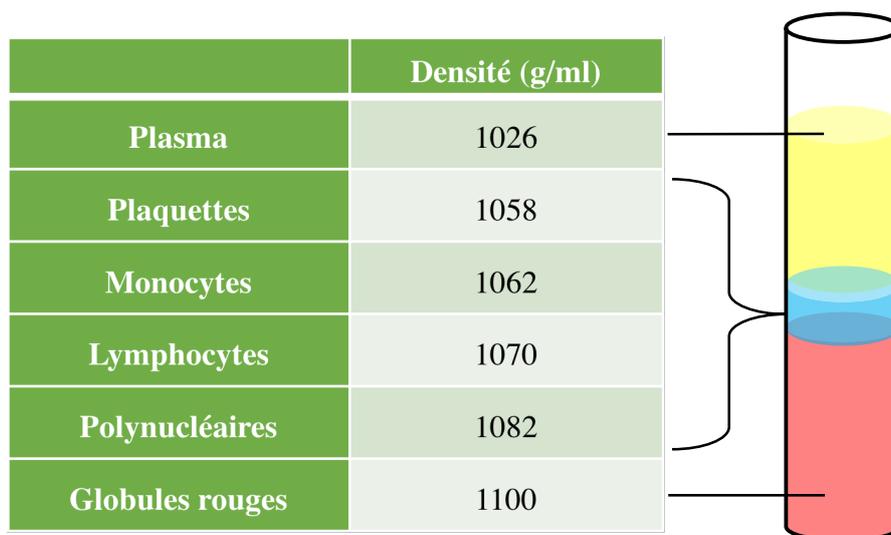


Figure 32. Séparation des éléments sanguins après centrifugation par gradient de densité.

S'il fallait chiffrer cette définition¹¹³ en se basant sur une activité clinique, le PRP a démontré une amélioration de la cicatrisation osseuse et des tissus mous lors d'une injection de 5 ml avec une concentration plaquettaire de 1 000 G/L (soit 1 G/ml). Sachant que la concentration sanguine d'un individu sain se situe entre 150 et 400 G/L, Marx recommande donc, dans ces indications, d'injecter 5 ml de PRP concentré 2,5 à 6,6 fois par rapport à la concentration sanguine de départ, la dose injectée (Dose de plaquettes = Volume PRP x Concentration Plaquettaire du PRP) environnant les cinq milliards (cinq gigas) de plaquettes.

B. Historique

L'ancêtre du PRP est la colle de fibrine (colle biologique) utilisée dans le but de reproduire la phase finale de la coagulation (fibrinoformation) : la thrombine catalyse la transformation du fibrinogène en un réseau de fibrine¹¹⁶ qui favorise l'étanchéité¹¹⁷ grâce à sa capacité d'adhérer physiquement et chimiquement aux tissus¹¹⁸.

Bergel démontre, en 1909, par l'utilisation d'une forme poudre à appliquer sur les plaies, que la fibrine est capable de favoriser l'hémostase¹¹⁹. Plus tard (dans les années 1940), les docteurs Young et Medawar¹²⁰ produisent leur colle biologique à partir de thrombine bovine et de fibrinogène plasmatique, bien que Matras n'introduise le concept de colle de fibrine qu'à partir des années soixante-dix¹²¹. Matras applique un procédé de cryoprécipitation du fibrinogène pour en obtenir des concentrations élevées, en y associant le facteur VIII de la coagulation. En 1978, la « Food and Drug Administration » interdit l'utilisation de cette colle à cause du risque de transmission infectieuse relative aux médicaments dérivés du sang. Pour contrer cette prohibition, l'idée d'élaborer un produit à partir du propre matériel biologique du patient est émise : c'est l'aube de l'utilisation des plaquettes autologues. C'est aussi le début de la médecine personnalisée !

Au début des années 1960, les transfusions de concentrés plaquettaires à partir de don de sang sont une pratique courante, entre autres pour tenter de maîtriser la thrombopénie profonde provoquée par les traitements par chimiothérapie¹²². Vingt-sept ans plus tard, le docteur Ferrari détaille le premier cas de transfusion de PRP autologue en chirurgie cardiaque¹²³. Outre le but d'éviter le risque de contamination par des agents pathogènes¹²⁴ le PRP autologue présente d'excellentes propriétés de biocompatibilité et de biodégradabilité qui

réduisent le risque de nécrose et de fibrose au niveau du site d'injection¹²⁵. Le PRP se démocratise notamment en chirurgie maxillo-faciale, où son rôle dans la cicatrisation intéresse plus que ses propriétés hémostatiques. Par ailleurs, la possibilité d'accélérer la cicatrisation en injectant un produit naturel et sécurisé dans des lésions tendineuses, cartilagineuses, musculaires ou osseuses séduit de plus en plus les cliniciens.

La diminution des quantités de sang prélevées, la création de dispositifs médicaux marqués CE permettant de limiter les manipulations du PRP facilite depuis les années 2000 l'accès au PRP. Aujourd'hui de nombreux essais cliniques testent l'efficacité du PRP dans des domaines d'application très diversifiés.

C. Classification

La classification des PRP est basée principalement sur leurs caractéristiques biologiques. L'intérêt de ces classifications étant de déterminer les informations sur ce qui est injectés dans les publications scientifiques et par la suite comparer et mesurer l'importance de la composition du PRP concernant les résultats cliniques. Plusieurs auteurs ont proposé une classification :

- En 2008 Dohan Ehrenfest et al¹²⁶, ont fondé une liste de paramètres « clés » à évaluer et connaître dans chaque dispositif de préparation de PRP. Cette liste intègre les aspects pratiques (poids de la centrifugeuse, durée de la procédure, coût, ergonomie du kit) et les éléments biologiques (volume final, rendement plaquettaire et leucocytaire, intégrité des plaquettes et leucocytes et caractéristiques de la fibrine) afin d'aiguiller les utilisateurs vers le kit se rapprochant le plus de leurs besoins.
- En 2012, DeLong et al¹²⁷ ont publié la **classification de PAW** (Platelet-Activation-White Blood Cells) des PRP bâtit sur le besoin de connaître la concentration en plaquettes, en leucocytes et en polynucléaires neutrophiles ainsi que l'activation ou non du PRP obtenu. Les auteurs ont par la suite appliqué rétrospectivement cette classification à 23 études cliniques, et ont pu mettre en avant que toutes ces indications n'étaient fournies que dans un seul cas, ce qui a rendu impossible les comparaisons entre

études et ont suggéré que le recours à cette classification permettrait de retrouver une composition de PRP idéale dans une indication précise.

- Puis c'est Mishra ¹²⁸ qui a proposé une classification permettant de faciliter la comparaison entre les études reposant sur les facteurs d'augmentation en plaquettes et en leucocytes du PRP par rapport au sang total ainsi que sur la notion d'activation du PRP.

Cependant comme aucune des classifications précédentes n'a fait l'objet d'une autorisation et sachant qu'elles ne prennent pas en compte la contamination en globules rouges des PRP, de nouvelles propositions de classifications ont été faites en 2015 et 2016.

- En 2015, est publiée la **classification PLRA**¹²⁹ (Platelet count, Leukocyte presence, Red Blood cells presence, use of Activation) qui s'intéresse pour la première fois à la présence de globules rouges dans le produit injecté.
- En 2016, la **classification DEPA**¹³⁰ (Dose, Efficiency, Purity, Activation) s'intéresse à la quantité de plaquettes obtenue par les kits PRP, la pureté en plaquettes (composition relative en plaquettes, leucocytes et globules rouges du PRP) et à l'activation de ces dernières avant injection. Appliqué rétrospectivement à la caractérisation de 20 préparations de PRP, la classification DEPA a mis en évidence que la dose de plaquettes injectées varie de 210 millions à plus de 5 milliards de plaquettes et que certains dispositifs fournissent des PRP avec une quantité plus importante de globules rouges que de plaquettes. Cette étude a décrit des dispositifs permettant de récupérer 13 à 79% des plaquettes. Un des éléments novateurs de cette classification est le rendement de récupération plaquettaire qui permet de comparer l'efficacité de la production de PRP. Cette étude décrit des dispositifs permettant de récupérer 13 à 79% des plaquettes, soulevant à nouveau l'hétérogénéité des méthodes de préparations.

Auteurs	Dohan Ehrnest et al.	DeLong et al.	Mishra et al.	Mautner et al.	Magalon et al.
Référence	126	127	128	129	130
Année	2008	2012	2011	2015	2016
Nom de la classification	-	Classification PAW	-	Classification PLRA	Classification DEPA
Paramètres	Taille de la centrifugeuse	Concentration plaquettaire	Facteur de concentration en plaquettes	Volume injecté	Dose de Plaquettes
	Durée de la procédure	Facteur de concentration en leucocytes	Facteur de concentration en leucocytes	Concentration en plaquettes	Efficacité de la préparation
	Coût	Facteur de concentration en polynucléaires neutrophiles	Activation	Présence de leucocytes	Pureté en plaquettes
	Ergonomie du kit	Activation		Présence de Globules rouges	Activation
	Volume final			Activation	
	Rendement plaquettaire				
	Rendement leucocytaire				
	Qualité des plaquettes et leucocytes				
	Concentration en fibrogène et densité en fibrine				
	Type de polymérisation de la fibrine				

Tableau 11. Résumé des paramètres utilisés dans les différentes classifications PRP.

D. Caractérisation du PRP et Rapport d'injection

Se traiter par son propre sang est donc possible aujourd'hui, mais pour être certain de son efficacité la caractérisation du PRP est indispensable, en effet, comment savoir si le traitement est efficace si on ne sait pas ce que l'on a injecté. Plusieurs facteurs viennent appuyer l'importance de cette caractérisation, la premier est la variabilité de la technique utilisé, un même sang peut donner deux formulations différentes en fonction du dispositif utilisé ; le second est la variabilité liée à la composition du sang des patients, il existe la variabilité inter-individuelle, c'est-à-dire que deux personnes différentes auront deux compositions de sang différentes et donc deux formulations de PRP différentes ; et la variabilité intra-individuelle, une même personne peut donner deux formulation différentes car la composition du sang varie au cours du temps.

Pour pouvoir caractériser le PRP il faut : faire une numération de la formule sanguine (NFS) qui permet une étude complète du sang du patient (globules rouges, globules blancs ou leucocytes, les plaquettes ainsi que le volume du sang) ; et effectuer une étude du PRP obtenu ou injectée, en analysant la concentration en plaquettes, en leucocytes et en globules rouges. Une fois ces résultats obtenus, il est possible de connaître la dose de plaquettes qui ont été injectée par la formule suivante : $\text{Volume} \times \text{Concentration en plaquettes}$. Une étude a démontré que pour avoir de bons résultats cliniques, la concentration en plaquette doit être une à six fois supérieur à la valeur normale, cependant si c'est plus de six fois supérieur cela pourrait créer un effet inhibiteur¹³¹. Il est cependant indispensable d'ajouter la notion de volume à celle de concentration pour standardiser les interprétations. Il a ainsi été montré que la dose de plaquettes injectées (volume injecté x concentration) était corrélée positivement à la quantité de facteurs de croissance injectée, en faisant un paramètre simple pour comparer les différentes procédures¹³².

La caractérisation du PRP nécessite, pour réaliser l'étude de ces différents paramètres, la présence d'un matériel spécifique qui est une machine effectuant le comptage de cellules hématologique à partir de seulement une goutte de PRP, et le résultat est obtenu en une minute. Le praticien peut ainsi soit investir dans ce type de matériel pour l'avoir dans le cabinet où il pratique l'acte, ou encore travailler en collaboration avec un laboratoire d'analyse médicale proche de son lieu d'exercice.

E. Exemple d'organisation d'un circuit PRP

Lorsque que l'indication pour le traitement de PRP a été donnée, la clinique du sport de Bordeaux Mérignac remet une plaquette d'information expliquant l'intérêt du traitement. Le patient doit alors accepter de prendre à sa charge le prix du dispositif médical et se voit par la suite remettre 2 ordonnances :

- La première pour la réalisation d'un bilan sérologique
- La deuxième pour la préparation du PRP.

Arrive le jour du rendez-vous, le patient se présente alors au laboratoire d'analyse de la clinique du sport de Bordeaux Mérignac, situé à côté du service de radiologie. Après désinfection de la peau, le biologiste réalise le prélèvement sanguin au niveau du pli du coude. Parmi les tubes prélevés, certains sont utilisés pour la sérologie du patient et 18 ml de sang sont prélevés dans une seringue contenant 2 ml d'anticoagulant (ACD-A).

Ensuite, les vingt millilitres sont transférés dans un dispositif secondaire stérile dont la forme est uniquement adaptée à la centrifugeuse du fabricant. Après équilibrage de la centrifugeuse, le dispositif secondaire est centrifugé à 600 g pendant huit minutes. A l'issue de la centrifugation, trois fractions sont présentes :

- Une partie inférieure constituée par les hématies
- Une couche intermédiaire constituée par le plasma et une partie des plaquettes
- Une partie supérieure constituée par le plasma et une majorité des plaquettes.

La centrifugation engendre un gradient de concentration plaquettaire, ce qui permet de distinguer deux parties : la partie supérieure du plasma appelée « plasma pauvre en plaquettes (PPP) » et la partie inférieure composée par le PRP (Figure 8). Selon la demande du radiologue, les volumes de PPP éliminés et ceux de PRP récupérés sont variables avec un volume final de PRP compris entre trois et neuf millilitres.

Des numérations de formules sanguines sont réalisées sur le sang total et le PRP permettant de connaître de manière précise la composition du produit injecté et d'évaluer la performance de la préparation, concernant la quantité de plaquettes récupérées, la contamination en globules blancs et globules rouges. Le PRP obtenu est relativement normalisé (concentré en moyenne à $500 \times 10^3/\text{ml}$ plaquettes, $0,2 \times 10^3/\text{ml}$ globules blancs et $0,02 \times 10^6/\text{ml}$ globules

rouges : confirmé par numération formule du PRP avant chaque injection) soit un Pure PRP qui selon la définition de Yin, aurait une efficacité optimale sur les lésions in situ¹³³. Le faible nombre de leucocytes (numération inférieure à 500/mm³) s'explique par le fait que ces derniers ont un effet négatif sur la cicatrisation car ils contiennent des facteurs pro-inflammatoires et des métallo-protéinases qui provoquent une dégradation de la matrice extracellulaire¹³³. Le nombre d'hématies est également présente en quantité réduite (numération inférieure à 50 000/mm³) car une fois lysées, elles libèrent des radicaux libres et des métallo-protéinases qui peuvent détériorer les tissus adjacents^{134, 135}. Enfin, avant injection les activateurs plaquettaire ne sont pas utilisés permettant de garantir une efficacité maximale in vivo, puisque les plaquettes s'activent au contact du collagène in situ^{136, 137}.



Figure 33. PRP obtenu avec le dispositif PROTEAL[®]. A gauche : Différentes fractions obtenues avec le dispositif PROTEAL[®]. A droite : conditionnement final du PRP en seringue délivré par le laboratoire de biologie médicale au service de radiologie de Bordeaux Mérignac¹³⁷.

F. Législation et cas particulier Thérapeutique/Esthétique

Selon la réglementation européenne (directive européenne 1394/2007/CE applicable en France depuis le décret du 4 février 2013), le plasma riche en plaquette, pourrait appartenir à la classe des médicaments de thérapie innovante (MTI), plus spécifiquement faire partie des sous catégories de médicaments de thérapie cellulaire somatique ou de médicaments combinés de thérapie innovante intégrant un ou plusieurs dispositifs médicaux. Cependant, l'Agence Européenne des Médicaments, dans la classification des MTI issue de la directive européenne de 2007, n'a pas classé le PRP comme tel car les plaquettes sont dénuées de noyau, elles ne sont donc pas des cellules et leur réglementation ne dépend alors pas des MTI. De plus le PRP, pourrait également être défini comme étant une préparation de thérapie cellulaire ou tissulaire, qui est par définition, un produit ne subit pas de modification substantielle et qui est utilisé pour la même fonction essentielle chez le donneur et le receveur, toujours est-il que malgré l'absence de modification substantielle (les étapes de centrifugation n'étant pas considérées comme telles) et une utilisation autologue, il n'est pas utilisé pour la même fonction essentielle chez le donneur et le receveur (hémostase au moment du prélèvement et cicatrisation au moment de l'injection), le PRP n'est donc pas une préparation de thérapie cellulaire.

Sur le plan national, le PRP pourrait appartenir à la classe des produits sanguins labiles (PSL), ou encore à celle des médicaments dérivés du sang (MDS). Par définition, les produits sanguins labiles sont définis comme étant des produits dont le volume minimal est de 80 ml (Journal Officiel : arrêté du 29 avril 2003 modifié fixant les caractéristiques des PSL), or les volumes d'injection des PRP autologues pour une cicatrisation ne dépassent pas ce seuil ; et les PSL ont un objectif transfusionnel (Article L1221-8 du code de la Santé Publique) ce qui n'est pas franchement le cas des PRP autologues à but de cicatrisation. Concernant les MDS, ils sont d'après la définition de l'Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) des médicaments à base de sang ou de composants de sang préparés industriellement, comme l'albumine, les facteurs de coagulation ou encore les immunoglobulines d'origine humaine ; le PRP ne répond donc pas à cette définition.

Ensuite, plusieurs éléments provenant de l'ANSM évoquent que l'utilisation du PRP est une procédure autorisée. Il s'agit d'une lettre datant du 23 Octobre 2007 (Annexe 1), qui affirme que « les éléments et produits du corps humain dans la mesure où ils sont prélevés et utilisés à des fins thérapeutiques autologues dans le cadre d'une seule et même intervention médicale au

bloc opératoire en vue d'une application locale » ne se soumettent pas à l'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament issue de l'ordonnance 2007-613 du 26 avril 2007 (Article L.1211-8) ; et d'un compte rendu de séance concernant les receveurs de produits du corps humain datant du 23 Septembre 2013¹³⁸, qui répond que « lorsque le PRP est préparé dans le même temps opératoire, il entre dans le cadre des actes de soins et la vigilance est la même que pour les autres actes de soins. Lorsque le PRP est préparé en dehors du champ opératoire, il a le statut de médicament et c'est la pharmacovigilance qui s'applique ».

Mais, le 30 Septembre 2013, le Professeur Marie-Christine Favrot, adjointe au directeur général de la santé (DGS), dénonce que le problème lié à l'utilisation du PRP, est qu'il est utilisé à des fins esthétiques et non uniquement thérapeutique (Annexe 2). Madame Favrot, en s'appuyant sur des articles de lois tels que : l'article L.1221-8 du code de la santé publique (CSP) et l'article 16-3 du code civil, qui excluent les concentrés plaquettaires autologues (CPA) de la liste de préparation pouvant être administré à l'homme à visée esthétique, l'article L. 1241-1 du CSP qui indique que le prélèvement de tissus, cellules et produits du corps humains est réservé à être uniquement utilisé dans un but thérapeutique ou scientifique, et l'article R.4127-16 du CSP qui énonce que « la collecte de sang ainsi que les prélèvements d'organes, de tissus, de cellules, ou d'autres produits du corps humain sur la personne vivante ou décédée ne peuvent être pratiqués que dans les cas et conditions définis par la loi », la visée esthétique n'en faisant pas partie, l'utilisation de PRP à visée esthétique est donc selon la lettre interdite par la loi, et que les praticiens mettent donc en danger la santé de leurs patients.

Plusieurs fabricants de dispositifs ont cherché à comprendre la légitimité de cette lettre. Certains ont déclaré qu'il s'agissait d'une erreur de droit et un excès de pouvoir, car cette décision revient à l'ANSM et non à la DGS. Ils énoncent un problème de texte de référence concernant l'utilisation des éléments et produits du corps car l'article L.1221-8 s'applique pour les produits sanguins labile, or la lettre du 23 Octobre 2007 de l'ANSM démontre que le PRP n'est pas un PSL au sens du code de la santé publique. Ils démontrent que l'utilisation n'est pas qu'une visée esthétique car le PRP vise à stimuler le processus de cicatrisation qui est un objectif thérapeutique. De plus une note de l'HAS datant de Juin 2014¹³⁹, concernant l'évaluation des risques liés aux pratiques de mésothérapie à visée esthétique, met en évidence que selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une intervention à visée esthétique relève du domaine de la santé et est donc considéré comme thérapeutique. Sur le point de vue sécurité, ils insistent sur le point que la médecine esthétique est un « diplôme universitaire avec les mêmes obligations que tous les autres médecins », qu'il n'y a pas de

risques sanitaires car le PRP n'est pas une transfusion, mais un acte autologue en un seul acte médical, et est soumis à une expérience de plusieurs années en orthopédie et dans le domaine de la chirurgie maxillo-faciale. De plus, les études sur le PRP ne montrent essentiellement des effets bénéfiques et aucun effet négatif secondaire aux injections n'a été rapporté. Les seuls effets négatifs rapportés sont ceux liées aux dispositifs médicaux non certifiés ou non prévu pour cette utilisation.

III. PRP ET ALOPECIE

Le traitement de l'alopecie par injection PRP, est une méthode présentant l'avantage d'être autologue (pas de problème de rejet) et rapide. En effet, lors d'une même séance, le patient est prélevé, le sang est préparé et directement réinjecter dans le cuir chevelu du patient (Figure 34).

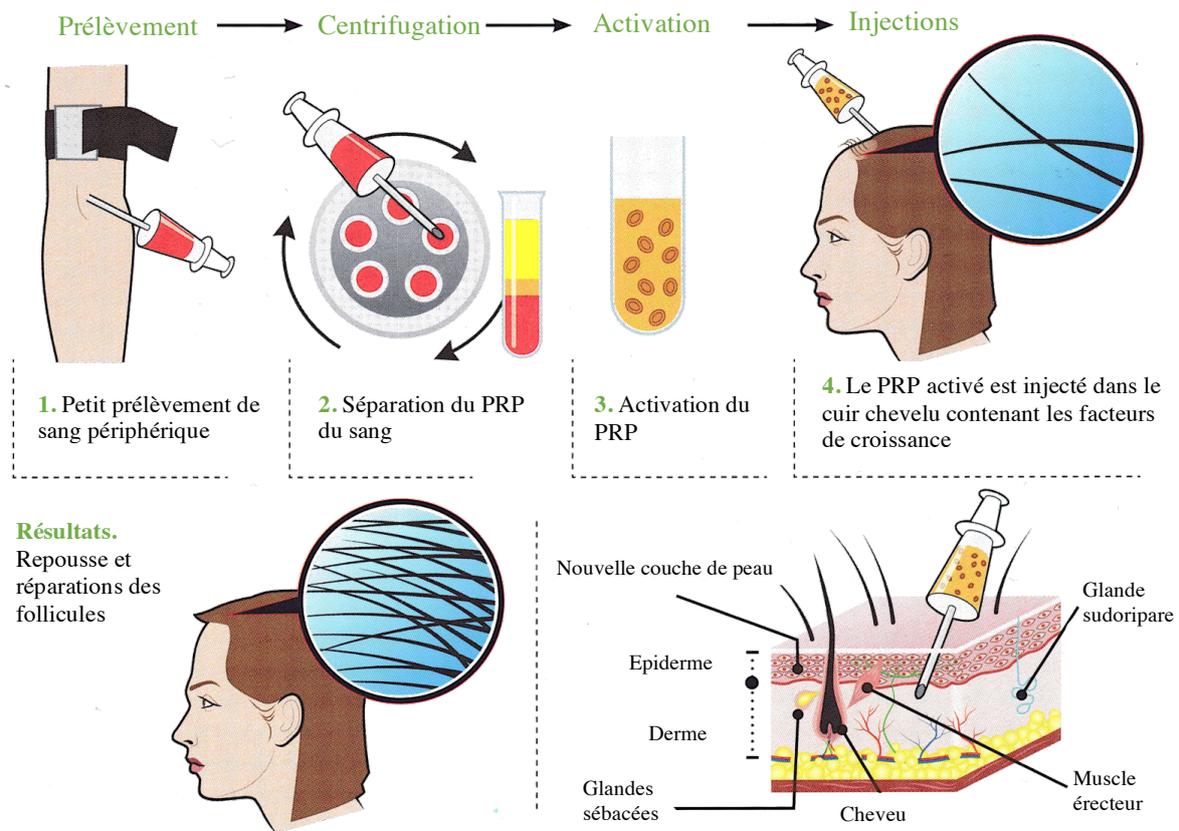


Figure 34. Schéma du déroulement d'une séance de PRP dans le traitement de l'alopecie¹⁴⁰.

Cependant, la popularisation du PRP engendre une question qui est de plus en plus récurrente : le PRP est-il efficace dans le traitement des alopecies ? L'absence de recommandations précises des sociétés savantes laisse suggérer une réponse indéterminée face à ce sujet. C'est pourquoi, j'ai essayé, par l'intermédiaire d'une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés, d'éclaircir le sujet.

A. Etat de l'art

a. Critères d'éligibilité

Pour cette méta-analyse certains critères d'éligibilité ont été défini pour la sélection des études :

- Le PRP est utilisé dans le traitement de l'alopecie ;
- Comparaison de PRP, seul ou en association, avec un placebo, un traitement de référence ;
- L'étude devait être une étude randomisée contrôlée ;
- Avoir accès à l'étude dans son intégralité.

b. Recherche dans les bases de données

Pour trouver les articles en question, nous avons effectué une recherche bibliographique dans PUBMED la liste des articles correspondant à la recherche :

« PLATELET RICH PLASMA + ALOPECIA + RANDOMIZED CLINICAL TRIAL »

Les articles dont le titre et/ou l'abstract ne correspondaient pas aux critères précédemment déterminés ont été enlevé. Enfin, l'absence d'accès à l'article dans son intégralité constituait un dernier filtre (Figure 35).

Articles correspondants à la recherche : « PLATELET RICH PLASMA + ALOPECIA + RANDOMIZED CLINICAL TRIAL »

n = 158

Articles éliminés après lecture du titre et/ou de l'abstract

n = 143

n = 15

Articles éliminés :

Pas d'accès à sa revue dans son intégralité : n = 3

Articles de méta-analyse n = 4

Article dont l'essai était randomisé mais non contrôlé : n = 1

n = 8

n = 7

Figure 35. Protocole de sélection des articles constituant la méta-analyse.

c. Recueil et organisation des données

Pour chaque article, les données suivantes ont été recensées et organisées sous forme de tableaux :

- Nom du premier auteur, Année et Journal de publication ;
- Indication ;
- Groupe Contrôle ;
- Taille des groupes ;
- Volume de sang prélevé, Concentration plaquettaire sanguine, Méthode de préparation
- Volume de PRP obtenu, Concentration plaquettaire dans le PRP, Facteur de concentration, Hypothèse sur la dose plaquettaire ;
- Nombre de points d'injection, Aiguille utilisée pour l'injection, Quantité injectée par points ;
- Association avec une autre thérapie ;
- Mélange avec un autre produit, Nombre d'injections ou d'applications ;
- Critères et délai d'évaluation et Résultats.

d. Description des études

La méta-analyse comprend donc sept articles numérotés de 1 à 7 et publiés entre 2013 et 2016. Elle inclue au total, 232 personnes souffrant d'alopecie (areata ou androgénétique). Cette étude comprend 80 femmes et 152 hommes, ayant un âge compris entre 10 à 70 ans toutes études confondues. Parmi ces personnes, uniquement 132 personnes ont reçu un traitement par PRP.

Dans 4 études (2, 3, 5 et 7), l'efficacité du PRP est comparée avec un placebo et/ou un traitement, tel que le Minoxidil 5% (El Taieb M, et al.), ou encore le Triamcinolone acétonide (un glucocorticoïde) (Trink A, et al.). Les 3 autres études (1, 4 et 6) ont étudié l'efficacité du PRP en divisant le scalp des patients en plusieurs partie et en injectant dans une zone atteinte du PRP et dans une autre zone atteinte un placebo.

e. Matériels et méthodes

Le prélèvement du sang se fait au niveau périphérique, c'est-à-dire, sur les veines antécubitales de l'avant-bras, le volume prélevé varie entre 9 et 36 mL. La centrifugation est faite en une ou deux étapes. En ce qui concerne la présence d'anticoagulant, qui est le citrate de sodium dans la majorité des études, seules les études de Trink A, et al. (6) et de El Taieb M, et al. (1) n'en utilise pas. La concentration en plaquettes sur le sang total n'est précisée que dans trois études (2, 3, 5), qui est un facteur de prédiction importante quant à la quantité de plaquettes qui peut être récupérée dans le PRP.

Le volume injecté au patient de PRP varie entre 1,5 à 12 mL et la concentration en plaquette injectée n'est également pas systématiquement précisée alors qu'il semblerait être le facteur prédictif d'efficacité du PRP le plus important. Dans l'étude de Gentile P, et al. la concentration plaquettaire dans le sang et le PRP est précisée, permettant de calculer le rendement de production du PRP. Ce dernier correspond au rapport du nombre de plaquettes obtenues dans le PRP sur le nombre de plaquettes initiales dans le sang total. Cependant, un rendement plaquettaire de 290% est obtenu ce qui est impossible suggérant que la technique utilisée par microscope pour le comptage n'est pas fiable. Concernant l'étude de Mapar M, et al. (2) le rendement plaquettaire est d'environ 53%.

La réinjection du PRP se fait, lorsque c'est précisé, avec une aiguille 30 gauge. L'anesthésie du cuir chevelu n'est pas spécifiée sauf dans deux études (3 et 5) qui précisent qu'il n'y en a pas. Globalement le nombre de points d'injection et la quantité injectée par points n'est que très peu décrite, on ne sait donc pas si l'injection est faite en plusieurs endroits du cuir chevelu, ou en un seul point. Seulement l'étude d'Alves R, et al. (3) a spécifié le marquage par un tatouage de 4 points d'injections. La dose injectée par points lorsqu'elle est précisée est de 0,1 mL/cm² (3, 5, 7). Le PRP est activé par l'intermédiaire d'ajout de chlorure de calcium (3, 4, 5, 7) ou de gluconate de calcium (2, 6). La durée d'application est de 3 injections séparées d'un mois sauf pour l'étude de Mapar M, et al. (2) qui n'a effectué que 2 injections espacées d'un mois et l'étude de Singhal P, et al. (4) qui ont effectué 2 séances par mois pendant 2 mois. Aucune thérapie n'a été associée à celle du PRP.

f. Résultat de la méta-analyse

L'évaluation des résultats, est de manière générale très rigoureuse. Elle consiste par différents moyens à définir l'état du patient avant l'étude, puis pendant et après l'injection du traitement. Les études 5, 6 et 7 ont rajouté dans leur évaluation, l'étude de l'anticorps Ki-67 qui est un marqueur de la prolifération cellulaire des kératinocytes témoignant ainsi de la repousse du cheveu.

A propos des résultats obtenus, ils sont majoritairement en faveur du PRP, car il y a de forte amélioration significative principalement sur la densité, la repousse et la croissance des cheveux. De plus, certaines études (5, 6, 7) ont également mis en évidence l'augmentation de la prolifération des kératinocytes et des petits vaisseaux entourant les follicules pileux. Parmi les 7 études, une seule (2) conclue à la non efficacité du PRP, par manque de résultats significatif par rapport à ceux obtenu avec le placebo dans l'alopecie androgénique avancé chez l'homme.

g. Discussion

L'analyse de ces études semble favorable envers l'efficacité du PRP dans l'alopécie. Cependant la seule étude n'étant pas concluante est également l'étude qui n'injecte que 1,5 mL de PRP. On peut alors penser qu'en réduisant le volume injecté, la dose de plaquettes délivrée est trop faible pour obtenir un effet thérapeutique.

La question du nombre de plaquette injectée est bien souvent approximative, suggérant l'intérêt essentiel de la caractérisation du PRP pour permettre d'analyser de manière plus fine l'efficacité de cette nouvelle méthode.

METHODOLOGIE				SANG	PLASMA RICHE EN PLAQUETTES			ASSOCIATION AVEC UNE AUTRE THERAPIE	RESULTATS		
#	Auteur	Indication	Contrôle	n =	V prélevé	Volume injecté	Nb de points d'injection	Mélange avec un autre produit	Evaluation	Résultats	
	Date				[] en plaquettes	[] en plaquettes	Aiguille utilisée pour l'injection				
	Journal				Méthode	Facteur de concentration	Quantité injectée par points	Nb injection ou application			
					Hypothèse Dose						
1	El Taieb M et al. ¹⁴¹	Alopécie	PRP vs. Minoxidil 5% vs. Placebo	30 vs. 30 vs. 30	10 mL	4 mL		3 injections à 1 mois d'intervalle	Non	Trichoscopie 1 mois avant l'étude et après chaque traitement pendant 3 mois.	Repousse significative des cheveux
	10/06/2016										
	Dermatologic therapy				2 tubes de 5 mL qui sont centrifuger à 3 000 rpm pendant 10 minutes						
2	Mapar M, et al. ¹⁴²	Alopécie androgénique masculine	PRP vs. Placebo	19	9 mL	1,5 mL		Activation du PRP avec 0,1 mL de gluconate de calcium	Non	Comptage des cheveux anagènes et télogènes, avant traitement puis 1, 3 et 6 mois après le traitement.	Pas d'efficacité significative
	07/09/2016				171 600 μm^3	572 866,667 μm^3	30G				
	Journal of Cosmetic and Laser Therapy				Prélèvement sur les veines antécubitales avec une seringue et une aiguille de 19G mélangé avec 1 mL d'acide de citrate et dextrose comme anticoagulant. Première centrifugation à 3 000 rpm pendant 6 minutes suivit d'une deuxième centrifugation à 3 300 rpm pendant 3 minutes.	3,3	859,3x10 ⁶				

Tableau 12. Méta-analyse : résumé des études randomisées contrôlées utilisant le PRP dans l'alopecie (1).

METHODOLOGIE					SANG	PLASMA RICHE EN PLAQUETTES			ASSOCIATION AVEC UNE AUTRE THERAPIE	RESULTATS	
#	Auteur	Indication	Contrôle	n =	V prélevé	Volume injecté	Nb de points d'injection	Mélange avec un autre produit		Evaluation	Résultats
	Date				[] en plaquettes	[] en plaquettes	Aiguille utilisée pour l'injection				
	Journal				Méthode	Facteur de concentration	Quantité injectée par points	Nb injection ou application			
	Hypothèse Dose										
3	Alves R, et al. ¹⁴³	Alopécie androgéniques et Alopécies localisées	PRP vs. Placebo	25	18 mL	3 mL	4 points d'injections (marqué avec un tatouage sous formes de points)	PRP activé juste avant injection par 0,15 mL de chlorure de calcium à 10%	Non	Phototrichogramme, trichoscan avant le début du traitement puis 3 et 6 mois après.	Augmentation significative des cheveux anagènes, télogènes, ainsi que la densité des cheveux après traitement par PRP
	Avr. 2016				1523 82 ± 35.000 plaquettes/mL		30G				
	Wolters Kluwer Health				NFS du patient. Préparation : 18 mL de sang + 2 mL de citrate de sodium puis centrifugation pendant 8 minutes à 460 g		0,15 mL/cm ²	3 injections à 1 mois d'intervalle			
4	Singhal P, et al. ¹⁴⁴	Alopécie androgénique et Alopécies localisées	PRP vs. Autre traitement qui n'est pas du PRP	10 vs. 10	20 mL	8 à 12 mL	Injections multiples dans un modèle linéaire à 1 cm d'intervalle	Activation du PRP : 1 mL de chlorure de calcium	Non	Test de traction et photographie avant et 7 jours, 15 jours et 3 mois après traitement.	La croissance des cheveux a été observée chez 6 patients après 7 jours et chez 4 patients après 15 jours. Au bout de 3 mois, les 10 patients traités par PRP présentaient une bonne croissance des cheveux
	Jul-Dec. 2015										
	Asian journal of Transfusion Science				Anticoagulant : citrate de sodium, 2 centrifugation : la première 1 500 rpm pendant 6 minutes suivit d'une deuxième à 2 500 rpm pendant 15 minutes.			2 séance par mois pendant 2 mois			

Tableau 12. Méta-analyse : résumé des études randomisées contrôlées utilisant le PRP dans l'alopecie (2).

METHODOLOGIE					SANG	PLASMA RICHE EN PLAQUETTES			ASSOCIATION AVEC UNE AUTRE THERAPIE	RESULTATS	
#	Auteur	Indication	Contrôle	n =	V prélevé	Volume injecté	Nb de points d'injection	Mélange avec un autre produit		Evaluation	Résultats
	Date				[] en plaquettes	[] en plaquettes	Aiguille utilisée pour l'injection				
	Journal				Méthode	Facteur de concentration	Quantité injectée par points	Nb injection ou application			
		Hypothèse Dose									
5	Gentile P, et al. ¹⁴⁵	Alopécie androgénique masculine et Alopécies localisées	PRP vs. Placebo	23	18 mL	9 mL		PRP activé avec 1 mL de Calcium	Non	Examen clinique, et évaluation microscopique et trichogrammes. Evaluation avant puis 2, 6, 12, 16 et 24 mois après.	Augmentation significative du nombre de follicules, de la densité de cheveux terminaux de cheveux, de l'épaisseur de l'épiderme, augmentation des kératinocytes et une augmentation des petits vaisseaux sanguins pour la zone traitée par PRP.
	Dec. 2015				1,9x10 ⁵ plaquettes/µL	1,102x10 ⁶ plaquettes/µL	30G				
	Stem Cells Translational Medicine				Anticoagulant : citrate de sodium, Centrifugation 10 minutes à 1 100 g	5,8	0,1 mL/cm ²	3 injections à 1 mois d'intervalle			
		9,9x10 ⁹									
6	Trink A, et al. ¹⁴⁶	Alopécies	PRP vs. Triamcinolone acétonide vs. Placebo	15 vs. 15 vs. 15	36 mL			Gluconate de calcium	Non	Au début de l'étude, puis 2, 6 et 12 mois après. Par : photographies par macrographie numérique, et vidéo-dermoscopie, et marquage par coloration immunohistochimie avec la méthode de l'immunoperoxydase en utilisant des anticorps monoclonaux de Ki67.	TrA et de PRP : repousse importante des cheveux. PRP : augmentation significative la repousse des cheveux par rapport à ceux traités avec TrA. A 6 mois, 38% des patients du groupe TrA avaient une rechute de la maladie, et aucun patient du groupe PRP. A 12 mois, 71% des patients du groupe TrA ont montré une rechute, contre 31% des patients du groupe PRP. 96% ont une repousse de cheveux entièrement pigmentés depuis le début de la croissance des cheveux dans le groupe PRP, contre 25% dans le groupe TrA. Augmentation des kératinocytes Ki67 plus signification pour le groupe PRP.
	Sept. 2013										
	British Journal of Dermatology				Centrifugation 8 minutes à 580 rpm	Environ 3,5x plus élevé que le sang total		3 injections à 1 mois d'intervalle			

Tableau 12. Méta-analyse : résumé des études randomisées contrôlées utilisant le PRP dans l'alopecie (3).

METHODOLOGIE					SANG	PLASMA RICHE EN PLAQUETTES			ASSOCIATION AVEC UNE AUTRE THERAPIE	RESULTATS	
#	Auteur	Indication	Contrôle	n =	V prélevé	Volume injecté	Nb de points d'injection	Mélange avec un autre produit		Evaluation	Résultats
	Date				[] en plaquettes	[] en plaquettes	Aiguille utilisée pour l'injection				
	Journal				Méthode	Facteur de concentration	Quantité injectée par points	Nb injection ou application			
					Hypothèse Dose						
7	Cervelli V. et al. ¹⁴⁷	Alopécie	PRP vs. Placebo	10	18 mL	9 mL		Activation du PRP avec 1 mL de calcium	Non	Au début de l'étude, à 14 semaines, 6 mois et 12 mois par phototrichogramme, trichoscan, biopsies, immunohistochimie avec des anti-Ki67 et anti-CD31.	Augmentation significative du nombre moyen de cheveux, de la densité des cheveux terminaux, de l'épaisseur de l'épiderme, des kératinocytes basiques Ki67+ et des petits vaisseaux sanguins autour des follicules pileux de la zone traité par PRP par rapport au placebo.
	06/05/2014					1 484 555,6 plaquettes/ μ L					
	BioMed Research International				Anticoagulant : citrate de sodium, Centrifugation 10 minutes à 1 100 g		0,1 mL/cm ²	3 injections à 1 mois d'intervalle			
					13,4x10 ⁹						

Tableau 12. Méta-analyse : résumé des études randomisées contrôlées utilisant le PRP dans l'alopecie (4).

B. Questionnaire utilisateur

Même si l'utilisation du PRP dans la prise en charge de l'alopecie n'a pas encore fait l'objet de recommandations par des sociétés savantes, il est de plus en plus injecté en pratique courante. En effet, plusieurs médecins, de spécialités différentes utilisent déjà en pratique les injections en PRP pour traiter les différents types d'alopecie, la forme la plus fréquemment rencontré étant la forme androgénique.

En se basant sur les critères d'analyse de la méta-analyse, nous avons élaboré un questionnaire, que nous avons distribué à des médecins qui pratiquent le PRP afin d'en savoir plus sur la méthode qui est utilisée dans les cabinets de ville. Les questionnaires ont été remplis anonymement et les réponses obtenues ont été recensé sous la forme d'un tableau (Tableau 13). Les critères suivants ont été recueillis :

- Spécialité médicale ;
- Marque du Kit utilisée pour la préparation ;
- Volume de sang prélevé, Concentration plaquettaire sanguine, Méthode de préparation
- Volume de PRP obtenu, Concentration plaquettaire dans le PRP, Facteur de concentration, Hypothèse sur la dose plaquettaire ;
- Nombre de points d'injection, Aiguille utilisée pour l'injection, Quantité injectée par points ;
- Mélange avec un autre produit, Nombre d'injections ou d'applications ;
- Prix d'une séance ;
- Utilisation d'une anesthésie ;
- Association avec une autre thérapie ;
- Critères et délai d'évaluation et Résultats ;
- Les recommandations concernant les shampoings après la séance.

Dans un premier abord, la première chose que l'on peut observer est l'hétérogénéité des techniques utilisées. Ils rapportent cependant tous des résultats favorables.

De manière équivalente aux résultats de la méta-analyse, on constate une grande hétérogénéité des pratiques courantes. Les quantités injectées varient de trois à quinze millilitres avec des aiguilles de petit calibre (29G ou 30G) et une quantité de PRP injecté par point variant de 0,1 à 0,3 millilitres. Un seul praticien mentionne un comptage des plaquettes avec une injection de sept milliards de plaquettes en une seule procédure contre des traitements mensuels sur trois mois pour les autres avec, parfois un traitement d'entretien. A propos du prix de la séance, il existe des stades de recherche qui sont donc non payant ; pour les séances payantes, les questionnaires qui ont été recueilli montre une différence de deux cents euros entre les deux praticiens. Cette différence de prix peut être liée aux prix du kit de préparation utilisé ou l'utilisation d'une thérapie associée. Un praticien mentionne la thérapie par de LED comme moyen de potentialisation de l'effet du PRP. En effet, les LED créant une vasodilatation des vaisseaux du cuir chevelu, cela permet une plus grande diffusion du produit injecté. Concernant les soins post-séance, on remarque qu'il y a également une hétérogénéité dans les pratiques, un praticien ne recommande aucun shampoing dans les trois jours qui suivent une séance, tandis qu'un autre au contraire recommande un shampoing le soir même de la séance.

SPECIALITÉ	MARQUE DU KIT	SANG	PLASMA RICHE EN PLAQUETTES			PRIX D'UNE SEANCE	ANESTHESIE	ASSOCIATION AVEC UNE AUTRE THERAPIE	RESULTATS		SHAMPOINGS POST-SEANCE
			V prélevé	Volume injecté	Nb de points d'injection				Mélange avec un autre produit	Évaluation	
		[] en plaquettes	[] en plaquettes	Aiguille utilisée pour l'injection							
		Méthode	Facteur de concentration Hypothèse Dose	Quantité injectée par points	Nb injection ou application						

Immunologie - Médecine Régénératrice Cellulaire	Density platelet gel		5 mL	Environ 43 injections	Activation du PRP avec du chlorure de calcium	200 euros avec inclus 2 séances de LED par mois	Glace par cryothérapie	Séance de LEDthérapie 2 fois par mois	Séparation des cheveux longitudinale en rang répartie de 2 cm et évaluation de l'adhésion des follicules et du taux de lumières en millimètres. Utilisation d'une proscope caméra.	A partir de 4 semaines : amélioration de la texture du follicule. A partir de 4 et 6 mois : repousse du cheveu.	Utilisation de shampooing à base d'argile (riche en silica) et d'aloé vera pour les cheveux gras, et argile et huile d'argan pour les cheveux secs. Fréquences des shampooings : pas plus de 3 fois par semaines.
		2 centrifugations : 30 minutes à 1 200 rpm et 5 minutes à 8 000 rpm		30G							
Chirurgie plastique	Regen	18 mL	10 mL	100		Gratuit (Stade de recherche)	Non	Non	Trichoscan et Photos	Au bout de 3 séances : cheveux plus épais.	Shampooing le soir même
		Centrifugation 5 minutes à 3 200 rpm		29G							

Tableau 13. Résumé des méthodes réalisées en cabinet de villes (1).

SPECIALITÉ	MARQUE DU KIT	SANG	PLASMA RICHE EN PLAQUETTES			PRIX D'UNE SEANCE	ANESTHESIE	ASSOCIATION AVEC UNE AUTRE THERAPIE	RESULTATS		SHAMPOINGS POST-SEANCE
			V prélevé	Volume injecté	Nb de points d'injection				Mélange avec un autre produit	Évaluation	
		[] en plaquettes	[] en plaquettes	Aiguille utilisée pour l'injection							
		Méthode	Facteur de concentration Hypothèse Dose	Quantité injectée par points	Nb injection ou application						

Dermatologie	GLO	20 mL	3 mL			450 euros	Ne préfère pas, si le patient le souhaite possible anesthésie local ou utilisation de glace	Séance de Laser et/ou LED 20 minutes avant et après les injections.	Trichoscopie des cheveux anagènes et télogènes	A partir de 3 séance : amélioration de la densité du cheveu et du nombre de cheveux anagènes, et diminution de la perte de cheveux.	Pas de shampoing pendant les 3 jours qui suivent la séance, utilisation d'un shampoing riche en minéraux et vitamines pour les cheveux puis entre les séance 3 shampoings par semaine.
				30G							
Dermatologie	Protéal	Centrifugation 15 minutes à 1 200 rpm		0,1 mL	4 séances d'espacé d'1 mois, puis 1 à 2 par an en entretient	Non payant	Non	Non	Trichoscan et satisfaction du patient	Résultats à partir de 3 mois	
		40 mL	15 mL	50							
		Centrifugation 4 minutes à 3 200 rpm		0,3 mL	1 séance						
			7 Milliards								

Tableau 13. Résumé des méthodes réalisées en cabinet de villes (2).

Conclusion

L'alopecie est une affection qui touche énormément de personnes. Les patients se retrouvent, pour la plupart, dans une impasse thérapeutique car les traitements disponibles ne permettent pas d'éradiquer de manière définitive l'alopecie, excepté la greffe de cheveux qui est une alternative très invasive et onéreuse.

Le PRP est une thérapeutique d'avenir offrant un nouvel espoir aux patients souffrant d'alopecie, ayant prouvé son efficacité dans différentes études cliniques. C'est un procédé de médecine régénérative autologue qui consiste à réinjecter les plaquettes capables de libérer un grand nombre de facteurs de croissance favorisant la prolifération, la différenciation et l'angiogenèse. Les conséquences bénéfiques observées du PRP sont de limiter la perte, favoriser la croissance et d'améliorer l'épaisseur des cheveux.

Cependant, l'hétérogénéité des pratiques réalisées en cabinet de ville et le manque de connaissances sur la qualité du produit injecté décrédibilise le PRP. Il est donc essentiel d'émettre une hypothèse sur la dose de plaquettes efficace ainsi que sur la composition optimale du produit à injecter. Il est également nécessaire pour développer au mieux cette nouvelle thérapie que des essais cliniques avec un haut niveau de preuve soient réalisés plus rigoureusement avec notamment plus de précisions concernant les méthodes utilisées. Par ailleurs, les praticiens de ville doivent comprendre ce qu'ils font et être conscients de la nécessité de savoir ce qu'ils injectent. Pour que le Plasma Riche en Plaquette puisse devenir le traitement de référence des alopecies, une collaboration entre les médecins de villes, les médecins hospitaliers, les industriels et les sociétés savantes est indispensable.

Le but ultime serait une prise en charge des séances de PRP par la sécurité sociale, cependant, tant qu'un protocole et des recommandations communs à tous les praticiens ne sont pas définis, l'utilisation du PRP ne pourra pas être reconnue.

Annexes

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE


*Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé*
Direction de l'Évaluation des Médicaments et des Produits Biologiques
Unité Hémovigilance

Saint-Denis, le 23 Octobre 2007

Dossier suivi par : Cyril CALDANI
Tél. : +33 (0)1 55 87 35 65
Fax. : +33 (0)1 55 87 35 62
Assistante : Nicole SIMON – 01 55 87 35 68
N/Réf. : 0710095

Monsieur,

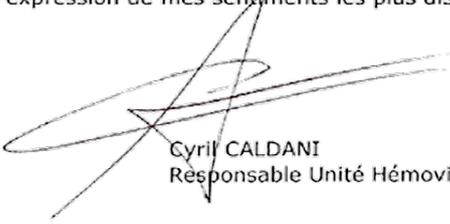
Par courrier électronique en date du 10 août 2007, vous avez demandé mon avis concernant la mise sur le marché de votre dispositif médical [] de production de concentré plaquettaire autologue au bloc opératoire, en vue d'une application locale.

Je vous informe que le produit final obtenu par votre dispositif n'est pas un produit sanguin labile au sens de l'article L1221-8 du Code de la Santé Publique, et ne répond pas aux caractéristiques des PSL fixées par l'arrêté du 29 avril 2003 modifié.

Un tel produit n'est en effet pas soumis, en vertu de l'article L. 1211-8 du même Code, dans sa rédaction issue de l'ordonnance n° 2007-613 du 26 avril 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament, aux dispositions relatives aux éléments et produits du corps humain dans la mesure où il est prélevé et utilisé à des fins thérapeutiques autologues dans le cadre d'une seule et même intervention médicale. Aussi, il s'agit d'un acte de soins et le système de vigilance applicable n'est pas celui de l'hémovigilance, mais celui de la vigilance prévu par l'article L. 1413-14 du même Code.

Par ailleurs, afin de déterminer avec certitude si le [] (centrifugeuse et kit) est un dispositif médical et donc s'il relève de la matériovigilance, je vous saurai gré de bien vouloir transmettre au département des vigilances de la Direction de l'Évaluation des Dispositifs Médicaux de l'AFSSAPS vos revendications concernant ce produit, ainsi que sa notice d'utilisation et son certificat de marquage CE.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes sentiments les plus distingués.


Cyril CALDANI
Responsable Unité Hémovigilance

ANNEXE 1. REPONSE DE L'AFSSAPS CONCERNANT L'UTILISATION D'UN DISPOSITIF MEDICAL PERMETTANT D'OBTENIR DU PRP A USAGE AUTOLOGUE.



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

Paris, le 30 SEP. 2013

Direction générale de la Santé

Sous-direction *Politique des pratiques et des produits de santé*
Bureau *Qualité des pratiques et des recherches biomédicales*

13.068

B

C.N.O.M./09.10.2013
13.282.029

Monsieur le Président,

Mes services ont été alertés sur le développement d'un acte à visée esthétique qui consiste à injecter des plaquettes autologues dans des cabinets de « médecine esthétique » en ville et qui pose un problème de sécurité sanitaire. Cette technique consiste à prélever un échantillon de sang chez une personne, à le centrifuger pour séparer les plaquettes des autres composants sanguins, puis à réinjecter les plaquettes à la même personne. Différentes substances peuvent être ajoutées aux concentrés plaquettaires autologues (CPA) au moment de l'injection (vitamines...). De multiples injections de ce composant sanguin sont effectuées dans la peau ce qui, selon les « médecins esthéticiens », stimulerait la production de collagène et permettrait d'obtenir « un effet de rajeunissement ». Cette technique est enseignée dans des congrès de « médecine esthétique », parfois lors d'ateliers pratiques sur des patients. Il faut noter, également, l'intérêt récent pour les cellules souches qui pourraient être, à l'avenir, proposées comme des produits anti-âge

L'article L.1221-8 du code de la santé publique précise la liste des préparations auxquelles le sang humain et ses composants peuvent donner lieu. Cette liste est limitative et les CPA à visée esthétique ne peuvent en faire partie. Par ailleurs, l'article 16-3 du Code civil pose le principe d'indisponibilité du corps humain. Il se déduit de ce principe que les éléments du corps humain ne peuvent être utilisés que dans les conditions prévues par la loi. Il en découle que toute utilisation du sang ou de ses composants non prévue par l'article L.1221-8 est interdite. Les CPA à visée esthétique sont donc illégaux.

L'interdiction de cet usage à visée esthétique comprend aussi l'usage de tissus, cellules, produits du corps humain et leurs dérivés en application de l'article L.1241-1 du CSP qui précise que le prélèvement de l'ensemble de ces produits ne peut être effectué que dans un but thérapeutique ou scientifique.

Par conséquent, les médecins utilisant des CPA, ou autres produits du corps humain, à visée esthétique dérogent à leurs obligations déontologiques, rappelées à l'article R.4127-16 du CSP « La collecte de sang ainsi que les prélèvements d'organes, de tissus, de cellules ou d'autres produits du corps humain sur la personne vivante ou décédée ne peuvent être pratiqués que dans les cas et conditions définis par la loi. »

Je vous demande de rappeler aux médecins ces dispositions législatives et réglementaires ainsi que leurs obligations déontologiques. Si ce rappel à l'ordre ne devait pas être suivi d'effet, je me réserve la possibilité d'engager des poursuites à l'encontre des praticiens qui continueraient à mettre en œuvre ces pratiques dangereuses pour la santé de leurs patients.

Mes services se tiennent, bien entendu, à votre disposition pour échanger sur ce problème de sécurité sanitaire.

Je vous prie de croire, Monsieur le Président, à l'expression de ma considération distinguée.

l'adjointe au directeur général de la santé,

Professeuse Marie-christine FAVROT

Monsieur le Docteur Patrick BOUET
Président du conseil national de l'ordre des médecins
180, boulevard Haussmann
75389 PARIS Cedex 08

ANNEXE 2. LETTRE DU PROFESSEUR MARIE-CHRISTINE FAVROT, ADJOINTE AU DIRECTEUR GENERAL DE LA SANTE CONCERNANT L'UTILISATION DU PRP EN MEDECINE ESTHETIQUE.

Références Bibliographiques

-
- ¹ Melissopoulos A. et Levacher C. Les annexes cutanées. La peau : structure et physiologie, édition Lavoisier ; 1998 ; p. 57-99.
- ² Meynadier J. ; Précis de physiologie cutanée ; Ed. de la Porte ; 1980 ; Paris ; 102-111.
- ³ Bouhanna P, Reygagne P. Pathologie du cheveu et du cuir chevelu. Traité médico-chirurgical et cosmétologique. Elsevier Paris, 1999, 340p.
- ⁴ Reygagne P, Bernard BA, Physiologie du cheveu, Pathologie du cheveu et du cuir chevelu, Editions Masson, Paris, 1999, p.6-17.
- ⁵ Brunault M. Alopecies androgénétiques. EMC – Dermatologie 2014;9(2):1-10.
- ⁶ Bernard B. Pour la science ; 2003 ; 307 : 76-79.
- ⁷ Zviak C. Science des traitements capillaires. Ed. Masson ; 1988 ; Paris-Milan-Barcelone ; p3-23.
- ⁸ Auzou M-C et Melchior-Bonnet S. « Les vies du cheveux » ; Edition Découvertes Gallimard ; 2001 ; p 60-81.
- ⁹ Peyrefitte G. Biologie de la peau. Collections Cahier d'Esthétique-Cosmétique, Editions Masson, Paris, 1997, p.35-47.
- ¹⁰ Tracqui A. Le poil : structure et physiologie. Revue française des laboratoires, février/mars 1996, (282), p.19-23.
- ¹¹ Hernandez M., Mercier-Fresnel M-M. ; Précis d'esthétique cosmétique ; Edition Maloine ; 1994 ; Paris ; 125-129.
- ¹² Egre-Miani M. et Serres P. « Les cahiers de médecine esthétique N°5 : les alopecies » ; Edition Solal ; 1989 ; p 11-25.
- ¹³ Melissopoulos A, Levacher C. La peau, structure et physiologie ; Ed. Lavoisier ; 1998 ; Paris ; p88-93.
- ¹⁴ Rees JL. Genetics of hair and skin color. Annu Rev Genet ; 2003 ; 37: 67-90.
- ¹⁵ Estrade M-N. Conseils en cosmétologie. Pro-Officina ; 2001 ; 291p.
- ¹⁶ Assouly P. et Reygagne P. « Démarche diagnostique en médecine générale volume 1 : Pathologies du cheveu et du cuir chevelu » ; Edition L&C scientifiques, 2012, p.8.
- ¹⁷ Fréchet P. Perte de cheveux : les solutions ; Edition Grancher ; 2009 ; p 47-51.
- ¹⁸ Harrison S, Sinclair R. Telogen effluvium. Clinical and Experimental Dermatology. 2002, 27, p. 389-395.

-
- ¹⁹ Harrison S, Bergfeld WF. Diffuse hair loss: its triggers and management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. juin 2009, Vol. 76, 6, pp. 361-367.
- ²⁰ Bernard BA. The life of human hair follicle revealed. *Medecine sciences* ; 2006 ; 22(2) : 138-143.
- ²¹ Bouhanna P. Les alopecies de la clinique aux traitements. Édition Med'com ; 2004 ; 143p.
- ²² Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev*. 2001 Jan ; 81(1), p. 449-494.
- ²³ Stene JJ, Hair physiology, . *Rev. Med. Brux*. 2004 Sep;25(4):A, p.263-265.
- ²⁴ Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med* 1999; 341:491-497.
- ²⁵ Pierard-Franchimont C, Pierard GE. Hair follicles and hair growth cycles: recent considerations, *Rev. Med. Liege*. 1997 Oct;52(10), p.671-674.
- ²⁶ Blume-Peytavi U, Whiting DA, Trüeb R, Tosti A. Hair growth and disorders. Chapter 12 : Diffuse hair loss. Berlin : Springer Berlin Heidelberg, 2008.
- ²⁷ Chavéron M, Lachgar S. Croissance pilaire : VEGF et fibroblastes de la papille folliculaire. *Ann dermatol venereol* 1998 ; suppl 2 : 9-11.
- ²⁸ Blanchard G. Obliteration of alopecia by hair lifting. A new concept and technique ; *J. Natl. Med. Assoc.* ; 1997; 69: 639-641.
- ²⁹ Hoffmann R. Hormonal interaction and hair growth, *Ann. Dermatol. Venereol*. 2002 May;129(5 Pt 2), p.787-792.
- ³⁰ Fallet C. Grossesse en beauté. *Le moniteur des pharmacies et des laboratoires*, 1995, 2015, p.1-8.
- ³¹ Rushton DH. Nutritional factors and hair loss. *Clin Exp Dermatol*. 2002 Jul;27(5), p.396-404.
- ³² Reygagne P. Cheveu, Vieillissement et environnement : aspect cliniques et épidémiologiques. *Ann dermatologie et vénérologie* ; 2009 ; 136, p.22-24.
- ³³ Reygagne P. Alopecies. *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale, Editions Elsevier SAS ; AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine ; Paris ; 2-0655 ; 2002 ; 7p.*
- ³⁴ Aziza R. Guide pratique du traitement des calvities. *Collection médiaguides ; Edition MMI ; 1998 ; p 9-58.*
- ³⁵ Divaris M. Guide pratique en chirurgie capillaire. *Edition Solal ; Collection Pratiques en esthétique médiale ; 1996) ; p. 12-24.*
- ³⁶ Beylot G. La chute des cheveux. *Actualités pharmaceutiques, n°517, fiche conseil en cosmétologie, juin 2012, p 51-54.*
- ³⁷ Dupre A, Viraben R. *Dermatologie et vénérologie : Alopecies. Edition Masson ; 1990 ; p 623-629.*

-
- ³⁸ Ait Ourhrouil M, Dahbi, Hassam B. Les alopecies : classification et indications thérapeutiques. Médecine du Maghreb ; 1998 ;70 : 31-36.
- ³⁹ Bouhanna P. Les alopecies : de la clinique au traitement. Edition Med'com ; 2004 ; p 14-20.
- ⁴⁰ Fitzpatrick B, Wolff K, Johnson R-A. Atlas synoptique en couleurs de dermatologie clinique ; Ed. Mc Graw-Hill ; 1998 ; Nieuwegein ; p. 28-30.
- ⁴¹ Olsen E. Disorders of hair Growth. Diagnosis and treatment, 2nd edition. Mc Graw Hill ; 2003.
- ⁴² Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz, guide pratique des médicaments, 35^{ème} édition Maloine ; 2016 ; p302.
- ⁴³ Le Clech C, Clinical aspects of androgenetic alopecia. Ann. Dermatol.Venereol. 2000 Jun;127 Suppl 1:1S, p.10-12.
- ⁴⁴ Jamin C. Androgenetic alopecia. Ann. Dermatol.Venereol. 2002 May;129(5 Pt 2), p.801-803.
- ⁴⁵ Schenckery J, Lefort L. L'alopecie androgénétique. Le moniteur des pharmacies et des laboratoires, cahier de formation continue, 2000, p. 23-27.
- ⁴⁶ Del Marmol V, Jouanque C. Les pathologies du cheveu : L'alopecie androgénique. Rev Med Brux ; 2004 ; 5 p.
- ⁴⁷ Audhoui J-L. Le moniteur des pharmacies, cahier II ; 2000 ; 2369 : p. 8- 15.
- ⁴⁸ Goldberg LJ, Lenzy Y. Nutrition and hair. Clin dermatol 2010 ; 28: 412-418.
- ⁴⁹ Halouani S, Souissi A, Mokni M. Alopecies. EMC – Traité de Médecine Akos 2016 ;11(3) :1-6.
- ⁵⁰ Cavelier-Balloy B, Assouly P. Apport et limites de la biopsie cutanée dans le diagnostic des alopecies. Annales de dermatologie et de vénéréologie ; 2009 ; 136,182-198.
- ⁵¹ Abecassis-Cotta S. Pelade et autres alopecies acquises (sauf alopecies cicatricielles et androgénétiques). EMC - Dermatologie 2009:1-15.
- ⁵² Kluger N, Cavelier-Balloy B, Assouly P. Traction alopecias. Ann Dermatol Venereol. 2013 Apr ; 140,304-314.
- ⁵³ Mehregan DA, Vanhalle HM, Muller SA. Lichen planopilaris: clinical and pathologic study of forty-five patients. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 935-942.
- ⁵⁴ Pruvost C, Reygagne P. Alopecies cicatricielles. EMC. Elsevier Masson Paris, Dermatologie, 98-810-B-20, 2009.
- ⁵⁵ Amato L, Mei S, Massi D, Gallerani I, Fabbri P. Cicatricial alopecia : a dermatopathologic and immunopathologic study of 33 patients (pseudopelade of Brocq is not a specific clinico-pathologic entity) Int. J. Dermatol. 2002 ; 41 : 8-15.

-
- ⁵⁶ Jouanique C. Alopecie. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 1998:1-6.
- ⁵⁷ Scheinfeld N.S. A case of dissecting cellulitis and a review of the literature. *Dermatol. Online J.* 2003 ; 9 : 8.
- ⁵⁸ Le Moniteur. Les problèmes capillaires. *Revue Le moniteur des pharmacies, cahier de formation n°2906*, 19 novembre 2011.
- ⁵⁹ Camacho F. Examen clinique et analytique général. *Trichologie-maladie du follicule pilosébacé*, grupo aula medica SA, Madrid ; 1997 ; p.99-112.
- ⁶⁰ Lopez E, Mazereeuw J. Les dysplasies pilaires. *Ann Dermatol Venereol.* 2002 ; 129:813-6.
- ⁶¹ Martini M-C. Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie ». Edition Lavoisier ; 2011 ; p 193-210.
- ⁶² Bouhanna P, Mazharian R. Méthodes d'exploration : Trichogramme, Pathologie du cheveu et du cuir chevelu, Editions Masson, Paris ; 1999 ; p.32-39.
- ⁶³ Bouhanna P. Phototrichogram: a technique for the objective evaluation of the diagnosis and course of diffuse alopecia. Rome, Salus Ed. ; 1983 ; p.277-280.
- ⁶⁴ Agache P. Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées. Ed. Médicales internationales ; 2000 ; Paris ; p. 232-250.
- ⁶⁵ Faure M, Drapier-Faure E. Effets bénéfiques des traitements hormonaux en cosmétologie. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique ; 2006 ; 1-6.
- ⁶⁶ Dreno B. Compléments alimentaires en cosmétologie. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique ; 2007 ; 1-10.
- ⁶⁷ Dhaille F, Matard B, Reygagne P. Traitements et cosmétiques antichute. EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique ; 2015 ; 10(1):1-13.
- ⁶⁸ Martini M-C, Seiller M. Actifs et additifs en cosmétologie. 3^{ème} éd. France : Tec & Doc ; 2006 ; 1080 p.
- ⁶⁹ Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires.
- ⁷⁰ Henry J-Y, Vallespir S. Fichier d'homéopathie – N° 3 : Dermatologie (maladie dermatologique). OEDIP CEREM ; 1983.
- ⁷¹ Pommier L. Dictionnaire homéopathique d'urgence. 13^{ème} édition Maloine ; 1985 ; p. 54-55.
- ⁷² Rombi M. Phytothérapie : conseils et prescriptions. Editions Romart ; 1995 ; p. 155-158.
- ⁷³ Lubinic E. Manuel pratique d'aromathérapie : les huiles essentielles et leur utilisation. Vigot ; 2006 ; 270p.
- ⁷⁴ Festy D, Pacchioni I. Guide de poche d'aromathérapie. Edition Poche LEDUC.S ; 2016 ; 186p.

-
- ⁷⁵ Collin A-H, Blanc A Bontemps F. Les problèmes capillaires. *Le moniteur des pharmacie*, cahier 2 du N°3170 ; 25 mars 2017 ; 16p.
- ⁷⁶ Bouhanna P. Chirurgie du cuir chevelu par microgreffes. *EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique* ; 2013 ; 8(1):1-14.
- ⁷⁷ Dardour J-C, Hennebert H. Chirurgie de la calvitie *Annales de chirurgie plastique esthétique*, Volume 48, numéro 5. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS ; 2003 ; p. 364-370.
- ⁷⁸ Lafaurie P. Chirurgie de la calvitie. *EMC - Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique* ; 2013 ; 8(4):1-11.
- ⁷⁹ Bouhanna P. Chirurgie dermatologique esthétique du cuir chevelu. *EMC - Cosmétologie et Dermatologie esthétique* 2000:1-12.
- ⁸⁰ Centre Les Greffes de Cheveux à Paris - <http://www.lesgreffesdecheveux.fr/tarifs> (Consulté le 24 Juin 2017).
- ⁸¹ Clinique des Champs Elysées à Paris - <http://www.crpce.com/chirurgie-capillaire/prix-greffe-de-cheveux> (Consulté le 24 Juin 2017).
- ⁸² Centre HairClinic à Marseille - <http://news-esthetiques.com/microgreffes> (Consulté le 24 Juin 2017).
- ⁸³ Watt-Smith S. Dental and craniofacial applications of platelet-rich plasma. *British Dental Journal*. 2005;199(12):799–799.
- ⁸⁴ Bluteau D, Lordier L, Di Stefano A, Chang Y, Raslova H, Debili N et al. Regulation of megakaryocyte maturation and platelet formation. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2009; 7 Suppl 1: 227-34.
- ⁸⁵ Bellucci S. Physiologie de l'hémostase primaire. *EMC-Hématologie* 2002: 1-9.
- ⁸⁶ Mehta V, Mass D. The use of growth factors on tendon injuries. *J Hand Ther*. 2005 Jun;18(2):87–92; quiz 93.
- ⁸⁷ Steed DL. The role of growth factors in wound healing. *Surg. Clin. North Am*. 1997 Jun;77(3):575–86.
- ⁸⁸ Herndon DN, Nguyen TT, Gilpin DA. Growth factors. Local and systemic. *Archives of surgery (Chicago, Ill.: 1960)* 1993; 128(11): 1227-33.
- ⁸⁹ Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, Anitua E, Bachl N, Devilee R et al. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *British journal of sports medicine* 2010; 44(15): 1072-81.
- of platelet-rich plasma in sports medicine. *British journal of sports medicine* 2010; 44(15): 1072-81.

-
- ⁹⁰ Sanchez-Gonzalez DJ, Mendez-Bolaina E, Trejo-Bahena NI. Platelet-rich plasma peptides: key for regeneration. *International journal of peptides* 2012; 2012: 532519.
- ⁹¹ Trippel SB, Coutts RD, Einhorn TA, Mundy GR, Rosenfeld RG. Instructional Course Lectures, The American Academy of Orthopaedic Surgeons - Growth Factors as Therapeutic Agents*†. *J Bone Joint Surg Am.* 1996 Aug 1;78(8):1272–86.
- ⁹² Falanga V. Growth factors and wound healing. *The Journal of dermatologic surgery and oncology* 1993; 19(8): 711-4.
- ⁹³ Antoniades HN, Hunkapiller MW. (1983). Human platelet-derived growth factor (PDGF): amino-terminal amino acid sequence. *Science.* 220:963-965.
- ⁹⁴ Heldin CH, Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol. Rev.* 1999 Oct; 79(4):1283–316.
- ⁹⁵ Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clin. Proc.* 2006 Sep;81(9):1241–57.
- ⁹⁶ Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, Brem H, Tomic-Canic M. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008 Oct ;16(5): 585–601.
- ⁹⁷ Clark RA. Wound repair. Overview and general considerations., vol. 3-50. New York: Plenum Press, 1996.
- ⁹⁸ Calvin M. Cutaneous wound repair. *Wounds* 1998; 10: 12-32.
- ⁹⁹ Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *American journal of surgery* 1993; 165(6): 728-37.
- ¹⁰⁰ Hosgood G. Wound healing. The role of platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta. *Vet Surg.* 1993 Dec;22(6):490–5.
- ¹⁰¹ Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.* 2004 Nov;114(6):1502–8.
- ¹⁰² Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331(19): 1286-92.
- ¹⁰³ Pepper MS, Ferrara N, Orci L, Montesano R. (1992). Potent synergism between vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in the induction of angiogenesis in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 189: 824-831.
- ¹⁰⁴ Breier G. Functions of the VEGF/VEGF receptor system in the vascular system. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2000; 26(5): 553-9.
- ¹⁰⁵ Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *Journal of cell science* 2001; 114(Pt 5): 853-65.

-
- ¹⁰⁶ Hsu C, Chang J. Clinical implications of growth factors in flexor tendon wound healing. *J Hand Surg Am.* 2004 Jul;29(4):551–63.
- ¹⁰⁷ Rechler M, Nissley S. *Insulin-like growth factors*, Springer, 1990.
- ¹⁰⁸ Wang JH-C. Mechanobiology of tendon. *J Biomech.* 2006;39(9):1563–82.
- ¹⁰⁹ Klagsbrun M, Edelman ER. Biological and biochemical properties of fibroblast growth factors. Implication for the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1989 ; 9: 269-278.
- ¹¹⁰ Cohen S. (1960). Purification of a nerve-growth promoting protein from the mouse salivary gland and its neuro-cytotoxic antiserum. *Proc Natl Acad Sci USA.* 46:302-311.
- ¹¹¹ Martin P. Wound healing--aiming for perfect skin regeneration. *Science (New York, N.Y.)* 1997; 276(5309): 75-81.
- ¹¹² Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 738-46.
- ¹¹³ Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant dentistry* 2001; 10(4): 225-8.
- ¹¹⁴ Everts PAM, Knape JTA, Weibrich G, Schönberger JPAM, Hoffmann J, Overdevest EP, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *J Extra Corpor Technol.* 2006 Jun;38(2):174–87.
- ¹¹⁵ L'Europe Cd. Guide pour la préparation, l'utilisation et l'assurance qualité des composants sanguins, 2004.
- ¹¹⁶ Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andia I. Delivering growth factors for therapeutics. *Trends Pharmacol. Sci.* 2008 Jan;29(1):37–41.
- ¹¹⁷ Canonico S. The use of human fibrin glue in the surgical operations. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis* 2003; 74 Suppl 2: 21-5.
- ¹¹⁸ Marin A. Les colles tissulaires : colles acryliques et colles GRF, colles de fibrine et leur intérêt en chirurgie. Nancy, 1987.
- ¹¹⁹ Bergel S. Über Wirkung des Fibrins. *Dtsch Med Wochenschr* 1909; (35): 663-5.
- ¹²⁰ Young JZ, Medawar PB. Fibrin suture of peripheral nerves. Measurement of the rate of regeneration. *The Lancet* 1940; 236(6101): 126-128.
- ¹²¹ Matras H, Dinges HP, Lassmann H, Mamoli B. [Suture-free interfascicular nerve transplantation in animal experiments]. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)* 1972; 122(37): 517-23.
- ¹²² Gaydos LA, Freireich EJ, Mantel N. The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia. *N Engl J Med* 1962; 266: 905-9.

-
- ¹²³ Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henriquet F, Venere G, Spagnolo S et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *The International journal of artificial organs* 1987; 10(1): 47-50.
- ¹²⁴ Burnouf T, Su CY, Radosevich M, Goubran H, El-Ekiaby M. Blood-derived biomaterials : fibrin sealant, platelet gel and platelet fibrin glue. *ISBT science series (Print)* 2009; 4(1): 136-142.
- ¹²⁵ Luengo Gimeno F, Gatto S, Ferro J, Croxatto JO, Gallo JE. Preparation of platelet-rich plasma as a tissue adhesive for experimental transplantation in rabbits. *Thrombosis journal* 2006; 4: 18.
- ¹²⁶ Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Bio- technol.* 2009 Mar;27(3):158-67.
- ¹²⁷ Delong JM, Russell RP, Mazzocca Ad. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy* 2012; 28(7): 998-1009.
- ¹²⁸ Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Current pharmaceutical biotechnology* 2012; 13(7): 1185-95.
- ¹²⁹ Mautner K, Malanga GA, Smith J, Shiple B, Ibrahim V, Sampson S, et al. A call for a standard classification system for future biologic research: the rationale for new PRP nomenclature. *PM R.* 2015 Apr;7(4 Suppl):S53-9.
- ¹³⁰ Magalon J, Chateau AL, Bertrand B, Louis ML, Silvestre A, Giraudo Let al. DEPA classification : a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2016;2.
- ¹³¹ Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone* ; 2004 ; 34:665-671.
- ¹³² Magalon J, Bausset O, Serratrice N, Giraudo L, Aboudou H, Veran J, Magalon G, Dignat-Georges, Sabatier F. Characterization and Comparison of 5 Platelet-Rich Plasma Preparations in a Single-Donor Model. *Arthroscopy : The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, Vol 30, No 5 (May) ; 2014 ; pp 629-638.
- ¹³³ Wen-Jing Yin, Hai-Tao Xu, Jia-Gen Sheng, Zhi-Quan, Shang-Chun Guo, Xue-Tao Xie et al. Advan- tages of Pure Platelet-Rich Plasma Compared with Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma in Treating Rabbit Knee Osteo- arthritis. *Medical Science Monitor* 22 (17 avril 2016): 1280-90, doi:10.12659/MSM.898218.

-
- ¹³⁴ Masayuki Miki et al. Free-Radical Chain Oxidation of Rat Red Blood Cells by Molecular Oxygen and Its Inhibition by α -Tocopherol. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 258, no 2 (novembre 1987): 373-80, doi:10.1016/0003-9861(87)90358-4.
- ¹³⁵ K Fredriksson et al. Red Blood Cells Increase Secretion of Matrix Metalloproteinases from Human Lung Fibroblasts in Vitro. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology* 290, no 2 (février 2006): L326-33, doi:10.1152/ajplung.00057.2005.
- ¹³⁶ Lawrence F. Brass. Thrombin and Platelet Activation. *Chest* 124, no3 (septembre 2003): 18S - 25S, doi:10.1378/chest.124.3_suppl.18S.
- ¹³⁷ Magalon J, Peuchant A. Le plasma enrichi en plaquettes en pathologie musculo-squelettique : Dispositifs médicaux permettant la fabrication de PRP : ce qu'il faut retenir ; 2016 ; p9-22.
- ¹³⁸ ANSM (Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé) – Compte rendu de séance : GT12 Receveurs de produits du corps humain – N°1 – 23 Septembre 2013. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/73eee092f4315c42c2fb5058ce9496fd.pdf (Consulté le 06 Mai 2017).
- ¹³⁹ HAS (Haute Autorité de Santé) – Rapport d'évaluation technologique – Evaluation des risque liés aux pratiques de mésothérapie à visée esthétique – Juin 2014. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/rapport_mve_vd_mel.pdf (Consulté le 06 Mai 2017).
- ¹⁴⁰ AlHammadi A, Al-Niaimi F. Hair rejuvenatio with PRP. *PRIME journal* ; January/February 2017; p. 32-34.
- ¹⁴¹ El Taieb M, Ibrahim H, Nada E, Ai-Din M-S. Platelets rich plasma versus minoxidil 5% in traitement of alopecia areata: a trichoscopic evaluation. *Dermatologic Therapy*; 2016; 1-6.
- ¹⁴² Mapar M, Shahriari S, Haghhighizadeh M. Efficacy of platelet rich plasma in the treatment of androgenetic (male-patterned) alopecia: a pilot randomized controlled trial. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*; 07 September 2016.
- ¹⁴³ Alves R, Grimalt R. Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind, Half-Head Study to Assess the Efficacy of Platelet-Rich Plasma on the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Wolters Kluwer Health*; April 2016; 491-497.
- ¹⁴⁴ Singhal P, Agarwal S, Singh Dhot P, Sayal S-K. Efficacy of platelet-rich plasma in treatment of androgenic alopecia. *Asian Journal of Transfusion Science*; Jul-Dec 2015; 9(2): 159-162.
- ¹⁴⁵ Gentile P, Garcovich S, Bielli A, Scioli M-G, Orlandi A, Cervelli V. The Effect of Platelet-Rich Plasma in Hair Regrowth: A Randomized Placebo-Controllet Trial. *Stem Cells Translational Medicine*; 2015; 4:1317-1323.

¹⁴⁶ Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, Rinaldi F. A randomized, double-blind, placebo and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet rich plasma on alopecia areata. *British Journal of Dermatology*; September 2013.

¹⁴⁷ Cervelli V, Garcovich S, Bielli A, Cervelli G, Curcio B-C, Scioli M-G, Orlandi A, Gentile P. The Effect of Autologous Activated Platelet Rich Plasma (AA-PRP- Injection on PATTERN Hair Loss: Clinical and Histomorphometric Evaluation. *BioMed Research International*; 2014; 1-9.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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 jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.