

Étude randomisée contrôlée du méthotrexate versus placebo dans les pelades sévères de l'adulte

Audrey Lafon

▶ **To cite this version:**

Audrey Lafon. Étude randomisée contrôlée du méthotrexate versus placebo dans les pelades sévères de l'adulte. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03633591

HAL Id: dumas-03633591

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03633591

Submitted on 7 Apr 2022

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.

UFR DE SANTE DE ROUEN NORMANDIE

ANNEE 2022 **N°**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)
Par
Audrey Lafon
Née le 17 mai 1994 à Toulouse

Présentée et soutenue publiquement le 18 mars 2022

Etude randomisée contrôlée du méthotrexate versus placebo dans les pelades sévères de l'adulte

Président de Jury
Monsieur le Professeur Pascal JOLY

Directeur de Thèse
Monsieur le Professeur Pascal JOLY

Membres du Jury
Monsieur le Professeur Jacques BENICHOU
Monsieur le Professeur Ygal BENHAMOU
Monsieur le Professeur Olivier CHOSIDOW
Monsieur le Docteur Philippe ASSOULY
Monsieur le Docteur Pascal REYGAGNE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2021 - 2022

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

Professeur Agnès LIARD

Professeur Guillaume SAVOYE

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle **APTER**	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc **BASTE**	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mme Sophie **CANDON**	HCN	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE**	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian **CLATOT**	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition

Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric **DI FIORE**	CHB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET** *(disponibilité)*	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CHB	Radiothérapie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mme Julie **GUEUDRY**	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude **HOUDAYER**	HCN	Génétique
Mr Fabrice **JARDIN**	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry **LEQUERRE**	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HCN	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Gaël **NICOLAS**	UFR	Génétique
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN** *(détachement)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian **SCHWARZ**	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Réanimation médicale

Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HC	Rhumatologie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT**	HCN	Virologie
Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel **BESNIER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mr Damien **COSTA**	HCN	Parasitologie
Me Pierre **DECAZES**	CB	Médecine Nucléaire
M. Vianney **GILARD**	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent **MARGUET**	HCN	Histologie
Mme Chloé **MELCHIOR**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Sébastien **MIRANDA**	HCN	Médecine Vasculaire

Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	HCN	Virologie
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
M. Abdellah **TEBANI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication
Mme Mélanie **AUVRAY-HAMEL**	UFR	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine **SAULNIER**	UFR	Biologie

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy **BELLIEN** (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
Mr Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre **GOULLE** (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta **AL ZALLOUHA**	Toxicologie
Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Thomas **CASTANHEIRO MATIAS**	Chimie Organique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie

Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mr Chervin **HASSEL**	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Maryline **LECOINTRE**	Physiologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Biologie Cellulaire
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy **RAZAKANDRAINIBÉ**	Parasitologie
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**	Pharmacie officinale
Mme Caroline **BERTOUX**	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

M. Pierre **BOHN**

PAU

M. Damien **SALAUZE**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric **BARAT**	Pharmacie
M. Guillaume **FEUGRAY**	Biochimie Générale
M. Henri **GONDÉ**	Pharmacie
M. Paul **BILLOIR**	Hématologie
M. Romain **LEGUILLON**	Pharmacie

M. Thomas **DUFLOT**	Pharmacologie
Mme Alice **MOISAN**	Virologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Chaïma **EZZINE**	Pharmacologie
M. Abdelmounaim **MOUHAJIR**	Parasitologie
M. Olivier **PERRUCHON**	Pharmacognosie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

M. Maxime **GRAND**	Bactériologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
Mr Abdelhakim **EL OMRI**	Pharmacognosie
Mr François **ESTOUR**	Chimie organique
Mr Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
Mr Michel **GUERBET**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mr Rémi **VARIN**	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
Mr Philippe **VERITE**	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien **BOUDIER**	UFR	Médecine Générale
Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul **MULDER** (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su **RUAN** (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Jonathan **BRETON** (med)	Nutrition
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie **PEZZINO**	Orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Serment d’Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Table des matières

TABLE DES ABREVIATIONS
TABLE DES TABLEAUX
TABLE DES FIGURES

1 INTRODUCTION 1

1.1 GENERALITES SUR LA PELADE 1
1.1.1 EPIDEMIOLOGIE 1
1.1.2 DEFINITION, SOUS TYPES ET DIAGNOSTIC 1
1.1.3 PHYSIOPATHOLOGIE 4
1.1.4 QUALITE DE VIE 7
1.1.5 PRINCIPAUX TRAITEMENTS ET PRONOSTIC 8
1.1.5.1 *Rémission spontanée* 8
1.1.5.2 Dermocorticoïdes 8
1.1.5.3 Immunothérapie topique 9
1.1.5.4 Minoxidil 9
1.1.5.5 Corticothérapie intra- lésionnelle 10
1.1.5.6 PUVA thérapie 10
1.1.5.7 Corticothérapie systémique 11
1.1.5.7.1 Corticothérapie haute dose intraveineuse ou orale 11
1.1.5.7.2 Corticothérapie faible dose 12
1.1.5.8 Ciclosporine 13
1.1.5.9 Inhibiteurs de Janus Kinase 14
1.1.5.9.1 Inhibiteur de JAK topiques 14
1.1.5.9.2 Inhibiteur de JAK systémiques 14
1.1.5.9.2.1 Ruxolitinib 15
1.1.5.9.2.2 Tofacitinib 15
1.1.5.9.2.3 Baricitinib 16
1.1.5.9.2.4 Dernières molécules 16
1.1.5.10 Autres traitements 17
1.2 METHOTREXATE : GENERALITES 18
1.2.1 MECANISME D'ACTION 18
1.2.2 INDICATIONS 19
1.2.3 UTILISATION DU METHOTREXATE DANS LA PELADE ET ETUDES PRELIMINAIRES 20
1.3 CONTEXTE DE L'ETUDE 23
1.4 OBJECTIF DE L'ETUDE 24
1.4.1 OBJECTIF PRINCIPAL 24
1.4.2 OBJECTIFS SECONDAIRES 24

2 PATIENTS ET METHODES 25

2.1 POPULATION 25
2.1.1 RECRUTEMENT 25
2.1.2 CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION 25
2.1.2.1 Critère d'inclusion 25
2.1.2.2 Critères de non-inclusion 26
2.2 DEROULEMENT DE L'ETUDE 27
2.2.1 RANDOMISATION ET SCHEMA DE L'ETUDE 28
2.2.2 TRAITEMENTS A L'ETUDE 29
2.3 CRITERES DE JUGEMENT 29
2.3.1 CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAL 29
2.3.2 CRITERES DE JUGEMENTS SECONDAIRES 30

2.4 ANALYSES STATISTIQUES 31
2.5 COMITE D'ETHIQUE 32

3 RESULTATS 32

3.1 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS 32
3.2 CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL 34
3.3 CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES 35
3.3.1 REPOUSSE GLOBALE 35
3.3.2 TAUX DE RECHUTE 36
3.3.3 QUALITE DE VIE 36
3.3.4 TOLERANCE 36
3.3.5 CONCORDANCE 37

4 DISCUSSION 38

5 CONCLUSION 44

6 REFERENCES 45

7 ANNEXES 50

7.1 ANNEXE 1 : DLQI 50
7.2 ANNEXE 2 : SCALPDEX EN ANGLAIS ET TRADUIT EN FRANÇAIS 51
7.3 ANNEXE 3 : SALT 52
7.4 ANNEXE 4 : SKINDEX 53
7.5 ANNEXE 5 : INDICE DE KARNOFSKY 55

8 RESUME 56

Table des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'histocompatibilité

CTC : Corticothérapie

DLQI : Dermatology Life Quality Index

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

IFNγ : Interferon Gamma

IV : Intraveineux

JAK : Janus Kinase

GRA : Global Regrowth Assessment

MTX : Méthotrexate

OR : Odds Ratio

PrP : Platelet Rich Plasma

PUVA : Psoralène UV-A

SALT : Severity Alopecia Tool

Lymphocytes Th : Lymphocytes T helper

WHO : World Health Organization

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Tableau 2 : Description des effets indésirables

Table des figures

Figure 1 : Les différents types de pelades

Figure 2 : Examen dermoscopique d'une pelade

Figure 3 : Onychomadèse caractéristique d'une pelade

Figure 4 : La rupture du privilège immunitaire dans la pelade

Figure 5 : Schéma d'action du méthotrexate

Figure 6 : Schéma de l'étude

Figure 7 : Diagramme de flux

1 Introduction

1.1 Généralités sur la pelade

1.1.1 Epidémiologie

La pelade est une pathologie inflammatoire atteignant le follicule pilo-sébacé responsable d'une chute du poil ou du cheveu. Elle peut également toucher l'appareil unguéal.

Elle touche autant les hommes que les femmes avec une incidence de 26 cas pour 100000 habitants par an (1). On considère que 1% de la population a subi dans sa vie un épisode de pelade. L'âge moyen des patients atteints de pelade est de 33 ans (2).

Elle est plus fréquente chez les patients atteints de trisomie 21 ou chez les patients atopiques. Il existe une association significative avec un certain nombre de pathologies principalement thyroïdiennes (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie) mais également avec le lupus, le vitiligo, le psoriasis ou les pathologies inflammatoires intestinales, dont la fréquence est variable mais évoque un lien d'origine génétique (3).

1.1.2 Définition, sous types et diagnostic

La plupart du temps, la chute de cheveux est brutale et rapide sur une zone unique et concerne le cuir chevelu. Il s'agit d'une alopécie non cicatricielle comme l'alopécie androgénétique. L'évolution peut être rapide avec une repousse spontanée mais peut évoluer vers des formes chroniques plus récalcitrantes aux traitements. Les rechutes sont quant à elles fréquentes à l'arrêt des traitements.

On distingue plusieurs types de pelade :

- la pelade en plaque ou *alopecia areata* qui peut correspondre à des plaques alopéciques multiples reparties sur l'ensemble du cuir chevelu ou à une plaque alopécique unique ;
- la pelade ophiasique qui débute sur la zone occipitale avec une extension progressive vers les oreilles ;
- la pelade décalvante totale qui concerne une chute de la totalité des cheveux;
- la pelade universelle qui concerne une chute de l'ensemble des poils.



Figure 1 : Les différents types de pelades
a : pelade en plaque ; b : pelade ophiasique ; c : pelade décalvante totale
Photo tirée du site internet : Abimelec.com

Le diagnostic est clinique et peut être complété par l'examen en dermoscopie. Celui-ci retrouve au niveau de la zone alopécique un cuir chevelu sain voire légèrement érythémateux associé à une atteinte du cheveu pathognomonique dite « en point d'exclamation ». On visualise au niveau des orifices folliculaires des résidus de cheveux dit « cadavérisés ». Le test de traction est positif.

L'examen histologique, s'il est réalisé, retrouve un infiltrat lymphocytaire péri-bulbaire avec une augmentation du nombre de cheveux en phase télogène et une miniaturisation des follicules (4).

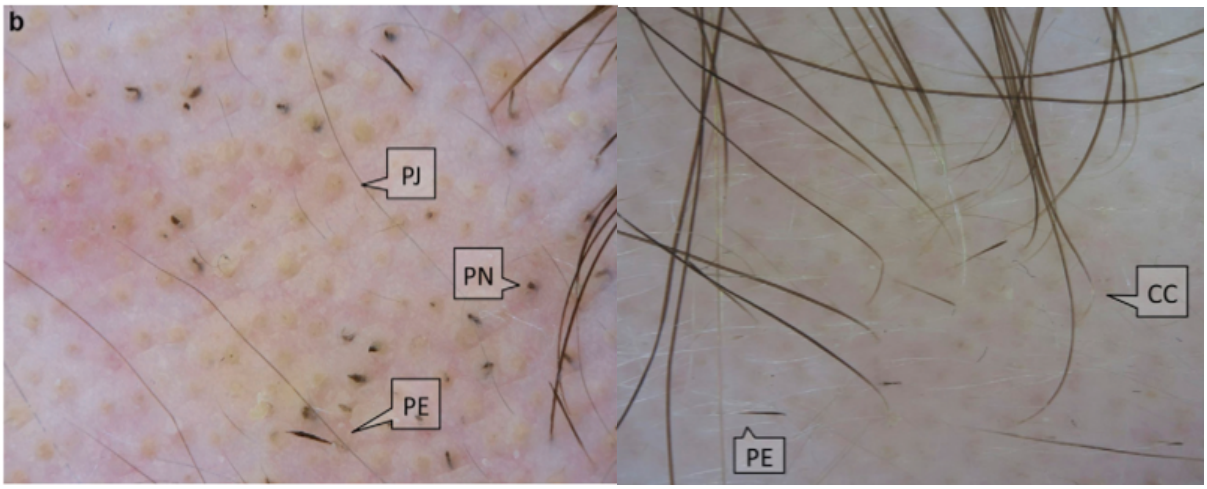


Figure 2 : Examen dermoscopique d'une pelade

PJ = Point jaunes, PN= points noirs, PE = point d'exclamation, CC = cheveux coupés

Photo tirée du livre : Dermatoscopie des cheveux et du cuir chevelu - P. Assouly

L'atteinte unguéale est associée dans 30% des cas (5) avec des lésions non spécifiques : dépressions ponctuées en dé à coudre ou ongles grésés. Les lignes de beau, une onychomadèse ou une onycholyse peuvent être également retrouvées en cas d'atteinte unguéale associée (6).



Figure 3 : Onychomadèse dans le cadre d'une pelade

Photo tirée du site internet : dermatologie Varlet

L'évaluation de l'atteinte de la pelade concerne son étendue clinique ainsi que son impact sur la qualité de vie, grâce à plusieurs échelles :

- D'une part, la qualité de vie peut être évaluée par le Dermatology Life Quality Index (DLQI) (7) comme l'ensemble des pathologies dermatologiques (Annexe 1) ;
- L'atteinte spécifique du cuir chevelu est évaluée quant à elle par le Scalpdex (8) (Annexe 2) ou le SALT (Severity Alopecia Tool) (Annexe 3) pour quantifier le pourcentage d'alopécie du cuir chevelu (9) ;
- Le Skindex est un score utilisé dans les pathologies dermatologiques, il permet quant à lui d'évaluer le ressenti physique et personnel/émotionnel de la pelade (10) (Annexe 4).

1.1.3 Physiopathologie

La pelade est, comme de nombreuses pathologies dermatologiques, une maladie multifactorielle associant une prédisposition génétique, une réponse auto-immune et des facteurs environnementaux. La première hypothèse physiopathologique avancée semble être celle d'une maladie inflammatoire médiée par les lymphocytes T touchant le follicule pileux et l'appareil unguéal.

D'un point de vue génétique, l'augmentation du risque de pelade chez les parents au premier degré d'un patient atteint de pelade et chez les jumeaux homozygotes ainsi que l'association de la pelade à d'autres maladies auto-immunes chez un même patient (12 à 16% d'association) (11) ont conduit à évoquer une prédisposition génétique. Plusieurs gènes ont été mis en évidence comme prédisposant à la survenue d'une pelade (12) : les

gènes liés aux complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) HLA DQ3 et HLA DQB-1, le gène NOTCH 4 (13), certains gènes codant pour des cytokines comme l'IL-1, l'IL2-RA ou encore le gène du CTLA4 et du FAS-L (14).

La physiopathologie de la pelade repose sur le concept de privilège immunitaire avec une régulation négative du CMH de classe I, II et de la β2microglobuline diminuant le risque d'attaque par les lymphocytes T CD8+ et permettant une production locale d'immunosuppresseurs.

Les causes de la rupture de ce privilège auto-immun ne sont pas claires mais il est suspecté qu'une production de pigments immunogènes par les mélanocytes pourrait être en partie responsable de cette perte, expliquant notamment la repousse parfois blanche de certaines pelades (3).

Du fait d'une expression aberrante des CMH de classe I et II, se forme un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes T CD4+ et CD8+ dans et autour de la région bulbaire du follicule pileux en phase anagène (cet infiltrat n'est normalement pas retrouvé autour des follicules sains).

Cet infiltrat dit en « essaim d'abeille » est responsable d'une dégénérescence vacuolaire des cellules de la matrice, fragilisant la tige pilaire et bloquant la différenciation corticale des cellules du follicule pilo-sébacé (14). Au cours de la pelade, la réaction immunitaire est majoritairement polarisée Th1 et dans moindre mesure Th2 (2) avec une activation des lymphocytes CD8+ NKG2D+ responsable d'une boucle d'activation de l'IL15 et d'une sur-activation de la voie de l'IFNγ.

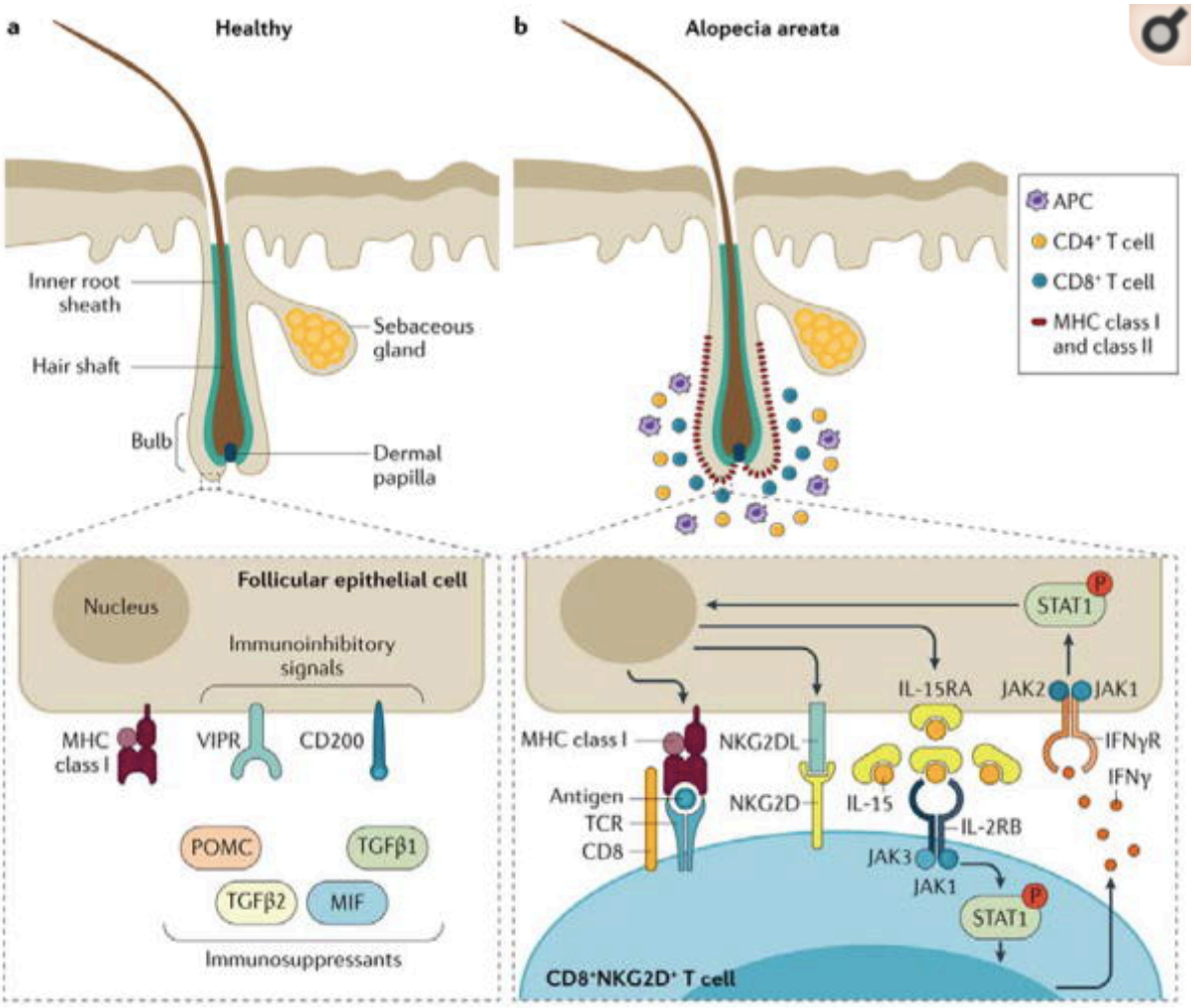


Figure 4 : La rupture du privilège immunitaire dans le pelade
Image tirée de l'article de Herbert Pratt

La perte du cheveu dans la pelade est précédée par une phase où un nombre accru de follicules pileux entrent en phase télogène et catagène. Les follicules pileux toujours en phase anagène sont pour certains dotés d'une tige devenant dystrophique et souvent avec un défaut d'ancrage, évoluant à terme vers la phase télogène qui conduit à la chute du poil.

Les épisodes de stress ne sont pas impliqués directement dans la genèse de la pelade mais sont associés aux poussées de pelade (15).

1.1.4 Qualité de vie

La pelade est une des pathologies dermatologiques avec le plus fort impact sur la qualité de vie des patients et avec un grand retentissement psychologique (16). Le retentissement social d'absence de cheveux notamment chez la femme et l'inconfort dû à l'absence de sourcils et de cils expliquent cette importante altération de la qualité de vie.

L'altération du DLQI est similaire à d'autres pathologies comme l'acné ou encore la dermatite atopique. Elle est également, sur certains aspects, comparable à celle de l'hidradénite suppurée notamment sur le versant du fonctionnement social et de la santé mentale (17). Cette altération de la qualité de vie semble être améliorée notamment par le port de perruque. L'augmentation du DLQI semble être corrélée à la gravité de la pelade ; les pelades totales et universelles ont des scores de DLQI statistiquement plus élevés que les patients atteints de pelade en plaques (18).

Une étude a montré que 58% des patients atteints de pelade pensent que celle-ci a des conséquences majeures sur leurs vies (19), affectant leur vie sociale et leurs activités quotidiennes.

Enfin, les syndromes dépressifs touchent 8,8% des patients atteints de pelade versus 1,5% de la population générale et les symptômes à type d'anxiété généralisée touchent 18,2% d'entre eux contre 2,5% dans la population générale, ce qui témoigne d'une nécessité de prise en charge plus rapide de cette pathologie (20).

1.1.5 Principaux traitements et pronostic

1.1.5.1 *Rémission spontanée*

La repousse spontanée est un des modes d'évolution possible des formes de pelades non sévères. L'incidence des repousses spontanées est peu évaluable puisqu'en général la repousse est précoce et responsable de ce fait d'une non consultation auprès des spécialistes par ces patients. Elle est très variable selon l'atteinte initiale allant de 70% pour les atteintes les moins sévères à moins de 5% de repousse pour les pelades universelles ou totales (21)(22). Cependant la rémission spontanée reste une exception surtout dans les formes sévères et anciennes de pelade. Les pelades en plaques et moins étendues se soldent souvent par des rechutes ou parfois vers des formes de pelades plus sévères.

1.1.5.2 Dermocorticoïdes

La corticothérapie locale par application de dermocorticoïdes de classe I, principalement le proponiate de clobetasol 0,05 % ou Dermoval® en France (et dans de plus rares cas de classe II avec la betaméthasone), est le traitement initial privilégié des pelades peu sévères en plaques uniques ou multiples. Ils s'appliquent une fois par jour éventuellement en occlusion. Les types de topiques sont multiples avec des efficacités variables (23). Dans une étude contrôlée en aveugle de Tosti et al. (22), le propionate de clobétasol 0,05% en crème sous occlusion a permis une repousse significative chez 28,5% des patients et durable (>1an) chez 17,8% des 28 patients inclus atteints de formes sévères (pelade totale ou universelle). La tolérance des dermocorticoïdes est dans l'ensemble bonne avec quelques cas de folliculite et d'atrophie après des applications trop fréquentes. L'observance des traitements topiques est cependant

moins bonne en pratique courante et ne peut être maintenue quotidiennement au long cours du fait de ses effets locaux cumulatifs.

1.1.5.3 Immunothérapie topique

Le diphenylcyclopropenone et le squaric acid dibutyl ester sont des topiques peu utilisés en France et plutôt dans les formes peu sévères de pelade. Dans une récente méta analyse, il a été retrouvé un taux de réponse de 65,5% toutes pelades confondues avec un taux de repousse complète de 32,3% sur une cohorte de 2227 patients. Ces topiques seraient responsables d'une réponse inflammatoire du follicule pileux permettant sa repousse (24). Les intolérances locales sont fréquentes à type d'érythème ou de prurit avec un taux de rechute important de 48% à l'arrêt de son utilisation.

Le diphenylcyclopropenone est d'avantage prescrit du fait d'une action non mutagène (25), d'un coût moindre, d'une tolérance et d'une efficacité comparable avec 47.5% de réponse clinique (le pourcentage de repousse n'était pas précisé dans cette étude) chez les patients atteints de pelade totale ou universelle (26).

1.1.5.4 Minoxidil

Le minoxidil est un vasodilatateur utilisé par voie topique en France (concentration de 2% et 5% actuellement disponibles), principalement pour les chutes de cheveux d'origine hormonale comme l'alopécie androgénétique. Dans une étude de Price et al, le minoxidil a induit une repousse majeure chez 27.3% des 15 patients traités (dont 9 atteints de pelades sévères), avec parfois des repousses même à distance de la zone d'application (27). Dans une autre étude, la lotion à 5% en topique a permis une repousse chez 60% des patients atteints de pelade en plaques avec des résultats uniquement décrits sur le court terme sans effet indésirable grave (28). Cependant,

l'observance peut être moyenne du fait d'une galénique inconfortable, d'une fréquence d'application biquotidienne et des rechutes fréquentes à l'arrêt du traitement.

1.1.5.5 Corticothérapie intra- lésionnelle

Les injections intra-lésionnelles de corticoïdes sont utiles lors des pelades en plaques peu nombreuses et de surface limitée. Il n'y a pas eu d'étude robuste randomisée évaluant la corticothérapie intra-lésionnelle versus placebo mais ce traitement semble permettre une repousse de plus de 75% chez 60% des patients atteints de pelades en plaques sur les zones traitées avec des résultats souvent non pérennes (29) et un risque d'effets indésirables intéressant 24% des patients (atrophie de la zone, douleurs occasionnées par le geste malgré une anesthésie locale mais rares effets indésirables systémiques des corticoïdes)(30).

1.1.5.6 PUVA thérapie

Dans une étude randomisée contrôlée, la PUVA thérapie (combinaison d'UVA et d'un psoralène photo-sensibilisant) a permis une repousse supérieure à 80% des zones traitées chez 45% des patients atteints de pelades en plaques, avec exclusion des patients atteints de pelades ophiasiques et totales, par rapport aux injections intra-lésionnelles de corticoïdes qui ont permis également une telle repousse chez 45% d'entre eux (31).

Healy et Rogers ont observé rétrospectivement une repousse supérieure à 90% chez 53% des 102 patients ayant reçu une PUVA thérapie (dont 32 patients avec alopécie totale et 15 avec alopécie universelle). Parmi eux, 50% et 40% des patients atteints d'alopécie totale et universelle respectivement ont eu une telle repousse. Cependant,

une rechute a été observée chez 25% des patients avec alopécie totale après l'arrêt de la PUVA (32).

Les UV sont peu utilisés en pratique du fait de contraintes logistiques importantes pour le patient (déplacements bi ou trihebdomadaires), de cabines à UV souvent peu disponibles en dehors des grands centres et des intolérances locales dans certains cas (33). Le risque de cancers cutanés reste modéré malgré la zone sensible qu'est le scalp si la dose totale cumulée d'UV est respectée (34).

1.1.5.7 Corticothérapie systémique

1.1.5.7.1 Corticothérapie haute dose intraveineuse ou orale

La corticothérapie à forte dose ou en « pulse » est un des moyens les plus fréquemment employé en France notamment en cas de pelade récidivante, très handicapante ou sévère. Elle peut être prescrite par voie orale mais principalement par voie intraveineuse.

Elle peut être suivie d'une corticothérapie orale et/ou de l'ajout d'un immunosuppresseur. Elle permet de s'affranchir dans la majeure partie des cas des effets indésirables sur le long terme des corticoïdes par voie systémique mais pas des risques d'hypokaliémie, d'hyperglycémie et d'infections parfois sévères (35).

Les posologies sont très variables selon les équipes : il s'agit souvent de 3 « bolus » de corticoïdes par voie IV ou orale à posologie variable sur 1 ou plusieurs jours pour plusieurs cycles. Dans l'étude de Assouly et al, un quart des patients avec une alopécie universelle évoluant depuis moins de 1 an ont eu une repousse supérieure à 80% après des bolus de méthylprednisolone à la dose de 500mg en intraveineux pendant 3 jours et pour 3 cycles. La répétition des cycles n'entrainait pas de meilleures repousses (36).

Dans une étude Allemande étudiant des bolus intra veineux sur 3 jours de 8mg/kg/jour de méthylprednisolone, il n'y a eu aucune repousse supérieure à 50% sur les 9 patients atteints de pelade totale ou universelle. Sur cette cohorte de 30 patients, 12 patients ont eu une repousse supérieure à 50% mais ont rechuté dans 50% des cas en l'absence de traitement de fond mis en place par la suite (37).

Dans l'étude de Staumont et al., 10 patients sur 30 ont eu une repousse supérieure à 50% après une corticothérapie à forte dose par voie IV mais seulement moins de ¼ des patients atteints de pelade totale ou universelle ont eu une telle repousse. Le suivi à 10 ans des patients montrait des rechutes chez 90% d'entre eux après arrêt du traitement.

La seule étude randomisée et contrôlée versus placebo utilisant la corticothérapie à haute dose (200mg per os de prednisolone par semaine) retrouvait chez 23 patients atteints de toute type de pelade une repousse supérieure à 30% chez 40% des patients dont 2 repousses complètes. Le principal effet indésirable était la fatigue suivi de la prise de poids (38).

1.1.5.7.2 Corticothérapie faible dose

La corticothérapie à faible dose peut être prescrite selon différentes modalités :

- en « mini pulse », c'est à dire quelques prises par semaine ou mois ;
- en une prise quotidienne par voie orale
- en injection intramusculaire dans de plus rares cas avec des formes « retard » de corticoïdes

L'étude de Kurosawa et al. a comparé 3 régimes de corticothérapie à faible dose chez 38 patients avec des pelades sévères. Ils retrouvaient alors une repousse supérieure à 40% chez 33% des patients sous dexaméthasone 0,5mg par jour, 66.7% des patients sous

injection intramusculaire de triamcinolone et 58,8% des patients sous 80mg de prednisone 3 jours consécutifs tous les 3 mois (39).

Il existe en pratique peu d'essais contrôlés randomisés concernant la repousse des pelades sous corticothérapie. L'étude de Olsen et al. a montré une repousse de plus de 25% chez 47% des patients et de plus de 75% chez 25% des patients traités par de faible doses de prednisone (<0,8mg/kg/jour) ; à noter que 50% de l'effectif initial portait sur des patients avec pelade universelle ou totale (40).

Les effets indésirables ont été rapportés pour 30 à 40% des patients selon le schéma utilisé avec en premier lieu des dysménorrhées et des prises de poids variables selon la dose et la durée du traitement (25).

1.1.5.8 Ciclosporine

La ciclosporine est un des immunosuppresseurs le plus fréquemment utilisé en dermatologie. Une seule étude randomisée en double aveugle a étudié la ciclosporine dans la pelade et a montré une réduction du SALT de 50% pour 31,3% des patients et une repousse complète pour 6,3% des patients sur un effectif de 16 patients dont la moitié étaient atteints de pelade universelle ou totale (41).

La tolérance de la ciclosporine est globalement bonne avec une rapidité d'action bien connue en dermatologie. En règle générale, le traitement par ciclosporine ne peut être maintenu au-delà de 2 ans du fait de sa toxicité rénale et impose un contrôle strict de la pression artérielle, de la créatininémie et du bilan hydro-électrolytique.

1.1.5.9 Inhibiteurs de Janus Kinase

1.1.5.9.1 Inhibiteur de JAK topiques

Les inhibiteurs des janus tyrosines kinases (JAK) sont les molécules les plus récemment évaluées dans la pelade en forme topique ou orale (42). Il existe cependant peu d'études randomisées concernant uniquement des patients atteints de pelades sévères.

L'utilisation des formes topiques peut avoir une utilité, qui reste minime, dans les formes localisées de pelade mais avec une bonne tolérance clinique (43). Le ruxolitinib 1,5% en crème n'a pas montré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude de phase 2 de 2020 avec l'obtention d'un SALT 50 chez 12.8% des 39 patients traités par ruxolitinib crème dont 6 avec une alopécie totale (44) versus 12,8% avec le placebo à la semaine 24. Cependant on remarquera un excellent profil de sécurité et de tolérance contrairement aux autres classes topiques disponibles dans le traitement de la pelade.

Concernant les patients avec les pelades les plus sévères, une étude de phase 1 randomisée en double aveugle, comparant le ruxolitinib, le tofacinitib et le propionate de clobetasol, appliqués sur différentes zones, chez 16 patients atteints de pelade universelle n'a montré une repousse complète que chez 2 d'entre eux. Une repousse de la zone traitée par tofacitinib 2% en crème a été constatée chez 6 patients et 5 par ruxolitinib 1% crème. Le propionate de clobetasol a quant à lui été responsable de repousse sur la zone traitée chez 10 des 16 patients traités (45).

1.1.5.9.2 Inhibiteur de JAK systémiques

Les formes orales de JAK sont la dernière classe médicamenteuse ayant fait leur apparition sur le marché des molécules disponibles dans le traitement de certaines pathologies inflammatoires. Les molécules sont nombreuses et de nouvelles sont

constamment évaluées sur des études variées en terme de rigourosité et d'indication. Les formes orales du ruxolitinib ou du tofacitinib malgré un moins bon profil de tolérance permettent une repousse supérieure par rapport à leurs formes topiques.

1.1.5.9.2.1 Ruxolitinib

Le ruxolitinib inhibe sélectivement JAK-1 et JAK-2, empêchant ainsi l'activation des lymphocytes-T CD8+ responsables de l'attaque du follicule pileux. Il fait partie de la première génération d'inhibiteur des janus kinases.

Dans l'étude de Almutairi et al, le ruxolitinib évalué en groupes parallèles par rapport au tofacitinib a permis sur une cohorte de 75 patients (dont 25 patients atteints de pelade totale et 17 de pelade universelle) une repousse de plus de 75% chez 68,4% dont 21,05% de réponse complète. La repousse spécifique concernant le sous-groupe des pelades sévères n'était pas précisée (46).

Une étude en ouvert de Mackay-Wiggan sur 12 patients retrouvait une repousse de plus de 50% pour 75% de l'effectif sans précision sur le type de pelade dont les patients était atteints (47).

1.1.5.9.2.2 Tofacitinib

Le tofacitinib est un pan-inhibiteur de JAK-1, de JAK-3 et à moindre niveau de JAK-2. Il a une AMM principalement dans les pathologies rhumatismales et dans la rectocolite hémorragique. Il n'existe pas d'étude randomisée sur le tofacitinib oral seul mais une étude ouverte sur 12 patients, dont 5 patients avec des pelades sévères, retrouvait une repousse de plus de 50% chez 66,6% des patients et chez 80% des patients avec pelade universelle ou totale (48). Le taux de repousse complète n'était pas mentionné.

Des alertes de sécurité ont été récemment lancées concernant une majoration des risques d'évènements cardio-vasculaires de type infarctus du myocarde, de tumeurs

malignes solides et de lymphome chez les patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde (49).

Dans l'étude précédemment citée de Almutairi, les résultats étaient plus prometteurs avec 64,8% de repousse supérieure à 75% et 21,6% de repousse totale chez un ensemble de patients tous confondus sans préjuger de l'atteinte initiale (46). Les résultats étaient donc comparables à ceux du ruxolitinib avec une tolérance similaire.

Enfin, l'étude de Kennedy Crispin et al est celle incluant le plus de patients avec 66 patients donc 52 atteints de pelades sévères retrouvant une amélioration en moyenne du score SALT de 11,8% chez les patients avec alopécie totale et 10,5% chez ceux avec alopécie universelle (contre 70% pour les pelades en plaques), pour un total de 32% de patients tous confondus ayant eu une réponse SALT>50% (50).

1.1.5.9.2.3 Baricitinib

Plus récemment, le baricitinib, également inhibiteur sélectif de JAK-1 et de JAK-2 a été évalué avec différentes posologies 1mg, 2mg et 4mg. Les résultats à la 36ème semaine de traitement ont permis de mettre en évidence une amélioration du score SALT de 50% sur un effectif de 87 patients chez 31,8% et 38,1% des patients traités avec 2 et 4mg de baricitinib respectivement (51).

Une large étude de phase 3 multicentrique randomisée en double aveugle est en cours de réalisation évaluant le baricitinib chez des patients avec un SALT score initial supérieur à 50 et comme critère de jugement principal l'obtention d'un SALT inférieur ou égal à 20 (identifiant ClinicalTrials.gov: NCT03899259).

1.1.5.9.2.4 Dernières molécules

Les molécules les plus récentes sont parfois caractérisées par une plus grande sélectivité d'action dans le but d'en réduire les effets indésirables.

Le CTP-543 inhibiteur non sélectif de JAK-1 et de JAK-2 a été évalué avec 2 posologies dans un récent essai de phase 2 randomisé. Un SALT inférieur ou égal à 20 était retrouvé chez 42% des patients traités par 12mg de CTP-543 et un SALT inférieur ou égal à 10 chez 36% de ces patients dans l'étude menée par Concert Pharmaceuticals. Un essai de phase 3 est en cours de réalisation avec cette même molécule chez des patients avec des pelades modérées à sévères avec atteinte de plus de 50% du scalp.

Dans la récente étude de King et al randomisée et contrôlée évaluant le brepocitinib et le ritlecitinib contre placebo, il a été retrouvé des résultats prometteurs avec une repousse supérieure à 90% sur une cohorte de 142 patients dont 62 atteints de pelades sévères (52). Un SALT 30 à la semaine 24 de traitement était obtenu chez 50% des 47 patients sous ritlecitinib et 64% des patients sous brepocitinib. Le taux de repousse complète et par sous-groupe n'était pas précisé.

Ces deux molécules sont en cours d'évaluation dans une étude randomisée de phase 3 (ALLEGRO) pour évaluer leur efficacité et leur sécurité sur une large cohorte de patients (identifiant ClinicalTrials.gov: NCT03732807).

1.1.5.10 Autres traitements

Dans la littérature, on retrouve de façon anecdotique des cas de patients traités par injection de PrP (platelet rich plasma)(53) dont les résultats des différents case-reports sont contradictoires et où l'efficacité versus des injections intra-lésionnelles de corticoïdes n'est pas significativement supérieure (54).

Des cas d'amélioration de pelade souvent en plaques avec des biothérapies ont été rapportés. C'est le cas du secukinumab (anti IL-17A), du dupilumab (anti IL-4/IL-13) et

de l'abatacept (CTLA-4-Ig). Ces cas restent cependant anecdotiques et aucun essai n'est actuellement en cours pour évaluer leur efficacité.

1.2 Méthotrexate : généralités

1.2.1 Mécanisme d'action

Le méthotrexate est une molécule de la famille des anti-métabolites plus particulièrement un anti folate. Il agit par inhibition de la dihydrofolate réductase en inhibant la réduction de la dihydrofolate en tétra hydrofolate qui correspond à la forme active du folate bloquant la synthèse des bases de l'ADN par inhibition de la synthèse de novo de la thymidine et des purines. Il arrête ainsi le cycle cellulaire en phase S conduisant à son apoptose. Il diminue le taux de purines et de pyridines dans les lymphocytes T et inhibe leur prolifération. A faible dose son action anti-inflammatoire repose essentiellement par l'inhibition du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (55).

Il s'agit d'un traitement avec une inertie d'action de 3 à 7 semaines contrairement à d'autres immunosuppresseurs d'efficacité plus rapide.

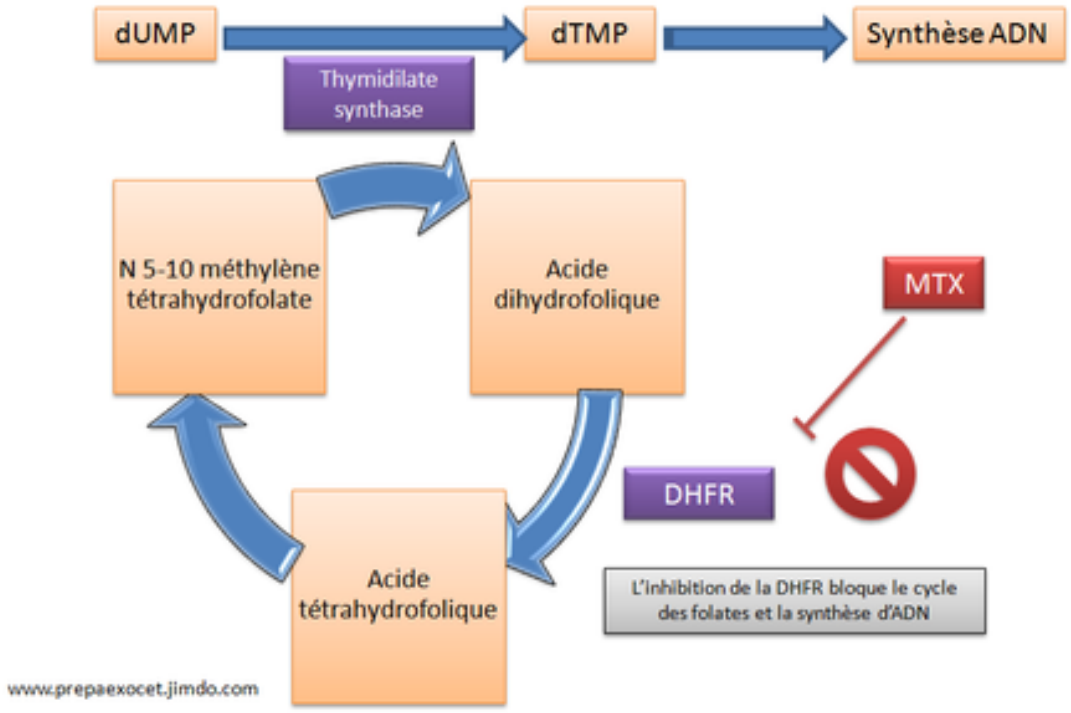


Figure 5 : Schéma d'action du méthotrexate
Image tirée du site : Prepaexocet.com

1.2.2 Indications

Le méthotrexate est utilisé à des doses faibles en dermatologie à raison d'une prise hebdomadaire (sauf exception).

Les formes orales ou injectables sont utilisées en dermatologie avec une tolérance globalement similaire dans les 2 cas. Les posologies utilisées varient de 7,5mg à 25mg par semaine en moyenne.

Le méthotrexate a l'autorisation de mise sur le marché uniquement dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, bien que son utilisation soit bien plus large en pratique, basée sur des études bien conduites, dans une grande majorité de pathologies inflammatoires dermatologiques.

Il s'agit d'un médicament dont la tolérance est globalement bonne avec comme principaux effets indésirables une hématotoxicité et une toxicité digestive (nausées,

vomissements, ballonnements). L'atteinte muqueuse à type d'ulcérations est quant à elle souvent signe d'un surdosage. Tous ces effets sont limités par l'administration systématique concomitante de vitamine B9 (acide folique) ne diminuant pas l'efficacité du méthotrexate. Ces effets indésirables sont expliqués par son action principalement sur les cellules à renouvellement rapides comme celles du tube digestif ou de la moelle osseuse.

La surveillance régulière biologique et parfois radiologique par fibroscan est nécessaire, en raison de cas de fibrose hépatique rapportés après l'utilisation de doses cumulées importantes. Le risque infectieux existe mais est moindre qu'avec d'autres immunosuppresseurs comme le mycophénolate mofétil, et la plupart des patients ne nécessitent pas de prophylaxie anti-infectieuse sauf en cas de lymphopénies profondes, en particulier CD4+.

1.2.3 Utilisation du méthotrexate dans la pelade et études préliminaires

Le méthotrexate a été depuis plusieurs années utilisé dans les formes les plus réfractaires de pelade notamment totale et universelle devant l'absence de recours thérapeutique. La molécule était parfois utilisée seule mais le plus souvent en combinaison avec des corticoïdes systémiques (pulses intraveineux ou corticothérapie orale).

La première étude rétrospective de Joly retrouvait des résultats encourageants avec des doses variables de méthotrexate entre 15 et 30mg sur une cohorte de 22 patients uniquement atteints de pelade totale et universelle anciennes et récalcitrantes aux traitements usuels. Parmi cette cohorte, 6 patients étaient traités par méthotrexate seul et les 16 autres patients par association avec une corticothérapie systémique à faible

dose. Une repousse complète était retrouvée chez 64% des patients dont 68% des patients traités par corticothérapie et méthotrexate et 50% traités par méthotrexate seul (56). Aucun effet indésirable grave n'avait été retrouvé.

L'étude qui a suivi de Chartaux et Joly étudiait également de manière rétrospective une cohorte de 33 patients atteints de pelade décalvante totale dont 19 traités par méthotrexate seul et le reste des patients par la combinaison avec une corticothérapie. Les résultats étaient similaires avec 61% de repousse complète dont 63% chez les patients sous corticothérapie associée au méthotrexate et 57% chez les patients sous méthotrexate seul. La rechute concernait 80% des patients à l'arrêt ou la décroissance des traitements mais la reprise d'un traitement permettait une repousse chez 87% d'entre eux (57).

Aucune étude randomisée n'avait pour lors permis d'évaluer l'efficacité du méthotrexate chez ces patients atteints de pelades sévères et récalcitrantes à tout traitement. Les différentes études qui ont suivi ont pour l'ensemble étudié de manière rétrospective et avec ou sans doses variables de corticoïdes la repousse des patients atteints souvent de pelade moins sévères avec le méthotrexate.

L'étude de Droitcourt et al en 2012 évaluait rétrospectivement 20 patients (dont 9 atteints de pelade totale) traités par méthotrexate et bolus de 500mg de méthylprednisolone. A 18 mois, une réponse complète a été observée chez 50% de l'effectif dont 25% des patients atteints de pelade totale (58).

Hammerschmidt et al retrouvaient sur un ensemble de 31 patients, dont 11 patients avec des pelades universelles et 5 avec alopécies totales et traités par méthotrexate seul

ou associé à une corticothérapie systémique, une repousse totale chez 19,3% des patients et 48,4% de repousse supérieure à 50%. Dans le sous-groupe des pelades totales une repousse supérieure à 50% était observée chez la moitié des patients contre 45,4% chez ceux avec pelade universelle.
La combinaison corticothérapie et méthotrexate permettait une repousse supérieure à 50% chez 77,3% des patients contre 44,4% avec le méthotrexate seul (59).

L'étude rétrospective de Anuset et al chez 26 patients dont 17 patients atteints de pelades sévères évaluait la repousse avec ou sans une corticothérapie systémique associée au méthotrexate. Ainsi, une repousse complète était retrouvée chez 57,6% des patients dont 66,6% de ceux traités par méthotrexate seul et 56,5% des patients traités par l'association. Cette même repousse complète concernait 47,1% des patients atteints des pelades les plus sévères (2 traités par méthotrexate seul) (60).

L'équipe française de Alkeraye et al étudiait de manière rétrospective 20 patients dont 4 atteints d'alopécie universelle et 2 d'alopécie totale avec l'association de bolus de methylprednisolone et de méthotrexate. Seule la repousse de plus de 50% était mentionnée et concernait 64,2% des patients dont 75% des patients atteints d'alopécie universelle et 100% des patients avec alopécie totale (61).

L'utilisation du méthotrexate seul a été évaluée par l'équipe de Lim et al sur 29 patients dont 1 seul atteint de pelade universelle. La repousse complète concernait 48,3% des patients et une repousse supérieure à 75% pour 41,4% d'entre eux. Le seul patient atteint de pelade universelle n'a pas obtenu de réponse (62).

Enfin, dans une récente méta-analyse, 44,7% des patients adultes traités par méthotrexate avaient une repousse complète sur un ensemble de 29 études regroupant différents types de pelade, qu'il soit associé ou non à une corticothérapie à dose variable par bolus IV ou prise orale à faible dose (63). Une repousse de plus de 50% était retrouvée chez 69,3% des adultes et une meilleure réponse était obtenue avec la combinaison méthotrexate et corticothérapie avec un OR=2,73 (p=0,018).

Les effets indésirables concernaient 22,1% de la population étudiée avec majoritairement des effets indésirables gastro-intestinaux, hématologiques ou hépatiques.

Dans la population pédiatrique, le méthotrexate a également été évalué avec des taux de repousse complète de 17,9% toutes pelades confondues. La réponse thérapeutique est moins bonne qu'avec les adultes mais le taux de rechute semble plus faible à l'arrêt (64).

1.3 Contexte de l'étude

En l'absence d'étude randomisée et après les résultats des études préliminaires de Chartaux et Joly (57) évoquant une certaine efficacité du méthotrexate seul et en association avec la corticothérapie sur les pelades sévères dans une étude rétrospective, il restait à évaluer l'effet du méthotrexate dans une étude prospective et d'en préciser son efficacité vis-à-vis de son association avec la corticothérapie.

La pelade est une des pathologies dermatologiques responsable d'une atteinte psychologique importante et d'une grande altération de la qualité de vie (65)(66). Elle présente, de part sa visibilité et la connotation des cheveux dans notre société, une grande demande des patients d'une prise en charge rapide, efficace et durable.

1.4 Objectif de l'étude

1.4.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité du méthotrexate pour atteindre une repousse totale ou quasi totale (supérieure ou égale à 90%) de cheveux chez les patients atteints de pelade sévère totale ou universelle après 12 mois de traitement.

1.4.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer :

- l'intérêt de l'ajout d'une corticothérapie générale en association au méthotrexate chez les patients n'ayant pas obtenu une repousse suffisante après 6 mois de traitement par méthotrexate seul ;
- l'intérêt de la poursuite du méthotrexate seul au-delà de 6 mois malgré l'absence de repousse suffisante initiale ;
- le taux de repousse dans l'ensemble des groupes ;
- la qualité de vie des patients traités ;
- la tolérance des différents traitements utilisés.

2 Patients et méthodes

2.1 Population

2.1.1 Recrutement

Nous avons réalisé une étude contrôlée randomisée multicentrique en double aveugle dans 8 centres hospitaliers universitaires français (Créteil, Lille, Marseille, Paris, Tours Reims, Rennes, et Rouen) entre janvier 2014 et décembre 2016 (6 autres centres hospitaliers étaient prévus initialement mais n'ont pas inclus de patient). La randomisation était réalisée par la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHU de Rouen après vérification des consentements.

2.1.2 Critères d'inclusion et de non-inclusion

2.1.2.1 Critère d'inclusion

Les critères d'inclusions étaient :

- patient d'âge ≥ 18 ans et <70 ans ;
- patient informé et ayant donné son consentement ;
- patient présentant une pelade grave définit comme : i) une pelade décalvante totale ou universelle touchant la totalité de la surface du cuir chevelu et/ou de l'ensemble des poils du corps avec une alopécie non cicatricielle, ii) une pelade d'évolution chronique c'est à dire sans repousse depuis au moins 6 mois malgré plusieurs traitements préalables reçus habituels (dont photothérapie, dermocorticoïdes, minoxidil, bolus de corticoïdes intra veineux (IV), sont exclus la prise de méthotrexate et corticoïdes per os), iii) pelade responsable d'une altération importante de la qualité de vie.

- dans le cas d'une femme en âge de procréer, une contraception efficace pendant la période de l'étude et jusqu'à un an après la fin du traitement ;
- patient ayant un statut vaccinal à jour.

2.1.2.2 Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion étaient :

- femme enceinte ou allaitante ;
- hypersensibilité connue à l'un des produits : méthotrexate ou corticoïdes ;
- patient séropositif pour le VIH, atteint d'hépatite B ou d'hépatite C même non active ;
- prise d'un traitement immunosuppresseur éventuellement actif sur la pelade dans le mois précèdent l'essai; l'ensemble des autres traitements de la pelade étant autorisés avec une période de wash out de 2 mois ;
- insuffisance cardiaque sévère ;
- trouble du rythme cardiaque non équilibré ;
- angor instable ou cardiopathie ischémique évoluée ;
- hépatopathie active ;
- consommation d'alcool supérieure à 60g par jour ;
- insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine selon la formule de Crockcroft et Gault $<50 mL/min/m^2$;
- diabète déséquilibré ;
- hypertension artérielle déséquilibrée ;

- infection bactérienne, virale, fongique ou mycobactérienne ayant nécessité une hospitalisation ou un traitement par voie veineuse dans les 4 semaines précédant l'inclusion ;
- antécédent d'infection tissulaire profonde grave dans l'année précédant l'inclusion ;
- malade ne pouvant donner son consentement éclairé ou ne pouvant être suivi régulièrement ;
- immunodéficience primaire ou secondaire active ;
- administration d'un vaccin vivant les 4 semaines précédant l'inclusion dans l'étude ;
- traitement par méthotrexate ou corticothérapie orale en lien avec le traitement de la pelade ;
- indice de Karnofsky <50% (Annexe 5) ;
- pathologie pulmonaire chronique obstructive sévère ;
- troubles psychiques sévères ;
- ostéoporose symptomatique ;
- cytopénies sanguines majeures ;
- hypoalbuminémie <25g/L.

2.2 Déroulement de l'étude

Nous avons réalisé une étude prospective et randomisée en double aveugle divisée en 2 phases de traitement où les patients étaient suivis pour une durée totale de 12 mois.

Visites

Chaque patient avait une visite d'inclusion à M0 (mois 0), les visites suivantes étant programmées à M1, M2, M3, M6, M9 et M12.

2.2.1 Randomisation et schéma de l'étude

L'étude a été réalisée en groupes parallèles répartis par tirage au sort en deux groupes. La randomisation était centralisée et stratifiée par centre en utilisant des blocs équilibrés dont la taille dépendait du recrutement envisagé par centre. Les effectifs de chaque groupe étaient équilibrés selon un ratio de 1:1.

Le groupe A recevait le méthotrexate par voie orale et le groupe B un placebo oral du méthotrexate.

Les patients dont la repousse était inférieure à 25% à M5 étaient randomisés à nouveau selon une seconde liste avec les mêmes principes de randomisation pour recevoir du méthotrexate associé à un placebo de la prednisone ou du méthotrexate et de la prednisone par voie orale pour l'ensemble des 2 groupes selon le schéma suivant (Figure 6).

Les patients dont la repousse était supérieure ou égale à 25% à M5 poursuivaient le même traitement à M6 toujours en aveugle pendant toute la durée de l'étude (soit 12 mois).

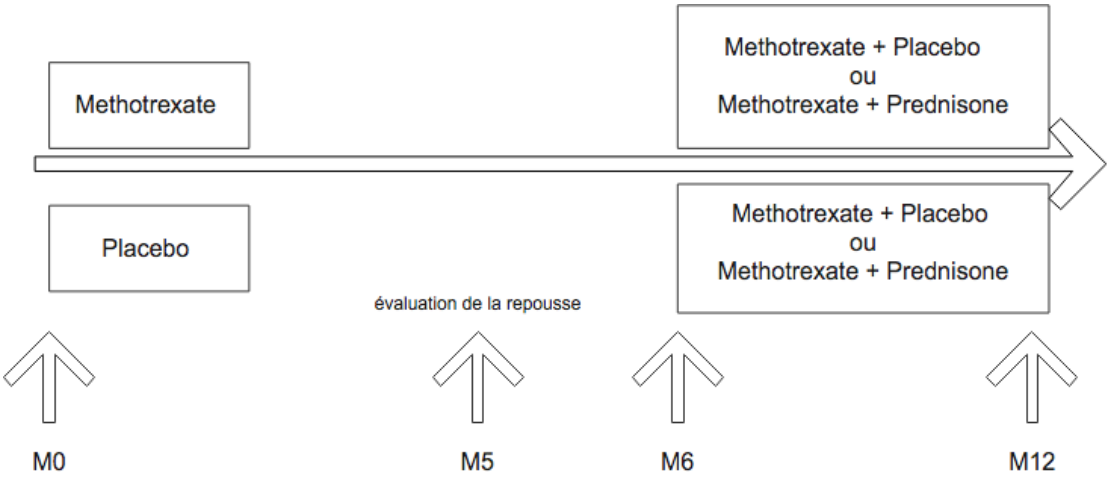


Figure 6 : Schéma de l'étude

2.2.2 Traitements à l'étude

Méthotrexate : le méthotrexate était pris par voie orale de façon hebdomadaire à la dose de 25mg pour les patients de 50 kilos ou plus et de 20mg pour les patients pesant moins de 50kg associé à une prise hebdomadaire d'acide folique.

Corticothérapie : La corticothérapie instaurée à M6 correspondait à de la prednisone par voie orale à la dose de 0,3mg/kg/jour pendant 3 mois puis 0,2mg/kg/jour pendant 3 mois. Cette corticothérapie était associée systématiquement à la prise de méthotrexate.

2.3 Critères de jugement

2.3.1 Critères de jugement principal

Le critère de jugement principal correspondait au taux de patients ayant obtenu une repousse complète ou quasi complète de cheveux terminaux sur plus de 90% de la surface du cuir chevelu, 12 mois après le début du méthotrexate.

Tous les patients qui avaient une modification de traitement à M6 pour repousse insuffisante, étaient déclarés en échec du critère de jugement principal.

Ce critère de jugement était évalué par un collège de 3 experts extérieurs à l'étude afin d'évaluer la repousse en aveugle du bras de traitement sur un ensemble de 4 photos du cuir chevelu (coté droit, côté gauche, partie supérieure, partie postérieure).

2.3.2 Critères de jugements secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

1- L'évaluation globale de la repousse ou Global Regrowth assesment (GRA) qui avait lieu à M6 et M12 selon les critères suivants :

-Repousse complète ou quasi complète : ≥90% de la surface du cuir chevelu

-Repousse majeure : ≥75% et <90%

-Repousse partielle : ≥50% et <75%

-Repousse moyenne : ≥25% et <50%

-Repousse minime : <25%

-Repousse de duvet

-Absence de repousse

L'évaluation du GRA était réalisée conjointement par le malade, le médecin investigateur et le collège des 3 experts.

La concordance entre les différents intervenants était ensuite évaluée par un test de concordance.

2- Le taux de rechute, qui était défini par la survenue d'au moins 3 nouvelles plaques d'un diamètre supérieur ou égal à 2cm

3- La qualité de vie des patients, qui était évaluée à M0, M3, M6, M9 et M12 par des questionnaires standardisés : le DLQI (7), le Scalpdex (9) traduit en français et le Skindex (8).

4- La tolérance des différents traitements selon la classification internationale WHO qui était évaluée lors de l'ensemble des visites du protocole (M1, M2, M3, M6, M9, M12). Cette évaluation était complétée d'une numération formule sanguine, d'un bilan hydro électrolytique, d'un bilan hépatique et d'une glycémie lors de chaque visite.

   Un effet indésirable grave était défini comme une intolérance ayant nécessité une hospitalisation, une prolongation d'hospitalisation, entrainant une incapacité durable ou mettant en danger la vie du patient.

2.4 Analyses statistiques

Nombre de patients

Nous avons pris comme hypothèse un taux de repousse complète ou quasi complète avec le méthotrexate de 30% et avec le placebo de 5%. Ainsi, pour une puissance de 80% avec un risque β de 20% selon le test de Fisher, un risque de première espèce α de 5%, et en prenant en compte le nombre de perdus de vue, le nombre de patients à inclure était de 90. Ont été inclus 89 patients.

Analyse des critères de jugements

L'analyse du critère de jugement principal a été conduite en intention de traiter et en per-protocole pour les analyses secondaires. Les patients perdus de vue ont été pris en compte dans l'analyse en intention de traiter et considérés en échec de traitement.

Les patients atteignant une repousse supérieure ou égale à 90% à M12 tout en gardant le même traitement tout du long de l'étude ont été comparés selon leur groupe de traitement en utilisant le test du X^2 de Pearson.

Le critère de jugement secondaire (taux de repousse ou GRA) a été analysé selon la même méthode. Pour les données quantitatives comme le DLQI et le Scalpdex nous avons utilisé une régression linéaire mixte avec le temps comme effet variable et le traitement comme effet fixe.

La concordance entre les scores cliniques de l'investigateur, des experts et du malade a été étudiée par un coefficient kappa pondéré avec un intervalle de confiance à 95%.

Tous les tests statistiques ont utilisé comme seuil de risque un taux de 5% (soit une valeur de 0,05).

Pour les variables quantitatives nous avons utilisé une moyenne ou une médiane.

Toutes les analyses ont été réalisées via le logiciel Software SAS.

2.5 Comité d'éthique

Cette étude a été approuvée par le comité d'Ethique Comité de Protection des Personnes Nord Ouest.

3 Résultats

3.1 Caractéristiques des patients

Nous avons inclus 89 patients de 38,6ans en moyenne (± 14,3 ans). La majorité des patients étaient atteints de pelade universelle (n=88) et le dernier patient de pelade décalvante totale avec une évolution supérieure à 6 mois sans repousse. Les

caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau 1. La durée médiane d'évolution de la pelade sans repousse avant inclusion était de 1,3 ans (0,7-2,8).

		Méthotrexate	Placebo	P-value
		n=45	n=44	
Age (années)				0,1076
	Moyenne ± ET	41 ± 15	36,1 ± 13,2	
Genre				
	Femme (%)	55,6	56,8	
	Homme (%)	44,4	43,2	
Poids (kg)				0,6984
	Moyenne ± ET	71,2 ± 12,9	70,2 ± 13,5	
Durées des lésions (années)				0,0119
	Moyenne ± ET	8 ± 10,8	11,9 ± 11,9	
Durées de l'alopécie (années)				0,1407
	Moyenne ± ET	1,8 ± 2,2	2,4 ± 2,2	
Diabète (nb patients)		1	1	
DLQI				
	Moyenne ± ET	7,7 ± 6,2	7,6 ± 7,4	

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Quarante-cinq patients étaient randomisés pour recevoir du méthotrexate seul pendant la première phase de traitement tandis que les 44 autres patients ont reçu un placebo. Les deux groupes étaient équilibrés sauf concernant la durée d'évolution des plaques qui était plus longue dans le groupe placebo (moyenne: 11,9 ans ± 11,9 contre 8,0 ± 10,8 ans, p=0.019).

Le diagramme de flux est disponible dans la Figure 7.

Dix-huit patients (10 dans le groupe méthotrexate et 8 dans le groupe placebo) ont quitté l'étude pendant la première phase de randomisation. Onze patients (5 dans le groupe méthotrexate + prednisone et 6 dans le groupe méthotrexate + placebo) ont quitté l'étude durant la seconde phase de randomisation. L'ensemble de ces patients a été considéré en échec du traitement dans l'analyse en intention de traiter.

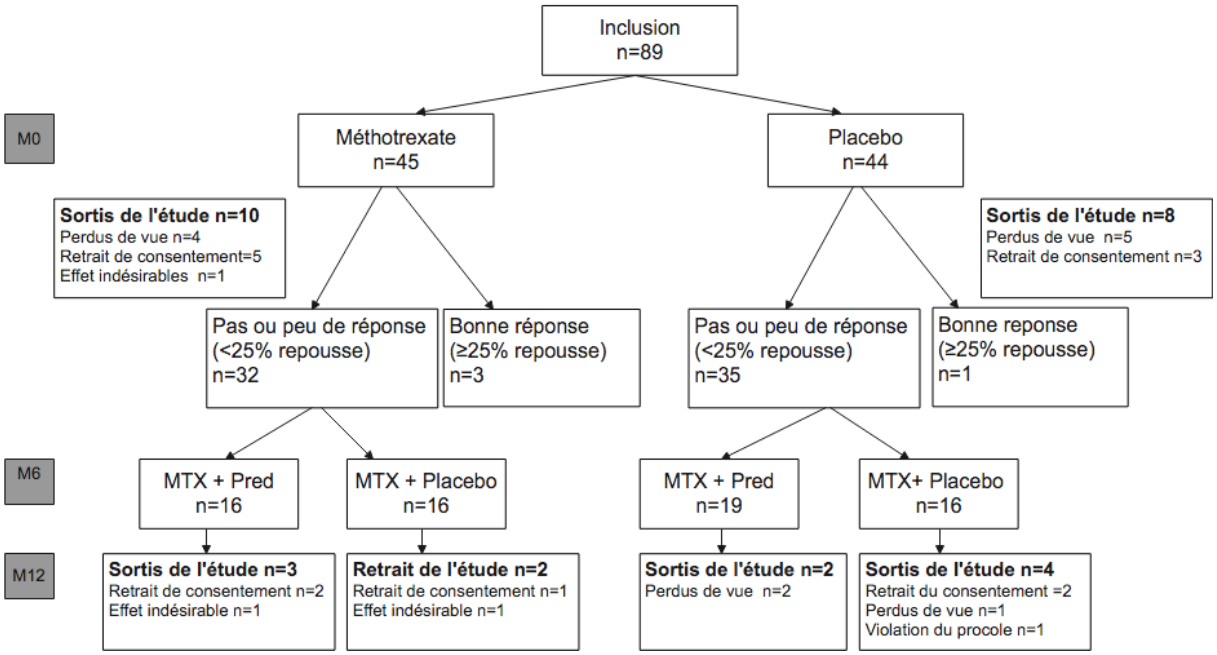


Figure 7 : diagramme de flux

3.2 Critère de jugement principal

A M12, un seul patient du groupe méthotrexate et aucun du groupe placebo n'a eu une repousse complète ou quasi complète en suivant le même traitement pendant 12 mois.

3.3 Critères de jugement secondaires

3.3.1 Repousse globale

Parmi les 45 patients du groupe méthotrexate, 3 ont eu une repousse ≥ 25% de la surface du cuir chevelu et ont continué de recevoir le même traitement jusqu'à M12.
Dix patients ont quitté l'étude et 32 patients ont eu une repousse <25% et ont été de nouveau randomisés pour recevoir du méthotrexate et de la prednisone (n=16) ou du méthotrexate et un placebo de la prednisone (n=16) de M6 à M12.

Parmi les 44 patients initialement randomisés dans le groupe placebo, un seul a eu une repousse ≥25% et a donc continué le traitement par placebo du méthotrexate jusqu'à M12. Huit patients ont quitté l'étude et 35 patients ont eu une repousse <25%. Ces 35 patients ont été randomisés à nouveau pour recevoir du méthotrexate et de la prednisone (n=19) ou du méthotrexate et un placebo de la prednisone (n=16) de M6 à M12.

Au total, en combinant les patients qui ont poursuivi leur traitement initial (n=4) et ceux qui ont été de nouveau randomisés à M6, 13 sur 35 (37,1%, IC=0,23-0,54) patients recevant du méthotrexate seul ont présenté une repousse :

- complète pour 1 (2,8%) patient ;
- supérieure ou égale à 50% pour 2 (5,7%) patients ;
- entre 25 et 50% pour 10 (28,5%) patients.

Parmi les 35 patients qui ont reçu du méthotrexate et de la prednisone pendant 6 mois, 23 patients (65,7% ; 95% IC=0,49-0,79) ont eu une repousse dont 7 (20%) une repousse complète et 16 (45,7%) une repousse supérieure à 50%.

3.3.2 Taux de rechute

Un seul (2,7%) patient sur les 36 qui ont eu une repousse a rechuté entre M9 et M12.

3.3.3 Qualité de vie

Il n'y a eu aucune différence statistique sur l'évolution du DLQI, du Skindex et Scalpdex entre les 2 groupes tout au long de l'étude.

3.3.4 Tolérance

Il n'y a eu aucun évènement indésirable grave au cours de l'étude. Il y a eu statistiquement plus d'évènement indésirable en lien avec la prise de traitement par rapport à la prise de placebo.

A M6 il y a eu 45,7% des patients qui étaient concernés par un problème de tolérance lié au méthotrexate et 16,7% des patients sous placebo.

A M12, un problème de tolérance a concerné 50% des patients sous méthotrexate seul et 38,5% des patients sous méthotrexate et prednisone.

Les principaux effets indésirables sont résumés dans le Tableau 2.

Les principaux effets indésirables dans le groupe méthotrexate étaient : fatigue, nausées, vomissements, douleurs abdominales et infections non graves. Il y a eu un cas

d'hypertrichose faciale, un cas d'insomnie, un cas de prise de poids et d'aggravation du diabète avec la prise de prednisone.

Effet indésirable	Total (n)	MTX (n)	MTX + CTC (n)	Placebo (n)
Total	46	22	15	9
Infections	23	12	8	3
dont				
Rhinopharyngite et bronchite	*11*	*4*	*6*	*1*
Zona/herpes	*5*	*3*	*1*	*1*
Angine	*2*	*2*	*0*	*0*
Gastro-entérite	*1*	*1*	*0*	*0*
Dentaire	*2*	*0*	*1*	*1*
Candidose	*1*	*1*	*0*	*0*
Abcès cutané	*1*	*1*	*0*	*0*
Nausées	8	4	3	1
Vomissements	4	3	1	0
Asthénie	9	3	1	5
Déséquilibre de diabète	1	0	1	0
Prise de poids	1	0	1	0

Tableau 2: Description des effets indésirables

3.3.5 Concordance

Il y a eu un fort taux de concordance concernant l'évaluation de la repousse entre les experts, l'investigateur et les patients avec un coefficient kappa Cohen de 0,96 (95% IC=0,92-0,96) entre les investigateurs et les patients, 0,81 (95 IC=0,74-0,89) entre les investigateurs et les experts et 0,80 (95% IC=0,72-0,89) entre les patients et les experts.

4 Discussion

Cette étude randomisée contrôlée en double aveugle a été réalisée afin de déterminer l'efficacité du méthotrexate seul ou associé à de faibles doses de corticoïdes dans les pelades sévères.

Ainsi, nous remarquons que bien que le méthotrexate seul ne soit pas supérieur au placebo pour induire une repousse complète (3 patients ont eu une repousse supérieure à 50% parmi nos 35 patients dont 1 seul une repousse complète), un traitement par méthotrexate associé à la prednisone permet à 65,7% des patients d'atteindre une repousse supérieure à 50% avec 20% de patients ayant une repousse complète.

Ces résultats sont similaires à ceux de l'étude de Droicourt et al qui montrait une repousse complète chez 25% des patients atteints d'alopécie totale et traités par bolus de corticoïdes suivi de l'introduction de méthotrexate (58).

Une étude Iranienne évaluant la prise orale de betaméthasone et de méthotrexate, sur un effectif de 36 patients, en double aveugle retrouvait quant à elle une réduction du SALT de 23% chez les patients sous méthotrexate seul, 26% chez les patients sous betaméthasone orale seule et 43% chez les patients traités par l'association méthotrexate et betaméthasone. Le nombre de patients atteints de pelade sévère et les résultats par sous-groupe n'étaient pas précisés (67).

Nos résultats sont cependant moins bons que les autres études principalement rétrospectives prenant en compte l'ensemble des patients toutes pelades confondues dont celle de Anuset et al avec une repousse complète de 56,5% avec l'association méthotrexate et corticothérapie orale (60). Cette différence de résultats s'explique majoritairement par l'absence de sélection des patients avec le mélange entre des patients atteints de pelades sévères (totale et universelle) et en plaques à des pelades

parfois plus récentes tout en sachant que ces pelades les plus anciennes sont celles répondant le moins à tous types de traitements topiques ou systémiques. Le caractère rétrospectif et non contrôlé de ces études peut également biaiser les résultats.

Enfin, dans l'ensemble nos résultats sont légèrement moins bons que les résultats de la méta-analyse réalisée par Phan et al concernant la repousse complète retrouvée chez 44,7% des patients traités par méthotrexate, contre 20% dans notre cohorte, et une repousse supérieure à 50% chez 69,3% des 419 patients toutes pelades confondues contre 65,7% dans notre étude (63).

La comparaison aux études récentes évaluant les différents inhibiteurs de JAK est compliquée. Dans l'étude de King et al évaluant le ritlecitinib et le brepocitinib, 25% et 34% des patients respectivement atteignaient un SALT 90. Dans cette étude, 44% des patients avaient une alopécie totale ou universelle mais les résultats dans ce sous-groupe de patients ne sont pas précisés (52).

Actuellement, à notre connaissance, aucune étude n'a traité spécifiquement des patients atteints de formes sévères de pelade mais dans l'étude de Jabbari et al aucun des 5 patients atteints d'alopécie totale ou universelle n'a obtenu de repousse complète. Quatre-vingt pour cent d'entre eux ont eu une repousse de plus de 50% (48).

A noter que les résultats de l'étude de King sont meilleurs que ceux de la méta-analyse de Phan et al réalisée en 2019 avec un taux de repousse de plus de 50% chez 45,7% des 289 patients traités par inhibiteur de JAK, sans préciser les sous-groupes de populations selon le type de pelade initiale (68). Enfin, la méta-analyse de Guo et al retrouve des résultats légèrement moins bons avec le premier inhibiteur de JAK : le tofacitinib avec 54% des patients ayant une repousse supérieure à 50% (69).

Les études concernant les inhibiteurs de JAK ayant une bonne méthodologie manquent actuellement, avec peu d'études randomisées en double aveugle versus placebo. Cela risque de changer dans les années à venir puisqu'un certain nombre d'études randomisées portant sur de larges cohortes sont en cours.

D'autre part, ces études sont difficilement comparables puisque le critère de jugement principal varie. L'étude de Liu et al évaluant le tofacitinib observait le pourcentage d'amélioration du SALT chez 90 patients dont 77 atteints de pelades sévères. Trente-sept d'entre eux étaient traités avec une corticothérapie associée et les patients ayant des pelades évoluant depuis plus de 10 ans étaient exclus (70).

L'étude de King évaluant le baricitinib à plusieurs posologies retrouve de meilleurs résultats avec un SALT 90 atteint chez 40,7% des patients traités par baricitinib 4mg. Cependant, les études par sous-groupes des patients atteints de pelade sévère manquent avec l'absence d'évaluation du critère de jugement principal en intention de traiter et l'exclusion des patients précédemment traités par un autre inhibiteur de JAK (52).

En conclusion, les études sont peu comparables avec la nôtre du fait de schémas thérapeutiques et d'un critère de jugement principal différents, mais surtout du fait de patients inclus dans l'ensemble moins graves que ceux inclus dans notre étude. Le niveau de preuve des inhibiteurs de JAK en formes orales et topiques reste plus bas du fait des schémas utilisés dans les études publiées, et un certain nombre d'études n'a pas été publié du fait de l'absence de résultats positifs, induisant un biais de publication important (71).

Une nouvelle fois, l'efficacité des inhibiteurs de JAK reste à être démontrée sur de plus larges cohortes de patients avec des études randomisées en double aveugle et dans ce sous-groupe de patients atteints de pelades sévères et anciennes qui restent ceux ayant le plus faible taux de réponse au traitement.

Les effets indésirables décrits lors de notre étude sont des effets indésirables bien connus du méthotrexate et des corticoïdes, principalement les infections, l'asthénie et les troubles digestifs (nausées, vomissements et ballonnements). Les infections sont survenues chez 19,6% des patients traités par méthotrexate et 22,8% en association avec la prednisone. Il s'agissait majoritairement d'infections des voies aériennes supérieures et toutes étaient non graves. Ce faible taux d'infections dans notre étude peut s'expliquer par un jeune âge des patients inclus (38,6 ans en moyenne) et par conséquent, avec peu de comorbidités. Le taux d'effet indésirable est plus important dans notre étude que ceux de la méta-analyse de Phan et al (24,2% de complications contre 38,5% chez les patients traités par prednisone et méthotrexate dans notre étude) (63). Ces résultats discordants peuvent être expliqués par le caractère prospectif de notre étude.

Concernant la qualité de vie, nous n'avons pas observé d'amélioration significative des scores sous traitement malgré la repousse conséquente chez un certain nombre de patients. Cela peut être expliqué par des patients souvent résignés par des repousses parfois modestes, non pérennes ou au prix de traitements longs. De plus, la qualité de vie semble s'améliorer avec le temps et peut être avec « l'habitude » des patients (72). Ainsi, nous pouvons nous questionner sur la légitimité d'un critère de jugement principal évaluant les repousses toutes confondues puisque ces repousses sont en réalité souvent insuffisantes pour ces patients qui souhaitent une repousse majeure voire totale.

Le taux de perdus de vue important (29 patients soit 32,5% de l'effectif initial), pris en compte dans l'analyse en intention de traiter comme en échec de traitement, peut être expliqué par plusieurs raisons : lassitude des patients face au manque d'efficacité, mauvaise tolérance du traitement ou de leur aspect physique. L'analyse statistique en intention de traiter est donc cohérente vis à vis de ces patients qui n'ont probablement pas eu et à fortiori ressenti une efficacité suffisante justifiant la poursuite du traitement étudié avec une forte probabilité d'échec de repousse chez ces patients.

Par ailleurs, 58,7% des patients inclus provenaient du Centre Hospitalier Saint Louis à Paris, ce qui entraîne un biais important puisqu'il s'agit d'un centre tertiaire prenant en charge les patients atteints des pelades les plus sévères et souvent en échec de tout autre type de traitement.

Cette étude remet en perspective le rôle du méthotrexate et de la corticothérapie orale dans le traitement de la pelade. En effet, l'efficacité du méthotrexate seul chez les patients atteints de pelade sévère est questionnable puisqu'une grande partie des repousses a eu lieu chez les patients traités par bithérapie associant la corticothérapie.
Les études randomisées en double aveugle sur l'efficacité de la corticothérapie systémique sont peu nombreuses. L'une d'elle teste l'efficacité de 3 régimes de corticothérapie systémique chez les patients avec différents types d'alopécie. Le résultat est en faveur d'un taux de réponse supérieur à 40% toutes pelades confondues avec cependant un taux de rechute important à l'arrêt et un taux important d'effets indésirables (39).

La place du méthotrexate dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des pelades sévères reste à être précisée. Le méthotrexate seul ne semble pas être un traitement satisfaisant dans le cas des pelades graves avec un taux de réponse jugé insuffisant. Il pourrait l'être dans le cas des patients atteints de pelade en plaques et d'évolution récente, ce qui reste cependant à prouver dans une étude robuste.

Concernant les pelades totales et universelles, l'association méthotrexate et corticothérapie à faible dose pourrait être un bon schéma thérapeutique et permettre un taux de repousse acceptable. Les patients à traiter doivent être rigoureusement sélectionnés devant le risque d'effets indésirables. Ce schéma thérapeutique semble d'autant plus adapté chez des patients jeunes et avec peu de comorbidités.

Les pelades les moins étendues et les plus récentes restent celles avec le meilleur pronostic quel que soit le traitement utilisé.

Par opposition aux inhibiteurs de JAK, le méthotrexate est une molécule ancienne bien connue et peu coûteuse avec un risque de rechute à l'arrêt du traitement qui semble être similaire aux inhibiteurs de JAK. Les récents essais en cours sur les inhibiteurs de JAK pourraient changer cette attitude thérapeutique si les résultats, notamment dans le sous-groupe de patients ayant une pelade sévère, s'avéraient meilleurs.

Les points forts de notre étude sont qu'il s'agit de la première étude randomisée en double aveugle évaluant l'efficacité du méthotrexate seul versus placebo puis associé à une corticothérapie orale dans le cas des pelades sévères totales ou universelles. Peu d'études se concentrent uniquement sur ces patients qui sont les plus résistants au traitement. Son design particulier permet, malgré un critère d'évaluation qui est

secondaire, d'évaluer les repousses « rattrapées » par la bithérapie associant la corticothérapie orale et le méthotrexate.

Enfin, il n'existe actuellement aucune étude publiée avec ce schéma rigoureux randomisé en double aveugle et avec un critère de jugement principal si fort.

Des études plus robustes sont actuellement en cours évaluant notamment les nouveaux inhibiteurs de JAK (CTP-543, le brepocitinib et le ritlecitinib) sur des larges cohortes de patients, et pourraient peut-être à l'avenir modifier la stratégie thérapeutique dans la pelade.

5 Conclusion

En conclusion, le méthotrexate associé à la corticothérapie orale constitue une option thérapeutique intéressante chez les patients atteints de pelades sévères malgré l'échec de plusieurs traitements notamment systémiques. Le méthotrexate seul semble être une bonne alternative chez les patients avec des pelades moins sévères. Ce schéma thérapeutique paraît peu pourvoyeur d'effets indésirables si les patients traités sont bien sélectionnés et observants.

6 Références

1. Harries M, Macbeth AE, Holmes S, Chiu WS, Gallardo WR, Nijher M, et al. The epidemiology of alopecia areata: a population-based cohort study in UK primary care. Br J Dermatol. 21 oct 2021;bjd.20628.
2. Dainichi T, Kabashima K. Alopecia areata: What's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic options? J Dermatol Sci. avr 2017;86(1):3‑12.
3. Pratt CH, King LE, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. Nat Rev Dis Primer. 16 mars 2017;3:17011.
4. Cavelier-Balloy B, Assouly P. Apport et limites de la biopsie cutanée dans le diagnostic des alopécies. Ann Dermatol Vénéréologie. févr 2009;136(2):182‑98.
5. Chelidze K, Lipner SR. Nail changes in alopecia areata: an update and review. Int J Dermatol. juill 2018;57(7):776‑83.
6. Arousse A, Boussofara L, Aounallah A, Gammoudi R, Mokni S, Saidi W, et al. Les ongles au cours de la pelade : résultats d'une étude prospective. Ann Dermatol Vénéréologie. déc 2017;144(12):S230.
7. Finlay AY. Skin disease disability: measuring its magnitude. Keio J Med. sept 1998;47(3):131‑4.
8. Chen SC, Yeung J, Chren M-M. Scalpdex: a quality-of-life instrument for scalp dermatitis. Arch Dermatol. juin 2002;138(6):803‑7.
9. Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, Roberts JL, Shapiro J, Canfield D, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines–Part II. J Am Acad Dermatol. sept 2004;51(3):440‑7.
10. Nijsten T, Sampogna F, Abeni D. Categorization of Skindex-29 Scores Using Mixture Analysis. Dermatology. 2009;218(2):151‑4.
11. Barahmani N, Schabath MB, Duvic M, National Alopecia Areata Registry. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. J Am Acad Dermatol. oct 2009;61(4):581‑91.
12. Tabatabaei-Panah P-S, Moravvej H, Delpasand S, Jafari M, Sepehri S, Abgoon R, et al. IL12B and IL23R polymorphisms are associated with alopecia areata. Genes Immun. mai 2020;21(3):203‑10.
13. Biran R, Zlotogorski A, Ramot Y. The genetics of alopecia areata: New approaches, new findings, new treatments. J Dermatol Sci. avr 2015;78(1):11‑20.
14. Gil-Quiñones SR, Sepúlveda-Pachón IT, Sánchez Vanegas G, Gutierrez-Castañeda LD. Effect of PTPN22, FAS/FASL, IL2RA and CTLA4 genetic polymorphisms on the risk of developing alopecia areata: A systematic review of the literature and meta-analysis. PLoS ONE. 4 nov 2021;16(11):e0258499.
15. Torales J, Castaldelli-Maia JM, Ventriglio A, Almirón-Santacruz J, Barrios I, O'Higgins M, et al. Alopecia areata: A psychodermatological perspective. J Cosmet Dermatol. 27 août 2021;jocd.14416.
16. Rencz F, Gulácsi L, Péntek M, Wikonkál N, Baji P, Brodszky V. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. sept 2016;175(3):561‑71.
17. Chernyshov PV, Tomas-Aragones L, Finlay AY, Manolache L, Marron SE, Sampogna F, et al. Quality of life measurement in alopecia areata. Position statement of the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes. J Eur Acad Dermatol Venereol. août

2021;35(8):1614‑21.
18. Abedini R, Hallaji Z, Lajevardi V, Nasimi M, Karimi Khaledi M, Tohidinik HR. Quality of life in mild and severe alopecia areata patients. Int J Womens Dermatol. 4 sept 2017;4(2):91‑4.
19. Firooz A, Firoozabadi MR, Ghazisaidi B, Dowlati Y. Concepts of patients with alopecia areata about their disease. BMC Dermatol. 12 janv 2005;5:1.
20. Koo JY, Shellow WV, Hallman CP, Edwards JE. Alopecia areata and increased prevalence of psychiatric disorders. Int J Dermatol. déc 1994;33(12):849‑50.
21. Abecassis-Cotta S. Pelade et autres alopécies acquises (sauf alopécies cicatricielles et androgénétiques). EMC - Dermatol. janv 2009;4(4):1‑15.
22. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. J Am Acad Dermatol. juill 2003;49(1):96‑8.
23. Mancuso G, Balducci A, Casadio C, Farina P, Staffa M, Valenti L, et al. comparison with betamethasone dipropionate lotion in the treatment of mild-to-moderate alopecia areata: A multicenter, prospective, randomized, controlled, investigator-blinded trial. Int J Dermatol. 2003;4.
24. Lee S, Kim BJ, Lee YB, Lee W-S. Hair Regrowth Outcomes of Contact Immunotherapy for Patients With Alopecia Areata. JAMA Dermatol. oct 2018;154(10):1145‑51.
25. Mahasaksiri T, Kositkuljorn C, Anuntrangsee T, Suchonwanit P. Application of Topical Immunotherapy in the Treatment of Alopecia Areata: A Review and Update. Drug Des Devel Ther. 23 mars 2021;15:1285‑98.
26. Jang YH, Jung HJ, Moon SY, Lee WJ, Lee S-J, Lee WK, et al. Systematic review and quality analysis of studies on the efficacy of topical diphenylcyclopropenone treatment for alopecia areata. J Am Acad Dermatol. juill 2017;77(1):170-172.e1.
27. Price VH. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata. J Am Acad Dermatol. mars 1987;16(3):730‑6.
28. Freire PCB, Riera R, Martimbianco ALC, Petri V, Atallah AN. Minoxidil for patchy alopecia areata: systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. sept 2019;33(9):1792‑9.
29. Kuldeep C, Singhal H, Khare A, Mittal A, Gupta L, Garg A. Randomized comparison of topical betamethasone valerate foam, intralesional triamcinolone acetonide and tacrolimus ointment in management of localized alopecia areata. Int J Trichology. 2011;3(1):20.
30. Kassim JM, Shipman AR, Szczecinska W, Siah TW, Lam M, Chalmers J, et al. How effective is intralesional injection of triamcinolone acetonide compared with topical treatments in inducing and maintaining hair growth in patients with alopecia areata? A Critically Appraised Topic. Br J Dermatol. avr 2014;170(4):766‑71.
31. El-Mofty M, Rasheed H, El-Eishy N, Hegazy RA, Hafez V, Shaker O, et al. A clinical and immunological study of phototoxic regimen of ultraviolet A for treatment of alopecia areata: a randomized controlled clinical trial. J Dermatol Treat. 18 août 2019;30(6):582‑7.
32. Healy E, Rogers S. PUVA treatment for alopecia areata—does it work? A retrospective review of 102 cases. Br J Dermatol. juill 1993;129(1):42‑4.
33. Herz-Ruelas ME, Gomez-Flores M, Miranda-Maldonado I, Welsh E, Ocampo-Candiani J, Welsh O. Escalating dosimetry of UVA-1 in the treatment of alopecia areata.

Int J Dermatol. juin 2017;56(6):653‑9.
34. Taylor CR, Hawk JLM. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: audit of 10 years' experience at St John's Institute of Dermatology. Br J Dermatol. déc 1995;133(6):914‑8.
35. Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Gilula Z, Zlotogorski A. A systematic review of pulse steroid therapy for alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 1 févr 2016;74(2):372-374.e5.
36. Assouly P, Reygagne P, Jouanique C, Matard B, Marechal E, Reynert P, et al. [Intravenous pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open study of 66 patients]. Ann Dermatol Venereol. mars 2003;130(3):326‑30.
37. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. High-Dose Pulse Corticosteroid Therapy in the Treatment of Severe Alopecia areata. Dermatology. 2001;202(3):230‑4.
38. Kar BR, Handa S, Dogra S, Kumar B. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata. J Am Acad Dermatol. févr 2005;52(2):287‑90.
39. Kurosawa M, Nakagawa S, Mizuashi M, Sasaki Y, Kawamura M, Saito M, et al. A Comparison of the Efficacy, Relapse Rate and Side Effects among Three Modalities of Systemic Corticosteroid Therapy for Alopecia Areata. Dermatology. 2006;212(4):361‑5.
40. Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic Steroids With or Without 2% Topical Minoxidil in the Treatment of Alopecia Areata. Arch Dermatol. 1 nov 1992;128(11):1467‑73.
41. Lai VWY, Chen G, Gin D, Sinclair R. Cyclosporine for moderate-to-severe alopecia areata: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. J Am Acad Dermatol. sept 2019;81(3):694‑701.
42. Smith P, Yao W, Shepard S, Covington M, Lee J, Lofland J, et al. Developing a JAK Inhibitor for Targeted Local Delivery: Ruxolitinib Cream. Pharmaceutics. 8 juill 2021;13(7):1044.
43. Dillon K-AL. A Comprehensive Literature Review of JAK Inhibitors in Treatment of Alopecia Areata. Clin Cosmet Investig Dermatol. 25 juin 2021;14:691‑714.
44. Olsen EA, Kornacki D, Sun K, Hordinsky MK. Ruxolitinib cream for the treatment of patients with alopecia areata: A 2-part, double-blind, randomized, vehicle-controlled phase 2 study. J Am Acad Dermatol. févr 2020;82(2):412‑9.
45. Bokhari L, Sinclair R. Treatment of alopecia universalis with topical Janus kinase inhibitors - a double blind, placebo, and active controlled pilot study. Int J Dermatol. déc 2018;57(12):1464‑70.
46. Almutairi N, Nour TM, Hussain NH. Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Severe Alopecia Areata: An Open-Label Comparative Study. Dermatology. 2019;235(2):130‑6.
47. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Clark C, Ulerio G, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. JCI Insight [Internet]. 22 sept 2016 [cité 24 avr 2020];1(15).
48. Jabbari A, Sansaricq F, Cerise J, Chen J, Bitterman A, Ulerio G, et al. An Open-Label Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Tofacitinib in Moderate to Severe Patch Type Alopecia Areata, Totalis and Universalis. J Invest Dermatol. juill 2018;138(7):1539‑45.
49. Mariette X, Chen C, Biswas P, Kwok K, Boy MG. Lymphoma in the Tofacitinib Rheumatoid Arthritis Clinical Development Program. Arthritis Care Res. mai 2018;70(5):685‑94.
50. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, Li S, Shankar G, Urban JR, et al. Safety and

efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. JCI Insight. 1(15):e89776.
51. King B, Ko J, Forman S, Ohyama M, Mesinkovska N, Yu G, et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: Phase 2 results from a randomized controlled study. J Am Acad Dermatol. oct 2021;85(4):847–53.
52. King B, Guttman-Yassky E, Peeva E, Banerjee A, Sinclair R, Pavel AB, et al. A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. J Am Acad Dermatol. août 2021;85(2):379–87.
53. Zheng C, Tosti A. Alopecia Areata. Dermatol Clin. juill 2021;39(3):407–15.
54. Albalat W, Ebrahim HM. Evaluation of platelet-rich plasma vs intralesional steroid in treatment of alopecia areata. J Cosmet Dermatol. oct 2019;18(5):1456–62.
55. Lebrun-Vignes B, Bachelez H, Chosidow O. Le méthotrexate en dermatologie: pharmacologie, indications, utilisation et précautions d'emploi. Rev Médecine Interne. août 1999;20:384s–92s.
56. Joly P. The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. J Am Acad Dermatol. oct 2006;55(4):632–6.
57. Chartaux E, Joly P. Évaluation à long terme de l'efficacité du méthotrexate seul ou associé à de faibles doses de corticoïdes dans le traitement des pelades décalvantes totales. Ann Dermatol Vénéréologie. août 2010;137(8–9):507–13.
58. Droitcourt C, Milpied B, Ezzedine K, Hubiche T, Belin E, Akpadjan F, et al. Interest of High-Dose Pulse Corticosteroid Therapy Combined with Methotrexate for Severe Alopecia Areata: A Retrospective Case Series. Dermatology. 2012;224(4):369–73.
59. Hammerschmidt M, Mulinari Brenner F. Efficacy and safety of methotrexate in alopecia areata. An Bras Dermatol. sept 2014;89(5):729–34.
60. Anuset D, Perceau G, Bernard P, Reguiai Z. Efficacy and Safety of Methotrexate Combined with Low- to Moderate-Dose Corticosteroids for Severe Alopecia Areata. Dermatology. 2016;232(2):242–8.
61. Alkeraye S, Becquart C, Delaporte E, Staumont-Sallé D. Efficacy of combining pulse corticotherapy and methotrexate in alopecia areata: Real-life evaluation. J Dermatol. déc 2017;44(12):e319–20.
62. Lim S-K, Lim C-A, Kwon IS, Im M, Seo Y-J, Kim C-D, et al. Low-Dose Systemic Methotrexate Therapy for Recalcitrant Alopecia Areata. Ann Dermatol. 2017;29(3):263.
63. Phan K, Ramachandran V, Sebaratnam DF. Methotrexate for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. janv 2019;80(1):120-127.e2.
64. Barton VR, Toussi A, Awasthi S, Kiuru M. Treatment of pediatric alopecia areata: A systematic review. J Am Acad Dermatol. avr 2021
65. Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, Auquier P, Revuz J. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: A study of 61 cases. J Am Acad Dermatol. 1 avr 2007;56(4):621–3.
66. Dubois M, Baumstarck-Barrau K, Gaudy-Marqueste C, Richard M-A, Loundou A, Auquier P, et al. Quality of Life in Alopecia Areata: A Study of 60 Cases. J Invest Dermatol. 1 déc 2010;130(12):2830–3.
67. Asilian A, Fatemi F, Ganjei Z, Siadat AH, Mohaghegh F, Siavash M. Oral Pulse Betamethasone, Methotrexate, and Combination Therapy to Treat Severe Alopecia

Areata: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Clinical Trial. Iran J Pharm Res IJPR. 2021;20(1):267–73.
68. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. mai 2019;33(5):850–6.
69. Guo L, Feng S, Sun B, Jiang X, Liu Y. Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systemic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. janv 2020;34(1):192–201.
70. Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients. J Am Acad Dermatol. janv 2017;76(1):22–8.
71. Steele L, Lee HL, Maruthappu T, O'Toole EA. The status and outcomes of registered clinical trials for JAK inhibitors in alopecia areata: are non-published trials being overlooked? Clin Exp Dermatol. 20 févr 2021;ced.14615.
72. Staumont-Sallé D, Vonarx M, Lengrand F, Segard M, Delaporte E. Pulse Corticosteroid Therapy for Alopecia Areata: Long-Term Outcome after 10 Years. Dermatology. 2012;225(1):81–7.

7 Annexes

7.1 Annexe 1 : DLQI

QUESTIONNAIRE QUALITE DE VIE - DERMATOLOGIE*

N° du centre : |__|__|__| Date : |__|__|__|
N° du patient : |__|__|__| j / m / a
Initiales du patient : |__|__|__| Diagnostic : _____

Ce questionnaire a pour but d'évaluer l'influence de votre problème de peau sur votre vie AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS. Veuillez cocher ☒ **une case par question.**

1.	Au cours des 7 derniers jours, votre peau vous a-t-elle **démangé(e), fait souffrir** ou **brûlé(e)** ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	☐ ☐ ☐ ☐	
2.	Au cours des 7 derniers jours, vous êtes-vous senti(e) **gêné(e)** ou **complexé(e)** par votre problème de peau ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	☐ ☐ ☐ ☐	
3.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour **faire des courses**, vous occuper de votre **maison** ou pour **jardiner** ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	☐ ☐ ☐ ☐	Non concerné(e) ☐
4.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le **choix des vêtements** que vous portiez ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	☐ ☐ ☐ ☐	Non concerné(e) ☐
5.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il affecté vos **activités avec les autres** ou vos **loisirs** ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	☐ ☐ ☐ ☐	Non concerné(e) ☐
6.	Au cours des 7 derniers jours, avez-vous eu du mal à faire du **sport** à cause de votre problème de peau ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	☐ ☐ ☐ ☐	Non concerné(e) ☐
7.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il complètement empêché(e) de **travailler** ou d'**étudier** ?	Oui Non	☐ ☐	Non concerné(e) ☐
	Si la réponse est "non" : au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) dans votre **travail** ou dans vos **études** ?	Beaucoup Un peu Pas du tout	☐ ☐ ☐	
8.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu difficiles vos relations avec votre **conjoint(e),** vos **amis proches** ou votre **famille** ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	☐ ☐ ☐☐	Non concerné(e) ☐
9.	Au cours des 7 derniers jours, votre problème de peau a-t-il rendu votre **vie sexuelle difficile** ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	☐ ☐ ☐☐	Non concerné(e) ☐
10.	Au cours des 7 derniers jours, le **traitement** que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème, par exemple en prenant trop de votre temps ou en salissant votre maison ?	Enormément Beaucoup Un peu Pas du tout	☐ ☐ ☐☐	Non concerné(e) ☐

Veuillez vérifier que vous avez bien répondu à CHAQUE question. Merci.

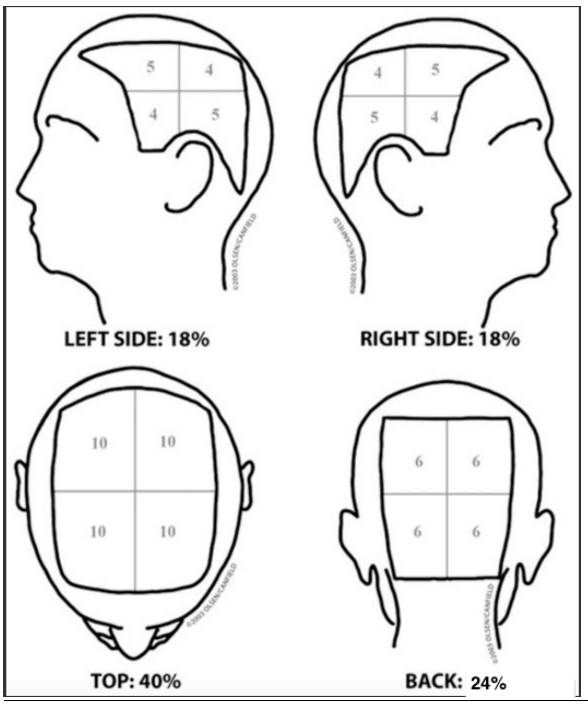
7.2 Annexe 2 : Scalpdex en anglais et traduit en français

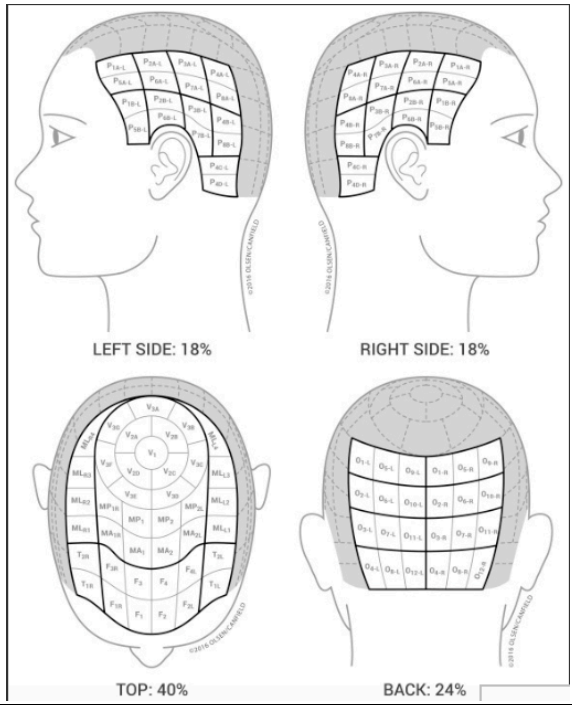
Item	Hypothesized Construct	Mean (SD) Score
1. My scalp hurts	S†	25.7 (28.2)
2. My scalp condition makes me feel depressed	E†	19.6 (31.0)
3. My scalp itches	S†	56.1 (28.7)
4. I am ashamed of my scalp condition	E†	26.8 (32.8)
5. I am embarrassed by my scalp condition	E†	27.5 (31.5)
6. I am frustrated by my scalp condition	E†	40.6 (34.1)
7. I am humiliated by my scalp condition	E†	12.3 (24.5)
8. My scalp condition bleeds	S†	17.9 (22.2)
9. I am annoyed by my scalp condition	E†	40.6 (30.6)
10. I am bothered by the appearance of my scalp condition	E	34.6 (32.2)
11. My scalp condition makes me feel self-conscious	E	33.3 (32.0)
12. I am bothered that my scalp condition is incurable	E	41.3 (35.3)
13. My scalp condition affects how I wear my hair (hairstyle, hats)	F	37.9 (37.8)
14. I am bothered by people's questions about my scalp condition	E	20.0 (28.7)
15. My scalp condition affects the color of clothes I wear	F	22.9 (37.3)
16. I am bothered by the persistence/reoccurrence of my scalp condition	E	51.1 (35.2)
17. I feel stressed about my scalp condition	E	27.2 (31.7)
18. Caring for my scalp condition is inconvenient for me	F	42.5 (37.4)
19. I feel that my knowledge about caring for my scalp is adequate	E	37.5 (33.2)
20. The cost of caring for my scalp condition bothers me	E	24.3 (32.4)
21. My scalp condition makes my daily life difficult	F	15.9 (26.1)
22. My scalp condition makes me feel different from others	E	26.1 (32.3)
23. My scalp condition makes it hard to go to the hairdresser/barber	F	26.8 (35.4)

*The scale scores of symptom (S), emotions (E), and functioning (F) are calculated by the average of the item scores that pertain to that particular scale. The items are scored on a scale from 0 to 100 (0 indicates never; 25, rarely; 50, sometimes; 75, often; and 100, all the time).
†Also in Skindex.

Item du Scalpdex dans l'ordre présenté aux patients
Mon cuir chevelu me fait mal
L'état de mon cuir chevelu me déprime
Mon cuir chevelu gratte
Je suis honteux de l'état de mon cuir chevelu
Je suis géné de l'état de mon cuir chevelu
Je suis frustré par l'état de mon cuir chevelu
Je me sens humilié par l'état de mon cuir chevelu
Mon cuir chevelu saigne
Je suis ennuyé par mon cuir chevelu
Je suis géné par l'apparence de mon cuir chevelu
L'état de mon cuir chevelu me faire me sentir géné
Je suis géné par l'état incurable de mon pathologie
Mon cuir chevelu affecte la façon dont je m'habille
Je suis géné par les questions des gens sur ma pathologie
Mon cuir chevelu affecte le choix des couleurs que je porte
Je suis géné par la récidive et/ou la persistance de ma pathologie
Je suis stressé par l'état de mon cuir chevelu
Prendre soin de mon cuir chevelu n'est pas pratique pour moi
Je sens que mon savoir sur ma pathologie est suffisant
Le cout des soins de mon cuir chevelu me gène
Ma pathologie rend ma vie quotidienne difficile
Ma pathologie me fait sentir différent des autres
Il est dur d'aller chez le coiffeur ou le barbier du fait de ma pathologie

7.3 Annexe 3 : SALT





7.4 Annexe 4 : Skindex

*Ce questionnaire porte sur votre problème de peau **au cours de la dernière semaine**. Pour chaque question, entourez la réponse correspondant le mieux à votre situation. Attention ! **Une seule réponse par ligne**. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.*

	Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Tout le temps
1. Ma peau me fait mal.	1	2	3	4	5
2. Mon problème de peau perturbe mon sommeil.	1	2	3	4	5
3. Je crains que mon problème de peau soit grave.	1	2	3	4	5
4. J'ai du mal à travailler ou à avoir des activités à cause de mon problème de peau.	1	2	3	4	5
5. Mon problème de peau influence ma vie sociale.	1	2	3	4	5
6. Mon problème de peau me déprime.	1	2	3	4	5
7. Mon problème de peau me cause des sensations de brûlures ou de picotements.	1	2	3	4	5
8. J'ai tendance à rester chez moi à cause de mon problème de peau.	1	2	3	4	5
9. J'ai peur d'avoir des cicatrices à cause de mon problème de peau.	1	2	3	4	5
10. Ma peau me démange.	1	2	3	4	5
11. Mon problème de peau modifie mes contacts avec les gens que j'aime.	1	2	3	4	5
12. J'ai honte de mon problème de peau.	1	2	3	4	5
13. J'ai peur que mon problème de peau s'aggrave.	1	2	3	4	5
14. J'ai tendance à faire les choses tout(e) seul(e) à cause de mon problème de peau.	1	2	3	4	5
15. Mon problème de peau me met en colère	1	2	3	4	5

16. Le contact avec l'eau est gênant physiquement pour mon problème de peau (me doucher ou me laver les mains).		2	3	4	5
17. L'état de ma peau rend les démonstrations d'affection difficiles.		2	3	4	5
18. Je suis inquiet(e) au sujet des effets secondaires des traitements /médicaments pour ma peau.		2	3	4	5
19. Ma peau est irritée.		2	3	4	5
20. Mon problème de peau perturbe mes relations avec les autres.		2	3	4	5
21. Je suis gêné(e) par mon problème de peau		2	3	4	5
22. L'état de ma peau est un problème pour les gens que j'aime.		2	3	4	5
23. Je me sens frustré(e) à cause de mon problème de peau.		2	3	4	5
24. J'ai la peau sensible.		2	3	4	5
25. Mon problème de peau modifie mon désir d'être avec les gens.		2	3	4	5
26. Je me sens humilié(e) par mon problème de peau.		2	3	4	5
27. Mon problème de peau me cause des saignements.		2	3	4	5
28. Je suis ennuyé(e) par mon problème de peau.		2	3	4	5
29. Mon problème de peau perturbe ma vie sexuelle.		2	3	4	5
30. Je suis fatigué(e) à cause de mon problème de peau.		2	3	4	5

7.5 Annexe 5 : Indice de Karnofsky

INDICE DE KARNOFSKY

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

8 Résumé

Contexte : Le méthotrexate a été suggéré comme efficace dans la pelade totale et universelle.

Objectif : Evaluer l'efficacité et la tolérance du méthotrexate seul ou associé à la corticothérapie orale dans les pelades totales et universelles.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude randomisée en double aveugle réalisée de 2014 à 2016. Nous avons inclus et randomisés des patients avec des pelades totales ou universelles chroniques et récalcitrantes pour recevoir du méthotrexate ou du placebo pendant 6 mois. Les patients avec une repousse ≥25% à M6 continuaient le schéma thérapeutique selon leur bras de traitement jusqu'à M12. Les patients avec une repousse <25% étaient de nouveau randomisés pour recevoir du méthotrexate associé à la prednisone ou du méthotrexate associé à un placebo de la prednisone. Le critère de jugement principal était la repousse complète ou quasi complète à M12 chez les patients ayant reçu le même schéma thérapeutique tout au long de l'étude soit pendant 12 mois.

Résultats : 89 patients ont été randomisés pour recevoir du méthotrexate (n=45) ou du placebo (n=44). A M12, une repousse complète a été observée pour 1 patient recevant du méthotrexate, aucun du groupe placebo, et pour 7/35 patients soit 20% recevant du méthotrexate et de la prednisone. Une repousse > 50% a été observée pour 3 patients recevant du méthotrexate seul (8% ; IC=0,02-0,23) et 23 patients (65,7% ; IC 95%= 0,49-0,79) ayant reçu du méthotrexate et de la prednisone. Il n'y a eu aucun effet indésirable grave.

Limites : La moitié des patients ont été inclus dans un seul centre.

Conclusion : Le méthotrexate combiné a des faibles doses de prednisone peut être efficace dans les pelades totales ou universelles.

Mots clés : pelade, méthotrexate, corticoïdes.