

Alopécie et cancers : de la physiopathologie à la pratique clinique

Alopecia and cancers : from basics to clinical practice

Stanislas Quesada^{1,2,3}, Alexandre Guichard⁴, Sarah Le Vigouroux⁵,
Louise Baussard⁵, Frédéric Fiteni^{2,3,6}

¹ Institut Régional du Cancer de Montpellier, Parc Euromédecine, 208 Avenue des Apothicaires, 34090 Montpellier, France

² Service d'Oncologie Médicale, CHU de Nîmes, 4 Rue du Professeur Robert Debré, 30900 Nîmes, France

³ UFR de Médecine Montpellier-Nîmes, Université de Montpellier, 186 Chemin du Carreau de Lanes, 30900 Nîmes, France

⁴ Legacy Healthcare Switzerland SA, Route de la Corniche 3B, 1066 Epalinges, Suisse

⁵ Equipe APSY-v, Université de Nîmes, France

⁶ Université de Montpellier, UMR INSERM IDESP Institut Desbrest d'Epidémiologie et de Santé Publique, 641 Avenue du Doyen Gaston Giraud, 34093 Montpellier France

Corresponding author: Stanislas Quesada

Service d'Oncologie Médicale, CHU de Nîmes, 4 Rue du Professeur Robert Debré, 30900 Nîmes, France

e-mail : stanislas.quesada@etu.montpellier.fr

RESUME

L'alopecie, bien que longtemps considérée comme une conséquence inévitable de la thérapeutique anticancéreuse, représente actuellement un défi aux multiples facettes. La connaissance de la physiologie du cheveu et par voie de conséquence de la physiopathologie de l'alopecie a conduit à montrer qu'il n'y a pas une mais plusieurs types d'alopecies. Transposée au monde de l'oncologie, différents types d'alopecies et voies moléculaires impliquées ont pu être caractérisés, permettant de mieux comprendre les mécanismes à l'œuvre. Ainsi, chez des patients atteints de cancers, l'alopecie peut être iatrogène (chimiothérapies, hormonothérapies, thérapies ciblées, immunothérapies, radiothérapie, chirurgie) ou directement la conséquence de la maladie cancéreuse elle-même (dénutrition, métastases du scalp, syndromes paranéoplasiques). La connaissance du (ou des) mécanisme(s) incriminé(s) permet ainsi de mieux déployer un panel de soins appropriés, que ce soit sur les versants préventif et curatif ou encore en termes de soins de support. Ces derniers s'avèrent notamment essentiels en ce qui concerne le retentissement psychologique causé par l'alopecie, avec des conséquences non négligeables sur la qualité de vie des patients et sur l'observance thérapeutique. Sur le plan préventif, les dernières années ont vu l'avènement du casque réfrigérant automatisé, soutenu par plusieurs essais cliniques randomisés. Sur le plan curatif, plusieurs options thérapeutiques sont actuellement déployées ou en cours de développement afin de proposer une offre de soins pertinente.

Mots-clés = alopecie, cheveux, cancer, chimiothérapie, psycho-oncologie, qualité de vie

ABSTRACT

Alopecia, although long considered an unavoidable consequence of cancer therapy, currently presents a multifaceted challenge. The knowledge of the physiology of the hair and consequently of the pathophysiology of alopecia has led to show that there is not one but several types of alopecia. Transposed to the world of oncology, different types of alopecia and subsequently molecular pathways have been characterized, allowing a better understanding of the underlying mechanisms. Thus, in patients with cancer, alopecia can be iatrogenic (chemotherapies, endocrine therapies, targeted therapies, immunotherapies, radiotherapy, surgery) or directly the consequence of the disease itself (malnutrition, scalp metastases, paraneoplastic syndromes). Knowledge of the incriminated mechanism(s) could thus make it possible to deploy an appropriate care component, whether on the preventive or curative sides or in terms of supportive care. These are particularly essential regarding the psychological repercussions caused by alopecia, with significant consequences on the quality of life of patients and with a potential impact on treatment compliance. On the preventive side, the last few years have seen the advent of the automated scalp cooling therapy, supported by several randomized clinical trials. On the curative side, several therapeutic proposals are currently deployed or under development in order to provide relevant treatments.

Keywords = alopecia, hair, cancers, chemotherapies, psycho-oncology, quality of life

Le cheveu : notions de physiologie, son cycle de vie et ses atteintes

[Le cheveu, un mini-organe unique](#)

Le cheveu est un mini-organe complexe à bien des égards (1). Sa partie visible consiste en une tige pilaire constituée de kératinocytes morts et d'une protéine fibreuse résistante, la kératine. Cependant, la composante majeure du cheveu est en réalité située deux à quatre millimètres en profondeur dans le derme. Les particularités du follicule pileux résident dans :

- son réservoir de cellules souches multipotentes, qu'il est possible de différencier *in vitro* en plusieurs types cellulaires tels que les chondrocytes et les adipocytes,
- son renouvellement rapide, un des plus actifs du corps, ce qui explique sa vulnérabilité vis-à-vis des chimiothérapies,
- sa variété de types cellulaires (une vingtaine a été caractérisée),
- son système immunitaire unique qui est considéré comme un site immunitaire privilégié, car caractérisé par une forte diminution de la densité de cellules immunitaires et par la synthèse de médiateurs immunosuppresseurs (2),
- son innervation spécifique,

- son riche réseau sanguin,
- sa capacité à se régénérer de façon cyclique et autonome

Le cycle de vie pileaire

Le cycle de vie pileaire peut être divisé en quatre phases successives (1) :

- phase anagène (ou de croissance pileaire) qui dure de quatre à six ans,
- phase catagène (ou de régression) qui est une phase courte de trois semaines caractérisée par une apoptose massive et une rétractation du follicule,
- phase télogène (ou de mort) qui dure trois mois et qui s'achève par l'expulsion du cheveu. Ce délai de trois mois est un paramètre important à considérer car il explique pourquoi dans certaines situations, comme dans l'*effluvium* télogène, la chute de cheveux intervient trois mois après le facteur déclenchant,
- phase kénogène (ou de latence) qui dure de deux à douze mois et qui correspond à une phase de dormance du bulbe, précédant une nouvelle phase anagène.

Chez l'Homme, contrairement à certains animaux qui muent, les follicules sont asynchrones et évoluent de manière indépendante. Un cuir chevelu d'un individu sain est composé d'environ 85% de cheveux en phase anagène, un à deux pour cent de cheveux en phase catagène et quinze pour cent de cheveux en phase télogène.

L'enchaînement des cycles est rythmé par un ensemble complexe de signaux incluant de manière non exhaustive des cytokines, des facteurs de croissance, des molécules d'adhésion, des médiateurs neuro-endocrines et des hormones. De plus, les voies de signalisation *Hedgehog* et *Wnt* sont déterminantes pour l'initiation d'un nouveau cycle, pour la prolifération et pour la différenciation cellulaire. La durée du cycle pileaire varie en fonction du type de poil et de sa localisation. Il est d'environ deux à six ans pour le cheveu, de huit à quinze mois pour les poils de jambe et de trois à huit mois pour la barbe (1).

La chute de cheveu physiologique

La chute de cheveux peut être physiologique ou pathologique. La chute de cheveux est dite « physiologique » lorsqu'il y a une chute inférieure à 150 cheveux par jour (1). A noter qu'elle ne s'accompagne pas nécessairement d'une hypodensité capillaire visible. Le terme d'*effluvium* correspond à une chute diffuse excessive et pathologique, aiguë ou chronique, réversible ou non, des cheveux ou des poils pouvant conduire à une alopecie. Un *effluvium* peut être de type anagène ou télogène selon la phase du cycle pileaire pendant laquelle le facteur déclenchant se produit. L'alopecie, quant à elle, est définie comme une hypodensité capillaire totale ou partielle, aiguë ou chronique, qui peut être accompagnée ou non d'un *effluvium*. Le terme « alopecie » est dérivé du grec *Alopes* signifiant renard, par analogie avec la perte massive de son pelage lors des mues saisonnières.

Notions de pathologie du cuir chevelu et du cheveu

Les affections du cuir chevelu et du cheveu sont variées et ne sont pas limitées aux alopecies.

Etant en première ligne face aux agressions extérieures, le cuir chevelu peut être la cible d'infections (*e.g.* teignes et mycoses), d'infestations parasitaires (*e.g.* poux) ou encore de brûlures. Au même titre que pour le reste du corps, la peau du cuir chevelu peut être le siège d'eczéma de contact, de dermatite séborrhéique, de psoriasis, d'éruption pustuleuse, de prurit ou encore de lésions tumorales bénignes ou malignes, primitivement cutanées ou secondaires.

L'alopecie est un symptôme commun à de nombreuses pathologies aux étiologies et physiopathologies variées. Il est possible de regrouper les alopecies en trois classes : les alopecies non cicatricielles sont les plus fréquentes comme l'alopecie androgénogénétique ou la pelade, les alopecies cicatricielles avec destruction du follicule pileux comme le lichen plan pileaire, le lupus érythémateux systémique ou l'alopecie frontale fibrosante et les alopecies congénitales comme le *monilethrix* ou le syndrome des cheveux laineux.

Alopecie en oncologie : mécanismes et épidémiologie

Classifications et diagnostic

L'alopecie est un effet indésirable fréquent de nombreuses thérapies anticancéreuses. Il est important de comprendre que derrière ce même symptôme se cachent pourtant plusieurs mécanismes physiopathologiques liés au traitement employé. En effet, une chimiothérapie n'aura pas le même effet sur le follicule pileux qu'une radiothérapie, qu'une hormonothérapie ou qu'une immunothérapie. La fréquence de l'alopecie varie en fonction de la thérapie, sans distinction liée au sexe ou à l'âge. Cliniquement, l'alopecie peut être soudaine ou progressive, diffuse ou localisée, réversible ou permanente. Elle peut s'accompagner de dysesthésie, de prurit et de sécheresse cutanée du cuir chevelu (3,4). L'alopecie peut concerner tous les poils du corps et ne pas être restreinte au scalp. Ainsi, il n'est pas rare d'observer des alopecies des cils, des sourcils, des poils pubiens ou de la région axillaire chez des patients traités par chimiothérapie. Le tableau 1 dresse les principales caractéristiques de ces atteintes en fonction du traitement utilisé (5-8).

Schématiquement, il est possible de classer les alopecies induites par un agent antinéoplasique en trois groupes en fonction de leur physiopathologie :

- les alopecies par destruction du follicule (chimiothérapie, radiothérapie, thérapies ciblées),
- les alopecies par miniaturisation du follicule (hormonothérapie, thérapies ciblées),
- les alopecies par blocage du cycle pileux (immunothérapie).

La connaissance de ce mécanisme est majeure puisqu'elle oriente la prise en charge qui peut être très variable d'une thérapie à une autre. Notons dès à présent que plusieurs mécanismes peuvent s'entremêler ainsi que des physiopathologies autres (notamment en ce qui concerne l'immunothérapie).

Le diagnostic est simple et basé d'une part sur l'anamnèse thérapeutique et d'autre part sur la clinique. Il est communément admis que l'alopecie diffuse est cliniquement visible à partir d'une perte de densité capillaire supérieure à 50%. L'examen clinique peut s'accompagner d'un examen macroscopique du cuir chevelu à l'aide d'un dermatoscope. Cette technique, appelée trichoscopie, permet d'évaluer la densité capillaire, de déceler la présence d'une miniaturisation folliculaire, d'inflammation, de fibrose et d'autres éléments permettant d'établir le diagnostic. La pelade et l'AAG sont deux formes d'alopecie pouvant partager des critères cliniques avec des alopecies induites par des traitements anticancéreux.

La pelade et l'alopecie chimio-induite (ACI) peuvent partager des critères cliniques ainsi que les critères trichoscopiques suivants : constriction de la tige pileuse conduisant à sa rupture dite en point d'exclamation, présence de points jaunes (*i.e.* follicule vide rempli de sébum et de débris de kératine) et/ou de points noirs (*i.e.* cheveu cassé net à son émergence) (9). La pelade localisée ou (*i.e.* « en patch ») peut quant à elle être confondue avec l'alopecie radio-induite (ARI). Enfin, l'alopecie immuno-induite (AII), peut également s'apparenter cliniquement et physiopathologiquement à la pelade.

L'AAG est étroitement liée à l'alopecie hormono-induite (AHI) et à l'ACI. De par son mécanisme hormonal, l'AHI peut induire une perturbation de l'équilibre hormonal en faveur des androgènes. Ainsi, l'AHI peut induire une AAG artificielle qui s'accompagne d'une miniaturisation des follicules. À noter, une chimiothérapie (en plus de son effet toxique direct sur le follicule) peut induire une ménopause prématurée, entraînant donc de manière indirecte l'apparition d'une alopecie de type AAG similaire à celle observée habituellement chez des femmes naturellement ménopausées.

Le trichogramme peut également se révéler pertinent dans le diagnostic de l'alopecie induite par des thérapies anticancéreuses. Cette technique semi-invasive quantitative est utilisée depuis des décennies en dermatologie. Une trentaine de cheveux sont arrachés puis leurs bulbes sont analysés par microscopie afin de quantifier le nombre de cheveux vivants (anagène) et de cheveux morts (télogène) (10). Le ratio anagène/télogène est normal s'il est supérieur à cinq. Le déséquilibre de ce ratio en faveur de la phase télogène ou anagène peut renseigner sur le mécanisme physiopathologie impliqué qui peut varier en fonction du traitement anticancéreux incriminé. Le trichogramme peut aussi être utilisé dans l'évaluation du pronostic, de l'efficacité thérapeutique et du diagnostic différentiel.

La sévérité de l'alopecie peut être mesurée à l'aide de la classification *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) et par le score *Olsen's Visual Analog Scale* (OVAS) (11). La terminologie CTCAE dans sa version 5.0 définit deux grades de sévérité :

- le grade 1 correspond à une diminution de la densité capillaire de 50% en comparaison d'un individu normal, grade qui n'est pas évident à diagnostiquer à distance du patient mais qui le devient lors d'un examen rapproché. Une coiffure différente peut masquer l'alopecie mais une perruque n'est classiquement pas nécessaire.
- le grade 2 correspond à une perte de plus de 50% de la chevelure, avec un diagnostic facile. Ce grade nécessite une perruque et est potentiellement associé à un impact psychologique important.

En 2010, Olsen a défini une classification plus fine permettant de quantifier la sévérité de l'ACI et d'améliorer le suivi. Il s'agit de l'utilisation d'un outil d'évaluation clinique, le *Severity of Alopecia Tool* (SALT) score (11). Le SALT score a initialement été développé pour évaluer la sévérité de la pelade et il est exprimé en pourcentage de cheveux perdus. Le cuir chevelu est divisé en quadrants à l'intérieur desquels le clinicien évalue le pourcentage de perte de cheveux, qu'il multiplie ensuite par un coefficient lié à la surface de cuir chevelu correspondante. Plus le SALT score est élevé plus l'atteinte est importante. Dans le cadre de l'ACI, ce score peut être utilisé comme variable continue de 0 à 100% ou comme variable catégorique, Olsen ayant déterminé sept grades de sévérité (Figure 1 ; Tableau 2).

Chimiothérapies

Généralités

En dépit d'une fréquence d'environ 65% (tous protocoles de chimiothérapie confondus) et d'un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients, les recherches sur l'ACI sont restées anecdotiques jusqu'à récemment (12). Cliniquement, l'ACI apparaît de manière subaiguë et touche principalement le cuir chevelu, avec une prédominance dans les zones de plus faible densité capillaire (*i.e.* classiquement les régions frontale et occipitale) (13). Concernant l'aspect moléculaire, plusieurs voies co-existent et ont été caractérisées, conduisant *in fine* à une apoptose massive, notamment *via* l'activation de TP53 (13–15). A l'échelle histopathologique, le mécanisme principal reste l'*effluvium* anagène (16). Ceci provoquera un phénomène de dystrophie capillaire avec fragilisation de la tige pileaire, qui deviendra de fait cassante et moins résistante aux contraintes. Comme explicité précédemment, l'importante proportion de cheveux en phase anagène explique le phénomène de chute massive et diffuse lors d'un protocole de chimiothérapie (17). En sus de ce mécanisme, l'*effluvium* télogène constitue un mécanisme complémentaire d'ACI. Alors que l'*effluvium* anagène est une perte capillaire « anormale » (puisque la phase anagène représente théoriquement la partie du cycle capillaire dévouée à sa croissance), l'*effluvium* télogène correspondra de fait à une perte excessive par maximisation du processus télogène. D'un point de vue temporel, l'ACI débute rapidement après l'initiation d'un protocole de chimiothérapie pour devenir maximale en quelques semaines. Au décours des cycles de chimiothérapie, la croissance pileaire reprendra un rythme normal dans les trois mois post-traitement pour atteindre à six mois un résultat esthétiquement convenable pour le patient.

Déterminants de l'ACI

Le risque principal d'ACI est déterminé par la classe de chimiothérapie utilisée. Les agents alkylants (*e.g.* cyclophosphamide et ifosfamide), les anthracyclines (*e.g.* doxorubicine et daunorubicine), les poisons du fuseau (*e.g.* docétaxel et paclitaxel) et l'étoposide représentent les agents ayant les effets les plus fréquents et les plus graves concernant l'ACI ; inversement, certaines molécules (dont la classe des platines) ne donnent que peu d'alopecie (tableau 3). Enfin, d'autres molécules telles que le fluoro-uracile, le méthotrexate et le thiotépa provoquent une alopecie moins fréquente et d'aspect plus parsemé, car empruntant principalement un mécanisme d'*effluvium* télogène. Par-delà la classe thérapeutique, différents facteurs prédictifs ont pu être proposés : le régime de polychimiothérapie, la posologie, les statuts nutritionnel et hormonal, la présence d'une AAG sous-jacente, un traitement concomitant (*e.g.* radiothérapie encéphalique, hormonothérapie). Cependant ces éléments restent limités à l'heure actuelle, notamment à cause de l'absence de données précises et standardisées et d'études prospectives incluant des cohortes homogènes de patients sous chimiothérapie. Fait intéressant, quelques études préliminaires ont montré le rôle potentiel des toxicités cutanées (dont l'alopecie) comme marqueur prédictif d'efficacité du traitement antinéoplasique sur les cellules cancéreuses (18). Enfin, une piste d'intérêt qui commence à être défrichée est la recherche de facteurs génétiques prédictifs d'ACI, qui pourrait à terme permettre d'identifier les patients les plus à risque afin de leur proposer une prise en charge adaptée (19).

Alopecie persistante (ACIp)

Même si l'ACI a classiquement été considérée comme un mécanisme temporaire (*i.e.* restreint à la durée de la

chimiothérapie), plusieurs études ont montré qu'elle pouvait être persistante (12,20,21). Initialement décrite en contexte de conditionnement pré-greffe et/ou d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (22,23), l'ACIp a été plus tardivement rapportée lors du traitement de tumeurs solides (24). Cette découverte plus récente se manifeste notamment par une moindre connaissance de l'ACIp en oncologie vis-à-vis de la dermatologie (25). L'ACIp est parfois nommée alopecie « permanente », bien que sa nature irréversible reste à être démontrée. L'ACIp est arbitrairement définie par la persistance d'une alopecie au-delà de 6 mois post-chimiothérapie. Ce type d'alopecie peut prendre divers aspects cliniques : majoritairement de type diffus et non cicatriciel (53% des cas décrits), avec cependant des atteintes *AAG-like* et cicatricielles possibles (21) ainsi qu'une association à une dépilation axillo-pubienne (20). A l'échelle histopathologique, l'ACIp reste à ce jour incomplètement comprise, le mécanisme suspecté étant une destruction du *pool* de cellules souches épithéliales folliculaires, associée à une miniaturisation du follicule (20,21). De fait, il s'agit d'un phénomène qui n'est pas rare, notamment chez les patientes traitées pour un cancer du sein via des protocoles à base de taxanes (d'autant plus avec du docetaxel) (26) ; en effet, une étude prospective avec suivi de patientes atteintes de cancer du sein et traitées par ce type de protocole a décrit une AClp (tous grades confondus) dans 39,5% et 42,3% des cas à six mois et à trois ans, principalement manifestée par une repousse incomplète (27). Ces données récentes ont ainsi renforcé les précédentes observations, qu'elles soient rétrospectives ou prospectives (26). Par-delà l'aspect quantitatif de l'alopecie, il apparait nécessaire de soulever l'aspect qualitatif de l'ACIp, manifesté notamment par une altération de la qualité du cuir chevelu ; pour exemple, une étude prospective a ainsi décrit un amincissement capillaire à trois ans post-chimiothérapie chez 75% des patientes touchées (28). Dans le domaine de l'oncohématologie pédiatrique, il conviendra d'attacher un intérêt particulier à l'ACIp pouvant survenir au décours du traitement par busulfan et/ou thiotepea avec greffe de moelle (et pour laquelle une fréquence cumulée de 19% a été rapportée) (29,30). Dans une dynamique de meilleure identification des sujets à risque, une association a récemment été montrée entre une portion régulatrice du gène *ABCB1* et la survenue d'ACIp chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et traitées par chimiothérapie à base de docétaxel (31).

Thérapies ciblées

Généralités

Contrairement aux chimiothérapies conventionnelles qui ciblent les cellules en prolifération, les thérapies ciblées, qu'elles soient sous la forme d'anticorps monoclonal (AcM) ou d'inhibiteurs de protéines kinases (IPK) recouvrent des mécanismes d'action et des cibles très différents. Par-delà une classification de ces molécules selon leur nature (AcM *versus* IPK), leur impact en termes d'alopecie dépend principalement de la (ou des) cible(s) moléculaire(s). Les IPK sont principalement des inhibiteurs de tyrosine kinase ; toutefois des inhibiteurs de sérine kinase (*e.g.* vemurafenib et dabrafenib) ne sont pas à négliger. L'alopecie retrouvée lors de l'utilisation de thérapies ciblées ne fait que confirmer les études précédentes ayant montré la nécessaire activation de plusieurs voies de signalisation telles que SHH, EGFR ou VEGF dans la physiologie capillaire (32–34).

Présentations cliniques et fréquences

Bien que la littérature soit moins développée eu égard à la moindre ancienneté de ces molécules, certaines toxicités des phanères ont déjà été caractérisées et se doivent d'être connues car de profil et d'évolution non superposables à l'ACI (35). En effet, l'alopecie sous thérapie ciblée n'apparait pas de manière abrupte et peut régresser alors que le traitement est poursuivi, avec tout un panel possible de modifications capillaires : texture, densité, couleur et taux de renouvellement (20,36). D'après les résultats d'une méta-analyse de 2015, l'alopecie apparait chez environ 15% des patients traités par une thérapie ciblée, avec cependant une importante variabilité selon la molécule (tableau 4) (37). Quelques molécules présentent des toxicités capillaires particulières qui méritent d'être relevées. Les molécules anti-EGFR, notamment représentées par le cetuximab (AcM), le panitumumab (AcM), l'erlotinib (IPK) et le gefitinib (IPK) présentent un risque d'alopecie diffuse, fréquemment non cicatricielle. L'alopecie peut parfois prendre un caractère cicatriciel, conséquence directe de la papulo-pustulose faciale (qui est une toxicité caractéristique des anti-EGFR), lorsque celle-ci s'étend sur le scalp. À noter que les cheveux présentent un aspect sec, cassant et frisé ; par-delà l'atteinte capillaire, les patients exhibent une hypertrichose et une trichomégalie caractéristiques (38). Les inhibiteurs de BRAF conduisent à une alopecie initiale chez environ 20% des patients traités (23,7% et 18,9% des patients traités par vemurafenib et dabrafenib, respectivement), avec cependant une repousse capillaire possible en dépit de la poursuite du traitement (39,40). Fait particulier, alors que l'utilisation du trametinib (inhibiteur de MEK) conduit à une alopecie dans environ 13% des cas, la double inhibition BRAF/MEK par vemurafenib/cobimetinib ou dabrafenib/trametinib conduit à une alopecie dans 13% et 6% des cas, respectivement (36,37). Les inhibiteurs de la voie *Sonic hedgehog* (notamment indiqués dans le traitement du carcinome basocellulaire) présentent un haut taux d'alopecie, notamment lors de l'utilisation du vismodegib : une fréquence d'alopecie estimée d'environ 60% a ainsi

été rapportée, tout comme des cas d'alopecie persistante (41,42). Concernant le bevacizumab (AcM anti-VEGF), bien qu'il soit classiquement considéré comme non pourvoyeur d'alopecie, une étude de phase 2 évaluant le bevacizumab en monothérapie chez des patients atteints d'angiosarcome a rapporté une fréquence d'alopecie de 10% (43). À propos des IPK dits « multicycles » que sont le sorafenib et le regorafenib, il conviendra de considérer le risque d'alopecie, puisque des fréquences de 25-30% ont été rapportées dans la littérature (37,44).

Hormonothérapies

Généralités

L'AHl a été principalement décrite dans le cadre du cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs ; en effet, l'importante prévalence de ce type de néoplasie et la durée d'hormonothérapie prescrite a permis une caractérisation certaine de cette toxicité. D'un point de vue moléculaire, l'effet secondaire émerge ici de manière différente puisqu'il s'agira principalement d'une alopecie analogue à une AAG, apparaissant de manière progressive au cours de la thérapeutique anti-hormonale (6).

Présentations cliniques et fréquences

La fréquence globale de l'AHl, évaluée *via* une importante méta-analyse, s'élève à environ cinq pour cent, avec une importante variation selon la(les) classe(s) thérapeutique(s) utilisée(s) (tableau 5) (45). Fait notable, des alopecies totales ont déjà été décrites chez des patientes traitées par du tamoxifène (46). Par-delà les autres toxicités de l'hormonothérapie, l'AHl peut être vectrice de non observance thérapeutique par les patientes. En effet, une étude a rapporté un arrêt de prise des inhibiteurs d'aromatase chez 8% des patientes à cause de l'AHl (47). En ce qui concerne les nouvelles thérapeutiques développées dans le cancer du sein, à savoir les inhibiteurs de cdk4/6 (ribociclib et palbociclib), celles-ci semblent potentialiser l'effet alopeciant des hormonothérapies (48,49). Vis-à-vis de l'hormonothérapie en contexte de cancer de la prostate, aucune des différentes thérapies de déprivation androgénique actuellement proposées n'a montré d'augmentation du risque d'alopecie (8).

Radiothérapie

Généralités

Deux indications de radiothérapie peuvent mener à une alopecie : le traitement des tumeurs primitives du système nerveux central et le traitement des métastases cérébrales. Hors traitement focalisé par radiothérapie stéréotaxique, le traitement classique des métastases cérébrales est le protocole dit de radiothérapie « pan-encéphalique ». Les études historiques ont montré que la dose seuil conduisant à une dépilation temporaire était située entre 0,75 et 2Gy et que la dose monofraction de stérilisation du follicule pileux était située entre 8 et 16Gy. D'un point de vue mécanistique, l'ARI est la conséquence d'une apoptose massive des cellules matricielles du follicule pileux, conduisant à un *effluvium* anagène. De fait, plusieurs facteurs déterminants pour l'émergence d'une ARI se doivent d'être considérés : la dose par fraction, l'étalement, la dose totale, le type de rayons utilisés (photons *vs* protons), l'utilisation d'un *boost* d'irradiation sur une zone cérébrale, la surface et le volume d'irradiation, l'utilisation d'un traitement concomitant, le capital capillaire et la constitution génétique du patient (5).

ARI

Concernant l'ARI, celle-ci apparaît chez 75-100% des patients traités par radiothérapie pan-encéphalique, dès lors que la dose par fraction est supérieure à 2 Gy, avec une repousse entre deux et quatre mois après la dernière irradiation. La cinétique d'apparition de l'alopecie est relativement abrupte et se produit dans les une à trois semaines suivant le début du traitement. Au niveau histopathologique, les changements peuvent être observés dès 48 heures post-exposition, avec une diminution de l'index mitotique des cellules matricielles et une réduction du calibre capillaire (50).

ARI persistante (ARIp)

L'ARIp se définit par une persistance de l'alopecie plus de six mois après la fin du traitement par radiothérapie. Les études rétrospectives ont montré une prévalence de 60% d'ARIp chez des patients traités par radiothérapie pan-encéphalique, notamment *via* un mécanisme d'alopecie cicatricielle. Différents seuils d'irradiation (*i.e.* seuils conduisant à une ARIp chez 50% des patients traités) ont été proposés afin de prédire le risque d'ARIp : depuis 21Gy chez des enfants atteints de médulloblastome avec un traitement concomitant par chimiothérapie haute-dose

jusqu'à 43Gy chez l'adulte (51,52). Récemment, une étude a proposé que le seuil pourrait se situer plutôt aux alentours de 36Gy (5). L'avènement des nouvelles technologies et les évolutions des protocoles de radiothérapie conduiront certainement à une révision des données de radio-toxicité à l'avenir.

Immunothérapies

Généralités

L'immunothérapie (à prendre ici au sens d'inhibiteurs des *checkpoints* immunitaires ou ICPI) constitue un monde thérapeutique en plein essor, basé sur la capacité du système immunitaire du patient à attaquer les cellules cancéreuses, *via* une « rééducation » de celui-ci. Brièvement, les *checkpoints* immunitaires fonctionnent en maintenant une homéostasie immunologique, *via* le freinage de l'activation des lymphocytes T. De fait, l'utilisation d'agents thérapeutiques ciblant des acteurs clés de la synapse immunologique conduit à une activation constitutive des lymphocytes T, avec pour conséquence voulue une activité antitumorale ; cette dernière est cependant contre-balançée par un éventail de toxicités dysimmunitaires (groupées sous le vocable d'effets secondaires d'origine immunologique ou ESOI) pouvant atteindre quasi l'ensemble des organes du corps (36,53). La toxicité cutanée représente l'ESOI le plus fréquent, puisqu'elle affecte environ 40% des patients (notamment *via* un *rash* maculopapulaire, une atteinte eczématiforme, un *vittigo* ou encore une atteinte lichénoïde) (54). Il est important de noter que certaines de ces atteintes cutanées, si elles présentent une extension au cuir chevelu, sont susceptibles de conduire à une alopécie secondaire. A l'heure actuelle, l'arsenal thérapeutique est constitué principalement des ICPI de type anti-CTLA-4 (ipilimumab), anti-PD1 (*e.g* pembrolizumab, nivolumab) et anti-PDL1 (*e.g* atezolizumab, avelumab, durvalumab). Les estimations actuelles évaluent à un à deux pour cent la fréquence d'alopécie sous ICPI, avec une variation selon la molécule utilisée (55). D'après une récente méta-analyse s'étant focalisée sur l'All dans le contexte du traitement du mélanome, les incidences d'alopécie (tous grades) suivantes ont été retrouvées : 1,7% pour l'ipilimumab, 2% pour le nivolumab et 3,4% pour le pembrolizumab (56). Dans un souci de clarté pédagogique, l'All a été classée en All primitive ou secondaire selon le mécanisme incriminé (direct ou indirect, respectivement).

All primitive

L'All primitive correspond à un processus durant lequel la réactivation du système immunitaire induite par un ICPI conduit à une dysimmunité cellulaire attaquant directement le cuir chevelu. D'un point de vue physiopathologique, le mécanisme suit celui de la pelade, au cours duquel le follicule pileux perd sa caractéristique de « sanctuaire d'immunotolérance », avec une inflammation lymphocytaire périfolliculaire intense (2). Selon le niveau d'extension de la maladie, nous parlerons d'*alopecia areata* (portions du cuir chevelu), d'*alopecia totalis* (entièreté du cuir chevelu) ou encore d'*alopecia universalis* (ensemble des poils). D'un point de vue cinétique d'apparition, la littérature retrouve une importante variabilité (depuis quelques semaines à plus d'un an après introduction d'un ICPI) (26,57,58). Concernant l'All persistante (Allp), bien que le recul soit moindre eu égard au fait que les ICPI constituent une classe nouvelle, des cas d'Allp ont d'ores et déjà été décrits (59). Pour ce qui est de l'attitude thérapeutique, la littérature rapporte principalement l'emploi de dermocorticoïdes de classe IV voire dans les cas récalcitrants l'utilisation de thérapies systémiques immunosuppressives (54,55). Point très intéressant, des cas cliniques ont rapporté que la présence d'une *alopecia areata* pourrait constituer un marqueur d'efficacité thérapeutique du nivolumab dans le traitement du mélanome (57). Par-delà l'All, des changements de texture et des processus de repigmentation capillaire ont été décrits (60,61).

All secondaires

La notion d'All secondaire est à prendre au sens d'ESOI induits par les ICPI et dont une des conséquences est l'apparition d'une alopécie. Dès lors, il est nécessaire de préciser que face à une All, la recherche d'un processus secondaire sous-jacent devra être écarté avant de conclure à une *alopecia areata*. Par-delà l'introduction de dermocorticoïdes, la prise en charge thérapeutique sera celle de la cause, en favorisant une approche pluridisciplinaire (incluant notamment internistes, dermatologues et le recours aux réunions de concertation pluridisciplinaires dites « *ImmunoTox* ») (62,63). Au vu de sa fréquence, le type d'All secondaire le plus caractérisé à l'heure actuelle est la dysthyroïdie auto-immune ; en effet, il est estimé que jusqu'à dix pour cent des patients traités par ICPI développeront des complications dysthyroïdiennes (64). En second lieu, il a été rapporté l'émergence d'authentiques maladies auto-immunes (ou d'affections apparentées ou « *disease-like* ») de manière réactionnelle à l'introduction d'un ICPI et conduisant secondairement à une alopécie cicatricielle (65). A ce titre, nous pouvons citer le lupus érythémateux

disséminé, la sclérodémie ou encore les maladies bulleuses auto-immunes (66). Enfin, sur le versant inflammatoire, des atteintes *sarcoidosis-like*, des dermatoses neutrophiliques ou des atteintes cutanées sévères (à type de syndromes de Stevens–Johnson, de Lyell, ou de *DRESS*) ont de même été rapportés (67–69).

Autres mécanismes

Un certain nombre d'autres mécanismes d'alopecie susceptibles d'être retrouvés en oncologie méritent d'être soulevés. Le premier est évidemment un état de dénutrition (consécutif à un hypercatabolisme et/ou à une anorexie) induit par la maladie cancéreuse. Il est estimé que 30 à 50% des patients atteints de cancer présentent une dénutrition (70). Par ailleurs, le renouvellement capillaire nécessite un apport vitamino-minéralo-énergétique suffisant ; par exemple, des carences vitaminiques (*e.g.* vitamine D) et/ou en oligo-éléments (*e.g.* fer, zinc) peuvent induire une alopecie (71).

Hors facteur iatrogène ou carenciel, l'alopecie peut être révélatrice d'une maladie cancéreuse sous-jacente selon deux mécanismes principaux. *Primo*, des métastases cutanées du scalp (révélant classiquement une tumeur digestive ou mammaire) peuvent ainsi revêtir un aspect d'alopecie, nommé *alopecia neoplastica* (72,73). *Secundo*, lorsque les zones d'alopecie du scalp ne sont expliquées ni par une affection non cancéreuse ni par des métastases, un mécanisme paranéoplasique sous-jacent peut être suspecté ; plusieurs cas cliniques ont ainsi rapporté des cas d'alopecie paranéoplasique, que celle-ci soit la conséquence d'une dermatose paranéoplasique (*e.g.* syndrome de Bazex) ou non (74–77). Une chirurgie avec incision du scalp (*e.g.* lors d'une exérèse neurochirurgicale de tumeur du système nerveux central) conduira à une alopecie cicatricielle, qui sera permanente *de facto* (20).

Comme décrit précédemment, des cas d'alopecie (parfois totale) ont été décrits suite à l'allogreffe de cellules souches, *via* la maladie du greffon contre l'hôte (78).

Retentissement psychologique de l'alopecie et impact sur la qualité de vie

Importance relative de l'alopecie induite par les traitements

Les traitements systémiques des cancers ont de multiples effets secondaires dont l'alopecie, classiquement considérée comme une toxicité commune des chimiothérapies. Parmi l'ensemble des effets secondaires, les patients considèrent l'alopecie comme une des toxicités majeures pouvant influencer leur vécu émotionnel au quotidien (79). Ceci a été corroboré par plusieurs études ayant évalué l'importance relative de l'alopecie ressentie par les patients par rapport aux autres toxicités ; en effet, les patients considèrent l'alopecie comme la première ou seconde toxicité la plus sévère (80–83). Les caractéristiques des patients associées à une perception plus sévère de l'alopecie étaient l'âge (*i.e.* avoir plus de 60 ans) et le sexe féminin. De plus l'étude de Mulders *et al.* (84) a montré que les soignants peuvent avoir tendance à sous-évaluer l'impact de la chute des cheveux par rapport au ressenti des patientes.

Impact psychologique et sur la qualité de vie

L'alopecie a de nombreuses conséquences en termes de détresse émotionnelle, de difficultés personnelles, sociales et professionnelles et de réduction de la qualité de vie qui ont été évaluées par des approches quantitatives et/ou qualitatives (85,86).

Outils d'évaluation

Dans la littérature, trois outils d'évaluation de l'impact de l'alopecie peuvent être recensés :

- *primo* un questionnaire spécifique de la souffrance psychologique secondaire à l'ACI a été développé par Cho *et al.*, le *Chemotherapy-Induced Alopecia Distress Scale* (CADS) (79). Il comporte dix-sept items répartis en quatre domaines : physique, émotionnel, activité quotidienne, relationnel. Les personnes répondent à chaque item *via* une échelle de Likert en quatre points (allant de 1 « pas du tout » à 4 « beaucoup ») avec un score global variant de 0 à 51 points (un score élevé indiquant un plus haut niveau de stress secondaire à l'ACI).
- *secundo*, Fischer *et al.* ont développé un questionnaire de qualité de vie spécifique de l'alopecie, intitulé *Hairdex* (83). Ce questionnaire est composé de 48 items répartis en cinq domaines : symptômes, fonctionnement,

émotionnel, confiance en soi et stigmatisation. Les personnes répondent à chaque item *via* une échelle de fréquence en cinq points (allant de 1 « jamais » à 5 « toujours »). Cependant cet outil n'est validé qu'en langue allemande.

- *tertio*, bien qu'il ne s'agisse pas d'un outil mesurant spécifiquement l'impact de l'ACI, le module spécifique de qualité de vie des cancers du sein EORTC QLQ-BR45 comprend un item sur l'alopécie : « Avez-vous été dérangé par la chute des cheveux ? » (item 34) (88).

Résultats d'études : impact sur la qualité de vie et sur le vécu psychologique

Freites-Martinez *et al.* (6) ont étudié la qualité de vie (*via* une traduction en anglais du *Hairdex*) de patientes suivies pour un cancer du sein localisé et présentant soit une ACIp soit une AHI. Les plus mauvais scores étaient retrouvés pour la dimension émotionnelle suivie de la dimension de confiance en soi, avec un effet d'autant plus important que le grade de l'alopécie était élevé (selon la classification NCI-CTACE v4.0).

Le CADS a été utilisé dans l'étude de Cho *et al.* (79) afin d'interroger 168 patientes atteintes d'un cancer du sein localisé (53% en cours de traitement adjuvant, 47% après la fin de traitement). Ils ont ensuite classé les patientes en deux catégories : celles avec un haut niveau de souffrance psychologique causée par l'alopécie (score CADS ≥ 14) et celles avec un bas niveau de souffrance (score CADS < 14). La majorité des patientes (55,3%) reportaient un haut niveau de souffrance psychologique induite par l'alopécie. Ils ont ensuite essayé d'évaluer indirectement l'impact de l'alopécie sur la qualité de vie en utilisant le EORTC QLQ-C30 et le QLQ-BR23, ainsi que la dépression avec le questionnaire *Center for Epidemiological Studies Depression scale* (CES-D). Par rapport aux patientes qui rapportaient un faible niveau de souffrance psychologique, les patientes avec un haut niveau de détresse avaient une diminution statistiquement significative de l'ensemble des dimensions fonctionnelles du questionnaire EORTC QLQ-C30, de la dimension d'image corporelle du QLQ-BR23 ainsi qu'un risque plus élevé de dépression.

Kissane *et al.* (89) ont comparé les réponses à l'item 34 (« avez-vous été dérangé par la chute de cheveux ?») du questionnaire EORTC QLQ-BR23 chez 303 patientes atteintes d'un cancer du sein localisé et 200 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Les patientes avec un cancer du sein localisé répondent « assez » ou « beaucoup » dans 77% des cas, là où les patientes avec un cancer du sein métastatique répondent à ces deux mêmes modalités dans 38,6% des cas. Ainsi, les patientes avec un cancer du sein localisé semblent plus gênées par la chute de leurs cheveux que les patientes avec un cancer du sein métastatique.

L'impact de l'alopécie sur la qualité de vie peut être tel que certaines patientes hésitent à poursuivre leur parcours de soin. En effet Tierney *et al.* (90) rapportaient en 1992 que 8% des femmes avaient envisagé de refuser leur traitement compte tenu de l'éventuelle alopécie associée.

Schmidt *et al.* (91) ont mis en avant que ce n'est pas seulement la gravité de l'alopécie qui détermine la qualité de vie des patientes, mais qu'il est aussi nécessaire de prendre en considération leurs tendances à utiliser tel ou tel type de stratégie d'ajustement (*coping*). Outre l'utilisation des stratégies de *coping* centrées sur l'action, telles que le port de perruques ou foulards, certaines patientes décrivent une diminution des activités sociales impliquant des interactions avec d'autres personnes.

Aspects thérapeutiques

Prophylaxie

Le début de la prise en charge consistera en l'évaluation du statut capillaire, démarche à effectuer avant même l'initiation d'une thérapeutique potentiellement alopeciante. En effet, un état pathologique préexistant sera à risque de majorer l'alopécie, que ce soit par un mécanisme complémentaire ou en synergie avec l'agent antinéoplasique. Il faudra ainsi rechercher (au moins cliniquement) des signes orientant vers une carence vitamino-minérale (*e.g.* fer, vitamine D, zinc) ou vers une affection plus générale, qui pourra être endocrinienne (*e.g.* dysthyroïdie, AAG), auto-immune (*e.g.* lupus érythémateux systémique, sclérodermie, *alopecia areata*), psychiatrique (*e.g.* *effluvium* télogène, trichotillomanie) ou infectieuse (*e.g.* folliculite mycosique ou bactérienne). Il n'existe pas à proprement parler de bilan biologique « standard » recommandé. Néanmoins, face à une alopécie sans cause évidente, il conviendra de réaliser

le bilan biologique minimal suivant : NFS, TSH, vitamine D, bilan martial ± dosages hormonaux. Ainsi, la prise en charge des co-affections permettra de limiter l'alopecie à sa composante antinéoplasique.

L'approche prophylactique visant à limiter l'alopecie induite par une chimiothérapie est longtemps restée évasive, la perte capillaire étant considérée comme un « prix à payer » acceptable au vu de la gravité de la maladie cancéreuse, mais aussi comme un marqueur empirique d'efficacité chimiothérapeutique. Cependant, le nombre de patients guéris ou en rémission cancéreuse étant en constante augmentation, une plus grande considération des potentielles séquelles iatrogènes s'avère nécessaire. Avant de démarrer un traitement potentiellement alopeciant il sera donc important d'informer le patient et de déployer toute une panoplie de soins de supports (*cf. infra* « prises en charge complémentaires »).

Dans l'arsenal thérapeutique, le casque réfrigérant (avec ou sans association à des moufles et chaussettes réfrigérants afin de limiter les atteintes acrales et unguéales) a été utilisé durant plusieurs décennies de manière empirique. Cet outil a rapidement été considéré pertinent de par son aspect non-invasif et son faible coût, contre-balancés par une absence formelle de preuve d'efficacité et d'innocuité. Le principe du casque réfrigérant repose sur un refroidissement du scalp au cours de la perfusion d'une chimiothérapie afin de provoquer une vasoconstriction locale et donc une moindre exposition des follicules pilaires à l'agent de chimiothérapie. Cependant, la démocratisation de son utilisation a longtemps été freinée, notamment aux Etats-Unis d'Amérique, au vu du risque théorique de métastases cutanées du scalp mais aussi de la multiplicité des pratiques de soins (92). En effet, le fait que quelques cas historiques de métastases cutanées du scalp aient été rapportées a conduit à un principe de précaution initial (93) Deux techniques existent actuellement : des casques remplis de gel et maintenus au froid (qui nécessitent donc un changement régulier de casque au cours d'une même séance de chimiothérapie) ou des casques dits électriques, par circulation d'un liquide de refroidissement capillaire (technique automatisée et standardisée, mais plus onéreuse). Par ailleurs, le casque réfrigérant nécessite un protocole de gestion rigoureux par l'équipe soignante ainsi qu'une acceptabilité par le patient. Enfin, il est à noter que le casque réfrigérant est contre-indiqué en contexte de cancers à haut risque de métastases du cuir chevelu et son intérêt est limité aux chimiothérapies administrées par perfusion intraveineuse sur un laps de temps limité (94). Depuis l'avènement du casque au cours des années 1980, de nombreuses études visant à évaluer l'efficacité et la sécurité des casques réfrigérants ont été réalisées, principalement chez des patientes traitées pour un cancer du sein ; elles ont néanmoins fourni des données limitées par l'absence de réalisation d'essais cliniques randomisés et par la multiplicité des protocoles de chimiothérapies et de pratiques de soins (95). Ces limitations méthodologiques ont cependant été dépassées en 2017, avec la publication concomitante de deux essais cliniques prospectifs, montrant pour la première fois l'efficacité du casque réfrigérant chez des patientes traitées par chimiothérapie dans un contexte de cancer du sein. *Primo*, l'essai réalisé par Rugo et *al.* (96) consistait en une étude de cohorte prospective multicentrique réunissant des patientes traitées par chimiothérapie adjuvante à base de taxanes (*via* un protocole de docetaxel + cyclophosphamide pour 75% d'entre elles) dans un contexte de cancer du sein localisé (stades I/II). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer si l'utilisation d'un casque de refroidissement automatique (modèle *DigniCap*) était associée à une prévention de l'alopecie ainsi qu'à un retentissement sur la qualité de vie. Cette étude a réuni 106 *versus* 16 patientes (groupes casque réfrigérant *versus* absence d'intervention, respectivement), patientes qui ont bénéficié d'un suivi annuel pendant cinq ans. Les résultats principaux de l'étude ont été une perte de cheveux inférieure ou égale à 50% chez deux tiers des patientes du groupe casque (*versus* une perte systématiquement supérieure à 50% chez les patientes du groupe témoin), avec seulement un quart des patientes du groupe casque réfrigérant s'étant déclarées « physiquement moins attrayantes » (*versus* plus de la moitié des patientes du groupe témoin). *Secundo*, l'étude de Nianga et *al.* (97) a cherché à évaluer au moyen d'un essai clinique randomisé multicentrique l'efficacité du casque réfrigérant (modèle automatisé *PaxMan*) sur l'ACI. Ainsi, 186 patientes atteintes de cancer du sein localisé (stades I/II) et traitées par anthracyclines et/ou taxanes (en situation néoadjuvante ou adjuvante) ont été incluses dans l'étude (avec un ratio 2/1, soit 119 pour le groupe casque et 63 pour le groupe contrôle). Le critère de jugement principal de l'étude était la préservation du capital capillaire (*i.e.* alopecie ≤1 selon les critères CTCAE 4.0), évaluée en aveugle par un médecin, ceci après quatre cycles de chimiothérapie. Une préservation des cheveux a été retrouvée chez 50% (IC95% = 40,7-60,4%) des patientes du bras « casque » *versus* 0% (IC95% = 0-7,6%) des patientes du bras témoin. Depuis, de nombreuses études prospectives ont rajouté du crédit à l'utilisation du casque réfrigérant, que ce soient en termes d'efficacité, de sécurité et de satisfaction pour les patients. De plus, une méta-analyse ayant regroupé 24 études de patientes atteintes de cancer du sein (pour un total de 1959 patientes ayant utilisé un casque réfrigérant et 1 238 patientes ne l'ayant pas utilisé) a permis de donner du crédit concernant l'innocuité du casque réfrigérant : en effet, le taux d'incidence estimé de métastases du cuir chevelu est

de 0,61% (IC95% : 0,32-1,1%) lors de l'utilisation du casque contre 0,41% (IC95% : 0,13-0,94%) en son absence (*p-value* 0,43) (98). Par ailleurs, des méta-analyses ont montré l'efficacité absolue (99) et relative (100) de cette technique vis-à-vis d'autres disponibles sur la prévention de l'alopecie. Fait important, le casque réfrigérant constitue à l'heure actuelle le seul traitement validé en prophylaxie par la *Food and Drug Administration* des Etats-Unis d'Amérique (101) ; sous couvert d'une bonne disponibilité et d'une démocratisation de son utilisation, le casque réfrigérant pourrait donc constituer un outil de choix, efficace et sécurisé, pour la prévention de l'ACI induite par certains protocoles de chimiothérapie conventionnelle. En effet, il est nécessaire de rappeler, d'autant plus dans la dynamique actuelle du virage ambulatoire, que les chimiothérapies en perfusion longue ou en diffuseur ainsi que celles dispensées *per os* ne sont pas éligibles à l'utilisation du casque réfrigérant (102).

Thérapeutiques curatives actuelles

A ce jour aucun traitement curatif n'est indiqué dans les alopecies liées aux thérapies anticancéreuses ; cependant, plusieurs études ont démontré l'efficacité de certains traitements (tableau 6, reprenant aussi les mesures préventives) (20,26,103). Ces thérapies sont généralement déjà indiquées dans d'autres pathologies et ainsi utilisés hors autorisation de mise sur le marché. Les thérapeutiques spécifiques liées aux ICPI ne sont pas abordées ici.

Minoxidil

Le minoxidil topique est indiqué dans l'AAG (féminine ou masculine). Bien qu'autorisé depuis plus de 30 ans dans cette indication, son mécanisme d'action vis-à-vis du follicule pileux et de la repousse capillaire reste encore mal connu. Le minoxidil active l'ouverture des canaux potassiques ce qui induirait une vasodilatation. Récemment, Freitas-Martinez *et al.* (6) ont démontré l'efficacité du Minoxidil topique 5% sur l'AHI. Parmi 46 patientes souffrant d'AHI et traitées avec du Minoxidil, 80% ont montré une amélioration (modérée à significative) de leur alopecie en trois à six mois. Dans un contexte d'ACI, le Minoxidil topique 2% a également montré son efficacité dans l'amélioration de la repousse capillaire après l'arrêt de la chimiothérapie. En effet, Duvic *et al.* ont montré que le Minoxidil permettait de réduire la durée de l'alopecie de 137 jours (placebo) à 87 jours ; néanmoins, cette étude n'a pas montré d'effet préventif sur l'ACI (104). Philips *et al.* ont récemment montré que le Minoxidil topique 5% induirait une repousse de cheveux chez des patients souffrant d'ARI permanente : parmi 34 sujets traités par Minoxidil 5%, 12% ont montré une réponse complète, 38% une réponse partielle, 27% une stabilisation et 3% des sujets ont vu une progression de l'alopecie (5).

Spirolactone

La spironolactone par son effet anti-androgénique est fréquemment prescrite aux Etats-Unis d'Amérique en hors-AMM dans le traitement de l'AAG féminine lorsqu'elle s'accompagne de signes d'hyper-androgénie (*e.g.* hirsutisme, acné). L'AGA et l'AHI partageant la même physiopathologie, la spironolactone représente ainsi une alternative thérapeutique au traitement de l'AHI. De plus, une étude récente a montré que la spironolactone n'augmentait pas significativement le taux sanguin d'estradiol, de testostérone ou de progestérone, n'induisait pas d'interaction avec l'hormonothérapie et n'augmentait pas le risque de cancer du sein (105). Notons cependant que la spironolactone (tout comme le minoxidil) n'est pas dénuée d'effets secondaires et que son utilisation nécessite donc un dialogue préalable entre oncologue et patient.

Bimatoprost

Le Bimatoprost est un analogue synthétique de prostaglandine (prostamide F2 α), indiqué sous forme de collyre dans le traitement du glaucome chronique à angle ouvert ou de l'hypertonie intra-oculaire. Depuis 2008, il est aussi indiqué aux Etats-Unis d'Amérique dans le traitement de l'hypotrichose ciliaire. Dans le prolongement de cette indication, il est souvent prescrit dans le cadre de pelade. Son mécanisme d'action sur le follicule pileux reste peu connu, une augmentation de la durée de la phase anagène ayant été proposé. Plusieurs études cliniques contrôlées ont montré l'efficacité du bimatoprost gel 0,03% dans le traitement de l'hypotrichose ciliaire induite par la chimiothérapie, rapportant (en comparaison aux patientes traitées par placebo) une repousse plus rapide, une augmentation de la densité, du diamètre et de la pigmentation des cils traités (106).

Intervention chirurgicale

L'autogreffe de cheveux consiste à prélever des follicules d'une zone donneuse, généralement au niveau occipital, puis à les transplanter dans le derme d'une zone receveuse afin d'augmenter la densité capillaire.

L'intervention se déroule en ambulatoire et reste peu douloureuse. Elle permet d'implanter 1 000 à 2 000 cheveux par séance. La greffe de cheveux est possible si la densité folliculaire de la zone donneuse est suffisante. Initialement, ce traitement chirurgical a été développé pour le traitement de l'AAG. En se basant sur le postulat que l'AHI induit une forme d'AGA artificielle, la greffe de cheveux pourrait être un traitement pertinent de l'AHI. Cette hypothèse a récemment été confirmée par Bouhanna *et al.*, qui ont montré l'efficacité de la greffe de cheveux chez des femmes atteintes d'AHI. Une seule session a suffi pour récupérer une chevelure satisfaite chez 70 % des patientes. De plus, le suivi à trois ans a confirmé la persistance de l'efficacité de la greffe ainsi que sa sécurité (107). Dans le cadre de l'ACIp, la greffe de cheveux peut aussi être indiquée sous condition que l'alopecie soit stable et que la zone donneuse soit suffisamment dense. De même, dans le cadre de l'ARIp, la greffe de cheveux est tout à fait indiquée sous condition que la zone donneuse soit suffisante pour couvrir l'intégralité de la lésion. Enfin, l'expansion cutanée est une technique chirurgicale s'avérant pertinente pour l'ARIp et l'ACIp. Elle consiste en la mise en place au niveau du tissu sous-cutané de prothèses d'expansion qui vont être remplies de manière hebdomadaire à l'aide de sérum physiologique par l'intermédiaire d'une valve. En quelques semaines, la distension cutanée obtenue est suffisante pour permettre de couvrir la perte de substance après retrait des prothèses et chirurgie plastique (108).

Prises en charge complémentaires

Les prothèses capillaires et turbans constituent un des piliers actuels de la prise en charge palliative de l'alopecie, dorénavant renforcé *via* une prise en charge intégrale par la Sécurité Sociale ; plusieurs modèles existent, faisant appel à différentes technologies de confection capillaire.

Par-delà l'approche médicale *stricto sensu*, il convient de rappeler l'essentialité des soins de support en oncologie, au travers d'une approche précoce et pluridisciplinaire. Concernant la modification de perception de l'image du soi induite par l'alopecie, il pourra être pertinent de conseiller au patient de se couper les cheveux précocement. Pour ce qui est du retentissement psychosocial de l'alopecie, l'orientation vers des associations de patients et un accompagnement psychologique pourront de même être proposés selon les situations.

L'aspect esthétique pouvant avoir un rôle majeur dans l'amélioration de la qualité de vie, il est donc important d'adresser ces patients à des infirmiers, socio-esthéticiens ou encore coiffeurs spécialisés dans la prise en charge esthétique de ces singulières alopecies. Ces derniers pourront proposer différentes techniques de camouflage telles que les prothèses capillaires, la dermopigmentation ou encore l'utilisation de poudre de kératine. La dermopigmentation capillaire consiste en un tatouage de micro-points ou micro-traits sur le cuir chevelu à l'aide des pigments implantés dans le derme. Cette technique permet de donner l'illusion d'une augmentation de la densité capillaire. Elle est efficace pour le camouflage d'une alopecie ou d'une cicatrice. Elle peut être une alternative à la greffe capillaire ou être utilisée en complément de celle-ci pour combler les espaces entre les greffons ou masquer la zone donneuse. Le traitement nécessite en moyenne deux à trois séances pour un résultat optimal ; le pigment biorésorbable garantit un résultat semi-permanent qui peut durer deux à cinq ans. Enfin, le principe de la poudre de kératine est basé sur de la kératine naturelle se fixant aux cheveux restants *via* un phénomène d'électricité statique et permettant un gain de qualité capillaire temporaire.

Perspectives thérapeutiques

Diverses études précliniques et cliniques relatent l'efficacité de la cyclosporine, de l'AS101, d'anticorps monoclonaux pour neutraliser l'activité de la doxorubicine, de vasoconstricteurs topiques (*e.g.* épinéphrine), d'antioxydants (*e.g.* N-acétylcystéine), d'inhibiteurs de la multiplication des cellules du follicules par le calcitriol, de prostaglandines type PGE2 ou encore d'inhibiteurs d'apoptose (109–113). Néanmoins, la transposition à grande échelle chez l'Homme n'a pas permis à l'heure actuelle de mettre en évidence une efficacité cliniquement significative. La base de données *Clinicaltrials.gov* référence 21 études cliniques portant sur le traitement de différentes formes d'alopecies liées aux thérapies anticancéreuses (114). Pour l'ACI, les études concernent les casques réfrigérants (n=13), un médicament botanique (CG428) (n=1), le Bimatoprost (n=1), le calcitriol (n=1) et les lumières LED (n=1). Une étude évalue l'effet de la norépinephrine dans l'ARI. Une étude est en cours dans l'évaluation de l'effet du plasma riche en plaquettes dans l'AHI et l'ACIp. Enfin, deux études évaluent l'effet d'un médicament botanique (CG428) dans la ACIp. Outre le développement de nouvelles entités synthétiques, la thérapie du futur pourrait consister en une thérapie cellulaire où en la néogenèse *in vitro* de follicules pileux à partir de cellules autologues (115,116).

Bibliographie

1. Blume-Peytavi U, editor. Hair growth and disorders. Berlin: Springer; 2008. voir en particulier les pages : 11-13, 261 et 265.
2. Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, Bulfone-Paus S, Paus R. Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2020 Aug;29(8):703–25.
3. Kanti V, Nuwayhid R, Lindner J, Hillmann K, Bangemann N, Kleine-Tebbe A, et al. Evaluation of trichodynia (hair pain) during chemotherapy or tamoxifen treatment in breast cancer patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016 Jan;30(1):112–8.
4. Kang D, Kim I-R, Im YH, Park YH, Ahn JS, Lee JE, et al. Quantitative changes in skin composition parameters due to chemotherapy in breast cancer patients: a cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Aug;152(3):675–82.
5. Phillips GS, Freret ME, Friedman DN, Trelles S, Kukoyi O, Freitas-Martinez A, et al. Assessment and Treatment Outcomes of Persistent Radiation-Induced Alopecia in Patients With Cancer. *JAMA Dermatol*. 2020 Sep 1;156(9):963.
6. Freitas-Martinez A, Shapiro J, Chan D, Fournier M, Modi S, Gajria D, et al. Endocrine Therapy-Induced Alopecia in Patients With Breast Cancer. *JAMA Dermatol*. 2018 01;154(6):670–5.
7. InfoCancer, ARCAGY-GINECO, traitements, soins de support, la perte des cheveux, alopecie, alopecie chimio-induite, alopecie radio-induite, effets secondaires [Internet]. [Internet]. [cited 2020 Nov 29]. Available from: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/les-soins-de-support/la-perte-des-cheveux.html/>
8. Saggari V, Wu S, Dickler MN, Lacouture ME. Alopecia With Endocrine Therapies in Patients With Cancer. *The Oncologist*. 2013 Oct;18(10):1126–34.
9. Pirmez R, Piñero-Maceira J, Sodr e CT. Exclamation marks and other trichoscopic signs of chemotherapy-induced alopecia. *Australas J Dermatol*. 2013;54(2):129–32.
10. P. Humbert, F. Fanian, H.I. Maibach, P. Agache. Agache’s measuring the skin: non-invasive investigations, physiology, normal constants - pp. 801–12 - Guichard A. and Fanian F. Hair Trichogram. Cham: Springer; 2016.
11. Olsen EA. Chemotherapy-Induced Alopecia: Overview and Methodology for Characterizing Hair Changes and Regrowth. In: Olver IN, editor. *The MASCC Textbook of Cancer Supportive Care and Survivorship* [Internet]. Springer US; 2010 [cited 2017 Jun 16]. p. 381–6. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4419-1225-1_36
12. Freitas-Martinez A, Chan D, Sibaud V, Shapiro J, Fabbrocini G, Tosti A, et al. Assessment of Quality of Life and Treatment Outcomes of Patients With Persistent Postchemotherapy Alopecia. *JAMA Dermatol*. 2019 01;155(6):724–8.
13. Paus R, Haslam IS, Sharov AA, Botchkarev VA. Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss. *Lancet Oncol*. 2013 Feb;14(2):e50-59.
14. Botchkarev VA. Molecular mechanisms of chemotherapy-induced hair loss. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2003 Jun;8(1):72–5.
15. Botchkarev VA, Komarova EA, Siebenhaar F, Botchkareva NV, Komarov PG, Maurer M, et al. p53 is essential for chemotherapy-induced hair loss. *Cancer Res*. 2000 Sep 15;60(18):5002–6.
16. Tr ueb RM. Chemotherapy-Induced Anagen Effluvium: Diffuse or Patterned? *Dermatology*. 2007;215(1):1–2.
17. Saleh D, Nassereddin A, Cook C. Anagen Effluvium. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Sep 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482293/>
18. Rzepecki AK, Cheng H, McLellan BN. Cutaneous toxicity as a predictive biomarker for clinical outcome in patients receiving anticancer therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Sep;79(3):545–55.
19. Chung S, Low S-K, Zembutsu H, Takahashi A, Kubo M, Sasa M, et al. A genome-wide association study of chemotherapy-induced alopecia in breast cancer patients. *Breast Cancer Res BCR*. 2013;15(5):R81.

20. Freites-Martinez A, Shapiro J, Goldfarb S, Nangia J, Jimenez JJ, Paus R, et al. Hair disorders in patients with cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May 1;80(5):1179–96.
21. Tallon B, Blanchard E, Goldberg LJ. Permanent chemotherapy-induced alopecia: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Aug;63(2):333–6.
22. Baker BW, Wilson CL, Davis AL, Spearing RL, Hart DN, Heaton DC, et al. Busulphan/cyclophosphamide conditioning for bone marrow transplantation may lead to failure of hair regrowth. *Bone Marrow Transplant*. 1991 Jan;7(1):43–7.
23. Tran D, Sinclair RD, Schwarzer AP, Chow CW. Permanent alopecia following chemotherapy and bone marrow transplantation. *Australas J Dermatol*. 2000 May;41(2):106–8.
24. Prevezas C, Matard B, Pinquier L, Reygagne P. Irreversible and severe alopecia following docetaxel or paclitaxel cytotoxic therapy for breast cancer. *Br J Dermatol*. 2009 Apr;160(4):883–5.
25. Stoehr JR, Kosche C, Choi JN. Permanent chemotherapy-induced alopecia: awareness and attitudes among health care providers. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2020 Jun;28(6):2887–90.
26. Freites-Martinez A, Shapiro J, van den Hurk C, Goldfarb S, Jimenez JJ, Rossi AM, et al. Hair disorders in cancer survivors. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May;80(5):1199–213.
27. Kang D, Kim I-R, Choi E-K, Im YH, Park YH, Ahn JS, et al. Permanent Chemotherapy-Induced Alopecia in Patients with Breast Cancer: A 3-Year Prospective Cohort Study. *The Oncologist*. 2019 Mar;24(3):414–20.
28. Kluger N, Jacot W, Frouin E, Rigau V, Poujol S, Dereure O, et al. Permanent scalp alopecia related to breast cancer chemotherapy by sequential fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) and docetaxel: a prospective study of 20 patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012 Nov;23(11):2879–84.
29. Bresters D, Wanders DCM, Louwerens M, Ball LM, Fiocco M, van Doorn R. Permanent diffuse alopecia after haematopoietic stem cell transplantation in childhood. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Jul;52(7):984–8.
30. Choi M, Kim MS, Park SY, Park GH, Jo SJ, Cho KH, et al. Clinical characteristics of chemotherapy-induced alopecia in childhood. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Mar;70(3):499–505.
31. Núñez-Torres R, Martín M, García-Sáenz JÁ, Rodrigo-Faus M, del Monte-Millán M, Tejera-Pérez H, et al. Association Between ABCB1 Genetic Variants and Persistent Chemotherapy-Induced Alopecia in Women With Breast Cancer. *JAMA Dermatol*. 2020 Sep 1;156(9):987–91.
32. Yano K, Brown LF, Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *J Clin Invest*. 2001 Feb;107(4):409–17.
33. Hansen LA, Alexander N, Hogan ME, Sundberg JP, Dlugosz A, Threadgill DW, et al. Genetically null mice reveal a central role for epidermal growth factor receptor in the differentiation of the hair follicle and normal hair development. *Am J Pathol*. 1997 Jun;150(6):1959–75.
34. Rittié L, Stoll SW, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ. Hedgehog signaling maintains hair follicle stem cell phenotype in young and aged human skin. *Aging Cell*. 2009;8(6):738–51.
35. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Cherpelis BS. Advances in the management of cutaneous toxicities of targeted therapies. *Semin Oncol*. 2012 Apr;39(2):227–40.
36. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Nov;19(Suppl 1):31–9.
37. Belum VR, Marulanda K, Ensslin C, Gorcey L, Parikh T, Wu S, et al. Alopecia in patients treated with molecularly targeted anticancer therapies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Dec;26(12):2496–502.
38. Chanprapaph K, Vachiramon V, Rattanakaemakorn P. Epidermal growth factor receptor inhibitors: a review of cutaneous adverse events and management. *Dermatol Res Pract*. 2014;2014:734249.
39. Peng C, Jie-Xin L. The incidence and risk of cutaneous toxicities associated with dabrafenib in melanoma patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*. 2020 Sep 3;
40. Piraccini BM, Patrizi A, Fanti PA, Starace M, Bruni F, Melotti B, et al. RASopathia alopecia: Hair changes associated with vemurafenib therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Apr;72(4):738–41.

41. Xie P, Lefrançois P. Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Dec;79(6):1089-1100.e17.
42. Alkeraye S, Maire C, Desmedt E, Templier C, Mortier L. Persistent alopecia induced by vismodegib. *Br J Dermatol*. 2015 Jun;172(6):1671-2.
43. Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, von Mehren M, Jovanovic BD, Brockstein BE, et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Jan;24(1):257-63.
44. Mir-Bonafé JF, Saceda-Corralo D, Vañó-Galván S. Adverse Hair Reactions to New Targeted Therapies for Cancer. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed*. 2019 Apr;110(3):182-92.
45. Gallicchio L, Calhoun C, Helzlsouer KJ. Aromatase inhibitor therapy and hair loss among breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Nov;142(2):435-43.
46. Puglisi F, Aprile G, Sobrero A. Tamoxifen-induced total alopecia. *Ann Intern Med*. 2001 Jun 19;134(12):1154-5.
47. Moscetti L, Agnese Fabbri M, Sperduti I, Fabrizio N, Frittelli P, Massari A, et al. Adjuvant aromatase inhibitor therapy in early breast cancer: what factors lead patients to discontinue treatment? *Tumori*. 2015 Oct;101(5):469-73.
48. Lasheen S, Shohdy KS, Kassem L, Abdel-Rahman O. Fatigue, alopecia and stomatitis among patients with breast cancer receiving cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017 Sep 2;17(9):851-6.
49. Sonke GS, Hart LL, Campone M, Erdkamp F, Janni W, Verma S, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(3):659-69.
50. Halperin EC. *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
51. Lawenda BD, Gagne HM, Gierga DP, Niemierko A, Wong WM, Tarbell NJ, et al. Permanent alopecia after cranial irradiation: Dose-response relationship. *Int J Radiat Oncol*. 2004 Nov;60(3):879-87.
52. Min CH, Paganetti H, Winey BA, Adams J, MacDonald SM, Tarbell NJ, et al. Evaluation of permanent alopecia in pediatric medulloblastoma patients treated with proton radiation. *Radiat Oncol*. 2014 Dec;9(1):220.
53. Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Sep;16(9):563-80.
54. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin*. 2020 Mar;70(2):86-104.
55. Zarbo A, Belum VR, Sibaud V, Oudard S, Postow MA, Hsieh JJ, et al. Immune-related alopecia (areata and universalis) in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Br J Dermatol*. 2017 Jun;176(6):1649-52.
56. Almutairi AR, McBride A, Slack M, Erstad BL, Abraham I. Potential Immune-Related Adverse Events Associated With Monotherapy and Combination Therapy of Ipilimumab, Nivolumab, and Pembrolizumab for Advanced Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020;10:91.
57. Lakhmiri M, Cavelier-Balloy B, Lacoste C, Cassius C, Baroudjian B, Delyon J, et al. Nivolumab-induced alopecia areata: A reversible factor of good prognosis? *JAAD Case Rep*. 2018 Sep;4(8):761-5.
58. Galli G, Proto C, Cossa M, Valeri B, Sdao S, Signorelli D, et al. Unusual skin toxicity associated with sustained disease response induced by nivolumab in a patient with non-small cell lung cancer. *Tumori*. 2019 Dec;105(6):NP57-62.
59. Antoury L, Maloney NJ, Bach DQ, Goh C, Cheng K. Alopecia areata as an immune-related adverse event of immune checkpoint inhibitors: A review. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e14171.
60. Rivera N, Boada A, Bielsa MI, Fernández-Figueras MT, Carcereny E, Moran MT, et al. Hair Repigmentation During Immunotherapy Treatment With an Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Agent for Lung Cancer. *JAMA Dermatol*. 2017 Nov 1;153(11):1162-5.

61. Dasanu CA, Lippman SM, Plaxe SC. Persistently curly hair phenotype with the use of nivolumab for squamous cell lung cancer. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 2017 Dec;23(8):638–40.
62. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2019 Jun 6;
63. Michot J-M, Lappara A, Le Pavec J, Simonaggio A, Collins M, De Martin E, et al. The 2016-2019 ImmunoTOX assessment board report of collaborative management of immune-related adverse events, an observational clinical study. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2020 May;130:39–50.
64. Cugnet Anceau C, Abeillon J, Maillet D, Borson-Chazot F, Disse E. [Thyroid dysfunctions secondary to cancer immunotherapy]. *Bull Cancer (Paris)*. 2020 Feb;107(2):262–71.
65. Sibaud V. Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Jun;19(3):345–61.
66. Malviya N, Tattersall IW, Leventhal J, Alloo A. Cutaneous immune-related adverse events to checkpoint inhibitors. *Clin Dermatol*. 2020 Dec;38(6):660–78.
67. Chen C-B, Wu M-Y, Ng CY, Lu C-W, Wu J, Kao P-H, et al. Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1259–73.
68. El Jammal T, Pavic M, Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Sève P. Sarcoidosis and Cancer: A Complex Relationship. *Front Med*. 2020;7:594118.
69. Ravi V, Maloney NJ, Worswick S. Neutrophilic dermatoses as adverse effects of checkpoint inhibitors: A review. *Dermatol Ther*. 2019 Sep;32(5):e13074.
70. Senesse P, Bachmann P, Bensadoun RJ, Besnard I, Bourdel-Marchasson I, Bouteloup C, et al. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : textes courts. *Nutr Clin Métabolisme*. 2012 Dec;26(4):151–8.
71. Guo EL, Katta R. Diet and hair loss: effects of nutrient deficiency and supplement use. *Dermatol Pract Concept*. 2017 Jan 31;1–10.
72. Kim J-H, Kim M-J, Sim W-Y, Lew B-L. Alopecia Neoplastica due to Gastric Adenocarcinoma Metastasis to the Scalp, Presenting as Alopecia: A Case Report and Literature Review. *Ann Dermatol*. 2014 Oct;26(5):624–7.
73. Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Jan;22(1):19–26.
74. Álvarez Otero J, Fernández Fernández F, de la Fuente Aguado J. Alopecia areata as a paraneoplastic syndrome of gastric cancer. *Rev Esp Enfermedades Dig [Internet]*. 2016 [cited 2020 Sep 21];109. Available from: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=683767744234-413277196169>
75. Antoniou E, Paraskeva P, Smyrnis A, Konstantopoulos K. Alopecia: a common paraneoplastic manifestation of cholangiocarcinoma in humans and animals. *Case Rep*. 2012 Jun 15;2012(jun15 1):bcr2012006217–bcr2012006217.
76. Qiao J, Zhou G, Ding Y, Zhu D, Fang H. Multiple paraneoplastic syndromes: Myasthenia gravis, vitiligo, alopecia areata, and oral lichen planus associated with thymoma. *J Neurol Sci*. 2011 Sep;308(1–2):177–9.
77. Räßler F, Goetze S, Elsner P. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) - a systematic review on risk factors, diagnosis, prognosis and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Jul;31(7):1119–36.
78. Čeović R, Desnica L, Pulanić D, Serventi Seiwert R, Ilić I, Grce M, et al. High frequency of cutaneous manifestations including vitiligo and alopecia areata in a prospective cohort of patients with chronic graft-vs-host disease. *Croat Med J*. 2016 Jun 30;57(3):229–38.
79. Cho J, Choi EK, Kim IR, Im YH, Park YH, Lee S, et al. Development and validation of Chemotherapy-induced Alopecia Distress Scale (CADS) for breast cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014 Feb;25(2):346–51.
80. Duric VM, Fallowfield LJ, Saunders C, Houghton J, Coates AS, Stockler MR. Patients' preferences for adjuvant endocrine therapy in early breast cancer: what makes it worthwhile? *Br J Cancer*. 2005 Dec 12;93(12):1319–23.
81. Macquart-Moulin G, Viens P, Palangié T, Bouscary ML, Delozier T, Roché H, et al. High-dose sequential chemotherapy with recombinant granulocyte colony-stimulating factor and repeated stem-cell support for

inflammatory breast cancer patients: does impact on quality of life jeopardize feasibility and acceptability of treatment? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Feb;18(4):754–64.

82. Carelle N, Piotto E, Bellanger A, Germanaud J, Thuillier A, Khayat D. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy. *Cancer*. 2002 Jul 1;95(1):155–63.
83. Lindley C, McCune JS, Thomason TE, Lauder D, Sauls A, Adkins S, et al. Perception of chemotherapy side effects cancer versus noncancer patients. *Cancer Pract*. 1999 Apr;7(2):59–65.
84. Mulders M, Vingerhoets A, Breed W. The impact of cancer and chemotherapy: perceptual similarities and differences between cancer patients, nurses and physicians. *Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc*. 2008 Apr;12(2):97–102.
85. Hunt N, McHALE S. Reported experiences of persons with alopecia areata. *J Loss Trauma*. 2004 Dec 16;10(1):33–50.
86. Hunt N, McHale S. The psychological impact of alopecia. *BMJ*. 2005 Oct 22;331(7522):951–3.
87. Fischer TW, Schmidt S, Strauss B, Elsner P. [Hairdex: a tool for evaluation of disease-specific quality of life in patients with hair diseases]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb*. 2001 Mar;52(3):219–27.
88. Bjelic-Radicic V, Cardoso F, Cameron D, Brain E, Kuljanic K, da Costa RA, et al. An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: EORTC QLQ-BR45. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020;31(2):283–8.
89. Kissane DW, Grabsch B, Love A, Clarke DM, Bloch S, Smith GC. Psychiatric disorder in women with early stage and advanced breast cancer: a comparative analysis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2004 May;38(5):320–6.
90. Tierney AJ, Taylor J, Closs SJ. Knowledge, expectations and experiences of patients receiving chemotherapy for breast cancer. *Scand J Caring Sci*. 1992;6(2):75–80.
91. Schmidt S, Fischer TW, Chren MM, Strauss BM, Elsner P. Strategies of coping and quality of life in women with alopecia. *Br J Dermatol*. 2001 May;144(5):1038–43.
92. Betticher DC, Delmore G, Breitenstein U, Anchisi S, Zimmerli-Schwab B, Müller A, et al. Efficacy and tolerability of two scalp cooling systems for the prevention of alopecia associated with docetaxel treatment. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2013 Sep;21(9):2565–73.
93. Lemieux J, Desbiens C, Hogue J-C. Breast cancer scalp metastasis as first metastatic site after scalp cooling: two cases of occurrence after 7- and 9-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Jul;128(2):563–6.
94. Breed WP, van den Hurk CJ, Peerbooms M. Presentation, impact and prevention of chemotherapy-induced hair loss: scalp cooling potentials and limitations. *Expert Rev Dermatol*. 2011 Feb;6(1):109–25.
95. Ross M, Fischer-Carlidge E. Scalp Cooling: A Literature Review of Efficacy, Safety, and Tolerability for Chemotherapy-Induced Alopecia. *Clin J Oncol Nurs*. 2017 Apr 1;21(2):226–33.
96. Rugo HS, Klein P, Melin SA, Hurvitz SA, Melisko ME, Moore A, et al. Association Between Use of a Scalp Cooling Device and Alopecia After Chemotherapy for Breast Cancer. *JAMA*. 2017 Feb 14;317(6):606.
97. Nangia J, Wang T, Osborne C, Niravath P, Otte K, Papish S, et al. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 14;317(6):596–605.
98. Rugo HS, Melin SA, Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jun;163(2):199–205.
99. Rugo HS, Voigt J. Scalp Hypothermia for Preventing Alopecia During Chemotherapy. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(1):19–28.
100. Zhou T, Han S, Zhu Z, Hu Y, Xing W. Interventions for Preventing Chemotherapy-Induced Alopecia: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cancer Nurs*. 2020 Sep 25;
101. Food and Drug Administration, HHS. Medical Devices; General and Plastic Surgery Devices; Classification of the Scalp Cooling System To Reduce the Likelihood of Chemotherapy-Induced Alopecia. Final order. *Fed Regist*. 2016 Feb 12;81(29):7452–4.

102. Silva G de B, Ciccolini K, Donati A, Hurk C van den. Scalp cooling to prevent chemotherapy-induced alopecia. *An Bras Dermatol*. 2020 Oct;95(5):631–7.
103. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, van den Hurk C, Fernández-Peñas P, Santini D, et al. Prevention and Management of Dermatological Toxicities Related to Anticancer Agents: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol*. 2020 Nov;S0923753420431576.
104. Duvic M, Lemak NA, Valero V, Hymes SR, Farmer KL, Hortobagyi GN, et al. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Jul;35(1):74–8.
105. Rozner RN, Freitas-Martinez A, Shapiro J, Geer EB, Goldfarb S, Lacouture M. Safety of 5 α -reductase inhibitors and spironolactone in breast cancer patients receiving endocrine therapies. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Feb;174(1):15–26.
106. Barrón-Hernández YL, Tosti A. Bimatoprost for the treatment of eyelash, eyebrow and scalp alopecia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017 Apr;26(4):515–22.
107. Bouhanna P, Larif M, Guichard A. Hair Transplantation in Endocrine Therapy–Induced Alopecia. *Dermatol Surg* [Internet]. 2020 Jun 23 [cited 2020 Nov 29]; Publish Ahead of Print. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/DSS.0000000000002459>
108. Rannan-Eliya YF, Rannan-Eliya S, Graham K, Pizer B, McDowell HP. Surgical interventions for the treatment of radiation-induced alopecia in pediatric practice. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Oct 15;49(5):731–6.
109. Dunnill CJ, Al-Tameemi W, Collett A, Haslam IS, Georgopoulos NT. A Clinical and Biological Guide for Understanding Chemotherapy-Induced Alopecia and Its Prevention. *The Oncologist*. 2018;23(1):84–96.
110. Soref CM, Fahl WE. A new strategy to prevent chemotherapy and radiotherapy-induced alopecia using topically applied vasoconstrictor. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2015 Jan 1;136(1):195–203.
111. Hanson WR, Pelka AE, Nelson AK, Malkinson FD. Subcutaneous or topical administration of 16,16 dimethyl prostaglandin E2 protects from radiation-induced alopecia in mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(2):333–7.
112. Baltalarli B, Bir F, Demirkan N, Abban G. The preventive effect of vitamin D3 on radiation-induced hair toxicity in a rat model. *Life Sci*. 2006 Feb 28;78(14):1646–51.
113. Rubio-Gonzalez B, Juhász M, Fortman J, Mesinkovska NA. Pathogenesis and treatment options for chemotherapy-induced alopecia: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2018 Dec;57(12):1417–24.
114. Recherche effectuée le 26/11/2020 sur la base de données Clinicaltrials.gov en employant les mots clés “cancer alopecia” [Internet]. [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/search>
115. Wang X, Wang X, Liu J, Cai T, Guo L, Wang S, et al. Hair Follicle and Sebaceous Gland De Novo Regeneration With Cultured Epidermal Stem Cells and Skin-Derived Precursors: Hair Follicle Regeneration by Cultured Stem Cells. *STEM CELLS Transl Med*. 2016 Dec;5(12):1695–706.
116. Castro AR, Logarinho E. Tissue engineering strategies for human hair follicle regeneration: How far from a hairy goal? *STEM CELLS Transl Med*. 2020 Mar;9(3):342–50.

Tableau 1 : Principales caractéristiques des atteintes capillaires en fonction des thérapies anticancéreuses utilisées

Type de traitement	Topographie clinique	Mécanisme(s) incriminé(s)	Délai d'apparition	Réversibilité	Fréquence (%)
Chimiothérapies (références 20 et 26)	<ul style="list-style-type: none"> • Diffuse • +/- totale 	<ul style="list-style-type: none"> • Blocage de la division cellulaire et apoptose • Destruction du follicule (+/- réversible) 	En moyenne : à partir de la seconde cure	<ul style="list-style-type: none"> • En moyenne : 3-6 mois post-traitement • Irréversible avec certains schémas thérapeutiques 	≈ 65 [<10-100] (très variable selon le type de protocole)
Hormonothérapies (références 6, 8 et 46)	<ul style="list-style-type: none"> • Eclaircissement capillaire diffus • Recul de la ligne fronto-temporale 	Miniaturisation du follicule	<ul style="list-style-type: none"> • Très variable [1-91 mois] • En moyenne : 17 mois post-début du traitement 	Non systématique (notamment si alopecie post-ménopause associée)	≈ 5 [0-25]
Thérapies ciblées (références 20, 36 et 37)	Très variable selon la cible	Miniaturisation du follicule (avec ou sans destruction)	Très variable selon la molécule utilisée	<ul style="list-style-type: none"> • Possible (même en cours de traitement) • Parfois irréversible (<i>e.g.</i> vismodegib) 	≈ 15 [2-60]
Radiothérapie < 43 Gy (références 20 et 51)	Selon champ d'irradiation	Destruction du follicule	En moyenne : 1-3 semaines post-irradiation	En moyenne : 2-4 mois post-irradiation	≈ 75-100
Rayons ≥ 43 Gy (références 20 et 51)	Selon champ d'irradiation	Destruction du follicule	100 semaines	Non (cicatrice à type de brûlure)	≈ 75-100
Immunothérapies (référence 55)	Variable	<ul style="list-style-type: none"> • Blocage du cycle • Dysimmunité 	Variable	Variable	≈ 1-2

Tableau 2 : Comparaison des échelles de cotation SALT score de Olsen et CTCAE v 5.0 pour évaluer la sévérité de l'alopecie chimio-induite (adapté de la référence 11)

Aspect clinique	Pas d'alopecie	Alopecie légère	Alopecie modérée		Alopecie sévère		Alopecie totale
<i>SALT score</i> - perte de cheveux (%)	0	1-24	25-49	50-74%	75-95	96-99	100
Grades Olsen	0	1	2	3	4a	4b	5
Grades CTCAE v5.0	0	1		2			

Tableau 3 : Principales molécules de chimiothérapie inductrices d'alopecie (adapté des références 20 et 26)

Molécules (classe)	Fréquence tous grades (%)
Daunorubicine, doxorubicine, epirubicine (IT2)	80-100
Docetaxel, paclitaxel (taxanes)	
Cyclophosphamide haute dose (AA)	
Etoposide (IT2)	40-60
Idarubicine (IT2)	
Irinotecan (IT1)	
Topotecan en intraveineux (IT1)	10 à 30
Vinblastine, vincristine, vinorelbine (AP)	
Méthotrexate (AM)	
Bléomycine (AC)	
5-Fluoro-uracile, gemcitabine (AM)	< 10
Carboplatine, cisplatine, oxaliplatine (SP)	
Capecitabine (AM)	

Nota bene : les fréquences sont données pour les monothérapies, et peuvent être susceptibles de varier selon le protocole de chimiothérapie (avec une majoration en cas de polychimiothérapie) ; IT2 = inhibiteur de topoisomérase de type 2 ; AA = agent alkylant ; IT1 = inhibiteur de topoisomérase de type 1 ; AP = alcaloïde de la pervenche ; AM = antimétabolite ; AC = antibiotique cytotatique ; SP = sels de platine.

Tableau 4 : Principales molécules de thérapie ciblée inductrices d'alopecie (adapté des références 20, 36 et 37)

Molécule (classe)	Fréquence estimée tous grades (en %)
Vismodegib (i-SMO)	60
Sorafenib (i-Mul)	30
Vemurafenib (i-BRAF)	25
Regorafenib (i-Mul)	25
Dabrafenib (i-BRAF)	20
Cabozantinib (i-VEGFR)	15
Nilotinib (i-BCR-ABL)	15
Brentuximab (anti-CD30)	15
Trametinib (i-MEK)	5-15
Afatinib (i-EGFR)	
Pazopanib (i-VEGFR)	
Bevacizumab (anti-VEGF)	
Cetuximab (anti-EGFR)	
Erlotinib (i-EGFR)	
Dasatinib (i-BCR-ABL)	
Crizotinib (i-ALK)	
Imatinib (i-BCR-ABL)	
Sunitinib (i-VEGFR)	
Axitinib (i-VEGFR)	
Temsirolimus (i-mTOR)	
Everolimus (i-mTOR)	
Alemtuzumab (anti-CD52)	
Ado-trastuzumab emtansine (anti-HER2)	
Bortezomib (i-protéasome)	
Vandetanib (i-VEGFR/iEGFR)	
Bosutinib (i-BCR-ABL)	
Ponatinib (i-BCR-ABL)	
Panitumumab (anti-EGFR)	
Trastuzumab (anti-HER2)	
Carfilzomib (i-protéasome)	
Ibrutinib (i-BTK)	
Ruxolitinib (i-JAK)	
Ofatumumab (anti-CD20)	
Rituximab (anti-CD20)	

i = inhibiteur de protéine kinase ; *anti* = anticorps monoclonal ; *SMO* = *smoothened* ; *Mul* = *multicibles* (inhibition de multiples protéines kinases) ; *BRAF* = *B-rapidly accelerated fibrosarcoma* ; *VEGFR* = *vascular endothelial growth factor receptor* ; *Bcr-abl* = *breakpoint cluster region-abelson* ; *MEK* = *MAPK/ERK* (extracellulaire signal-régulée kinase) Kinase ; *EGFR* = *epidermal growth factor receptor* ; *VEGF* = *vascular endothelial growth factor* ; *ALK* = *anaplastic lymphoma kinase* ; *mTOR* = *mammalian target of rapamycin* ; *HER2* = *human epidermal growth factor receptor* ; *BTK* = *Bruton's tyrosine kinase* ; *JAK* = *Janus kinase*.

Tableau 5 : Principales molécules d'hormonothérapie inductrices d'alopecie (adapté des références 6,8 et 46)

Molécule (classe)	Fréquence estimée tous grades (en %)
Toutes hormonothérapies confondues	≈ 5 %
Toutes combinaisons d'hormonothérapies confondues	≈ 10 %
Tamoxifène (SERM)	≈ 10 %
Tamoxifène (SERM) puis anastrozole (IA)	≈ 15 %
Anastrozole, létrozole ou exémestane (IA)	≈ 2 %
Exémestane (IA) + aminoglutéthimide	≈ 10 %
Anastrozole (IA) + gosérelina (aGnRH)	≈ 25 %
IA + fulvestrant (AE)	≈ 8 %
Fulvestrant (AE)	≈ 2 %
Létrozole (IA) + palbociclib (aCDK4/6)	≈ 22 %
Fulvestrant (AE) + palbociclib (aCDK4/6)	≈ 15 %
Létrozole (IA) + ribociclib (aCDK4/6)	≈ 33 %
Leuproréline (aGnRH)	≈ 10 %
Flutamida, bicalutamida, nilutamida, abiraterone, enzalutamida (Anti-androgènes)	≤ 1 %

Nota bene : les fréquences sont données pour les hormonothérapies les plus fréquemment utilisées en pratique clinique ; SERM = modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes ; IA = inhibiteur de l'aromatase ; aGnRH = agoniste de la Gonadotrophin-releasing hormone ; AE = anti-estrogène ; aCDK4/6 = anti-Cyclin Dependant Kinases 4/6.

Tableau 6 : Recommandations actuellement émises pour la prise en charge des alopecies liées aux thérapies anti-cancéreuses au vu des données de la littérature (adapté des références 20, 26 et 103).

Type d'alopecie	Mesure	Niveau de preuve
Approches générales	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation du statut capillaire et recherche d'une alopecie non liée aux traitements anticancéreux (anamnèse, bilan biologique, trichoscopie, trichogramme, +/- biopsie) • Coupe précoce des cheveux • Prothèse capillaire et accessoires textiles* • Techniques de camouflage (e.g. tatouage, pigmentation, poudre de kératine) • Accompagnement précoce (médical, paramédical +/- suivi psychologique) 	
ACI	<ul style="list-style-type: none"> • Prévention de la chute : casque réfrigérant • Accélération de la repousse spontanée : Minoxidil 2-5%, 2/j (pendant la chimiothérapie et jusqu'à 4 mois après) 	II IV
ACIp	<ul style="list-style-type: none"> • Minoxidil topique 5%***, 2/j • Spironolactone*** 	IV
AHI	<ul style="list-style-type: none"> • Minoxidil topique 2-5%***, 2/j • Spironolactone*** 	III IV
ARI	<ul style="list-style-type: none"> • Accélération de la repousse spontanée : minoxidil 2-5%, 2/j (pendant la radiothérapie et jusqu'à 4 mois après) 	IV
ARIp	<ul style="list-style-type: none"> • Minoxidil topique 5%***, 2/j • Intervention chirurgicale (greffe de cheveux/lambeaux, expansion cutanée) • Toxine botulique type A 	IV IV IV
AII***	Dermocorticoïdes de classe IV	IV
AITC	<ul style="list-style-type: none"> • Minoxidil topique 5%***, 2/j • +/- dermocorticoïdes en cas d'inflammation 	IV
Sourcils/cils	Bimatoprost gel 0,03%	III

ACI(p) : alopecie chimio-induite (persistante) ; AHI(p) : alopecie hormono-induite ; ARI(p) : alopecie radio-induite (persistante) ; AITC : alopecie induite par les immunothérapies ; AITC : alopecie induite par les thérapies ciblées ; *Les turbans ainsi que les prothèses capillaires de classe I sont dorénavant remboursés à 100% par la sécurité sociale ; **chez la femme, seule la forme mousse 2% possède une AMM pour le traitement de l'AAG ; ***en contexte de tumeur hormonosensible, l'utilisation de la spironolactone nécessite une surveillance particulière au vu du risque théorique de stimulation hormonale ; ****il s'agit du traitement proposé pour les AII dites « primitives ».