

# UN NOUVEAU TRAITEMENT DE L'ALOPÉCIE ANDROGÉNO-GÉNÉTIQUE :

## LES INJECTIONS DANS LE CUIR CHEVELU DE PLASMA RICHE EN PLAQUETTES (PRP) AUTOLOGUE

MOREAU T (1), CASTRONOVO C (2), KAUX JF (3), NIKKELS AF (2), PAQUET P (2)

**RÉSUMÉ :** L'alopecie androgéno-génétique se manifeste par une perte progressive des cheveux du sommet du cuir chevelu, touchant aussi bien l'homme que la femme. Ses impacts sociaux et psychologiques négatifs sont souvent très importants. Elle peut se traiter par des médicaments (minoxidil topique, inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase *per os*, oestroprogestatifs à visée anti-androgénique chez la femme), par des techniques chirurgicales d'autogreffes capillaires, ou encore, par photothérapie avec des lasers de basse énergie. Tous ces traitements ne sont pas dénués d'effets indésirables et leur efficacité n'est pas constante. Les injections sous-cutanées de plasma riche en plaquettes autologue dans le cuir chevelu peuvent constituer un traitement efficace de l'alopecie androgéno-génétique, en monothérapie ou comme adjuvant. Les modalités techniques, les modes d'action potentiels et les principaux résultats cliniques obtenus à ce jour sont présentés.

**MOTS-CLÉS :** Alopecie androgéno-génétique - Plaquettes - PRP - Traitement

### A NEW TREATMENT FOR ANDROGENETIC ALOPECIA : PLATELET-RICH PLASMA INJECTIONS

**SUMMARY :** Androgenic alopecia is a genetically determined and leads to a progressive hair loss of the vertex, affecting both men and women. It is related to an important psychological and social distress. Medical therapies include topical minoxidil, oral 5 $\alpha$ -reductase inhibitors and oestrogenic drugs with anti-androgen effects for women. The surgical option is autograft hair transplantation. Recently, phototherapy with low-level energy lasers became available. All these treatments may present adverse effects and their effectiveness is questionable. Subcutaneous injections of autologous platelet-rich plasma into the scalp represent an interesting alternative treatment for androgenic alopecia, as monotherapy or as an adjuvant treatment. The methodology, the possible mechanisms of action and some initial clinical results of this treatment are presented.

**KEYWORDS :** Androgenic alopecia - Platelet-rich plasma - PRP - Treatment

## INTRODUCTION

L'alopecie androgéno-génétique (AA) se caractérise par une perte progressive des cheveux au niveau du sommet du crâne. Elle touche préférentiellement les hommes, même si les femmes ne sont pas épargnées (1). Pour en quantifier l'importance, la classification de Norwood-Hamilton est la plus utilisée chez l'homme et celle de Ludwig-Sabin chez la femme (Figure 1). L'AA est liée à une prédisposition génétique, même s'il est difficile d'estimer le risque d'un individu d'hériter de cette pathologie en raison de l'implication de nombreux gènes différents et de facteurs environnementaux. Son incidence augmente avec l'âge, mais elle peut débuter dès la puberté (1). Ainsi, elle touche environ 50 % des hommes à l'âge de 50 ans (2). L'impact social et psychologique négatif de l'AA est très important (1, 3).

Au niveau des cellules cibles du follicule pileux, la testostérone est normalement transformée par l'enzyme 5 $\alpha$ -réductase en dihydrotestostérone, androgène plus actif par sa grande affinité pour

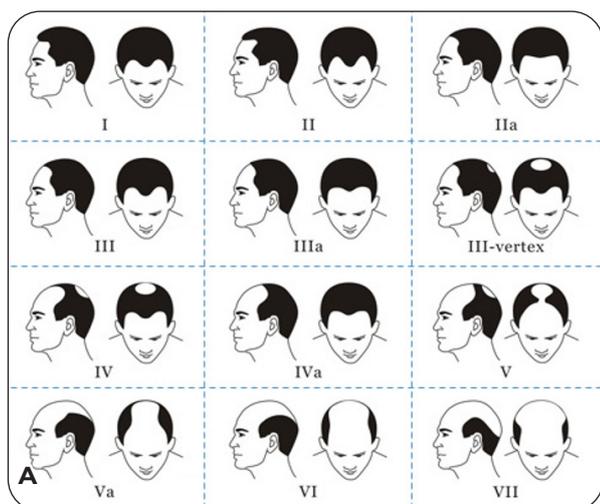
les récepteurs cytosoliques androgéniques. Au cours de l'AA, les androgènes entraînent un raccourcissement de la phase anagène (active) et l'entrée prématurée du cheveu en phase télogène (quiescence). Cette accélération du cycle pileux épuise le capital de renouvellement des cellules du follicule pileux et, à terme, amène une transformation des cheveux terminaux en duvet. Les cheveux deviennent de plus en plus fins et finissent par s'atrophier de façon irréversible.

Le minoxidil en application topique et les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase *per os* (finastéride et dutastéride) constituent les principaux traitements de l'AA chez l'homme. Chez la femme, un traitement oestroprogestatif à visée anti-androgénique contenant de l'acétate de cyproterone peut aussi être utilisé. Ces traitements ne sont pas constamment efficaces et ne sont pas dénués d'effets indésirables (1, 2, 4) : eczéma de contact et/ou irritation locale, hypertrichose malaire chez la femme ou hypotension orthostatique pour le minoxidil; impuissance, perte de libido, gynécomastie et anomalies de la qualité du sperme chez l'homme pour les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase. Pour ces derniers, une augmentation du risque de dépression et de cancer du sein chez l'homme a aussi été suspectée, sans preuve évidente pour l'instant. Des cures vitaminiques sont également proposées en complément dans l'AA, sans beaucoup d'argu-

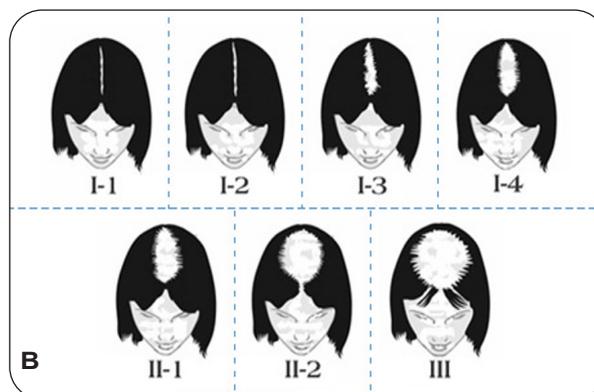
(1) Service de Médecine interne, HFR-Riaz, Suisse.

(2) Service de Dermatologie, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Médecine de l'Appareil locomoteur, CHU Liège, Belgique.



**Figure 1.** Classification de l'AA masculine selon Norwood-Hamilton (A) et féminine selon Ludwig-Sabin (B).



ments. Enfin, l'autogreffe de cheveux reste la solution ultime.

Compte tenu de l'efficacité relative et des effets secondaires potentiels des traitements actuellement disponibles, l'usage de plasma riche en plaquettes (PRP) autologue pourrait constituer une alternative thérapeutique.

## DÉFINITION DU PRP

Le PRP est récolté à partir du sang veineux anticoagulé du patient. Il est constitué de concentrations élevées de plaquettes reprises dans une quantité limitée de plasma. La concentration plaquettaire dans le PRP peut dépasser de 3 à 7 fois leur concentration sérique (1-5). Les plaquettes contiennent plus de 300 protéines différentes, et parmi elles, de nombreux facteurs de croissance jouant un rôle majeur dans la cicatrisation et la stimulation de l'angiogenèse (3). Ces facteurs de croissance, libérés à partir des granules  $\alpha$ , sont principalement représentés par le PDGF (Platelet Derived Growth Factor), le TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ), le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), l'EGF (Epithelial Growth Factor), l'IGF (Insuline-Like Growth Factor) et l'IL-1 (Interleukine 1).

Les premières utilisations du PRP ont été réalisées dans le domaine de la dentisterie et de la chirurgie maxillo-faciale, des tendinopathies et de la gonarthrose et des ulcères cutanés chroniques (3, 6-9). Dans l'AA, l'objectif est d'administrer une haute concentration de plaquettes avec leurs facteurs de croissance au niveau du cuir chevelu afin de stimuler la croissance pileaire. La dégranulation des plaquettes peut être obtenue en ajoutant de la thrombine et/ou du calcium au cours du processus de prépara-

tion. Environ 70 % des facteurs de croissance sont libérés dans les 10 premières minutes après stimulation calcique (10). Le choix de l'activateur influence la cinétique de libération des facteurs de croissance (11). Le PRP peut aussi être congelé, amenant la destruction des plaquettes (lysats plaquettaire) avec libération des facteurs de croissance dans le plasma (12). La congélation altère peu la composition qualitative du PRP. En effet, la concentration des facteurs de croissance (surtout le VEGF) dans le lysat plaquettaire n'est pas diminuée par rapport à celle du PRP frais et pourrait même être supérieure (12) (par libération massive et directe des facteurs de croissance). Il a été démontré sur des tendons de rats que la qualité de cicatrisation, bien qu'étant plus rapide avec le PRP frais, était comparable en utilisant un lysat congelé et, *in vitro*, que la capacité d'induire la prolifération cellulaire restait identique (12, 13). La cryopréservation peut donc être considérée comme une technique intéressante pour la conservation du PRP, surtout en cas de nécessité de traitement prolongé, même si une étude discordante a révélé une diminution de la concentration des facteurs de croissance après une semaine de conservation (14).

## MÉTHODOLOGIE

Trois types principaux de préparation du PRP existent.

### MÉTHODE MANUELLE «DOUBLE SPIN»

Cette méthode est basée sur la différence de densité des éléments présents dans le sang (15). Une petite quantité de sang du patient (entre 10 et 60 ml) est prélevée, dans un tube contenant

du citrate de sodium comme anticoagulant (16). Une première centrifugation à vitesse faible («soft spin») sépare le sang en trois couches : une couche superficielle qui contient du plasma acellulaire (appelé «Platelet-Poor Plasma» ou PPP), une fine couche intermédiaire qui contient les plaquettes et les globules blancs (appelée «buffy coat») et, enfin, une couche profonde contenant essentiellement les globules rouges. Les deux premières couches sont extraites et placées dans un nouveau tube sans anticoagulant (16). La seconde centrifugation à vitesse élevée («hard spin») permet une concentration des plaquettes vers le fond du tube («platelet pellet»). Les deux tiers supérieurs du plasma (PPP) sont éliminés et le PRP est obtenu en remettant les plaquettes en suspension dans le tiers de plasma restant, par simple agitation du tube (16).

La dernière étape est l'activation par du calcium et/ou de la thrombine, après laquelle le PRP est prêt à être utilisé (16).

#### KITS COMMERCIAUX

Ces kits facilitent la fabrication du PRP en proposant des tubes de prélèvements spécifiques qui utilisent une barrière physique (ex : gel thixotropique) pour séparer les plaquettes du plasma et du sédiment cellulaire en une seule étape. La quantité de sang nécessaire varie entre 10-60 ml (15). Cependant, la concentration de plaquettes obtenue est variable et souvent non reproductible, chaque dispositif menant à un produit final différent (5, 10). Leur coût est également important par rapport aux méthodes manuelles (17), même s'il existe, à présent, des kits plus abordables (de l'ordre de 75 €).

**Figure 2. Machine d'aphérèse du CHU de Liège.**



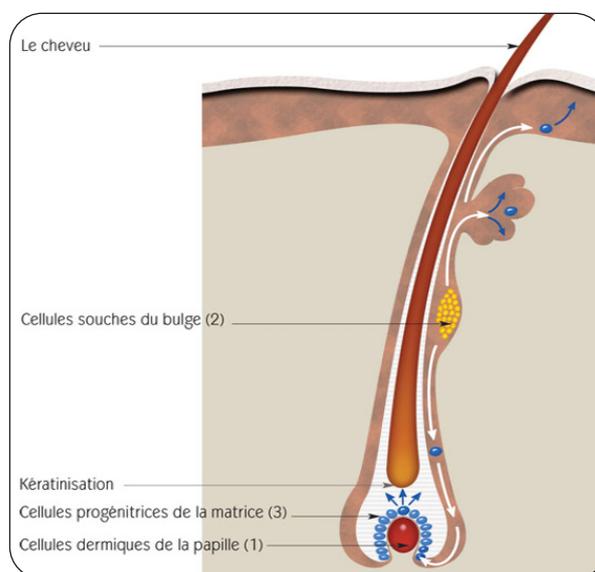
#### APHÉRÈSE

Le sang veineux du patient est prélevé au niveau du bras et envoyé vers une centrifugeuse qui sépare alors, dans un sac récolteur, les plaquettes et le plasma du reste des éléments du sang (Figure 2). Une fois épuré de ses plaquettes, le sang est réinjecté au patient via son autre bras. Cette méthode a l'avantage de fournir toujours la même concentration définie de plaquettes (18). Celle-ci est choisie par l'opérateur et la machine calcule automatiquement le temps nécessaire à son obtention (entre 10 et 30 minutes) en fonction des données anthropométriques du patient et de ses taux de plaquettes et d'hémoglobine.

#### MÉCANISMES D'ACTION DU PRP

Les facteurs de croissance plaquettaires agiraient au niveau des cellules souches du «bulge» située au niveau de la gaine épithéliale externe, responsables de l'entrée du follicule pileux en phase anagène, ainsi qu'au niveau de la papille dermique qui joue un rôle majeur dans l'activation des cellules progénitrices (issues des cellules souches) de la matrice pileuse (Figure 3). Le PRP augmenterait la prolifération des cellules souches du bulge et des cellules progénitrices de la matrice et permettrait leur différenciation. Grâce à une stimulation des voies de signalisation de protéines, comme les bêta-caténines qui activent la phase anagène dans la papille folliculaire, et grâce à l'expression de régula-

**Figure 3. Structure du follicule pileux.**



teurs anti-apoptotiques (protéine Bcl-2 et voies de signalisation Akt), les facteurs de croissance plaquettaires prolongeraient aussi la survie des cellules de la papille folliculaire pendant le cycle pileux et, donc, la phase anagène de croissance du cheveu (1, 19-21).

Le PRP stimulerait également la sécrétion de VEGF par les kératinocytes de la gaine épithéliale externe et par les fibroblastes dermiques de la papille, ce qui induirait une angiogenèse périfolliculaire favorisant la croissance du cheveu (19).

## MODALITÉS PRATIQUES

Le PRP est injecté par voie sous-cutanée dans le cuir chevelu. De nombreuses incertitudes persistent quant aux modalités optimales de traitement concernant la quantité précise de plaquettes à injecter, l'intervalle entre les traitements (entre 1 semaine et 3 mois), le nombre d'injections à réaliser ou leur profondeur.

Une concentration plaquettaire supérieure à 1.000.000/ $\mu$ l est souvent considérée comme efficace, même si aucune corrélation entre la numération plaquettaire, la concentration en facteur de croissance (EGF, PDGF, VEGF) et l'amélioration clinique de la croissance capillaire n'existe (22). Les concentrations > 1.500.000 plaquettes/ $\mu$ l auraient un effet paradoxalement négatif (23).

La comparaison d'une injection mensuelle pendant 3 mois avec un rappel 3 mois plus tard, *versus* une injection tous les 3 mois, montre une augmentation significative du nombre de cheveux dans les deux groupes, mais plus rapide et plus importante dans le premier groupe (24).

Le PRP est généralement utilisé frais, après activation. La congélation avec cryopréservation constitue probablement une méthode d'avenir, en diminuant les contraintes pour le patient et les frais de procédure. Le PRP est alors utilisé après décongélation sous la forme d'un lysat plaquettaire, sans activation.

Les contre-indications à l'usage du PRP sont les hémopathies malignes, les thrombopathies, l'anémie, la thrombopénie, les troubles de la coagulation, l'immunosuppression, la tendance aux chéloïdes, les pathologies cutanées inflammatoires ou infectieuses actives du cuir chevelu (1-4, 8, 20, 25).

## RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

Le PRP a globalement démontré son efficacité en monothérapie ou en adjuvant dans l'augmentation de la densité capillaire et de la qualité des cheveux dans plusieurs études cliniques, dont certaines contre placebo (2, 3, 19, 20, 23, 25, 26) (Tableau I, lien ci-dessous), (Figure 4).

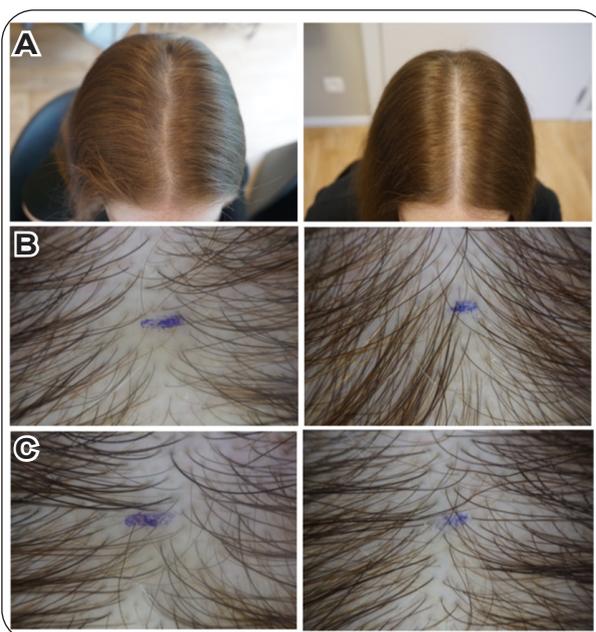
Cliniquement, le traitement semble plus efficace sur les alopecies de bas grade (II-III) et évoluant depuis peu de temps que sur les alopecies de haut grade (IV-VI) (1, 3).

Histologiquement, l'expression du marqueur de prolifération Ki67 au niveau des kératinocytes basaux et des cellules folliculaires du bulge ainsi que le nombre des vaisseaux sanguins périfolliculaires augmentent (19, 27).

Les effets indésirables à court terme sont modérés et consistent en une douleur à l'injection, un érythème léger et transitoire du cuir chevelu ou en céphalées (2, 19, 21, 28). Les effets indésirables retardés ne sont pas encore connus. L'action de certains facteurs de croissance sur les fibroblastes pourrait éventuellement conduire à une fibrose cutanée.

**Tableau I.** Principales études cliniques de l'utilisation du PRP dans l'AA.  
<https://tinyurl.com/y5m6qmor>

**Figure 4.** Patiente traitée par 3 injections de PRP au jour 0 et à 6 mois (A). Aspect trichoscopique à 12 cm (B) et à 17 cm (C) de la glabelle. Notez l'augmentation de la densité capillaire et du diamètre moyen des cheveux (collection du Dr Charlotte Castronovo)



Le PRP peut aussi être intéressant comme traitement adjuvant dans les autogreffes capillaires, soit par imbibition pré-greffe, soit par injection directe post-greffe dans le cuir chevelu (7, 20).

## CONCLUSION

Le PRP, en monothérapie ou en adjuvant, peut constituer un traitement utile de l'AA, surtout s'il est utilisé tôt dans le décours de l'alopecie. Les paramètres optimaux d'injection restent cependant à déterminer. Les effets indésirables à court terme sont peu importants, mais il n'existe pas de recul suffisant pour affirmer l'innocuité à long terme.

L'utilisation du PRP en routine pour traiter l'AA exige encore des essais randomisés contrôlés et standardisés de qualité avant d'en faire une méthode reconnue et reproductible.

## BIBLIOGRAPHIE

- Gkini MA, Kouskoulis AE, Tripsianis G, et al. Study of platelet-rich plasma injections in the treatment of androgenetic alopecia through an one-year period. *J Cut Aesthet Surg* 2014;**7**:213-9.
- Singhai P, Agarwal S, Dhot P, et al. Efficacy of platelet-rich plasma in treatment of androgenetic alopecia. *Asian J Transfus Sci* 2015;**9**:159-62.
- Mapar MA, Shahriari S, Haghhighizadeh MH. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of androgenetic (male-patterned) alopecia : a pilot randomized controlled trial. *J Cosmet Laser Ther* 2016;**18**:452-5.
- Khatu S, More Y, Gokhale N, et al. Platelet-rich plasma in androgenic alopecia : myth or an effective tool. *J Cutan Aesthet Surg* 2014;**7**:107-10.
- Kaux JF, Le Goff C, Seidel L, et al. Étude comparative de cinq techniques de préparation plaquettaire (platelet-rich plasma). *Pathol Biol* 2011;**59**:157-60.
- Hosny N, Goubran F, Hasan B, Kamel N. Assessment of vascular endothelial growth factor in fresh versus frozen platelet rich plasma. *J Blood Transfus* 2015;**2015**:706903.
- Uebel C, da Silva JB, Cantarelli D, Martins P. The role of platelet plasma growth factors in male pattern baldness surgery. *Plast Reconstr Surg* 2006;**118**:1458-66.
- Kaux JF, Drion P, Croisier JL, Crielaard JM. Tendinopathies and platelet-rich plasma (PRP) : from pre-clinical experiments to therapeutic use. *J Stem Cells Regen Med* 2015;**11**:7-17.
- Kaux JF, Drion P, Croisier JL, et al. Plasma riche en plaquettes et lésions tendineuses. *Rev Med Liege* 2014;**69**:72-7.
- Mussano F, Genova T, Munaron L, et al. Cytokine, chemokine, and growth factor profile of platelet-rich plasma. *Platelets* 2016;**27**:467-71.
- Cavallo C, Roffi A, Grigolo B, et al. Platelet-rich plasma : the choice of activation method affects the release of bioactive molecules. *BioMed Res Int* 2016;**2016**:1-7.
- Kaux JF, Libertiaux V, Dupont L, et al. Platelet-rich plasma (PRP) and tendon healing : comparison between fresh and frozen-thawed PRP. *Platelets* 2020;**31**:221-5.
- Roffi A, Filardo G, Assirelli E, et al. Does platelet-rich plasma freeze-thawing influence growth factor release and their effects on chondrocytes and synoviocytes? *BioMed Res Int* 2014;**2014**:692913.
- Hosnuter M, Aslan C, Isik D, et al. Functional assessment of autologous platelet-rich plasma (PRP) after long-term storage at -20°C without any preservation agent. *J Plast Surg Hand Surg* 2016;**51**:235-9.
- Dhurat R, Sukesh MS. Principles and method of preparation of platelet-rich plasma : a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg* 2014;**7**:189-97.
- Piccin A, Di Piero A, Canzian L, et al. Platelet gel : a new therapeutic tool with great potential. *Blood Transfus* 2017;**15**:333-40.
- Choi HM, Kim SH, Kim CK, et al. Simple and economical way to make PRP preparation. *Arch Aesthetic Plast Surg* 2015;**21**:12-7.
- Moog R, Zeiler T, Heuft HG, et al. Collection of WBC single-donor PLT concentrates with a new blood cell separator : results of a multicenter study. *Transfusion* 2003;**43**:1107-14.
- Cervelli V, Garcovich S, Bielli A, et al. The effect of autologous activated platelet rich plasma (AA-PRP) injection on pattern hair loss : clinical and histomorphometric evaluation. *BioMed Res Int* 2014;**2014**:760709.
- Suruchi G. Outcome of intra-operative injected platelet-rich plasma therapy during follicular unit extraction hair transplant: a prospective randomized study in forty patients. *J Cutan Aesthet Surg* 2016;**9**:157-64.
- Kang JS, Zheng Z, Choi MJ, et al. The effect of CD34+ cell-containing autologous platelet-rich plasma injection on pattern hair loss : a preliminary study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;**28**:72-9.
- Rodrigues BL, Montalvao S, Cancela R, et al. Treatment of male pattern alopecia with platelet-rich plasma : a double-blind controlled study with analysis of platelet number and growth factor levels. *J Am Acad Dermatol* 2019;**80**:694-700.
- Giusti I, Rughetti A, D'Ascenzo S, et al. Identification of an optimal concentration of platelet gel for promoting angiogenesis in human endothelial cells. *Transfusion* 2009;**49**:771-8.
- Hausauer A, Jones D. Evaluating the efficacy of different platelet-rich plasma regimens for management of androgenetic alopecia : a single-center, blinded, randomized clinical trial. *Dermatol Surg* 2018;**44**:1191-200.
- Gentile P, Garcovich S, Bielli A, et al. The effect of Platelet-rich plasma in hair regrowth : a randomized placebo-controlled trial. *Stem Cells Transl Med* 2015;**4**:1317-23.
- Lee SH, Zheng Z, Kang JS, et al. Therapeutic efficacy of autologous platelet-rich plasma and polydeoxyribonucleotide on female pattern hair loss. *Wound Rep Reg* 2015;**23**:30-6.
- Gupta AK, Carviel JL. Meta-analysis of efficacy of platelet-rich plasma therapy for androgenetic alopecia. *J Dermatolog Treat* 2017;**28**:55-8.
- Lynch MD, Bashir S. Applications of platelet-rich plasma in dermatology : a critical appraisal of the literature. *J Dermatolog Treat* 2016;**27**:285-9.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A. Nikkels, Service de Dermatologie, CHU Liège, Belgique.  
Email : Af.nikkels@uliege.be