

L'alopecie areata : une maladie auto-immune

Dr Cristina Zemba (Espagne),

Article basé sur la conférence du Dr Zemba lors du
1^{er} Congrès International de Micro-immunothérapie (ICoMI) en 2017,
intitulée « Alopecia Universalis: a therapeutic challenge ».
Disponible sur : icomi2017.org.

Introduction

L'alopecie areata (AA) est une maladie auto-immune de la peau qui se caractérise par la perte des cheveux et de la pilosité corporelle. Sa prévalence est en général inférieure à 1% de la population, mais cette maladie existe sous plusieurs formes définies selon le type de pelade. La forme la plus connue et la plus fréquente (4 à 5% des cas) est également la moins grave et la plus localisée de la maladie. Elle se caractérise par la chute de mèches de cheveux, qui laissent à nu des zones arrondies ou ovales en forme de plaques sur le cuir chevelu ou les zones pileuses du corps. Ces plaques peuvent être uniques ou multiples.

L'une des formes les plus agressives de l'AA est appelée pelade ophiasique. Elle est définie par la perte totale des cheveux sur toute la zone temporale et occipitale. Une pelade ophiasique peut annoncer l'apparition de manifestations plus graves et plus généralisées de la maladie, comme l'alopecie totalis (AT), caractérisée par la perte de la totalité des cheveux, ou l'alopecie universalis (AU), dans laquelle la pilosité corporelle disparaît également en affectant sans exception toutes les zones dotées de follicules pileux (cils, sourcils, aisselles, pubis, menton, membres, torse, etc.). La progression de l'AT vers l'AU s'étend en général sur environ 6 mois à compter du début de la maladie et les chances de guérison totale sont de moins de 10%^{1,2}.

Évolution de l'alopecie areata

L'AA est une maladie inflammatoire chronique, relativement facile à diagnostiquer, mais dont le pronostic est parfois difficile à établir. Elle touche les hommes et les femmes sans distinction et il ne s'agit pas d'une maladie exclusivement humaine puisqu'elle a également été observée chez les chimpanzés. Bien qu'elle soit considérée comme une maladie bénigne, qui ne met pas en danger la vie de l'individu, elle possède un impact émotionnel non négligeable sur les patients. Elle constitue actuellement un défi thérapeutique important pour la communauté médicale.

Plusieurs facteurs peuvent indiquer une progression vers un état plus grave de la maladie :

- Une perte de cheveux sur une zone très étendue,
- Une pelade ophiasique,
- Une atopie,
- Des antécédents familiaux,
- Une atteinte des ongles (par ex. trachyonychie ou dépressions ponctuées),
- Une première manifestation à un âge précoce³.

Étiologie de l'alopecie areata

Les causes de l'AA sont inconnues, mais les études actuelles suggèrent que cette maladie possède une étiologie multifactorielle. Comme pour d'autres maladies auto-immunes, la composante génétique est particulièrement importante. En effet, deux liens intéressants ont été établis entre cette maladie et certains allèles du groupe HLA, DQB1*03 et DRB1*1104 plus précisément, qui sont des marqueurs de susceptibilité. On a également observé que les allèles DRB1*1104 (HLA-DR11) et DQB1-0301 (HLA-DQ7) pourraient être associés à l'AT et à l'AU^{2,4}.

Les autres facteurs associés à l'apparition et à la progression de la maladie sont :

- La présence d'autres maladies auto-immunes (thyroïdite auto-immune, vitiligo, maladie cœliaque, etc.)⁴ ;
- Le stress, présent chez beaucoup de patients, mais pas tous. C'est le facteur le plus commun, car le stress, dans le follicule pileux, peut être associé à un stress systémique ou émotionnel^{4,5} ;
- L'atopie : les patients atopiques présentent souvent une alopecie précoce et généralement sous les formes les plus graves² ;
- L'alimentation, par exemple des carences en vitamine D, en fer et en zinc, mais aussi une sensibilité au gluten ;
- Autres : des agents infectieux (principalement des virus), des vaccins, etc.

Pathogénèse de l'alopecie areata

L'alopecie areata est due à une attaque immunitaire à la racine du cheveu, appelée follicule pileux. Il faut savoir que le follicule pileux en phase anagène possède un micro-environnement unique, caractérisé principalement par son statut de « privilège immunitaire », c'est-à-dire qu'il possède la capacité d'éviter à des allo-antigènes d'être la cible de cellules immunitaires¹. C'est une propriété que possèdent également la chambre antérieure de l'œil, une partie des testicules et des ovaires, le cortex surrénal, la zone du système nerveux central adjacente à la barrière hémato-encéphalique ou encore le placenta⁴. Dans ce micro-environnement particulier, l'organe est protégé des éventuelles réactions inflammatoires qui pourraient compromettre son fonctionnement.

Dans les cas d'AA, on assiste à un phénomène appelé « effondrement du privilège immun », principalement causé par des modifications de ces particularités du follicule pileux. On a entre autres observé une plus forte expression de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I) et d'interféron gamma (IFN- γ)⁶, une cytokine possédant un rôle inflammatoire important, qui est à son tour lié à la surexpression du CMH-I⁷ et à l'activation de lymphocytes T CD8+ et de cellules NK. On a également détecté une hausse de l'expression du récepteur NKG2D chez les cellules NK, et de l'un de ses ligands, MICA⁴. En effet, l'accumulation de cellules mononucléaires autour du follicule pileux (principalement des lymphocytes T CD4+ et CD8+ et des cellules NK) constitue l'un des aspects histopathologiques les plus typiques de l'AA. La présence de populations auto-réactives de ces cellules, associée à la libération d'auto-antigènes dans le follicule pileux anagène, pourrait être liée à l'apparition de l'AA^{4,6}.

Il faut aussi souligner le lien important qui existe entre la sécrétion d'IFN- γ et les infections médiées principalement par des virus, ce qui pourrait nous amener à envisager l'existence de phénomènes de mimétisme moléculaire entre les antigènes viraux et les auto-antigènes du follicule pileux¹.

La micro-immunothérapie au sein de ma stratégie thérapeutique dans les cas d'alopecie areata

Les traitements actuellement utilisés pour l'AA varient selon l'étendue de la lésion. Les traitements dermatologiques habituels sont des corticoïdes sous forme topique ou intradermique, de la diphencyprone ou des traitements systémiques comme les immunosuppresseurs (par ex. de la cyclosporine), etc. Il arrive que ces traitements soient efficaces. Cependant, dans d'autres cas, le patient constate à nouveau une chute de cheveux dès qu'il cesse de les prendre, ce qui rend la situation encore plus frustrante. Il faut donc se diriger davantage vers des traitements non agressifs qui peuvent être utilisés sur le long terme.

La micro-immunothérapie permet, via l'utilisation des *low* et *ultra-low doses* de substances immunomodulatrices, de réaliser un traitement de fond de régulation de la réponse immunitaire à long terme, avec des résultats à la fois visibles au niveau clinique et facilement mesurables via des analyses telles que le typage lymphocytaire et les sérologies virales. Lors de ces analyses, j'ai pu observer chez beaucoup de patients une correspondance entre les résultats et les informations présentes dans la littérature.

Parmi les découvertes les plus fréquentes chez les patients, on a surtout observé des niveaux élevés de lymphocytes T CD8+ cytotoxiques ainsi que de cellules NK chez certains d'entre eux. Lors des sérologies, on distingue, dans presque tous les cas, des titres élevés d'anticorps IgG face au virus varicelle-zona et, dans certains cas, des réactivations du virus d'Epstein-Barr.

Selon moi, la prescription de micro-immunothérapie dans ces cas doit être basée sur les typages et les sérologies. Chez les patients possédant un système trop réactif, j'ai utilisé

avec de bons résultats la **formule EAI** (en l'absence du virus d'Epstein-Barr, du cytomégalo virus ou de Toxoplasma). En présence de ces virus, j'utilise la **formule XFS** pour ces mêmes systèmes hyperréactifs.

J'ai également pris en charge des patients présentant un système hyporéactif. Il s'agissait généralement des patients ayant reçu des immunosuppresseurs auparavant. Dans ces situations, je n'ai pas utilisé les formules EAI ni XFS mais les formules correspondant à la réactivation virale (par ex la formule de micro-immunothérapie **EBV**). Dans les cas de réactivation du virus varicelle-zona, j'utilise habituellement la formule de micro-immunothérapie **ZONA**. La réponse des patients a été variable, avec de bons voire très bons résultats chez la plupart d'entre eux. La réponse a parfois été très rapide, et parfois très lente, sur plusieurs mois. Il m'est arrivé de n'observer aucune réponse chez les patients. Selon les résultats des typages et des sérologies de ces patients, je recommande d'effectuer des examens périodiquement pour pouvoir ajuster la posologie et les formules en alternance, selon l'évolution.

Conclusion personnelle

La micro-immunothérapie est un outil très intéressant pour la prise en charge des patients atteints d'alopécie areata, particulièrement dans ses formes les plus avancées (alopécie totalis et alopécie universalis) qui représentent un défi thérapeutique pour la dermatologie. Le traitement et le suivi doivent être réalisés via des analyses biologiques : typages lymphocytaires et sérologies. Il ne faut pas oublier que chaque patient est unique et qu'il faut toujours adapter les traitements aux antécédents de chacun et aux analyses réalisées.

Informations complémentaires

Les observations exposées par le Dr. Cristina Zemba ont été partagées aussi par le Dr. Thomas Malek, lors de sa conférence durant le congrès ICoMI^{8,9}.

Bibliographie

1. Nievas, M. S., Santiago, S. A. & Buendía-Eisman, A. Concepto, epidemiología y etiopatogenia de la alopecia areata. *Med. Cutan. Ibero. Lat. Am.* **42**, 81–90 (2014).
2. Bhat, Y. J., Sajad, P. & Hassan, I. Etiopathogenesis of Alopecia Areata. *Hair Ther. Transplant.* **4**, 1–4 (2014).
3. Uchiyama, M. *et al.* Multivariate analysis of prognostic factors in patients with rapidly progressive alopecia areata. *J. Am. Acad. Dermatol.* **67**, 1163–1173 (2012).
4. Ito, T. Recent advances in the pathogenesis of autoimmune hair loss disease alopecia areata. *Clin. Dev. Immunol.* **2013**, (2013).
5. Hunt, N. & McHale, S. The psychological impact of alopecia. *BMJ* **331**, 951–3 (2005).
6. Gilhar, A., Paus, R. & Kalish, R. S. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J. Clin. Invest.* **117**, 2019–2027 (2007).
7. Ito, T. *et al.* Collapse and Restoration of MHC Class-I-Dependent Immune Privilege. *Am. J. Pathol.* **164**, 623–634 (2004).

8. Castela, E., Le Duff, F., Butori, C., *et al.* Effects of low-dose recombinant interleukin 2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata. *JAMA Dermatology*. **150**, 748-751 (2014).
9. Yu A, Malek TR. Selective availability of IL-2 is a major determinant controlling the production of CD4+ CD25+ Foxp3+ T regulatory cells. *J Immunol*. **177** (8):5115–5121 (2006).