



THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Nouveaux éclairages dans la prise en charge de la pelade focus sur les apports et limitations des traitements biologiques

Grandjean, Loréane

Award date:
2022

Awarding institution:
Université de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

**Nouveaux éclairages dans la prise
en charge de la pelade : focus sur
les apports et limitations des
traitements biologiques**

Auteur : Loréane Grandjean
Promotrice : Marie Baeck
Année académique 2021-2022
Master en sciences pharmaceutiques, finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

Loréane Grandjean

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

« Nouveaux éclairages dans la prise en charge de la pelade : focus sur les apports et limitations des traitements biologiques ».

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Battincourt, le 07/01/2022

Signature de l'Etudiant,

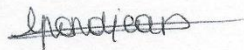


Table des matières

Remerciements	5
I. Liste des abréviations.....	6
II. Introduction	8
1. Description clinique	8
2. Enjeux	10
III. Etiopathogénèse	11
1. Le cycle pilaire	11
2. Hypothèses immunologiques : la perte du privilège immunitaire.....	12
2.1. Effondrement du privilège	13
2.2. La voie JAK-STAT.....	14
2.3. L'impact des lymphocytes T régulateurs	15
3. Hypothèses génétiques	15
4. Hypothèses environnementales	16
IV. Histopathologie.....	17
V. Les traitements biologiques.....	17
1. Les antagonistes des lymphocytes T helpers 2.....	18
1.1. Le dupilumab.....	19
1.2. Le tralokinumab.....	21
2. Inhibiteurs de lymphocytes T helpers 17/IL-23	22
2.1. Le sécukinumab	23
2.2. L'ustékinumab	23
2.3. Conclusion.....	24
3. L'IL-2 à faible dose	24
3.1. Efficacité et sécurité.....	25
3.2. Conclusion.....	25
4. Les anti-TNF α	26
4.1. Efficacité et sécurité.....	26

4.2.	Le rôle paradoxal du TNF α	27
5.	Les traitements anti-JAK.....	28
5.1.	Mécanismes physiopathologiques	28
5.2.	Efficacité et sécurité.....	28
5.3.	Expérience avec les anti-JAK aux Cliniques universitaires Saint-Luc.....	32
5.3.1.	Description du MNP.....	33
5.3.2.	Observations.....	33
5.3.3.	Conclusion.....	35
6.	Autres voies de signalisation à envisager.....	36
6.1.	La voie IL-9/lymphocytes T helpers 9.....	36
6.2.	Anticorps anti-IFN γ	37
7.	Pharmaco-économie.....	37
VI.	Discussion	40
VII.	Conclusion.....	42
VIII.	Démarche de recherche bibliographique.....	44
IX.	Bibliographie	45
X.	Annexes.....	51
	Annexe 1 : Illustration du calcul du SALT score.....	51
	Le score à gauche de l'image représente	51
	Annexe 2 : Résumé des traitements actuels	52
	Annexe 3 : Facteurs intervenants dans le privilège immun	55
	Annexe 4 : Informations sur les patients atteints de DA et de pelade inclus dans le MNP (baricitinib et upadacitinib) aux Cliniques universitaires Saint-Luc	56
	Annexe 5 : Informations sur les traitements administrés dans le cadre du MNP (baricitinib et upadacitinib) aux Cliniques universitaires Saint-Luc.....	58

Remerciements

Je tenais à remercier chaleureusement toutes les personnes m'ayant aidée lors de la réalisation de ce mémoire :

Tout d'abord, ma promotrice, Marie Baeck, pour ses multiples relectures, sa gentillesse, son accompagnement et sa disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Ensuite, mes camarades de master pour leur solidarité et leur patience infinie.

Et enfin, toute ma famille ainsi que mon copain, pour m'avoir soutenue tout au long de mon parcours universitaire. Plus spécialement, je remercie mon père et ma sœur pour leur relecture et leur disponibilité.

I. Liste des abréviations

AA	Alopecia areata
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CD	Cluster de différenciation
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CTLA-4	Cytotoxic T lymphocyte antigen 4
DA	Dermatite atopique
EMA	European Medicines Agency
FOXP3	Forkhead box P3
GWAS	Genome-wide association study
HLA	Human leukocyte antigen
IC _{95%}	Intervalle de confiance à 95 %
IFN γ	Interféron gamma
IL	Interleukine
IM	Intramusculaire
IgE	Immunoglobuline E
INAMI	Institut national d'assurance maladie invalidité
JAK	Janus kinase
MICA	MHC class I chain related A
MNP	Medical need program
MSH	Hormone mélanotrope
NK	Cellules natural killer
P.o	<i>Per os</i>
PD-1	Programmed cell death-1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PI	Privilège immun

SALT	Severity of alopecia areata tool
SNP	Single nucleotide polymorphism
STAT	Signal transducers and activators of transcription
TAP	Transporter associated with antigen processing
TGF	Transforming growth factor
Th1	Lymphocytes T helpers 1
Th17	Lymphocytes T helpers 17
Th2	Lymphocytes T helpers 2
Th9	Lymphocytes T helpers 9
TNF	Tumor necrosis factor
Treg	Lymphocytes T régulateurs
ULBP	UL16 binding protein

II. Introduction

1. Description clinique

La pelade est une maladie dermatologique auto-immune caractérisée par une perte brutale de cheveux ou de poils. Cette perte peut être isolée au cuir chevelu (zone unique), mais elle peut aussi toucher les autres poils du corps (multiples zones). Elle peut également être responsable dans 7 à 66 % (Chelidze and Lipner 2018) des cas de lésions unguéales (ongles grêlés ou grésés). La peau est intacte et sans signe d'inflammation, ce qui la différencie des autres types d'alopecie.

Cette pathologie fait partie des alopecies acquises non cicatricielles c'est-à-dire qu'elle possède un caractère réversible.

Sa prévalence est d'environ 1,7 à 2,1 % dans la population générale. Elle peut se déclarer à tout âge mais est cependant plus fréquente chez les jeunes adultes. Cette affection est plus rare chez l'enfant, la majorité des cas se déclarant alors entre 5 et 10 ans. Elle est présente en même proportion chez les deux sexes ainsi que dans les différentes ethnies (Novoa-Candia, Sánchez Vanegas et al. 2020) (Pratt, King et al. 2017).

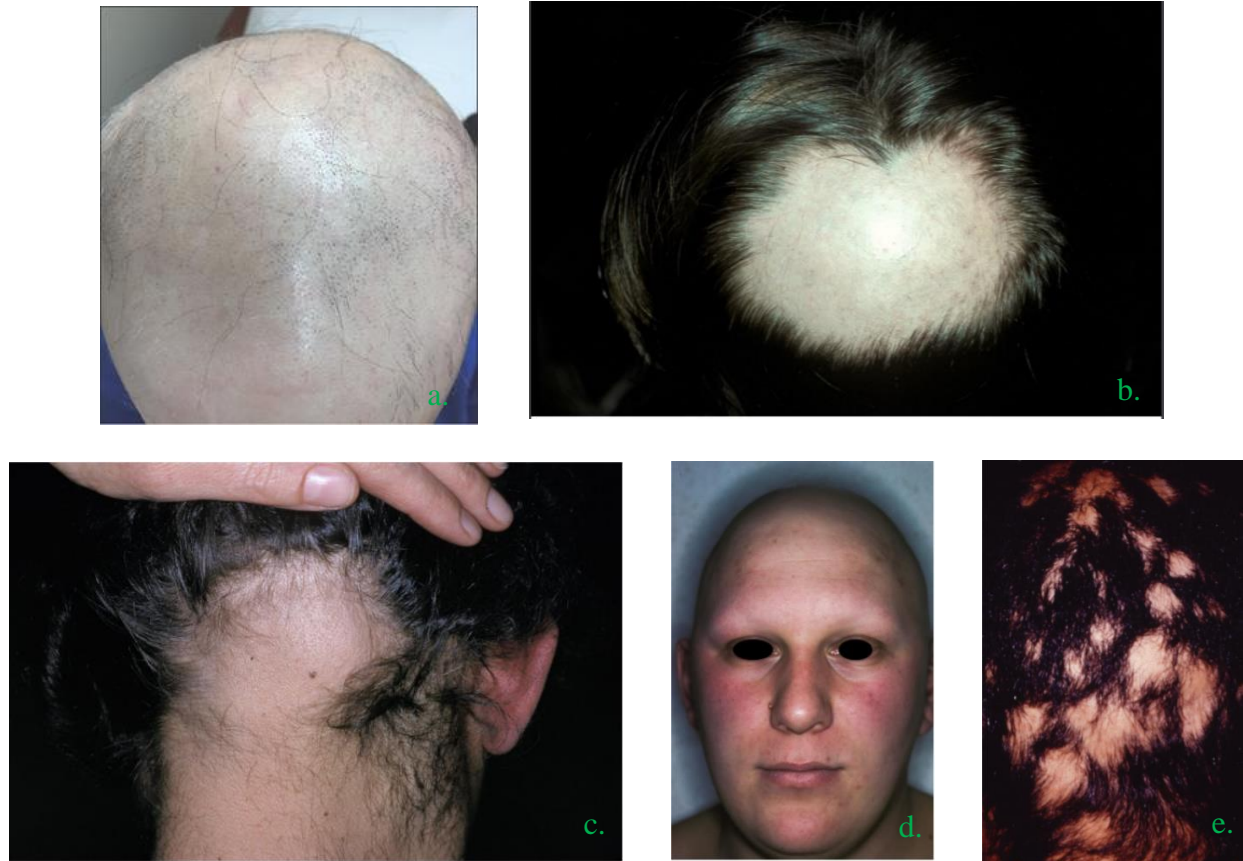
Il existe différentes formes de pelade avec des degrés de sévérité variables. Les formes les plus courantes sont : en plaque ou *patchy* (plaques non confluentes sur le crâne) également appelée *alopecia areata* (AA), décalvante totale (perte de cheveux sur l'entièreté du cuir chevelu mais pas sur le reste du corps) et universelle (perte de tous les follicules pileux, cheveux et poils, sur l'entièreté du corps). D'autres présentations sont également possibles : ophiasique (perte de cheveux localisée au niveau de la région occipitale) ou encore réticulaire (forme d'AA dans laquelle les différentes plaques s'assemblent en un réseau) (Baeck and Marot 2020) (Pratt, King et al. 2017) (Olayinka and Richmond 2021).

C'est une maladie imprévisible. Les repousses spontanées sont courantes : 66 % des patients atteints d'AA connaîtront une repousse spontanée dans les 5 ans (Trüeb and Dias 2018). Néanmoins, une grande majorité des patients subiront plusieurs épisodes de chutes de cheveux au cours de leur vie (entre 85 et 100 % des patients) (Trüeb and Dias 2018).

Différents facteurs peuvent impacter la sévérité de la maladie et donc la réponse au traitement. Les facteurs de mauvais pronostics sont : l'ampleur de la perte (les présentations totale et universelle étant les moins répondantes aux traitements), une forme ophiasique, un développement à un âge précoce, une atteinte unguéale, un diagnostic de plus d'un an, une

association à d'autres affections immunologiques, un terrain atopique ou encore un historique familial (Pratt, King et al. 2017) (Darwin, Hirt et al. 2018).

Figure 1 : a. pelade totale, b. pelade en plaque c. pelade ophiasique, d. pelade universelle, e. pelade réticulaire.
(Baeck and Marot 2020), (Darwin, Hirt et al. 2018) (Rivitti 2005)



La sévérité de la maladie peut être évaluée via un score clinique : le *severity of alopecia areata tool* (SALT) score. Il tient à la fois compte de l'étendue de la perte de cheveux et de l'importance en termes de densité de cette perte. Il est évalué de manière visuelle directement en observant le patient ou sur base d'une photo. Il se calcule en divisant le cuir chevelu en 4 régions. Pour chaque région, le pourcentage de perte est estimé visuellement puis multiplié par un coefficient relatif à l'importance de la région étudiée par rapport au cuir chevelu total. Les 4 valeurs obtenues sont finalement additionnées pour obtenir un pourcentage global (**voir Annexe 1**) (Olsen, Hordinsky et al. 2004).

Le SALT score des formes universelles et totales est donc de 100 %.

Ce score est utilisé pour évaluer l'effet d'une thérapie. Il est notamment employé dans le cadre des études cliniques afin d'objectiver l'efficacité des différents traitements testés (Olsen, Hordinsky et al. 2004).

2. Enjeux

Actuellement, aucun médicament ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la pelade.

Plusieurs thérapies sont toutefois proposées hors AMM. Les plus utilisées sont les corticoïdes en topique, en intra-lésionnel ou en systémique, le minoxidil en solution de 2 ou de 5 %, l'immunothérapie locale utilisant la diphencyprone ou l'acide squarique et les immunomodulateurs systémiques tels que le méthotrexate ou la cyclosporine.

Ils n'agissent pas de manière spécifique sur les causes de la maladie ce qui limite leur efficacité. En effet, la réponse à ces traitements est extrêmement variable en fonction des individus et décevante dans la plupart des cas avec un risque élevé de rechute à l'arrêt du traitement. C'est d'autant plus le cas pour les formes sévères qui rencontrent un taux de réponse très faible. Ces traitements présentent par ailleurs certains effets indésirables non négligeables (**voir Annexe 2**).

Cette maladie n'entraîne pas de réelle mise en danger de la santé du patient. Cependant, elle est régulièrement associée à des comorbidités. Notamment, elle est souvent liée à d'autres pathologies auto-immunes telles que des maladies affectant la thyroïde (8 à 27 %) ou du vitiligo (4 à 9 %) qui sont les deux associations les plus fréquentes (Baeck and Marot 2020) (Trüeb and Dias 2018). Elle se retrouve parfois combinée à de la dermatite atopique (DA), du psoriasis, de la polyarthrite rhumatoïde, du lupus érythémateux ou encore des maladies inflammatoires intestinales (Pratt, King et al. 2017). De plus, elle a des conséquences psychologiques et sociales fréquentes et non négligeables (Pratt, King et al. 2017).

Il serait donc très intéressant, voire indispensable, de renforcer l'arsenal thérapeutique avec des traitements plus spécifiques pour cette pathologie qui impacte de manière très importante la qualité de vie des personnes atteintes.

L'objectif de ce mémoire est d'évaluer l'impact éventuel des traitements biologiques dans la pelade. Les traitements potentiels seront identifiés sur base de leur rôle dans l'étiopathogénèse de la maladie. Pour chaque biothérapie étudiée, l'efficacité et la sécurité seront analysées afin de pouvoir distinguer les traitements d'intérêt pour une recommandation future. La pharmacologie de ces molécules sera également discutée. En outre, ce travail se penchera sur d'autres pistes encore non étudiées. L'étiopathogénèse et l'histopathologie seront abordées en tant que prémices.

III. Etiopathogénèse

La cause exacte du développement de cette pathologie reste encore inconnue. Cependant, plusieurs hypothèses ont été émises. Il semblerait que le déclenchement soit multifactoriel avec une composante génétique, immunitaire et environnementale.

1. Le cycle pileaire

Le cycle pileaire physiologique peut se diviser en 3 phases (Pratt, King et al. 2017) :

- La phase anagène (3 ans chez l'homme, 6 ans chez la femme) : phase de croissance du follicule pileux provoquée par une activité mitotique élevée des cellules épithéliales. En situation non pathologique, la plupart (80 %) des cheveux se trouvent dans cette phase ;
- La phase catagène (3 semaines) : phase d'interruption brutale des mitoses. La partie supérieure du follicule se kératinise et finit par tomber. La partie inférieure involue par apoptose ;
- La phase télogène (3-6 mois) : phase de repos durant laquelle le follicule pileux s'atrophie. Le nouveau follicule en phase anagène pousse celui en phase télogène qui finit par tomber.

Le cycle pileaire semble altéré en cas de pelade. En effet, des biopsies réalisées en bordure des plaques alopéciques montrent une proportion anormalement élevée de follicule pileux en phase catagène et en phase télogène (Pratt, King et al. 2017). La phase anagène s'avère être précipitée par rapport au sujet sain. Les follicules les moins atteints restent eux en phase anagène mais forment des cheveux dystrophiques tels que des cheveux en forme de points d'exclamation, signe clinique typique de cette pathologie (Pratt, King et al. 2017).

Figure 2 : Cheveux en « point d'exclamation » (Darwin, Hirt et al. 2018)



La réaction immunitaire pathologique est dirigée contre les follicules pileux **en phase anagène**, et plus précisément contre les antigènes des mélanocytes présents au niveau de ceux-ci, ce qui les précipite en phase catagène et empêche leur croissance habituelle (voir infra) (Paus, Bulfone-Paus et al. 2018). Ceci permet d'expliquer la repousse fréquente de cheveux blancs chez les patients atteints de pelade. En effet, les follicules pileux pauvres en mélanocytes actifs sont alors épargnés par l'attaque.

2. Hypothèses immunologiques : la perte du privilège immunitaire

Le follicule pileux **en phase anagène** présente un privilège immunitaire (PI). Ceci signifie que bien que des antigènes provenant du processus de pigmentation par les mélanocytes ou des antigènes des kératinocytes eux-mêmes soient présents au niveau de ce site, aucune réponse immunitaire ne sera déclenchée contre eux. Ce privilège est localisé aussi bien à l'intérieur du bulbe que dans sa partie externe.

Ce PI provient d'un ensemble complexe de processus inhibiteurs qui permettent de supprimer l'inflammation et de garantir la tolérance immunitaire. Les principaux mécanismes consistent en (Bertolini, McElwee et al. 2020) :

- Une limitation physique. La pénétration des cellules inflammatoires dans le cheveu est limitée par la barrière physique formée par les glycosaminoglycanes spécifiques du tissu conjonctif du follicule et par l'absence de vaisseaux lymphatiques ;
- Une présentation réduite des auto-antigènes via une absence ou une expression diminuée des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, de classe I ainsi que de ses molécules stabilisantes, la β 2-microglobuline et le *transporter associated with antigen processing* (TAP) ;
- Une immunosuppression active via la sécrétion/l'assistance de nombreux facteurs « gardiens ».
 - Parmi ceux-ci, des récepteurs de morts et leurs ligands sont présents pour éliminer les lymphocytes auto-réactifs : Fas-Fas ligand, *programmed cell death-1/programmed death-ligand 1* (PD-1/PD-L1), *tumor necrosis factor* et son récepteur 1 (TNF α /TNFR1) ;
 - Ensuite, du *transforming growth factor beta 1* et 2 (TGF- β 1 et 2), de l'interleukine-10 (IL-10) ou encore de l'hormone mélanotrope α (α MSH) sont sécrétés afin de maintenir un milieu immunosuppresseur ;

- Finalement, l'expression du *MHC class I chain related A* (MICA), de l'*UL16 binding protein 3* (ULBP3) et de l'*UL16 binding protein 6* (ULBP6), trois agonistes du récepteur NKG2D est down-régulée afin d'empêcher l'activation des cellules porteuses de ce récepteur.

D'autres facteurs encore participent à l'élaboration de ce privilège (**voir Annexe 3**).

2.1. Effondrement du privilège

Les causes exactes de la chute de ce privilège n'ont pas encore été clairement établies. Cependant, plusieurs hypothèses ont été émises. Notamment le stress, des traumatismes, des infections, ... pourraient provoquer cette chute. Ces phénomènes pourraient participer à une réduction des facteurs immuno-régulateurs et une augmentation des cellules et facteurs pro-inflammatoires au niveau des follicules pileux.

Deux effecteurs sont responsables de l'effondrement de ce privilège : l'interféron gamma (IFN γ) et la substance P. Ces deux substances provoquent une augmentation de l'expression des molécules du CMH de classe I et de classe II. L'IFN γ est un inducteur tardif puisqu'il est synthétisé par les cellules *natural killer* (NK) et les lymphocytes T activés. La substance P, quant à elle, est synthétisée par les fibres nerveuses sensorielles à la suite d'une inflammation neurogénique dans le milieu (Azzawi, Penzi et al. 2018) (Bertolini, McElwee et al. 2020).

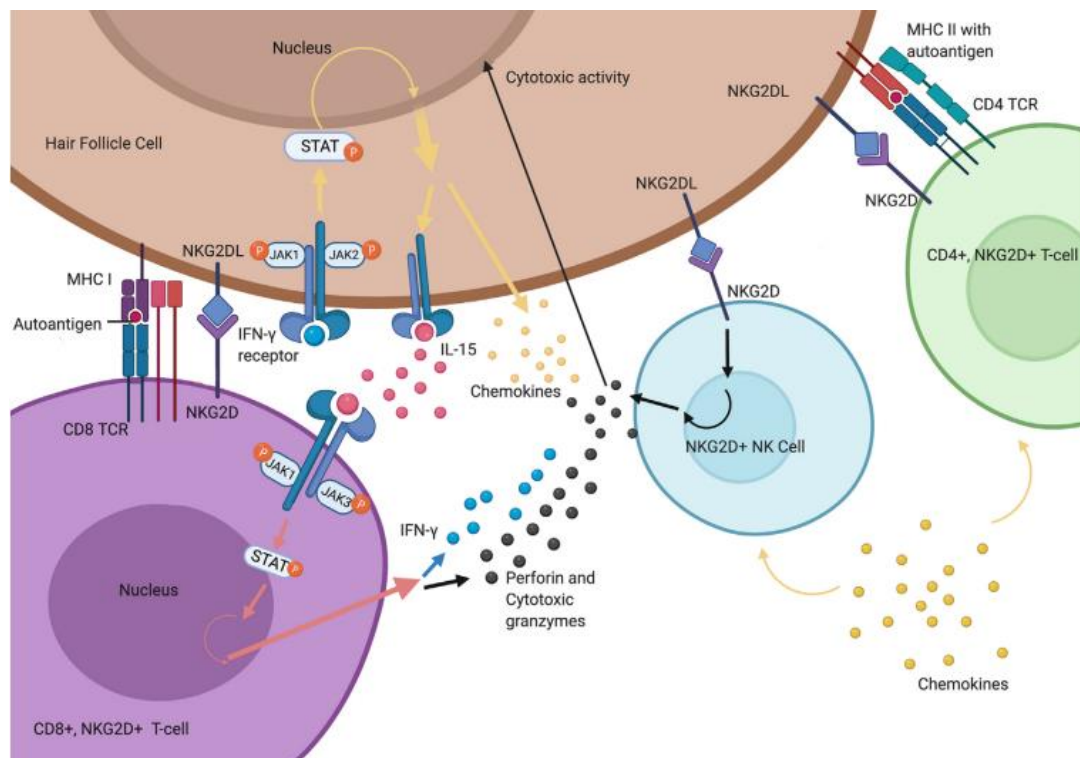
Ainsi, la diminution des facteurs immuno-régulateurs, l'augmentation des facteurs pro-inflammatoires et l'up-régulation des molécules du CMH vont déclencher la réaction immunitaire pathologique. Les auto-antigènes sont présentés aux lymphocytes cluster de différenciation 8+ et 4+ (CD8+ et CD4+) via les molécules du CMH de classe I et de classe II respectivement. Une fois activées, ces cellules libèrent des cytokines et chémokines inflammatoires. Celles-ci provoquent la génération d'autres chémokines et cytokines par les cellules du follicule ce qui recrute d'autant plus de cellules inflammatoires (lymphocytes T et cellules NK) (Olayinka and Richmond 2021).

L'IFN γ , sécrété par les cellules activées, va stimuler la voie *janus kinase-signal transducers and activators of transcription* (JAK-STAT) et ainsi générer de l'interleukine 15 (IL-15) et d'autres cytokines inflammatoires. L'IL-15 agit également sur la voie JAK-STAT afin de produire des perforines et granzymes et de l'IFN γ . L'IFN γ aggrave le processus tandis que les perforines et granzymes provoquent l'apoptose du cheveu. Les cellules exprimant le récepteur NKG2D (NK, CD8+ et certains CD4+) peuvent lier les ligands de ce récepteur qui sont situés

sur les cellules du follicule et qui sont induits lors d'un stress. Cette liaison favorise également la production de perforines et de granzymes (Olayinka and Richmond 2021).

Il a été démontré que les lymphocytes CD8⁺ sont responsables du développement des lésions mais que les lymphocytes helpers entraînent des formes plus systémiques (Dillon 2021).

Figure 3 : Schéma illustratif de l'effondrement du PI. Basé sur le schéma de Olayinka et Richmond (Olayinka and Richmond 2021)



NKG2DL : ligand du récepteur NKG2D TCR : récepteur à l'antigène des lymphocytes T

2.2. La voie JAK-STAT

Les JAK sont des tyrosines kinases cytoplasmiques qui dimérisent lors de leur activation via un ligand extracellulaire, notamment des cytokines, et s'autophosphorylent. Elles peuvent ensuite phosphoryler les facteurs STAT qui migrent, sous forme dimérique, au niveau du noyau cellulaire pour impacter la transcription de gènes (Wang, Sallee et al. 2018).

Le système JAK-STAT intervient directement dans l'action des lymphocytes CD8⁺ via la production des principales cytokines effectrices de la pathologie telles que l'IL-15 et surtout l'IFN γ . Cependant, ce système intervient également dans la production d'autres cytokines jouant un rôle dans le développement et l'activation des lymphocytes (Reygagne 2019).

L'IL-15 possède de nombreuses fonctions. Elle impacte différentes cellules du système immunitaire, notamment dans la réponse aux infections, et intervient dans les phénomènes inflammatoires. Son rôle dans la pelade a été suggéré grâce à un modèle murin : en bloquant

son récepteur IL-15R β , le nombre de lymphocytes T CD8+NKG2D+ diminuait considérablement ce qui bloquait le développement de la pathologie (Madras, Rocka et al. 2020). L'IL-15 semble activer ces cellules via les voies de signalisation employant JAK 1 et JAK 3 (Bertolini, McElwee et al. 2020). Sa concentration sanguine a également été corrélée à la sévérité de la maladie (Ebrahim, Salem et al. 2019).

L'IFN γ favorise la production d'IL-15 via des voies de signalisation dépendantes de JAK 1 et de JAK 2 (Phan and Sebaratnam 2019).

2.3.L'impact des lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) participent au maintien du PI. De par leur fonction, ils garantissent un état de tolérance et contrôlent l'inflammation notamment en empêchant l'action des lymphocytes effecteurs sur les antigènes du follicule pileux.

Ils adhèrent également au bon fonctionnement du cycle pileux. En effet, les lymphocytes Treg accumulés au niveau du bulbe pileux activent les cellules souches du follicule et favorisent leur différenciation et leur prolifération. Ces lymphocytes sont nécessaires au passage de la phase télogène à la phase anagène et donc au renouvellement du cheveu (Martin and Nicolas 2020).

Or, le nombre de lymphocytes Treg, notamment les CD4+CD25+ (Dillon 2021), circulants et présents au niveau des sites réactionnels est réduit chez les patients atteints de pelade. Cette diminution empêche la régénération du cheveu et favorise l'attaque du follicule par les lymphocytes cytotoxiques et helpers. De plus, la fonctionnalité de ces cellules est également modifiée. En effet, il semblerait que les lymphocytes Treg présents chez les patients malades possèdent une réduction de leurs molécules de CMH de classe II. Cependant, ces molécules sont indispensables pour inhiber le fonctionnement des lymphocytes effecteurs (Martin and Nicolas 2020).

3. Hypothèses génétiques

Il semblerait que cette pathologie possède également une origine génétique. En effet, dans 20 % des cas (entre 10 et 51,6 % dans les formes pédiatriques), le patient possède un parent au premier degré également atteint par la maladie (Novoa-Candia, Sánchez Vanegas et al. 2020).

Des études *genome-wide association study* (GWAS) de large échelle ont démontré un lien entre différents allèles des *human leukocyte antigen* (HLA) et une susceptibilité à développer ou, au contraire, une protection contre cette pathologie. Le HLA-DR semblerait être le facteur de

risque le plus important pour le développement/la résistance. Les gènes du CMH de classe II (HLA-D) sont les plus impliqués, bien que ceux du CMH de classe I (HLA-A, HLA-B et HLA-C) peuvent également l'être (Bertolini, McElwee et al. 2020). De plus, certains allèles sont associés à des formes plus graves de la maladie. Par exemple, les allèles DR11 et DQ7 prédisposent à des formes longues totales ou universelles (Trüeb and Dias 2018). Ces différents allèles entraînent des variations de structure au niveau des molécules de CMH I ou II. Les auto-antigènes sont alors présentés avec plus ou moins d'efficacité aux lymphocytes T.

De nombreux autres gènes ont pu être associés à cette maladie notamment ceux codant pour deux ligands du récepteur NKG2D (encodé par *KLRK1*) des cellules NK ; NKG2DL3 (encodé par *ULBP3*) et la protéine de transcrit précoce de l'acide étinoïque 1L (encodé par *ULBP6*). Ce récepteur est également présent sur les lymphocytes T CD8+ et sur certains CD4+. Des études fonctionnelles ont d'ailleurs par la suite démontré que les lymphocytes T CD8+NKG2D+ sont les effecteurs majoritaires de la maladie (Pratt, King et al. 2017).

Les loci du *cytotoxic T lymphocyte antigen 4* (CTLA-4), de l'IL-2, de l'IL-2RA, de l'IL-21 et d'Eos sont également impliqués (Olayinka and Richmond 2021). Ces gènes interviennent dans les phénomènes d'activation, de survie, d'anergie et de tolérance des lymphocytes T.

4. Hypothèses environnementales

Les facteurs environnementaux semblent jouer un rôle important dans le déclenchement de la pelade. Notamment, le stress est estimé comme un effecteur majoritaire. En effet, 80 % des patients ont subi un évènement stressant avant le commencement des symptômes (Azzawi, Penzi et al. 2018).

Le stress, qu'il provienne d'un choc psychologique ou d'une atteinte physique, stimulerait l'équivalent de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien localisé au niveau du follicule pileux. Cette stimulation provoquerait une libération de corticolibérine. Cette hormone favorise la dégranulation des mastocytes périfolliculaires, provoquant ainsi une inflammation neurogénique qui contribuerait à l'effondrement du PI (Azzawi, Penzi et al. 2018).

D'autres facteurs sont également possiblement impliqués tels que certaines infections virales (grippe, hépatite B ou C, etc.) ou au contraire certains vaccins, des fluctuations hormonales, les taux sanguins en vitamine D et en vitamine A, ... sans pour autant que leur rôle exact ne soit élucidé (Trüeb and Dias 2018) (Darwin, Hirt et al. 2018) (McCusker and Sidbury 2016).

IV. Histopathologie

L'histopathologie dépend de la phase de la maladie.

En phase aigüe, un infiltrat inflammatoire en « essaim d'abeilles » est présent à l'intérieur du bulbe du follicule pileux en phase anagène ainsi qu'en périphérie de celui-ci. Cet infiltrat est majoritairement composé de lymphocytes CD8⁺ et CD4⁺. Cependant, on y retrouve également des cellules présentatrices d'antigènes, des cellules NK, des mastocytes et parfois des éosinophiles (Bertolini, McElwee et al. 2020). Les follicules pileux évoluent vers la phase catagène/télogène et se miniaturisent.

En phase chronique, l'infiltrat inflammatoire peut être présent ou non. Le nombre de cheveux en phase catagène et télogène augmente (Darwin, Hirt et al. 2018).

En phase de guérison, l'infiltrat inflammatoire n'est pratiquement plus présent. Le nombre de follicules en phase anagène augmente (Darwin, Hirt et al. 2018).

V. Les traitements biologiques

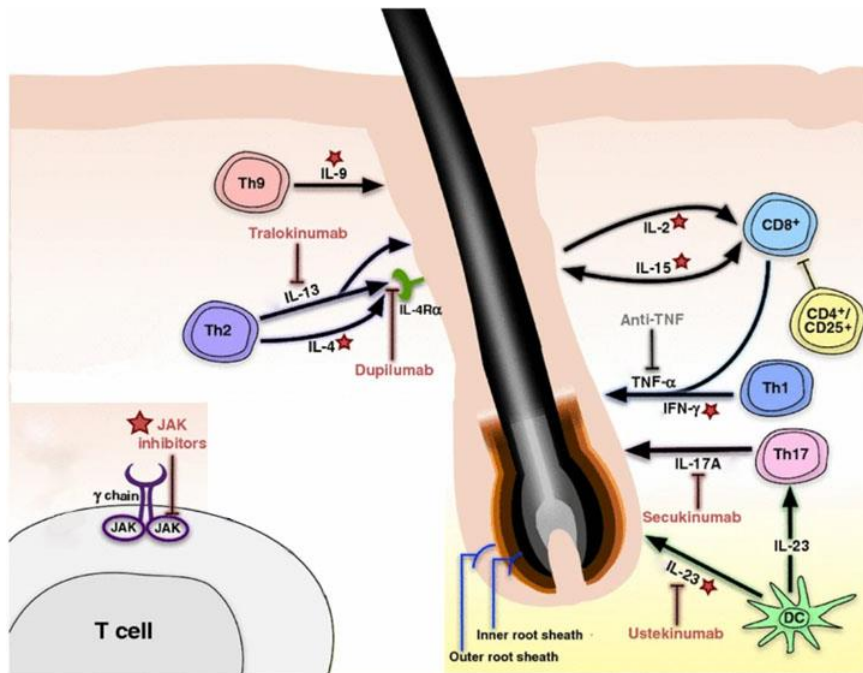
Les traitements biologiques sont des composés extraits de sources biologiques et non pas générés par synthèse chimique. Ce sont principalement des cytokines et des anticorps monoclonaux utilisés comme thérapies ciblées ou comme immunothérapies.

Le but d'utiliser de tels composés est de cibler spécifiquement des cytokines ou des effecteurs impliqués directement dans la pathogénèse (perte du PI, attaque du follicule pileux) afin de gagner en spécificité. En s'attaquant à des cibles plus spécifiques des mécanismes immunologiques impliqués dans la maladie, l'efficacité (et avec elle, le pourcentage de rechutes) devrait être améliorée. Les effets indésirables généraux devraient être, quant à eux, diminués. Ainsi, plus les connaissances avancent sur le mécanisme d'action de cette maladie, plus de nouvelles cibles, et donc de nouveaux traitements, peuvent être identifiés.

De plus en plus, la compréhension des mécanismes immunologiques intervenant dans la pathogénèse des maladies dermatologiques encourage l'utilisation de tels composés. Ces traitements font notamment leur essor dans le psoriasis, la DA et le vitiligo. Ces maladies partageant des voies de signalisation communes avec la pelade, les traitements biologiques représentent un nouvel espoir face aux limitations thérapeutiques actuelles de cette maladie.

Sont résumées ci-dessous les principales voies de signalisation actuellement identifiées comme ayant un impact dans la pathogénèse de la pelade ainsi que les molécules permettant de cibler ces différentes voies.

Figure 4 : Schéma reprenant les cytokines identifiées comme cibles thérapeutiques ainsi que les agents thérapeutiques dirigés contre elles. Basé sur le schéma de Renert-Yuval et Guttman-Yasski (Renert-Yuval and Guttman-Yasski 2017)



DC : cellules dendritiques

1. Les antagonistes des lymphocytes T helpers 2

Bien que la pathologie soit principalement médiée par des lymphocytes cytotoxiques, les lymphocytes T helpers aggravent les lésions. La pelade a d'abord été classifiée dans les pathologies médiées par des lymphocytes T helpers 1 (Th1) cependant, l'implication des lymphocytes T helpers 2 (Th2) a, par la suite, également été reconnue. En effet, le transcriptome de patients atteints par cette maladie a dénoté une augmentation des marqueurs de Th1/IFN γ mais également des marqueurs typiques d'une réponse Th2 (Suárez-Fariñas, Ungar et al. 2015).

Un autre argument en faveur de l'importance de la signalisation Th2 dans la pathogénie est que cette pathologie est souvent associée à une autre maladie : la DA. Or, cette dernière est fortement orientée vers une réponse Th2. La DA est un facteur de risque au développement de la pelade et l'association des deux pathologies est souvent corrélée à des formes sévères (universelle ou totale) (Renert-Yuval and Guttman-Yasski 2017).

Deux cytokines requises pour obtenir une réponse Th2 sont l'IL-4 et l'IL-13. Elles représentent donc des cibles thérapeutiques intéressantes.

1.1. Le dupilumab

Le dupilumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur IL-4 α . Il est principalement employé dans le traitement de la DA mais également dans certaines formes d'asthme et de polyposes naso-sinusiennes (CBIP 2020a). Ce récepteur est commun à la fois à l'IL-4 et à l'IL-13. En ciblant ce récepteur, le dupilumab bloque l'action des deux cytokines majoritaires de la réponse Th2 ce qui provoque une down-régulation de celle-ci. Cette action justifie son utilisation possible dans le traitement de la pelade.

De nombreux patients atteints de DA ainsi que de pelade et traités par du dupilumab ont témoigné de rémission de leur alopecie. Paradoxalement, il a également provoqué chez certains patients atteints de DA, des pelades induites ou une aggravation, voire une réactivation, d'une pelade préexistante (Marks, Mesinkovska et al. 2019).

Une hypothèse expliquant l'effet paradoxal du dupilumab dans cette pathologie a été avancée par une étude menée par Marks et al. (2019). Les auteurs ont observé que la plupart des patients alopeciques répondant au dupilumab était des femmes qui présentaient d'autres comorbidités atopiques telles que de l'asthme ou de la rhino-conjonctivite allergique. La présence de comorbidités atopiques induit le développement d'une signalisation Th2 importante (les lymphocytes Th2 étant les effecteurs majoritaires de ces différents phénomènes). Cette signalisation importante entrainerait une diminution du nombre de lymphocytes Treg ce qui basculerait leur phénotype vers un phénotype Th2 et entrainerait la production d'IL-13. Or, ces Treg participent, en temps normal, à la préservation du PI et interviennent dans le bon fonctionnement du cycle pileux (cfr Etiopathogénèse). En utilisant du dupilumab chez ces patients, la réponse Th2 excessive est bloquée. Les lymphocytes Treg restaurent ainsi leur nombre et leur fonction. Au contraire, les patients ayant développé des pelades induites à la suite d'un traitement avec ce médicament étaient principalement des hommes atteints de DA et sans autres comorbidités atopiques. Chez ces patients, la réponse Th2 n'est pas excessive. La bloquer en utilisant du dupilumab favoriserait, au contraire, la voie Th1, également impliquée dans la pathogénèse de la maladie (Marks, Mesinkovska et al. 2019).

Le sexe semble également jouer un rôle puisque les cas induits touchaient particulièrement les hommes et les cas de rémission, les femmes. Selon les auteurs de cette même étude, les hommes posséderaient un taux de lymphocytes Treg plus élevé que les femmes. De plus, la progestérone, une hormone féminine, favoriserait l'orientation vers des réponses de type Th2 (Marks, Mesinkovska et al. 2019).

Cette molécule pourrait, si elle était administrée aux patients appropriés, être prometteuse dans le traitement de la pelade. En effet, les femmes ayant connu une repousse dans l'étude de Marks et al. étaient atteintes de forme universelle ou totale (Marks, Mesinkovska et al. 2019). Ces deux formes sévères sont connues pour être moins répondeuses, voire résistantes, aux traitements proposés actuellement.

Toutefois, l'étude de Marks et al. n'est basée que sur 8 patients (4 ayant connu une repousse et 4 une chute de cheveux) ce qui est trop peu pour pouvoir tirer des conclusions définitives. La relation de cause à effet entre le dupilumab et le déclenchement de cas de pelade ne peut donc pas encore être clairement démontrée.

La sécurité de cette molécule dans la pelade est encore inconnue. Mais, elle est actuellement bien tolérée dans ses indications actuelles. Effectivement, ses effets indésirables connus sont principalement des douleurs au site d'injection, une éosinophilie transitoire, des céphalées, de l'herpès, des blépharites ou encore des conjonctivites. Le dupilumab ne semble pas nécessiter de monitoring spécifique (CBIP 2020a).

Un essai clinique randomisé de phase IIa (NCT03359356) étudiant l'efficacité et la sécurité du dupilumab chez les adultes atteints de pelade a été clôturé récemment (ClinicalTrials.gov 2021d). Il confirme l'hypothèse formulée par Marks et al. et la précise.

Cet essai clinique incluait à la fois des patients atteints de DA ou avec un terrain atopique et des patients sans aucune comorbidité atopique. Les patients recevaient une injection sous-cutanée de 300 mg de dupilumab ou de placebo par semaine pendant 24 semaines. Cette première phase était ensuite suivie d'une phase de 24 semaines durant laquelle tous les participants recevaient du dupilumab. Il a fallu attendre la 48^{ème} semaine pour réellement distinguer une différence significative entre le groupe placebo et le groupe dupilumab, ce qui laisse penser à une action tardive du traitement. A la semaine 48, 32,5 % patients ont amélioré leur SALT score de 30 %, 22,5 % l'ont amélioré de 50 % et 15 % ont observé une amélioration de 75 % (Guttman-Yassky, Renert-Yuval et al. 2021).

Des analyses plus poussées ont permis d'identifier que les personnes qui présentaient un terrain atopique étaient plus susceptibles de répondre au traitement. De plus, le taux d'immunoglobulines E (IgE) au début de l'étude s'est avéré être un critère permettant d'identifier les patients potentiellement répondeurs au dupilumab. En effet, les patients avec un taux d'IgE supérieur à 200 UI/ml auraient une probabilité de réponse au dupilumab 8 fois supérieure à celle des participants avec un taux inférieur à 200 UI/ml (odds ratio de 8,1). Ainsi

le SALT₃₀ était obtenu chez 53,8 % des participants avec un taux élevé d'IgE, le SALT₅₀ chez 46,2 % et le SALT₇₅ chez 38,5 %. Un dosage des IgE serait dès lors nécessaire avant l'instauration du dupilumab chez les patients atteints de pelade (Guttman-Yassky, Renert-Yuval et al. 2021).

Les auteurs n'ont, par contre, pas signalé de différence de réponse en fonction du sexe des participants.

Le dupilumab pourrait ainsi être administré chez les patients avec un taux élevé d'IgE. Il est cependant nécessaire de prévenir les patients que les résultats sont tardifs. Et même avec un taux élevé d'IgE, la réponse reste incertaine. Des études de phase IIb et III sont nécessaires pour confirmer et préciser les conditions d'administration ainsi que l'efficacité et la sécurité à plus grande ampleur.

1.2. Le tralokinumab

Le tralokinumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'IL-13. Il empêche ainsi l'interaction entre cette cytokine et son récepteur, bloquant son action. Ce récepteur est un hétérodimère composé des récepteurs IL-4 α et IL-13R α 2. Ce composé a été autorisé par l'European Medicines Agency (EMA) en juin 2021 dans le traitement de la DA (EMC 2021). Il est cependant encore à l'étude dans le traitement d'autres pathologies inflammatoires telles que l'asthme, la fibrose pulmonaire idiopathique et les maladies inflammatoires intestinales (Renert-Yuval and Guttman-Yassky 2017).

Ses effets indésirables principaux dans son indication actuelle sont des infections respiratoires ainsi que des réactions au site d'injection, des conjunctivites et de l'éosinophilie (EMC 2021).

Une étude pilote de phase II (NCT02684097) a été réalisée afin d'évaluer, dans un premier temps, l'intérêt potentiel de cette molécule dans le traitement de la pelade. Sur les 22 participants, 19 ont quitté prématurément l'étude (13 dans le groupe traitement et 6 dans le groupe placebo) pour cause de non-efficacité. Ainsi, il semblerait que seule l'IL-4 ait un impact dans cette pathologie (ClinicalTrials.gov 2020).

2. Inhibiteurs de lymphocytes T helpers 17/IL-23

L'IL-17 est une famille de cytokines sécrétée par de nombreuses cellules et notamment par les lymphocytes T helpers 17 (Th17). Ces lymphocytes sont capables de générer de l'IL-17A et de l'IL-17F qui appartiennent à cette famille mais également d'autres cytokines telles que de l'IL-21, IL-22, IL-6 ou du TNF α . Le phénotype de ces lymphocytes T helpers est maintenu grâce à la présence d'IL-23 dans le milieu. De plus, l'IL-23 permet aux lymphocytes Th17 de proliférer, d'où son importance dans cette réponse lymphocytaire (Ramot, Marzani et al. 2018).

Cette voie de signalisation a pu être associée à la pelade via plusieurs observations.

Premièrement, il est suggéré depuis plusieurs dizaines d'années que l'IL-17 ainsi que les Th17 jouaient un rôle dans le développement et l'aggravation des processus auto-immuns dans l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux, les maladies inflammatoires intestinales et la sclérose en plaques. L'IL-17 a également été identifiée comme un effecteur important de maladies dermatologiques telles que le psoriasis (les traitements anti IL-17 étant reconnus dans cette indication). Elle est en outre suspectée de participer à la pathogénèse du vitiligo. Or, ces deux pathologies sont régulièrement associées à la pelade (Ramot, Marzani et al. 2018).

Ensuite, les taux de Th17 et d'IL-17 circulants sont plus importants chez les individus atteints de pelade que chez les individus sains. De plus, chez un même individu, le nombre de lymphocytes Th17 est majoré au niveau des zones du cuir chevelu alopeciques par rapport aux zones non alopeciques. Certaines études ont relevé que les taux étaient surtout élevés dans les formes juvéniles associées à un mauvais pronostic. Cependant, les informations sont contradictoires dans la littérature quant à un possible lien entre le taux d'IL-17/Th17 et la sévérité ou la durée de la maladie (Ramot, Marzani et al. 2018).

Enfin, d'un point de vue génétique, les *single nucleotide polymorphisms* (SNP) du récepteur A de l'IL-17 semblent différents chez les patients atteints de pelade. De plus, certains génotypes du gène de l'IL-17 (A7488G) ont été associés à des formes plus ou moins sévères de la maladie. Le génotype AA n'a que peu d'impact sur la sévérité tandis que le génotype GG entraîne des formes plus graves. Il existerait donc une susceptibilité génétique liée à la voie Th17 (Ramot, Marzani et al. 2018).

2.1. Le sécukinumab

Le sécukinumab est un anticorps monoclonal dirigé spécifiquement contre l'IL-17A. Il est actuellement commercialisé dans le traitement du psoriasis, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite (CBIP 2020a).

Cette molécule a terminé son étude de phase II dans la pelade (NCT02599129) prématurément suite à un enrôlement insuffisant, les résultats ne sont donc pas disponibles (ClinicalTrials.gov 2021b). Cependant, une petite étude pilote s'était montrée décevante. Sur 7 patients traités, un seul avait amélioré son SALT score (de moins de 50 %), un l'avait dégradé et les 5 autres n'avaient pas perçu d'évolution (Reygagne 2019).

2.2. L'ustékinumab

L'ustékinumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la sous-unité p40 commune à l'IL-12 et à l'IL-23. Il est en principe employé dans le traitement du psoriasis, du rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn ou encore de la rectocolite hémorragique (CBIP 2020a). Ce traitement aurait ainsi une double action dans la pelade : une action sur la voie Th17 via l'IL-23 et une autre sur la voie Th1 via l'IL-12. En effet, l'IL-12 favorise la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th1. Elle stimule également la production de cytokines telles que l'IFN γ et soutient l'activité cytotoxique des cellules NK et des lymphocytes CD8⁺ (Słowińska, Kardynal et al. 2010).

Des anciennes études avaient rapporté des cas de pelades légères développées après un traitement par l'ustékinumab. Cependant, aucune corrélation n'a pu être établie (Słowińska, Kardynal et al. 2010) (Verros, Rallis et al. 2012).

Des publications de cas plus récentes ont signalé une amélioration, voire une rémission de la maladie suite à l'utilisation de cet anticorps sans pour autant notifier d'effets indésirables majeurs (Aleisa, Lim et al. 2019) (Guttman-Yassky, Ungar et al. 2016) (Elkady, Bonomo et al. 2017). Notamment, une étude (Guttman-Yassky, Ungar et al. 2016) a observé une meilleure efficacité dans les formes plus sévères de pelade avec un diagnostic plus récent (moins efficace sur les formes anciennes).

Bien que des conclusions ne puissent être tirées avec un nombre aussi restreint de patients, ce traitement pourrait être intéressant, surtout pour les formes sévères résistantes aux traitements conventionnels. De plus, il semble bien toléré dans son utilisation actuelle. Ses effets indésirables principaux sont des réactions au site d'injection ou des réactions allergiques (CBIP

2020a). Cette piste reste encore à explorer ; des essais cliniques sont nécessaires afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de cette molécule à plus grande échelle dans le traitement de cette pathologie.

2.3.Conclusion

L'impact de la voie Th17 dans la pathogénèse est assez controversé dans la littérature et n'a donc pas encore été clairement identifié.

Les études réalisées jusqu'à présent témoignent d'une inefficacité du sécukinumab. Les cas rapportés avec l'ustékinumab semblent encourageants. Ces données laissent penser que l'IL-23 aurait éventuellement un impact direct dans la pathogénèse, sans impliquer la voie Th17 comme suggéré précédemment ou que l'action combinée de ce traitement sur l'IL-12 et sur l'IL-23 permette d'augmenter son efficacité. Il faudra attendre les résultats de futurs essais cliniques avec l'ustékinumab dans la prise en charge de cette maladie afin de préciser la place de l'IL-23 et de l'IL-12 dans la pathogénèse et donc leur importance comme cibles thérapeutiques.

3. L'IL-2 à faible dose

Les taux d'IL-2 circulants dans le sang semblent légèrement supérieurs chez les patients atteints de pelade ($22,2 \pm 1,19$ vs $21,1 \pm 2,68$ pg/mL ; $p = 0,05$) sans pour autant être corrélés à la sévérité de l'alopecie. Paradoxalement, il semblerait que l'IL-2 à faible dose permette un recrutement des lymphocytes Treg ce qui favoriserait la réduction de l'infiltrat inflammatoire au niveau des follicules pileux (Reygagne 2019). Comme indiqué précédemment, les lymphocytes Treg participent au maintien du PI et du cycle pileux physiologique. Etant donné que leur nombre est diminué chez les patients atteints, les recherches se tournent vers l'utilisation d'IL-2 à faible dose pour augmenter leur quantité afin de rétablir le PI et le cycle pileux.

L'IL-2 possède des actions contradictoires. Elle est sécrétée par les lymphocytes cytotoxiques et helpers, intervient dans l'activation des cellules NK et dans l'auto activation des lymphocytes T. Cependant, elle permet également de réguler l'expression de *forkhead box P3* (FOXP3) qui lui-même, est le principal effecteur du développement et de la fonctionnalisation des lymphocytes Treg (Jacques and Mortier 2016).

3.1. Efficacité et sécurité

Malgré une étude pilote prometteuse (amélioration du SALT score de 4 patients atteints de forme sévère sur 5 avec augmentation du taux de Treg et diminution du taux de lymphocytes cytotoxiques) (Castela, Le Duff et al. 2014), l'efficacité de l'IL-2 à faible dose semble décevante (Le Duff, Bouaziz et al. 2021).

En effet, un essai clinique randomisé contrôlé contre placebo (Le Duff, Bouaziz et al. 2021) réalisé sur 43 patients n'a pas pu démontrer d'amélioration du score SALT après 1 an. La qualité de vie (évaluée par le *Dermatology Life Quality Index*) ainsi que la satisfaction des patients n'ont pas été modifiées de manière positive après 6 mois, ni après 1 an. De plus, la voie d'administration (4 cycles d'injections de 5 jours par semaine) pourrait être difficilement supportable pour les patients. L'IL-2 était toutefois bien tolérée, avec des effets secondaires mineurs et transitoires.

Pourtant dans cette étude, le taux de lymphocytes Treg circulants avait significativement augmenté dans le groupe IL-2 par rapport au groupe placebo. En étudiant les différentes sous-populations de Treg présentes par cytométrie, les auteurs ont découvert qu'uniquement les populations naïves de Treg étaient augmentées par la prise d'IL-2 à faible dose. Les autres populations (les lymphocytes Treg effecteurs et mémoires réellement actifs) n'ont pas été impactées. Cette découverte permettrait d'expliquer que l'augmentation du nombre de Treg circulants ne puisse pas être corrélée avec une repousse des follicules pileux. L'activation des cellules NK provoquée par l'IL-2 n'était, quant à elle, que transitoire et non significative. Elle ne permet donc pas de justifier l'échec du traitement (Le Duff, Bouaziz et al. 2021).

3.2. Conclusion

Ainsi, malgré un intérêt théorique et une étude pilote prometteuse, les résultats de l'IL-2 à faible dose semblent décevants. Cependant, la piste des lymphocytes Treg n'est pas à abandonner complètement. En effet, il serait intéressant d'évaluer l'impact du recrutement de Treg effecteurs et non plus naïfs et donc de découvrir un moyen de recruter cette population spécifiquement.

4. Les anti-TNF α

Le TNF α est une cytokine fortement impliquée dans les processus inflammatoires et auto-immuns. Il agit à la fois sur les lymphocytes Th1 et sur les lymphocytes Th17 en favorisant leur différenciation, activation et prolifération (Renert-Yuval and Guttman-Yassky 2017).

Il est sécrété par les lymphocytes, les cellules dendritiques et les cellules épithéliales et génère l'apoptose des cellules du follicule qui possèdent le récepteur TNFR1. Le TNF α est impliqué dans le cycle pileux et est d'ailleurs indispensable à la phase catagène de celui-ci mais il entraîne également l'apoptose excessive des cellules du cheveu en conditions pathologiques. Cette cytokine entraîne aussi une augmentation de l'expression des molécules du CMH, participant ainsi à la chute du PI (Bertolini, McElwee et al. 2020).

Les taux de TNF α circulants sont anormalement élevés chez les patients atteints de pelade, témoignant de son impact dans cette pathologie (Gouda, Nada et al. 2021). Les antagonistes de cette cytokine ont donc été étudiés comme traitement potentiel.

4.1.Efficacité et sécurité

L'etanercept est une protéine de fusion composée de deux récepteurs solubles du TNF α et du fragment Fc d'une immunoglobuline de type G1. Il agit comme inhibiteur du TNF α soluble, supprimant ainsi son action inflammatoire. Ce composé est actuellement utilisé dans le traitement du psoriasis, de la polyarthrite rhumatoïde ou encore de l'arthrite psoriasique (CBIP 2020b).

Un essai clinique en open-label a étudié l'efficacité et la sécurité de ce médicament en injection sous-cutanée de 50 mg 2 fois par semaine pendant 8 et 24 semaines chez des patients atteints de formes modérées à sévères (score SALT \geq 20 %) (Strober, Siu et al. 2005). Aucun des patients n'a connu d'amélioration de plus de 10 % de son score de départ à la fin de l'étude, 3 patients ayant même aggravé leur situation. L'etanercept a été bien toléré durant cette étude et n'a montré que des effets indésirables mineurs.

L'etanercept n'a donc pas démontré son efficacité. Les auteurs n'excluent cependant pas une efficacité dans les cas de formes plus légères, puisque le score SALT minimal inclus était de 47 %. Toutefois, plusieurs cas de pelade induite sous etanercept ont également été rapportés (Chowdhry 2018) (Kandpal 2019).

En ce qui concerne les autres inhibiteurs de TNF α , les résultats ne sont pas plus encourageants. L'adalimumab est un anticorps monoclonal utilisé notamment dans le psoriasis, dans diverses pathologies articulaires ou encore dans certaines pathologies inflammatoires intestinales (CBIP 2020b). Bien que des cas rapportés dans la littérature témoignent d'une rémission lors de l'utilisation de cette molécule, nombreux sont ceux rapportant l'inverse, soit une aggravation de la pathologie (Ostojic and Pavlov-Dolijanovic 2018) (Gorcey, Spratt et al. 2014). Des résultats similaires ont été obtenus avec l'infliximab, un anticorps monoclonal dirigé contre la forme soluble et transmembranaire du TNF α (Tauber, Buche et al. 2014) (Dissanayake, Dissanayake et al. 2018).

Bien que prometteurs sur le papier, ces différents résultats découragent l'utilisation des inhibiteurs de TNF α dans la pelade. A l'inverse, ils ont permis de démontrer que cette cytokine a son importance pour empêcher le développement de cette pathologie.

4.2. Le rôle paradoxal du TNF α

Ces résultats paradoxaux peuvent s'expliquer par le fait que bien qu'ayant des propriétés inflammatoires, le TNF α possède également une activité immuno-régulatrice. Il participe donc à la fois à l'effondrement du PI et à son maintien.

Le TNF α intervient notamment dans la suppression des lymphocytes auto-réactifs (cfr Etiopathogénèse). De plus, il joue un rôle dans la régulation de l'expression d'IFN γ . Ainsi, la production d'IFN γ semble devenir incontrôlable suite à l'inhibition du TNF α ce qui favorise le déclenchement de la maladie lors de la prise de ces traitements (Ostojic and Pavlov-Dolijanovic 2018).

L'explication exacte des effets contradictoires des inhibiteurs de TNF α n'est pas encore établie. Cependant, plusieurs hypothèses ont été émises.

Des SNP ont été découverts sur le gène codant pour le TNF α . Ces SNP influencent la quantité intracellulaire de cette cytokine. Les personnes porteuses d'un SNP provoquant une faible production de TNF vont complètement bloquer son action avec l'utilisation d'inhibiteurs, ce qui favorise le développement de la pathologie via la production incontrôlable d'IFN γ . Au contraire, les individus produisant trop de TNF de par leur SNP améliorent leur SALT score en présence d'inhibiteur. Il semblerait donc qu'un taux minimal de TNF α soit requis afin de se situer dans des conditions physiologiques et non pathologiques (Ostojic and Pavlov-Dolijanovic 2018).

Les effets pro-inflammatoires ou immuno-régulateurs du TNF α pourraient également dépendre de l'environnement : la production de cytokines pro- ou anti-inflammatoires, la présence du récepteur TNFR1 ou TNFR2 ou encore l'expression de Fas-Fas ligand (Bertolini, McElwee et al. 2020).

L'efficacité de ces traitements dépendrait donc de plusieurs paramètres dont le rôle exact n'est pas encore établi. Cependant, même dans les situations où ces composés provoquaient une amélioration du SALT score, l'évolution ne semblait que mineure. Ces molécules ne semblent pas envisageables comme traitement de la pelade.

5. Les traitements anti-JAK

5.1.Mécanismes physiopathologiques

Comme cité précédemment, le système JAK-STAT intervient directement dans la pathogénèse de la maladie en garantissant l'action des lymphocytes CD8+NKG2D+. En effet, il intervient dans la production des principales cytokines effectrices de la pathologie telles que l'IL-15 et l'IFN γ . Ce système permet en outre de générer d'autres cytokines qui interviennent également dans le processus pathologique.

L'utilisation d'inhibiteurs de JAK permet de cibler les voies de signalisation centrales dans la physio-pathogénèse (**voir Figure 4**) de la maladie et ainsi espérer une meilleure efficacité.

5.2.Efficacité et sécurité

Plusieurs inhibiteurs de JAK sont déjà commercialisés mais aucun ne bénéficie d'une AMM dans le traitement de la pelade. Ils sont disponibles, certains sous forme orale, d'autres sous forme topique.

Les inhibiteurs de JAK les plus étudiés dans cette maladie sont le tofacitinib, le ruxolitinib et le baricitinib. Le tofacitinib (anti-JAK 3 et légèrement anti-JAK 1) est actuellement utilisé dans le traitement de la rectocolite hémorragique, du rhumatisme psoriasique et de la polyarthrite rhumatoïde (CBIP 2020d). Le baricitinib (anti-JAK 1 et 2) est, quant à lui, indiqué en cas de polyarthrite rhumatoïde ou de DA (CBIP 2020d). Le ruxolitinib (anti-JAK 1 et 2) est un traitement de la myélofibrose (CBIP 2020e) (Reygagne 2019).

Les études concernant l'utilisation de ces trois molécules dans le traitement de la pelade restent restreintes, la plupart étant des publications de cas. Cependant, une revue systématique et méta-analyse (Phan and Sebaratnam 2019) s'est penchée sur ces molécules. Cette étude se base sur

30 articles dont 4 études de cohorte et 26 études descriptives (rapports de cas, séries de cas), le tout regroupant 313 patients. Le pourcentage de bons répondants (une repousse entre 50 et 100 %) était de 45,7 % avec un intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}) entre 31,7 et 60,3 %. Le pourcentage global de répondants (une repousse d'au minimum 5 %) était de 72,4 % (IC_{95%} 64,5 - 79,5 %). Le temps moyen pour obtenir une repousse était de 2,2 mois tandis que le temps moyen pour obtenir une réponse complète était de 6,7 mois. La prise orale des inhibiteurs donnait de meilleurs résultats que les formes topiques et ce, peu importe le sexe du patient, l'âge, la molécule utilisée, la durée du traitement et la durée de la pathologie.

L'étude n'a également pas dénoté de différence d'efficacité en fonction de la forme de la maladie, ce qui signifie que ces molécules seraient tout aussi efficaces sur les formes légères que sur les formes graves (totale ou universelle) habituellement résistantes aux traitements.

La revue systématique rapporte une rechute chez 37 patients sur les 313 et ce, tous après l'arrêt du traitement (en moyenne, dans les 2,7 mois suivants l'arrêt). Cependant, les rechutes après l'arrêt du traitement semblent plus fréquentes en pratique clinique. Une deuxième revue systématique et méta-analyse, n'ayant étudié que le ruxolitinib et le tofacitinib, avançait un pourcentage de rechute chez 74 % des patients à 3 mois et de 85,7 % après 6 mois (Yu, Kim et al.).

Concernant les formulations analysées lors de la revue systématique et méta-analyse (Phan and Sebaratnam 2019), le baricitinib a uniquement été employé *per os* (p.o) à 7 mg par jour. Le tofacitinib a principalement été utilisé à un dosage de 5 mg 2 fois par jour. Il existe également en crème 2 % à appliquer 2 fois par jour. Des formulations liposomales ont aussi été étudiées. Le ruxolitinib a été proposé à la dose de 20 mg 2 fois par jour. Il peut, en outre, être appliqué en crème (0,6 %, 1 % ou 2 %) (Reygagne 2019). A noter que le dosage étudié du baricitinib est supérieur à celui proposé dans ses indications habituelles : 2 à 4 mg par jour pour la polyarthrite rhumatoïde et la DA (CBIP 2020d). C'est également supérieur aux essais cliniques récemment effectués ayant étudié l'utilisation de cette molécule dans la pelade (voir infra).

De par leur mécanisme d'action, ces molécules inhibent le bon fonctionnement des lymphocytes et des cellules NK ce qui fragilise la surveillance immunitaire antitumorale et anti-infectieuse. Les effets indésirables les plus fréquents lors de la prise systémique sont donc logiquement des infections (24,6 %) et notamment des infections respiratoires (18,2 %) et urinaires (2,2 %). Des anomalies lipidiques (11,8 %), des anomalies des transaminases (1,6 %) et des leucopénies (1 %) ont également été rapportées, nécessitant ainsi un suivi biologique rapproché durant la prise (Phan and Sebaratnam 2019).

Bien que non développés dans cette revue systématique et méta-analyse, d'autres effets indésirables des inhibiteurs de JAK ont été notifiés via leurs indications habituelles (notamment dans la DA et la polyarthrite rhumatoïde). C'est le cas de la réactivation d'infection à herpès zoster ou encore de tuberculose. Afin de palier à ces effets indésirables, la vaccination et un dépistage pré-traitement sont respectivement recommandés (Favoino, Prete et al. 2021) (Le, Berman-Rosa et al. 2021). Des perforations gastro-intestinales sont également possibles. Cependant, elles restent rares et touchent principalement des patients âgés possédant des troubles digestifs (diverticulite) (Favoino, Prete et al. 2021) (Harigai 2019). Ces effets indésirables, bien que graves, peuvent donc être évités en prenant des mesures adéquates.

Il a également été suggéré que les inhibiteurs de JAK augmenteraient le risque d'événements thrombo-emboliques. Des études récentes réalisées sur de larges cohortes ne montrent cependant pas de différence significative par rapport au groupe témoin (Favoino, Prete et al. 2021).

Une question subsistant à propos de ces molécules est leur capacité à induire des tumeurs malignes. Comme cité précédemment, les traitements anti-JAK fragilisent la surveillance antitumorale. Les informations concernant cet effet indésirable majeur sont encore limitées. Cependant, les données récentes sur leur utilisation dans la DA et la polyarthrite rhumatoïde se veulent rassurantes puisqu'elles ne montrent pas d'augmentation significative de tumeurs lors du traitement par des inhibiteurs de JAK (Favoino, Prete et al. 2021). Le suivi de ce risque lors des prochaines années reste toutefois de mise.

Afin d'éviter les rechutes à leur arrêt, ces médicaments devraient être pris sur le long-terme voire à vie. Or, certains patients ont besoin de doses élevées afin d'obtenir une réponse complète. Le maintien de doses élevées au long cours augmente probablement le risque d'effets indésirables. La solution serait de diminuer progressivement les doses ou de passer à des formes topiques pour l'entretien, l'efficacité de ces formes n'étant pas encore démontrée (Dillon 2021).

Récemment, de nombreux essais cliniques ont été réalisés ou sont actuellement réalisés sur les anti-JAK. Ces essais portent sur des molécules déjà connues telles que le ruxolitinib, le tofacitinib ou le baricitinib. Notamment des essais pilotes de phase II sur le tofacitinib et le ruxolitinib ont montré un profil d'efficacité et de sécurité similaire à celui avancé par la revue systématique et méta-analyse de Phan et Sebaratnam (Mackay-Wiggan, Jabbari et al. 2016) (Jabbari, Sansaricq et al. 2018). Mais d'autres essais se penchent également sur de nouvelles molécules.

Ci-dessous, un résumé des molécules démarrant des études de phase III avec la pelade comme indication et ayant présenté des résultats prometteurs lors des études de phase II. Les résultats seront disponibles d'ici quelques années.

Composé	Sélectivité	Dosage	Nombre de participants	Identification de l'essai clinique	Statut de l'essai clinique
CTP-543	Inhibiteur de JAK 1 et 2	8 mg ou 12 mg 2x/j	440	NCT04797650: A phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CTP-543 in Adult Patients with Moderate to Severe Alopecia Areata (THRIVE-AA2)	En recrutement
Jaktinib	Inhibiteur de JAK 1,2 et 3	50 mg ou 75 mg 2x/j	390	NCT05051761: Study to evaluate safety and efficacy of Jaktinib in Adults with Alopecia Areata (AA)	En recrutement

Tableau 1 : Anti-JAK actuellement en essai clinique de phase III (ClinicalTrials.gov 2021a) (ClinicalTrials.gov 2021c)

En outre, Eli Lilly and Company a signalé récemment des résultats positifs pour ses études cliniques de phase III BRAVE-AA1 et BRAVE-AA2 rassemblant 1201 participants et étudiant l'efficacité et la sécurité du baricitinib à 2 et 4 mg chez des adultes qui souffrent de formes sévères. Dans les deux études, le taux de patients ayant démontré une repousse de cheveux supérieure à 80 % était significativement différent entre le groupe traité et le groupe placebo après 36 semaines et ce, pour les deux posologies. Une posologie de 7 mg ne serait donc pas nécessaire pour obtenir une efficacité importante. Les principaux effets indésirables étaient des infections respiratoires, de l'acné et des céphalées. Le profil de sécurité était identique à celui de son utilisation dans le DA ou dans la polyarthrite rhumatoïde. La firme espère disposer prochainement d'une AMM dans la pelade octroyée par les autorités américaines (Lilly 2021).

De plus, Pfizer a également récemment terminé son étude de phase IIb/III sur 718 patients concernant l'efficacité et la sécurité de l'utilisation à long terme du PF-06651600 (un anti-JAK 3), appelé ritlecitinib. Plusieurs schémas de doses ont été étudiés. Les doses de 30 et 50 mg ont permis de réduire de manière significative le SALT score à une valeur inférieure à 20 % après 24 semaines de traitement. Concernant la sécurité, 8 patients du groupe traité ont développé du zona, 1 a souffert d'une embolie pulmonaire et 2 de tumeurs du sein (Pfizer 2021).

Le détail exact des résultats de ces études n'a pas encore été publié.

En outre, d'autres molécules ont démontré leur efficacité dans la DA et pourraient ainsi être également étudiées dans la pelade. C'est le cas de l'upadacitinib (anti-JAK 1) et de l'abrocitinib (également anti-JAK 1). La littérature rapporte deux cas de patients atteints de DA résistante au dupilumab associée à de la pelade qui ont été traités efficacement avec de l'upadacitinib (amélioration de leur DA et de leur alopecie). La pelade était également résistante aux traitements conventionnels (Gambardella, Licata et al. 2021). L'upadacitinib est administré en pratique clinique chez des patients atopiques également atteints de pelade dans le cadre de *medical need program* (MNP) (notamment à l'hôpital Saint-Luc, voir infra.). Pour le moment, l'abrocitinib a uniquement démontré son efficacité dans la DA et n'a pas été étudié chez des patients atteints de pelade (Silverberg, Simpson et al. 2020).

En conclusion, cette catégorie de traitements est celle ayant donné les résultats les plus encourageants avec une efficacité importante (pour les formulations systémiques) et ce, même dans les formes sévères. De nombreuses molécules ont fait l'objet d'étude. La plupart de ces études sont des séries de cas ou des études rétrospectives de petite ampleur. Le nombre d'études de qualité augmente cependant ; des essais cliniques récents affirmant l'efficacité et la sécurité du baricitinib et du ritlecitinib laissent espérer une autorisation future. Les limitations concernant ces traitements restent leur taux de rechute élevé à l'arrêt des traitements ainsi que le suivi encore nécessaire concernant le développement de tumeurs.

5.3. Expérience avec les anti-JAK aux Cliniques universitaires Saint-Luc

Comme abordé précédemment, certains anti-JAK peuvent être administrés dans le traitement de la DA. Ils ont l'AMM dans cette indication mais ne sont pas encore remboursés en Belgique. Plusieurs d'entre eux sont toutefois disponibles via des MNP permettant la mise à disposition de ces traitements à certains patients avant leur remboursement. C'est notamment le cas du baricitinib (Olumiant®) et de l'upadacitinib (Rinvoq®). Etant donné que la DA est régulièrement associée à la pelade, ces traitements sont donc également administrés à des patients peladiques. Il a dès lors été possible d'observer l'efficacité et la sécurité de ces molécules dans cette maladie.

Un programme de MNP pour ces deux molécules est disponible aux Cliniques universitaires Saint-Luc à Bruxelles pour les patients atopiques sévères. Pour y être inclus, les patients doivent respecter des conditions strictes. Plusieurs patients combinant les 2 pathologies ont pu bénéficier de ces traitements.

5.3.1. Description du MNP

Le baricitinib est administré à une posologie de 4 mg par jour. L'upadacitinib est administré à une posologie de 15 mg par jour. Il peut être augmenté à 30 mg par jour, soit 2 comprimés, chez certains patients.

Ces traitements ne sont administrés qu'après avoir exclu une tuberculose latente ou active grâce à une radiologie du thorax et un dosage du quantiféron. De plus, ils nécessitent un bilan et suivi notamment infectieux, hépatique et lipidique. Une prise de sang est à réaliser avant chaque consultation pour s'assurer de l'absence d'augmentation du cholestérol ou des triglycérides, d'élévation des enzymes hépatiques ou de perturbation de la formule sanguine.

Nous avons observé les patients qui présentaient une association de DA et de pelade et ayant déjà commencé un de ces deux traitements. Toutes les informations pertinentes ont été relevées au dossier médical des patients. C'est-à-dire les données concernant le traitement, son efficacité et ses effets indésirables mais également les renseignements qui pourraient témoigner d'un mauvais pronostic impactant la réponse au traitement (forme, durée, historique familial, associations à des pathologies auto-immunes, ...).

Les informations¹ sur les patients atteints de pelade inclus dans le MNP des Cliniques universitaires Saint-Luc sont résumées dans les **Annexes 4 et 5**.

Sur les 8 patients qui associent DA et pelade et traités par anti-JAK, 7 ont reçu de l'Olumiant® et 1 a reçu du Rinvoq®. Tous les patients présentaient des formes de DA modérées à sévères mais également de pelades récalcitrantes, résistantes aux traitements conventionnels. Les participants avaient tous testé pour leur alopecie plusieurs thérapies au préalable (aussi bien topiques que systémiques), sans succès : évolution défavorable ou persistance de rechutes, manque de tolérance.

5.3.2. Observations

La patiente sous Rinvoq® a d'abord présenté une aggravation de sa perte de cheveux (jusqu'à 1,5 mois). La posologie a été augmentée à deux comprimés par jour (30 mg). La repousse a pu être visualisée à partir de 2 mois de traitement, soit 2 semaines après le changement de posologie. La patiente a décidé à ce moment d'arrêter le traitement (raison personnelle). Toutefois, lors de sa visite de contrôle 2 mois après l'arrêt du traitement, la repousse s'est avérée

¹ Ces informations ont été récoltées le vendredi 22 octobre et mises à jour le mercredi 29 décembre.

persistante. Notons également que cette patiente était atteinte d'hypothyroïdie. Or, l'association à des maladies auto-immunes est habituellement un facteur de mauvais pronostic.

Les patients sous Olumiant® ont tous présenté une repousse. Elle était déjà visible après 6 à 8 semaines (lors de la première consultation post-initiation du traitement) pour la plupart des patients. Ce délai de repousse, bien que précoce, coïncide avec celui annoncé dans la revue systématique et méta-analyse de Phan et Sebaratnam (2,2 mois). La repousse démarrait lentement chez les patients pour finalement être plus diffuse à la fin du follow-up (entre 5 et 9 mois environ). Cela correspond également aux observations de Phan et Sebaratnam (repousse globale moyenne à 6,7 mois). Les patients avec un follow-up plus court (2 mois) présentaient encore des repousses plus localisées et plus légères.

Parmi les patients observés aux Cliniques universitaires Saint-Luc, une patiente a rechuté sous traitement. Cette patiente utilisait du minoxidil 5 % comme traitement adjuvant. Elle a arrêté ce traitement topique après 5 mois sous Olumiant® pour des raisons de tolérance. Une nouvelle plaque alopecique est apparue après 7 mois de prise et puis une autre après 9 mois, soit 2 et 4 mois après arrêt de la lotion. Le minoxidil en lotion de 5 % a été réinstauré chez cette patiente, tout en conservant la prise systémique de baricitinib. Le prochain rendez-vous de suivi permettra d'évaluer si l'application locale de la lotion sur la plaque est suffisante pour rétablir une repousse.

Les patients traités par le baricitinib ont donc présenté une repousse encourageante, même pour les formes résistantes aux traitements conventionnels. En effet, la perte de cheveux était pour la plupart de longue date : plusieurs années voire plusieurs dizaines d'années. De plus, certains patients présentaient des formes sévères : une forme totale, une forme universelle, des formes en plaques très étendues. Enfin, comme indiqué précédemment, tous les patients avaient essayé au préalable plusieurs traitements dont des traitements systémiques.

Notons toutefois que trois des patients sous Olumiant® ont bénéficié d'un traitement adjuvant : du minoxidil en lotion de 5 % pour deux patientes (dont la patiente ayant rechuté) et des dermocorticoïdes puissants pour le troisième. Il faudra évaluer par la suite si cette association est suffisamment tolérée et si elle permet d'améliorer la repousse et d'éviter les rechutes. Ceci semble être le cas sur base de la patiente qui a rechuté lors de l'arrêt du traitement adjuvant.

En ce qui concerne les effets indésirables, l'Olumiant® était globalement bien toléré. Les effets secondaires étaient généralement mineurs : acné, céphalées, diarrhées. Cependant, des perturbations de la biologie sanguine ont été observées. En effet, une patiente a présenté une

élévation de ses enzymes hépatiques. Cette cytolyse a cependant été transitoire malgré la poursuite du traitement. Deux patients ont dénoté une élévation de leur cholestérol total ainsi que de leurs triglycérides. Ces patients ont dû suivre un régime pauvre en graisses. Pour un de ces patients, un traitement hypolipidémiant a été envisagé étant donné de l'absence d'amélioration suite au régime adapté. La patiente sous Rinvoq® a recensé des céphalées, de l'acné ainsi qu'une photosensibilisation.

Une seule patiente a stoppé son traitement pour le moment. Elle n'a pas présenté de rechute après 2 mois d'arrêt. Cependant, la durée moyenne avant l'apparition d'une rechute avancée par Phan et Sebaratnam était de 2,7 mois et selon Yu et al. la probabilité de rechutes augmente avec le temps. Il est donc encore difficile de se pencher sur le risque de rechutes à l'arrêt du traitement qui est un point problématique des traitements anti-JAK.

5.3.3. Conclusion

Au vu du petit nombre de patients inclus, ces observations ne peuvent en aucun cas prouver l'efficacité et la sécurité des anti-JAK. Cependant, elles laissent présager de l'intérêt potentiel de ces deux molécules dans les formes récalcitrantes de la maladie et ce, d'autant plus au vu de la satisfaction des patients (la majorité des patients ayant signalé un retour positif). Les résultats positifs de l'Olumiant® sont corrélés avec ceux des essais cliniques récemment terminés par Eli Lilly and Company. Le Rinvoq® n'a que peu été étudié dans la pelade actuellement. Il semblerait donc que l'upadacitinib soit également une molécule d'intérêt pour de futurs essais cliniques.

L'association des anti-JAK avec les traitements conventionnels n'a été pas encore étudiée dans la littérature. Des retours positifs pourraient encourager à de futures études sur cette combinaison.

Une limitation des observations est que pour pouvoir être inclus dans le MNP, les patients devaient présenter une DA active modérée à sévère. Il n'est dès lors pas possible d'extrapoler les résultats obtenus à des patients atteints de pelade mais ne présentant pas de terrain atopique. D'autant plus que l'association de la DA à la pelade est un facteur de risque de développement de formes sévères souvent plus résistantes aux traitements.

Par ailleurs, l'évaluation de la repousse reste subjective puisqu'elle n'a pas été objectivée par une modification du SALT score.

6. Autres voies de signalisation à envisager

Comme déjà abordé précédemment, la pelade est une maladie complexe faisant intervenir de nombreuses voies de signalisation. Au vu de l'efficacité limitée des traitements cités au préalable (hormis les anti-JAK, le dupilumab et éventuellement l'ustékinumab), il est important de continuer de chercher des molécules ciblant des voies spécifiques afin d'obtenir la meilleure efficacité et de réduire au maximum les effets indésirables. Plus les connaissances concernant cette maladie augmentent, plus il est possible d'identifier de nouvelles cibles et le cas échéant, de nouveaux traitements. Ainsi, certaines voies mériteraient d'être étudiées.

6.1. La voie IL-9/lymphocytes T helpers 9

L'étude de transcriptome de patients atteints de pelade a associé la pathologie à une activation Th1, Th2, de l'IL-23 mais également de la voie des lymphocytes T helpers 9 et de l'IL-9 (Suárez-Fariñas, Ungar et al. 2015).

L'IL-9 est une cytokine encore mal connue. Cette cytokine est sécrétée par de nombreuses cellules mais majoritairement par les lymphocytes Th9. L'IL-9 est principalement connue pour son action dans l'inflammation allergique et la protection contre les parasites extracellulaires (Waśkiel-Burnat, Osińska et al. 2021). Cependant, il semblerait qu'elle soit également impliquée dans certains processus inflammatoires immunitaires tels que le psoriasis ou la DA (Midde, Priyadarssini et al. 2021) (Owen, Vakharia et al. 2018).

En effet, l'IL-9 possède une action sur différentes lignées lymphocytaires. Premièrement, elle promeut le développement des lymphocytes Th17. Ensuite, elle favorise la sécrétion de cytokines de la voie Th2. Enfin, elle perturbe la fonction des lymphocytes Treg. Puisque toutes ces voies sont impliquées dans la pathogénèse de la pelade, l'IL-9 semble être une cible privilégiée pour le traitement de cette maladie (Gu, Wang et al. 2017).

De plus, cette cytokine participe également à la croissance et à la fonctionnalisation des mastocytes. Or, ces cellules participent au maintien du PI en conditions physiologiques mais évoluent vers un phénotype pro-inflammatoire en conditions pathologiques (Bertolini, McElwee et al. 2020).

Aucun antagoniste d'IL-9 n'existe actuellement.

6.2. Anticorps anti-IFN γ

Au vu de son importance dans la chute du PI et de la forte réponse Th1 au niveau des zones d'alopecie, l'IFN γ semble être une cible de choix dans le traitement de la pelade. De plus, des études avec des modèles murins ont démontré que les sujets possédant une déficience dans le gène de l'IFN γ étaient résistants au développement de cette pathologie (Freyschmidt-Paul, McElwee et al. 2006).

Aucun antagoniste d'IFN γ n'est disponible sur le marché pour le moment. Une étude menée par Skurkovich et al. (2005) s'est intéressée à l'administration intramusculaire (IM) d'anticorps anti-IFN γ chez des patients atteints de pelade. Ces anticorps étaient prélevés chez des chèvres immunisées à l'IFN recombinant humain. Ils étaient administrés à une dose de 1 ml, 2 fois par jour pendant 5 jours consécutifs. Chez pratiquement tous les patients qui présentaient une forme en plaques, la progression de la maladie s'est arrêtée durant le traitement (8 patients sur les 9). Une repousse complète a été visualisée chez 4 de ces patients et les 4 autres ont présenté une repousse partielle après 4 à 6 mois. Un seul a rechuté (après 5 mois). Les résultats étaient plus décevants pour les formes plus sévères : parmi les 5 patients atteints d'une forme totale, uniquement 3 ont observé une repousse partielle. Aucun des patients avec des formes stables n'a montré de repousse. Les auteurs n'ont pas abordé les effets indésirables rencontrés (Skurkovich, Korotky et al. 2005).

Des anticorps anti-IFN γ sembleraient intéressants pour les formes actives, récentes et peu sévères. Ils devraient donc être utilisés dans les phases précoces de la maladie. Des études de plus grande ampleur sont nécessaires afin de développer des anticorps monoclonaux qui agiraient comme antagonistes de l'IFN γ et ainsi pouvoir confirmer les hypothèses émises. Au vu de l'importance de l'IFN γ dans de nombreux processus immunitaires, des études rigoureuses sur la sécurité de tels anticorps sont également primordiales.

7. Pharmaco-économie

Une limitation potentiellement importante de ces traitements, s'ils s'avéraient être autorisés dans la pelade, serait leur prix. En effet, de par leur mode de fabrication, ces traitements sont généralement onéreux (**voir Tableau 2**). Une étude a notamment estimé le prix annuel des traitements anti-JAK par patient aux Etats-Unis dans la pelade. Ce coût s'élèverait à environ 50 000 dollars (Dillon 2021). Or, les traitements biologiques sont habituellement remboursés intégralement ou pratiquement intégralement. La plupart des biothérapies envisagées pour cette

pathologie font partie de la catégorie B (**voir Tableau 2**) de remboursement de l'Institut National d'Assurance Maladie et Invalidité (INAMI), ce qui signifie que le patient ne prend à sa charge qu'un maximum de 12,10 € (8,00 € pour les bénéficiaires d'intervention majorée). Elles impacteraient donc de manière importante le budget de l'INAMI.

Molécule	Prix	Catégorie de remboursement dans leur indication actuelle
Dupilumab	1 271,82 € pour 2 seringues de 300 mg/2 ml	B
Tralokinumab	1 233,28 € pour 4 seringues de 150 mg/ml	Pas encore remboursé
Sécukinumab	507,27 € pour 1 seringue de 150 mg/ml	B
Ustékinumab	2 927,47 € pour 1 seringue de 45 mg/0,5 ml	B
Aldesleukine (IL-2 recombinant)	Non disponible en Belgique	/
Etanercept	626,08 € pour 4 stylos de 50 mg/ml	B
Adalimumab	274,53 € pour 4 seringues de 20 mg/0,2 ml	B
Infliximab	369 € pour 100 mg	Il n'est utilisé qu'en usage hospitalier actuellement
Baricitinib	1048,47 € pour 28 comprimés de 2 mg	B (pas encore remboursé pour la DA)
Tofacitinib	928,50 € pour 56 comprimés de 5 mg	B
Ruxolitinib	1 788 € pour 56 comprimés de 5 mg	Il n'est utilisé qu'en usage hospitalier actuellement

Tableau 2 : Prix et catégorie de remboursement des traitements biologiques dans leurs indications actuelles. Les molécules en gras possèdent des biosimilaires, le prix indiqué correspond à celui du médicament original. (CBIP 2020a) (CBIP 2020b) (CBIP 2020d) (CBIP 2020e)

Depuis quelques années, des biosimilaires se développent. Lorsqu'ils sont introduits sur le marché, ils provoquent une diminution du prix du médicament de référence. Ils pourraient ainsi servir à réduire les dépenses pour l'assurance-maladie (AFMPS 2016). Cependant, ils ne sont encore que peu présents. En effet, parmi les biothérapies envisagées dans la pelade, uniquement les inhibiteurs du TNF α et le ruxolitinib sont également commercialisés sous forme de

biosimilaires (CBIP 2020b) (CBIP 2020e). Par ailleurs, même s'ils possèdent une efficacité similaire dans leurs indications, le profil biogénétique n'est pas complètement identique à celui du médicament original. Ainsi, des effets indésirables différents pourraient se développer lors de leur administration à grande échelle. Ces biosimilaires sont sujets à une pharmacovigilance rapprochée et ne sont encore que peu utilisés (Colmant, Ghislain et al. 2018).

Ces médicaments ne pourraient pas être utilisés et remboursés pour tous les patients atteints de pelade qui, rappelons-le, concernent 2 % de la population. Des critères de remboursement stricts devraient ainsi être appliqués comme c'est le cas par exemple pour leur utilisation dans le psoriasis ou la DA. En effet, pour ces maladies, les remboursements ne sont autorisés que pour les formes sévères (objectivées via des scores cliniques) chez des patients qui présentent des résistances, contre-indications ou intolérances aux traitements conventionnels. Les traitements conventionnels à essayer avant de proposer les biothérapies sont clairement définis de même que leur posologie et leur durée (Colmant, Ghislain et al. 2018). Des mesures similaires devraient également être prises dans la pelade.

Des études coût-efficacité seront nécessaires afin d'évaluer les traitements à recommander dans cette pathologie ainsi que leurs conditions de remboursement.

VI. Discussion

Jusqu'à présent, les possibilités de traitement de la pelade étaient très limitées. Les thérapies disponibles étaient aspécifiques avec des effets inconstants et transitoires.

Les traitements biologiques représentent une révolution dans la prise en charge de cette pathologie. Plus précisément, les inhibiteurs de JAK ont montré des résultats très encourageants et ce, même dans les formes sévères de la maladie. Leurs effets indésirables peuvent être limités sous réserve d'un suivi biologique rapproché et de la prise de mesures adéquates. Parmi ces molécules, le baricitinib et le ritlecitinib sont celles ayant démontré actuellement les meilleurs effets. Cependant, le risque de rechutes à l'arrêt du traitement reste non négligeable lors de l'utilisation d'anti-JAK.

D'autres traitements biologiques ont également fait l'objet d'études. Les résultats étaient mitigés et variables en fonction des molécules étudiées. Celles qui méritent le plus d'attention sont le dupilumab et l'ustékinumab. Le dupilumab a présenté des résultats positifs chez les patients atopiques bien qu'inférieurs à ceux des anti-JAK. Sa sécurité est cependant plus intéressante, ce composé ne nécessitant pas de monitoring particulier. L'ustékinumab n'a pas encore été étudié dans des essais cliniques rigoureux. Les premiers rapports de cas témoignaient de résultats positifs dans les formes sévères avec des effets indésirables mineurs.

Les études concernant les traitements biologiques restent restreintes et, hormis quelques études de bonne méthodologie, la majorité présente de nombreuses limitations.

En effet, la plupart des données présentes actuellement dans la littérature sont des rapports de cas ou des séries de cas de petite envergure. Ces études sont descriptives, l'absence de groupe contrôle empêche de pouvoir tirer des conclusions sur une quelconque efficacité ou sécurité. C'est d'autant plus important d'avoir un groupe contrôle dans les études sur cette maladie étant donné la probabilité de repousse spontanée. Ces rapports et séries de cas permettent donc uniquement de pouvoir générer des hypothèses pour d'autres études de meilleure méthodologie. On peut donc se questionner sur leur inclusion dans la méta-analyse de Phan et Sebaratnam (Phan and Sebaratnam 2019) notamment.

Quelques essais cliniques et revues systématiques ou méta-analyses sont toutefois disponibles. Cependant, les essais cliniques sont pour la plupart de petite ampleur, ce qui limite fortement la puissance de ces études. Les revues systématiques et méta-analyses sont principalement composées d'études descriptives (séries de cas ou rapports de cas de faibles évidences

scientifiques) ou d'études de cohorte rétrospectives. Elles sont, de plus, soumises à de nombreux biais tels que des biais d'information (études réalisées en open-label), des biais de publication ou encore des biais de sélection.

Toutes ces limitations impliquent de tirer des conclusions avec réserve sur les résultats présentés par ces études.

En outre, les processus immunitaires qui interviennent dans la pathogénèse sont encore mal connus. Ce travail a mis en évidence les voies les plus prometteuses de par leur impact dans la pathogénie et de par la présence d'antagonistes déjà existants pouvant être plus facilement étudiés. Certaines nouvelles voies à envisager ont également été abordées. Cependant, de nombreuses autres cytokines sont perturbées chez les patients atteints de pelade. Il y a notamment une dérégulation de nombreuses cytokines de la voie Th1 (IFN γ , IL-2, TNF, IL-12), de la voie Th2 (IL-6), et de la voie des Th17 (IL-17, IL-21). Le rôle d'autres cytokines doit encore être précisé : IL-18, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17E, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-31, IL-33 et le TGF- β (Waśkiel-Burnat, Osińska et al. 2021). Ainsi, en fonction des prochaines découvertes, d'autres cibles pourraient éventuellement être identifiées, des cibles potentiellement plus efficaces.

Etant donné que la pelade est considérée comme une pathologie uniquement esthétique (hormis dans les situations où elle est associée à d'autres maladies), le but principal de ces traitements est d'améliorer la qualité de vie des patients. Or, ce travail s'est contenté d'évaluer l'efficacité clinique des traitements biologiques sur base principalement du SALT score. Le ressenti des patients, bien que tout autant voire même plus important que l'efficacité clinique, n'a été que peu discuté ici. Il serait fondamental de se pencher également sur des modifications de scores tels que l'*Alopecia Areata Quality of Life Questionnaire* ou encore l'*Alopecia Areata Symptom Impact Scale*.

Rappelons également que bien que les mécanismes immunitaires prennent une place importante dans la pathogénèse, d'autres facteurs interviennent dans le déclenchement de cette maladie. En effet, comme expliqué précédemment des facteurs génétiques participent à une fragilité du PI et donc à une susceptibilité à développer cette maladie. Même avec des traitements efficaces, ces patients restent à risque de rechutes. Des facteurs environnementaux ont également été mis en évidence. Dans ce cas, il est nécessaire d'identifier les facteurs ayant engendré la pathologie afin de les réduire ou de les éliminer. Notamment, dans les situations de stress ou de traumatismes psychologiques, une prise en charge psychologique est toute aussi importante

qu'une prise en charge pharmacologique. L'accompagnement du patient doit se faire de manière globale.

Une autre limitation des traitements biologiques est leur prix important. Ce prix peut freiner leur autorisation dans une pathologie considérée comme purement esthétique. Si certains traitements s'avéraient être autorisés, ils ne pourraient pas être administrés à tous les patients. Des conditions de remboursement strictes devraient être appliquées comme c'est le cas pour leur utilisation dans d'autres pathologies telles que la DA ou le psoriasis. Ils seraient ainsi sans doute limités aux formes sévères, nécessitant un traitement systémique et résistantes à un traitement antérieur. Il est toutefois important de prendre en considération l'impact psychologique, social et relationnel de cette affection notamment au niveau de l'évaluation pharmaco-économique.

VII. Conclusion

L'objectif de ce mémoire était de passer en revue la littérature afin d'évaluer les apports et les limitations des traitements biologiques dans la pelade. Les traitements potentiels ont été identifiés sur base de leur impact dans l'étiopathogénèse de la maladie. Pour chaque molécule ou classe de molécules identifiée, l'efficacité et la sécurité a été discutée afin de pouvoir distinguer les traitements d'intérêt pour une recommandation future.

Actuellement, les traitements biologiques font leur essor dans diverses pathologies dermatologiques. Cependant, hormis pour quelques molécules, ils ne semblent pas être les sauveurs promis de la pelade. En effet, les inhibiteurs du TNF α se sont montrés inefficaces. Les résultats obtenus avec l'IL-2 à faible dose sont décevants bien que la piste des Treg reste encore à explorer. Les résultats avec les antagonistes de la voie Th17 sont plus discordants : l'ustékinumab a montré des résultats plus encourageants que le sécukinumab. Ceci laisse penser que l'IL-23 interviendrait dans la pathogénèse plutôt que la voie Th17 en elle-même ou alors que l'action combinée sur la voie Th17 et Th1 permettrait d'augmenter l'efficacité du traitement. Ainsi, même si ces traitements avaient été mis en évidence de par leur impact dans des voies de signalisation majeures de la maladie, les résultats obtenus sont insatisfaisants. Ceci démontre le caractère complexe et encore obscur de la pelade.

Les traitements les plus prometteurs actuellement sont le dupilumab et les anti-JAK.

Le dupilumab a montré des résultats positifs. Il serait cependant réservé aux patients également atteints d'atopie ou avec un taux d'IgE supérieur à 200 UI/ml. Une pré-sélection des patients

serait donc nécessaire. De plus, il nécessite un temps prolongé avant de générer une amélioration (48 semaines). Il est toutefois bien toléré.

Les inhibiteurs de JAK représentent les meilleurs espoirs de traitement. De nombreuses molécules sont actuellement à l'étude et d'autres pourraient encore être explorées. Certaines pourraient également être autorisées prochainement aux Etats-Unis. Il n'est pas possible de tirer de conclusion sur l'efficacité ou la sécurité des molécules étudiées à partir des patients observés aux Cliniques universitaires Saint-Luc dans le cadre du MNP dans la DA puisqu'uniquelement 8 patients présentaient une pelade associée. Cependant, ce programme laisse présager de bons résultats pour l'Olumiant® et le Rinvoq® dans la pelade. De plus, il apporte un espoir pour les patients en Belgique avant l'autorisation de ces molécules dans cette indication. La voie d'administration des anti-JAK (en comprimés ou en forme topique) favorisent la compliance des patients au contraire des autres traitements biologiques. En effet, de par leur nature, ces derniers doivent être administrés en injection ce qui peut s'avérer pesant pour les patients, qui plus est pour des résultats insuffisants. Cependant, ces inhibiteurs possèdent encore de nombreuses limitations : efficacité limitée des formes topiques, effets indésirables potentiels pour les formes systémiques nécessitant un suivi biologique rapproché, des rechutes à l'arrêt du traitement et donc obligation d'une prise à long terme.

Les conditions de remboursement doivent encore être investiguées en prenant en compte tous les facteurs médicaux, économiques et psycho-sociaux associés à cette pathologie.

Des études sur les différents traitements biologiques avec une méthodologie plus stricte doivent absolument être réalisées avec la plupart de ces molécules. De plus, la pelade reste encore une pathologie mal connue et une meilleure connaissance de l'étiopathogénèse est fondamentale afin de pouvoir identifier de futures cibles thérapeutiques potentielles. Il serait également intéressant d'étudier dans le futur les apports d'une prise en charge globale : association des traitements biologiques avec les traitements conventionnels et avec une prise en charge psychologique, y compris avec les médecines complémentaires.

VIII. Démarche de recherche bibliographique

J'ai décidé de choisir la pelade comme thème de mémoire. Une discussion avec ma promotrice, le docteur Marie Baeck, m'a ensuite permis de préciser ma question de recherche.

Plusieurs bases de données ont été consultées afin de réaliser ce travail. Tout d'abord, je me suis rendue sur le site internet *Pubmed* en recherchant dans le MeSH « *alopecia areata* » ainsi que d'autres termes tels que « *treatment* », « *therapy* ». Un article « *The changing landscape of alopecia areata : the therapeutic paradigm* » de Renert-Yuval Y. et Guttman-Yassky E. a attiré mon attention et m'a servi de base pour mes recherches et pour mon plan.

D'autres outils de recherche ont également été employés tels que *Cochrane*, *ClinicalTrials.gov*, *CBIP*, *ScienceDirect*, *Pubmed*, ...

Après identification des traitements d'intérêt (notamment via l'article susnommé), les principaux mots-clés utilisés à travers les différentes bases de données furent « *safety* » et « *efficacy* ».

Pour la sélection des articles, j'ai choisi les plus pertinents par rapport à ma question de recherche. Etant donné l'évolution récente des connaissances sur le sujet, j'ai limité, dans la mesure du possible, ma recherche à des articles récents. Aucune exclusion n'a été réalisée sur base de la provenance ou la nature du document. Seules les études disponibles en anglais ou en français ont été utilisées.

IX. Bibliographie

- AFMPS. (2016, 05 mars 2019). "Qu'est-ce qu'un médicament biosimilaire ?" Retrieved 27 décembre 2021, from https://www.afmps.be/fr/quest_ce_quun_medicament_biosimilaire.
- Aleisa, A., Y. Lim, S. Gordon, M. J. Her, P. Zancanaro, M. Abudu, S. C. Deverapalli, A. Madani and D. Rosmarin (2019). "Response to ustekinumab in three pediatric patients with alopecia areata." *Pediatric Dermatology* **36**(1): e44-e45.
- Azzawi, S., L. R. Penzi and M. M. Senna (2018). "Immune Privilege Collapse and Alopecia Development: Is Stress a Factor." *Skin appendage disorders* **4**(4): 236-244.
- Baeck, M. and L. Marot (2020). Cours de Dermatologie - Maladies du cuir chevelu, Université catholique de Louvain.
- Bertolini, M., K. McElwee, A. Gilhar, S. Bulfone-Paus and R. Paus (2020). "Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata." *Experimental Dermatology* **29**(8): 703-725.
- Castela, E., F. Le Duff, C. Butori, M. Ticchioni, P. Hofman, P. Bahadoran, J.-P. Lacour and T. Passeron (2014). "Effects of Low-Dose Recombinant Interleukin 2 to Promote T-Regulatory Cells in Alopecia Areata." *JAMA Dermatology* **150**(7): 748-751.
- CBIP. (2020a). "Chapitre 12 - Immunité : Inhibiteurs des interleukines." Retrieved 02 août 2021, from https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=8901126&view=pvt&vmp_group=43273.
- CBIP. (2020b). "Chapitre 12 - Immunité : Inhibiteurs du TNF " Retrieved 12 août 2021, from <https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=25833>.
- CBIP. (2020c). "Chapitre 12 : Immunité - Immunomodulateurs divers." Retrieved 20 septembre 2021, from <https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=25247>.
- CBIP. (2020d). "Chapitre 12 : Immunité - Les inhibiteurs de protéines kinases (non oncologiques) " Retrieved 18 août 2021, from <https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=28407>.
- CBIP. (2020e). "Chapitre 13 : Médicaments antitumoraux - Inhibiteurs de protéines kinases." Retrieved 20 août 2021, from <https://www.cbip.be/fr/chapters/14?frag=8900706>.
- Chelidze, K. and S. R. Lipner (2018). "Nail changes in alopecia areata: an update and review." *International Journal of Dermatology* **57**(7): 776-783.
- Chowdhry, S. (2018). "Biologic: A Double Edged Sword-A Case of Etanercept Induced Alopecia Areata in a Patient with Psoriasis Vulgaris." *SOJ Microbiol Infect Dis* **6**(1): 1-3.
- ClinicalTrials.gov. (2020, 07 janvier 2020). "A Pilot Study of Tralokinumab in Subjects With Moderate to Severe Alopecia Areata." Retrieved 16 août 2021, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684097>.
- ClinicalTrials.gov. (2021a, 24 novembre 2021). "A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CTP-543 in Adult Patients With Moderate to Severe Alopecia Areata (THRIVE-AA2) (THRIVE-AA2)." Retrieved 28 décembre 2021, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04797650?cond=alopecia+areata&phase=2&draw=2&rank=2>.

- ClinicalTrials.gov. (2021b, 11 mars 2021). "A Study of Secukinumab for the Treatment of Alopecia Areata." Retrieved 17 août 2021, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02599129>.
- ClinicalTrials.gov. (2021c, 01 décembre 2021). "Study to Evaluate Safety and Efficacy of Jaktinib in Adults With Alopecia Areata (AA)." Retrieved 28 décembre 2021, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05051761?cond=alopecia+areata&phase=2&draw=2&rank=6>.
- ClinicalTrials.gov. (2021d, 07 janvier 2021). "Treatment of Alopecia Areata (AA) With Dupilumab in Patients With and Without Atopic Dermatitis (AD)." Retrieved 13 août 2021, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03359356>.
- Colmant, C., P.-D. Ghislain, M. Baeck and L. De Montjoye. (2018). "Les traitements biologiques en dermatologie." 23 décembre 2021, from <https://www.louvainmedical.be/fr/article/les-traitements-biologiques-en-dermatologie>.
- Darwin, E., P. A. Hirt, R. Fertig, B. Doliner, G. Delcanto and J. J. Jimenez (2018). "Alopecia Areata: Review of Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis, and New Treatment Options." *Int J Trichology* **10**(2): 51-60.
- Dillon, K. (2021). "A Comprehensive Literature Review of JAK Inhibitors in Treatment of Alopecia Areata." *Clin Cosmet Investig Dermatol* **14**: 691-714.
- Dissanayakel, B., M. Dissanayake and D. Jayakody (2018). "Successful treatment of refractory alopecia First case report in Sri Lanka."
- Ebrahim, A. A., R. M. Salem, A. A. El Fallah and E. T. Younis (2019). "Serum Interleukin-15 is a Marker of Alopecia Areata Severity." *International journal of trichology* **11**(1): 26-30.
- Elkady, A., L. Bonomo, Y. Amir, A. S. Vekaria and E. Guttman-Yassky (2017). "Effective use of ustekinumab in a patient with concomitant psoriasis, vitiligo, and alopecia areata." *JAAD Case Reports* **3**(6): 477-479.
- EMC. (2021, 05 juillet 2021). "Adtralza 150 mg solution for injection in pre-filled syringe." Retrieved 16 août 2021, from https://www.medicines.org.uk/emc/product/12725/smpc#PHARMACOLOGICAL_PROPS.
- Favoino, E., M. Prete, G. Catacchio, P. Ruscitti, L. Navarini, R. Giacomelli and F. Perosa (2021). "Working and safety profiles of JAK/STAT signaling inhibitors. Are these small molecules also smart?" *Autoimmunity Reviews* **20**(3): 102750.
- Fiedler-Weiss, V. C. (1987). "Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata." *Journal of the American Academy of Dermatology* **16**(3, Part 2): 745-748.
- Freyschmidt-Paul, P., K. J. McElwee, R. Hoffmann, J. P. Sundberg, M. Vitacolonna, S. Kissling and M. Zöller (2006). "Interferon- γ -deficient mice are resistant to the development of alopecia areata." *British Journal of Dermatology* **155**(3): 515-521.
- Gambardella, A., G. Licata, G. Calabrese, A. De Rosa, R. Alfano and G. Argenziano (2021). "Dual Efficacy of Upadacitinib in 2 Patients With Concomitant Severe Atopic Dermatitis and Alopecia Areata." *Dermatitis*.
- Garg, S. and A. G. Messenger (2009). "Alopecia areata: evidence-based treatments." *Semin Cutan Med Surg* **28**(1): 15-18.
- Gorcey, L., E. A. G. Spratt and M. C. Leger (2014). "Alopecia Universalis Successfully Treated With Adalimumab." *JAMA Dermatology* **150**(12): 1341-1344.

- Gouda, Z. A. B., E. Nada, H. A. Assaf and S. H. Aboeldahab (2021). "Updates In The Pathogenesis Of Alopecia Areata." Sohag Medical Journal **25**(2): 31-41.
- Gu, Z. W., Y. X. Wang and Z. W. Cao (2017). "Neutralization of interleukin-9 ameliorates symptoms of allergic rhinitis by reducing Th2, Th9, and Th17 responses and increasing the Treg response in a murine model." Oncotarget **8**(9): 14314-14324.
- Guttman-Yassky, E., Y. Renert-Yuval, J. Bares, M. Chima, J. E. Hawkes, P. Gilleaudeau, M. Sullivan-Whalen, G. K. Singer, S. Garcet, A. B. Pavel, M. G. Lebwohl and J. G. Krueger (2021). "Phase 2a randomized clinical trial of dupilumab (anti-IL-4R α) for alopecia areata patients." Allergy **n/a**(n/a).
- Guttman-Yassky, E., B. Ungar, S. Noda, M. Suprun, A. Shroff, R. Dutt, S. Khattri, M. Min, Y. Mansouri, X. Zheng, Y. D. Estrada, G. K. Singer, M. Suarez-Farinas, J. G. Krueger and M. G. Lebwohl (2016). "Extensive alopecia areata is reversed by IL-12/IL-23p40 cytokine antagonism." Journal of Allergy and Clinical Immunology **137**(1): 301-304.
- Hammerschmidt, M. and F. Mulinari Brenner (2014). "Efficacy and safety of methotrexate in alopecia areata." Anais Brasileiros de Dermatologia **89**: 729-734.
- Harigai, M. (2019). "Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis." Rheumatology (Oxford, England) **58**(Suppl 1): i34-i42.
- Harries, M. J., J. Sun, R. Paus and L. E. King, Jr. (2010). "Management of alopecia areata." BMJ **341**: c3671.
- Husein-ElAhmed, H. and M. Steinhoff (2021). "Efficacy and predictive factors of cyclosporine a in alopecia areata: a systematic review with meta-analysis." Journal of Dermatological Treatment: 1-30.
- Jabbari, A., F. Sansaricq, J. Cerise, J. C. Chen, A. Bitterman, G. Ulerio, J. Borbon, R. Clynes, A. M. Christiano and J. Mackay-Wiggan (2018). "An Open-Label Pilot Study to Evaluate the Efficacy of Tofacitinib in Moderate to Severe Patch-Type Alopecia Areata, Totalis, and Universalis." Journal of Investigative Dermatology **138**(7): 1539-1545.
- Jacques, Y. and E. Mortier (2016). "Le renouveau de l'interleukine 2." Med Sci (Paris) **32**(6-7): 612-618.
- Kandpal, R. (2019). "Alopecia universalis in a case of rheumatoid arthritis after treatment with etanercept." International journal of trichology **11**(4): 173.
- Le Duff, F., J.-D. Bouaziz, E. Fontas, M. Ticchioni, M. Viguier, O. Dereure, P. Reygagne, H. Montaudié, J.-P. Lacour, S. Monestier, M.-A. Richard and T. Passeron (2021). "Low-Dose IL-2 for Treating Moderate to Severe Alopecia Areata: A 52-Week Multicenter Prospective Placebo-Controlled Study Assessing its Impact on T Regulatory Cell and NK Cell Populations." Journal of Investigative Dermatology **141**(4): 933-936.e936.
- Le, M., M. Berman-Rosa, F. M. Ghazawi, M. Bourcier, L. Fiorillo, M. Gooderham, L. Guenther, S. Hanna, H. C.-H. Hong, I. Landells, P. Lansang, D. Marcoux, M. C. Wiseman, J. Yeung, C. Lynde and I. V. Litvinov (2021). "Systematic Review on the Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis." Frontiers in medicine **8**: 682547-682547.
- Lee, S., B. J. Kim, Y. B. Lee and W.-S. Lee (2018). "Hair Regrowth Outcomes of Contact Immunotherapy for Patients With Alopecia Areata: A Systematic Review and Meta-analysis." JAMA Dermatology **154**(10): 1145-1151.

- Lilly. (2021). "Lilly and Incyte's Baricitinib Improved Hair Regrowth for Alopecia Areata Patients in Second Phase 3 Study." Retrieved 28 décembre 2021, from <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-and-incytes-baricitinib-improved-hair-regrowth-alopecia>.
- Mackay-Wiggan, J., A. Jabbari, N. Nguyen, J. E. Cerise, C. Clark, G. Ulerio, M. Furniss, R. Vaughan, A. M. Christiano and R. Clynes (2016). "Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata." *JCI Insight* **1**(15).
- Madras, D. K., A. Rocka, F. Piędel, D. Psiuk and E. Nowak (2020). "Increase in IL-15 levels in patients with alopecia areata." *Journal of Education, Health and Sport* **10**(9): 76-83.
- Marks, D. H., N. Mesinkovska and M. M. Senna (2019). "Cause or Cure? Review of Dupilumab and Alopecia Areata." *Journal of the American Academy of Dermatology*.
- Martin, L. and J. F. Nicolas (2020). "[Regulatory T cells control hair growth and prevent the development of alopecia areata]." *Med Sci (Paris)* **36**(10): 941-943.
- McCusker, M. and R. Sidbury (2016). "Nutrition and skin: Kids are not just little people." *Clinics in Dermatology* **34**(6): 698-709.
- Midde, H. S., M. Priyadarssini, M. Rajappa, M. Munisamy, P. S. Mohan Raj, S. Singh and G. Priyadarshini (2021). "Interleukin-9 serves as a key link between systemic inflammation and angiogenesis in psoriasis." *Clinical and Experimental Dermatology* **46**(1): 50-57.
- Novoa-Candia, M., G. Sánchez Vanegas, I. Arevalo-Rodriguez, S. Vaño-Galván, M. G. Urueña Rodriguez, L. Giraldo, D. Saceda-Corralo, A. Tobias, J. Tomlinson, D. Ortega-Quijano and et al. (2020). "Treatments for alopecia areata: a network meta-analysis." *Cochrane Database of Systematic Reviews*(9).
- Olayinka, J. T. and J. M. Richmond (2021). "Immunopathogenesis of alopecia areata." *Current Research in Immunology* **2**: 7-11.
- Olsen, E. A., M. K. Hordinsky, V. H. Price, J. L. Roberts, J. Shapiro, D. Canfield, M. Duvic, L. E. King, A. J. McMichael, V. A. Randall, M. L. Turner, L. Sperling, D. A. Whiting and D. Norris (2004). "Alopecia areata investigational assessment guidelines–Part II." *Journal of the American Academy of Dermatology* **51**(3): 440-447.
- Ostojic, P. and S. Pavlov-Dolijanovic (2018). "Alopecia universalis in a patient with rheumatoid arthritis developed during treatment with adalimumab." *Zeitschrift für Rheumatologie* **77**(5): 412-415.
- Owen, J. L., P. P. Vakharia and J. I. Silverberg (2018). "The Role and Diagnosis of Allergic Contact Dermatitis in Patients with Atopic Dermatitis." *American Journal of Clinical Dermatology* **19**(3): 293-302.
- Paus, R., S. Bulfone-Paus and M. Bertolini (2018). "Hair Follicle Immune Privilege Revisited: The Key to Alopecia Areata Management." *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* **19**(1): S12-S17.
- Pfizer. (2021, 04 août 2021). "PFIZER ANNOUNCES POSITIVE TOP-LINE RESULTS FROM PHASE 2B/3 TRIAL OF RITLECITINIB IN ALOPECIA AREATA." Retrieved 08 août 2021, from <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-positive-top-line-results-phase-2b3-trial>.
- Phan, K. and D. F. Sebaratnam (2019). "JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **33**(5): 850-856.

- Pratt, C. H., L. E. King, Jr., A. G. Messenger, A. M. Christiano and J. P. Sundberg (2017). "Alopecia areata." Nat Rev Dis Primers **3**: 17011.
- Ramot, Y., B. Marzani, D. Pinto, E. Sorbellini and F. Rinaldi (2018). "IL-17 inhibition: is it the long-awaited savior for alopecia areata?" Arch Dermatol Res **310**(5): 383-390.
- Renert-Yuval, Y. and E. Guttman-Yassky (2017). "The Changing Landscape of Alopecia Areata: The Therapeutic Paradigm." Advances in Therapy **34**(7): 1594-1609.
- Reygagne, P. (2019). "L'année thérapeutique : Quoi de neuf en cuir chevelu ? ." Réalités thérapeutiques en dermato-vénérologie: 61-68 ; 70-74.
- Rivitti, E. (2005) "Alopecia areata: a revision and update - Alopecia areata: revisão e atualização." Anais Brasileiros de Dermatologia, 57-58 DOI: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000100009>.
- Shreberk-Hassidim, R., Y. Ramot, Z. Gilula and A. Zlotogorski (2016). "A systematic review of pulse steroid therapy for alopecia areata." Journal of the American Academy of Dermatology **74**(2): 372-374.e375.
- Silverberg, J. I., E. L. Simpson, J. P. Thyssen, M. Gooderham, G. Chan, C. Feeney, P. Biswas, H. Valdez, M. DiBonaventura, C. Nduaka and R. Rojo (2020). "Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial." JAMA Dermatology **156**(8): 863-873.
- Skurkovich, S., N. G. Korotky, N. M. Sharova and B. Skurkovich (2005). "Treatment of alopecia areata with anti-interferon-gamma antibodies." J Investig Dermatol Symp Proc **10**(3): 283-284.
- Słowińska, M., A. Kardynal, O. Warszawik, J. Czuwara and L. Rudnicka (2010). "Alopecia areata developing parallel to improvement of psoriasis during ustekinumab therapy." Journal of dermatological case reports **4**(1): 15-17.
- Strober, B. E., K. Siu, A. F. Alexis, G. Kim, K. Washenik, A. Sinha and J. L. Shupack (2005). "Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: An open-label study." Journal of the American Academy of Dermatology **52**(6): 1082-1084.
- Suárez-Fariñas, M., B. Ungar, S. Noda, A. Shroff, Y. Mansouri, J. Fuentes-Duculan, A. Czernik, X. Zheng, Y. D. Estrada, H. Xu, X. Peng, A. Shemer, J. G. Krueger, M. G. Lebwohl and E. Guttman-Yassky (2015). "Alopecia areata profiling shows T_H1, T_H2, and IL-23 cytokine activation without parallel T_H17/T_H22 skewing." Journal of Allergy and Clinical Immunology **136**(5): 1277-1287.
- Tauber, M., S. Buche, P. Reygagne, J.-M. Berthelot, F. Aubin, P.-D. Ghislain, J.-D. Cohen, P. Coquerelle, E. Goujon, D. Jullien, H. Brixi, G. Jeudy, X. Guennoc, A. Martin, E. Brénaut, E. Hoppé, A. Bertolotti, T. Bardin, E. Delaporte, M. Allez, H. Bachelez, J. Seneschal and M. Viguier (2014). "Alopecia areata occurring during anti-TNF therapy: A national multicenter prospective study." Journal of the American Academy of Dermatology **70**(6): 1146-1149.
- Trüeb, R. M. and M. F. R. G. Dias (2018). "Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management." Clinical Reviews in Allergy & Immunology **54**(1): 68-87.
- Verros, C., E. Rallis and M. Crowe (2012) "Alopecia areata during ustekinumab administration: Co-existence or an adverse reaction?" Dermatology Online Journal DOI: <https://doi.org/10.5070/D34g31c0tm>.

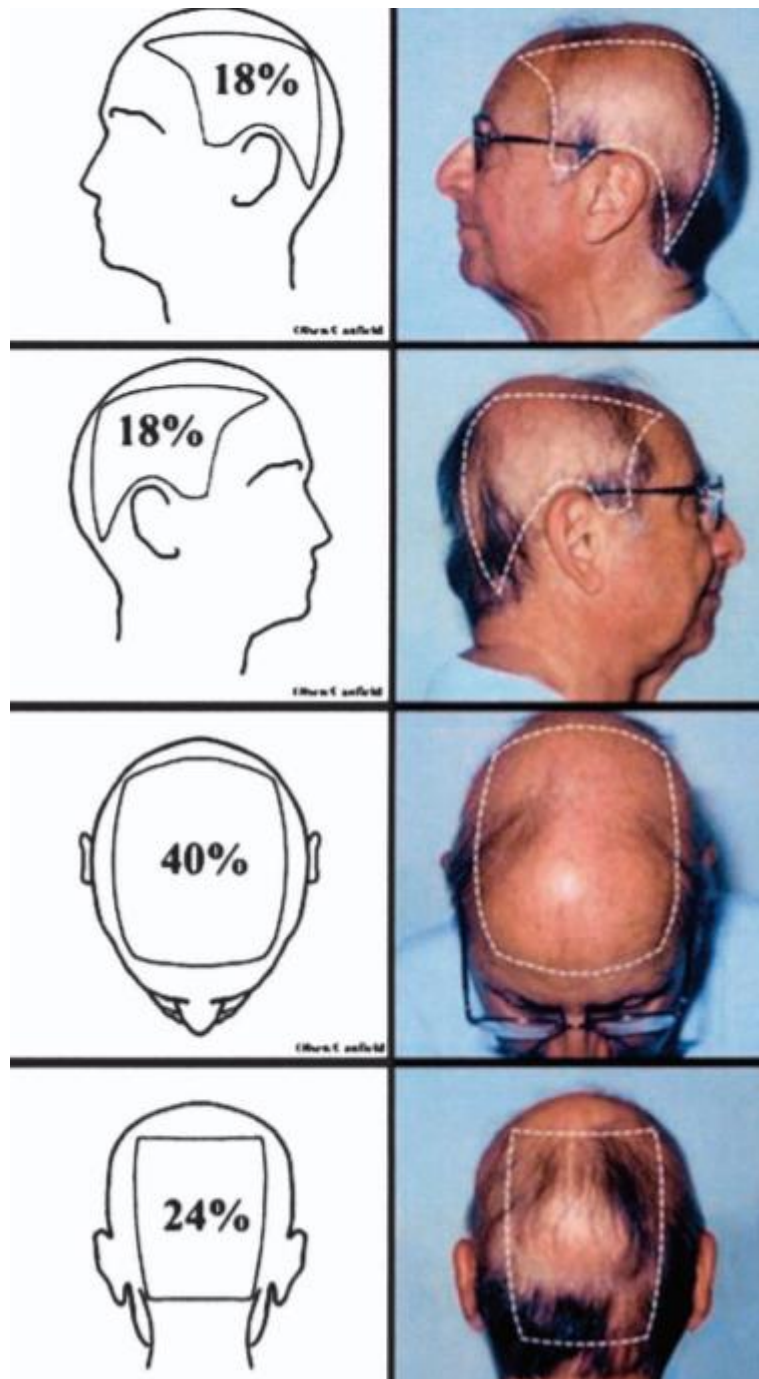
Wang, E. H. C., B. N. Sallee, C. I. Tejada and A. M. Christiano (2018). "JAK Inhibitors for Treatment of Alopecia Areata." Journal of Investigative Dermatology **138**(9): 1911-1916.

Waśkiel-Burnat, A., M. Osińska, A. Salińska, L. Blicharz, M. Goldust, M. Olszewska and L. Rudnicka (2021). "The Role of Serum Th1, Th2, and Th17 Cytokines in Patients with Alopecia Areata: Clinical Implications." Cells **10**(12): 3397.

Yu, D.-A., Y. E. Kim, O. Kwon and H. Park "Treatment outcome of oral tofacitinib and ruxolitinib in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis." Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology **87**.

X. Annexes

Annexe 1 : Illustration du calcul du SALT score (Olsen, Hordinsky et al. 2004)



Le score à gauche de l'image représente le coefficient relatif à l'importance de la région étudiée par rapport au cuir chevelu total.

Annexe 2 : Résumé des traitements actuels (Lee, Kim et al. 2018) (Garg and Messenger 2009) (Shreberk-Hassidim, Ramot et al. 2016) (Fiedler-Weiss 1987) (Harries, Sun et al. 2010) (Husein-ElAhmed and Steinhoff 2021) (Hammerschmidt and Mulinari Brenner 2014)

Agent thérapeutique	Efficacité	Effets indésirables	Rechutes
Immunothérapie de contact avec du diphencyprone ou de l'acide squarique	Repousse complète dans 32 % des cas mais cela dépend des facteurs pronostics. Moins bonne repousse si SALT > 50 %, ongles atteints, terrain atopique ou pelade ancienne.	Les effets les plus rapportés sont de l'eczéma sévère (30,8 %), des lymphadénopathies (25,7 %), de l'hyperpigmentation (12,7 %), ou encore un état grippal (11,1 %).	Environ 49 %, le taux étant plus faible si présence d'un traitement de maintenance.
Corticoïdes en topique	Repousse à plus de 50 % dans 20 % des cas. Les résultats sont meilleurs sous occlusion (29 % de repousse dans des cas de pelade totale ou universelle).	Réduction des effets indésirables puisque pas de passage systémique. Risque théorique d'atrophie de la peau, de folliculite, de dépigmentation et de télangiectasies.	Rechute dans 10 % des cas. Soit un bénéfice global à long terme de 17,8 %.
Corticoïdes en intra-lésionnel	Selon une étude non contrôlée : repousse complète dans 63 % des cas mais seulement valable pour l'AA (pas les formes étendues). Meilleure réponse chez les jeunes adultes avec moins de 5 plaques et de diamètre inférieur à 3 cm.	Atrophie de la peau : commun mais se résout dans les mois suivants. Il est possible de limiter le risque de persistance de l'atrophie en réduisant la quantité injectée, en ne faisant pas des injections trop fréquentes aux mêmes endroits et en s'assurant que l'injection ne soit pas trop superficielle. Des douleurs et de la dépigmentation sont également possibles.	Pas d'information : dû au manque d'essais cliniques randomisés contrôlés.

<p>Corticostéroïdes en systémique²</p> <p>Parfois délivrés en pulse thérapie pour diminuer les effets indésirables : p.o, IM ou intraveineux (1x/semaine ou 1x/mois)</p> <p>Ils sont réservés aux formes sévères.</p>	<p><i>Prednisolone 200 mg p.o :</i></p> <p>Repousse chez 31 % des individus.</p>	<p><i>Prednisolone 200 mg p.o :</i></p> <p>Effets indésirables importants : acné, obésité, hypertension, insuffisance surrénalienne, ...</p>	<p><i>Prednisolone 200 mg p.o :</i></p> <p>Rechutes fréquentes à l'arrêt du traitement, 25 % après 3 mois.</p>
	<p><i>Pulse thérapie :</i></p> <p>Repousse chez 40 % des individus (repousse complète dans 43 % des cas). Meilleure repousse chez les enfants.</p> <p>Meilleurs pronostics de réponse : diagnostique récent, pelade multifocale, premier épisode.</p>	<p><i>Pulse thérapie :</i></p> <p>Chez 21 % des individus : douleurs épigastriques, palpitations, acné, fatigue, maux de tête. De faible sévérité.</p>	<p><i>Pulse thérapie :</i></p> <p>17 % de rechutes dans la population générale. Ce pourcentage est fortement augmenté dans la population pédiatrique (60 %).</p>
<p>Minoxidil 2 ou 5 %</p>	<p>La réponse est dose-dépendante, les formulations à 5 % étant plus efficaces que celles à 2 %. Ces dernières seraient plus appropriées pour les pelades en plaques légères.</p> <p>Les formes sévères (atteinte de plus de 75 % du crâne) sont plus susceptibles de ne pas répondre.</p>	<p>Les effets indésirables consistent majoritairement en une irritation locale ou le développement d'une dermatite de contact.</p>	<p>Avec les formes à 5 %, uniquement 12, 8 % des patients n'ont pas rechuté après l'arrêt du traitement. 2 % des patients rechutent sous traitement (forme sévère).</p>

² Dans la pratique clinique, les bolus de corticostéroïdes ne sont que très rarement administrés aux enfants. En effet, cette technique nécessite une hospitalisation lourde pour les enfants et les parents. L'injection de Diprophos® (corticoïde en forme dépôt), facilement réalisable en consultation, est préférée pour la population pédiatrique. La durée plus longue d'imprégnation peut provoquer une symptomatologie clinique de syndrome de Cushing. CBIP. (2020c). "Chapitre 12 : Immunité - Immunomodulateurs divers." Retrieved 20 septembre 2021, from <https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=25247>.

Immunomodulateurs systémiques (méthotrexate 20 mg/semaine, cyclosporine 5 mg/kg/j en monothérapie ou 3 mg/kg/j avec des corticoïdes)	<p><i>Méthotrexate :</i></p> <p>Repousse à plus de 50 % chez 60-70 % des participants.</p> <p>Il semblerait que la réponse soit meilleure si : sexe masculin, de plus de 40 ans, associé à des corticoïdes en systémique, durée de moins de 5 ans, une dose cumulative de méthotrexate entre 1000 et 1500 mg et pelade multifocale.</p>	<p><i>Méthotrexate :</i></p> <p>Effets indésirables majeurs à court terme et à long terme : pancytopénie, élévation des transaminases, stéatose, cirrhose, ...</p> <p>Il peut être associé à de l'acide folique pour diminuer les effets hématologiques sans affecter l'efficacité.</p>	<p><i>Méthotrexate :</i></p> <p>Taux de rechute élevé (70-80 %).</p>
	<p><i>Cyclosporine :</i></p> <p>66 % de répondants, 78 % si associée à des corticoïdes.</p>	<p><i>Cyclosporine :</i></p> <p>Néphrotoxicité, hypertension, hyperlipidémie.</p>	<p><i>Cyclosporine :</i></p> <p>Rechutes dans 55 % des cas si monothérapie. 28 % si associée à des corticoïdes.</p>

Annexe 3 : Facteurs intervenants dans le privilège immunitaire (Bertolini, McElwee et al.

2020)

Category	Immune privilege-associated marker	Absent/ present expression in normal proximal hair follicle	Increased/ decreased expression in AA-affected hair follicle
MHC/ HLA associated immunoregulatory factors	β 2-microglobulin (B2M)	-	↑
	Major histocompatibility complex/ Human leucocyte antigen I (MHC/ HLA I)	-	↑
	Major histocompatibility complex/ Human leucocyte antigen II (MHC/ HLA II)	-	↑
	MHC class I polypeptide-related sequence A (MICA)	-	↑
	Human leucocyte antigen G (HLA-G)	+	?
	Transporter 2, ATP Binding Cassette Subfamily B Member (TAP2)	-	?
	Cell expressed immunoregulatory factors	Programmed death-ligand 1 (PD-L1)	+
UL16 binding protein 3 (ULBP3)		-	↓ ↑ (disputed)
CD200		+	↓
Indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO)		+	?
Secreted immunoregulatory factors	IK cytokine (Red/IK)	+	↓
	Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)	+	?
	Interleukin 10 (IL-10)	+	↓
	macrophage migration inhibitory factor (MIF)	+	?
	Transforming growth factor beta 1/2 (TGF β 1)/(TGF β 2)	+	?
	Thrombospondin 1 (TSP1)	+	?
Neuropeptides and related immunoregulatory factors	α -melanocyte-stimulating hormone (α MSH)	+	↑
	Calcitonin gene-related peptide (CGRP)	+	↓
	Cortisol	+	?
	Somatostatin (SST)	+	?
	Vasoactive intestinal polypeptide (VIP)	+	↓

Annexe 4 : Informations sur les patients atteints de DA et de pelade inclus dans le MNP (baricitinib et upadacitinib) aux Cliniques universitaires Saint-Luc

N° patient	Sexe	Age	Maladies auto-immunes associées	Antécédents familiaux de pelade	Type de pelade (plaques/ universelle/ totale)	Durée de la pelade	Traitements antérieurs	Evolution de la pelade
1	F	39	/	Oui (père)	Universelle avec plusieurs épisodes de repousse et de rechute en plaques	32 ans	Minoxidil 2 %, Elidel®, corticostéroïdes en injections intra lésionnelles, en bolus et en topique, méthotrexate Peu d'amélioration	Poussées
2	F	24	/	/	Plaques	2,5 ans	Injections intra-lésionnelles de corticoïdes (réactions locales importantes), diphencyprone, dermocorticoïdes puissants, minoxidil 2 %	Poussées
3	H	32	/	/	Plaques (avec atteinte du cuir chevelu, cils, sourcils et barbe)	22 mois	Corticoïdes en injections intra-lésionnelles et en topique (puissants et très puissants), minoxidil 5 % Evolution défavorable et atrophie post injection	Constante

4	F	27	/	Oui (frère)	Plaques	15 ans	Dermocorticoïdes puissants, corticoïdes intra-lésionnels et en bolus	Poussées
5	H	30	/	/	Plaques (atteinte du cuir chevelu et de la barbe)	4 ans	Corticostéroïdes intra-lésionnels, dermocorticoïdes puissants, Elidel® (barbe), minoxidil 2 %	Poussées
6	F	35	/	/	Plaques	5 ans	Cryothérapie, minoxidil, cyclosporine (mal tolérée), corticostéroïdes intra-lésionnels, dermocorticoïdes puissants Repousses mais récidives	Poussées
7	F	18	/	/	Totale avec plusieurs épisodes de repousse et de rechute en plaques	9 ans	Isoprinosine®, minoxidil 2 % puis 5 %, dermocorticoïdes puissants	Poussées
8	F	34	Hypothyroïdie	/	Plaques	5 mois	Pas d'information	Pas d'information

Annexe 5 : Informations sur les traitements administrés dans le cadre du MNP (baricitinib et upadacitinib) aux Cliniques universitaires Saint-Luc

N° patient	Anti-JAK	Traitements adjuvants	Début du traitement	Follow-up	Repousse	Apparition de la repousse	Caractéristiques de la repousse	Effets indésirables
1	Olumiant®	/	Avril 2021	8 mois	Oui	1,5 mois	Repousse diffuse avec repousse des cils et des sourcils	Légère cytolysse après 3 mois rétablie après 4,5 mois Bien toléré
2	Olumiant®	Minoxidil (2 % puis switch à 5 % pendant la prise de l'anti-JAK) arrêté après 5 mois car mal toléré	Février 2021	7,5 mois	Oui	1,5 mois (légère)	Repousse globale et dense mais apparition d'une nouvelle plaque au 7 ^{ème} mois et une deuxième au 9 ^{ème} (repise du minoxidil 5 % sur les plaques)	Bien toléré Biologie OK
3	Olumiant®	Diprosone® 0,5 mg/g crème sur le crâne, Elocom® 0,1 % crème aux cils, sourcils et à la barbe	Mars 2021	9 mois	Oui	1,5 mois (légère)	Repousse très dense. Repousse de la barbe et des sourcils (légèrement). Pas de repousse des cils. D'abord repousse localisée en touffe puis plus diffuse	Bien toléré Légère augmentation du cholestérol (LDL, total) et des triglycérides, apparition d'une dermatite

								séborrhéique après 9 mois
4	Olumiant®	/	Mars 2021	6,5 mois	Oui	1,5 mois	Repousse globale et complète	Acné, cuir chevelu séborrhéique Biologie OK
5	Olumiant®	/	Août 2021	2 mois	Oui	1 mois	Repousse localisée de cheveux plus clairs sur toutes les plaques et au niveau péri-auriculaire. Repousse de la barbe plus légère	Elévation du cholestérol et des triglycérides
6	Olumiant®	/	Août 2021	5 mois	Oui	6 semaines	Repousse globale avec maintien d'une petite plaque au niveau de la nuque	Diarrhées (disparition lors de la prise en dehors des repas) Biologie OK
7	Olumiant®	Minoxidil 5 %	Septembre 2021	3,5 mois	Oui	2 mois	Repousse légère (cheveux fins mais pigmentés)	Bien toléré Absence de biologie sanguine réalisée
8	Rinvoq®	/	Juillet 2021	2 mois (arrêt du traitement)	Oui	2 mois	D'abord aggravation de la chute à 1,5 mois (augmentation à 2 comprimés par jour) puis repousse globale après 2 mois	Céphalées, acné, photosensibilité

La pelade est une maladie dermatologique auto-immune touchant 2 % de la population et caractérisée par une perte brutale des cheveux et, dans certains cas, des poils. Bien que non mortelle, cette pathologie affecte de manière majeure la qualité de vie des personnes atteintes. Les traitements actuellement proposés sont décevants : inefficacité, effets indésirables et rechutes fréquentes. Une nouvelle catégorie de traitements plus spécifiques, les biothérapies, sont de plus en plus utilisées dans diverses pathologies dermatologiques.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'impact potentiel des traitements biologiques dans la pelade ainsi que leurs limitations.

Pour ce faire, ce mémoire passera en revue les principes généraux liés à la pathologie. L'histopathologie et les hypothèses concernant l'étiopathogénèse seront ensuite abordées. Finalement, les traitements biologiques potentiels seront identifiés sur base de leur impact dans l'étiopathogénèse. Les antagonistes Th2 et Th17, l'IL-2 à faible dose, les inhibiteurs du TNF α et les inhibiteurs de JAK seront discutés. La sécurité, l'efficacité et la pharmaco-économie seront examinées pour chaque composé afin de distinguer les traitements les plus prometteurs. D'autres voies de signalisation encore non étudiées seront mises en évidence.

Parmi les traitements étudiés, seuls le dupilumab et les anti-JAK ont présenté un intérêt pour la pelade. Le dupilumab serait uniquement réservé aux patients atteints également d'atopie. Les anti-JAK ont démontré une efficacité importante. Deux molécules viennent de terminer leurs études de phase III avec succès. Un suivi au long terme pour surveiller l'apparition de cancer est toutefois de mise. L'ustékinumab nécessite encore de nouvelles investigations. Au vu de leur prix, ces traitements devront être limités à des formes graves et résistantes.

Prochainement, des études sur l'association de ces biothérapies avec des traitements conventionnels, une prise en charge psychologique, des médecines alternatives et complémentaires seront nécessaires pour évaluer l'impact d'une prise en charge globale du patient.

Alopecia areata is an autoimmune dermatological disease affecting 2 % of the worldwide population and characterized by a sudden loss of hair and, in some cases, body hairs. Although not fatal, this condition has a major impact on the quality of life of those affected. Current treatments are disappointing, with ineffectiveness, side effects and frequent relapses. A new category of treatments, more specific biotherapies are increasingly used in various dermatological pathologies.

The objective of this work is to evaluate the potential impact of biological treatments in alopecia as well as their limitations.

To do so, this thesis will review the general principles related to the disease. Histopathology and hypotheses regarding etiopathogenesis will then be discussed. Finally, potential biological treatments will be identified on the basis of their impact on etiopathogenesis. Th2 and Th17 antagonists, low dose IL-2, TNF α inhibitors and JAK inhibitors will be discussed. Safety, efficacy and pharmaco-economics will be examined for each compound to distinguish the most promising treatments. Other unstudied signaling pathways will be highlighted.

Among all the treatments studied, only dupilumab and the JAK inhibitors were of interest for alopecia. Dupilumab would be reserved for patients also impacted by atopy. JAK inhibitors have shown significant efficacy. Two molecules of this category have just successfully completed their phase III studies. However, long-term follow-up to monitor the development of cancer is still required. Further investigations are still to be contemplated for ustekinumab. In view of their price, these treatments will have to be limited to severe and resistant forms.

In the near future, studies on the combination of these biotherapies with conventional treatments, psychological care, alternative and complementary medicine will be necessary to evaluate the impact of a global patient management.