

Prénom NOM

## **Les lymphocytes T-régulateurs contrôlent la croissance du poil et préviennent le développement de la pelade**

### **T-regulatory cells control hair growth and prevent the development of alopecia areata**

#### **Résumé**

Le follicule pileux est un mini-organe capable de se régénérer grâce à des cellules souches et à un cycle de trois phases : anagène (croissance), catagène (régression) et télogène (quiescence). En phase anagène, le poil est considéré comme un site immunitaire privilégié, dépourvu de toute attaque immune. Cette caractéristique semble être associée à la présence de lymphocytes T-régulateurs. Ces populations régulatrices sont des cellules immunosuppressives contrôlant les réponses immunitaires. Elles participent également au processus de régénération des tissus et organes. De récentes études ont montré que l'interaction entre les lymphocytes T-régulateurs et les cellules souches du follicule pileux télogène permettait la transition de la phase télogène à la phase anagène, et donc la régénération du poil. Par ailleurs, la perte des lymphocytes T-régulateurs est associée au développement de maladies. La pelade, est une maladie auto-immune du poil caractérisée par une perte de cheveux par plaques. Cette pathologie est marquée par une attaque du follicule pileux anagène par des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>. La diminution des populations T régulatrices semble être à l'origine de la pelade. L'administration de molécules stimulant les lymphocytes T régulateurs semble être une bonne approche pour traiter les patients atteints de la pelade. Ainsi les lymphocytes T-régulateurs apparaissent indispensables pour la régénération et la protection du poil.

Mots clés : Follicule pileux - Lymphocytes T-régulateurs - cellules souches du follicules pileux - régénération - pelade

#### **Introduction**

Le follicule pileux est une structure résultant de l'interaction entre l'ectoderme et le mésoderme. Le poil joue un rôle majeur dans l'homéostasie du tissu cutané, protection (UV), thermorégulation, évacuation des sécrétions (sueurs et sébum), ect [1]. Pour maintenir ses fonctions, le poil doit se régénérer. Ce mécanisme dépend de cellules souches épithéliales (HFSC), et d'un cycle de trois phases régit par des acteurs moléculaire (Wnt/ $\beta$ caténine, FGF, IGF...)[2]. Ce cycle débute par une phase de croissance du poil (anagène) assurée par des kératinocytes dérivant des HFSC. A l'issue de cette période, le poil subit une phase de régression et involution (catagène) puis une phase de repos (télogène). Ainsi, à chaque cycle un nouveau poil est formé et le vieux poil est perdu [1,2] .

Durant la phase anagène, le poil est considéré comme un site immunitaire privilégié, caractérisé par une absence de molécules de CMH-1 (Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe 1) et une production de médiateurs immunosuppresseurs (TGF $\beta$ , ACTH...) [3]. Par ailleurs, le système immunitaire au niveau du follicule joue une double fonction : (i) il est dans un état d'immuno-modulation prévenant toutes réponses inflammatoires ou auto-immunes vis à vis d'un auto-antigène exprimé dans le follicule pileux sain [3,4] ; (ii) il participe à la régulation du cycle pileux ; en effet, selon la phase dans laquelle se trouve le poil, des acteurs de l'immunité innée et adaptative sont recrutés, et sécrètent des médiateurs modulant l'avancée du cycle pileux [5]. Cette double fonction semble reposer sur des populations de lymphocytes T-régulateurs (LTreg) qui ont récemment été identifiées dans le processus de régénération du poil [6,7]. Ces LTreg sont des acteurs clés de l'immunotolérance et du contrôle des réponses inflammatoires [7]. L'altération de leur fonctionnalité est donc à l'origine du développement de pathologies auto-immunes [7].

Ainsi cette revue se focalisera sur les fonctions des LTreg dans la croissance physiologique du poil, et leur implication dans une pathologie auto-immune du poil, la pelade.

### **LTreg et régulation du cycle pileux**

Les lymphocytes LTreg sont des populations de CD4<sup>+</sup> impliquées dans de nombreux processus : cicatrisation, immunotolérance, contrôle immunitaire, etc [7]. Ces cellules expriment le facteur de transcription FOXP3 (Forkhead box P3), essentiel pour leur maturation. Un déficit en Treg est associé à une altération de l'homéostasie des tissus, et au développement de pathologies [7].

Très tôt dans la vie néonatale, des LTreg sont recrutés au niveau du follicule pileux pour établir une tolérance vis-à-vis des bactéries commensales de la peau [6,7]. De récentes études ont montré l'implication de ces LTreg dans le cycle pileux [6]. En effet, une accumulation de LTreg activés au niveau du follicule pileux télogène semble nécessaire pour la transition de la phase télogène à la phase anagène. Par ailleurs, la déplétion de LTreg apparaît responsable d'un délai d'entrée en phase anagène. Ainsi, les LTreg jouent un rôle majeur dans la régénération du poil [6].

La croissance du poil dépend également de l'activation et la différenciation d'un pool de HFSC situées au niveau du bulbe [1]. Une corrélation entre la présence de LTreg et l'activation des HFSC du bulbe a récemment été mise en évidence [6] : (i) l'accumulation de LTreg en phase télogène favorise l'expression des gènes associés à la prolifération et différenciation des HFSC ; (ii) l'expression de Jagged 1 par les LTreg en phase télogène, assure l'activation de la voie Notch dans les HFSC. En effet, la voie Notch est connue pour participer à de divers mécanismes, dont le développement du follicule pileux [1]. Ainsi, les LTreg contrôlèrent l'activation et la différenciation des HFSC par la voie Notch-Jagged1, favorisant l'entrée en phase anagène et donc le renouvellement du poil [6] (Figure 1A).

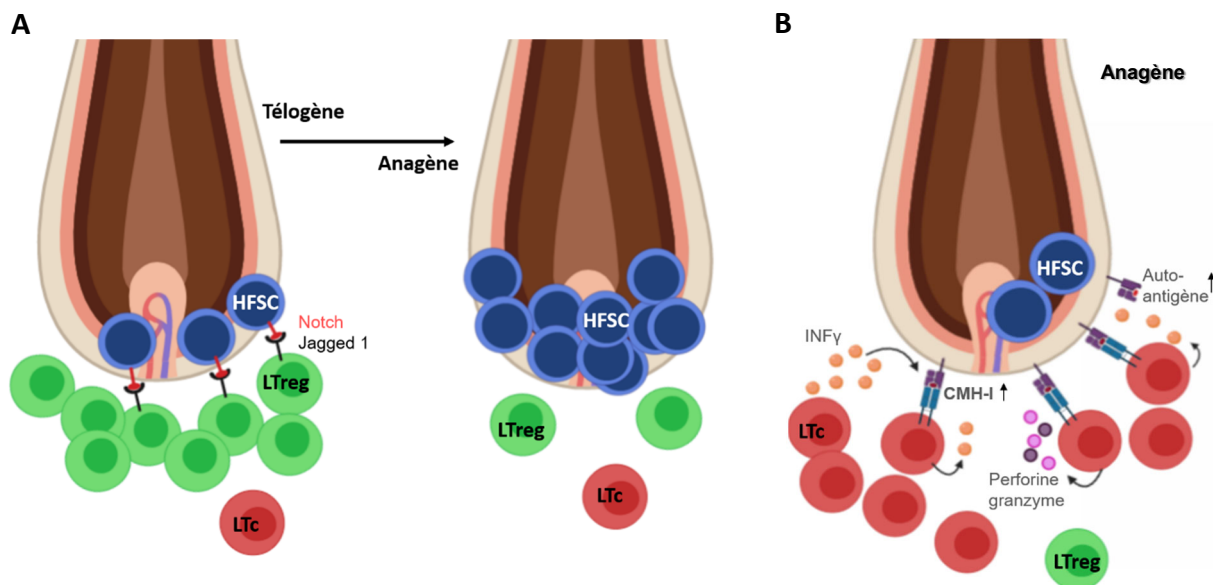
De ce fait, une déficience en LTreg pourrait être associée à un retard ou une absence de régénération du poil, et aboutir au développement de maladies auto-immunes [7–9].

### **Altération des LTreg et développement de la pelade.**

La pelade est une maladie auto-immune caractérisée par une perte de cheveux et de poils par plaque, et peut aboutir à une alopecie. Cette pathologie serait associée à une altération du site immunitaire privilégié (phase anagène), probablement liée à la production d'INF $\gamma$  (Interféron gamma) [3,8]. L'expression d'autoantigènes sur les molécules de CMH-1 par les cellules du follicule pileux serait responsable du recrutement massif de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> auto-réactifs (LTc). L'infiltrat inflammatoire périfolliculaire perturberait la maturation du follicule pileux anagène, et entraînerait une entrée prématurée en catagène [3,8].

L'absence de contrôle de l'inflammation dans cette pathologie semble être corrélée à une altération des populations de LTreg [9]. En effet, une diminution de LTreg (CD3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup>) circulants est observée chez des patients atteints de pelade. Ce qui pourrait justifier la réduction des LTreg aux sites lésionnels [9]. Par ailleurs, la diminution de l'activité suppressive des LTreg serait marquée par une perte de l'expression du HLA-DR assurant le contact cellule-cellule [9]. Ainsi, l'altération qualitative et quantitative des LTreg contribuerait à l'immuno-pathologie de cette maladie en favorisant l'activité cytotoxique des TCD8<sup>+</sup> au follicule (Figure 1B).

La pelade a un réel impact sur la qualité de vie des patients (sociabilité, dépression...). Il est donc nécessaire de développer des thérapies [10]. Pour leur maintien, les LTreg dépendent de certaines cytokines dont l'IL-2 (Interleukine 2). De récents travaux montrent que l'injection de faibles doses d'IL-2 favorise le recrutement de LTreg aux sites lésionnels [10]. Bien que la repousse des poils soit partielle, l'axe IL-2/LTreg constitue une nouvelle opportunité pour ces patients, mais nécessite d'être davantage étudié. Ensemble, ces observations soulignent l'importance des LTreg dans la croissance physiologique du poil et dans la prévention de la pelade [10].



**Figure 1: Les LTreg dans le processus de régénération physiologique et pathologique (pelade) du poil.** L'accumulation de LTreg-jagged1 activés au follicule télogène permet la transition en phase anagène via l'activation de la voie Notch des HFSC (A). L'altération quantitative et qualitative des LTreg promeut l'émergence de LTc attaquant le follicule pileux anagène, et conduisant au développement de la pelade (B).

## Conclusion

Le follicule pileux anagène constitue un site immunitaire privilégié caractérisé par une absence des molécules de CMH-1, l'expression de facteurs immunosuppresseurs, la présence de LTreg et de cellules dendritiques tolérogènes [3,4]. L'accumulation de LTreg-Jagged-1 activés au follicule pileux télogène permet la prolifération et la différenciation des HFSC via la voie Notch, favorisant ainsi l'entrée en phase anagène [6]. L'altération quantitative et qualitative des LTreg est responsable de l'émergence de LT cytotoxiques (LTc) affectant les kératinocytes du follicule pileux anagène, et donc la régénération du poil [8,9]. Néanmoins, l'utilisation de molécules pharmacologiques comme l'IL2 pourrait restaurer les fonctions des LTreg et donc modifier le profil pathologique de la pelade.

Ainsi, les LTreg jouent un rôle crucial dans la régulation physiologique du poil [6] et dans la prévention de la pelade [10]. Cependant, les mécanismes de recrutement et d'activation des LTreg au follicule pileux télogène restent méconnus [6]. On pourrait supposer que des signaux provenant des bactéries commensales de la peau pourraient être à l'origine de la présence des LTreg au follicule télogène.

L'implication des LTreg dans le processus de régénération ne s'applique pas uniquement aux poils, mais également à d'autres tissus tels que la peau, le muscle squelettique et cardiaque ou encore les os [7]. Ainsi, les LTreg, sont au cœur de nombreux processus, et leur stimulation dans certaines pathologies, notamment auto-immunes, pourrait être bénéfique.

1. Schneider MR, Schmidt-Ullrich R, Paus R. The Hair Follicle as a Dynamic Miniorgan. *Curr. Biol.* 2009 ; 19 : R132–R142.
2. Paus R, Cotsarelis G. The Biology of Hair Follicles. *N. Engl. J. Med.* 1999 ; 341 : 491–497.
3. Paus R, Ito N, Takigawa M, *et al.* The Hair Follicle and Immune Privilege. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 2003 ; 8 : 188–194.
4. Azzawi S, Penzi LR, Senna MM. Immune Privilege Collapse and Alopecia Development: Is Stress a Factor. *Skin Appendage Disord.* 2018 ; 4 : 236–244.
5. Paus R, Christoph T, Müller-Röver S. Immunology of the Hair Follicle: A Short Journey into terra incognita. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 1999 ; 4 : 226–234.

6. Ali N, Zirak B, Rodriguez RS, *et al.* Regulatory T Cells in Skin Facilitate Epithelial Stem Cell Differentiation. *Cell* 2017 ; 169 : 1119-1129.e11.
7. Li J, Tan J, Martino MM, *et al.* Regulatory T-Cells: Potential Regulator of Tissue Repair and Regeneration. *Front. Immunol.* 2018 ; 9 : 585.
8. Gilhar A, Schrum AG, Etzioni A, *et al.* Alopecia areata: Animal models illuminate autoimmune pathogenesis and novel immunotherapeutic strategies. *Autoimmun. Rev.* 2016 ; 15 : 726–735.
9. Hamed FN, Åstrand A, Bertolini M, *et al.* Alopecia areata patients show deficiency of FOXP3+CD39+ T regulatory cells and clonotypic restriction of Treg TCR $\beta$ -chain, which highlights the immunopathological aspect of the disease. *PLOS ONE* 2019 ; 14 : e0210308.
10. Castela E, Le Duff F, Butori C, *et al.* Effects of Low-Dose Recombinant Interleukin 2 to Promote T-Regulatory Cells in Alopecia Areata. *JAMA Dermatol.* 2014 ; 150 : 748.