

Le follicule pileux

La partie immergée du cheveu

Bruno A. Bernard

Résumé

Le follicule pileux humain est une annexe de la peau. Cette structure complexe comporte une vingtaine de types cellulaires répartis en six grands compartiments : la gaine conjonctive, la papille dermique, la gaine externe, la gaine interne, la tige pileuse et la glande sébacée. L'unité de pigmentation, responsable de la couleur du cheveu, est composée de cellules constitutivement actives : les mélanocytes. Le follicule pileux a l'unique propriété de se renouveler de façon cyclique, non synchronisée et aléatoire, à partir d'un double réservoir de cellules souches. Ce renouvellement touche aussi le compartiment pigmentaire, qui se régénère à partir d'un réservoir de mélanocytes progéniteurs, dont le déclin progressif avec le temps est responsable du blanchissement du cheveu. Enfin, la forme même du cheveu est programmée par le bulbe. Le follicule apparaît donc comme une annexe cutanée totalement autonome, avec son propre cycle et son propre système interne de régulation. Cet article a pour but de sensibiliser le lecteur à la complexité du follicule pileux, dont seule la compréhension permet de concevoir des actifs cosmétiques spécifiques.

Mots-clés

Follicule pileux, cycle pileux, pigmentation, blanchissement, forme du cheveu, cellules souches, cosmétique.

Abstract

The hair follicle: the hidden part of hair

The human hair follicle is a skin appendage which has a very complex structure, with more than twenty different cell types distributed into six main compartments: the connective tissue sheath, the dermal papilla, the outer root sheath, the inner root sheath, the shaft and the sebaceous gland. The pigmentation unit, responsible for hair color, is made of fully active melanocytes. This complex appendage has a unique characteristic of renewing itself under a cyclical, asynchronous and stochastic way, out of a double reservoir of pluripotent stem cells. The pigmentation unit also renews itself out of a melanocyte progenitor reservoir which progressively declines with time, provoking the hair whitening process. Finally, the shape of the hair shaft is programmed from the bulb. The hair follicle thus behaves as a fully autonomous skin appendage with its own regulatory network and cycle. This article is aimed at making the reader aware of the hair follicle complexity. Only its understanding can help designing specific cosmetic actives.

Keywords

Hair follicle, hair cycle, pigmentation, whitening, hair shape, stem cells, cosmetics.

Origine et développement du follicule pileux

Le follicule pileux est mis en place dès le troisième mois de la vie embryonnaire à partir d'un épaissement de l'ectoderme* (placode) [1-2]. Les cellules de cette placode, en interaction avec le mésoderme* sous-jacent, se multiplient pour former un bourgeon primaire qui s'invagine dans le mésoderme, puis un follicule et ses structures associées : glande sébacée* et glande sudoripare* [3]. Ce processus morphogénétique implique de nombreux facteurs morphogènes dont la nature commence à être connue mais dont la chorégraphie spatio-temporelle reste à déchiffrer, en particulier chez l'Homme. La mise en place des placodes et le motif d'implantation des cheveux seraient contrôlés par une série de facteurs initiateurs, de facteurs inhibiteurs [2-4] et de régulateurs transcriptionnels de la famille des protéines à homéobox* [5], aboutissant à la formation de zones discrètes susceptibles de former des follicules et à la sélection des cellules destinées à former la partie épithéliale du follicule [6]. Ensuite, au cours de la formation du bourgeon primaire, les cellules épithéliales émettent des « messagers » qui vont provoquer l'agrégation de fibroblastes du derme en une papille dermique* à la base de ce bourgeon primaire. Les

deux éléments majeurs du follicule pileux sont alors en place, à savoir une partie épithéliale et une partie dermique. Suite à cette morphogenèse complexe, le follicule subira des modifications cycliques chez l'adulte, dont certaines présentent des caractéristiques similaires aux processus embryonnaires qui ont abouti à sa formation.

Structure du follicule pileux

L'analyse histologique et immunohistologique montre que le follicule pileux est formé de compartiments parfaitement individualisés, les uns d'origine dermique (la gaine conjonctive et la papille dermique) et les autres de nature épithéliale (la gaine épithéliale externe, la gaine interne, la tige pileuse et la glande sébacée) (voir figure 1).

La gaine conjonctive, synthétisée par des fibroblastes, est essentiellement une matrice extracellulaire formée de collagène de types I et III, ainsi que de protéoglycanes* [7]. Elle est traversée dans le tiers inférieur par un fin réseau de capillaires sanguins et se prolonge à la base du follicule par la papille dermique, véritable agrégat de matrice extracellulaire synthétisée par des fibroblastes au phénotype particulier. Les fibroblastes de papille dermique de barbe et de cheveu répondraient aux androgènes* par une synthèse

accrue d'IGF-1* et de TGF- β 1* respectivement [8], ce qui expliquerait les effets opposés observés au niveau de ces follicules, à savoir une croissance soit stimulée, pour la barbe, soit réprimée, pour le cheveu.

Une membrane basale composée de collagène de type IV, de laminine de type 1, de fibronectine et de glycosaminoglycanes sépare le compartiment dermique du compartiment épithélial. Il faut noter toutefois que cette membrane basale est fortement régionalisée, puisque l'expression de certains de ses composants est interrompue à la périphérie du bulbe [7, 9].

Le compartiment épithélial quant à lui peut être séparé en quatre domaines distincts. À la base du follicule et entourant la papille dermique se trouve la matrice, siège d'une intense activité mitotique. Cette matrice produit, avec des programmes de différenciation spécifiques, trois grands domaines concentriques : la gaine externe, la gaine interne et la tige pileaire. La gaine interne est elle-même formée de trois couches concentriques : la couche de Henle, la couche de Huxley et la cuticule. La tige pileaire comporte également trois régions concentriques : la cuticule, le cortex et la médulla. Chacun de ces domaines exprime des marqueurs spécifiques. La gaine externe, par exemple, exprime un ensemble de kératines bien plus complexe que celui de l'épiderme puisqu'il inclut les kératines K5, K6, K8, K14, K16, K17, K18, et K19. Pour certaines d'entre elles, cette expression est de type mosaïque, certaines cellules les exprimant et d'autres non. La gaine interne, dont le programme de différenciation est partiellement sous le contrôle du facteur de transcription GATA-3, exprime la kératine hK6irs, la trichohyaline, les transglutaminases 1 et 5 [10] et l'héparanase [11]. À cet égard, il est probable que l'héparanase joue un rôle majeur dans l'homéostasie* folliculaire, en contrôlant la distribution des héparane-sulfates et par là même l'activité de nombreux facteurs de croissance dans le bulbe pileux. Quant à la tige pileaire, sous le contrôle partiel du facteur de transcription LEF-1, elle exprime de façon très spécifique la transglutaminase 3 [10], ainsi qu'une quinzaine de kératines spécifiques, neuf acides et six basiques, réparties de façon très précise dans la

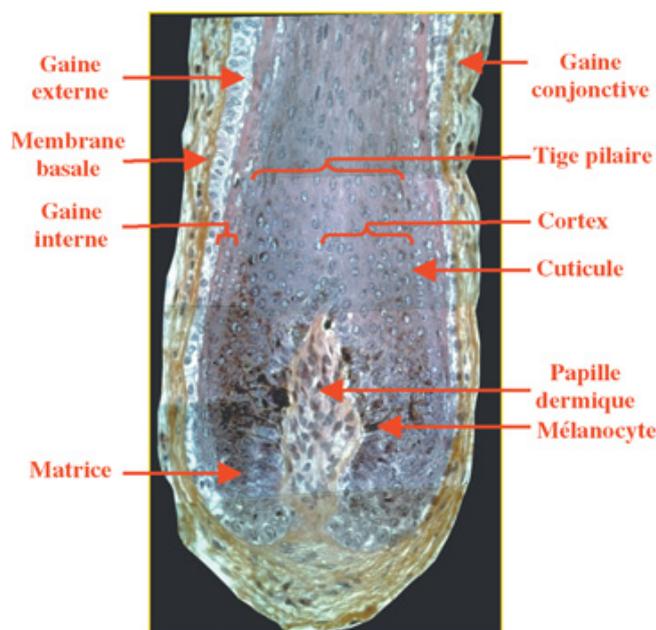


Figure 1 - Histologie du follicule pileux. Les différents compartiments sont identifiés.

Glossaire

Les mots suivis d'un astérisque* dans le texte sont définis ci-dessous.

Agoniste : substance qui se lie à un récepteur et qui déclenche sa réponse.

Autocrine : ce terme qualifie un messageur agissant sur la cellule même qui l'a produit.

Androgène : terme générique pour tout composé naturel ou synthétique, généralement une hormone stéroïde, qui stimule ou contrôle le développement et le maintien des caractères masculins chez les vertébrés en se liant aux récepteurs androgènes. Le principal androgène, qui est aussi le plus connu, est la testostérone.

Apoptose : programme de mort cellulaire.

Ectoderme : feuillet embryonnaire externe dont la différenciation formera la peau et ses annexes d'une part, le système nerveux d'autre part.

EGF : « epidermal growth factor », facteur de croissance épidermique.

Eumélanine : mélanine brune, issue d'un processus d'oxydation et de polymérisation impliquant l'acide aminé tyrosine.

FGF : « fibroblast growth factor », facteur de croissance du fibroblaste.

Glande sébacée : glande sécrétant le sébum qui lubrifie le poil. Elle débouche dans la partie supérieure du follicule pileux.

Glande sudoripare : glande sécrétant la sueur. Elle débouche dans la partie supérieure du follicule pileux.

HGF : « hepatocyte growth factor », facteur de croissance de l'hépatocyte.

Homéostasie : capacité de conserver l'équilibre de fonctionnement en dépit des contraintes extérieures.

KGF : « keratinocyte growth factor », facteur de croissance du kératinocyte.

IGF : « insulin-like growth factor », facteur de croissance voisin de l'insuline.

IL : interleukine.

Isoforme : des protéines *isoformes* ont des séquences peptidiques proches et la même fonction biologique.

MC1R : « melanocortin receptor type 1 », récepteur de la mélanocortine, de type 1.

Mésoderme : feuillet embryonnaire moyen à partir duquel se constituent le tissu de soutien, les muscles, les organes génito-urinaires, le sang, le système cardiovasculaire, etc.

MSH : « melanocyte stimulating hormone », mélanocortine.

Papille dermique : structure spécialisée, située à la base du follicule pileux, directement impliquée dans le contrôle de son homéostasie. Elle est particulièrement riche en fibroblastes et protéines de la matrice extracellulaire.

Paracrine : Une régulation est dite *paracrine* lorsqu'elle fait intervenir des signaux échangés par des cellules voisines.

Pheomélanine : mélanine jaune ou rouge issue d'un processus d'oxydation et de polymérisation impliquant les acides aminés tyrosine et cystéine.

Phototrichogramme : contrôle scientifique du cycle pileaire. Une petite zone du crâne est rasée puis prise en photo. Cette même zone est reprise en photo deux jours plus tard. Par différence, on obtient un rapport anagènes/télogènes fiabilisé, sachant que les cheveux ayant poussé sont anagènes, alors que ceux qui n'ont pas poussé sont télogènes.

Pluripotence : faculté que présentent certaines cellules à se transmuier en cellules d'un autre type.

Protéines à homeobox (ou homéoboîte) : famille de facteurs transcriptionnels, responsable de la mise en place des patrons d'organisation de l'embryon. Certaines de ces protéines sont exprimées dans le follicule pileux adulte.

Protéoglycane : molécule complexe formée d'une protéine centrale et de chaînes latérales de GAG (glycosaminoglycane).

PTHrp : « pituitary hormone related peptide », peptide dérivé de l'hormone hypophysaire.

TGF : « transforming growth factor », facteur de croissance impliqué dans la transformation cancéreuse.

cuticule, la zone kératogène ou le cortex [12-13]. Associées à ces kératines sont aussi enrichies plus d'une centaine de protéines, plus ou moins enrichies en cystéine, appartenant à la grande famille des KAP (« keratin associated proteins »). La présence de transglutaminase 3 dans le cortex suggère que la réticulation des kératines et des KAP de la tige pileuse ne repose pas uniquement sur des ponts disulfures mais aussi sur des liaisons isopeptidiques de type *N*-(γ -glutamyl)-lysine.

Dynamique du cycle pileux

Un follicule pileux est soit i) en phase de production de tige pileuse (*phase anagène*), soit ii) en phase de dégénérescence (*phase catagène*), soit iii) en phase de repos avec chute du cheveu (*phase télogène*) [14]. La durée moyenne de ces phases est de trois ans, trois semaines et trois mois, respectivement. Sur une chevelure normale de 100 à 150 000 cheveux, environ 85 % des follicules sont en phase anagène et 15 % en phase télogène. À l'issue des phases catagène et télogène, la plupart des compartiments du follicule ont été dégradés par un processus d'apoptose*, à l'exception notable de la papille dermique. À la suite de la phase télogène et par un processus de néo-morphogenèse, le follicule se régénère sur place à partir d'un réservoir de cellules souches pluripotentes* et initie une nouvelle phase anagène. Une phase de latence de quelques mois, la phase exogène, est parfois observée entre la phase télogène et la nouvelle phase anagène [14]. Ces phases successives constituent le cycle pileux.

La technique du phototrichogramme* a permis de montrer que i) le cheveu pousse à la vitesse de 0,3 mm/j [15], ii) la durée des phases varie d'un individu à l'autre et iii) la phase dont l'amplitude varie le plus au cours du temps est la phase anagène [14]. De plus, si l'on considère un follicule pris individuellement, la durée de ses différentes phases varie d'un cycle à l'autre de façon apparemment aléatoire, ce qui suggère l'absence d'influence du cycle *n* sur le cycle *n + 1* et l'absence d'influence de la durée de la phase *i* sur celle de la phase *i + 1* [16]. Enfin, le pourcentage des cheveux en phases anagène et télogène fluctue au cours du temps autour d'une valeur moyenne. De l'analyse de ces fluctuations et du caractère apparemment aléatoire de la durée des phases, il ressort que les transitions d'une phase à l'autre se produisent indépendamment pour chaque follicule, de façon non déterministe, après des intervalles de temps aléatoires [16].

Le comportement aléatoire de chaque follicule assure la permanence de la chevelure mais reflète aussi la multiplicité des acteurs susceptibles de moduler son activité (voir *tableau I*). Parmi les modulateurs probables de la croissance du follicule pileux et du cycle pileux, on peut citer des facteurs de croissance tels que l'EGF*, l'HGF*, le PTHrp*, le TGF- β *, le KGF* (FGF7), le FGF5* et l'IGF-1*, et des cytokines telles que l'IL-1 α . Dans la mesure où ces facteurs et leurs récepteurs sont répartis sur l'ensemble des compartiments du follicule pileux, c'est probablement un ensemble complexe de boucles autocrines* et paracrines* qui contrôle la croissance et le cycle du follicule. Par exemple, en absence d'IGF-1 ou d'insuline, les follicules involuent *in vitro*, avec certaines caractéristiques de la phase catagène. Par ailleurs, l'absence d'expression du récepteur à l'IGF-1 provoque une nette diminution du nombre de follicules ainsi que de leur taille. L'IGF-1 semble donc nécessaire au maintien de la phase anagène. À l'inverse, la mutation du

gène FGF5 provoque le phénotype *angora* caractérisé par une prolongation de la phase de croissance des follicules, ce qui suggère que FGF5 est probablement impliqué dans le déclenchement de la phase catagène.

Les hormones et en particulier les androgènes sont aussi des modulateurs importants de la croissance du cheveu humain, dans la mesure où la perte des cheveux est un trait essentiellement masculin, et souvent associé à une sensibilité particulière aux androgènes. Bien que le follicule pileux et la glande sébacée aient l'équipement enzymatique nécessaire et suffisant pour produire de façon locale des androgènes forts et que le rôle du métabolisme local des androgènes ait été établi, il faut toutefois reconnaître qu'ils ont des effets différents selon le site morphologique considéré, puisqu'ils stimulent la croissance du poil de barbe et provoquent la chute des cheveux [8]. Ces différences semblent être associées à des différences dans le niveau d'expression du récepteur des androgènes dans la papille dermique. Bien que les mécanismes moléculaires qui régissent ces effets n'aient pas encore été élucidés à ce jour, la 5 α -dihydrotestostérone (DHT) apparaît comme le métabolite actif et la papille dermique semble être la cible primaire des androgènes, le rôle de la glande sébacée ne devant toutefois pas être négligé. La DHT est produite par réduction de la testostérone par la 5 α -réductase, dont il faut noter que deux isoformes* ont été identifiées. La forme 1 est spécifiquement exprimée dans la peau et le cuir chevelu tandis que la forme 2 est surtout exprimée dans la prostate. Le clonage et l'expression *in vitro* de ces deux formes est à la base de l'identification d'inhibiteurs spécifiques de l'une ou l'autre forme [17].

Le rôle prépondérant des androgènes ne doit pas faire oublier le rôle joué par d'autres facteurs tels que l'acide rétinoïque, la vitamine D, la triiodothyronine (T3), voire des métabolites de l'acide arachidonique au rang desquels

Tableau I - Quelques modulateurs de la croissance du follicule pileux.

Modulateurs	Effets sur le follicule pileux
Facteurs de croissance	
EGF	Induit la prolifération des kératinocytes de la gaine externe
IGF-1	Stimule la croissance du follicule de cheveu <i>in vitro</i>
HGF	Stimule la croissance du follicule en culture d'organe
PTH-rP	Inhibe la morphogenèse du poil
TGF β	Inhibe la morphogenèse du poil
KGF	Favorise la morphogenèse du poil
bFGF	Inhibe la morphogenèse du poil
FGF5	Inhibe la croissance du follicule <i>in vivo</i> et déclencherait la phase catagène
Immunosuppresseurs	
Cyclosporine A	Prolonge la phase anagène <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>
FK506	Stimule la croissance du poil <i>in vivo</i>
Cytokines	
IL-1	Inhibe la croissance du follicule en culture d'organe
hormones	
Glucocorticoïdes	Stoppent la croissance du follicule
Vitamine D	Stimule la croissance du follicule en culture d'organe
Agoniste RXR	Stimule la croissance du follicule en culture d'organe
T3	Stimule la croissance du follicule en culture d'organe
Acide rétinoïque	Inhibe la croissance du follicule en culture d'organe

figurent des activateurs de prolifération des peroxysomes et les prostaglandines. À cet égard, l'existence d'un métabolisme endogène des prostaglandines a été récemment révélée dans le follicule pileux, expliquant les effets bénéfiques du latanoprost, un agoniste* du récepteur de la prostaglandine PGF2 α sur la pousse du cheveu. En effet, le follicule a non seulement l'ensemble de l'équipement enzymatique pour produire, à partir de l'acide arachidonique, les prostaglandines PGE2 et PGF2 α [18], mais il exprime aussi les récepteurs de ces prostaglandines [19], en particulier dans la papille dermique.

Le poids relatif de tous ces facteurs est lui-même modulé au niveau génétique. En effet, certaines personnes perdent leurs cheveux et d'autres non. Cette perte de cheveux touche les hommes et les femmes, mais avec des profils différents : chez l'homme, la chute se localise surtout sur les tempes et le vertex, tandis que chez la femme, la chute est diffuse. Si l'origine de la chute des cheveux n'a pas encore été élucidée, elle se caractérise néanmoins par une augmentation progressive de l'hétérogénéité du diamètre des cheveux et par l'apparition de signes périlaires, signature d'une phase inflammatoire provisoire qui semble précéder l'épaississement de la gaine conjonctive et la miniaturisation du follicule [20].

Le renouvellement du follicule

Comme on peut le voir, la structure du follicule pileux est extrêmement complexe, avec des compartiments concentriques organisés autour d'un axe de symétrie. Toutefois, l'une des caractéristiques du cheveu humain est son renouvellement cyclique (voir figure 2). À chaque cycle pileux, lors de la transition télogène/anagène, la structure folliculaire est entièrement régénérée, tant au niveau des compartiments épithéliaux que du compartiment pigmentaire, responsable de la couleur du cheveu. La papille, quant à elle, se remet à synthétiser de façon active la matrice extracellulaire qu'elle avait perdue lors des phases catagène et télogène.

L'identification des cellules souches épidermiques a fait l'objet d'intenses recherches depuis des années et des marqueurs consensuels ont pu être dégagés, à savoir la surexpression de l'intégrine- β 1 et l'expression de la kératine 19 (K19). En étudiant l'expression de ces marqueurs dans le follicule pileux humain anagène, nous avons alors observé une surexpression de l'intégrine- β 1 dans deux zones de la gaine externe du follicule – dans sa partie inférieure au-dessus du bulbe et dans sa partie supérieure, sous la glande sébacée [9]. Son expression est fortement réprimée dans sa partie médiane. De façon comparable, l'expression de la kératine 19 est restreinte à ces deux

zones. Lorsque le follicule pileux est marqué par un anticorps anti-K19, le marquage observé se présente sous la forme de deux anneaux, l'un situé sous l'embouchure de la glande sébacée, l'autre au-dessus du bulbe [21]. De plus, que ce soit l'intégrine- β 1 ou la K19, leur expression est limitée à la couche basale de la gaine externe, et les cellules K19(+) n'expriment pas le marqueur d'activité mitotique Ki67. L'ensemble de ces résultats suggère fortement que des cellules « souches » épithéliales sont concentrées dans ces deux zones du follicule pileux humain et non pas dans une seule zone – le *bulge* –, comme observé dans le poil de souris [22]. Cette conclusion est d'ailleurs corroborée par le fait que de l'épiderme peut être reconstruit *in vitro* à partir de ces deux zones [23]. Qu'en est-il du devenir de ces cellules K19(+) au cours du cycle ? En fait, durant la phase catagène, l'anneau inférieur n'est pas détruit et migre avec la colonne épithéliale en régression pour finalement fusionner avec l'anneau supérieur, dans la capsule télogène. Lors du démarrage d'un nouveau cycle, une fraction des cellules K19(+) va redescendre avec le follicule néo-formé pour redonner l'anneau inférieur [21]. En somme, cette population de cellules K19(+) subit, au cours des cycles successifs, un processus de fusion/séparation qui maintient deux zones de cellules pluripotentes. Outre leur rôle probable dans la régénération du follicule, ces zones doivent pouvoir assurer la régénération rapide de l'épiderme à partir des follicules pileux, lors d'agressions superficielles ou profondes [23-24]. La présence de ces deux zones de cellules pluripotentes a été confirmée dans le follicule pileux humain [25] et même de moustache de souris [26]. Les mécanismes de recrutement et d'activation de ces cellules ont été élucidés [27], leur registre d'expression génique a été établi et des marqueurs spécifiques identifiés [28].

Origine de la couleur du cheveu

La couleur du cheveu résulte de la présence de grains de mélanine dans son cortex. Cette mélanine est produite par des mélanocytes constitutivement actifs, localisés dans le bulbe anagène à la périphérie immédiate de la papille dermique où ils forment l'unité de pigmentation. Cet environnement spécifique constitue une *niche permissive*, autorisant une synthèse active de mélanine en absence de signaux d'origine exogène, comme les UV. La synthèse de mélanine est un processus extrêmement complexe impliquant plus de 80 gènes différents. Si la tyrosinase et la « tyrosinase-related-protein-1 » (TRP-1) restent les enzymes indispensables à la synthèse de mélanines et sont, à ce titre, constitutivement exprimées dans les mélanocytes bulbaires, ces mélanocytes n'expriment pas la « tyrosinase-related-protein-2 » (TRP-2) [29]. Les mélanocytes du follicule pileux produisent donc une mélanine spécifique qui est transmise sous forme de mélanosomes aux cellules corticales adjacentes. Un mélanocyte approvisionne ainsi environ cinq kératinocytes corticaux.

Une autre population de mélanocytes, dormants et inactifs quant à la mélanogenèse, réside dans la région supérieure de la gaine externe du follicule, sous l'embouchure de la glande sébacée. Cet environnement particulier constitue une *niche répressive*, empêchant tout démarrage de synthèse de mélanine. Or, à chaque cycle, l'unité de pigmentation est détruite à la transition anagène/catagène, mais est régénérée lors de la phase de néo-morphogenèse. En fait, les mélanocytes quiescents de la gaine externe forment un réservoir à partir duquel, à chaque transition télogène/

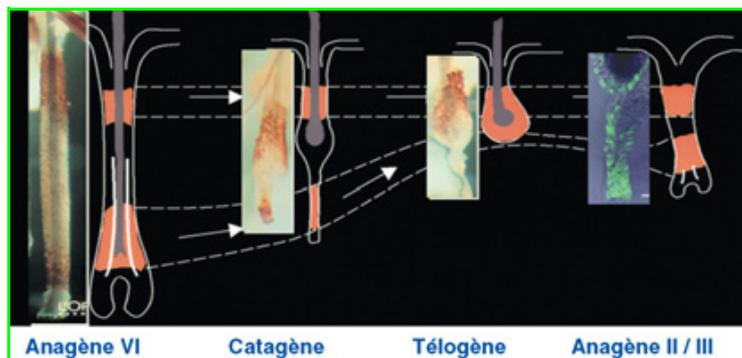


Figure 2 - Le cycle pileux et l'hypothèse de fusion/séparation.

anagène, une sous-population est recrutée pour repeupler le bulbe du follicule nouvellement formé et régénérer une unité de pigmentation tandis qu'une autre sous-population va rester dans la partie supérieure de la gaine externe [30]. De façon remarquable, seuls les mélanocytes du bulbe néoformé prolifèrent de façon transitoire puis se remettent à exprimer les marqueurs de mélanogenèse (tyrosinase et TRP-1). Il semble que durant cette phase de néomorphogenèse, les remaniements morphologiques qui l'accompagnent produisent une *niche transitoire* autorisant la migration et la multiplication des mélanocytes. C'est l'existence de niches permissive, répressive et transitoire qui semble conditionner la biologie très particulière des mélanocytes folliculaires [31]. La synthèse des enzymes mélanogènes de l'unité de pigmentation ainsi que son renouvellement cyclique ne sont pas dépendants de l' α MSH, puisqu'une perte de fonction du récepteur MC1-R n'a pas d'effet sur ces processus [32]. Par contre, le couple α MSH/MC1-R contrôlerait partiellement la couleur du cheveu, à savoir l'équilibre entre les pheo- et eumélanines*, puisque la couleur rousse est associée à des mutations de MC1-R [33].

Le processus de blanchissement du cheveu

Jusque récemment, le blanchissement chronologique avait été associé à plusieurs causes possibles, parmi lesquelles l'arrêt de synthèse de mélanines ou l'arrêt de transfert des mélanosomes. En fait, le processus de blanchissement est dû à une décroissance progressive du nombre des mélanocytes, tant au niveau de l'unité de pigmentation que du réservoir [34]. Lorsque le nombre de mélanocytes actifs atteint un seuil limite, la quantité de mélanine synthétisée et transférée à la tige pileuse en croissance n'est plus suffisante pour que le cheveu soit perçu pigmenté et il est alors perçu blanc. De façon ultime, les mélanocytes disparaissent totalement à la fois de l'unité de pigmentation et du réservoir. Ce processus de déclin n'affecte très spécifiquement que le follicule pileux, puisque l'épiderme interfolliculaire adjacent n'est pas touché. Cette disparition progressive coïncide avec l'absence d'expression de l'enzyme TRP-2 dans les mélanocytes folliculaires [29], par opposition aux mélanocytes de l'infundibulum et épidermiques qui l'expriment de façon constitutive. Son absence d'expression induirait une sensibilité particulière du mélanocyte folliculaire aux agressions de type oxydatif en particulier. En effet, à côté de son rôle dans la mélanogenèse, TRP-2 a une fonction cyto-protectrice vis-à-vis du mélanocyte, en particulier vis-à-vis du stress oxydatif [35] et du métabolisme de la dopamine, endogène aux mélanocytes [36].

Origine de la forme du cheveu

Si le cheveu humain a une structure et un comportement complexes, d'autres traits uniques le caractérisent, à savoir la diversité de sa forme – raide, bouclée ou crépue. En fait, la courbure du cheveu est probablement l'expression d'une pré-contrainte interne à la fibre, résultant d'une asymétrie touchant les programmes de différenciation de tous les différents compartiments du follicule, au niveau du bulbe [37]. Le follicule associé à un cheveu bouclé est lui-même courbé et caractérisé par une rétro-courbure en forme de « S » au niveau du bulbe (figure 3). Les cellules de la matrice prolifèrent de façon plus active du côté convexe que du côté

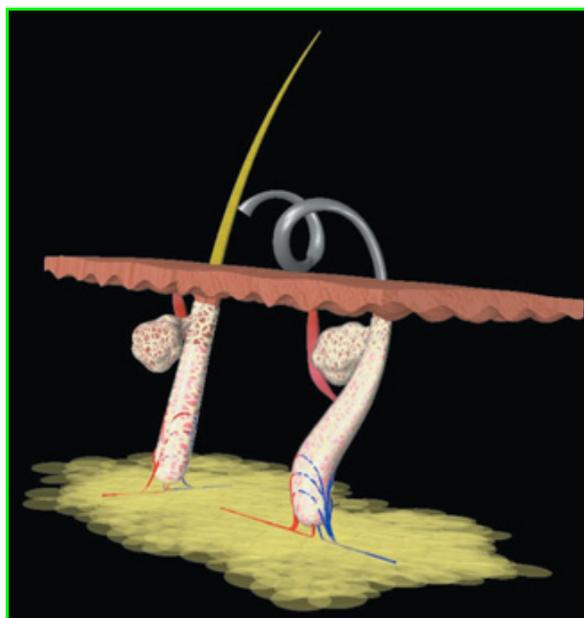


Figure 3 - Modélisation 3D des follicules de cheveu raide et crépu (Catia® V.5, Dassault Systems).

concave de cette rétro-courbure. Par contre, les programmes de différenciation de la gaine externe, de la gaine interne, et, pour une certaine part, de la tige (en particulier de la cuticule) démarrent de façon plus précoce du côté concave que du côté convexe [37]. Si l'origine moléculaire de cette asymétrie du bulbe reste à ce jour inconnue, elle doit être intrinsèque au follicule. En effet, lorsqu'un follicule associé à un cheveu courbé est disséqué et mis en culture, la tige produite *in vitro* est elle aussi courbée [37], démontrant le caractère intrinsèque de la forme. L'origine biologique du contrôle de la forme du cheveu est d'ailleurs indirectement confirmée par l'effet réversible qu'exerce l'interféron alpha sur la forme du cheveu et des cils [38].

Le follicule pileux, source de jouvence ?

À côté des cellules souches épithéliales et mélanocytaires présentes dans la gaine externe, le follicule pileux humain apparaît comme un réservoir unique de cellules souches adultes multipotentes. En effet, des précurseurs des tissus osseux et adipeux ont été extraits du compartiment dermique (gaine conjonctive et papille dermique) du follicule [39]. De plus, des cellules particulières ont été isolées de la papille dermique du follicule pileux humain, capables de s'agréger sous forme de sphères dont peuvent être dérivées des cellules nerveuses (neurones), des mélanocytes et des cellules musculaires lisses [40]. De cette même papille dermique, des cellules souches ont été isolées, capables de se différencier en cellules sanguines [41]. En d'autres termes, le follicule pileux humain apparaît comme une source unique et jusqu'à présent totalement négligée de cellules souches multipotentes. De nombreux types de tissus humains pourraient être régénérés à partir de ces cellules sans problème de rejet et d'approvisionnement. À ce titre, peut-être l'utilisation des cellules souches adultes folliculaires pourrait-elle être considérée comme une alternative séduisante à celle des cellules souches embryonnaires, dans le cadre des approches thérapeutiques et réparatrices chez l'Homme ?

Références

- [1] Hardy H.M., *Trends Genet.*, **1992**, 8, p. 55.
- [2] Millar S.E., *J. Invest. Dermatol.*, **2002**, 118, p. 216.
- [3] Holbrook K.A., Smith L.T., Kapla E.D. et al., *J. Invest. Dermatol.*, **1993**, 101, p. 39s.
- [4] Schmidt-Ullrich R., Paus R., *BioEssays*, **2005**, 27, p. 247.
- [5] Awgulewitsch A., *Naturwissenschaften*, **2003**, 90, p. 193.
- [6] Botchkarev V.A., Sharov A.A., *Differentiation*, **2004**, 72, p. 512.
- [7] Malgouries S., Thibaut S., Bernard B.A., *Br. J. Dermatol.*, **2008**, 158, p. 234.
- [8] Itami S., Inui S., *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.*, **2005**, 10, p. 209.
- [9] Commo S., Bernard B.A., *Cell. Mol. Life Sci.*, **1997**, 5, p. 466.
- [10] Thibaut S., Candi E., Pietroni V. et al., *J. Invest. Dermatol.*, **2005**, 125, p. 581.
- [11] Malgouries S., Donovan M., Thibaut S., Bernard B.A., *Exp. Dermatol.*, **2008**, sous presse.
- [12] Thibaut S., Collin C., Langbein L. et al., *Exp. Dermatol.*, **2003**, 12, p. 160.
- [13] Langbein L., Schweizer J., *Int. Rev. Cytol.*, **2005**, 243, p. 1.
- [14] Courtois M., Loussouarn G., Hourseau C., Grollier J.F., *Br. J. Dermatol.*, **1995**, 132, p. 86.
- [15] Loussouarn G., *Br. J. Dermatol.*, **2001**, 145, p. 294.
- [16] Halloy J., Bernard B.A., Loussouarn G., Goldbeter A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2000**, 97, p. 8328.
- [17] Gerst C., Dalko M., Pichaud P. et al., *Exp. Dermatol.*, **2002**, 11, p. 52.
- [18] Colombe L., Vindrios A., Michelet J.F., Bernard B.A., *Exp. Dermatol.*, **2007**, 16, p. 762.
- [19] Colombe L., Michelet J.F., Bernard B.A., *Exp. Dermatol.*, **2008**, 17, p. 63.
- [20] Deloche C., de Lacharrière O., Mischiali C. et al., *Arch. Dermatol. Res.*, **2004**, 295, p. 422.
- [21] Commo S., Gaillard O., Bernard B.A., *Differentiation*, **2000**, 66, p. 157.
- [22] Cotsarelis G., Sun T.T., Lavker R., *Cell*, **1990**, 61, p. 1329.
- [23] Lenoir M.C., Bernard B.A., Pautrat G. et al., *Dev. Biol.*, **1988**, 130, p. 610.
- [24] Taylor G., Lehrer M.S., Jensen P.J. et al., *Cell*, **2000**, 102, p. 451.
- [25] Ghali L., Wong S.T., Tidman N. et al., *J. Invest. Dermatol.*, **2004**, 122, p. 433.
- [26] Claudinot S., Nicolas M., Oshima H. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2005**, 102, p. 14677.
- [27] Blanpain C., Lowry W.E., Geoghegan A. et al., *Cell*, **2004**, 118, p. 635.
- [28] Tiede S., Kloepper J.E., Bodo E. et al., *Eur. J. Cell. Biol.*, **2007**, 86, p. 355.
- [29] Commo S., Gaillard O., Thibaut S., Bernard B.A., *Pigment Cell. Res.*, **2004**, 17, p. 488.
- [30] Commo S., Bernard B.A., *Pigment Cell Res.*, **2000**, 13, p. 253.
- [31] Bernard B.A., *J. Soc. Biol.*, **2005**, 199, p. 343.
- [32] Commo S., Gaillard O., Rees J.L., Bernard B.A., *J. Invest. Dermatol.*, **2008**, 128, p. 1319.
- [33] Rees J., *Annu. Rev. Genet.*, **2003**, 37, p. 67.
- [34] Commo S., Gaillard O., Bernard B.A., *Br. J. Dermatol.*, **2004**, 150, p. 435.
- [35] Michard Q., Commo S., Belaidi J.P. et al., *Free Rad. Bio. Med.*, **2008**, 44, p. 1023.
- [36] Michard Q., Commo S., Rocchetti J. et al., *Free Rad. Bio. Med.*, **2008**, sous presse.
- [37] Thibaut S., Gaillard O., Bouhanna P. et al., *Br. J. Dermatol.*, **2005**, 152, p. 632.
- [38] Bessis D., Luong M.S., Blanc P. et al., *Br. J. Dermatol.*, **2002**, 147, p. 392.
- [39] Jahoda C.A.B., Whitehouse C.J., Reynolds A.J., Hole N., *Exp. Dermatol.*, **2003**, 12, p. 849.
- [40] Yu H., Fang D., Kumar S.M. et al., *Am. J. Pathol.*, **2006**, 168, p. 1879.
- [41] Shi C., Mai Y., Cheng T., *Transplant. Proc.*, **2004**, 36, p. 3208.

**Bruno A. Bernard**

est docteur ès sciences, responsable du groupe de recherche sur la biologie du cheveu, L'Oréal Recherche*.

* L'Oréal Recherche, Groupe « Soins, couleur et qualité du cheveu », Centre C. Zviak, 90 rue du Général Roguet, 92110 Clichy.
Courriel : bbernard@rd.loreal.com

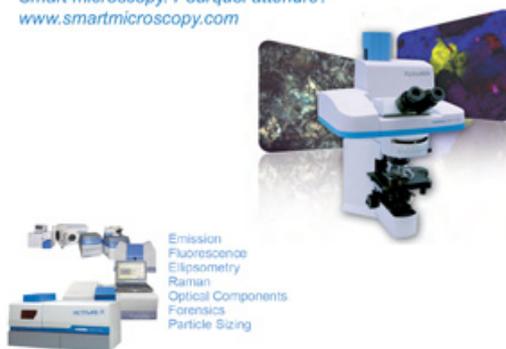
HORIBA JOBIN YVON

Get the full picture



Alliant la Microscopie Optique à l'analyse chimique, l'XploRA vous permet d'explorer la vraie nature de votre échantillon. Ce système innovant retient toutes les fonctionnalités de votre microscope en vous offrant une identification chimique et une imagerie 3D par spectroscopie RAMAN.

Smart microscopy. Pourquoi attendre?
www.smartmicroscopy.com



HORIBA JOBIN YVON

Email : mmm-marketing@jobinyvon.frRetrouvez nous sur www.jobinyvon.com ou par téléphone

USA: +1-732-494-8660	France: +33 (0) 1 64 54 1300	Japon: +81 (0) 3 3861 8231
Germany: +49 (0) 89 462317-0	UK: +44 (0) 20 8204 8142	Italy: +39 0 2 57603050
China: +86 (0) 10 6849 2216	Other countries: +33 (0) 1 64 54 13 00	

Explore the future

HORIBA