



Disponible en ligne sur

ASJP
Magasin Scientifique Journal Online

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



REVUE GENERALE

Physiologie du cycle pileaire (cheveux): Aspect moléculaire et immunologie

Physiology of hair cycle: molecular aspect and immunology

Abderrachid Bouakkaz^{a,*}, F Adila, I Hannous, Attika Chibane^b, Yanis Meddour^c, Djeridane Asseya^a

^aService de dermatologie HCA

^bPédiatrie CMS Zéralda

^cService d'immunologie HCA

Article reçu le : 20-01-2021 ; accepté le : 11-03-2021.

MOTS CLÉS

Cycle pileaire ;
Wnt ;
BMP ;

Résumé

Les cheveux ne sont pas constants, se modifient selon le cycle pileaire, qui évolue en trois phases : la phase anagène, la phase catagène, et la phase télogène. 85% des cheveux se trouvent à la phase anagène. Le cycle pileaire est orchestré par des protéines, et des voies de signalisation qui sont essentiellement : Wnt, Shh, BMP, Notch, dont la défaillance conduirait à une alopecie, cela ouvre la voie à des nouvelles perspectives thérapeutiques.

© 2021 Revue Algérienne d'allergologie et d'immunologie clinique. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Hair Cycle ;
Wnt ;
BMP ;

Abstract

The hair is not constant, changes according to the hair cycle, which evolves in three phases: the anagen phase, the catagen phase, and the telogen phase. 85% of the hair is in the anagen phase. The hair cycle is orchestrated by proteins, and signaling pathways which are essentially: Wnt, Shh, BMP, Notch, whose failure would lead to alopecia, this opens the way to new therapeutic perspectives.

© 2021 Revue Algérienne d'allergologie et d'immunologie clinique. All rights reserved.

* Auteur correspondant : Abderrachid Bouakkaz
Adresse e-mail : dr_rachid@yahoo.fr

Introduction :

La formation des poils n'est pas continue dans le temps. Périodiquement, les follicules terminaux passent par une période de repos pendant laquelle la vieille tige pileaire s'élimine pour laisser place au poil qui repousse. Ce cycle évolutif comporte 3 phases de durée très inégales.

À la **phase anagène** (de croissance), le follicule est profond et a une activité kératogène permanente qui dure 2 à 3 ans chez l'homme et 6 à 8 ans chez la femme. Pendant cette phase, le poil ne fait que s'allonger (0,2 à 0,5 mm/j).

La **phase catagène** est courte, 3 semaines en moyenne ; l'activité mitotique de la matrice cesse et la partie profonde du follicule semble se résorber jusqu'à la hauteur du bulbe, laissant derrière une petite traînée de cellules matricielles et de fibroblastes de la papille.

La **phase télogène** (de repos) dure de 3 à 6 mois. Le poil n'a plus aucune zone kératogène et il est resté collé par son extrémité massue dans le sac folliculaire atrophié, réduit au reste de sa gaine externe. Puis un nouveau follicule anagène va se reformer et le poil télogène tombe définitivement.

Retour à la phase anagène

Le cycle pileaire est étudié par l'examen des cheveux prélevés par arrachement ; c'est le trichogramme. Normalement, 85 à 90 p. 100 des cheveux sont en phase anagène, 0 à 10 p.100 en phase télogène [1,2] fig (1).

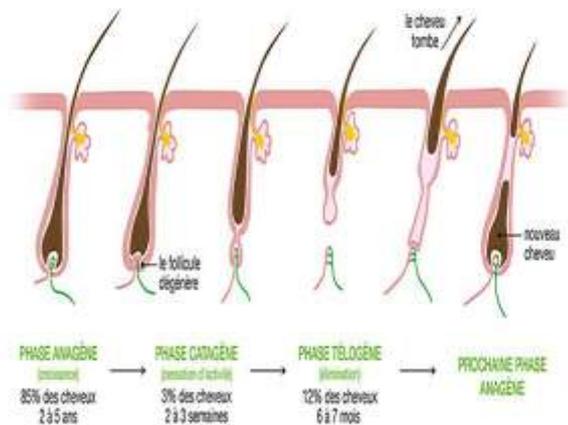


Figure 01

2. PHYSIOLOGIE DU CYCLE PILAIRE :

Plusieurs familles de facteurs de croissance sont impliquées dans le contrôle de différentes phases du cycle pileaire, à savoir :

- le facteur de croissance des fibroblastes (FGF),

- le facteur de croissance endothéliale (EGF),
- le facteur de croissance des hépatocytes (IGF-I),
- les familles TGF- β , wint B caténine, BMP, NOTCH, et d'autres.

✚ **PHASE ANAGÈNE :** comprend deux étapes :

➤ L'étape d'initiation :

Se fait grâce à la voie wint B caténine (wingless) qui est la clé du cycle pileaire [3].

Son activation requiert la levée du frein du BMP ((bone morphogenic protein) protéine qui contrôle la phase télogène), la BMP est à son tour inhibé par deux protéines : Noggin (produit de l'activation de Shh ; Sonic hedgehog), et Tmeff1 (un gène cible de la voie TGF- β 2 / Smad2 / 3 (transforming growth factor). Cela permet la transition des cellules souches de la phase télogène à la phase anagène.

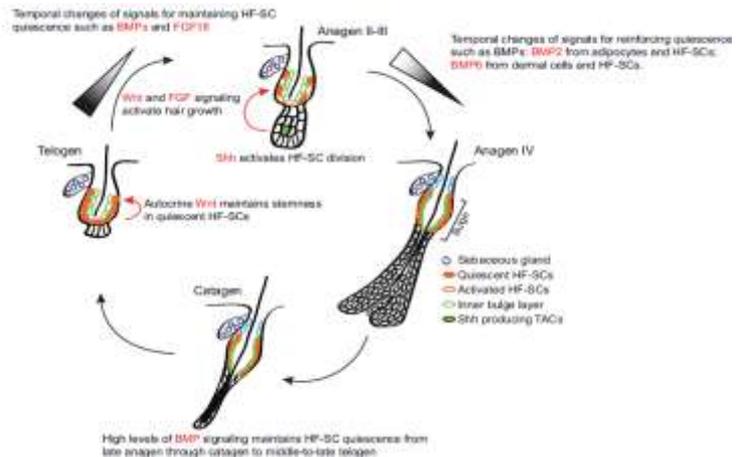


Figure 2.

➤ L'étape de morphogénèse : (fig2)

Les cellules souches situées dans le bulge se différencient en cellules de la matrice pour former le bulbe pileaire, comme démontré par Costarelis et al, il y a 25 ans [4]. Par la suite, les cellules de la matrice donnent naissance aux différentes lignées de follicule pileux telles que les cellules qui font la moelle, le cortex et la cuticule de la tige de cheveux et la gaine épithéliale interne (GEI) [5,6].

Cette étape est contrôlée par plusieurs voies de signalisation comme : BMP, EGF, FGF, NOTCH, vitamine A, [7] et des facteurs de transcription

tels que Gata3 et Cutl (qui régulent la différenciation de la gaine épithéliale interne (IRS)), Gdsma3 [8], Msx2 [9], Foxn1 [10] et Hoxc13 [11].

La morphogénèse d'HF s'arrête en l'absence de signalisation de TGF-β2 et d'expression de Snail (impliquée dans l'expression de certaines protéines d'adhésion) en bloquant la croissance d'HF vers le bas.

Les cellules souches du bulge sont mises au repos après la formation de la matrice du bulbe [12]

✚ **LA PHASE CATAGENE :** (Fig.2) [12], débute avec la diminution de TGFβ, et l'expression de P53, SGK3. Cela est responsable de l'apoptose des cellules de la matrice. [3]

PHASE TELOGENE : BMP (surtout 4,6 et 2) à un taux élevé entretient cette phase, et permet l'élimination du cheveu. [13, 14, 15].

De même les facteurs de transcription y jouent un rôle, comme : Tle4, Lhx2, Nfatc1, Tcf3/4, [12, 25, 17, 18, 19] (Fig. 2,3).

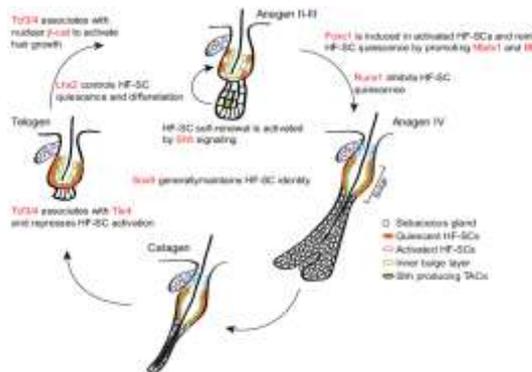


Figure 03.

3.LES VOIES DE SIGNALISATION DU CYCLE PILAIRE :

3.1.VOIE WNT: (Fig.4) [20] la protéine Wnt (wingless) sécrétée par les fibroblastes et les cellules souches du bulge, au stade initial du cycle pileaire permettant ainsi son activation.

B catenin qui est l'effecteur cytoplasmique, et son facteur de transcription nucléaire TCF stimulent la production de ligands Wnt et, à leur tour, recrutent des cellules voisines dans l'action (prolifération).

Les protéines **Wnt** exercent essentiellement une action paracrine via leur liaison à un récepteur complexe composé d'une protéine à sept domaines transmembranaires (Frizzled (Fz)) d'environ 650 acides aminés et d'une protéine apparentée aux récepteurs des LDL (Low-Density

Lipoprotein) et appelée LRP (LDL-Related Protein).

Une fois rassemblées par Wnt du côté extracellulaire, Fz et LRP recrutent la protéine Dishevelled (Dsh ou Dvl) d'environ 650 acides aminés du côté intracellulaire. Dsh/Dvl recrute ensuite une protéine-kinase appelée GSK3 (Glycogen Synthétase Kinase 3) qui va d'une part

Matériel et méthodes (ou Patients et méthodes)

Le rôle de cette section est de décrire la démarche entreprise pour répondre à la question de recherche posée, et de fournir suffisamment de détails pour que l'étude puisse être répliquée. Les verbes doivent être au passé. Chaque technique

phosphoryler la partie intracellulaire de LRP et d'autre part, cesser de phosphoryler la bêta-caténine (env. 1000 acides aminés).

L'arrêt de la phosphorylation de la bêta-caténine lui permet de ne plus être conjuguée à l'ubiquitine et de ne plus être dégradée par le protéasome. Ainsi, la bêta-caténine (un facteur de transcription) peut entrer dans le noyau de la cellule cible, et interagit avec TCF, pour permettre l'expression de gènes spécifiques. [21, 22, 23,24].

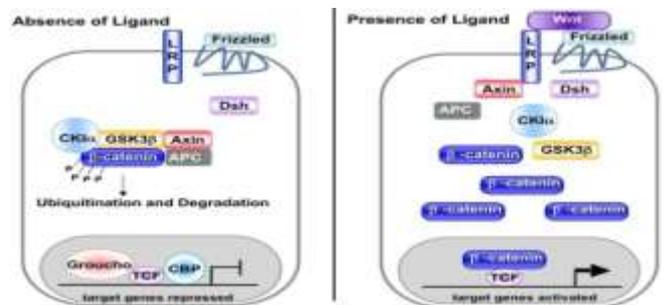
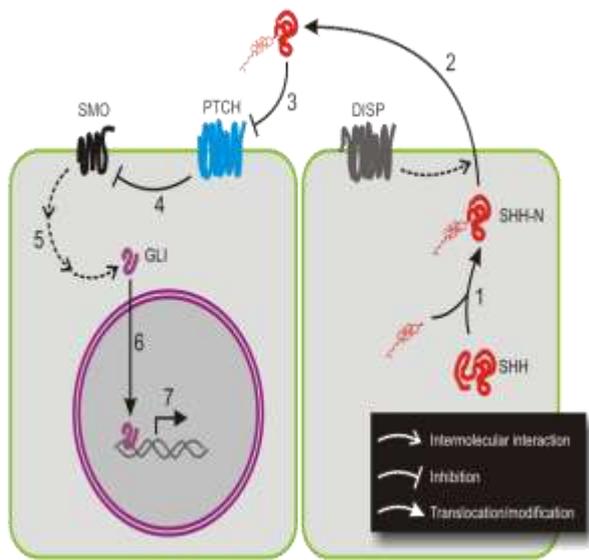


FIGURE 04

3.2.LA VOIE SHH (SONIC HEDGHOG) : (Fig. 5) [2]

La signalisation de Sonic hedgehog (SHH) joue un rôle essentiel dans la transition du follicule pileux de la phase télogène à la phase anagène, et la formation du cheveu. Shh se lie et inhibe le domaine extracellulaire «Patched», permettant au domaine intracellulaire «Smoothed» de s'accumuler et d'inhiber le clivage protéolytique de la protéine Gli (facteurs de transcription) [2]. La signalisation de Shh (et en particulier l'activation de Gli2 [3]) est obligatoire pour le développement du bulbe, et des gaines épithéliales. Fig 5.



3.3. LA VOIE BONE MORPHOGENETIC PROTEIN (BMP) /TGF BETA: (Fig. 6)

Les résultats de la recherche montrent que les BMP sont un élément clé dans le contrôle du développement capillaire, nécessaires pour induire le programme génétique régissant la différenciation du follicule pileux anagène. Ils jouent un rôle important dans la mise au repos des cellules souches du bulge ; lorsque Bmpr (recepteur) a été spécifiquement supprimé d'HF-SCs adultes (hair follicle stem cells), HF-SC perdent la quiescence et deviennent hyper prolifératifs.

Il y a des formes BMP ; BMP2 exprimé précocement par les adipocytes, élevé à la phase télogène. BMP6 exprimé par les cellules souches du bulge, et le derme papillaire, et BMP4 qui inhibe Wint par Wif1 via Smad1 dans les poumons. (fig6),[25, 26,27, 28]

TGF beta régule les mitoses induites par le derme papillaire.

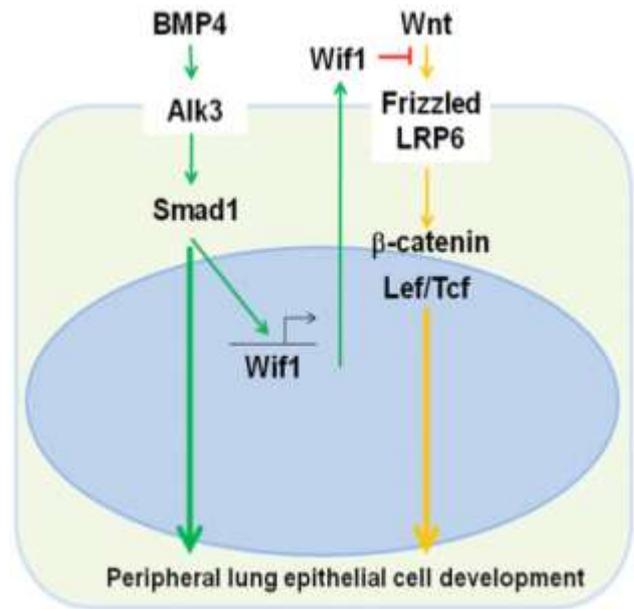


FIGURE 06

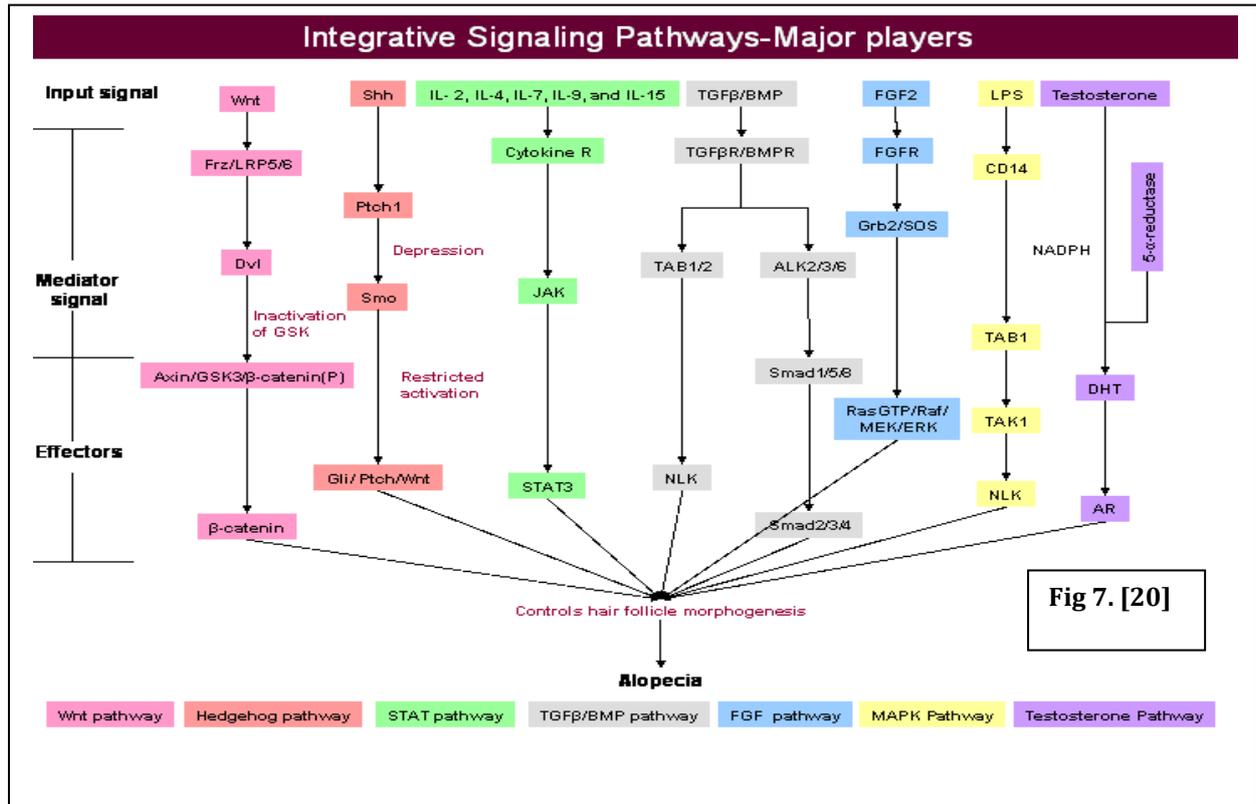
3.4. LA VOIE FGF (FIG 7): le facteur de croissance du fibroblaste (bFGF) et le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) potentialisent la croissance des cellules de la papille dermique. Il a été suggéré que ces protéines augmentent la synthèse de la stromélysine (une enzyme, une métalloprotéinase matricielle) qui agit sur les cellules de la papille et accélère leur croissance. Il y a plusieurs FGF :

- FGF7 et FGF10 sont produits par le derme papillaire, stimulent la croissance des cheveux [29].
- En revanche, le FGF18 est largement produit par les cellules du bulge [30], la délétion du gène Fgf18 réduit considérablement la durée de la phase télogène quiescente, entraînant l'activation de croissance des cheveux et division HF-SC, donc FGF18 entretient la phase télogène.

3.5.LA VOIE NOTCH : Notch-1 est exprimé dans des cellules dérivées ectodermiques du follicule (matrice, et gaines épithéliales). Delta-1, l'un des trois ligands n'est exprimé que pendant le follicule embryonnaire et est exclusif aux cellules mésenchymateuses de la pré-papille du derme pileaire. D'autres ligands, Serrate 1 et Serrate 2, sont exprimés dans des cellules matricielles destinées à former la gaine interne et la tige pileaire [20].

3.6.LA VOIE STAT: empruntée par les cytokines.

3.7.LA VOIE MAPK : activation de la protéine kinase activée par Mitogen (MAPK), augmente le renouvellement des kératinocytes.



4. IMMUNOLOGIE DU FOLLICULE

Le follicule est immunologiquement privilégié, Le terme privilège immunitaire (IP) a été créé par Monsieur Peter Medawar en 1948 pour décrire la protection des structures des effets potentiellement dommageables d'une réponse immunitaire inflammatoire après allogreffe dans certains organes tels que le cerveau [30].

Le concept d'IP reflète un réseau immunitaire complexe de processus immuno-régulateur interactif et immunosuppresseur. Ce microenvironnement est établi et maintenu par:

- Manque ou faible expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1, cela séquestre les auto antigènes dans les sites tissulaires et entrave leur présentation aux cellules T CD8.
- Les molécules d'antigène leucocytaire humain sont présentes et probablement impliquée dans l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T et dans la régulation négative des cellules tueuse (NK) ;
- Production locale d'immunosuppresseurs puissants tels que facteur de croissance transformant b, stimulation a-mélanocyte hormone (a-MSH), interleukine-10 et autres.
- Déficience fonctionnelle des cellules présentant l'antigène
- Absence de vaisseaux lymphatiques ;

- Etablissement de barrières matricielles extracellulaires pour entraver le trafic de cellules immunitaires ;
- Expression du Fas ligand pour supprimer les cellules T auto-réactives exprimant des Fas.

Anomalies ou dysfonctionnement du système immunitaire des follicules peut expliquer l'incidence de la folliculite chez les patients immunodéprimés et que l'effondrement du follicule pileux et / ou de la zone de renfort IP est d'importance critique dans la pelade, le lichen plan pileaire et les alopecies cicatricielles [31, 32, 33,34].

5. Conclusion :

Les cheveux sont en évolution continue selon le cycle pileaire, avec un nombre de 25 cycles au cours de la vie, cela définit le capital pileaire. Le cycle pileaire est harmonieux avec les trois phases : anagène, catagène, télogène, pour une durée pouvant aller jusqu'à 6 ans, cela se fait grâce à un contrôle spectaculaire par des protéines, des facteurs de croissance, et des voies de signalisation, dont la voie Wnt qui initie le cycle pileaire.

Référence :

[1] Exp Dermatol 2010; 19: 305-312. 26 Dhurat RP, Deshpande DJ. Loose anagen hair syndrome. Int J Trichology 2010; 2: 96-100.

- [2] Drug discovery for alopecia: gone today, hair tomorrow :Zenildo Santos, Pinar Avci, and Michael R Hamblin. *Expert Opin Drug Discov.* 2015 Mar; 10(3): 269–292.
- [3] Oro AE, Scott MP. Splitting hairs: dissecting roles of signaling systems in epidermal development. *Cell.Cellule.* 1998; 95 (5):575–578. • Good review of signaling pathways in HF cycling and hair growth.
- [4] Jahoda CA, Reynolds AJ. Dermal-epidermal interactions.Adult follicle-derived cell populations and hair growth. *Dermatol Clin.* 1996; 1996; 14 (4):573–583.
- [5] Peus D, Pittelkow MR. Growth factors in hair organ development and the hair growth cycle. *Dermatol Clin.* 1996; 1996; 14 (4):559–572.
- [6] Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell.Cellule.* 1990; 61 (7):1329–1337.194
- [7] Mayer JA, Chuong CM, Widelitz R. Rooster feathering, androgenic alopecia, and hormone-dependent tumor growth: what is in common? *Differentiation.* 2004; 2004; 72 (9–10):474–488.
- [8] journal of cell science 2006, (119,pp 391,393).
- [9] Cotsarelis G, Sun TT, Lavker RM. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis. *Cell.Cellule.* 1990; 61 (7):1329–1337.
- [10] Millar SE. Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *J Invest Dermatol.* 2002; 2002; 118 (2):216–225.
- [11] Taylor G, Lehrer MS, Jensen PJ, et al. Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis. *Cell. Cellule.* 2000; 2000; 102 (4):451–461.
- [12] Ellis T, Gambardella L, Horcher M, et al. The transcriptional repressor CDP (Cutl1) is essential for epithelial cell differentiation of the lung and the hair follicle. *Genes Dev.* 2001; 2001; 15 (17):2307–2319.
- [13] Li J, Zhou Y, Yang T, et al. Gsdma3 is required for hair follicle differentiation in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 2010; 403 (1):18–23.
- [14] Kim BK, Yoon SK. Hairless downregulates expression of Msx2 and its related target genes in hair follicles. *J Dermatol Sci.* 2013; 2013; 71 (3):203–209.
- [15] Potter CS, Pruett ND, Kern MJ, et al. The nude mutant gene Foxn1 is a HOXC13 regulatory target during hair follicle and nail differentiation. *J Invest Dermatol.* 2011; 2011; 131 (4):828–837.
- [16] Jave-Suarez LF, Schweizer J. The HOXC13-controlled expression of early hair keratin genes in the human hair follicle does not involve TALE proteins MEIS and PREP as cofactors. *Arch Dermatol Res.* 2006; 2006; 297 (8):372–376.
- [17] Mechanisms of Quiescent Hair Follicle Stem Cell Regulation; RUI YI. *STEM CELLS* 2017; www.StemCells.com
- [18]Hsu Y-C, Pasolli HA, Fuchs E. Dynamics Between Stem Cells, Niche and Progeny in the Hair Follicle. *Cell* 2011;144:92–105. 195
- [19] Rendl M, Polak L, Fuchs E. BMP signaling in dermal papilla cells is required for their hair follicle-inductive properties. *Genes Dev* 2008;22:543–557.
- [20] Wang L, Siegenthaler JA, Dowell RD, et al. Foxc1 reinforces quiescence in selfrenewing hair follicle stem cells. *Scienc*2016;351:613–617.
- [21] Kratochwil K, Dull M, Farinas I, et al. Lef1 expression is activated by BMP-4 and regulates inductive tissue interactions in tooth and hair development. *Genes Dev* 1996;10:1382–1394.
- [22] van Genderen C, Okamura RM, Fariñas I, et al. Development of several organs that require inductive epithelial-mesenchymal interactions is impaired in LEF-1-deficient mice. *Genes Dev* 1994;8:2691–2703.
- [23] Osorio KM, Lee SE, Mc Dermitt DJ, et al. Runx1 modulates developmental, but not injury-driven, hair follicle stem cell activation. *Dev Camb Engl* 2008;135:1059–1068.
- [24] Scheitz CJF, Lee TS, McDermitt DJ, et al. Defining a tissue stem cell-driven Runx1/Stat3 signalling axis in epithelial cancer. *EMBO J* 2012;31:4124–4139.
- [25] Yuhki M, Yamada M, Kawano M, et al. BMPR1A signaling is necessary for hair follicle cycling and hair shaft differentiation in mice. *Dev Camb Engl* 2004;131:1825–1833.
- [26] Ming Kwan K, Li AG, Wang X-J, et al. Essential roles of BMPR-IA signaling in differentiation and growth of hair follicles and in skin tumorigenesis. *Genes N Y N* 2000 2004;39:10–25.
- [27] Kobiela K, Stokes N, de la Cruz J, et al. Loss of a quiescent niche but not follicle stem cells in the absence of bone morphogenetic protein signaling.*Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:10063–10068.
- [28] Plikus MV, Mayer JA, de la Cruz D, et al. Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration. *Nature* 2008;451:340–344.
- [29] Greco V, Chen T, Rendl M, et al. A twostep mechanism for stem cell activation during hair regeneration. *Cell Stem Cell* 2009;4:155–169.
- [30] Kimura-Ueki M, Oda Y, Oki J, et al. Hair cycle resting phase is regulated by cyclic epithelial FGF18 signaling. *J Invest Dermatol* 2012;132:1338–1345.
- [31] Kinori M, Kloepper JE, Paus R. Can the hair follicle become a model for studying selected aspects of human ocular immune privilege? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 4447–4458.

[32] Paus R, Ito N, Takigawa M, et al. The hair follicle and immune privilege. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003; 8: 188–194.

[33] Harries MJ, Meyer KC, Paus R. Hair loss as a result of cutaneous autoimmunity: frontiers in the immunopathogenesis of primary cicatricial alopecia. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 478–483.

[34] Chiang YZ, Tosti A, Chaudhry IH, et al. Lichen planopilaris following hair transplantation and face-lift surgery. *Br J Dermatol* 2012; 166: 666–670.