

La biologie du follicule pileux

par Bruno A. Bernard

L'ORÉAL Recherche, Centre C. Zviak, 90, rue du Général Roguet, 92110 Clichy. E-mail : bbernard@rd.loreal.com

Reçu le 14 décembre 2005

RÉSUMÉ

Le follicule pileux humain est une annexe de la peau, qui résulte d'interactions épithélio-mésenchymateuses initiées au troisième mois de la vie embryonnaire. Cette structure complexe comporte au moins une vingtaine de types cellulaires répartis en six grands compartiments, à savoir 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 mélanocytes constitutivement actifs, localisés à la périphérie et au sommet de la papille dermique. Le follicule pileux a l'unique propriété de se renouveler de façon cyclique, asynchrone et stochastique, à partir d'un

double réservoir de cellules souches capables aussi de régénérer l'épiderme. Ce renouvellement touche également 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 contrôle hormonal, son propre réseau de boucles autocrines et paracrines, son propre cycle, bref une structure incroyablement complexe et stable, qui résume à elle seule les grandes lois de l'homéostasie tissulaire.

SUMMARY The biology of hair follicle

The human hair follicle is a unique appendage which results from epithelio-mesenchymal interactions initiated around the 3rd month of development. This appendage has a very complex structure, with more than 20 different cell types distributed into 6 main compartments, namely 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 located on top of the dermal papilla. This complex appendage has a unique behavior in mammals since, after a hair production phase, it involutes *in situ* before entering a resting

phase after which it renews in a cyclical but stochastic fashion, out of a double reservoir of pluripotent stem cells also able to regenerate epidermis. The pigmentation unit also renews in a cyclical fashion, 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 hormonal control, its own autocrine and paracrine network, its own cycle, appearing as an incredibly complex and stable structure which summarizes the main rules of tissue homeostasis.

ORIGINE ET MORPHOGENÈSE DU FOLLICULE PILEUX

La chevelure humaine représente un ensemble de 100 000 à 150 000 cheveux. Chacun d'entre eux est produit par une annexe spécialisée de la peau, le follicule pileux, mise en place dès le troisième mois de la vie embryonnaire à partir d'une placode ectodermique (Holbrook *et al.*, 1993 ; Millar, 2002 ; Olivera-Martinez *et al.*, 2004). 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 apocrine (Holbrook *et al.*, 1993).

La formation du follicule de cheveu ou plutôt de l'unité pilo-sébacée 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. Ainsi, la mise en place des placodes et le motif d'implantation des cheveux seraient contrôlés par une série de facteurs initiateurs (membres des familles Wnt/Frz, FGF/FGFR2, TGF β 2/TGF β II, EDA/EDAR, Delta-1/Notch-1), de facteurs inhibiteurs (BMP2/4, Activines, Delta-1/Notch-1) (Reddy *et al.*, 2004 ;

Schmidt-Ulrich & Paus, 2005), et de régulateurs transcriptionnels de la famille des protéines à homeobox (Awgulewitsch, 2003) aboutissant à la formation de zones discrètes susceptibles de former des follicules (Mooney & Nagorcka, 1985) et à la sélection des cellules destinées à former la partie épithéliale du follicule (Botchkarev & Sharov, 2004). Ainsi, du côté dermique, l'expression de *Noggin* renforcerait les zones d'induction du follicule en inhibant l'action de BMP4. Une phase d'invagination dans le mésoderme suit la formation de la placode. Au cours de cette phase, les cellules épithéliales émettent des « messagers » parmi lesquels figurent des représentants de la famille *Wnt*, le “platelet-derived growth factor-A” (PDGF-A) et sonic hedgehog (*shh*) qui vont provoquer l'agrégation de fibroblastes du derme en une papille dermique en regard du bourgeon primaire. Les deux éléments majeurs du follicule pileux sont alors en place, à savoir une partie épithéliale et une partie dermique. De façon intéressante les facteurs *Wnt*, à travers leurs récepteurs *frizzled* (*frz*) et la voie de la β -caténine/LEF-1, peuvent contrôler l'expression de *shh* de même que celle des BMPs (van Steensel *et al.*, 2001), soulignant ainsi l'intrication des réseaux de signalisation. La voie *Wnt* peut aussi activer des gènes à homeobox ainsi que certains gènes de kératines spécifiques de la tige pileuse (Langbein & Schweizer, 2005). Suite à cette morphogénèse complexe, le follicule subira des modifications cycliques chez l'adulte dont certaines présentent des caractéristiques réminiscentes des processus embryonnaires qui ont abouti à sa formation.

DYNAMIQUE DU CYCLE PILAIRE

Le follicule pileux en effet est la seule structure du corps humain qui subit, de façon cyclique, un processus de croissance, d'involution, de repos et de régénérescence. Un follicule est donc toujours *i*) soit en phase de production de tige pileuse (phase anagène), *ii*) soit en involution (phase catagène), *iii*) soit en phase de repos avec chute du cheveu (phase télogène) (Courtois *et al.*, 1995). La durée moyenne de ces phases est respectivement de 3 ans, 3 semaines et 3 mois. Sur une chevelure normale, environ 85 % des follicules sont en phase anagène et 15 % en phase télogène. A l'issue des phases catagène et télogène, la plupart des compartiments du follicule ont été dégradés par un actif processus d'apoptose, à l'exception notoire de la papille dermique. A la suite de la phase télogène et par un processus de néomorphogénèse, 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 (Stenn *et al.*, 1998), est parfois observée entre la phase télogène et la nouvelle phase anagène (Courtois *et al.*, 1995). 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)

(Loussouarn, 2001), *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 (Courtois *et al.*, 1995). De plus, si 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* (Halloy *et al.*, 2000). Enfin, le pourcentage des cheveux en phase anagène et télogène fluctue au cours du temps autour d'une valeur moyenne (Halloy *et al.*, 2000). 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 donnés de façon stochastique à partir d'une loi log-normale de distribution caractérisée par une moyenne et une variance pour chacune des phases.

Le comportement stochastique de chaque follicule assure la permanence de la chevelure mais reflète aussi la multiplicité des acteurs susceptibles de moduler son activité parmi lesquels on peut citer certains facteurs de croissance tels que l'IGF-1 (*insulin like growth factor*), l'HGF (*hepatocyte growth factor*), le FGF-2 (*fibroblast growth factor*) ou le KGF (*keratinocyte growth factor*), les hormones telles que les androgènes et les oestrogènes mais aussi la vitamine D et la tri-iodothyronine (Billoni *et al.*, 1997; Billoni *et al.*, 2000; Gerst *et al.*, 2002; Thornton *et al.*, 2003), ainsi que des cytokines telles que l'IL-1 α (Mahé *et al.*, 1996). Le poids relatif de tous ces facteurs est lui-même modulé au niveau génétique, à travers des polymorphismes (Birch & Messenger, 2001) et des mutations faux-sens ou non-sens, dans le gène *hairless* par exemple (Bernard, 2002). 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 péripilaires, signature d'une phase inflammatoire provisoire qui semble précéder l'épaississement de la gaine conjonctive et la miniaturisation du follicule (Deloche *et al.*, 2004).

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).

La gaine conjonctive, synthétisée par des fibroblastes, est essentiellement une matrice extracellulaire formée de

collagène de type I et de type III, ainsi que des protéoglycanes. Elle est traversée dans le tiers inférieur, par un fin réseau de capillaires sanguins. Elle se prolonge à la base du follicule par la papille dermique, véritable agrégat de matrice extra-cellulaire synthétisée par des fibroblastes particuliers qui expriment des marqueurs spécifiques tels que la phosphatase alcaline, la protéine anti-apoptotique Bcl-2 et la cyclo-oxygénase de type 1, responsable de la synthèse locale de prostaglandine E2. Une membrane basale composée de collagène de type IV, de laminine de type 1, de fibronectine et de glucosaminoglycanes (chondroïtine- et héparane-sulfates) sépare le compartiment dermique du compartiment épithélial. Il faut noter toutefois que l'expression de la laminine 5 (un autre composant de la membrane basale, ligand de l'intégrine $\alpha 6\beta 4$) est interrompue à la périphérie du bulbe (Commo & Bernard, 1997), soulignant ainsi une régionalisation de la jonction dermo-épidermique.

Le compartiment épithélial quant à lui peut être séparé en quatre domaines distincts. A 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 que représentent la gaine externe, la gaine interne et la tige pileuse. La gaine interne est elle-même formée de trois couches concentriques, la couche de Henle, la couche de Huxley et la cuticule. La tige pileuse comporte elle aussi trois régions concentriques, la cuticule, le cortex et la medulla. 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. La gaine interne, dont le programme de différenciation est partiellement sous le contrôle du facteur de transcription GATA-3, exprime la trichohyaline, les transglutaminases 1 et 5 (Thibaut *et al.*, 2005a), et la kératine hK6irs. Quant à la tige pileuse, sous le contrôle partiel du facteur de transcription LEF-1/CTF, elle exprime de façon très spécifique la transglutaminase 3 (Thibaut *et al.*, 2005a), ainsi qu'une quinzaine de kératines spécifiques, 9 acides et 6 basiques, réparties de façon très précise dans la cuticule, la zone kératogène ou le cortex (Thibaut *et al.*, 2003 ; Langbein & Schweizer, 2005). Associées à ces kératines sont aussi exprimées plus d'une centaine de protéines, plus ou moins enrichies en cystéine, appartenant à la grande famille des KAPs (*keratin associated proteins*). Dans la partie supérieure du follicule se trouve la glande sébacée, formée de kératinocytes particuliers, les sébocytes (spécifiquement marquées par les kératines K4 et K15) responsables de la synthèse du sébum. La partie supérieure de la gaine externe est aussi caractérisée par la présence de cellules de Langerhans, véritables sentinelles du système immunitaire et de cellules de Merkel (spécifiquement marquées par la kératine K20) remplies de neuropeptides et au rôle encore inconnu.

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, une des caractéristiques du cheveu humain est son renouvellement cyclique. A 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.

Contrairement à ce qu'on observe chez la Souris, la sur-expression de l'intégrine- $\beta 1$ (Commo & Bernard, 1997) et l'expression de la kératine 19 (K19) (Commo *et al.*, 2000) ont permis d'identifier deux zones enrichies en cellules « souches » épithéliales situées *i*) dans la partie proximale du follicule, au dessus du bulbe et *ii*) dans sa partie distale, sous la glande sébacée. L'existence de ces deux groupes de cellules souches pluripotentes est corroborée par le fait que de l'épiderme interfolliculaire peut être reconstruit *in vitro* à partir de ces deux zones (Lenoir *et al.*, 1988). Durant la phase catagène, l'anneau inférieur de cellules K19 (+) 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 redémarrage d'un nouveau cycle, une fraction des cellules K19 (+) redescend avec le follicule néoformé, pour redonner l'anneau inférieur. Cette population de cellules K19 (+) subit donc, au cours des cycles successifs, un processus de fusion-séparation (Commo *et al.*, 2000) qui maintient deux zones de cellules pluripotentes (Panteleyev *et al.*, 2001 ; Ghali *et al.*, 2003).

ORIGINE DE LA FORME ET DE LA COULEUR DU CHEVEU

Si le cheveu humain est caractérisé par une structure et un comportement complexes, d'autres traits uniques le caractérisent à savoir la diversité de sa forme, raide, bouclée ou crépue, ainsi que la diversité de sa couleur.

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 (Thibaut *et al.*, 2005b). Le follicule associé à un cheveu bouclé est lui-même courbé et caractérisé par une rétro-courbure au niveau du bulbe. Les cellules de la matrice prolifèrent de façon plus active du côté convexe que du côté 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 (Thibaut *et al.*, 2005b). Si l'origine moléculaire de cette asymétrie du bulbe reste à ce jour inconnue, elle

doit être intrinsèque au follicule. En effet, lorsque des follicules disséqués à partir de biopsies de cuir chevelu sont mis en culture *in vitro*, ils continuent à produire de la fibre, à la vitesse de 0,3 mm/jr, dont la structure (Baltenneck *et al.*, 2000) et l'organisation moléculaire (Thibaut *et al.*, 2003) sont maintenues. Si le follicule disséqué est un follicule associé à un cheveu courbé, la tige produite *in vitro* sera elle aussi courbée (Bernard, 2004), 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 α sur la forme du cheveu et des cils (Bessis *et al.*, 2002).

En ce qui concerne la couleur du cheveu, elle 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 l'apex 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 UVs. La synthèse de mélanine est un processus extrêmement complexe impliquant plus de 80 gènes différents. Parmi ces gènes, le récepteur MC1R de l' α -MSH semble jouer un rôle majeur dans la qualité de la mélanine synthétisée (Rees, 2003), de couleur brune (eumélanine) ou rousse (phéomélanine) selon l'équilibre des précurseurs utilisés (tyrosine et cystéine).

Par ailleurs, 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) (Commo *et al.*, 2004b). 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, quiescents et inactifs quant à la mélanogénèse, réside dans la région supérieure de la gaine externe du follicule, sous l'abouchement 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-morphogénèse. En fait, les mélanocytes quiescents de la gaine externe forment un réservoir à partir duquel, à chaque transition télogène-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 (Commo *et al.*, 2000). De façon remarquable, seuls les mélanocytes du bulbe néoformé prolifèrent de façon transitoire puis se remettent à exprimer les marqueurs de mélanogénèse (tyrosi-

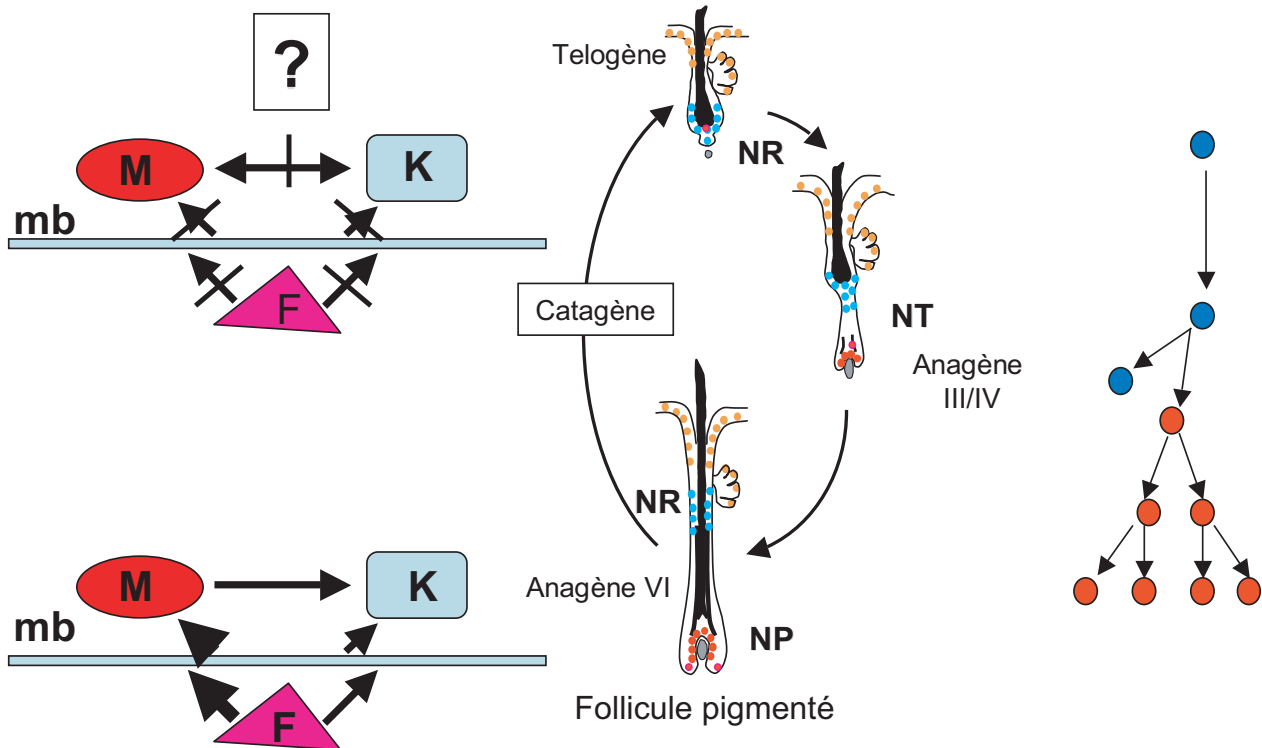


FIG. 1. – Hypothèse de travail stipulant l'existence de 3 types de niches contrôlant le comportement des mélanocytes folliculaires au cours du cycle pileux. Les acteurs impliqués sont la membrane basale (mb), le kératinocyte (K), le fibroblaste (F) et le mélanocyte (M). NP : niche permissive, NR : niche répressive, NT : niche transitoire. A gauche : les flèches représentent les influences probables d'un type cellulaire sur un autre, au sein d'une niche. A droite : Cercles bleus : progéniteurs ; cercles rouges : mélanocytes en division.

nase 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 (Fig. 1).

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 (Commo *et al.*, 2004a). 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 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'infundibulum et l'épiderme interfolliculaire adjacent ne sont pas touchés. Sa cause en reste obscure, mais cette disparition progressive coïncide avec l'absence d'expression de la TRP-2 dans les mélanocytes folliculaires (Commo *et al.*, 2004b), par opposition aux mélanocytes de l'infundibulum et épidermiques qui l'expriment de façon constitutive. Il est possible que TRP-2 ait une fonction de protection vis-à-vis du mélanocyte, et que son absence d'expression induise une sensibilité particulière du mélanocyte folliculaire aux agressions de type oxydatif en particulier.

CONCLUSIONS

Le follicule de cheveu humain est une annexe de la peau qui, de façon unique dans l'organisme humain, se renouvelle de façon cyclique, autonome et stochastique. Pour assurer ce renouvellement, le follicule pileux possède ses propres réservoirs de cellules épithéliales pluripotentes et de mélanocytes progéniteurs. Bien que des processus de recrutement et de sélection semblent toucher ces deux types de réservoirs à la transition télogène-anagène, ces processus sont probablement indépendants puisqu'au cours du vieillissement chronologique, des cheveux peuvent continuer à pousser vigoureusement tout en ayant blanchi, alors que des cheveux peuvent se miniaturiser tout en restant pigmentés. La dissection moléculaire des processus de morphogenèse folliculaire, de pigmentation et d'élaboration de la forme de la tige, devrait permettre à terme de contrôler de façon biologique la croissance, la couleur et la forme des cheveux.

BIBLIOGRAPHIE

- Awgulewitsch A., *Hox* in hair growth and development. *Naturwissenschaften*, 2003, 90, 193-211.
- Baltenneck F., Bernard B. A., Garson J. C., Engström P., Riekel C., Leroy F., Franbourg A. & Doucet J., Study of the keratinization process in human hair follicle by X-ray microdiffraction. *Cell. Mol. Biol.*, 2000, 46, 1017-1024.
- Bernard B. A., Hairless, il s'en est fallu d'un cheveu. *Med. Sci.*, 2002, 18, 276-280.
- Bernard B. A., Hair shape of curly hair. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2005, 48, 120S-126S.
- Bessis D., Luong M. S., Blanc P., Chapoutôt C., Larrey D., Guilhaud J. J. & Guillot D., Straight hairs associated with interferon- α plus ribavirin in hepatitis C infection. *Br. J. Dermatol.*, 2002, 147, 392-393.
- Billoni N., Buan B., Gautier B., Gaillard O., Mahe Y. F. & Bernard B. A., Thyroid hormone receptor $\beta 1$ is expressed in the human hair follicle. *Br. J. Dermatol.*, 2000, 142, 645-652.
- Billoni N., Gautier B., Mahé Y. F. & Bernard B. A., Expression of retinoid nuclear receptor superfamily members in human hair follicles and its implication in hair growth. *Acta Derm. Venereol. (Stockh.)*, 1997, 77, 350-355.
- Birch M. P. & Messenger A. G., Genetic factors predispose to balding and non-balding in men. *Eur. J. Dermatol.*, 2001, 11, 309-314.
- Botchkarev V. A. & Sharov A. A., BMP signaling in the control of skin development and hair follicle growth. *Differentiation*, 2004, 72, 512-526.
- Commo S. & Bernard B. A., The distribution of $\alpha 2 \beta 1$, $\alpha 3 \beta 1$ and $\alpha 6 \beta 4$ integrins identifies distinct subpopulations of basal keratinocytes in the outer root sheath of the human anagen hair follicle. *Cell. Mol. Life Sci.*, 1997, 5, 466-471.
- Commo S. & Bernard B. A., Melanocyte subpopulation turnover during the human hair cycle: an immunohistochemical study. *Pigment. Cell Res.*, 2000, 13, 253-259.
- Commo S., Gaillard O. & Bernard B. A., The human hair follicle contains two distinct K19 positive compartments in the outer root sheath: a unifying hypothesis for stem cell reservoir? *Differentiation*, 2000, 66, 157-164.
- Commo S., Gaillard O. & Bernard B. A., Human hair greying is linked to a specific depletion of hair follicle melanocytes affecting both the bulb and the outer root sheath. *Br. J. Dermatol.*, 2004a, 150, 435-443.
- Commo S., Gaillard O., Thibaut S. & Bernard B. A., Absence of TRP-2 in melanogenic melanocytes of human hair. *Pigment. Cell Res.*, 2004b, 17, 488-497.
- Courtois M., Loussouarn G., Hourseau C. & Grollier J. F., Ageing and hair cycles. *Br. J. Dermatol.*, 1995, 132, 86-93.
- Deloche C., de Lacharrière O., Mischiali C., Piraccini B. M., Vincenzi C., Bastien P., Tardy I., Bernard B. A. & Tosti A., Histological features of peripilar signs associated with androgenetic alopecia. *Arch. Dermatol. Res.*, 2004, 295, 422-428.
- Gerst C., Dalko M., Pichaud P., Galey J. B., Buan B. & Bernard B. A., Type-1 steroid 5 α -reductase is functionally active in the hair follicle as evidenced by new selective inhibitors of either type-1 or type-2 human steroid 5 α -reductase. *Exp. Dermatol.*, 2002, 11, 52-58.
- Ghali L., Wong S. T., Tidman N., Quinn A., Philpott M. P. & Leigh I. M., Epidermal and hair follicle progenitor cells express melanoma-associated chondroitin sulphate proteoglycan. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, 122, 433-442.
- Halloy J., Bernard B. A., Loussouarn G. & Goldbeter A., Modeling the dynamics of human hair cycles by a follicular automaton. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97, 8328-8333.
- Holbrook K. A., Smith L. T., Kaplan E. D., Minami S. A., Hebert G. P. & Underwood R. A., Expression of morphogens

- during human follicle development *in vivo* and a model for studying follicle morphogenesis *in vitro*. *J. Invest. Dermatol.*, 1993, *101*, 39s-49s.
- Langbein L. & Schweizer J., Keratins of the human hair follicle. *Int. Rev. Cytol.*, 2005, *243*, 1-78.
- Lenoir M. C., Bernard B. A., Pautrat G., Darmon M. & Shroot B., Outer root sheath cells of human hair follicle are able to regenerate a fully differentiated epidermis *in vitro*. *Dev. Biol.*, 1988, *130*, 610-620.
- Loussouarn G., African hair growth parameters. *Br. J. Dermatol.*, 2001, *145*, 294-297.
- Mahé Y. F., Buan B., Billoni N., Loussouarn G., Michelet J. F., Gautier B. & Bernard B. A., Pro-inflammatory cytokine cascade in human plucked hair. *Skin Pharmacol.*, 1996, *9*, 366-375.
- Millar S. E., Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *J. Invest. Dermatol.*, 2002, *118*, 216-225.
- Mooney J. R. & Nagorcka B. N., Spatial patterns produced by a reaction-diffusion system in primary hair follicles. *J. Theor. Biol.*, 1985, *115*, 299-317.
- Olivera-Martinez I., Viallet J. P., Michon F., Pearton D. J. & Dhouailly D., The different steps of skin formation in vertebrates. *Int. J. Dev. Biol.*, 2004, *48*, 137-148.
- Panteleyev A., Jahoda C. A. B. & Christiano A. M., Hair follicle predetermination. *J. Cell Sci.*, 2001, *114*, 3419-3431.
- Reddy S. T., Andl T., Lu M. M., Morrisey E. E. & Millar S. E., Expression of *Frizzled* genes in developing and postnatal hair follicles. *J. Invest. Dermatol.*, 2004, *123*, 275-282.
- Rees J., Genetics of hair and skin color. *Annu. Rev. Genet.*, 2003, *37*, 67-90.
- Schmidt-Ullrich R. & Paus R., Molecular principles of hair follicle induction and morphogenesis. *Bio Essays*, 2005, *27*, 247-261.
- Stenn K., Parimoo S. & Prouty S. M. Growth of the hair follicle: a cycling and regenerating biological system. In : Chuong C. M., ed., *Molecular Basis of Epithelial Appendage Morphogenesis*, Austin, Landes publishers, 1998, pp. 111-130.
- Thibaut S., Candi E., Pietroni V., Melino G., Schmidt R. & Bernard B. A., Transglutaminase 5 expression in human hair follicle. *J. Invest. Dermatol.*, 2005a, *125*, 581-585.
- Thibaut S., Gaillard O., Bouhanna P., Cannell D. & Bernard B. A., Human hair shape is programmed from the bulb. *Br. J. Dermatol.*, 2005b, *152*, 632-638.
- Thibaut S., Collin C., Langbein L., Schweizer J., Gautier B. & Bernard B. A., Hair keratin pattern in human hair follicles *in vitro*. *Exp. Dermatol.*, 2003, *12*, 160-164.
- Thornton M. J., Taylor A. H., Mulligan K., Al-Azzawi F., Lyon C. C., O'Driscoll J. & Messenger A. G., Oestrogen receptor β is the predominant oestrogen in human hair scalp skin. *Exp. Dermatol.*, 2003, *12*, 181-190.
- van Steensel M. A. M., van Geel M. & Steijlen P. M., The molecular basis of hair growth. *Eur. J. Dermatol.*, 2001, *11*, 348-352.