



HAL
open science

Le stress provoque le grisonnement précoce des souris via l'activation du système nerveux sympathique

Olivier Albagli, Hélène Pelczar

► **To cite this version:**

Olivier Albagli, Hélène Pelczar. Le stress provoque le grisonnement précoce des souris via l'activation du système nerveux sympathique. *Médecine/Sciences*, 2021, 37 (11), pp.977 - 980. 10.1051/med-sci/2021136 . hal-03463471

HAL Id: hal-03463471

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03463471v1>

Submitted on 2 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Le stress provoque le grisonnement précoce des souris via l'activation du système nerveux sympathique

Olivier Albagli¹, Hélène Pelczar²

¹CNRS-UMR 8014, Inserm U1016, Groupe hospitalier Cochin-Port Royal, bâtiment Cassini, 123 boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France.
²Sorbonne Université, UFR 927, BC 60, 4 place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05, France.
olivier.albagli-curiel@inserm.fr
helene.pelczar@upmc.fr



> Nous pensons volontiers que les souris font blanchir nos cheveux. Cependant, l'existence d'un lien causal entre le stress et le grisonnement précoce n'était pas, jusqu'à présent, clairement démontrée par des études scientifiques. L'existence d'un tel lien vient d'être testée chez la souris, dont les poils blanchissent avec l'âge [1].

Les souris ont été exposées à l'un des trois « stressseurs » (déclencheurs du stress) suivants : la douleur¹ par injection de résiniférotaxine (RTX² [14] (→), l'exposition à une série aléatoire de perturbations variées³, ou l'immobilisation récurrente [2, 3]. Dans les trois cas, le pelage des souris stressées a partiellement blanchi, alors que celui des souris témoins est resté noir (Figure 1) [2, 3]. La douleur est la plus efficace : l'injection de RTX lors de la première phase de repos du follicule pileux (phase télogène) ou lors de la première phase de régénération (phase anagène) (Figures 1 et 2) [2, 3] provoque l'apparition de poils blancs dès la phase anagène suivante, alors que l'effet des deux autres stressseurs se manifeste après plusieurs cycles pileux [2]. L'effet de RTX est

(→) Voir la Synthèse de A. Danigo et al., m/s n° 6-7, juin-juillet 2013, page 597

bloqué par un analgésique (la buprénorphine), ce qui prouve que c'est bien la douleur, et non une autre action possible de RTX, qui est responsable du grisonnement⁴ précoce [2].

Les auteurs ont ensuite élucidé le mécanisme par lequel le stress accélère le grisonnement des souris. Chaque follicule pileux contient deux types de cellules souches dans une niche commune située au niveau d'un renflement (*bulge*) de la gaine épithéliale externe du follicule et dans la région juste en dessous (*hair germ*⁵) [2] : les MeSC (*melanocyte stem cells*), cellules souches des mélanocytes, et les HFSC (*hair follicle stem cells*), cellules souches épithéliales (Figure 2) [1-5] (→).

(→) Voir la Synthèse de B.A. Bernard, m/s n° 2, février 2006, page 138

Au début de chaque phase anagène, les MeSC, quiescentes pendant le reste du cycle pileux, sont activées : elles se divisent et engendrent des cellules filles qui migrent vers le bas, prolifèrent et se différencient dans le bulbe pileux en mélanocytes matures produisant le pigment du poil, la mélanine (Figure 2) [2, 4, 6] (→).

(→) Voir la Synthèse de C. Delevoe et al., m/s n° 2, février 2011, page 153

Les HFSC, également activées en début de phase anagène, contrôlent la quiescence

et la co-activation des MeSC, et sont responsables de la régénération du follicule pileux [2, 4, 5, 7]. Le maintien des MeSC est nécessaire à la pigmentation des poils car la population de mélanocytes matures est entièrement renouvelée à chaque cycle pileux (Figure 2) [2, 4, 7]. Normalement, le déclin de la population de MeSC est lent car ces cellules s'auto-renouvellent dans la niche lors de leur activation au début de la phase anagène (Figure 2) [1, 2]. Le stress précipite ce déclin : quel que soit le stressseur utilisé, les MeSC disparaissent rapidement et irréversiblement de nombreux follicules pileux [2, 3]. L'effet de la douleur est particulièrement brutal : cinq jours seulement après l'injection de RTX, la niche apparaît complètement « vidée » des MeSC dans de nombreux follicules pileux [2]. Dans toutes les phases anagènes suivantes, ces follicules donneront naissance à des poils blancs (Figure 2).

Il fallait ensuite comprendre comment le stress élimine les MeSC. L'injection de RTX ne semble induire ni nécrose, ni apoptose, ni dommages à l'ADN dans les MeSC [2]. En revanche, elle stimule rapidement et massivement la prolifération de ces cellules, leur sortie de la niche et leur différenciation [2]. Cet effet ne dépend pas de l'activation cyclique des MeSC en début de phase anagène puisque RTX est injectée en dehors de cette période (Figures 1 et 2) [2]. Quant aux médiateurs relayant l'effet du stress sur les MeSC, les « suspects » envisagés étaient les cellules immunitaires et deux molécules dont la sécrétion augmente, comme attendu, chez les souris stressées : la corticostérone et la

¹ Plus précisément, la stimulation par RTX de certaines voies nerveuses impliquées dans la nociception [2].

² Molécule présente dans l'euphorbe résinifère et puissant analogue de la capsaïcine, qui est responsable du goût « piquant » du piment rouge. RTX et capsaïcine sont des agonistes du récepteur nociceptif TRPV1 (*transient receptor potential vanilloid type 1*) [14]. Notons que TRPV1 n'est pas exprimée dans les MeSC de souris [2].

³ Parmi lesquelles, l'humidification de la litière, l'inclinaison de la cage, l'éclairage nocturne, l'alternance rapide lumière/obscurité, l'isolement, l'immobilisation.

⁴ ou plutôt du blanchissement (partiel) des souris, puisque le stress provoque l'apparition de poils non pigmentés (blancs) [2, 3], mais nous utiliserons le terme plus courant de grisonnement pour traduire *hair greying* [2].

⁵ ou *secondary hair germ* [7]. *Bulge* et *secondary hair germ* diffèrent par plusieurs caractéristiques [7]. Cependant, le travail présenté ici ne les distingue pas [2], et nous utilisons donc, comme le font ses auteurs, le mot niche pour désigner l'ensemble des deux régions (*bulge/secondary hair germ area*) [7].

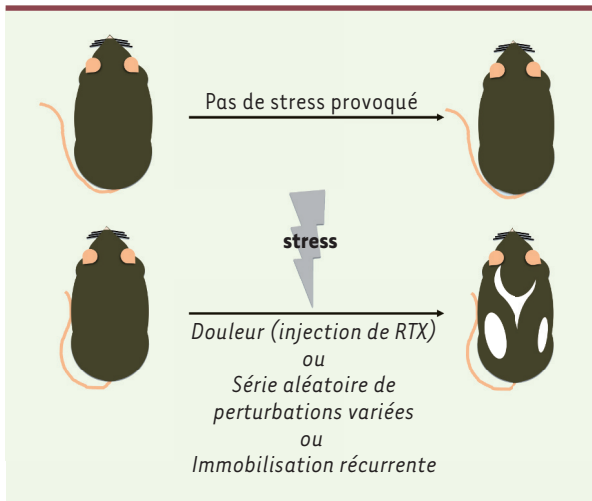


Figure 1. Le stress accélère la survenue du grisonnement chez la souris. Des souris ont été soumises à l'un des trois stressseurs suivants : 1) la douleur par injection de résinifératoxine (RTX) ; 2) une série aléatoire de perturbations variées ; 3) une immobilisation récurrente. Dans les trois cas, le pelage des souris stressées a partiellement blanchi, alors que celui des souris témoins est resté noir. RTX est injectée lors de la première phase télogène entre 20 et 25 jours après la naissance ou, plus souvent, vers la fin de la première phase anagène (*full anagen* [2, 8]) (voir Figure 2), entre 31 et 36 jours après la naissance [2]. Dans les deux cas, des poils blancs apparaissent dès la phase anagène suivante. Les perturbations variées ont été réalisées deux fois par jour pendant plusieurs semaines consécutives. L'immobilisation récurrente est effectuée quatre heures par jour pendant 5 jours à partir de 28-30 jours après la naissance, en milieu de la première phase anagène (*mid anagen* [2, 8]), puis pendant plusieurs phases anagènes successives, rapprochées par l'épilation dès que les follicules atteignent la phase télogène [2]. L'effet de ces deux autres stressseurs se

manifeste après 3 à 5 cycles pileux [2]. De larges taches de poils blancs apparaissent sur les souris traitées par RTX (comme celle représentée), alors que la dépigmentation du pelage des souris exposées aux deux autres stressseurs est plus diffuse [2].

Figure 2. Le stress provoque la déplétion des cellules souches des mélanocytes des follicules pileux à cause d'une sécrétion accrue de noradrénaline ►

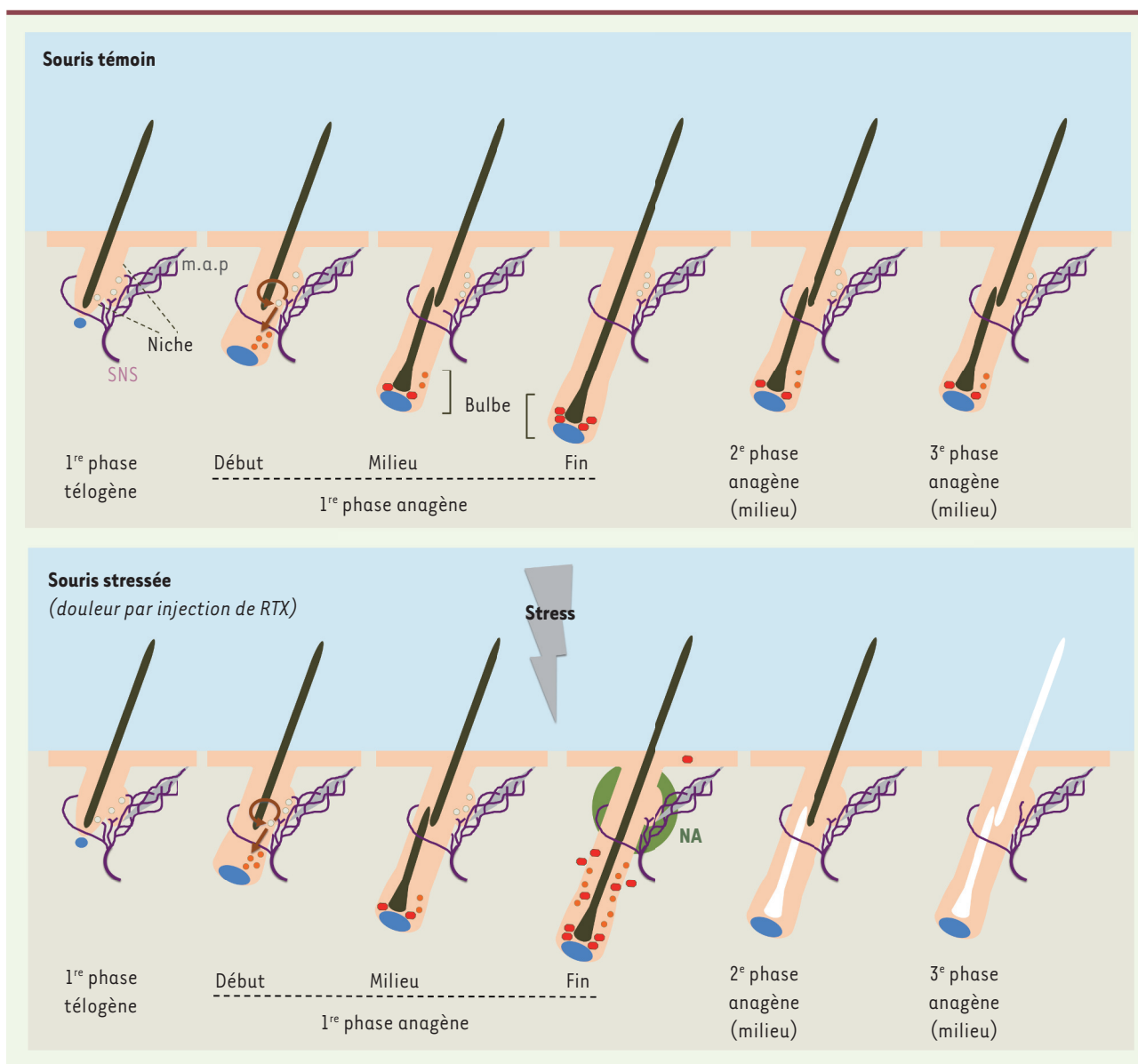
par le système nerveux sympathique. Le cycle pileux se compose d'une phase de régénération (anagène), d'une phase de régression associée à des processus apoptotiques (phase catagène, non représentée) et d'une phase de repos (télogène) [2-4]. Pendant la phase anagène, le follicule pileux croît vers le bas et forme le bulbe englobant une structure stromale régulatrice, la papille dermique (en bleu), dont la position suit la croissance et la régression du follicule [4]. Les cellules souches des mélanocytes (MeSC, ronds blancs), dérivés de la crête neurale, résident sous la glande sébacée (non représentée) au sein d'une niche située dans un renflement de la gaine épithéliale externe du follicule pileux et juste en dessous (*bulge/secondary hair germ area*) [1-5, 7]. Au début de chaque phase anagène, les MeSC sont activées et se divisent. Cette division assure leur auto-renouvellement dans la niche (flèche circulaire) et fournit des cellules filles qui migrent vers le bas (ronds orange), prolifèrent et se différencient en mélanocytes matures (en rouge) dans le bulbe pileux [1, 2, 4, 7]. Dans la matrice, structure du bulbe entourant la papille dermique, les mélanocytes matures produisent le pigment du poil, la mélanine, qui est transférée aux kératinocytes prolifératifs voisins (non représentés) dérivés des HFSC (non représentés) [2, 4, 6-8]. La multiplication/différenciation de ces kératinocytes construit le nouveau poil (pigmenté) et la gaine interne [4, 7, 8]. Les mélanocytes matures (et la plupart des cellules du bulbe) sont éliminés lors de la phase catagène [2, 4, 7, 13]. Le moment de la chute du poil peut varier. Pour une discussion sur certains éléments présentés ici, voir [13]. Chez les souris témoins (en haut), les neurones du système nerveux sympathique (SNS, en violet), associés à la niche via le muscle arrecteur du poil (*map*, en gris) produisent une quantité modérée de noradrénaline (non représentée) [2, 8]. Dans ce cas, la capacité d'auto-renouvellement des MeSC assure leur maintien pour les cycles suivants. Notons que cette sécrétion « basale » de noradrénaline joue un rôle important sur les HFSC [8]. Chez les souris stressées par l'injection de RTX (en bas), le système nerveux sympathique est suractivé : la quantité de noradrénaline (NA, en vert) libérée par les neurones sympathiques augmente donc fortement, ce qui stimule massivement la prolifération des MeSC, leur migration et leur différenciation [2, 3]. Cela cause une déplétion des MeSC en quelques jours dans de nombreux follicules pileux et conduit à la présence ectopique de mélanine dans des sites qui en sont normalement dépourvus [2, 3, 7]. Une fois la niche vidée de ses MeSC, le follicule ne produira plus que des poils blancs [2]. L'injection de RTX n'a pas d'effet apparent sur les mélanocytes matures du bulbe [2]. Les deux autres stressseurs provoquent également la déplétion des MeSC [2] ; cependant, leur effet est moins rapide et moins bien caractérisé [2], c'est pourquoi le scénario représenté ici est celui qui suit l'injection de RTX.

noradrénaline (ou norépinéphrine) [2, 3]. Des expériences réalisées sur des souris mutantes montrent que le stress induit un grisonnement prématuré en l'absence de différentes populations de cellules immunitaires ou du récepteur de la corticostérone dans les MeSC [2, 3]. En revanche, l'invalidation, dans les MeSC, du gène *Adrb2* codant le récepteur

β 2-adrénergique de la noradrénaline prévient le grisonnement induit par la douleur [2, 3]. De plus, l'injection de noradrénaline provoque l'apparition de poils blancs au site d'injection chez les souris normales et chez les souris dont les HFSC sont déficientes pour *Adrb2*, mais pas chez des souris dont les MeSC sont déficientes pour *Adrb2* [2].

La signalisation induite par la noradrénaline dans les MeSC apparaît donc nécessaire et suffisante pour déclencher le grisonnement lié au stress [2, 3].

La noradrénaline est sécrétée par les glandes surrénales et par le système nerveux sympathique. Le blocage de la fonction du système nerveux sympathique empêche la déplétion des MeSC



et le grisonnement provoqués par la douleur, alors que l'ablation des glandes surrénales est sans effet [2, 3]. Réciproquement, l'activation artificielle du système nerveux sympathique, à l'aide d'un dispositif combinant l'injection d'un ligand synthétique et l'expression ciblée de son récepteur dans le système nerveux sympathique, suffit pour induire le grisonnement [2]. Le stress provoque donc la déplétion des MeSC via l'activation du système nerveux sympathique [2, 3]. Des arguments anatomiques confortent cette conclusion. La densité de l'innervation sympathique dans la peau est corrélée

à la régionalisation du grisonnement sur le corps des souris stressées [2]. De plus, le muscle arrecteur du poil, qui s'arrime à la niche des MeSC, est innervé et contrôlé par le système nerveux sympathique et maintient, en retour, une étroite association entre ce système et la niche (Figure 2) [2, 8]. Cependant, la noradrénaline n'atteindrait les MeSC qu'en cas d'activité particulièrement élevée du système nerveux sympathique [2, 8]. En résumé, ces résultats permettent de proposer le scénario suivant : le stress augmente fortement la libération de noradrénaline par les neurones

sympathiques qui jouxtent la niche [2, 8], ce qui déclenche directement l'activation massive et la déplétion des MeSC ; il s'ensuit l'absence de production de mélanocytes matures et de mélanine, causant la formation irréversible de poils blancs (Figure 2) [2, 3].

Cette étude indique donc que le stress induit le grisonnement des souris et renforce l'idée que le système nerveux sympathique promeut l'activation de certaines cellules souches [2, 3, 8, 9]. De plus, au moyen d'outils génétiques ou pharmacologiques, cette étude montre que le blocage de la proliféra-

tion des MeSC chez les souris stressées contrecarre la déplétion de ces cellules et le grisonnement [2, 3]. Elle confirme ainsi que la quiescence conditionne le maintien de diverses populations de cellules souches somatiques [2, 3, 5, 10].

Les résultats de cette étude soulèvent de nombreuses questions. La douleur exerce-t-elle un effet spécifique expliquant sa plus grande efficacité pour induire le grisonnement en comparaison des deux autres stressés utilisés ? La cascade de signalisation par Wnt, importante pour la prolifération et la différenciation des MeSC [7, 11], est-elle activée dans ces cellules par la noradrénaline ? Par quel mécanisme l'hyper-prolifération des MeSC après l'injection de RTX (ou de noradrénaline [2]) conduit-elle à leur différenciation massive ? La migration directe des MeSC (avant leur prolifération et leur différenciation [12]) contribue-t-elle à leur déplétion ?

On peut aussi se demander si le système nerveux sympathique contrôle directement le fonctionnement des MeSC en dehors des circonstances particulières de cette expérimentation sur le grisonnement. Le système nerveux sympathique joue un rôle direct dans l'activation cyclique des HFSC en début de phase anagène [8], mais ne semble pas directement impliqué dans celle, concomitante, des MeSC [2]. En revanche, les observations décrites ici suggèrent que le système nerveux

sympathique, lorsqu'il est très fortement stimulé [2, 8], pourrait participer directement à l'activation « non cyclique » (hors cycle pileaire) des MeSC en réponse à certaines situations [2]. On peut enfin se demander dans quelle mesure les mécanismes décrits ici chez la souris existent aussi chez l'homme. La noradrénaline augmente l'expression de marqueurs de prolifération et de différenciation dans des mélanocytes humains cultivés *in vitro* [2]. De plus, des patients ayant subi une sympathectomie partielle grisonnent moins, en vieillissant, sur le côté dénervé [2]. Enfin, chez l'homme (et la souris), le grisonnement lié à l'âge est associé à la disparition progressive des MeSC, à leur différenciation « ectopique » dans ou près de la niche, et à une distribution anormale de la mélanine [1-4, 13]. Ces observations évoquent celles rapportées chez les souris stressées (Figure 2) [2, 3, 13]. Cependant, le grisonnement des cheveux est un phénomène très complexe, qui implique aussi des dysfonctionnements des mélanocytes matures du bulbe pileaire [4, 13]. L'influence du système nerveux sympathique sur l'ensemble de ces mécanismes reste à préciser. ♦

Stress causes premature hair graying in mice through the activation of the sympathetic nervous system

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Cédric Blanpain et Cédric Delevoye pour leur relecture et leurs corrections.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Nishimura EK, Granter SR, Fisher DE. Mechanisms of hair graying: incomplete melanocyte stem cell maintenance in the niche. *Science* 2005 ; 307 : 720-4.
2. Zhang B, Ma S, Rachmin I, et al. Hyperactivation of sympathetic nerves drives depletion of melanocyte stem cells. *Nature* 2020 ; 577 : 676-81.
3. Clark SA, Deppmann CD. Fight or flight turns hair white. *Nature* 2020 ; 577 : 623-4.
4. Bernard BA. La vie révélée du follicule de cheveu humain. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 138-43.
5. Tanimura S, Tadokoro Y, Inomata K, et al. Hair follicle stem cells provide a functional niche for melanocyte stem cells. *Cell Stem Cell* 2011 ; 8 : 177-87.
6. Delevoye C, Giordano F, van Niel G, Raposo G. La biogenèse des mélanosomes : l'échiquier de la pigmentation. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 153-62.
7. Rabbani P, Takeo M, Chou W, et al. Coordinated activation of Wnt in epithelial and melanocyte stem cells initiates pigmented hair regeneration. *Cell* 2011 ; 145 : 941-55.
8. Shwartz Y, Gonzalez-Celeiro M, Chen CL, et al. Cell types promoting goosebumps form a niche to regulate hair follicle stem cells. *Cell* 2020 ; 182 : 578-93.
9. Heidt T, Sager HB, Courties G, et al. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells. *Nat Med* 2014 ; 20 : 754-8.
10. Cheng T, Rodrigues N, Shen H, et al. Hematopoietic stem cell quiescence maintained by p21^{cip1/waf1}. *Science* 2000 ; 287 : 1804-8.
11. Yamada T, Hasegawa S, Inoue Y, et al. Wnt/ β -Catenin and Kit signaling sequentially regulate melanocyte stem cell differentiation in UVB-induced epidermal pigmentation. *J Invest Dermatol* 2013 ; 133 : 2753-62.
12. Chou WC, Takeo M, Rabbani P, et al. Direct migration of follicular melanocytes stem cells to the epidermis after wounding or UVB irradiation is dependent on Mc1r signaling. *Nat Med* 2013 ; 19 : 924-9.
13. O'Sullivan JDB, Nicu C, Picard M, et al. The biology of human hair greying. *Biol Rev* 2021 ; 96 : 107-28.
14. Danigo A, Magy L, Demiot C. TRPV1 dans les neuropathies douloureuses : des modèles animaux aux perspectives thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 597-606.

LA FONDATION PREMUP : UN OPÉRATEUR DE TERRAIN EN PÉRINATALITÉ RECONNU POUR SON EXCELLENCE ET SON INTERDISCIPLINARITÉ

La Fondation de coopération scientifique PremUp, unique en Europe, intervient sur la prévention du handicap à la naissance, par la protection de la santé de la femme enceinte et du nouveau-né.



FONDATION DE COOPÉRATION SCIENTIFIQUE SUR LA GROSSESSE ET LA PRÉMATURITÉ

