



HAL
open science

Hypotrichose simplex : le métabolisme du cholestérol semble impliqué

O. Dereure

► **To cite this version:**

O. Dereure. Hypotrichose simplex : le métabolisme du cholestérol semble impliqué. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2019, 146 (3), pp.258-259. 10.1016/j.annder.2018.12.003 . hal-02894921

HAL Id: hal-02894921

<https://hal.umontpellier.fr/hal-02894921v1>

Submitted on 26 Oct 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Chronique génomique

HYPOTRICHOSE SIMPLEX :
LE METABOLISME DU CHOLESTEROL SEMBLENT IMPLIQUE
INVOLVEMENT OF CHOLESTEROL METABOLISM IN
HYPOTRICHOSIS SIMPLEX

O. Dereure

Département de dermatologie et Unité INSERM U1058, hôpital Saint-Eloi, Université Montpellier I, 80 avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

Adresse e-mail : o-dereure@chu-montpellier.fr

Conflits d'intérêts : aucun

L'hypotrichose simplex (HS) fait partie des alopecies transmissibles monogéniques, dont elle représente probablement la forme la plus fréquente même si elle reste globalement rare. Cliniquement, elle se caractérise par une alopecie diffuse et progressive du scalp, avec ou sans atteinte des cils, des sourcils voire d'autres zones pileuses corporelles ; cette alopecie apparaît tôt dans l'enfance soit après une période de pousse quasi-normale des cheveux soit au contraire sous la forme d'une alopecie quasi congénitale. Le phénotype (âge d'apparition, alopecie plus ou moins complète) est extrêmement variable entre les familles atteintes mais également à l'intérieur même d'une même famille. Par définition, l'atteinte pilaire est isolée et il ne s'agit donc pas d'une alopecie syndromique. Des formes autosomiques dominantes et autosomiques récessives ont été décrites et un certain nombre de mutations associées ont été rapportées au cours des deux dernières décennies, sur un total de 10 gènes environ, avec notamment description de mutations de LPAR6 dans les formes autosomiques récessives. Toutefois, en dépit de ces avancées, le mécanisme génétique et moléculaire reste inconnu dans environ 50% des HS familiales et sporadiques.

Les auteurs en majorité allemands de cet article très récent de l'American Journal of Human Genetics apportent une avancée supplémentaire dans la compréhension de l'HS dans sa variété autosomique récessive grâce à l'étude de trois familles informatives multiplex sans

lien les unes avec les autres, avec notamment pour l'une d'entre elles une hérédité pseudo dominante. Dans ces trois familles caractérisées par des cheveux rares ou absents et remplacés par un lanugo, des cils, sourcils et/ou poils corporels fragiles et rares, 5 mutations faux-sens différentes, soit hétérozygotes composites soit homozygotes, ont été identifiées au sein du gène LSS qui code pour la lanostérol synthase qui est une enzyme clé de la chaîne de synthèse du cholestérol (1). L'étude *in silico* des conséquences de ces mutations qui sont plutôt situées près de l'extrémité N terminale de la protéine montre que la plupart d'entre elles ont des effets délétères probables sur la fonction de l'enzyme en altérant notamment les zones d'ancrage de la protéine au réticulum endoplasmique ou encore le site catalytique proprement dit. Chez aucun des patients porteurs de mutations il n'y a de modification du taux sanguin de cholestérol par rapport à la normale ce qui tend à prouver que ces mutations ne modifient pas significativement l'activité finale de biosynthèse de l'enzyme, peut-être par un mécanisme de régulation allostérique, et il n'y a donc pas d'effet syndromique. Par ailleurs, l'impact de ces mutations a été analysé sur les kératinocytes atteints par des méthodes d'immunoblot et d'immunofluorescence. Alors que la forme « sauvage » de l'enzyme est quasi exclusivement localisée dans le réticulum endoplasmique, la protéine mutante est quant à elle en partie située en dehors du réticulum et il est probable que cette localisation anormale ait des implications délétères sur le fonctionnement des cellules folliculaires des tiges pilaires. Par ailleurs l'immunoblot ne révèle aucune différence significative quant à la quantité globale de protéine et il s'agit donc probablement non pas d'une haplo-insuffisance quantitative comme on le voit essentiellement dans les formes autosomiques dominantes mais bien d'une translocation anormale de la protéine mutante, modifiant son activité physiologique.

Deux éléments intéressants doivent être par ailleurs soulignés. D'une part l'importance du cholestérol dans l'homéostasie pileuse a déjà été signalée et est notamment illustrée par la présence de mutation du gène ABCA5 dans d'autres cas de HS, qui code pour une protéine ayant une fonction de transporteur lipidique impliqué dans les efflux de cholestérol cellulaire. Par ailleurs, des mutations du même enzyme LSS ont été identifiées chez des individus atteints de cataracte congénitale autosomique récessive notamment en Chine, mais les mutations correspondantes sont situées dans la région C-terminale du gène. Ainsi il y a très probablement un lien entre le phénotype clinique et la localisation des modifications nucléotidiques en ce qui concerne ce gène particulier.

Si ces travaux n'ont pas encore de répercussion thérapeutique particulière, ils permettent toutefois d'éclairer de plus en plus précisément la physiologie pileuse et ses relations avec le

métabolisme lipidique, très proches des liens entre les troubles de la kératinisation et les anomalies métaboliques de certains lipides complexes.

Référence :

1. Romano MT, Tafazzoli A, Mattern M, Sivalingam S, Wolf S, Rupp A et al. Biallelic Mutations in LSS, Encoding Lanosterol Synthase, Cause Autosomal-Recessive Hypotrichosis Simplex. *Am J Hum Genet.* 2018;103:777-785.