



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

**Les pellicules du cuir
chevelu, une forme clinique
de dermite séborrhéique**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 juillet 2009

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Sandrine PRIVET TONINI**
née le 12 avril 1971 à Lunéville (54)

Membres du Jury

Président :	M. Dominique NOTTER,	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	Mme Nelly CONTET-AUDONNEAU,	Maître de Conférences, Faculté de Médecine de Nancy et Médecin Biologiste, Hôpital Fournier, CHU Nancy
	Mme Marie-Hélène SAHUGUET,	Pharmacien d'officine titulaire, Varangéville (54)
	Melle Françoise HINZELIN,	Maître de Conférences Honoraire, Faculté de Pharmacie de Nancy

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales

Janine SCHWARTZBROD

Responsable de la Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la Commission Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH :

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMAN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire

Madame BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Alain ASTIER (en disponibilité)	Pharmacie clinique
Jeffrey ATKINSON	Pharmacologie
Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie
Pierre LEROY.....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS.....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON.....	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAUD.....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Gérald CATAU.....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Bernard DANGIEN.....	Botanique, Mycologie
Dominique DECOLIN.....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY.....	Chimie thérapeutique

François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE.....	Hématologie
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Stéphanie MARCHAND.....	Chimie physique
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Patrick MENU.....	Physiologie
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER.....	Sémiologie
-------------------------	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD.....	Anglais
-------------------------	---------

ASSISTANT

Annie PAVIS.....	Bactériologie
------------------	---------------

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ (SCD)

Anne-Pascale PARRET.....	Directeur
Frédérique FERON.....	Responsable de la section Pharmacie- Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Monsieur Dominique NOTTER

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Je le remercie de me faire l'honneur d'accepter la Présidence de ce Jury de Thèse.

Je lui exprime ma profonde reconnaissance pour l'intérêt qu'il a porté à diriger ce travail tout au long de ces années, avec patience, générosité et disponibilité. J'ai pu apprécier ses qualités d'écoute et ses conseils.

Je le remercie de s'être maintes fois manifesté pour m'encourager à reprendre ou à poursuivre ce travail, à croire et à me prouver qu'il pouvait aboutir un jour, à trouver les subterfuges pour me faire avancer.

Je l'associe pour beaucoup à l'aboutissement de ce travail. Et je manifeste par ces remerciements mon profond soulagement et ma grande joie.

A l'occasion de son départ en retraite, je le félicite pour ces années passées aux côtés de ses étudiants, pour ses compétences, ses qualités de pédagogue, et sa passion à nous enseigner la Biologie Cellulaire et à accueillir et encadrer les étudiants. Je lui souhaite d'apprécier une retraite agréable auprès des siens et de pouvoir se consacrer, entre autre, à sa passion pour l'Histoire locale.

Je remercie **Mesdames les Membres du Jury** du grand honneur qu'elles me font à juger ce travail, et de la spontanéité avec laquelle elles ont accepté de le faire.

Madame Nelly CONTET-AUDONNEAU

Maître de Conférences à la Faculté de Médecine de Nancy

Médecin Biologiste à l'Hôpital Fournier à Nancy,

Je veux lui exprimer toute ma reconnaissance pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail, et mes remerciements pour ses conseils éclairés qui ont pu beaucoup l'améliorer, et pour sa disponibilité.

Notre premier entretien a été l'élément déclencheur qui a motivé la poursuite de cette thèse. Elle m'a donné généreusement de son temps, fait profiter de son travail sur ces chères levures, avec passion et gentillesse. Grâce à elle, j'ai abordé cette dernière phase de mon travail avec enthousiasme et réconfort.

Qu'elle soit assurée de ma profonde estime et de toute ma gratitude.

Madame Marie-Hélène SAHUGUET

Pharmacien Titulaire

Pharmacie du Chardon Bleu à Varangéville,

Je suis ravie de sa présence aujourd'hui. Je lui témoigne toute ma reconnaissance pour l'intérêt qu'elle a porté à mon projet au cours de ces dernières années, et pour ses encouragements lorsque je doutais. J'ai travaillé à ses côtés pendant quelques agréables années, et c'est à regret que j'ai dû quitter mon poste pour préparer ce travail. J'ai pu apprécier ses nombreuses qualités dans ses fonctions, et je profite de l'occasion qui m'est donnée pour les mettre à juste titre en valeur : son intérêt à gérer l'équipe officinale et à favoriser le dialogue pour une ambiance de travail sereine, sa faculté à déléguer les tâches qui responsabilisent le personnel, sa détermination à toujours dynamiser le service au client et le cadre de travail, et son attachement à un service de qualité auprès des patients. Puissent tous ces critères se présenter à nouveau dans une de mes futures missions.

Mademoiselle Françoise HINZELIN

Maître de Conférences honoraire à la Faculté de Pharmacie de Nancy,

Je la remercie de revenir dans ces lieux pour juger mon travail. Je lui exprime toute ma gratitude pour ses conseils qui me furent d'un grand secours et à double titre. Sur sa suggestion, j'ai fait la connaissance du Dr Contet-Audonneau, et elle a ainsi apporté beaucoup de dynamisme au déroulement de ce travail. J'ai pu aussi bénéficier de ses conseils expérimentés pour améliorer ce travail. J'ai beaucoup apprécié sa franchise, sa promptitude à me livrer ces corrections, et son soutien chaleureux.

à Lionnel,

Comme moi, tu as attendu pendant onze années ce moment. Nous en avons rêvé. Quelquefois, nous l'avons cru réalisable. Et de très nombreuses fois, il est redevenu un idéal inaccessible.

Toujours à mes côtés pour m'encourager, toujours discret quand tu n'y croyais plus, je connaissais ta gentillesse. J'ai appris que finalement tu as de la patience, et je sais que c'est parce qu'elle est colorée d'amour.

Quand j'ai enfin trouvé la volonté, tu m'as donné l'opportunité de poursuivre mes efforts.

Alors c'est avec un grand merci et avec bonheur que je te dédie ce travail.

à Louise et Maude,

À mes petites chéries, déjà très grandes pour comprendre les moments importants et pour sentir qu'il ne faut pas déranger leur maman qui travaille.

Merci pour votre patience et votre soutien.

à mes Parents,

Jamais pressants sur ce sujet, mais discrètement inquiets. Je suis contente de conclure enfin ce cursus, et vous remercie pour votre dévouement tout au long de mes études. Vous m'avez appris la valeur du travail, la loyauté, la modestie, recevez toute mon affection.

à ma Grand-Mère Denise,

Affectueuses pensées et tous mes remerciements pour tes encouragements.

à mes Grands-Parents,

Je pense à eux souvent, et encore plus aujourd'hui.

à Hervé et Yannick,

Des frères toujours à l'écoute. J'ai appris avec vous, ce que sont les liens du sang ; même loin, le cœur y est ! Je vous apprécie pour ce que vous êtes, et vous n'êtes pas si différents.

à Laurence,

Je te remercie pour ta fidèle amitié depuis tant d'années, et ta sollicitude à mon égard lors de la préparation de cette thèse. Toujours présente pour un moment d'écoute, de réconfort, et d'encouragement, je connais ma chance. Je te suis reconnaissante pour tes conseils et ton soutien chaleureux.

à ma Famille et ma Belle-Famille,

Merci pour votre sollicitude et vos encouragements. Je n'ai jamais eu de remarques décourageantes malgré la longévité de la préparation de ce travail, et c'est très réconfortant.

En remerciement à tous ceux qui m'ont encouragée et aidée,
à mes anciens collègues, et employeurs, en témoignage de mes remerciements
pour l'intérêt que vous m'avez porté et pour vos encouragements,
au personnel dévoué de la bibliothèque de Médecine, Mme Piotrowski et
Stéphanie Maréchal,
à tous ceux que j'ai croisés et qui m'ont encouragé à continuer,
à nos amis, pour leur sollicitude et leurs encouragements,
à tous ceux que j'ai délaissés ces derniers mois, nous rattrapons le temps
perdu !

un grand merci à Mme Géraldine Reppel

En témoignage de ma reconnaissance pour votre disponibilité, votre
gentillesse et votre aide précieuse en informatique. Mille mercis !

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE– LES PELLICULES ET LA DERMITE SEBORRHEIQUE – HISTOIRE, CLINIQUE ET EVALUATION 3

A. HISTOIRE DE LA PATHOGENIE DES PELLICULES ET DE LA DERMITE SEBORRHEIQUE 4

1. L'étymologie 4
2. De l'antiquité au XVII^{ème} siècle : les teignes 4
3. Le XVIII^{ème} siècle : l'observation 5
4. Le XIX^{ème} siècle : les controverses 5
 - 4.1. Les controverses sur la nature des squames..... 5
 - 4.2. Les controverses sur l'origine microbienne des squames..... 6
5. Les travaux de Sabouraud sur le pityriasis et la kérose de Darier 7
6. La mise en culture du champignon 7
7. De 1950 à 1980, l'étiologie des pellicules reste conflictuelle 8

B. ASPECTS CLINIQUES ET DIAGNOSTIQUES DE LA DERMITE SEBORRHEIQUE ET DES PELLICULES 10

1. La dermite séborrhéique du visage 11
2. La dermite séborrhéique du cuir chevelu 12
3. La dermite séborrhéique du tronc 14
4. Les autres localisations 14
5. L'évolution, le retentissement psychologique et l'influence sur la qualité de la vie 15
6. La dermite séborrhéique du nourrisson et son diagnostic différentiel 16
7. Les formes particulières chez l'adulte 18
 - 7.1. Dermite séborrhéique et SIDA..... 18
 - 7.2. Dermite séborrhéique et système nerveux central..... 20
 - 7.3. Dermite séborrhéique et cancer des voies aérodigestives supérieures (CVADS) 20
 - 7.4. Dermite séborrhéique et autres pathologies 21
8. Le diagnostic clinique et différentiel de la dermite séborrhéique 21

C. EVALUATION CLINIQUE ET TECHNIQUES DE MESURE OBJECTIVES 25

1. Évaluation clinique des états pelliculaires et de la dermite séborrhéique 25
 - 1.1. Quand doit-on réaliser l'évaluation ?..... 25
 - 1.2. Évaluation de la sévérité clinique..... 27
 - 1.2.1. Les échelles simples 28
 - 1.2.2. L'échelle de Kligman..... 28
 - 1.2.3. Les échelles visuelles analogues 29
 - 1.2.4. Les indices composés 30
2. Techniques objectives d'évaluation de la sévérité des pellicules et de la dermite séborrhéique 31
 - 2.1. Le recueil des squames 31
 - 2.2. Les méthodes d'étude de la desquamation et les résultats..... 33
 - 2.3. L'analyse de la microflore 35

DEUXIEME PARTIE – HISTOLOGIE DE LA DERMITE SEBORRHEIQUE ET DES PELLICULES..... 37

A. STRUCTURE ET PHYSIOLOGIE DE LA PEAU NORMALE	37
I. L'EPIDERME, LA KERATINISATION EPIDERMIQUE ET LA DESQUAMATION	38
1. La couche basale	39
2. La couche des cellules à épines	40
3. La couche granuleuse	41
4. La couche cornée et la desquamation	42
5. Le renouvellement épidermique et sa régulation	44
II. L'ENVIRONNEMENT CUTANE ET LA COLONISATION MICROBIENNE	45
1. La sécrétion sébacée	45
1.1. Rappels anatomiques du follicule pilo-sébacé	45
1.2. Physiologie de la sécrétion sébacée et composition du sébum.....	47
2. L'activité des glandes sudorales eccrines	49
3. La composition et le rôle du film cutané de surface	51
4. La microflore du cuir chevelu et des zones séborrhéiques	53
4.1. Le réservoir microbien cutané : « le gîte et le couvert »	53
4.2. La composition de la flore cutanée	55
4.2.1. Les Micrococcaceae	55
4.2.2. Les Propionibactéries.....	55
4.2.3. Le genre Malassezia	56
4.2.4. Les Corynebactéries	56
4.2.5. La flore transitoire.....	57
4.3. Le rôle et les variations de la flore cutanée	57
III. LA VASCULARISATION CUTANEE.....	58
IV. LE SYSTEME IMMUNITAIRE CUTANE	59
1. Réponses immunitaires non spécifiques	60
2. Réponses immunitaires spécifiques	61
B. HISTOPATHOLOGIE ET ANOMALIES DE LA CINETIQUE EPIDERMIQUE	63

TROISIEME PARTIE – FACTEURS ETIOLOGIQUES DE LA DERMITE SEBORRHEIQUE ET DES PELLICULES..... 67

A. L'ASPECT SEBORRHEIQUE DE L'ETIOLOGIE	67
B. LA MICROBIOLOGIE DANS LA DERMITE SEBORRHEIQUE ET LES PELLICULES	69
I. L'IMPLICATION DES MICROORGANISMES DANS LES PELLICULES OU LA DERMITE SEBORRHEIQUE	69
II. LE GENRE <i>MALASSEZIA</i>	72
1. Histoire et taxonomie	72
2. Morphologie, physiologie, culture et écologie	74

2.1.	Morphologie	74
2.2.	Physiologie	75
2.3.	Culture et identification	76
	Visite au laboratoire de mycologie de l'Hôpital Fournier-Nancy	78
2.4.	Epidémiologie	80
3.	Maladies associées à <i>Malassezia</i> chez l'Homme	81
4.	Efficacité des antifongiques	83
5.	Interaction de <i>Malassezia</i> avec le système immunitaire d'un sujet sain	88
5.1.	Les antigènes de <i>Malassezia</i>	88
5.2.	L'immunité non spécifique contre <i>Malassezia</i>	88
5.3.	L'immunité spécifique contre <i>Malassezia</i> (humorale et cellulaire)	89

C. L'ASPECT IMMUNOLOGIQUE DE LA DERMITE SEBORRHEIQUE ET DES PELLICULES 90

I. REPONSE DE L'IMMUNITE HUMORALE 90

II. REPONSE DE L'IMMUNITE CELLULAIRE 91

D. LES AUTRES FACTEURS FAVORISANTS 93

1.	Les facteurs environnementaux	93
2.	Le stress et les autres facteurs intrinsèques	94

QUATRIEME PARTIE – LA THERAPEUTIQUE ET LES CONSEILS..... 97

A. OBJECTIFS ET STRATEGIE DU TRAITEMENT 97

1.	Le pityriasis capitis	98
2.	La dermite séborrhéique du tronc et de la face	99
3.	Les formes profuses	100
4.	Le suivi du traitement	101
5.	La dermite séborrhéique du nourrisson	102

B. TRAITEMENTS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI 104

I. LES ANTIFONGIQUES 104

1.	Le kétoconazole et autres imidazolés	104
2.	La ciclopiroxolamine et la piroctone olamine	106
3.	Le lithium	107
4.	La pyrithione de zinc	108
5.	Le sulfure de sélénium	109
6.	D'autres antifongiques	110

II. LES ANTI-INFLAMMATOIRES 111

1.	Les dermocorticoïdes	111
1.1.	Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques	111
1.2.	Classification selon leur puissance	112
1.3.	Effets indésirables et règles de prescription	113
2.	Les prosuits apaisants	114

III. ...LES KERATOLYTIQUES 115

IV. ...LES KERATOREDUCTEURS 116

V. LES AUTRES TRAITEMENTS 117

C.	FORMULATION DES SHAMPOINGS	123
1.	Le cheveu	123
2.	Les shampoings	125
D.	CONSEILS DANS LA PRATIQUE OFFICINALE	127
CONCLUSION		131
ABREVIATIONS.....		133
GLOSSAIRE		134
LISTE DES FIGURES.....		138
LISTE DES TABLEAUX		139
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		140

INTRODUCTION

De fines squames blanches ou grisâtres tombent sur le col et les épaules et parsèment les cheveux, d'autant plus révélées si les vêtements maculés sont foncés : cette image est familière. Autour de nous et parmi la clientèle de l'officine, le problème est fréquent, il est bénin aussi, mais apparaît disgracieux pour la plupart d'entre nous. Il procure donc une gêne sociale, qui peut être importante, surtout quand des lésions de dermite séborrhéique apparaissent sur le visage.

L'industrie dermocosmétique a répondu à cette forte demande du consommateur, au regard de la multiplicité des spécialités antipelliculaires proposées dans nos rayons.

En commençant à aborder ce sujet (en 1998), le premier article que nous avons eu entre les mains s'intitule : « Histoire des pellicules, pellicules de l'histoire – un hommage à Raymond Sabouraud », de D. Saint Léger (1990) (Saint Léger, 1990). Et nous avons compris les difficultés que nous allions rencontrer : les controverses sont anciennes et concernent la nature de la pathologie et le rôle de *Malassezia*. Le livre de Sabouraud illustre bien ces controverses au fil des siècles et jusqu'au début du XX^{ème} siècle, et la littérature des années 1970 (Ackerman, 1969 ; Plewig, 1969 ; Roia, 1969 ; Kligman, 1976), encore plus fastidieuse à lire que les 279 pages du livre de Sabouraud, ressemble à une bataille rangée sur la nature fongique ou hyperproliférative de la maladie, et sur l'unité clinique entre la dermite séborrhéique et les pellicules.

La difficulté à comprendre le rôle de *Malassezia* repose sur le fait que cette levure est commensale de la peau, et que sa classification taxonomique et la diversité de ses caractères cultureux et écologiques se sont révélées tardivement dans les années 1990 avec l'étude biomoléculaire de son génome (Guého, 1996).

Ainsi l'histoire de la pathologie et de cette levure nous a semblé être passionnante et constituer un aspect intéressant à aborder (1^{ère} et 3^{ème} partie).

Accessoirement, nous nous sommes intéressée à la question de l'évaluation de l'efficacité des antipelliculaires et du traitement de la dermite séborrhéique dans les études cliniques expérimentales, sachant que l'évolution de cette affection est fluctuante et soumise à des facteurs individuels (rémissions spontanées, stress, médicaments...) et environnementales (climat, pollution...). Nous abordons cet aspect dans la 1^{ère} partie.

Bien sûr, la description de la clinique (en 1^{ère} partie), de l'histologie (en 2^{ème} partie) à l'appui de rappels sur la peau (kératinisation, composants du film hydrolipidique de surface) est incontournable. En 3^{ème} partie, les facteurs étiologiques permettent d'éclairer la compréhension de cette pathologie, avant

d'aborder la prise en charge thérapeutique adaptée à la sévérité des symptômes et leur évolution, en 4^{ème} partie.

Les conseils que le pharmacien doit diffuser à l'officine sont envisagés dans cette 4^{ème} partie. Il nous a paru utile de décrire les molécules et les formes de présentation dermocosmétiques. En effet, dans toute démarche de conseil pharmaceutique, la connaissance des principes actifs et de leurs excipients, apporte au pharmacien les moyens d'élaborer un conseil adapté et de choisir, parmi la multitude des produits existants, ceux qui soulageront son patient, en quête d'une écoute et du traitement, qui calmera enfin cette affection chronique et récidivante.

Cette thèse rend compte de l'état actuel des connaissances scientifiques sur une affection bénigne et fréquente, s'attachant à décrire, par curiosité, son aspect historique et son évaluation clinique et objective expérimentale.

Le signe * à la suite de certains termes renvoie à leur définition dans le glossaire, page 132.

PREMIERE PARTIE— LES PELLICULES ET LA DERMITE SEBORRHEIQUE — HISTOIRE, CLINIQUE ET EVALUATION

Les pellicules du cuir chevelu sont une affection bénigne ; elles ne mettent pas en danger les sujets qui en sont atteints, et elles ne perturbent pas les activités de la vie courante. Tout au plus, quelques démangeaisons procurent une gêne légère. Les pellicules appartiennent aux « **imperfections inesthétiques** » au même titre que l'alopecie (chute excessive des cheveux), ou l'hyperséborrhée (peau grasse). Cependant, le **retentissement psychologique** peut être important chez certains patients, surtout si les lésions s'affichent sur le visage et le cuir chevelu, et si elles sont intenses (Zviak, 1988).

Les pellicules se traduisent par une **desquamation chronique du cuir chevelu**). Elles ne procèdent donc pas d'un problème de chevelure mais de peau. Le caractère inflammatoire ne se retrouve pas toujours cliniquement (Jeanmougin, 1985 ; Skrypzak, 1991).

La desquamation se retrouve dans de nombreuses dermatoses. Le psoriasis doit être recherché en cas de desquamation intense et rebelle aux traitements. Il a été cité comme situation semblable aux pellicules et à la dermite séborrhéique par certains auteurs (Shuster, 1984), et il semble aujourd'hui qu'il soit une entité reconnue. Mais, il existe des formes limites (sébopsoriasis).

La dermite séborrhéique a été considérée comme un problème différent des pellicules en raison de son **caractère inflammatoire**, et des localisations des lésions sur d'autres parties du corps (Kligman, 1976 ; Marks, 1985 ; Arndt, 1996). Aujourd'hui, les pellicules et la dermite séborrhéique sont considérées comme une seule et même affection, car aucune distinction nette n'a été établie entre les deux (Shuster, 1984 ; Grosshans, 1990 ; Bergbrant, 1991 ; Go, 1992).

La présentation de la dermite séborrhéique par son histoire permet de se rendre compte que cette affection a depuis longtemps suscité des interrogations et a donné naissance à des thèses conflictuelles.

A. HISTOIRE DE LA PATHOGENIE DES PELLICULES ET DE LA DERMITE SEBORRHEIQUE

(Sabouraud, 1904 ; Saint Léger, 1989 ; 1990 ; Ive, 1991 ; Mac Grath, 1991 ; Ahearn, 1998 ; Saint Léger, 2005)

« Il y a quelque délicatesse à ne pas oublier dans le sujet que l'on traite ce que ce sujet doit aux autres. »

Sabouraud, Les maladies desquamatives du cuir chevelu, 1904

1. L'étymologie

Les pellicules et la dermite séborrhéique ont été désignés par de nombreux termes, et maintenant encore de nombreux synonymes sont utilisés. L'étymologie nous aide à comprendre l'origine de l'utilisation de certains d'entre eux. Le terme « pellicule » vient du latin *pellicula* qui signifie « petite peau » et « squame » vient du latin *squama* qui signifie « écaille ». Il existe un synonyme plus scientifique de l'affection : **pityriasis**. « *Pityriasis* » vient du grec *pituron* et désigne l'enveloppe de la graine de blé. D'autres termes font référence de la même façon au son de blé de manière imagée pour nommer ce type d'affection squameuse : *furfur* en latin a donné « *furfurationes* », terme pour désigner les pellicules chez Galien, et *porrigo* a été utilisé au cours de l'histoire et a donné le mot anglais « *porridge* » signifiant bouillie de flocon d'avoine.

2. De l'antiquité au XVII^{ème} siècle : les teignes

Dans l'antiquité, les désaccords sur les maladies desquamatives portent sur la nature sèche ou humide des squames, et leur localisation limitée ou non au cuir chevelu. Pour **Galien** (grec, Pergame, Asie mineure, v.131-v.201) et, à l'inverse de Celse (romain, 1^{er} s. après J.C.), les *furfurationes* sont sèches, non suintantes et existent n'importe où sur le corps.

La médecine arabe a repris ces thèses divergentes en distinguant le pityriasis sec (*al varathim*, *al bathim*) et le pityriasis suintant (*sahafathim*).

Au Moyen Age, la traduction des textes de médecine arabe en latin (Etienne d'Antioche) choisit le mot *tinea* pour traduire *sahafathim*, *tigna* en italien, *tinha* en portugais, par référence à l'insecte qui ronge les vêtements et les livres, et au caractère tenace et persistant de l'affection. Le mot **teigne** désigne toute maladie du cuir chevelu, et suggère une origine parasitaire de la desquamation et de l'exsudation.

Selon les auteurs (Ambroise Paré, Guy de Chauliac, Alibert) et selon l'aspect, la teigne se divise en 3 à 9 catégories (*favosa, ficiosa, amedesa, lupinosa...*) incluant le pityriasis, les eczémas, le psoriasis, l'impétigo...

Au XVII^{ème} siècle, l'insecte n'est plus considéré comme cause de la teigne, mais ce terme est utilisé jusqu'au début du XIX^{ème} siècle pour le *pityriasis*.

3. Le XVIII^{ème} siècle : l'observation

Le XVIII^{ème} siècle s'attache moins aux principes doctrinaux et laisse place à l'observation. C. Lorry (1726-1783) pose pour la première fois le problème des « états pelliculaires et des exsudations grasses du cuir chevelu », et les observations sur l'influence de l'âge, du sexe... Il distingue le pityriasis ou porrigo et ce que Unna appellera l'eczéma séborrhéique. Il établit une description de la rougeur, de l'inflammation, et de l'extension à d'autres sites du visage que le cuir chevelu. J.J. Plenck et surtout R. Willan (1757-1812) dressent une classification des différentes lésions cutanées, qui constitue une référence pour les écoles française et anglaise (angl. *dandruff*, plus tard *dandruff* signifie pellicules). Les associations cliniques sont répertoriées.

4. Le XIX^{ème} siècle : les controverses

Au XIX^{ème} siècle, selon Sabouraud, l'école française tend à compliquer la classification de Willan en divisant le pityriasis selon la couleur des squames (*alba, rubra, negra...*), ceux-ci se divisant également en variétés (*fugax, persistans, diffusa...*) (Sabouraud, 1904).

4.1. Les controverses sur la nature des squames

Cette époque dans l'histoire du *pityriasis* est marquée par **Ferdinand von Hebra** (1816-1880). Il isole une séborrhée sèche due, selon lui, à l'excrétion de pellicules par la glande sébacée. Il ramène le pityriasis à la séborrhée et nie l'origine épidermique des squames. Les élèves de Hebra, Kaposi et Durhing, propageront ses idées pendant encore un siècle et alimenteront le dogme : *pityriasis* = séborrhée.

A la même époque, ce dogme fut combattu par des travaux expérimentaux, notamment par **Pohl-Pincus** qui, en récoltant des squames du cuir chevelu, démontrait par lavage à l'éther que ces squames avaient une **origine cornée**, et que la séborrhée était un phénomène associé.

Les travaux expérimentaux prennent une part importante dans la recherche scientifique, guidés de plus en plus par l'histologie, les examens cytologiques et surtout la bactériologie.

4.2. Les controverses sur l'origine microbienne des squames

L'association entre les dermatoses squameuses du cuir chevelu et d'autres parties du corps avec le *Pityrosporum* (ou *Malassezia*) a été rapportée depuis plus de cent ans, avec l'origine infectieuse établie par Rivolta en 1873 ; et depuis, ce champignon a reçu de nombreux noms. Des précisions sur la taxonomie seront données dans la partie réservée à ce champignon (en 3^{ème} partie).

En 1873, **Rivolta** décrit le premier un champignon colonisant le cuir chevelu et le nomme ***Cryptococcus psoriasis***, premier nom de *Malassezia*. Ce fut le premier auteur à lier des levures à une desquamation cutanée. Il s'était fondé sur sa propre barbe atteinte de sébopsoriasis.

Le bactériologiste **Malassez**, en 1874, dans « Notes sur le champignon du pityriasis simple » confirme les conclusions de Rivolta et attribue à *C. psoriasis* la cause du pityriasis, notant que les « traitements antiparasitaires donnent d'excellents résultats ».

Cette idée est contredite par **Vidal** en 1877, parce qu'il rencontre ces spores, qu'il dénomme ***Torula vulgaris***, également sur la peau saine.

Puis **P.G. Unna** (1887), dermatologue hambourgeois, réfute la thèse de Hebra et il regroupe tous les pityriasis dans une entité qu'il nomme **eczéma séborrhéique**, l'opposant à l'eczéma par son origine, son évolution et la nature grasse des squames. Unna confirme les observations de Rivolta et de Malassez en retrouvant ce « champignon » dans les squames en forte proportion qu'il dénomme « ***Flaschen bacillen*** » (bacilles bouteille), mais il n'établit pas de lien direct entre ce bacille et l'eczéma séborrhéique. Unna lui attribue aussi une origine infectieuse et tient pour responsable la **présence de cocci** (*Staphylococcus epidermidis*) qu'il nomme Morocoque, il divise d'ailleurs ce Morocoque en nombreuses espèces (23 espèces) pour faire coïncider chacune avec une variété d'eczéma séborrhéique.

Les observations cliniques restent complexes et les observations microbiologiques sont contradictoires ; ceci s'explique en partie par l'impossibilité de mettre en culture ce champignon.

Van Hoorn (1896) observe que cette flore réside habituellement dans les états gras et squameux et que des **formes sphériques** (*Pityrosporum orbiculare*) sont souvent associées à des **formes ovales**.

Le terme « eczéma » ne satisfait pas les contemporains de Unna, en particulier **Brocq et Darier** ; ce dernier propose alors l'appellation « dermite séborrhéique » (Harms, 1985).

5. Les travaux de Sabouraud sur le pityriasis et la kérose de Darier

Sabouraud (1864-1938) privilégie l'anatomie et la bactériologie et expose ses observations en 1904 dans l'ouvrage « Traité des maladies du cuir chevelu », riche en descriptions et illustrations et dans lequel il aborde les liens des *pityriasis* avec l'inflammation, les mécanismes de la séborrhée, les liens avec l'acné, l'alopécie... Il conclut que le *pityriasis simplex* ou « les pellicules » se définissent par la spore de Malassez pour laquelle il **crée le genre *Pityrosporum***, «spore des squames», qu'il classe dans la famille des Cryptogames. Il ne la considère donc pas comme une levure. Il observe que le cuir chevelu peut se surinfecter par un organisme de type *coccus* (appelé variablement *coccus* polymorphe de Cedercreutz ou Morocoque de Unna et qui semble être *Staphylococcus epidermidis albus*). La nature sèche de la desquamation devient alors une dermatose squameuse grasse appelée *pityriasis steatoïdes* ou *serosa*. Il oppose ces pityriasis à la séborrhée simple qu'il considère comme une infection par le « bacille de l'acné » responsable de l'accroissement de la sécrétion sébacée de la peau. Ce bacille se révélera être *Propionibacterium acnes*.

Malgré de nombreuses tentatives, Sabouraud ne parvient pas à cultiver in vitro *Pityrosporum*. Il admet et remarque très humblement : « *Après des milliers d'expériences, similaires on peut être aujourd'hui très affirmatif et assurer que la spore de Malassez ne cultive pas hors de l'épiderme corné de l'homme⁽¹⁾.[...] ⁽¹⁾ceci est une constatation concernant l'état actuel de la science, et ne préjuge en rien de l'avenir.* » (Sabouraud, 1904)

En 1920, **Darier** conteste l'origine microbienne du pityriasis, et propose la **doctrine de la kérose**. Il pense que le pityriasis capitis est une manifestation d'un état sous-jacent caractérisé par une hyperkératose de la peau du centre de la face, du cuir chevelu et d'autres zones, d'un élargissement des follicules pilo-sébacés avec une hyperkératose des pores. La kérose est une manifestation constitutionnelle normale pour certaines personnes plutôt qu'une maladie, et *Pityrosporum ovale*, le bacille de l'acné et le *coccus* polymorphe croissent mieux sur ce terrain, mais ne sont responsables d'aucune maladie, ni des diverses manifestations de la kérose.

6. La mise en culture du champignon

L'histoire de la culture du champignon est revue dans la 3^{ème} partie qui lui est consacrée. Celle-ci et celle de la dermite séborrhéique et des pellicules sont étroitement liées. Notons ici seulement l'isolement à partir des lésions de desquamation :

C'est en 1926 que **Templeton** réussit à cultiver *Pityrosporum*, en prélevant des squames de cuirs chevelus normaux et de cuirs chevelus affectés par le pityriasis simplex et par des pellicules grasses. Il a eu des difficultés à définir

des limites entre pellicules grasses et sèches. Bien que Sabouraud ait décrit ces situations en détail, la distinction n'est pas aisée. C'est pourquoi Templeton ne pense pas que le *pityriasis steatoïdes* soit une entité (Whitlock, 1953).

Les travaux postérieurs à Sabouraud confirment le dogme pityriasis = *Pityrosporum*. L'isolement par Weidman en 1925 d'une souche voisine non lipophile à partir de l'épiderme desquamant d'un rhinocéros (*Pityrosporum pachydermatis*) confirme l'association entre le *Pityrosporum* et la desquamation. Plus tard, Troller (1971) modélise cette association chez le cochon d'Inde en provoquant une desquamation et une inflammation à partir de l'application d'une suspension de *Pityrosporum* et de lipides (Troller, 1971).

7. De 1950 à 1980, l'étiologie des pellicules reste conflictuelle

A partir des années 50, bien que la présence de *Pityrosporum* dans les squames ne soit plus niée, l'étiologie des pellicules et de la dermite séborrhéique reste conflictuelle. L'interrogation est celle-ci : le *Pityrosporum* provoque-t-il directement la desquamation ou s'installe-t-il car celle-ci lui offre un habitat privilégié ?

Les doutes s'élevèrent parce que la levure était présente également sur le cuir chevelu sain, et parce que le manque d'agent antipityrosporique efficace, à cette époque, ne permettait pas de tester le rôle du *Pityrosporum*. De plus, les preuves suggéraient un **processus inflammatoire** dans la dermite séborrhéique **après l'introduction des corticostéroïdes topiques**, procurant un bénéfice temporaire dans le traitement de cette affection. Les pellicules étaient considérées comme le **résultat direct de l'hyperprolifération épidermique**, et le *Pityrosporum* d'importance secondaire. Des auteurs suivront cette opinion : Martin-Scott en 1952, Whitlock en 1953, Roberts en 1969 et Kligman en 1976.

Avec le développement de techniques d'évaluation des états pelliculaires (pesée, comptage cornéocytaire...), certains auteurs confirment l'opinion de Sabouraud, comme Vanderwyk, Gosse et Roia (Vanderwyk, 1967 ; Gosse, 1969 ; Roia, 1969), et d'autres auteurs (Kligman et Leyden) soutiennent l'opinion inverse (Kligman, 1976 ; Leyden, 1976).

Des études sur la cinétique épidermique, l'histopathologie, le rôle des microorganismes dans la pathogénie des pellicules sont entreprises par Kligman et coll. dans les années 70 et les amènent à conclure à une **pathogénie distincte entre les pellicules et la dermite séborrhéique** (Kligman, 1974, 1976 ; Leyden, 1976, 1979).

Leurs arguments reposaient sur le fait que les pellicules sèches diffèrent de la dermite séborrhéique par le manque d'inflammation, et parce que l'évolution au cours de la vie est différente : les sujets âgés seraient exempts de pellicules,

mais ne le seraient pas de dermite séborrhéique. De plus, les pellicules seraient un processus stable, sans poussée, comme la croissance pileuse ou l'excrétion sébacée pendant une période de la vie (18-40 ans) jusqu'à ce que l'activité proliférative de l'épiderme diminue chez les sujets âgés, alors que la dermite séborrhéique est marquée par des poussées.

Ils définissent les pellicules comme une **desquamation physiologique** excessive du cuir chevelu sans signe clinique d'inflammation, liée à une augmentation de l'activité cutanée.

Le **rôle pathogène primaire de la levure** réapparut dans les années 80, avec **l'utilisation d'antifongiques efficaces** dans le traitement des pellicules et de la dermite séborrhéique, et lors d'études de traitement contre placebo (Ford, 1982 ; Faergeman, 1986 ; Carr, 1987 ; Green, 1987). Depuis lors, l'association entre les deux dermatoses est généralement admise. **Les états pelliculaires font désormais partie des formes cliniques de la dermite séborrhéique dans la majorité des descriptions de cette maladie** (Parrish, 1972 ; Shuster, 1984 ; Jeanmougin, 1985 ; Faergemann, 1986 ; Carr, 1987 ; Green, 1987 ; Grosshans, 1990 ; Tooley, 1990 ; Bergbrant, 1991 ; Ive, 1991 ; Mac Grath, 1991 ; Heid, 1995 ; Schmutz, 1995).

L'étiologie des pellicules et de la dermite séborrhéique a subi de nombreux revirements d'opinion tout au long du siècle dernier. Depuis l'amélioration clinique de la maladie grâce à l'utilisation d'antifongiques, et les observations réalisées chez les malades atteints d'immunodéficience (SIDA), le rôle majeur de *Malassezia* dans la dermite séborrhéique n'est plus contesté. Et l'on continue à chercher de quelle manière il intervient. La connaissance sur ce champignon a été approfondie avec les recherches sur l'antigénicité et la pathogénicité ; son histoire a été complexe, comme celle de la dermite séborrhéique. Nous l'abordons dans la 3^{ème} partie.

Nous pouvons maintenant prendre connaissance des détails cliniques de la dermite séborrhéique.

B. ASPECTS CLINIQUES ET DIAGNOSTIQUES DE LA DERMITE SEBORRHEIQUE ET DES PELLICULES

La dermite séborrhéique et les pellicules sont une affection banale, chronique et fluctuante, ponctuée par des périodes de rémission et de récurrence, et fréquente, bien que les études sur l'incidence* sont peu nombreuses. Les chiffres rapportés sont généralement de **1 à 3% de la population adulte** (Douglass, 1985 ; Wishner, 1987 ; Bergbrant, 1991 ; Nicolas, 1997). Cela représente 3 à 10% des patients qui consultent les dermatologues (Jagou, 2004). L'abondance des produits antipelliculaires proposés par l'industrie dermo-cosmétique montre que c'est un marché demandeur, et qu'il s'agit d'un problème couramment rencontré en officine.

La dermite séborrhéique, appelée aussi eczéma ou dermatite séborrhéique, survient chez l'adulte, et se localise dans les régions séborrhéiques de la tête et du tronc, d'où le terme séborrhéique (**figure 11 p.45**). Elle est rare chez l'enfant avant l'âge de la puberté. Certains auteurs (Burton, 1983 ; Jeanmougin, 1985 ; Grosshans, 1990) préféreraient abandonner le terme d'eczéma et de séborrhéique, car ils considèrent que le lien avec une manifestation allergique et avec la séborrhée n'est pas aussi direct, et ils souhaiteraient adopter la dénomination « **dermite ou dermatite des régions séborrhéiques** ».

P. Agache, quant à lui, permet les deux termes de dermite et d'eczéma, puisqu'ils n'ont pas la même signification, mais décrivent deux aspects de la maladie : la **dermite** désigne une inflammation cutanée conduisant à un minimum de rougeur, et l'**eczéma** suppose l'existence de lésions épidermiques profondes avec œdème intercellulaire et foyers de destruction cellulaire entraînant la formation de vésicules. L'eczéma s'accompagne de suintement et de croûtes, et le prurit est lié à l'atteinte épidermique. L'eczéma séborrhéique est donc pour Agache une forme sévère de dermite séborrhéique avec eczématisation provoquant prurit et suintement. Pour ce même auteur, les états pelliculaires sans érythème ou pityriasis capitis **ne font pas partie du spectre** de la dermite séborrhéique, à cause de l'absence d'érythème, donc d'inflammation, et de prurit. Il admet que la limite entre un pityriasis gras sévère et une dermite séborrhéique débutante est floue (Zviak, 1988).

E. Grosshans désire dénommer l'ensemble des formes cliniques de la dermite séborrhéique (états pelliculaires compris) « **pityrospore** », faisant référence à l'hypothèse étiopathogénique actuelle du *Pityrosporum* (ancienne dénomination pour *Malassezia*) (Grosshans, 1990 ; 2002).

La dermite séborrhéique prend des aspects cliniques divers selon les localisations : états pelliculaires secs ou gras du cuir chevelu, eczéma érythémato-squameux des plis du visage, des sourcils, des régions

rétroauriculaires, de la lisière des cheveux, des régions médiathoraciques, folliculites du dos, atteinte des régions axillaire et génito-pubienne. Des formes particulières existent dans la maladie de Parkinson et d'autres affections neurologiques, dans les déficits immunitaires comme le SIDA, et chez le nourrisson lors de la dermite séborrhéique du nourrisson. D'autre part, si le diagnostic clinique peut se faire généralement sans problème, des situations posent des problèmes de diagnostic différentiel.

1. La dermite séborrhéique du visage

(Figure 1, a et b)

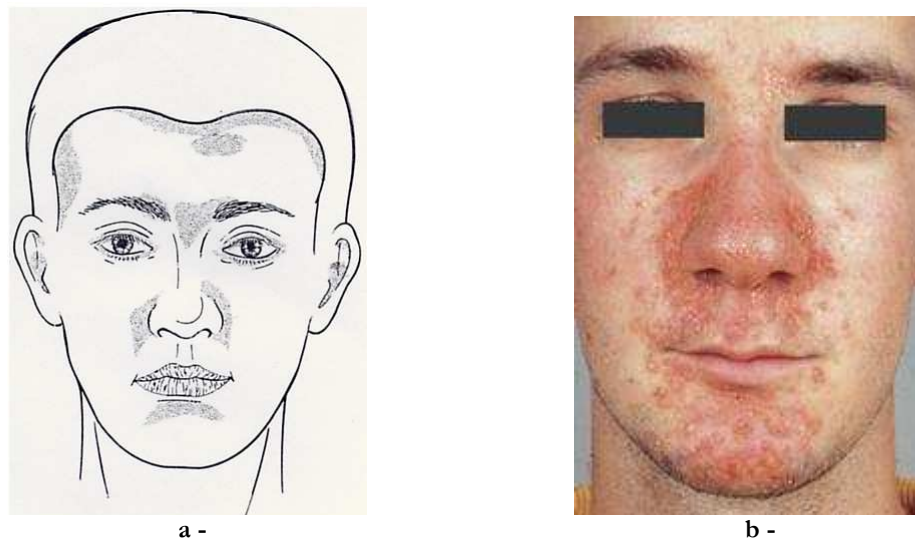


Figure 1 : a - représentation schématique des localisations faciales caractéristiques de l'eczéma séborrhéique (Grosshans, Cribier, 1990); b - dermite séborrhéique de la face (Quéreux, 2005)

Cette forme clinique est la plus caractéristique. Elle se présente comme des plaques érythémateuses recouvertes de squames grasses, jaunâtres, non adhérentes, et d'épaisseur variable. Elles sont localisées préférentiellement :

- dans les sillons naso-géniens*, avec une extension possible sur les joues de manière asymétrique et sur les ailes du nez,
- dans les sillons naso-labiaux,
- la tête des sourcils, les plis glabellaires, la lisière du cuir chevelu,
- le conduit auditif externe, les replis des pavillons auriculaires et les régions rétro-auriculaires.

L'atteinte du pli sous-labial est possible, et des lésions du bord libre des paupières déterminant la blépharite séborrhéique peuvent accompagner ces signes. Les lésions sont modérément prurigineuses surtout en période inflammatoire.

Le port de la barbe ou de la moustache entraîne des lésions dans ces régions pileuses, et le rasage est suivi d'une guérison spontanée. On observe que, chez les hommes présentant une alopécie androgénique, les lésions de la lisière du cuir chevelu reculent au fur et à mesure que l'alopécie progresse : dans les zones devenues alopeciques, la dermite séborrhéique disparaît spontanément (Grosshans, 1990 ; Heid, 1995). La dermite séborrhéique est quelquefois associée à une rosacée ou une acné, mais aucune étude sur la prévalence* de ces associations n'est disponible, à notre connaissance (Bikowski, 2009).

Dans la DS, l'atteinte faciale est observée fréquemment, dans 33% à 88% des sujets selon les études (Misery, 2007 ; Peyri, 2007). Et lorsqu'il y a une atteinte faciale, il existe souvent un état pelliculaire du cuir chevelu à un degré variable dans 80% des cas, et une atteinte du dos et de la poitrine de manière moins fréquente : 25 à 35% des cas (Janssen Cilag ; Green, 1987 ; Grosshans, 1990).

2. La dermite séborrhéique du cuir chevelu

(Roia, 1969 ; Kligman, 1974 ; Misery, 2007 ; Peyri, 2007)

Elle prend aussi les noms de *pityriasis capitis*, état pityriasique, ou état pelliculaire du cuir chevelu, et c'est la **forme clinique la plus fréquente** de la dermite séborrhéique. Elle s'observe chez plus de 70% des sujets atteints de DS.

Dans la population générale, le pityriasis atteint 50% des adultes âgés de 20 ans à un degré quelconque, et 40% des adultes de plus de 30 ans en ont encore. Tooley estime la prédominance masculine de l'état pelliculaire par un ratio homme/femme de 6/1 (Jeanmougin, 1985 ; Tooley, 1990).

Chez les adultes jeunes, les chiffres sont les plus élevés, mais ils sont variables selon le type de population étudiée, le sexe des sujets, et la méthode d'évaluation (questionnaire, évaluation clinique).

Roia et Vanderwyk (1969) évaluent la prévalence des pellicules (toute intensité confondue) chez les adultes jeunes à 70%, en se basant sur l'analyse de réponses personnelles à des questionnaires portant sur l'état pelliculaire chez 52 étudiants de 18 à 23 ans.

Kligman (1974) a évalué l'état pelliculaire d'une population de 1033 sujets masculins d'une prison et rapporte un état pelliculaire chez 82% des sujets âgés de 25 à 35 ans. Il a examiné les sujets 4 jours après un shampoing non médical et a utilisé une échelle de graduation de la sévérité des pellicules (de 0 à 10) (méthode d'évaluation en C de cette 2^{ème} partie). Les résultats en fonction de la sévérité sont :

- scores les plus fréquents : grade 2 et 3, soit une desquamation légère : 23% chacun ;
- 18% sont grade 4, desquamation légère ;

- 18% sont grade 5 et plus, desquamation modérément sévère à sévère ;
- 4,5% ont des pellicules sévères (grades 6 et 7).

Cette dernière observation est conforme à l'évaluation par Jacob et Bourne en 1956 chez 2720 soldats qui rapporte 2,5% de pellicules sévères (in Kligman, 1974).

Kligman a aussi observé que la prévalence des pellicules diminue en été : le grade 6 augmente en automne et le pourcentage de grade 1 augmente en été et au printemps. Van Abbe n'a pas obtenu de confirmation à ce sujet, mais Orentreich a observé cette variation saisonnière (Van Abbe, 1964 ; in Kligman, 1974).

Le pityriasis du cuir chevelu n'est pas nécessairement associé à une atteinte faciale. Quand une telle association se produit, l'intensité des lésions du cuir chevelu n'est pas proportionnelle à l'intensité des lésions du visage (Green, 1987 ; Grosshans, 1990 ; Schmutz, 1995).

Le pityriasis du scalp est d'**intensité très variable**. On lit quelquefois qu'il s'agit d'une forme mineure de la dermite séborrhéique, mais l'éventail des situations rencontrées peut s'étendre de l'état pelliculaire simple jusqu'au casque séborrhéique (Parrish, 1972 ; Heid, 1995).

Le ***pityriasis simplex*** (ou pellicules sèches) est un état non inflammatoire : le cuir chevelu n'est pas érythémateux, et il est recouvert de fines squames blanches ou grisâtres, brillantes, non adhérentes, facilement détachables spontanément ou par grattage, et saupoudrant le col et les épaules des vêtements. Le prurit est modéré ou absent. Ces pellicules peuvent être éliminées par simple lavage, mais elles sont très rapidement récidivantes. Ce phénomène atteint généralement une amplitude maximale en hiver et s'améliore en été, il est rare chez les enfants et les personnes âgées. Le pityriasis simplex peut se maintenir des années sans modification. Il évolue parfois en pityriasis stéatoïde (Zviak, 1988).

Le ***pityriasis stéatoïdes*** ou pityriasis gras peut apparaître d'emblée ou succéder à un pityriasis sec. Les squames sont plus épaisses, de plus grande taille ; elles s'associent les unes aux autres et forment des plaques grasses, humides, jaunâtres, adhérentes à l'épiderme. Sous ces plaques, le cuir chevelu est inflammatoire, rosé et parfois suintant. A ce stade, les lésions peuvent atteindre l'ensemble du cuir chevelu, mais elles se localisent volontiers en bordure du cuir chevelu et peuvent s'étendre au-delà sur le front, la nuque, et l'arrière des oreilles et constituer la « couronne séborrhéique » et s'associer quelquefois à une dermite séborrhéique du visage et du tronc. Le prurit est fréquent. Dans les formes sévères, les squames épaisses et grasses peuvent constituer un enduit cireux à la surface du cuir chevelu qui est très inflammatoire, parfois malodorant ; cet aspect est le casque séborrhéique (Green, 1987 ; Zviak, 1988 ; Tooley, 1990).

Dans les états très squameux, il est quelquefois difficile de faire le diagnostic différentiel avec le psoriasis.

3. La dermite séborrhéique du tronc

(figure 2, a et b)



Figure 2 : a- dermite séborrhéique du tronc ; b - folliculite pityrosporique (photos communiquées par le Dr Contet-Audonneau, CHU Nancy)

Elle est rarement isolée. Les lésions sont des macules* érythémateuses, périlaires et squameuses. Ces lésions confluent en plaques de 2 à 10 cm de diamètre, dont la bordure est érythémato-squameuse. Le centre des plaques a un aspect normal ou hypopigmenté. La localisation la plus caractéristique des lésions est la région médiathoracique et médiodorsale, où elles constituent la dermatose figurée médiathoracique de Brocq, fréquente chez les hommes ayant une pilosité pectorale, et également présente dans la gouttière médiodorsale.

Sur le tronc, la dermite séborrhéique est associée fréquemment au pityriasis versicolor et aux folliculites pityrosporiques dues à *Malassezia* (Heid, 1985 ; Schmutz, 1995). Les pathologies dues à cette levure sont rappelées dans la 3^{ème} partie.

4. Les autres localisations

(Heid, 1985 ; Grosshans, 1990 ; Rook, 1992 ; Bergbrant, 1995)

Dans les formes sévères, une dermite séborrhéique du visage, du cuir chevelu, ou du tronc peut s'accompagner d'une **atteinte des plis** :

- au niveau d'une région pileuse comme les aisselles, l'aîne, la région ano-génitale,
- ou non pileuse au niveau des plis submammaires, de l'ombilic ou du pli inter-fessier.

La dermite séborrhéique réalise alors un intertrigo avec érythème et une desquamation grasse. Une fissure et des croûtes se développent dans les plis, et avec la sueur, une infection secondaire ou un traitement inapproprié, une dermite suintante peut s'étendre au-delà des plis.

La **région pileuse du pubis** peut être atteinte, et les lésions peuvent s'étendre aux parties génitales des deux sexes.

Occasionnellement une dermite séborrhéique peut devenir généralisée et aboutir à une **érythrodermie**.

5. L'évolution, le retentissement psychologique et l'influence sur la qualité de la vie

L'affection touche plus fréquemment la tranche d'âge de 18 à 40 ans (Rook, 1992 ; Bergbrant, 1995), et se rencontre plus souvent chez l'homme que chez la femme (Grosshans, 1990 ; Tooley, 1990 ; Bergbrant, 1991 ; Heid, 1995), bien que quelques études de prévalence rapportent que la dermite séborrhéique est plus fréquente chez la femme que chez l'homme (Whitlock, 1953 ; Bergbrant, 1995).

Les lésions ont une évolution fluctuante avec des améliorations suivies de poussées dont l'origine n'apparaît pas clairement. L'ensoleillement et la vie au grand air auraient une action favorable. Le stress, la fatigue, les émotions, les climats humides, la période hivernale peuvent déclencher les poussées (3^{ème} partie).

Le retentissement psychologique de la maladie est fonction des patients, de la sévérité et de la localisation des lésions. Il est fort chez 11% des sujets, moyen chez 20% et modéré chez 35%. Il est plus important lorsqu'une atteinte du visage existe (fort chez 27% des sujets) (Misery, 2007).

Une étude (2159 sujets) rapporte que l'impact sur la qualité de la vie de la dermite séborrhéique est bas. Sur une échelle de score de 0 à 100 (aucun impact à impact maximum), la moyenne est de 20,5 en tenant compte des dimensions émotions/ gêne fonctionnelle/ symptômes. Comparativement, le psoriasis a un score de 39,2 et l'acné de 38,9. Les patients atteints de DS sont émotionnellement moins touchés (Peyri, 2007).

Effectivement, de nombreux sujets atteints de DS l'ignorent ou la considèrent avec indifférence.

Pourtant, l'altération de la qualité de la vie ainsi que le retentissement socioprofessionnel et psychologique sont imprévisibles et souvent non parallèles à la gravité clinique constatée par le dermatologue. « Toute affection cutanée affichante » réalise chez le patient une blessure narcissique plus ou moins importante, et sa spécificité est de faire appel au regard et d'altérer l'image de soi. Dans l'inconscient collectif, la maladie de peau reste encore en

effet synonyme de maladie contagieuse, vénérienne et honteuse. Dans l'inconscient individuel, elle dévoile ce qui aurait dû être caché et occasionne un sentiment « d'être trahi » par sa peau. Elle peut aussi générer un sentiment de faute morale : « qu'ai-je fait de mal ? (pour être marqué ainsi aux yeux de tous) » (Consoli, 2008).

6. La dermite séborrhéique du nourrisson et son diagnostic différentiel

(Harms, 1985; Grosshans, 1990 ; Tooley, 1990 ; Bergbrant, 1991; Heid, 1995; Nicolas, Thivolet, 1997; Zviak, 1988)

(Figure 3, a et b)



Figure 3 : a - dermite séborrhéique du nourrisson, squames adhérents sur le cuir chevelu ; b – dermite séborrhéique du nourrisson, atteinte des plis inguinaux débordant sur les zones convexes (d'après Quéréux, 2005)

La dermite séborrhéique du nourrisson a une place encore discutée dans la clinique de la dermite séborrhéique. Sa relation avec la forme adulte n'est pas claire (Bergbrant, 1991).

Kligman considère que c'est un phénomène tout à fait distinct de la dermite séborrhéique (Leyden, 1979).

Harms la classe sans réserve dans la dermite séborrhéique en précisant que l'incidence de la dermite séborrhéique se situe dans trois groupes d'âge : entre 2 semaines et 3 mois, de 18 à 40 ans surtout chez l'homme et chez le sujet âgé (Harms, 1985).

Tooley la décrit comme la forme infantile de la dermite séborrhéique, liée à un taux d'androgènes circulants en excès, sans que les enfants touchés par cette dermite séborrhéique infantile soient davantage susceptibles de développer la forme adulte plus tard (Tooley, 1990).

Les autres auteurs soulèvent généralement le problème de la relation entre la dermite séborrhéique du nourrisson et la dermite atopique (ou eczéma atopique*) ou le psoriasis, car dans certains cas une dermite séborrhéique du nourrisson peut évoluer vers ces pathologies, sans que le diagnostic

différentiel puisse être possible chez le nourrisson (Grosshans, 1990; Dubertret, 2001).

La dermite séborrhéique du nourrisson débute vers la 2^{ème} semaine et se présente sous forme de lésions érythémateuses avec des squames grasses jaunâtres sur le cuir chevelu (appelées « croûtes de lait ») et sur la face (front et sillon intersourcilier). Quelquefois une grande partie du cuir chevelu est atteinte, les squames de grande taille engluent les cheveux et réalisent le casque séborrhéique. La dermite séborrhéique du nourrisson est bipolaire, avec une atteinte du siège concomitante aux croûtes de lait. Les lésions du siège commencent par un érythème des plis puis s'étendent sur les fesses et les zones convexes pour donner un aspect rouge sombre et brillant à l'ensemble de l'aire des langes. Cette atteinte des fesses est plus rarement observée maintenant avec l'utilisation des couches absorbant l'humidité. Les autres plis peuvent être touchés, surtout les creux axillaires, les sillons rétro-auriculaires, quelquefois l'ombilic et le conduit auditif externe. Le prurit est absent, et l'état général n'est pas altéré. Les lésions peuvent confluer et l'affection peut se généraliser à l'ensemble du corps sans que l'état général ne se dégrade pour autant : cette forme généralisée est l'érythrodermie exfoliatrice de Leiner-Moussous*.

L'évolution est favorable, spontanément curable le plus souvent vers 3 mois. Cette évolution sans rechute et l'atteinte prédominante du siège signent, *a posteriori*, une dermite séborrhéique du nourrisson vraie (Grosshans, 1990 ; Nicolas, Thivolet, 1997 ; Dubertret, 2001).

Au delà de la 6^{ème} semaine, les signes d'une dermite atopique peuvent apparaître, les lésions s'étendent aux autres zones cutanées caractéristiques et deviennent prurigineuses. C'est l'évolution qui permet de faire la distinction entre la dermite séborrhéique du nourrisson et une dermite atopique ou un psoriasis infantile, car ces dernières affections paraissent prendre, jusqu'à l'âge de 3 mois, les mêmes aspects qu'une dermite séborrhéique.

Le dosage précoce des IgE totaux et spécifiques (RAST IgE pour le blanc d'œuf ou le lait par ex.) peut orienter le diagnostic devant des cas où la clinique est équivoque. Des antécédents familiaux de dermite atopique, une élévation de ces dosages orientent le diagnostic pour la dermite atopique, mais un dosage normal ne peut éliminer la possibilité d'une dermite atopique.

Les arguments en faveur de l'assimilation de la DS du nourrisson avec celle de l'adulte reposent sur :

- la présence de *Malassezia* confirmée par 90% de cultures positives à partir des lésions de DS du nourrisson. Cette présence (examen direct et culture) est significativement plus importante chez les nourrissons atteints, par rapport aux enfants sains ou atteints de dermite atopique.
- l'amélioration clinique rapide par les antifongiques imidazolés topiques.

La dermatite séborrhéique du nourrisson est une forme de dermatite séborrhéique qui suscite encore beaucoup d'interrogations. Son traitement sera abordé dans la 4^{ème} partie.

Des formes de dermatite séborrhéique sont observées dans des cas particuliers chez l'adulte.

7. Les formes particulières chez l'adulte

Dans certaines situations pathologiques ou liées au mode de vie, l'incidence de la dermatite séborrhéique augmente et l'intensité des signes cliniques également. Ces situations particulières se rencontrent chez les malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, au cours de syndromes neurologiques comme la maladie de Parkinson, ou de syndromes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques, et chez les malades souffrant de cancers des voies aérodigestives supérieures.

7.1. *Dermite séborrhéique et SIDA*

(Figure 4)



Figure 4 : dermatite séborrhéique au cours du sida (Quéreux, 2005)

La prévalence de la dermatite séborrhéique chez les sujets séropositifs pour le VIH est plus élevée que dans la population saine. Eisenstat, en 1984, a rapporté le premier ce phénomène chez 46% des patients étudiés atteints de SIDA et sous une forme de dermatite séborrhéique plus sévère que chez les sujets non infectés (Eisenstat, 1984).

Selon les auteurs, les chiffres vont de 32 à 42% chez les sujets séropositifs (Mathes, 1985 ; Wishner, 1987) et jusqu'à 83% chez les sujets ayant déclaré le SIDA (Mathes, 1985). Parmi les patients interrogés dans l'étude de Mathes et Douglass (étude sur 18 patients séropositifs et 30 sujets contrôles), aucun n'avait d'antécédent de dermatite séborrhéique quand ils étaient séro-négatifs.

La dermite séborrhéique est particulièrement étendue et sévère. Les lésions touchent les zones du visage habituellement impliquées avec une extension possible aux zones malaires et au front, en épargnant quelquefois le cuir chevelu. Elles sont très inflammatoires et papuleuses, recouvertes de squames très épaisses, prenant une apparence psoriasiforme. Les autres régions séborrhéiques et pileuses du corps sont fréquemment atteintes (pré sternale, périanale, pubienne, axillaire) et plus sévèrement que chez les sujets sains. Des formes généralisées à l'ensemble du corps existent, associées à des folliculites à *Malassezia* (Grosshans, 1990 ; Chamberlin, 1999).

La dermite séborrhéique est la plus fréquente des manifestations cutanées des patients infectés par le VIH, quel que soit le stade d'évolution (Chamberlin, 1999). D'ailleurs en 1985, la dermite séborrhéique était un des moyens les plus courants de découverte d'une séropositivité. Une recherche de l'infection VIH doit être envisagée devant un sujet atteint d'une dermite séborrhéique sévère, surtout s'il a des activités à risque (Rook, E., 1992). Les signes de dermite séborrhéique coïncident souvent avec le développement des symptômes du SIDA comme la perte de poids, la fièvre, la lymphadénopathie (Mathes, 1985).

La sévérité de la dermite séborrhéique est en général corrélée avec l'état clinique général et le déficit immunitaire. Elle s'améliore sous traitement antirétroviral mais rechute à l'arrêt.

La dermatose est particulière par **sa chronicité, son caractère récidivant et sa résistance assez fréquente aux traitements classiques.**

Certains auteurs doutent de la nature de cette dermatose et parlent de **dermite séborrhéique-like** car certains caractères la différencient de la dermite séborrhéique du sujet sain : elle touche les enfants avant la puberté, les sujets n'ont en général aucun antécédent de dermite séborrhéique, et elle possède une histologie particulière. Mais les caractères histologiques observés comme la nécrose kératinocytaire, un infiltrat du derme superficiel avec des plasmocytes et des polynucléaires neutrophiles, et les modifications de la jonction dermo-épidermique (obscurcissement par une exocytose lymphocytaire) semblent davantage provenir d'un processus lié au SIDA coexistant à une dermite séborrhéique (Janier, 1994 ; Schmutz, 1995). La dermite séborrhéique n'est pas mentionnée dans les autres déficits immunitaires de l'adulte, par exemple dans les déficits d'origine thérapeutique (Heid, 1995).

Elle a quelquefois tendance à s'atténuer ou à disparaître au cours de la phase terminale de la maladie ou lors d'effondrement du taux de lymphocytes CD4 ($<50/\text{mm}^3$) (Heid, 1985).

7.2. Dermite séborrhéique et système nerveux central

Une dermite séborrhéique sévère et étendue au niveau du visage survient chez certains sujets atteints de la **maladie de Parkinson** et lors de **syndromes extrapyramidaux* induits par les neuroleptiques** ; elle est volontiers associée à une hyperséborrhée. Elle s'améliore par le traitement antiparkinsonien (L-Dopa) sans qu'un traitement local soit nécessaire (Grosshans, 1990).

La **dépression** est également une situation dans laquelle un grand nombre de sujets ont une dermite séborrhéique (Bergbrant, 1995). Maietta (1990) a étudié la prévalence et la sévérité de la dermite séborrhéique chez des sujets atteints de maladies psychiatriques par rapport à des sujets contrôles admis en chirurgie. Les sujets dépressifs ont une prévalence de dermite séborrhéique significativement plus élevée que les autres patients psychiatriques et que les patients admis en chirurgie. Et cette différence n'a pas pu être attribuée à une classe de médicaments. D'ailleurs, par la suite, il a établi une relation étroite entre le nombre d'heures sombres par jour et par mois et la prévalence de patients venant en consultation pour une dermite séborrhéique (Maietta, 1990 ; 1991).

Des lésions unilatérales ont été observées dans la **syringomyélie*** et dans les **lésions trigéminées*** (Harms, 1985).

Une incidence élevée de dermite séborrhéique a été observée chez des patients ayant eu un **accident de la moelle épinière**, sans que l'on puisse déterminer si l'immobilisation nécessaire provoque la dermite séborrhéique par le manque de toilette imposé (Wilson, 1988) ou par l'augmentation du pool de sébum (Cowley, 1990).

7.3. Dermite séborrhéique et cancer des voies aérodigestives supérieures (CVADS)

Il existe une augmentation significative des cas de dermite séborrhéique chez les malades atteints d'un CVADS (sinus, larynx, plancher buccal, amygdale, pharynx, glotte, voile du palais...).

Un groupe de 50 patients atteints de CVADS traités ou en cours de traitement a été comparé à deux groupes témoins : un groupe de 50 patients éthyliques chroniques sans cancer (car les malades atteints d'un CVADS ont le plus souvent une intoxication alcoolo-tabagique) et un groupe de 50 patients atteints d'un cancer différent d'un CVADS : 22 cas de dermite séborrhéique sur 50 (44%) ont été retrouvés dans le premier groupe contre 2 sur 50 et 1 sur 50 dans les deux groupes témoins respectivement. Le plus souvent, la dermite séborrhéique évoluait depuis plusieurs mois et préexistait à la découverte du CVADS (Guillaume, 1991).

L'éthylisme, la situation de stress (intervention et hospitalisation), les médicaments n'ont pas permis d'expliquer cette fréquence plus élevée. Bien que la cause reste inconnue, les auteurs suspectent l'état immunitaire général ou local, peut-être aussi l'état nutritionnel (Clift, 1988).

7.4. Dermite séborrhéique et autres pathologies

Tager (1964) a observé des cas de dermite séborrhéique chez des sujets récemment confrontés à des **atteintes cardiaques aiguës** (infarctus du myocarde, insuffisance coronaire aiguë, insuffisance ventriculaire gauche aiguë). L'éruption est apparue généralement quelques jours après l'apparition des symptômes cardiaques aigus et touchait principalement le visage. La dermite durait 2 à 3 semaines. La majorité des patients n'avaient pas eu d'histoire précédente d'affection cutanée. Les auteurs ont suggéré que le principal facteur déclenchant était le **stress** dû à l'atteinte cardiaque (Tager, 1964). Depuis lors, aucune étude à notre connaissance n'a fait état de cette association.

8. Le diagnostic clinique et différentiel de la dermite séborrhéique

Le diagnostic clinique dans un cas classique est aisé ; il repose sur l'**érythème***, les **squames grasses** et le **prurit** dans les localisations électives. La biopsie cutanée montre une image de dermite spongiforme peu spécifique, avec présence en surface de levures PAS positives. Nous aborderons l'histologie en 2^{ème} partie. La culture mycologique ou bactériologique n'a pas d'indication pour le diagnostic, car elle montre des bactéries et des levures saprophytes (Nicolas, 1997).

Mais dans certains cas, le diagnostic peut être difficile, en partie à cause du manque de critères diagnostiques bien définis (Tennstedt, 2001).

Le diagnostic différentiel couvre une grande variété de situations.

- Le diagnostic différentiel avec le **psoriasis stéatoïde** est souvent difficile, voire impossible. Cette forme particulière de psoriasis est appelée aussi **sébopsoriasis**, ou **psoriasis des régions séborrhéiques** et prédomine au visage et au cuir chevelu. Il affecte aussi les régions séborrhéiques du tronc (épaules, zones médiathoraciques) (Nicolas, 1997). Comme la dermite séborrhéique, le sébopsoriasis peut se présenter sous forme de plaques érythémateuses, aux contours imprécis, recouvertes de petites squames (grasses, non adhérentes), atteignant les ailes du nez, les sillons naso-géniens, le bord interne des sourcils, les plis glabellaires et la lisière du cuir chevelu. Les joues ou les lèvres peuvent être atteintes si le patient porte la barbe ou la moustache. Ces lésions sont modérément prurigineuses. La distinction entre sébopsoriasis et dermite séborrhéique est plus aisée lorsque les lésions plus

typiques de psoriasis existent : plaques bien délimitées, recouvertes de squames blanches adhérentes. Le sébopsoriasis est assez fréquent au niveau du cuir chevelu et peut simuler une dermite séborrhéique : il peut se manifester sous forme de pellicules fines, les squames deviennent souvent plus épaisses, et le cuir chevelu est rouge, surtout au niveau de la lisière (couronne séborrhéique) et la région rétroauriculaire, et peut prendre l'aspect d'un casque séborrhéique (fausse teigne amiantacée). Le prurit est fréquent lors des poussées.

Le sébopsoriasis est donc difficile à distinguer sur le plan clinique, mais aussi sur le plan histologique et physiopathologique de la dermite séborrhéique. Il est vraisemblable qu'il existe des formes de passage entre ces deux entités très voisines, dont le traitement est d'ailleurs similaire. Un phénomène de Köbner* pourrait coexister dans la physiopathologie de la dermite séborrhéique (Lober, 1982 ; Elewski, 1990 ; Nicolas, 1997 ; Paul, 1997).

Le diagnostic en faveur d'un psoriasis est réalisable devant une dermite desquamative du cuir chevelu ou des régions séborrhéiques, lorsque des lésions psoriasiques apparaissent à distance, dans des localisations classiques : coudes, genoux, ongles, régions palmo-plantaires, lombosacrées, ou lorsqu'il existe une histoire familiale de psoriasis, et à l'aide d'un examen anatomopathologique (Grosshans, 1990).

- La dermite séborrhéique peut aussi faire évoquer la dermite atopique (DA) (ou eczéma atopique*) de l'adulte dans sa forme clinique prédominant à la tête et au cou, appelée **dermite atopique de la tête et du cou, prurigo atopique séborrhéique** ou **head and neck (atopic) dermatitis (HND)**. Le signe principal est le prurit, et des lésions eczématisées croûteuses siègent au niveau du cuir chevelu, de la face, du cou et du haut du tronc. Cette affection prédomine chez la femme et survient souvent chez des sujets ayant un terrain atopique avec une atteinte bronchique ou ORL (Grosshans, 1990 ; Schmutz, 1995). Elle s'aggrave en saison froide et le prurit est exacerbé, lors d'expositions à la chaleur et au soleil, par la transpiration, et par le stress émotionnel (Perrot, 1999).

La survenue de la dermite atopique dans ces localisations suspecte le rôle des levures *Malassezia* dans le déclenchement des poussées. Mais les résultats des études sont contradictoires.

Certaines études rapportent une densité élevée de *Malassezia* dans les lésions, un prick test positif et des IgE antityrosporiques à une fréquence plus importante chez les sujets atteints, par rapport aux sujets atteints d'autres formes de DA. De plus, le traitement oral par kétoconazole améliore significativement les lésions (in Grosshans, 1990 ; Faergeman, 1997).

L'étude de C. Cholez, récente (2004) et complète, porte sur des patients atteints de HND, de DA généralisée et des sujets indemnes et précise le rôle de *Malassezia* dans la HND au moyen de prélèvements mycologiques, de tests

allergologiques et d'un traitement antifongique actif sur *Malassezia*. Elle recherche l'existence de réactions croisées avec d'autres levures. Les auteurs n'ont pas relevé de corrélation entre la présence de *Malassezia* et l'efficacité thérapeutique (ciclopiroxolamine à 1%) dans la HND. Le prick test et le RAST IgE spécifique de *Malassezia* n'ont donné aucune différence entre la HND et la DA, mais les réponses aux deux tests étaient en faveur des deux populations malades (HND et DA généralisé) par rapport aux témoins, reflétant une hypersensibilité immédiate. Une réactivité croisée est rapportée entre les 3 levures testées (prick tests et RAST IgE). C'est pourquoi les auteurs préconisent un traitement adapté, fonction des résultats aux tests allergologiques, pouvant comprendre un traitement *per os* au kétoconazole (actif sur *Malassezia* et *Candida albicans*), un régime d'éviction de la levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*), ou d'autres allergènes (arachide).

- La **rosacée** est une dermatose du visage avec des lésions érythémateuses et papulo-pustuleuses ; elle atteint préférentiellement les pommettes et le nez. Certaines formes de rosacée associent des lésions de dermite séborrhéique qui viennent aggraver les lésions de la rosacée. On parle alors de **dermite mixte de la face**. L'isotrétinoïne agit favorablement sur ce type de dermite (Heid, 1985 ; Grosshans, 1990).

- Le **pityriasis amiantacé** ou **fausse teigne amiantacée** est une dermite secondaire à une infection streptococcique, un psoriasis ou un lichen du cuir chevelu ; elle touche plus spécialement les enfants et les adultes jeunes et elle est caractérisée par un enduit grisâtre formé de squames épaisses et denses, blanchâtres avec des reflets brillants comme l'amiante, très adhérentes, qui remontent le long de la tige pileuse et engluent les cheveux collés les uns aux autres. Elle peut envahir une grande partie du cuir chevelu et se compliquer d'eczéma. Elle s'associe fréquemment à un intertrigo rétroauriculaire (Jeanmougin, 1985 ; Zviak, 1988 ; Tennstedt, 2001).

- Une **carence en zinc ou en acide gras essentiels** peut se produire chez des sujets atteints d'intoxication alcoolique sévère ou soumis à une nutrition parentérale prolongée. Les lésions initiales peuvent toucher le visage ; elles s'accompagnent souvent d'une glossite ou d'eczéma craquelé fissuraire sur les faces d'extension des membres. Le diagnostic peut être affirmé par les dosages du zinc érythrocytaire ou plasmatique, les dosages des acides gras essentiels et par la réponse thérapeutique rapide après administration de zinc ou de topiques enrichis en acides gras essentiels (Heid, 1985).

- Une **dermatite de contact** peut simuler un état pelliculaire, avec signes cliniques très variables, qui vont d'un simple prurit, à une desquamation accentuée, jusqu'à un état pityriasiforme qui déborde du cuir chevelu et

s'étend sur les oreilles, le front, la nuque et s'associe à une alopécie diffuse. Elle peut être une simple dermite d'irritation (ex. surfactifs anioniques, acide thioglycolique, lanoline, propylèneglycol...) ou une dermite de contact vraie, avec un allergène en cause. Dans ce cas, des tests épicutanés sont utilisés pour mettre en évidence le produit en cause (produits de coloration comme le paraphénylènediamine, de décoloration comme le persulfate de sodium). Le minoxidil, de plus en plus utilisé, est un irritant primaire mais peut également être un allergène (Tennstedt, 2001).

- La **trichotillomanie** (tic d'arrachage) laisse apparaître des plaques alopéciques à contours irréguliers avec des cheveux cassés à différentes longueurs, quelquefois accompagnés d'une desquamation postinflammatoire.

- Le pityriasis et la dermite séborrhéique sont rares et très modérés **chez l'enfant** avant la puberté, c'est pourquoi des lésions nettement squameuses du cuir chevelu doivent faire envisager d'autres possibilités :

Devant une desquamation persistante même peu caractéristique, les signes du **psoriasis** doivent être recherchés, surtout s'il existe des antécédents familiaux. Des lésions squameuses du cuir chevelu doivent aussi faire penser à l'**ichtyose***, ou à la **dermite atopique** dans laquelle l'atteinte du cuir chevelu est rarement isolée (Heid, 1985 ; Zviak, 1988 ; Rook, 1992 ; Baran, 1994).

Les **teignes** du cuir chevelu, **microsporique ou favique**, se présentent sous forme de plaques alopéciques où le cuir chevelu est recouvert de fines squames ternes. Le diagnostic est posé après examen en lumière de Wood et prélèvements mycologiques.

Les pellicules ne doivent pas être confondues avec les **lentes de la pédiculose**. Ces formations ovoïdes gris-blanchâtres sont appendues latéralement à la base des cheveux auxquels elles adhèrent. Elles se localisent principalement aux régions pariétales, au-dessus des oreilles. Lorsqu'elles sont anciennes, vidées et desséchées, elles sont plus claires mais adhèrent encore aux cheveux. Le prurit est habituellement associé à la pédiculose, il peut s'étendre à la partie supérieure du dos (Jeanmougin, 1985 ; Zviak, 1988).

Dans la plupart des cas, le diagnostic de la dermite séborrhéique peut se faire sur les éléments cliniques. Lorsque la clinique et les caractères évolutifs sont évidents, l'anatomopathologie des lésions n'est pas nécessaire. Par contre, les caractéristiques histologiques apportent de plus amples éléments dans les cas où le diagnostic différentiel pose problème. Elles sont abordées dans cette 2^{ème} partie.

Avant cela, il nous a semblé intéressant de faire le point sur les méthodes utilisées pour évaluer la sévérité clinique. Il n'y a pas de méthode consensuelle. Et ce sont les essais cliniques qui nous renseignent dans ce domaine. Par

ailleurs, l'étude par les mesures objectives des anomalies épidermiques dans la dermite séborrhéique est une approche de l'histopathologie de cette affection.

C. EVALUATION CLINIQUE ET TECHNIQUES DE MESURE OBJECTIVES

Le but de cette partie est d'exposer les différentes méthodes utilisées pour évaluer la sévérité des signes cliniques.

Cette évaluation au cours de la DS et des pellicules, et c'est le cas d'autres affections multifactorielles, est soumise aux fluctuations dues à l'évolution de la maladie avec des poussées et des rémissions spontanées, ainsi qu'aux facteurs environnementaux comme le climat.

1. Évaluation clinique des états pelliculaires et de la dermite séborrhéique

Les méthodes d'estimation clinique précisent peu souvent le moment opportun après un shampoing pour effectuer l'estimation ni le choix du délai entre deux shampoings. Est-il arbitraire ? A-t-il fait l'objet de tests comparatifs ? Est-il fonction de la sévérité de l'état pelliculaire ?

1.1. *Quand doit-on réaliser l'évaluation ?*

(Mac Ginley, 1969 ; Plewig, 1969 ; Kligman, 1974 ; Saint Léger, 1988, 2005)

Un lavage des cheveux enlève une grande partie des squames, de sorte que l'évaluation de la desquamation ne peut se faire après le shampoing, sans risquer d'en sous-estimer l'intensité. C'est pourquoi il est important pour la réaliser de connaître le **délai écoulé depuis le dernier shampoing**.

Les travaux de Kligman (1974) sur la cinétique de production des squames, et ceux de Saint Léger (1988) rendent compte du fait que :

- le temps nécessaire à la reconstitution des squames après un shampoing doux (non médical), pour retrouver le niveau de sévérité de prélavage, doit être déterminé : « *restoration time* ». Il permet de connaître la fréquence optimale des shampoings. En effet, des shampoings trop fréquents risquent de masquer un état pelliculaire, ou d'attribuer à un shampoing doux une efficacité antipelliculaire qu'il n'a pas.

- des mesures deux jours après un shampoing sont suffisamment discriminantes pour des estimations en routine de l'efficacité des

antipelliculaires, la courbe de reconstitution des squames étant déjà en plateau à ce moment -là (figure 5).

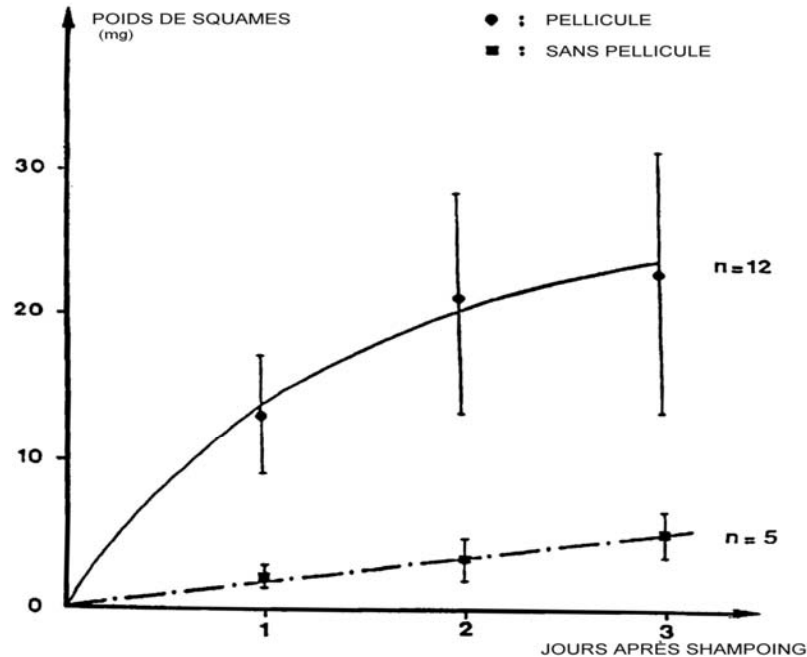


Figure 5 : évolution du poids des squames en fonction du temps après un shampoing (d'après Saint Léger, 1988)

Dans les études d'efficacité de shampoings antipelliculaires, le **délai entre l'évaluation et le dernier shampoing** varie de 2 à 5 jours (Alexander, 67 ; Futterer, 81 ; Rapaport, 81 ; Imokawa, 82 ; Marks, 1985 ; Go, 92). La raison de ce choix n'est en général pas précisée.

Pour optimiser l'estimation clinique, Saint Léger (2005) indique d'autres **règles à suivre dans le protocole** :

- former un technicien à une détermination soigneuse du score de sévérité
- prévoir une période préclinique de deux semaines, pendant laquelle les sujets testés utilisent un shampoing doux de composition connue, qui leur est fourni. Cela permet d'apprécier au plus juste l'état pelliculaire des sujets, avec la certitude qu'ils n'utilisent aucun autre traitement.
- recueillir l'auto-évaluation des sujets testés par un questionnaire (démangeaison, tolérance, stress, médicaments...);
- examiner l'ensemble du cuir chevelu ; d'après Saint Léger, les méthodes sur des demi-têtes (une personne est son propre témoin) sont imprécises pour des raisons de diffusion croisée des produits d'un côté à l'autre.

Quant à E. Futterer (1981), il a montré l'utilité des études d'efficacité de produits antipelliculaires par la méthode des demi-têtes ; elles donnent des résultats en accord avec ceux des études utilisant des sujets tests et sujets placebo, et elles ont l'avantage d'utiliser moins de sujets et d'éviter les variations dues aux facteurs individuels et environnementaux (stress, climat).

Mais il reconnaît que ce doit être des techniciens entraînés à cette pratique qui doivent l'appliquer (Futterer, 1981).

Il est intéressant de connaître **en quelle saison l'étude a été conduite**. Parmi les études cliniques relevées (**tableau XI p.86**), quatre seulement (dont trois études dépendent des laboratoires Pierre Fabre) précisent à quelle période les personnes étaient examinées (Dupuy, 2001 ; Chosidow, 2003 ; Shuster, 2005 ; Lorette, 2006). Les conclusions d'une étude récente de Weiss, concernant l'impact de la saison sur la conduite des études cliniques dans la dermite séborrhéique, renseignent que :

- en automne (15 août – 14 nov), il est plus facile de montrer qu'un traitement est efficace, car la pathologie s'améliore. La différence entre traitement et placebo est plus facile, l'étude nécessite moins de sujets ;
- en hiver (15 nov – 14 fév), il est plus difficile de montrer qu'une thérapie est efficace, car la pathologie est plus sévère. En conséquence, il faut plus de sujets pour montrer une efficacité (Weiss, 2008).

Les protocoles d'évaluation sont aussi différents dans la fréquence de détermination de la sévérité, dans la fréquence d'administration des traitements, que dans la méthode utilisée pour déterminer la sévérité.

1.2. Évaluation de la sévérité clinique

Les méthodes d'estimation clinique varient de l'estimation globale aux échelles graduées plus ou moins larges, et aux scores associant l'intensité de différents symptômes à différents sites.

Les méthodes rencontrées servent souvent :

- à **apprécier l'efficacité d'un traitement** antipelliculaire ou antifongique dans la dermite séborrhéique du visage, du corps ou du cuir chevelu,
- à **rechercher l'incidence de la dermite séborrhéique dans certaines populations** (SIDA) (Mathes, 1985),
- à **étudier les facteurs étiologiques de la dermite séborrhéique**, en comparant les données cliniques à d'autres données (mycologiques, lipométriques (Reymond, 1989), histopathologiques, dynamiques (Plewig, Kligman, 1969)).

1.2.1. *Les échelles simples*

Les **échelles simples** sont les méthodes d'estimation clinique les plus fréquemment rencontrées. Elles évaluent la sévérité clinique par un score situé entre un minimum et un maximum, soit d'un point de vue global des signes cliniques, soit en attribuant un score à chaque symptôme clinique (desquamation, érythème, prurit), ou à chaque site (visage, cuir chevelu, dos...). Elles sont pratiquées par des examinateurs expérimentés (médecins chercheurs ou dermatologues), ou par les patients eux-mêmes.

Nombreuses sont les études qui utilisent une **échelle courte de quatre ou cinq scores** pour déterminer la sévérité de l'état pelliculaire (Futterer, 1981 ; Imokawa, 1982 ; Go, 1992) ou de la dermite séborrhéique (Mathes, 1985 ; Green, 1987 ; Carr, 1987 ; Cowley, 1990). Elles sont établies de la façon suivante :

- 0 : pas de desquamation, ou pas de dermite séborrhéique
- 1 : état léger
- 2 : état modéré
- 3 : état sévère.

Celles d'entre elles qui étudient plusieurs symptômes parallèlement attribuent un score à chacun d'entre eux. Elles concernent :

- constamment, la desquamation, le prurit (Imokawa, 1992 ; Go, 1992),
- l'érythème (Mathes, 1985 ; Efalith, 1992 ; Segal, 1992 ; Peter, 1995),
- l'aspect gras des lésions (Efalith, 1992 ; Dreno, 2002),
- la présence de papules (Mathes, 1995),
- l'impression globale de l'impact du traitement sur l'évolution des lésions, ex. : excellent, bon, modéré, pauvre (Segal, 1992 ; Efalith, 1992 ; Peter, 1995).

Ou elles tiennent compte des sites de lésion et attribuent un score par site (Skinner, 1985 ; Green, 1987 ; Cowley, 1990). Les sites les plus fréquemment évalués sont le visage (lisière des cheveux, sourcils, plis naso-labiaux, canal auriculaire, plis rétro-auriculaires), le cuir chevelu, le dos et la poitrine.

1.2.2. *L'échelle de Kligman*

(Kligman 1974 ; Mac Ginley 1975 ; Kligman, 1976 ; Leyden, 1976 ; Leyden 1979 ; Saint Léger, 1988)

Des échelles plus longues sont quelquefois utilisées.

L'équipe de Kligman a développé une **échelle qui va de 0 à 10**. Le score clinique global est déterminé deux à quatre jours après le dernier shampoing, en grattant le cuir chevelu avec un abaisse-langue en bois en de multiples points, les squames libres dans les cheveux sont ignorées. Selon la quantité de squames détachées, les scores sont :

- 0 – 1 : desquamation très faible
- 2 – 3 : desquamation légère
- 4 – 5 : desquamation modérée
- 6 – 7 : desquamation sévère
- 8 – 10 : desquamation très sévère.

Les auteurs précisent qu'un score 0 – 1 n'est jamais observé avant un traitement, mais qu'il peut être atteint après un traitement très efficace, et qu'un score 9 – 10 n'est jamais attribué au départ (par exemple, quand des sujets avec des pellicules sévères ne se lavent pas les cheveux pendant deux semaines, la desquamation devient spectaculaire (8 à 10). Ils ajoutent qu'en dessous de 4, le score est incertain (pas de problème de pellicules), et un expert ne peut apprécier avec précision un niveau 0 à 3.

Nous pouvons nous demander pourquoi cette échelle est si étendue, étant donné que les 4 premiers scores sont indiscernables entre eux.

L'équipe de Kligman se sert de cette échelle :

- pour estimer l'efficacité des formulations antipelliculaires,
- pour étudier la corrélation entre la méthode d'estimation clinique et les techniques de recueil quantitatif, que nous verrons plus loin ;
- pour déterminer l'incidence de l'état pelliculaire selon la sévérité dans la population.

Malgré la complexité de cette échelle d'évaluation clinique, et du fait du manque de données sur l'incidence de l'état pelliculaire dans la littérature, nous avons présenté dans la partie clinique les résultats de l'équipe de Kligman.

Rapaport (1981), dans une étude comparative entre quatre shampoings traitants, utilise une échelle qui va **de 0 à 20** : une pour les pellicules adhérentes et une autre pour les pellicules sèches.

1.2.3. Les échelles visuelles analogues

Les échelles visuelles vont de « aucun » à « plus que jamais ». Elles sont rencontrées dans les études de traitement et sont utilisées dans les questionnaires des patients pour faire leur auto-évaluation sur un ou plusieurs symptômes, afin de compléter les observations des médecins. L'avis demandé concerne souvent le prurit, les propriétés cosmétiques du traitement ou l'efficacité du traitement (Carr, 1987 ; Green, 1987 ; Cowley, 1990 ; Efalith, 1992; Dreno, 2002; Ratnavel, 2007).

1.2.4. Les indices composés

(tableau I)

Enfin des **indices composés**, par opposition aux indices d'échelle simple, sont établis par la sommation de différents indices simples ; ils sont utilisés pour déterminer un indice de sévérité en tenant compte de l'intensité des symptômes et de l'étendue des lésions.

Tableau I : exemple d'études utilisant des indices composés

Études	Indice	Transformation	Remarque
Marks, 1985 (126) ; Futterer, 1981 (72)	dans chacun des 4 cadrans du cuir chevelu : étendue affectée (0 à 4), sévérité (1 à 5)	score maxi pour un côté = 40	étude sur demi-têtes, chaque individu est le test et son témoin
Faergemann, 1986 (63)	4 cadrans : étendue affectée (1 à 5), sévérité (0 à 3)	score maxi pour un individu = 60	
Skinner, 1985 (202)	dans chacun des 8 sites étudiés et pour chacun des 4 signes cliniques : intensité de 0 à 3	score maxi pour un individu = 96	le score du patient est la somme des scores d'intensité pour chaque signe de chaque site
Reymond, 1989 (175)	5 sites, 2 signes (érythème, desquamation), sévérité (0 à 3)	indice global maxi = 30	
Harding, 2002 (92)	4 cadrans, score de sévérité de 0 à 5 par dixième de cadran	indice maxi = 200	inclusion si score > 32
Dupuy, 2001 (54) ; Chosidow, 2003 (30)	2 paramètres (érythème, desquamation), notés de 0 à 3	indice maxi = 6	Recherche Pierre Fabre Institut, inclusion si score ≥ 3 , avec érythème < 2
Schwartz, 2009 (195)	8 cadrans, échelle de sévérité de 0 à 10	indice maxi = 80	inclusion si asfs ≥ 10 (adherent scalp flaking scores)

En conclusion, la méthode d'évaluation clinique des études est propre à chacune, avec le choix des critères étudiés et de leur fréquence. Néanmoins de nombreuses études ont l'avantage d'utiliser des méthodes d'évaluation clinique simples et complètes (échelles simples, symptômes multiples). Le fait de combiner les scores entre eux diminue la précision de l'interprétation de l'efficacité du produit testé (activité sur l'un ou l'autre signe clinique).

L'évaluation clinique suffit à tester les produits antipelliculaires, mais pour une approche approfondie de leur mode d'action, des méthodes plus techniques d'exploration de la desquamation ou du renouvellement de l'épiderme ont été utilisées.

2. Techniques objectives d'évaluation de la sévérité des pellicules et de la dermite séborrhéique

(Pruniéras, 1990 ; Saint Léger, 2005)

Elles consistent à prélever sur une aire donnée ou sur l'ensemble du cuir chevelu les cornéocytes du stratum disjunctum et à déterminer ensuite la quantité et la qualité du matériel récupéré. Quelques unes de ces techniques servent aussi à prélever les micro-organismes présents à la surface cutanée et à en apprécier la composition.

2.1. *Le recueil des squames*

Les squames sont produites de manière quantitativement plus importante dans la dermite séborrhéique et sont visibles (supérieures à 300 μm), alors que les cellules (cornéocytes) sont petites de l'ordre de 30 à 40 μm . Les méthodes pour les recueillir sont nombreuses.

Recueil par brossage : (Laden, 1965 ; Finkelstein, 1968)

Cette technique est proposée par Finkelstein et Laden (1968). Le sujet doit se brosser 150 fois le cuir chevelu d'arrière en avant, et les squames sont recueillies au dessus d'une feuille en aluminium, puis pesées.

Cette technique ultérieurement n'est pas apparue satisfaisante, car la quantité de squames dépend de la pression exercée par la brosse, et même les cellules isolées sont recueillies, ainsi que les débris de l'environnement (poussière...).

Recueil par aspiration : (Vanderwyk, 1967 ; Roia, 1969)

L'équipe de Vanderwyk, dans les années 60, utilise un appareil pour la collecte des squames du cuir chevelu (Oster Air Vac ®) en vue de réaliser une étude quantitative (pesée) et microbiologique des échantillons.

Il s'agit d'un appareil d'aspiration composé d'une tête en plastique jetable et stérilisable par moyen chimique et de papiers-filtres jetables. Ces filtres sont autoclavés pendant deux jours de manière à être suffisamment secs et à atteindre un poids constant. L'appareil d'aspiration est passé sur le cuir chevelu par chaque sujet pendant deux minutes, les squames sont alors arrêtées par le filtre sur lequel elles s'accumulent. Un échantillon uniforme de squames est obtenu en faisant plusieurs passages sur le cuir chevelu de gauche à droite des tempes et du front vers la nuque, le passage final effleurant le haut de l'oreille. Les filtres sont placés à l'autoclave puis pesés.

Recueil par frottement avec un palet : (McGinley, 1969; Plewig 1969; Kligman, 1974; Mc Ginley 1975 ; Marks 1977)

La méthode par palet a été développée par Mc Ginley (1969) pour déterminer la desquamation du stratum corneum, en modifiant la **technique de Williamson et Kligman** (1965) destinée à quantifier la microflore cutanée.

- On applique sur la peau un cylindre de verre ou de plexiglass dans lequel on verse 1 ml d'une solution de Triton X 100 à 0,1% dans un tampon phosphate 0,075M, pH 7,9.

- La surface est alors gommée légèrement dans des conditions standard, pendant 30 s à 2 mn, avec un petit disque de Teflon (de 3,8 cm²) ou tout autre matériau peu abrasif (par ex. disque en Perspex®, résine acrylique de 2cm² utilisée par Marks en 1977).

- Ce disque est relié à un petit moteur dont le poids seul détermine la pression sur la peau. La rotation se fait à une vitesse constante.

- Le liquide est ensuite prélevé et le gommage effectué une deuxième fois.

- Les deux suspensions sont réunies.

Cette technique permet de mettre en suspension dans la solution de Triton les cornéocytes du stratum disjunctum.

Collecte lors d'un shampoing : (Saint Léger, 1988 ; Saint Léger, 2005)

Les squames sont récoltées deux jours après un shampoing, quand leur production atteint un plateau (**figure 5 p.26**).

- Pour procéder à ce prélèvement, Saint Léger utilise une procédure standardisée de lavage du cuir chevelu avec une solution aqueuse à 6,25 % de lauryl sulfate de sodium.

- Les squames en suspension sont tout d'abord filtrées à travers deux filtres successifs en nylon avec des pores de 200 µm pour retenir les grosses squames et les cheveux, puis de 100 µm arrêtant les petites squames. Quelquefois seul le filtre de 100 µm est utilisé.

- Le filtrat contient les cellules isolées qui peuvent être retenues sélectivement à travers un filtre Millipore de 8 µm, puis colorées et comptées.

- Les petites et grosses squames sont séchées à l'étuve. Les cheveux sont enlevés à l'aide d'une pince à épiler. Les squames sont utilisées pour analyses ultérieures (pesée, imagerie, dislocation etc).

D-Squame® : (Arrese, 1996 ; Piérard-Franchimont, 1999b)

Recueil des squames à l'aide d'un disque recouvert d'adhésif (Cuderm®) sous pression standardisée (110 g/cm²) sur le cuir chevelu.

D-Squame est coloré pendant 1 min avec une solution standard de fuchsine basique et de bleu de toluidine. Et ce matériel est utilisé pour la squamométrie qui consiste en une mesure colorimétrique (Chroma-C®) des squames, mise au point par l'équipe de Liège (Piérard-Franchimont et coll.). Il est aussi utilisé pour une mesure semi-quantitative de la quantité de levures présentes dans les pellicules.

2.2. Les méthodes d'étude de la desquamation et les résultats

Les squames recueillies sont destinées à différentes techniques d'investigation (quantitative et qualitative).

La pesée : (Vanderwyk, 1967 ; Saint Léger, 1988)

- Les squames recueillies par la méthode de Roia et Vanderwyk (1969) sont pesées. Les auteurs ont trouvé une corrélation entre le poids des squames et la sévérité clinique de la DS. Mais cette méthode d'aspiration donne des résultats inconstants, en raison de la variabilité de la quantité des squames enlevées (influence de l'hygrométrie, variabilité inter et intra-individuelle), et peu reproductibles.

- Les squames recueillies par la méthode de shampoing de Saint Léger (1988) sont pesées. Il a obtenu une bonne corrélation entre le poids des squames et la sévérité clinique (figure 6).

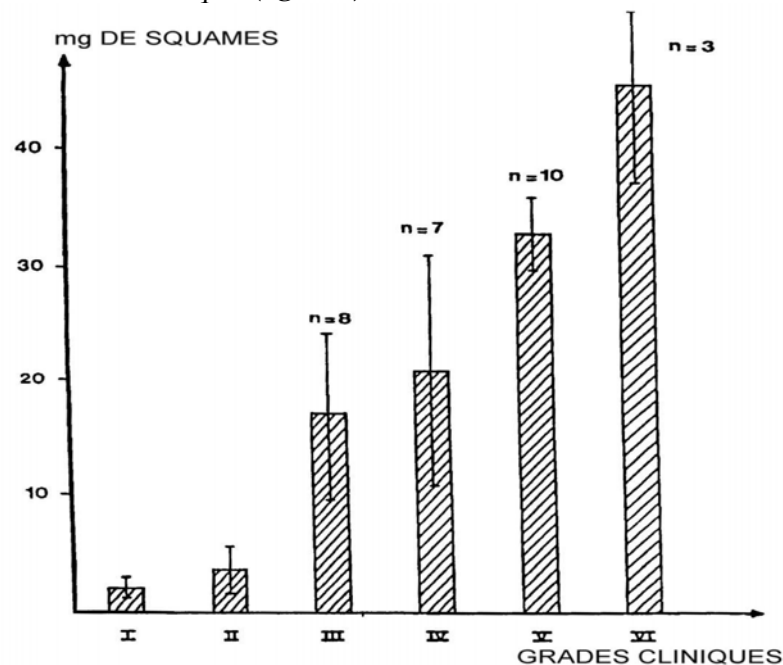


Figure 6 : corrélation entre les grades cliniques et le poids des squames obtenue par la méthode de recueil de Saint Léger (d'après Saint Léger, 1988)

Le comptage cornéocytaire :

Les cornéocytes sont colorés à la rhodamine, au bleu de méthylène ou par un mélange à parts égales de crystal violet et de fuchsine basique : une goutte de la solution de colorant est ajoutée à 1ml de la suspension de cornéocytes qu'on agite mécaniquement. Un aliquot est ensuite prélevé et examiné sous microscope dans un **hémocytomètre** (Mac Ginley 1975 ; Marks 1977 ; Saint Léger 1988).

On peut ainsi déterminer le nombre de cellules et apprécier leur morphologie (l'aspect du contour cellulaire, la présence de cellules nucléées et de fantômes de noyaux).

- Les chiffres moyens obtenus par la méthode de Mac Ginley (1975) sont de 4 à 500000 cellules/cm² chez les sujets sains et 7 à 800000 cellules/cm² pour l'état pelliculaire.

- L'hémocytomètre de Neubauer (Marks, 1977) : quatre comptages séparés des cornéocytes isolés non colorés sont effectués, ainsi que ceux des amas. Le compte final est exprimé par le nombre moyen de cellules/cm² de surface de peau.

- Par la méthode de recueil de frottement par palet de Mac Ginley, Leyden (1979) a trouvé que les grades cliniques et les numérations de cellules sont proportionnels, mais avec une faible corrélation (Leyden, 1979). Cette méthode de comptage n'a pas donné de bons résultats car les cellules des aggrégats ne peuvent pas être précisément estimées.

- C'est pourquoi Saint Léger (1988) ne compte que des cellules isolées obtenues directement sur le filtre Millipore, ou après désagrégation des squames au moyen d'un ultrasonicateur. Les sujets atteints de pellicules produisent deux fois plus de cellules cornéées isolées (obtenues sur filtre Millipore) que chez les sujets sains (**tableau III p.65**). Et il est important de ne pas en tenir compte dans les études sur les pellicules (donc de les séparer des squames), car elles ont un faible index parakératosique : ce sont des cellules invisibles, anucléées, mais nombreuses, et leur présence peut fausser les résultats quantitatifs. L'accroissement de la production de ces cellules entre les sujets témoins et les sujets atteints témoigne néanmoins d'un phénomène hyperprolifératif.

- L'indice d'inflammation ou **index parakératosique** est déterminé par comptage, en estimant le pourcentage de cellules nucléées (cellules parakératosiques) : une quantité déterminée de squames séchées à l'étuve est mise en suspension dans un tampon Triton phosphate, puis soumise à un ultrasonicateur, pour obtenir une suspension de cellules isolées. La suspension est centrifugée et le sédiment est mis en suspension et coloré (Giemsa). Un frottis de cette suspension est étalé sur lame de verre, et au moins 500 cellules sont comptées. Parmi celles-ci, la proportion de cellules nucléées est déterminée. En rapportant ce pourcentage au poids de squames, on obtient l'index parakératosique, poids en mg de cellules nucléées produit par un cuir chevelu en deux jours.

L'analyse par lumière infra-rouge et photodétecteur :

L'équipe de Yoshie utilise une lumière infra-rouge et un photodétecteur pour scanner la taille des pellicules lorsqu'elles sont aspirées à travers un cylindre. La chute du voltage est fonction du volume de chaque écaille ; le nombre et la

taille de chacune ont été calculés grâce à un logiciel par une formule (in Saint Léger, 1988).

L'analyse d'image par ordinateur est appliquée à la méthode D-Squame ® de Piérard-Franchimont et coll, elle permet de déterminer l'étendue de l'exsudat du sérum (exprimée en pourcentage de la surface). Le nombre de cellules parakératosiques et de lymphocytes par mm² de stratum corneum peut être aussi calculé. La variation de ces paramètres au cours d'études comparatives permet de préciser et de confirmer l'activité de produits dans le traitement de la dermite séborrhéique, en supplément de l'estimation clinique (Piérard-Franchimont, 1999b).

2.3. L'analyse de la microflore

La méthode de Williamson et Kligman (1965) décrite dans les techniques de recueil permet de recueillir 85% des micro-organismes lors du 1^{er} frottement et 97 à 98% avec 2 frottements. Elle aboutit à une méthode de routine, utilisée par ailleurs par de nombreux auteurs (Mac Ginley, 1975 ; Faergemann, 1983b ; Leeming, 1989).

A partir de la suspension obtenue par la méthode décrite, des aliquots et des dilutions dans des milieux spécifiques sont utilisés pour des sélections et des comptages des différents micro-organismes de la flore du cuir chevelu et des autres parties du corps.

Les quantités exprimées en valeur absolue sont variables d'une étude à l'autre, car il existe une variabilité inter-individuelle et intra-individuelle de la densité de la microflore. Par contre, les taux de portage et la proportion relative entre les constituants de la flore résidente sont intéressants à étudier.

L'écouvillonnage représente une méthode de prélèvement simple et non invasive sur tout type de surface. Elle apporte des résultats indicatifs des taux de portage des micro-organismes (Leeming, 1989).

Le prélèvement au ruban adhésif :

Après le prélèvement au moyen d'une bande de « Scotch », on cultive directement les bactéries à partir du ruban sur un milieu adéquat.

Quelle que soit la zone, 95% des microorganismes sont enlevés après 4 strips. Les bactéries sont présentes dans les couches cornées les plus externes (Williamson, 1965).

L'examen mycologique est réalisé par prélèvement direct, à l'aide de deux scotch-tests cutanés, colorés au noir de chlorazole et au fluorochrome. L'observation de levures par cet examen autorise la mise en culture sur milieu de Dixon et sur milieu de Sabouraud ordinaire, 7 jours à 27°C (Cholez, 2004).

Le curetage au scalpel :

Roberts (1969), Heng (1994) et Reymond (1989) ont utilisé cette technique pour déterminer la variation de la densité de *Malassezia* au cours de la dermatite séborrhéique, et la relation avec d'autres paramètres (taux de sébum, sévérité des lésions). Les résultats donnent une bonne indication de la présence de la levure (Roberts, 1969a et b ; Reymond, 1989 ; Heng, 1994).

Quelques résultats :

- Roberts (1969) a étudié la prévalence de *Pityrosporum* sur différentes régions du corps chez le sujet sain en prélevant par grattage au scalpel, puis en procédant à l'examen direct ou à la mise en culture dans un milieu à l'extrait de malt 3%, antibiotiques et huile d'olive. *Pityrosporum ovale* est présent chez 97% des sujets au niveau du cuir chevelu, chez 92% au niveau de la poitrine et chez 80% au niveau du dos. *Pityrosporum orbiculare* chez 74%, 92% et 100% dans les 3 sites respectifs (Roberts 1969a et b).

- Mac Ginley (1975) confirme ces données. Il retrouve par examen direct *Pityrosporum ovale* chez tous les sujets, que ce soit sur cuir chevelu normal, atteint de pellicules ou de DS, et *Pityrosporum orbiculare* chez 77 à 81% des sujets de cette étude (Mac Ginley, 1975).

- Enfin, Leeming , Notman et Holland, en 1989, dans leur étude sur la distribution et l'écologie de *Malassezia* sur la peau, ont établi sa prévalence en fonction des sites cutanés (technique de Williamson et Kligman sur les surfaces planes exemptes de follicules terminaux, et écouvillonnage sur les autres):

- | | |
|--|--|
| – Haut du dos : 100% | – Avant-bras (face dorsale) : 44% |
| – Cuir chevelu : 100% | – Paumes des mains : 56% |
| – Front : 88% | – Plantes des pieds : 44% |
| – Joue : 94% | – Haut de la cuisse (face antérieure) : 100% |
| – Oreille (conduit auditif externe) : 100% | |

Les comptes moyens du nombre de levures par unité de surface sont en rapport avec les prévalences ; ils sont plus élevés dans les régions du haut du tronc et de la tête, et plus bas dans la partie distale des membres.

Ces méthodes d'analyse de la couche cornée et de la microflore qu'elle héberge enrichissent les connaissances sur la pathologie, et complètent l'estimation clinique. Elles fournissent des renseignements utiles pour la sélection d'ingrédients actifs et l'estimation de leur efficacité.

DEUXIEME PARTIE – HISTOLOGIE DE LA DERMITE SEBORRHEIQUE ET DES PELLICULES

Les descriptions histologiques du cuir chevelu atteint par les pellicules et la dermite séborrhéique ont été très bien documentées par Sabouraud (1904), Pinkus et Mehregan (1966), et Ackerman et Kligman (1969). Ils ont tous décrit la même image : l'épiderme du cuir chevelu atteint de pellicules montre des signes d'hyperkératose et de parakératose, avec des « capillaires gicleurs » sous-jacents. Même si elle n'est pas évidente cliniquement, la réaction inflammatoire sous-épidermique est observée (Sabouraud, 1904 ; Pinkus, 1966 ; Ackerman, 1969).

Pour comprendre ce que ces lésions épidermiques signifient, nous allons dans un premier temps faire des rappels de la structure et de la physiologie de la peau normale, en axant notre attention sur le phénomène de kératinisation et de desquamation. Nous rappelons aussi deux aspects très importants pour aborder les caractères étiologiques dans la partie suivante : l'état de surface cutané et la fonction immunitaire.

Puis nous préciserons les anomalies de l'histologie et de la cinétique épidermique au cours de l'état pelliculaire et de la dermite séborrhéique.

A. STRUCTURE ET PHYSIOLOGIE DE LA PEAU NORMALE

Tout le revêtement cutané, quelle que soit sa localisation, est formé de la superposition de :

- l'épiderme, épithélium multistratifié et couche la plus superficielle,
- du derme, tissu de soutien principalement composé de collagène et support où naissent les follicules pilo-sébacés et les glandes sudoripares,
- et de l'hypoderme, tissu graisseux sous-jacent au derme.

L'épiderme et ses annexes (glandes sudorales et follicules pilo-sébacés) ont la même origine embryonnaire et dérivent de l'ectoderme. Alors que le derme et l'hypoderme, de nature conjonctive, dérivent du mésoderme.

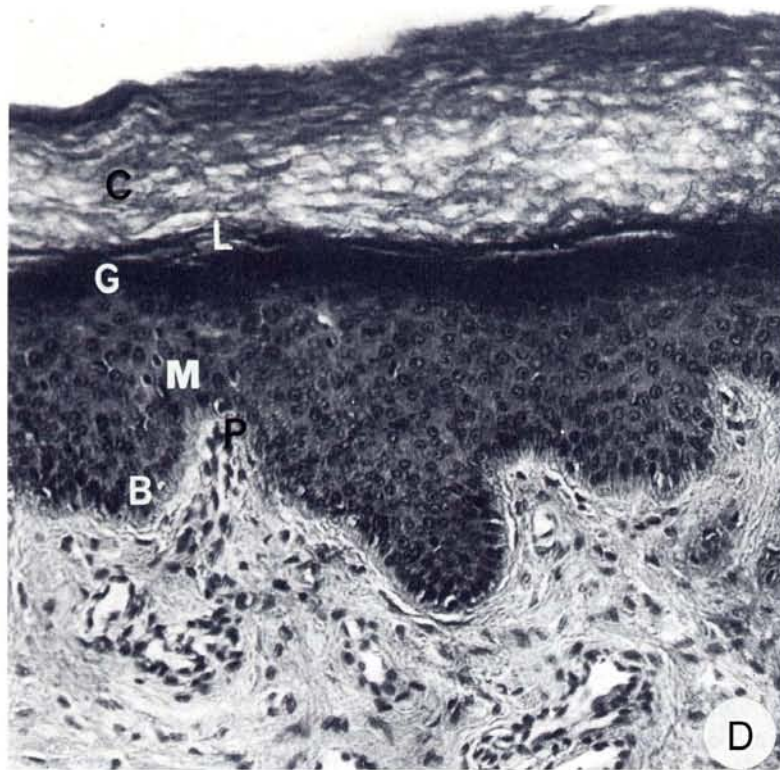


Figure 7 : coupe de peau montrant les différentes couches de l'épiderme et la partie superficielle du derme. B : assise basale; M : corps muqueux de Malpighi; G : couche granuleuse; L^{oo} : couche claire; C : couche cornée; P : papille dermique ; D : derme, x 190 (d'après Coujard R., 1980).

^{oo}Cette couche (*stratum lucidum*) est inconstante, elle s'observe surtout au niveau de la peau des régions palmo-plantaires.

I. L'ÉPIDERME, LA KERATINISATION EPIDERMIQUE ET LA DESQUAMATION

(Coujard, 1980 ; Perrot, 1989 ; Pruniéras, 1990 ; Graham-Brown, 1991 ; Viac, 2002)

L'épiderme (Figure 7) est un épithélium de revêtement, pavimenteux stratifié kératinisé, avasculaire, constitué de plusieurs assises de cellules appelées **kératinocytes**. Ces cellules se divisent, se différencient, et migrent de la profondeur vers la surface, où elles meurent. La maturation cellulaire, les modifications du contenu cellulaire (kératine), la cohésion intercellulaire (desmosomes) et la cohésion avec le derme (jonction dermo-épidermique) font de l'épiderme un système très organisé, en renouvellement constant.

Les kératinocytes, à divers stades de maturation, sont les cellules majoritaires dans l'épiderme, associées à des cellules dendritiques : les mélanocytes responsables de la pigmentation et les cellules de Langerhans (voir fonction immunitaire de la peau), et à des cellules de Merkel.

La **kératinisation** (Figure 8) consiste en l'ensemble des modifications biochimiques et morphologiques du kératinocyte lors de sa migration de la

couche la plus profonde, **la couche basale**, à la couche superficielle où il est éliminé, **la couche cornée**. L'examen histologique de la coupe transversale de l'épiderme (**figure 7**) permet de distinguer quatre couches cellulaires différentes qui sont, de bas en haut, les couches basale, épineuse, granuleuse et cornée.

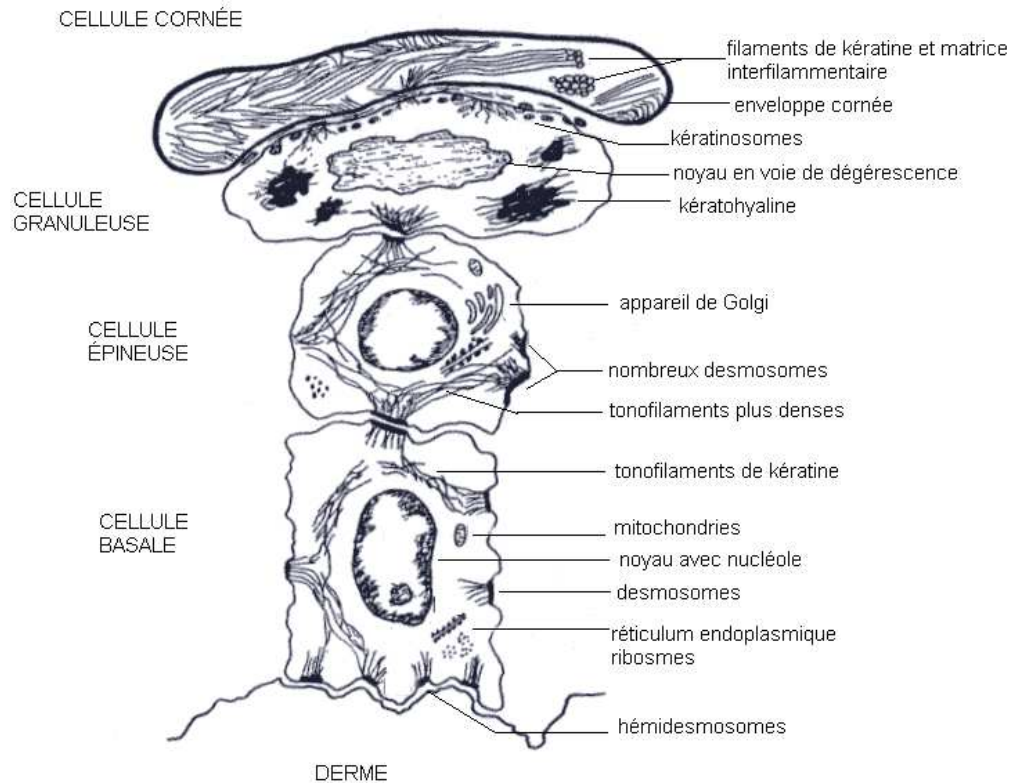


Figure 8 : représentation schématique de la kératinisation. Chaque couche est représentée par une seule cellule au lieu de plusieurs assises, pour apprécier le détail des modifications cellulaires (in Pruniéras, 1990)

1. La couche basale

Cette assise profonde de l'épiderme (*stratum germinativum*) est constituée **d'une seule rangée de cellules basales**, reposant sur une **lame basale**.

Elle est implantée sur les papilles du derme superficiel, entre lesquelles elle envoie des bourgeons épidermiques (ou crêtes épidermiques). Elle apparaît donc ondulée en coupe transversale (**Figure 7**); une telle morphologie augmente la surface de cette zone d'attache et d'échanges métaboliques, appelée **jonction dermo-épidermique**.

Parmi les kératinocytes basaux, 10% sont des **cellules souches** qui assurent à l'épiderme son renouvellement. Elles ne quittent pas la couche basale. Elles donnent naissance à des cellules amplificatrices de mitoses et des cellules d'amplification transitoire qui vont se différencier. Les cellules filles qui se différencient migrent vers les couches suprabasales (elles desquament dans un délai moyen de quatre semaines).

Les cellules basales ont une disposition palissadique et une forme cylindrique ou cubique d'environ 6 μm de large.

Le noyau est dense ovalaire ou allongé et le cytoplasme est peu abondant. Ce cytoplasme contient des mélanosomes, des mitochondries et des paquets peu denses de kératine.

Les **mélanosomes**, nombreux, sont des grains de pigment mélanique ; ils sont isolés ou associés aux prémélanosomes dans des mélanosomes complexes (phagosomes). Mélanosomes et phagosomes se concentrent souvent à la partie supérieure du noyau. Ils y ont été transférés par les cellules sécrétant la mélanine : les mélanocytes, seuls capables de synthétiser la mélanine, et présents seulement dans la couche basale. Ces mélanosomes jouent le rôle d'agents photoprotecteurs et dégèrent progressivement au fur et à mesure de la migration des kératinocytes.

Des filaments intra-cytoplasmiques (éléments du cytosquelette) de nature polypeptidique ou **tonofilaments** se groupent en **tonofibrilles** qui, elles-mêmes, s'associent en faisceaux orientés dans le grand axe de la cellule. Ils s'attachent aux desmosomes.

Les kératinocytes sont reliés entre eux et à la membrane basale grâce à des jonctions qui sont essentielles pour la cohésion épidermique et les fonctions de communication intercellulaire.

Les cellules basales sont liées solidement au derme par l'intermédiaire de la lame basale dont elles synthétisent la plupart des constituants (laminines, fibronectine, collagènes IV et VII, chondroïtines sulfates...) et à laquelle elles sont attachées par des **hémidesmosomes** et des contacts focaux (Viac, 2002). La structure de la jonction dermo-épidermique permet la diffusion sélective d'eau, d'électrolytes, d'éléments nutritifs et métaboliques, et n'est pas un obstacle au passage de cellules. Elle constitue aussi un support élastique de l'épiderme.

Les desmosomes, qui lient les kératinocytes entre eux, sont abordés dans la partie sur les cellules épineuses.

2. La couche des cellules à épines

Le *stratum spinosum* est formé de 4 à 8 assises de cellules polyédriques plus volumineuses (10 à 15 μm) qui s'aplatissent progressivement horizontalement dans les couches superficielles.

Leur noyau s'arrondit, et ils comportent des vacuoles de phagocytose, des vésicules d'endocytose, de nombreux grains de mélanine. La membrane plasmique est fortement interdigitée.

Les cellules sont reliées entre elles par de très nombreux desmosomes, ce qui leur confère un aspect épineux. Et les tonofibrilles, qui augmentent en

nombre et en volume, convergent vers les membranes cellulaires au niveau des desmosomes.

Les **desmosomes**, très nombreux tout autour des cellules, sont constitués de deux plaques denses sur les feuillettes internes des membranes plasmiques, entre lesquelles se trouve un espace clair limité par les feuillettes externes de la membrane plasmique ; au centre de cet espace, une ligne dense médiane apparaît. Des lignes moins denses, parallèles à la face interne des plaques cytoplasmiques, tiennent lieu de points d'attache aux tonofibrilles.

Ces structures spécialisées permettent la cohésion entre les cellules. Tonofibrilles et desmosomes jouent un rôle mécanique antichoc.

D'autres types de jonction existent entre les cellules épithéliales ; ce sont les **zonula adherens** qui correspondent à l'apposition des deux feuillettes externes des membranes plasmiques.

Dans les couches supérieures du stratum spinosum apparaissent les corps lamellaires, nommés **kératinosomes** ou **corps d'Odland**, de forme ovoïde, de 0,1 à 0,3 μm de diamètre, issus des vésicules golgiennes. Ils contiennent des hydrolases et un empilement de feuillettes lipidiques

3. La couche granuleuse

La couche granuleuse (ou *stratum granulosum*) forme une bande sombre de 1 à 3 couches de cellules granuleuses, aplaties horizontalement.

Le noyau est indenté et montre des signes de dégénérescence au fur et à mesure que l'on atteint les couches superficielles.

Des grains de kératohyaline, formés probablement à partir des ribosomes libres, caractérisent les kératinocytes à ce niveau. Ils constituent une substance amorphe, très dense aux électrons. Ils ont une forme variable, sont dépourvus de membrane et sont composés de plusieurs particules de 2 nm de diamètre. Les gros granules sont traversés par les filaments de kératine et sont formés par l'agrégation de **profilaggrine**, protéine riche en acides aminés basiques (His) et résidus phosphate, précurseur de la filaggrine, protéine matricielle des cornéocytes.

Au fur et à mesure que se développent les grains de kératohyaline, les faisceaux de tonofilaments deviennent moins denses.

Les kératinocytes perdent peu à peu leurs organites : ribosomes, réticulum endoplasmique, appareil de Golgi, mitochondries. Les desmosomes sont moins distincts, ils ne forment plus qu'un épaississement de la membrane et une ligne dense intercellulaire.

Les kératinosomes se rapprochent de la partie apicale de la membrane plasmique avec laquelle ils fusionnent et **déversent leur contenu dans**

l'espace intercellulaire entre la couche granuleuse et cornée. Les lipides ainsi libérés participent à la fonction de barrière de la matrice extracellulaire.

Les kératinocytes subissent d'importantes transformations à ce niveau, avec autolyse des noyaux et des organites cellulaires et formation de l'enveloppe cornée sous la membrane plasmique.

4. La couche cornée et la desquamation

La couche cornée (ou *stratum corneum*) est composé de la superposition de 15 à 20 couches de **cellules mortes, aplaties, complètement kératinisées, dépourvues de noyau**, d'organites cytoplasmiques et de kératohyaline, les cornéocytes. Ces cellules forment des lamelles allongées, de 0,5 à 0,8 μm d'épaisseur et jusqu'à 30 μm de longueur.

Les cellules se chevauchent et possèdent dans les couches profondes des résidus de desmosomes : c'est le *stratum compactum*. Elles desquament en surface dans le *stratum disjunctum* (figure 9). Ces cellules sont riches en protéines et hydrophiles, alors que l'espace intercornéocytaire est riche en lipides et hydrophobe.

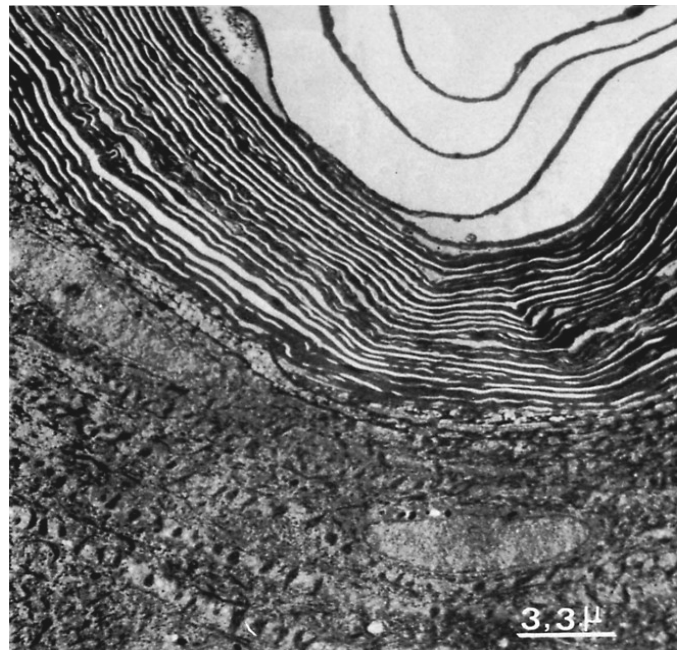


Figure 9 : coupe transversale de *stratum corneum* de la peau. Les couches inférieures de cellules cornéocytaires sont étroitement resserrées et très cohésives : cette partie est appelée *stratum compactum*. Les couches supérieures apparaissent beaucoup plus lâches, beaucoup moins cohésives. Elles tendent à se séparer et à se disloquer. Cette partie du *stratum corneum* est dénommée *stratum disjunctum* (d'après Zviak C., 1988).

Le cornéocyte est occupé par des filaments de **kératine** dans une matrice amorphe (figure 8 p. 39). Du grec « keras » qui signifie corne, le terme kératine désigne une famille de protéines fibreuses. Au niveau cutané, elles

représentent le composant majeur des kératinocytes. Elles sont présentes dans toutes les couches de l'épiderme et au niveau des phanères, mais pour ces dernières, leur composition est différente (kératines dites « dures »).

La **différenciation épidermique** s'accompagne de modifications qualitatives et quantitatives de l'expression des kératines, avec une densification progressive des faisceaux de filaments (30% des protéines dans les cellules basales à 85% dans les cellules de la couche cornée) et des modifications physico-chimiques (établissement de ponts disulfure au niveau de la couche cornée). La **filaggrine**, apportée par les grains de kératohyaline, formée à partir de la profilaggrine, assure la maturation de la couche cornée. Elle s'associe aux filaments de kératine et contribue à leur agrégation. Elle fournit par protéolyse des acides aminés et des dérivés (MNF) au niveau de la partie superficielle de la couche cornée qui contribuent à son hydratation.

La kératine est alors une protéine complexe d'un poids moléculaire élevé de 10 à 70 kDa, caractérisée par sa résistance et son insolubilité.

Le **cornéocyte** (**figure 8**) est aussi caractérisé par l'épaississement de sa membrane plasmique, les modifications des desmosomes, et l'accumulation dans les espaces intercellulaires d'un ciment.

- Une enveloppe protéique épaisse, **l'enveloppe cornée**, est apposée à la face interne de la membrane plasmique. Elle est constituée de protéines, issues de la membrane des kératinocytes ou des grains de kératohyaline (involucrine, kératoline, loricrine...), réunies par des liaisons covalentes, des ponts disulfure et des liaisons glutamyl-lysine sous l'action d'enzymes (transglutaminases) activées par l'augmentation du calcium intracellulaire. L'enveloppe cornée est le constituant le plus résistant et le plus insoluble de la cellule cornée (aux solvants protéolytiques, agents kératinolytiques, digestions enzymatiques).

- Le **ciment intercellulaire** est essentiellement lipidique et provient de l'excrétion des kératinosomes dans les espaces intercellulaires. Les lipides synthétisés s'organisent en feuillets continus alignés parallèlement aux membranes cellulaires des cornéocytes, sous l'action d'enzymes dont la phospholipase A₂. Riche en céramides, stérols et acides gras libres, il joue un rôle important dans la cohésion de la couche cornée et lui apporte ses propriétés imperméables (empêchant l'évaporation de l'eau). Dans les assises les plus superficielles de la couche cornée, le ciment se fissure et se mêle aux triglycérides et au squalène provenant des glandes sébacées.

- La plaque desmosomale disparaît, intégrée dans l'enveloppe cornée. Les desmosomes changent d'aspect et sont biochimiquement modifiés, transformés en **cornéodesmosomes** par incorporation d'une protéine sécrétée par les kératinocytes granuleux : la cornéodesmosine. La dégradation définitive des jonctions protéiques sous l'action d'enzymes protéolytiques

aboutit au détachement complet et à la **desquamation** des cornéocytes superficiels.

Cette dernière étape de la différenciation épidermique est sous l'influence de **protéases spécifiques**, telles que la desquamine et l'enzyme chymotryptique du stratum corneum (SCCE) synthétisée sous forme de précurseur inactif dans l'espace intercellulaire entre les couches granuleuse et cornée. Des **inhibiteurs de protéases** au niveau de la couche cornée permettent la régulation de la desquamation. Des **glycosidases** issues des kératinosomes permettent la dissociation des jonctions. Le degré d'hydratation et la présence de certains lipides jouent un rôle dans cette régulation.

5. Le renouvellement épidermique et sa régulation

Le **temps de renouvellement épidermique** ou **turn-over épidermique** est le temps nécessaire au passage d'une cellule de la couche la plus profonde à la couche cornée et à sa desquamation. Ce turn-over et le cycle cellulaire peuvent être mesurés par marquage radio isotopique à la thymidine tritiée des noyaux en phase S du cycle cellulaire.

L'épiderme humain met entre 21 et 45 jours pour se renouveler entièrement selon son épaisseur, c'est-à-dire pour qu'un kératinocyte se divise dans la couche basale, migre et desquame. Un cornéocyte traverse la couche cornée en environ 8 à 14 jours.

Un équilibre entre prolifération et différenciation des kératinocytes doit exister pour assurer à l'épiderme son architecture et lui apporter une fonction de barrière normale. Cet équilibre est maintenu par de nombreux **facteurs de régulation épidermique** qui peuvent être stimulants ou inhibiteurs. Parmi eux, le derme est nécessaire à la croissance et à la différenciation des cellules : il peut tenir un rôle de substrat physiologique et/ou un rôle d'ancrage. Mais aussi des facteurs de croissance et de différenciation sont des médiateurs importants (EGF, TGF, KGF), ainsi que le calcium extracellulaire, les cytokines, des hormones et des vitamines (A et D, et dérivés rétinoïdes de la vitamine A, dont le mécanisme d'action est abordé dans la 4^{ème} partie - traitement).

Les kératinocytes activés sous l'effet de facteurs environnementaux ont un programme de différenciation perturbé.

II. L'ENVIRONNEMENT CUTANE ET LA COLONISATION MICROBIENNE

La surface du stratum corneum est recouverte d'un mélange complexe, le film cutané de surface, dont les composés sont d'origine et de nature diverses. Ils proviennent des produits de la kératinisation épidermique, de la sécrétion sébacée, de la sécrétion sudoripare et de la perspiration.

1. La sécrétion sébacée

1.1. *Rappels anatomiques du follicule pilo-sébacé*

(Zviak, 1988; Pruniéras, 1990; St Léger, 1993; Estrade, 1997a; Piérard-Franchimont, 1999a)

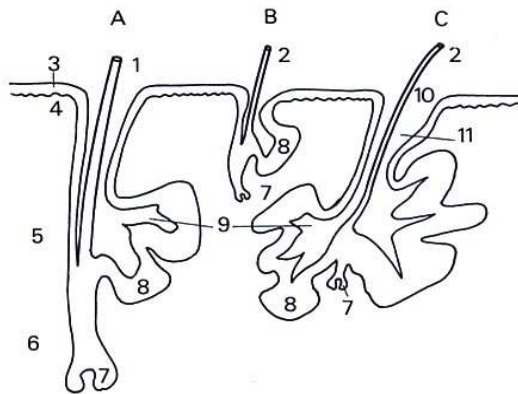


Figure 10 : les 3 types de follicules pilo-sébacés : follicule terminal (A) ; follicule duveteux (B) ; follicule sébacé (C). 1 : poil terminal ; 2 : poil duveteux ; 3 : épiderme ; 4 : derme superficiel ; 5 : derme moyen ; 6 : derme profond ; 7 : matrice du poil ; 8 : glande sébacée ; 9 : canal excréteur sébacé ; 10 : acro-infundibulum ; 11 : infra-infundibulum (d'après Pruniéras M., 1990).

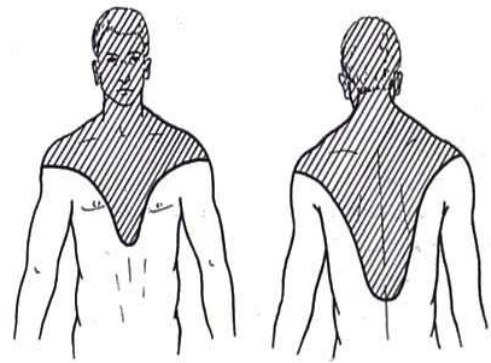


Figure 11 : zones à glandes sébacées très actives (d'après Pruniéras M., 1990).

Le **follicule pilo-sébacé** est constitué d'un follicule pileux produisant le poil ou le cheveu, d'une glande sébacée appendue au follicule pileux et d'un muscle arrecteur du poil. La taille respective du follicule pileux et de sa glande sébacée est variable, de sorte qu'elle détermine schématiquement trois types de follicules pilo-sébacés (Figure 10) :

- **les follicules pilo-sébacés terminaux** sont des follicules pileux très développés, produisant des poils de diamètre important, et à glande sébacée de taille moyenne ; ils se trouvent dans les zones à forte pilosité, notamment au niveau du cuir chevelu, de la barbe, des aisselles et du pubis ;

- **les follicules duveteux** sont des follicules pileux de petite taille, produisant un poil sans moelle ou poil follet, à glandes sébacées peu

développées, qui se situent au niveau des zones glabres non séborrhéiques (ex. les membres). Ce sont des régions à très faible excrétion sébacée ;

- **les follicules sébacés** associent des follicules pileux de petite taille ne produisant qu'un duvet, et des glandes sébacées volumineuses et multilobées ; ils se rencontrent au niveau des zones médianes de la poitrine et du dos, des épaules et du visage, **zones dites séborrhéiques** au niveau desquelles la production sébacée est la plus forte (**Figure 11**). Ces régions sont le siège de pathologies, notamment l'acné, l'hyperséborrhée, et la dermite séborrhéique.

Le follicule pileux est intimement lié à la glande sébacée. Ils ont en commun le canal pilo-sébacé où ils sécrètent tous deux leurs produits (**Figure 12**).

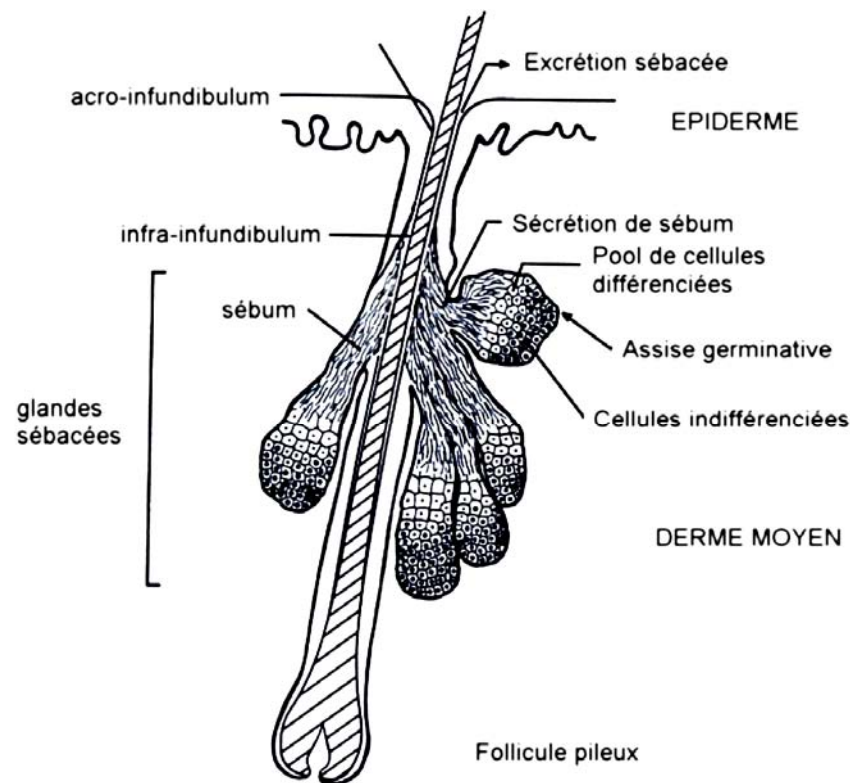


Figure 12 : schéma d'un follicule pilo-sébacé (d'après Zviak C., 1988).

La glande sébacée constitue un appendice du follicule pileux, en forme de sac bourré de volumineuses cellules. Plusieurs glandes peuvent déboucher dans le même infundibulum pileux. Elles y libèrent leur sécrétion riche en lipides, le sébum.

Le cuir chevelu est une zone dense en glandes sébacées : $200/\text{cm}^2$. Cette densité est plus faible que sur le front : $350/\text{cm}^2$, elle est nulle sur les paumes et les plantes, et faible sur les zones glabres non séborrhéiques. Le cuir chevelu constitue donc un territoire riche en sébum.

Le front a une production sébacée un peu plus importante non seulement par la densité en glandes sébacées élevée, mais aussi par une activité glandulaire supérieure.

1.2. Physiologie de la sécrétion sébacée et composition du sébum

(Downing, 1974 ; Goetz, 1984 ; Zviak, 1988 ; Pruniéras, 1990 ; Saint Léger, 1993 ; Piérard-Franchimont, 1999a)

Les cellules germinatives se situent à la périphérie de la glande, dans des lobules délimités par des cloisons irrégulières et incomplètes, et dans la paroi d'un canal excréteur de courte taille. Ces cellules restent capables de se différencier en cellules épidermiques en cas de nécessité. Elles se divisent activement et les cellules filles ou **sébocytes**, sous la poussée de nouvelles divisions, migrent vers le centre, perdent le pouvoir de se diviser, et se différencient vers la **production de lipides**.

Le cytoplasme des sébocytes se charge de vacuoles, qui grandissent pendant la migration, et dans lesquelles s'accumulent des lipides.

La sécrétion se réalise sur un **mode holocrine*** : au centre de la glande ou au niveau du canal excréteur, se produit une hydrolyse des membranes des sébocytes, libérant le sébum et des débris cellulaires. Les produits de sécrétion gagnent alors le canal pilo-sébacé au niveau duquel ils se mélangent avec ceux du follicule pileux, puis ils sont excrétés par l'**ostium folliculaire**, à la surface cutanée.

Aucun nerf n'entoure la glande sébacée, la sécrétion sébacée paraît donc régulée par le biais du **riche réseau vasculaire** qui entoure la glande. Les androgènes gonadiques et surrénaliens stimulent la sécrétion, les œstrogènes la diminuent ; il existe aussi des facteurs sébotrophiques hypophysaires.

Du fait de leur forte dépendance aux androgènes, **la sécrétion sébacée est liée à l'âge**. A la naissance, on observe une poussée séborrhéique qui se maintient pendant un mois et décroît progressivement en six mois. La sécrétion sébacée devient alors très faible, avec des variations individuelles importantes. Cette hyposéborrhée persiste jusqu'à la prépuberté. Vers l'âge de 8 ans, les glandes sébacées sont progressivement activées par la déhydroépiandrostérone (DHEA) surrénalienne, et par les androgènes gonadiques (testostérone et delta-4-androstènedione). Tous ces androgènes sont transformés dans les sébocytes en un métabolite principal la dihydrotestostérone (DHT) par l'intermédiaire de la 5 α réductase. La DHT poursuit son action au niveau de récepteurs nucléaires. L'activité glandulaire atteint un plateau à la puberté et reste stable jusqu'à 50-60 ans, et décline lentement chez l'homme et nettement chez la femme au moment de la ménopause.

Le **sébum natif** (en latin sebum = suif) est une huile produite par les glandes sébacées. Sa composition peut être déterminée en isolant par microdissection des glandes sébacées et en utilisant la chromatographie sur gel de silice ou la spectroscopie infrarouge. Le sébum natif se compose approximativement de 15% de squalène, 25% de cires et de 60% de triglycérides.

La présence de **squalène** est une caractéristique de la glande sébacée chez l'humain (rare dans le règne animal), et on ne le trouve qu'à l'état de trace dans d'autres tissus, en tant que précurseur du cholestérol. Sa synthèse s'effectue par la voie classique du mévalonate (composé à 5 atomes de carbone) et du farnésylpyrophosphate (à 15 atomes de carbone). Fortement insaturé, il est sensible à l'oxydation. Le cholestérol est présent en très faible quantité dans ce sébum primitif, et semble provenir des éléments structuraux des cellules, car le sébocyte est dépourvu des enzymes qui transforment le squalène en cholestérol.

Les triglycérides (ou triacylglycérols) et les cires (ou cérides) dont la structure générale est rappelée (**figure 13**) dérivent d'**acides gras** qui sont synthétisés par la condensation de groupements à deux atomes de carbone. Les précurseurs sont l'acétyl coenzyme A pour les chaînes droites à nombre pair d'atomes de carbone, et le propionyl coenzyme A pour les chaînes droites à nombre impair, et probablement l'isovaléryl coenzyme A pour les chaînes isoramifiées paires et l' α méthylbutyryl coenzyme A pour les chaînes antéisoramifiées. Les acides gras sont de préférence **insaturés en $\Delta 6$** (soit entre les atomes de carbone en position 6 et 7). Ils se distinguent totalement des acides gras des cellules adipeuses (chaînes droites, à nombre pair d'atomes de carbone avec des doubles liaisons $\Delta 9$). Les acides gras libres sont rares dans les glandes sébacées.

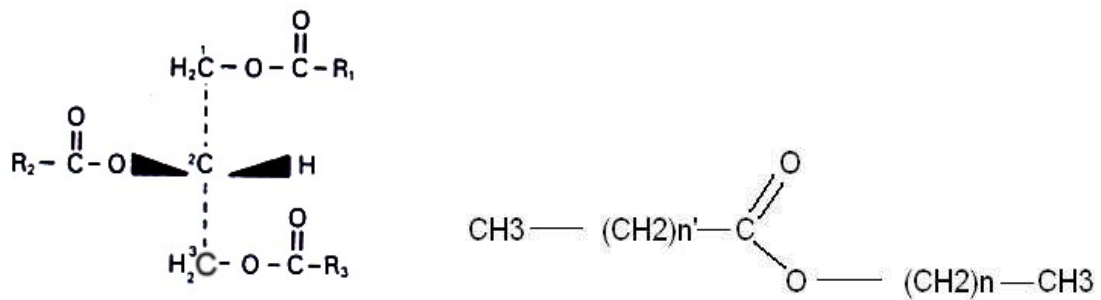


Figure 13 : structure générale d'un triglycéride ou triacylglycérol (à gauche) et d'un céride ou cire (à droite).

Les **triglycérides** sont des esters du glycérol dont les trois fonctions alcool sont estérifiées (**figure 13**). La grande majorité des acides gras constitutifs des triglycérides comprennent 10 à 20 atomes de carbone. Ils sont d'une grande complexité, associant des différences dans les longueurs de chaîne, dans les ramifications, leur méthylation, la position et le nombre de doubles liaisons.

Les **cires** (figure 13) sont des esters d'alcools gras et d'acides gras à longues chaînes (C30 à C40) et sont synthétisées et libérées par la glande. Deux types de cires existent : les monoesters et les diesters (issus de diols). Les cires ayant à la fois un acide gras et un alcool gras saturés et à chaîne droite sont rares ; la présence d'une ramification ou d'une insaturation dans l'un ou l'autre permet que l'ester soit liquide à la température de la peau (32-33°C).

La **composition du sébum**, tel qu'il peut être recueilli **sur la peau** ou **dans l'infundibulum pileaire**, est différente de celle du sébum natif. Le sébum s'accumule dans le canal pilo-sébacé, déjà encombré des débris cellulaires protéiniques et lipidiques des cellules sébacées, des cellules de la gaine épithéliale interne, et habité par la flore microbienne résidente. Il se mélange donc aux lipides épidermiques et à la flore microbienne qui opère des biotransformations. En effet les **glycérides tri-n-substitués des glandes sébacées ne sont plus détectables à la surface**. On retrouve des acides gras libres, des mono et des diglycérides. Les cires sont retrouvées intactes dans le bulbe pileaire ou à la surface cutanée, elles ne sont pas métabolisées par la flore et sont peu sensibles à l'oxydation. Ainsi le sébum, parvenant à la surface du cuir chevelu, et drainé par le cheveu ou le poil en formation, est différent du sébum natif, et il compose une grande partie des lipides de surface.

Le sébum est un véhicule d'odeur, au même titre que la sueur, car il contient des phéromones. Il est fongistatique et bactériostatique. Il participerait à la cohésion du *stratum corneum*, ce dont manque la peau sèche, déficiente en eau et en sébum. Il protège la gaine des cheveux et la lubrifie. Il permet aussi la survie de la flore résidente, et fournit une protection de la peau contre les radiations UV.

2. L'activité des glandes sudorales eccrines

(Coujard, 1980 ; Perrot, 1989 ; Pruniéras, 1990 ; Graham-Brown, 1991 ; Estrade, 1997a ; Peyrefitte, 1997)

Parmi les deux types de glandes sudoripares présentes sur le corps, nous parlerons seulement des glandes eccrines, car les glandes sudoripares dites apocrines sont particulières par leur localisation et leur activité (fonctionnelles à partir de la puberté, et localisées au niveau des aisselles, des paupières, des aréoles mammaires, de la région péri-anale, pubienne, ...)

Les **glandes sudoripares eccrines** sont disséminées chez l'Homme sur pratiquement tout le corps. Ce sont des glandes tubuleuses dont la portion sécrétrice de forme pelotonnée se situe dans le derme profond. Le canal excréteur commence au niveau du dernier tiers du peloton, se poursuit à travers le derme, puis il suit un trajet hélicoïdal dans l'épiderme, et débouche par un pore à la surface cutanée (figure 14 p.54).

Elles sont relativement denses sur le cuir chevelu et sur le front, de l'ordre de 100 à 200 /cm².

La **partie sécrétoire** est située dans les deux tiers initiaux du **peloton**, et produit une **sueur primitive** qui va être modifiée dans le canal excréteur par des phénomènes de réabsorption. Cette sécrétion est réalisée par une seule assise de **cellules claires** qui est séparée du derme par une membrane basale et par quelques **cellules myoépithéliales**.

Le passage de sodium s'effectue à travers les cellules claires par l'intermédiaire de **pompes à sodium**. L'eau suit passivement, ainsi que l'urée, l'ammoniaque et des acides aminés. Ces pompes à Na⁺ consomment de l'ATP fournie par la glycolyse anaérobie qui produit de l'**acide lactique** en grande quantité.

La sueur primitive est alors **isotonique au plasma**. Elle est déversée dans les canalicules intercellulaires selon un **mode mérocrine***, et gagne la lumière du canal excréteur.

Le **canal excréteur** est constitué de deux assises de cellules posées sur une mince lame basale. La couche interne est constituée d'une bordure apicale spécialisée, appelée cuticule, riche en mucopolysaccharides. Les cellules de la couche externe sont impliquées dans les **phénomènes de réabsorption et de sécrétion sélectives**. Le sodium pénètre passivement de la lumière vers ces cellules et est transféré grâce aux pompes ATPases-Na⁺-K⁺-dépendantes vers le tissu conjonctif. Le mouvement du calcium et du potassium est opposé à celui du sodium. L'eau suit passivement le sodium.

Dans l'épiderme, le canal sudoral change de structure, il prend un **trajet spiralé**, et les cellules ressemblent aux kératinocytes, tout en conservant la cuticule. Par ce dispositif spiralé, la sueur se condenserait sur les parois lorsque la glande fonctionne au ralenti, et serait ainsi reconduite vers le fond du tube par l'intermédiaire de la cuticule.

Lorsque c'est nécessaire, la sueur est **excrétée et évaporée par le pore** à la surface cutanée.

La glande est entourée d'un double réseau de fibres nerveuses et de capillaires, surtout développé au niveau du peloton. Elle est innervée par des fibres sympathiques, mais le principal neurotransmetteur est l'**acétylcholine**.

La sueur est un liquide aqueux, incolore, acide et hypotonique au plasma. Elle est constituée de 99% d'eau, de quelques **substances organiques** plus concentrées que dans le plasma : urée, ammoniaque, acide lactique et pyruvique, acides aminés. Elle contient aussi des **substances minérales** en quantité variable en fonction des quantités de sueur excrétée : chlorures, sulfates et phosphates de sodium et de potassium, de calcium, de magnésium et cuivre à l'état de traces. Elle peut contenir des **substances exogènes** comme des médicaments et leurs métabolites.

La sueur eccrine contribue à **réguler la température de l'organisme**, en particulier en la refroidissant :

- au repos : la chaleur dégagée par l'activité cellulaire du métabolisme de base (respiration, circulation sanguine,...), par l'activité digestive, et la faible activité musculaire n'entraîne aucune transpiration apparente, mais il existe une perte d'eau ou **perspiration insensible**. Cette perspiration provient de la perte d'eau transépidermique et de l'émission de vapeur par les orifices sudoraux. Elle représente environ 1/2 litre par jour.

- lors d'un effort musculaire ou d'une chaleur extérieure excessive, il apparaît une sudation vraie, destinée à lutter contre l'hyperthermie.

La sueur eccrine intervient aussi dans l'**hydratation de la couche cornée**. Ses composants : l'urée, l'acide lactique, certains acides aminés et le NaCl, font partie du Natural Moisturizing Factor, c'est-à-dire des substances capables de maintenir une hydratation à la couche cornée pour préserver son extensibilité, son élasticité et pour résister aux traumatismes mécaniques (Pruniéras, 90).

Les mucopolysaccharides diminuent les tensions superficielles d'un liquide par rapport à l'eau pure et permettent ainsi à la sueur de s'émulsionner avec le sébum.

La sueur, par son caractère acide, possède des **propriétés antiseptiques et antifongiques**, et participe à la **défense de l'organisme** contre certaines infections (IgA et IgG).

La glande sudorale travaille en continu, mais n'excrète de la sueur que de façon intermittente. Le principal stimulus de la sudation est l'élévation de la température centrale, au niveau du centre hypothalamique de la sudation. Ce centre est sensible également à l'hypercapnie et à l'hypoglycémie. Le stimulus peut être psychique ; la sudation est alors localisée au front, aux paumes, aux plantes et aux aisselles, mais elle peut être généralisée dans les émotions intenses (sueurs froides).

3. La composition et le rôle du film cutané de surface

(Poelman, 1987; Pruniéras, 1990 ; Peyrefitte, 1997; Estrade, 1997a)

Le film cutané de surface est issu des produits de la desquamation, de l'activité sébacée et sudoripare.

a) La **kératinisation et la desquamation** libèrent des cellules cornées, après rupture des desmosomes, et des lipides provenant du ciment intercellulaire et des membranes. Les **composés lipidiques** sont le cholestérol, des phospholipides, des céramides, des triglycérides et des acides gras libres.

b) La **phase aqueuse** provient de la **sécrétion sudorale eccrine** et de la **perspiration insensible**. La **fraction hydrosoluble** se compose des sels minéraux et des substances organiques de la sueur. Ces éléments solubles, en particulier l'acide lactique et l'acide pyruvique, sont responsables de l'**acidité du film cutané** et le pH cutané est situé entre 4 et 6,8.

c) Cette acidité semble maintenue grâce aux **acides aminés** qui exercent un fort **pouvoir tampon** dans cette zone de pH.

d) La phase aqueuse s'émulsionne avec la **phase lipidique** qui provient de l'environnement (paraffines), des **composants épidermiques** et de la **sécrétion sébacée**. Ainsi les lipides de la surface cutanée se composent d'un mélange de glycérides, d'acides gras libres, de cires, de squalène, d'un peu de cholestérol et d'hydrocarbures paraffiniques (**tableau II**).

Le cholestérol libre provient des lipides épidermiques. Une partie se retrouve sur la peau sous forme estérifiée par les acides gras libres. Comme sur toutes les zones riches en glandes sébacées volumineuses, les lipides de surface du cuir chevelu proviennent presque exclusivement du sébum (95,7%) (**tableau II**). Le film cutané de surface est donc une émulsion de type eau dans huile, de **nature hydro-lipido-protidique**.

Tableau II : analyse des lipides de surface des zones riches en sébum par chromatographie sur gel de silice (adapté de Downing et Straus, 1974).

	Dos %	Cuir chevelu %	Visage %	Front %	Moyenne des constituants du sébum, %
Squalène	11,4	12,8	11,6	12,0	11,9
Cires	21,5	20,2	22,6	25,0	22,3
Acides gras libres	16,0	29,6	27,2	16,4	61,5
Glycérides	46,4	31,7	35,4	43,2	
Stéroïls	1,8	2,4	0,7	1,4	95,7
Esters de stéroïls	2,9	3,3	2,5	2,1	
Hydrocarbures saturés	1,3	0,8	1,3	-	

Le film cutané de surface possède un rôle de protection :

- il aide la couche cornée par son effet de barrière contre les substances étrangères,

- il participe au maintien de l'hydratation cutanée, car la fraction lipidique, comme les membranes des cellules cornées, empêchent une évaporation d'eau trop importante,
- il agit contre l'invasion bactérienne et fongique.

En plus du film hydro-lipido-protidique, le cuir chevelu et les zones séborrhéiques sont recouverts de nombreuses espèces bactériennes et fongiques, que nous allons décrire.

4. La microflore du cuir chevelu et des zones séborrhéiques

(Roberts, 1969 ; Mac Ginley, 1975 ; Leeming, 1989 ; Pruniéras, 1990 ; Régnauld, 1990 ; St Léger, 1993 ; Prescott, 1995 ; Estrade, 1997a ; Lascaux, 1998 ; Chabasse, 1999)

La peau est un environnement hostile au développement de nombreux micro-organismes. Néanmoins, une **microflore cutanée normale** trouve des conditions favorables à son développement, notamment sur le cuir chevelu et les zones séborrhéiques.

Schématiquement, on distingue deux types de flore :

- une **flore cutanée permanente** ou **résidante**, qui réside en **commensal**, sans causer de dommage particulier. Remarquons que l'on préfère utiliser le terme de commensal plutôt que celui de saprophyte dans la mesure où l'hôte est un organisme vivant. Le nombre de germes et la composition de cette flore sont stables dans le temps ; cette flore n'est donc pas pathogène mais peut le devenir dans certaines conditions.

- une flore **occasionnelle** ou **transitoire**, amenée par la contamination de l'environnement ou des muqueuses. Ces germes ne se multiplient pas sur la peau, et meurent normalement après quelques heures.

Ces flores sont constituées d'une **population bactérienne** et d'une **flore fongique**, moins abondante que la flore bactérienne.

Nous abordons les conditions favorables au développement de cette flore, ainsi que sa composition et les facteurs influençant ses variations.

4.1. *Le réservoir microbien cutané : « le gîte et le couvert »*

Les micro-organismes colonisent les cornéocytes de l'épiderme en voie de desquamation. Au niveau du **stratum disjonctum**, les **cavités entre les squames**, laissées par la dissolution du ciment intercellulaire et la disparition des desmosomes, deviennent un **lieu propice à la prolifération microbienne**. Le *stratum corneum* est éliminé en moins d'une semaine par les

toilettes, le brossage des cheveux, mais il reste colonisé en raison de la croissance et du déplacement des colonies.

Les **canaux des follicules pilo-sébacés** présentent des conditions idéales pour le développement des micro-organismes.

Ils fournissent des nutriments tirés du sébum et des débris kératiniques, une température plus élevée qu'à la surface et un milieu anaérobie. Ils constituent, de plus, un abri profond peu accessible à la toilette.

La richesse de la peau en glandes sudoripares garde la **surface cutanée humide** et le renouvellement épidermique rapide assure un **apport constant en nutriments**. Les micro-organismes peuvent ainsi s'implanter par des mécanismes d'attachement spécifiques (pili ou fimbriae de certaines bactéries) ou non spécifiques, et se multiplier dans la mesure où les **conditions locales de compétition** avec les autres commensaux le leur permettent. Ce sont souvent des **interactions symbiotiques** entre les différentes espèces qui permettent de conserver l'**équilibre de la flore**.

Les plis interdigitaux, les aisselles, le périnée, et la peau proche des orifices naturels sont des exemples de zones riches en micro-organismes, du fait des conditions locales d'humidité ou de température. **Le cuir chevelu et les régions de la face riches en glandes sébacées sont des zones très denses en micro-organismes**, contrairement aux parties découvertes du corps et pauvres en follicules pilo-sébacés (face externe des membres).

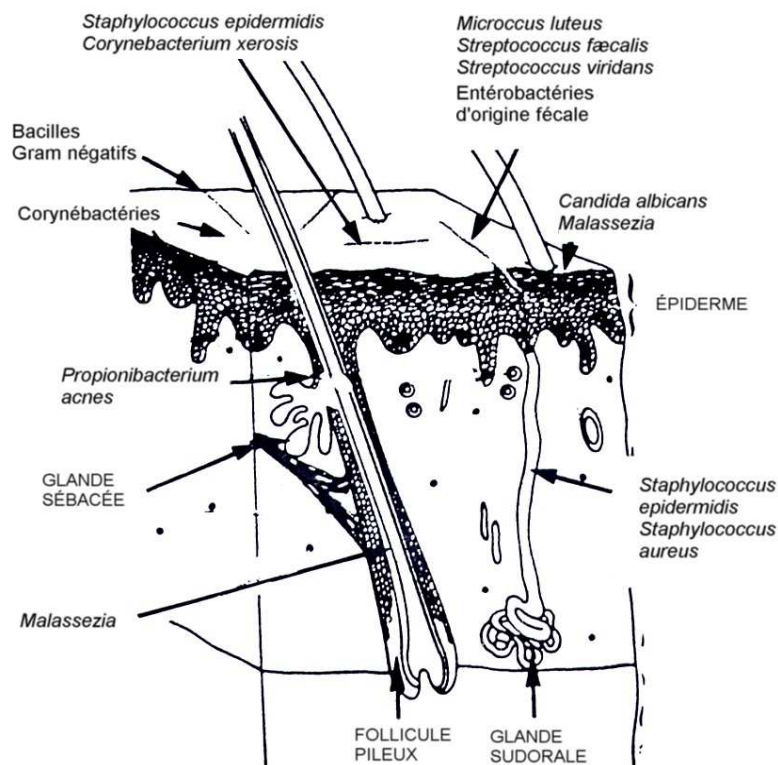


Figure 14 : micro-organismes des flores résidente et transitoire cutanées (schéma modifié d'après Régnauld J.P., 1990).

4.2. La composition de la flore cutanée (figure 14)

La technique de recueil quantitatif de Williamson et Kligman (1965) appliquée à la microbiologie a permis ainsi de savoir que la colonisation du cuir chevelu par la flore commensale est élevée, variant de 10^4 à 10^7 par cm^2 (St Léger, 1988 ; Mc Ginley, 1975). Les trois genres principaux qui composent cette flore résidente sont : *Micrococci*, *Propionibacteria*, *Malassezia*.

4.2.1. Les Micrococcaceæ

C'est une famille de cocci Gram positifs de 0,5 à 2,5 μm de diamètre, qui possèdent la L-lysine comme acide diaminé dans leur peptidoglycane. Elle est représentée sur la peau par quelques espèces de *Staphylococcus sp.* à coagulase négative, par *Micrococcus sp.* et par *Sarcina sp.*

Les staphylocoques rencontrés sont *Staphylococcus epidermidis* (ou *albus*), *S. saprophyticus*, *S. capitis* et *S. hominis*, à anaérobie facultative (croissance par respiration aérobie ou par fermentation). Ils forment généralement des amas irréguliers, sont à catalase positive, comme les *Micrococcus sp.*, mais différent de ceux-ci car ils sont à oxydase négative, fermentent le glucose anaérobiquement, possèdent des acides téichoïques dans leur paroi cellulaire, et leur ADN a un contenu en G+C plus faible (30 à 39%, contre 64 à 75% chez *Micrococcus sp.*). *Staphylococcus epidermidis* est commun sur la peau avec une fréquence de portage supérieure à 50%, mais peut être responsable d'endocardites et d'infections chez les sujets sensibles (infections chirurgicales, infections de l'appareil urinaire).

Les *Micrococcus sp.* sont des coques aérobies, à catalase positive, se trouvant le plus souvent par paires, tétrades ou amas irréguliers, généralement non mobiles. Ils sont de couleur jaune, orange ou rouge. La peau est leur habitat normal ; *M luteus* et *M varians* prédominent. *M luteus* est exceptionnellement responsable de pneumopathies, d'arthrites septiques et de méningites, les autres microcoques ne semblent pas particulièrement pathogènes.

Enfin, le genre *Sarcina*, cocci anaérobies, est un commun de la peau.

4.2.2. Les Propionibactéries

Ces bacilles Gram positifs représentés par *Propionibacterium acnes*, *P granulosum* et *P avidum*, anaérobies ou microaérophiles. Ils colonisent donc des localisations à faible teneur en oxygène, et le canal pilo-sébacé présente une situation favorable. Ils sont lipophiles, ils sécrètent des lipases qui hydrolysent les triglycérides du sébum en acides gras libres. *P acnes* est le principal germe qui colonise les glandes sébacées et les follicules pileux. Il est retrouvé chez 100% des adultes sur le dos, le front et le cuir chevelu. La

densité en *P. acnes* est maximale au moment de la puberté, du fait de la sécrétion sébacée accrue. Sa pathogénicité est reportée dans l'acné inflammatoire.

4.2.3. Le genre *Malassezia*

Les levures du genre *Malassezia* appartiennent aux *Deuteromycotina**, classe des Blastomycètes* et ordre des Cryptococcales. Des études ultrastructurales les assimilent aujourd'hui aux *Basidiomycotina** anamorphes* (Ahearn, 1998). Elles sont toutes **lipophiles**, la plupart sont **lipodépendantes** et quelques unes sont **dimorphiques**, la phase mycélienne n'étant que peu présente sur la peau saine.

Il s'agit d'une levure particulièrement **bien représentée au niveau du cuir chevelu et des zones séborrhéiques**, car sa croissance nécessite des lipides (acide oléique).

D'après Leeming, en 1989, *Malassezia* est le constituant majeur de la flore microbienne de la peau normale de l'adulte jeune (Leeming, 1989), et il colonise la peau dès la pré-puberté (Faergemann, 1980).

Micrococcacées, Propionibactéries et les espèces du genre *Malassezia* sont en nombre important, et le point commun de cette flore est d'être extrêmement dépendante du sébum. Ces germes sont lipophiles hydrolysant les triglycérides par émission dans le milieu d'exo-enzymes (lipases).

Le lien entre ces germes et la présence de pellicules ou de lésions de dermite séborrhéique sera discuté dans la 3^{ème} partie.

4.2.4. Les *Corynébactéries*

Ces bacilles non diphtériques à Gram positif, anaérobies facultatifs, colonisent surtout les régions des plis.

L'espèce la plus fréquente est *Corynebacterium minutissimum* retrouvée surtout dans les zones humides (plis axillaires, inguinaux et espaces interorteils), mais *C. xerosis*, *C. striatum* et *C. tenuis* sont aussi commensales de la peau.

Ces corynébactéries peuvent être responsables de dermatoses (erythrasma, trichomycose, kératolyse plantaire) si l'équilibre de la flore est perturbé (transpiration excessive, hygiène défectueuse).

C. jeikeum et *C. urealyticum* sont des espèces lipophiles qui colonisent les plis et sont retrouvées surtout chez les immunodéprimés, mais il existe des porteurs sains (12%).

Les corynébactéries sont identifiées grâce aux porphyrines qu'elles synthétisent et qui émettent une lumière rouge corail sous rayonnement UV.

4.2.5. La flore transitoire

Elle se retrouve rarement sur la peau et sa présence résulte de la contamination de l'environnement ou des muqueuses (buccales, digestives ou vaginales).

- Les levures du genre *Candida* sont non lipophiles, saprophytes des muqueuses et qui peuvent coloniser la peau surtout quand elle est lésée, ou qu'il existe une pathologie sous-jacente (diabète, immunodépression, psoriasis). *Candida albicans* est l'espèce la plus souvent rencontrée.

- L'Homme a une résistance naturelle à la colonisation cutanée par *Staphylococcus aureus*, et quand cette bactérie est présente sur la peau saine, il s'agit surtout d'un portage transitoire. Cependant, on la retrouve chez 20 à 40% des individus provenant d'un portage chronique au niveau nasal ou périnéal. C'est un staphylocoque coagulase positif, contrairement aux autres staphylocoques. Avec une densité très faible, il est potentiellement pathogène, responsable de furoncles, d'abcès, de pneumonies, d'empoisonnements alimentaires....

- Les streptocoques du groupe A présents sur la peau sont un facteur prédisposant à une infection cutanée streptococcique (*S. pyogenes*). Les streptocoques B proviennent des muqueuses (anus, rectum, vagin). *S. mutans*, *S. salivarius* proviennent de la flore buccale.

- Des bactéries à Gram négatif peuvent provenir de la contamination par la flore digestive, elles appartiennent aux genres : *Acinetobacter*, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*...Elles ne se multiplient pas véritablement sur la peau de façon permanente, car leur développement exige beaucoup d'humidité.

Ce sont des pathogènes opportunistes, qui provoquent une maladie en cas de déficience de l'hôte ou grâce à un déséquilibre de l'écologie de la microflore de l'hôte.

4.3. Le rôle et les variations de la flore cutanée

(Pruniéras, 1990 ; Estrade, 1997a ; Lascaux, 1998)

Le rôle majeur de la flore commensale est **d'empêcher le développement de la flore pathogène**. Elle inhibe l'implantation d'organismes exogènes par un **effet de barrière**. Les mécanismes de cet effet inhibiteur ne sont pas totalement établis : on peut citer la sécrétion de bactériocines ayant une action antibiotique, la production de métabolites toxiques comme des acides gras, la déplétion en nutriments essentiels utilisés préférentiellement par la flore commensale...

Elle renforce donc l'effet de barrière de la couche cornée dans la défense contre l'infection.

De nombreux facteurs modifient la composition et la densité de la flore cutanée.

L'âge et le sexe influencent la composition de la flore bactérienne. Chez le nouveau-né, *S. epidermidis* est abondant et les *Candida* sont généralement absents. Chez le sujet âgé, les streptocoques B et les levures sont très fréquemment rencontrés.

Elle varie aussi selon les **régions du corps** : dans les zones séborrhéiques et les plis, la densité bactérienne est plus élevée que sur la peau sèche.

Certains **traitements** modifient la flore cutanée (les antibiotiques par voie générale ou locale, les oestroprogestatifs, la corticothérapie, les rétinoïdes oraux).

D'autres facteurs peuvent modifier la flore cutanée comme l'influence du climat, de la profession (travail en atmosphère humide), l'utilisation de savons (rendant le pH cutané plus alcalin) et d'antiseptiques, et certaines pathologies comme le diabète, l'immunodépression ou la dialyse chronique.

Avant d'aborder l'immunité cutanée, quelques précisions sur la vascularisation cutanée nous indiquent qu'elle est très présente au niveau de la peau, signifiant que la réponse contre toute agression extérieure peut être fonctionnelle.

III. LA VASCULARISATION CUTANEE

(Coujard, 1980 ; Leeson, 1980 ; Perrot, 1989)

La peau reçoit une vascularisation importante, et le cuir chevelu en particulier est richement vascularisé. La vascularisation cutanée (**figure 15**) participe à la régulation de la pression artérielle, à la régulation thermique et à la défense contre les agressions extérieures.

Les artères de la couche sous-cutanée émettent des collatérales qui traversent l'hypoderme et forment à la partie profonde du derme un réseau ou **plexus artériel dermique profond**, horizontal. Des artérioles s'en détachent et irriguent l'hypoderme, se distribuent en réseau capillaire qui entoure les follicules pileux, les glandes sébacées et sudoripares.

Du plexus, des artères verticales se dirigent vers le derme superficiel pour former un second réseau, le **plexus artériel sous-papillaire**. Des glomus, anastomoses artério-veineuses, court-circuitent les papilles et rejoignent le réseau veineux.

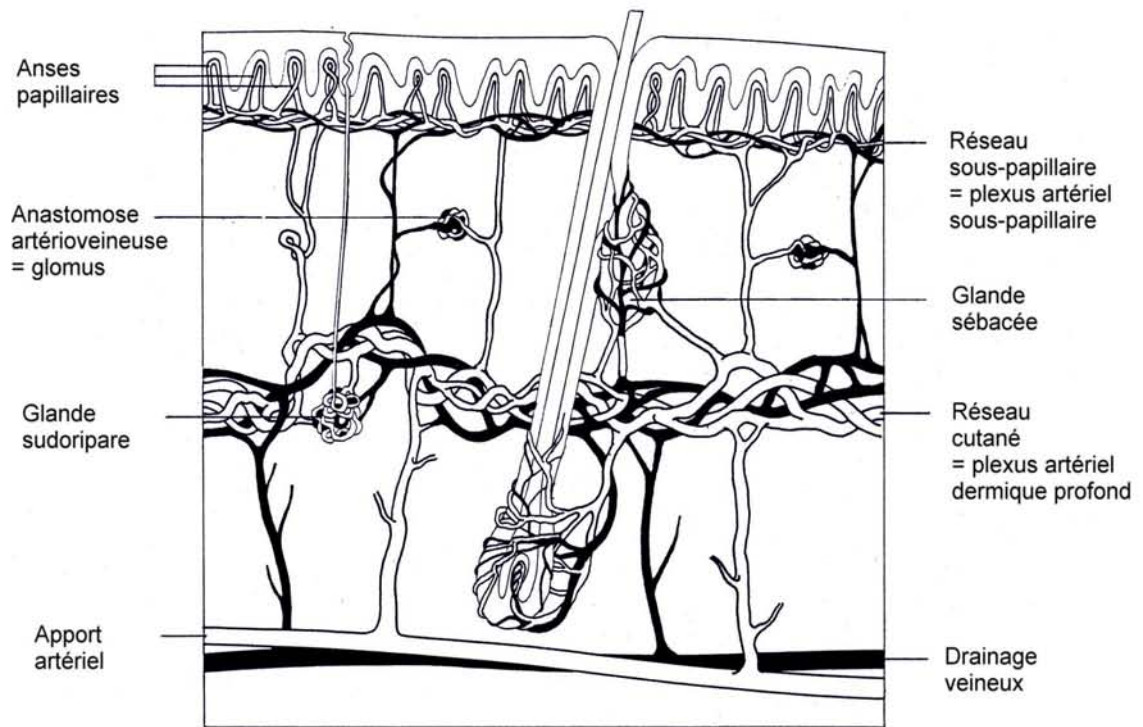


Figure 15 : vascularisation cutanée (d'après Burkitt H.G., 1993)

Des **artéριοles précapillaires** se détachent du plexus et montent vers les papilles dermiques, elles donnent des **métartéριοles** qui irriguent une seule papille, et se séparent en deux branches terminales :

- le **canal préférentiel**, contractile, parcourant la base de la papille,
- l'**anse artériolaire capillaire** qui donnent des capillaires munis de sphincters, formant un réseau et se jetant dans la veinule postcapillaire.

Le retour veineux est assuré par les **veinules postcapillaires** qui forment un **plexus veineux sous-papillaire**, parallèle au plexus artériel. Puis des veines verticales vont former un **plexus veineux profond** d'où partent les veines sous-cutanées munies de valvules.

Le **drainage lymphatique** de la peau est important. Les vaisseaux lymphatiques naissent de fentes intra-épidermiques et dermiques et rejoignent un réseau dont la disposition est parallèle au système veineux.

IV. LE SYSTEME IMMUNITAIRE CUTANE

(Leeming, 1989 ; Régnault, 1990 ; Prescott, 1995 ; Lascaux, 1998 ; Chabasse, 1999 ; Ashbee, 2002 ; Girolomoni, 2006)

La peau est constamment exposée à une variété énorme d'antigènes, à la fois des flores commensales et transitoires, et aussi de ceux dérivés de l'environnement. La peau est impliquée dans le fonctionnement du système

immunitaire, jouant un rôle dans les réponses à la fois non spécifiques et spécifiques.

1. Réponses immunitaires non spécifiques

La peau est une **barrière physique, chimique et bactérienne** efficace contre l'invasion d'organismes parasites.

La **cohésion des cellules** de la couche cornée limite la colonisation, de ce fait la peau est une barrière physique à l'infection.

La **desquamation** des cellules est constante, et le taux de perte cellulaire augmente au cours de l'inflammation. Cette desquamation entraîne avec elle les micro-organismes qui colonisent ou infectent ces cellules et empêche une invasion des couches plus profondes de la peau.

L'**acidité** de la surface cutanée due aux sécrétions sébacée et sudoripare, et la concentration en NaCl peuvent décourager l'implantation de certains d'entre eux. La présence d'**acides gras libres**, produits par la flore à partir des triglycérides du sébum (acide oléique, palmitique, stéarique), assure un effet antibactérien (contre le staphylocoque doré, des streptocoques...).

La **présence d'une flore commensale** sur la peau est une défense immunitaire non spécifique importante. Les différentes populations résidentes (*Malassezia*, staphylocoques et propionibactéries) entrent en compétition pour les nutriments et l'espace disponible, limitant la taille de chacune, et entrent en compétition avec les populations pathogènes qui essayent de coloniser la peau.

Les cellules phagocytaires sont importantes dans la réponse immunitaire non spécifique cutanée.

Lors d'une maladie cutanée pendant laquelle une inflammation se produit, des neutrophiles parviennent dans les lésions et peuvent conduire à l'accumulation de cellules mononucléées (macrophages) dans le derme. Les cellules phagocytaires peuvent alors attaquer les microorganismes par des mécanismes oxydatifs ou non, aboutissant à leur disparition. Plusieurs microorganismes comme les dermatophytes, les propionibactéries, et même *Malassezia* activent la voie alterne du complément, entraînant la production de molécules à activité chimiotactique pour les neutrophiles. Ainsi les neutrophiles peuvent être recrutés dans la peau par la présence de microorganismes.

Les cellules NK sont des lymphocytes non B, non T qui exercent une fonction cytotoxique non spécifique et non restreinte par le CMH. Elles n'adhèrent pas et ne phagocytent pas, ce qui les distingue des monocytes et des polynucléaires.

2. Réponses immunitaires spécifiques

Le système immunitaire cutané consiste en composants cellulaires et humoraux.

Le système immunitaire cutané cellulaire inclut les kératinocytes, les cellules de Langerhans, les cellules mononucléées, les mastocytes, les cellules endothéliales et les lymphocytes T, alors que les composants humoraux comprennent les protéines du complément, les IgG et IgA et des cytokines variées.

Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques dérivées de la moelle osseuse qui forment une toile dans l'épiderme et sont capables de présenter l'Ag. Des cellules de Langerhans immatures expriment des niveaux bas de CMH II et sont seulement capables de présenter l'Ag aux lymphocytes T primaires. Sous l'influence du TNF α et GM-CSF libérés par les kératinocytes, les cellules de Langerhans qui ont transformé et traité l'Ag subissent une maturation et migrent dans les ganglions lymphatiques. Là elles deviennent des cellules immunostimulantes compétentes et préparent les lymphocytes T spécifiques de l'Ag.

Les cellules endothéliales vasculaires, au niveau des vaisseaux sanguins présents dans cette zone de la peau, commencent à exprimer une molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM 1), grâce à la libération de IL 1 et TNF α par les kératinocytes. Les lymphocytes primaires sont alors capables d'adhérer aux cellules endothéliales et de migrer en dehors des veines par diapédèse, dans le tissu dermique environnant. Une fois dans le derme, les lymphocytes T sécrètent l'INF γ qui augmente l'expression de ICAM 1 par les cellules endothéliales et du CMH II par les kératinocytes et les cellules de Langerhans. Les macrophages sont attirés dans la peau et fonctionnent comme des cellules présentatrices de l'Ag aux lymphocytes, de manière à amplifier la réponse.

Les **Ig spécifiques** de la flore commensale sont produites chez les sujets sains et les Ig G, Ig M, Ig E et Ig A sécrétoires sont présentes dans la sueur humaine, fournissant une voie disponible prête pour accéder aux microorganismes de la peau. Les microorganismes commensaux présents à la surface cutanée des individus normaux sont recouverts d'Ig. Ainsi les Ac sont produits contre la flore commensale et sont capables d'atteindre et de s'attacher aux microorganismes de la peau.

Le **fibroblaste**, cellule dermique mésenchymateuse de grande taille, intervient, entre autres choses, dans la défense immunitaire anti-infectieuse en sécrétant l'interféron β et des facteurs chimiotactiques pour les cellules de défense.

L'**histiocyte**, cellule dermique, est un macrophage du tissu conjonctif, de grande taille, d'origine médullaire. Il possède des récepteurs membranaires pour le C₃b, de nombreuses enzymes membranaires et cytoplasmiques, et des produits de sécrétion, en particulier : des estérases acides, des phosphatases acides, le lysozyme, des collagénases, des élastases, l'Il 1, l'INF α . Il intervient dans la phagocytose, l'immunité cellulaire et humorale, les phénomènes d'inflammation et de réparation tissulaire. Il possède une activité microbicide et tumoricide.

Les **lymphocytes T** surveillent en permanence la peau à la recherche d'Ag présentés par les cellules présentatrices de l'Ag. Ils sont présents dans l'épiderme et le derme, localisés autour des vaisseaux sanguins. Ce sont des lymphocytes CD8, et aussi majoritairement CD4, de type mémoire / effecteur. Ils exercent leurs fonctions effectrices en sécrétant des médiateurs pro-inflammatoires et / ou en exerçant une activité cytotoxique à l'égard des kératinocytes, induisant des lésions de spongiose. Ils produisent des cytokines destinées à augmenter la production ou la réponse des lymphocytes B, à activer les cellules endothéliales et à induire la production de cytokines par les kératinocytes (Il 4, Il 5, Il 6, Il 10, Il 2, et INF γ).

Les lymphocytes B sont absents de la peau.

Les **kératinocytes** ont longtemps été considérés comme les cibles passives de l'agression immunologique par les lymphocytes T, mais ils participent activement aux réactions immunitaires cutanées. Ils sont capables de sécréter des cytokines pro et anti-inflammatoires et chimio-attractantes pour les cellules inflammatoires, et d'exprimer des protéines de membrane. Parmi ces protéines de membrane, la production d'ICAM1 est un mécanisme important pour la rétention des lymphocytes T dans l'épiderme et l'activation des CD4 et CD8. Les kératinocytes qui expriment les molécules CMH II (stimulation par l'INF γ) acquièrent la capacité de présenter l'Ag aux lymphocytes T effecteurs, et ceux qui expriment davantage de CMH I deviennent la cible des CD8.

Le **mastocyte**, cellule dermique, d'origine médullaire, est localisé dans tout le derme, surtout autour des vaisseaux et des annexes. C'est une cellule mobile, de 12 à 20 μ m de diamètre, qui possède de nombreux granules denses intracytoplasmiques riches en histamine et héparine préformées, en enzymes liées à l'héparine ou lysosomiales. Lors de la dégranulation apparaissent des facteurs néoformés : des médiateurs humoraux, des facteurs chimiotactiques pour polynucléaires éosinophiles. Le mastocyte possède des récepteurs de membrane pour les IgE, le C₃a et le C₅a. Il intervient entre autres choses dans les réactions immunologiques de type I (anaphylaxie) et III, les phénomènes inflammatoires non immunologiques.

B. HISTOPATHOLOGIE ET ANOMALIES DE LA CINETIQUE EPIDERMIQUE

(Nicolas, 1997 ; Faergemann, 2001 ; Cribier, 2002 ; Saint Léger, 2005)

L'histopathologie de la dermite séborrhéique est peu spécifique et montre les caractéristiques à la fois d'un eczéma chronique et du psoriasis (mais sans micro-abcès de Munro) (**figure 16**).

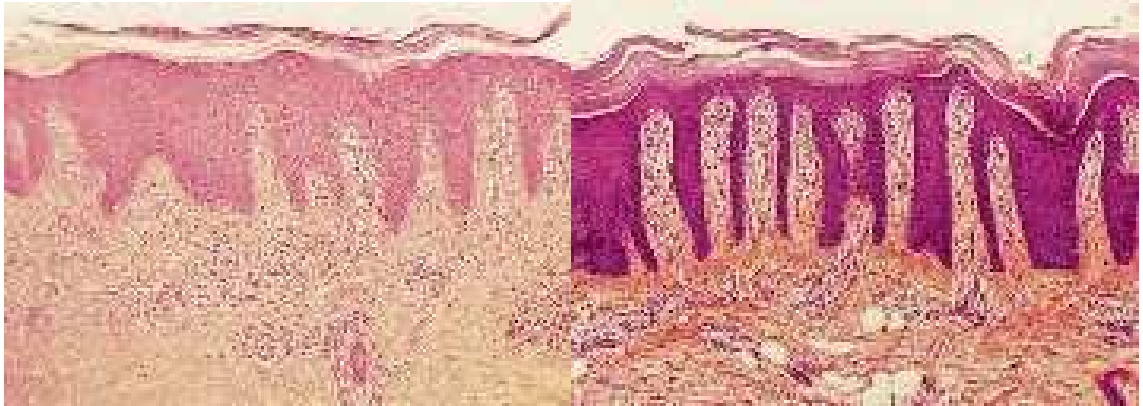


Figure 16 : acanthose lors d'un eczéma chronique (à gauche) et lors d'un psoriasis (à droite) (d'après Cribier B. et Grosshans E., 2002).

Dans l'état pelliculaire (pityriasis capitis), il existe essentiellement une maturation anormale de la couche cornée de l'épiderme avec des plages de parakératose, et quelques microfoyers inflammatoires circonscrits dans le derme papillaire (**figure 17**).

Dans le pityriasis stéatoïde et la dermite séborrhéique, en plus de la parakératose, l'épiderme présente une acanthose modérée et des lésions de spongiose, pouvant aller jusqu'à la vésiculation. Des infiltrats de cellules inflammatoires sont présents dans le derme supérieur, surtout périvasculaire, et dans l'épiderme et la limite derme - épiderme (**figure 17**).

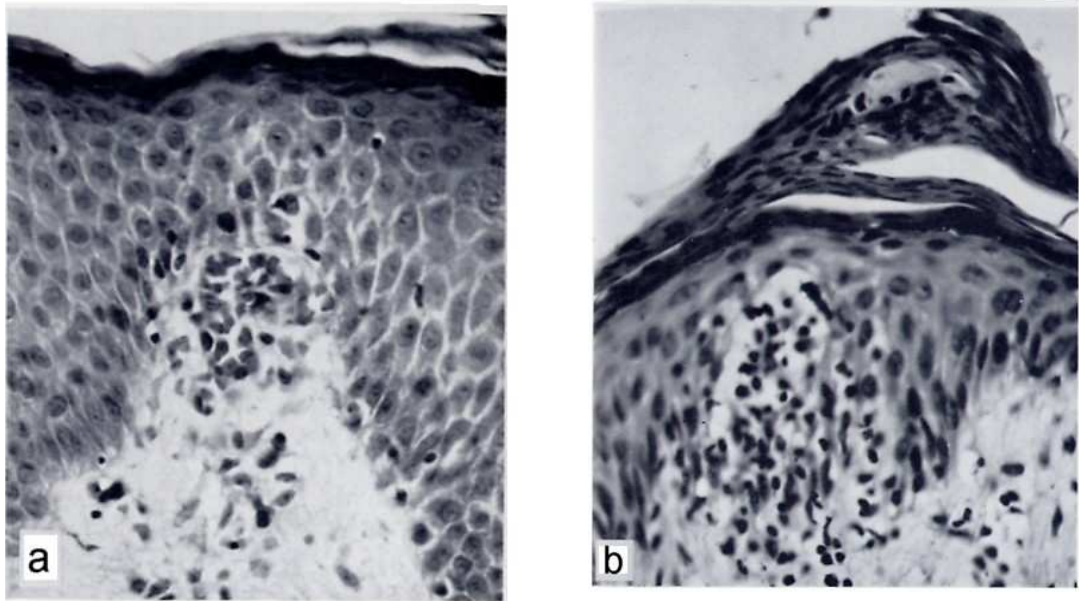


Figure 17 : histologie de la dermatite séborrhéique, a – acanthose interpapillaire, parakératose, exocytose suprapapillaire de lymphocytes; b – parakératose et croûte squameuse contenant des lymphocytes (d'après Pinkus, 1966) ; c – capillaires dilatés entourés de lymphocytes et d'histiocytes (d'après Ackerman, 1969)

La parakératose décrit la persistance des noyaux au sein des cornéocytes. Elle s'accompagne d'une agranulose (disparition de la couche granuleuse) et d'une hyperkératose (épaississement de la couche cornée). Elle s'observe, comme dans la dermatite séborrhéique ou les pellicules, dans les maladies où le renouvellement épidermique est accéléré. Elle est déterminée par l'index parakératosique (tableau III).

L'acanthose définit une augmentation de l'épaisseur globale de l'épiderme, par hyperplasie (augmentation du nombre de cellules). Elle peut être déterminée par la mesure de l'épaisseur épidermique (MET, tableau III). Elle est présente dans les crêtes interpapillaires, alors que la zone suprapapillaire est amincie.

La spongiose révèle un œdème intercellulaire entraînant un écartement des kératinocytes les uns des autres. Les espaces intercellulaires sont clairs et élargis, ce qui donne des images de « mailles ». La spongiose peut aboutir à la désunion des kératinocytes et à la création d'espaces clairs intra-épidermiques : les vésicules. Elle provient des infiltrats cellulaires. L'exocytose est la présence dans les espaces intercellulaires de l'épiderme de ces cellules inflammatoires (lymphocytes, macrophages, cellules de Langerhans, mastocytes, polynucléaires neutrophiles).

Tableau III: données sur la cinétique épidermique dans la dermite séborrhéique (DS), l'état pelliculaire et le cuir chevelu sain, d'après Ackerman (1969)(1) , Leyden (1979)(117), Marks (1985)(126) et Saint Léger (1988)(187).

	DS	État pelliculaire	Sujets sains
Production moyenne de cellules isolées (anucléées) ($10^8/2$jours) (187)		$2,1 \pm 1,3$	$0,9 \pm 0,3$
Production de squames (mg / 2jours) (187)		$33,2 \pm 17,3$	$8,1 \pm 5,3$
Index parakératosique (%) (187)		$18,4 \pm 7,4$	$3,9 \pm 2,1$
Indice de marquage des cellules basales (%)	- - 15 à 30 (126)	13 ± 5 (1) $17,5 \pm 4,4$ (117) 4 à 15 (126)	7 ± 2 (1) $11,0 \pm 2,4$ (117) 5 à 8 (126)
MET (μm) (126)		125 à 139	30 à 50

La couche cornée est désorganisée avec des amas épais de cellules cornées et des crevasses profondes à quelques endroits, et à d'autres une couche cornée d'épaisseur normale voire amincie.

Le *stratum compactum* contient des cellules cornées plus nombreuses (cellules isolées et squames, tableau III) mais moins cohésives entre elles ; cette couche est arrachée plus facilement par décapage au ruban adhésif : 10 à 15 bandes seulement sont nécessaires dans l'état pelliculaire, contre 26 à 48 sur un cuir chevelu sain.

Les cornéocytes sont anormaux avec des bords irréguliers et des fantômes de noyau ou des noyaux. **L'index parakératosique** augmente avec la sévérité de l'état pelliculaire (figure 18).

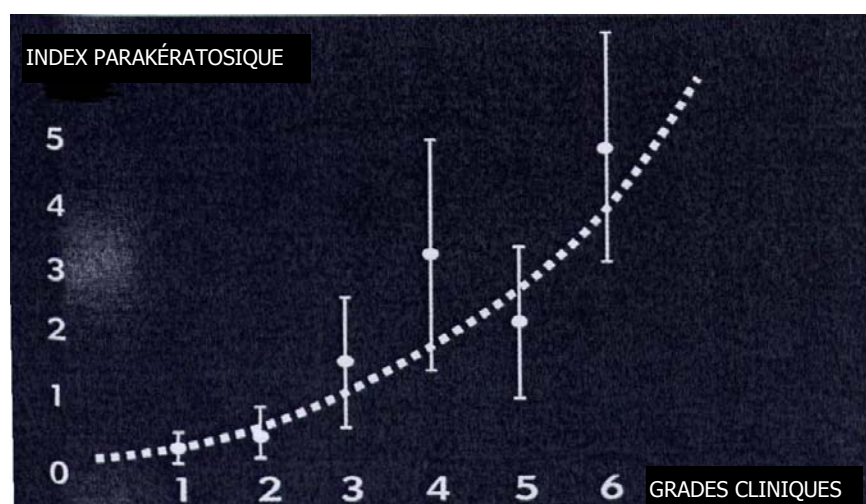


Figure 18 : variation de l'index parakératosique (mg cellules nucléées/tête/2jours) en fonction des grades de sévérité clinique (1 et 2, pas de pellicules ; 3, légère ; 6, sévère) (d'après Saint Léger, 2005).

L'étude du **turn over épidermique** par marquage des cellules basales à la thymidine tritiée montre le nombre de cellules basales au stade de synthèse

d'ADN. Dans le cuir chevelu atteint de pellicules, la population de cellules en voie de division est deux fois plus importante que dans le cuir chevelu sain (tableau III), traduisant un désordre hyperprolifératif. Cinq jours après le marquage, les cellules marquées sont dans la couche granuleuse et sont même parakératosiques (moitié supérieure de l'épiderme), alors que dans le cuir chevelu sain, elles sont dans la moitié inférieure de l'épiderme.

Les cellules, nombreuses, arrivent à la surface incomplètement matures, à une vitesse accélérée (7 à 10 jours), formant des amas au niveau de foyers de production augmentée.

L'anomalie initiale serait l'existence des micro-foyers inflammatoires dans les papilles dermiques (Pinkus, 1966).

Ces foyers inflammatoires expliqueraient la symptomatologie clinique :

- le prurit par l'activation de fibres nerveuses sensibles dermiques (l'épiderme ne possède pas de récepteurs thermo-algiques) ;
- l'érythème par la vasodilatation capillaire ;
- les squames, parakératosiques, correspondant à des cornéocytes immatures avec disparition de la couche granuleuse ;
- le caractère discrètement suintant par l'existence de l'œdème intercellulaire ou de vésicules.

TROISIEME PARTIE – FACTEURS ETIOLOGIQUES DE LA DERMITE SEBORRHEIQUE ET DES PELLICULES

La description clinique et histologique de la dermite séborrhéique et des pellicules précise le cadre de l'affection.

Cette partie présente l'état actuel des connaissances sur le rôle dans la survenue et le maintien de l'affection des facteurs suivants:

- l'activité sébacée et sa production,
- la flore cutanée et son métabolisme,
- l'influence de la sensibilité individuelle,
- les autres facteurs : stress, maladies, climat.

A. L'ASPECT SEBORRHEIQUE DE L'ETIOLOGIE

Les arguments qui impliquent l'activité sébacée dans l'étiologie de la dermite séborrhéique sont de deux ordres :

- d'une part **chronologiques** : la survenue des pellicules et de la dermite séborrhéique est corrélée dans le temps avec l'activité sébacée, évoluant en dermite du nourrisson, avec une incidence basse jusqu'à la puberté, augmentant en incidence lors de l'adolescence, pendant les 2^{ème} et 3^{ème} décades, puis régressant.

- d'autre part **topographiques** : les lésions se localisent dans les régions où l'activité sébacée est la plus élevée (zone médiofaciale, cuir chevelu, région présternale). Pourtant, le taux d'excrétion sébacée n'est pas augmenté par rapport aux sujets sains. Parmi les études de la variation de l'**excrétion sébacée*** au cours de la dermite séborrhéique et des pellicules, peu d'entre elles ont mesuré une augmentation de la sécrétion de sébum (Bergbrant, 91). Généralement l'activité sébacée est **normale** chez les sujets atteints par rapport aux sujets sains (Pye, 77 ; Burton, 83 ; Piérard-Franchimont, 2006). La dermite séborrhéique et les pellicules sont liées à la présence de sébum, mais ne sont donc pas associées à une séborrhée (= augmentation de la sécrétion sébacée*).

L'**isotrétinoïne** (acide 13-cis-rétinoïque) exerce un effet inhibiteur sur l'activité des glandes sébacées (frein à la différenciation des sébocytes, atrophie glandulaire, et inhibition de la 5 α réductase). Son efficacité dans la dermite séborrhéique a été observée : sans que l'on sache si elle résulte d'un effet séboatrophiant ou de la modification de la kératinisation de l'épiderme (Cowley, 90 ; Piérard-Franchimont, 99a ; Valia, 2006).

La **composition du sébum** a été étudiée chez des sujets atteints de pellicules (Ro B.I, 2005 ; De Angelis, 2005). Celle-ci est modifiée après traitement antifongique efficace, visant à supprimer *Malassezia*. Avant traitement, et donc en présence de la levure, le sébum est riche en acides gras libres et les triglycérides sont en diminution par rapport au sébum natif (**tableau IV**). Après traitement antifongique, éradication de *Malassezia*, et amélioration clinique, la composition revient à des proportions normales en triglycérides et en acides gras libres. Le **métabolisme de *Malassezia*** (dégradation des triglycérides, consommation d'acides gras libres spécifiques) influence donc la composition du sébum. La présence d'acides gras libres (en particulier insaturés) à la surface cutanée serait un facteur d'irritation possible de l'épiderme (Ro B.I, 2005).

Tableau IV : composition relative du sébum humain (d'après Ro B.I., 2005)

	Sécrété (%)	En présence de <i>Malassezia</i>	Après traitement antifongique (%)
Triglycérides	> 35	18	32
Acides gras libres	< 13	32	16
Cires estérifiées	25	23	25
Squalène	15	15	15
Cholestérol	3	3	3
Cholestérol estérifié	4	4	4
Autres	$\approx$ 5	$\approx$ 5	$\approx$ 5

D'ailleurs, De Angelis (2005) a testé l'effet d'un acide gras insaturé, l'**acide oléique** (18, $\Delta^9:1$), sur le cuir chevelu de sujets prédisposés à avoir des pellicules par rapport à des sujets sains. L'acide oléique représente, dans cette expérience, un métabolite produit par *Malassezia* à partir du sébum. Sur des cuirs chevelus préalablement traités pour réduire la population de *Malassezia* (shampooing à 1% pyrithione zinc), l'acide oléique (dilué avec du propylène glycol) provoque une desquamation chez des sujets prédisposés à faire des pellicules contre placebo, alors qu'il n'en induit pas chez des sujets non prédisposés. Il en ressort que les sujets atteints de pellicules manifesteraient, de cette manière, une différence dans la perméabilité de la fonction de barrière par rapport aux sujets sains, qui les rend plus sensibles à l'altération de la barrière induite par un acide gras (De Angelis, 2005).

Le sébum modifié par le métabolisme de *Malassezia* pourrait pénétrer dans la couche cornée et provoquer inflammation, irritation et desquamation (RO B.I., 2005). La réponse à la pénétration et à l'inflammation des acides gras est plus importante chez les sujets atteints de pellicules que chez ceux qui ne le sont pas.

Harding (2002) a étudié cette **altération de la barrière épidermique** : les pellicules étaient associées à une diminution des taux de lipides intercellulaires de la couche cornée, en particulier des céramides, des acides gras et du cholestérol. Ce serait dans cette altération du stratum corneum que résiderait la prédisposition de certains sujets à réagir aux produits de dégradation microbiens ou fongiques (Harding et al, 2002).

La dermite séborrhéique et les pellicules montrent une corrélation forte dans le temps et la localisation avec l'activité sébacée. Pourtant le sébum n'est pas la cause de ces troubles, ni la séborrhée. Le terme de « dermite séborrhéique » est erroné (Burton, 83) et celui de « dermite des zones séborrhéiques » serait plus adéquat. Le sébum agit plutôt comme un cofacteur dans l'étiologie de la dermite séborrhéique et des pellicules, apportant les nutriments nécessaires à la flore fongique. C'est l'étude de cette flore fongique que nous allons aborder maintenant.

B. LA MICROBIOLOGIE DANS LA DERMITE SEBORRHEIQUE ET LES PELLICULES

Dans la DS et les pellicules, la composition de la flore est qualitativement identique à celle de la peau normale, composée de *Propionibacterium*, *Micrococci* et *Malassezia*.

I. L'IMPLICATION DES MICROORGANISMES DANS LES PELLICULES OU LA DERMITE SEBORRHEIQUE

Des études menées depuis de nombreuses années pour **déterminer l'implication de la flore cutanée** dans l'apparition des pellicules et de la dermite séborrhéique, il ressort que :

- les lésions **siègent au niveau de zones cutanées où la densité des levures du genre *Malassezia* est la plus forte** (Faergeman, 1983b).

- il y a une **relation proportionnelle entre l'intensité de l'état pelliculaire du cuir chevelu et la densité des levures**. La quantité de levures *Malassezia* est multipliée par deux par rapport à celle retrouvée chez les

sujets indemnes. Elles constituent 74% de la microflore du cuir chevelu chez les sujets atteints de pellicules et seulement 46% chez les sujets sains. La présence des *cocci* à coagulase négative ne diffère pas, ni quantitativement, ni qualitativement, et celle de *P. acnes* est en diminution (Mac Ginley, 1975 ; Höffler, 1980).

- L'élimination de la flore fongique est plus efficace sur la production de pellicules que l'élimination de la flore bactérienne (Van Der Wyk, 1967). Les bactéries n'aggravent pas la desquamation et la flore bactérienne peut être exclue de toute implication dans la pathogénèse des pellicules (*P. acnes* et *cocci*) (St Léger, 1989).

- L'amélioration clinique sous l'effet d'un traitement antifongique local est parallèle à la réduction quantitative de *Malassezia* (Heng, 1990 ; Arrese, 1996) (essais thérapeutiques unilatéraux sur le cuir chevelu (Roia, 1969)).

- les pellicules réapparaissent sous traitement à la nystatine avec l'inoculation de *P. ovale* résistant à la nystatine (Gosse, 1969). Donc **la recolonisation entraîne la réapparition des pellicules** (Shuster, 1984).

- L'éradication ou le contrôle de l'abondance des levures du genre *Malassezia* apparaît être la **stratégie la plus efficace** pour traiter les pellicules (Futterer, 1981 ; Shuster, 1984 ; Marks, 1985 ; Butterfield, 1987 ; Wishner, 1987 ; Van Cutsem, 1990 ; Squiquera, 1996 ; Piérard-Franchimont, 2000 ; Gupta, 2004b). L'utilisation de méthodes d'étude variées, avec des protocoles cliniques et expérimentaux différents, et des ingrédients actifs distincts indique que l'application de shampoings antipelliculaires à base d'antifongiques mène à une **séquence d'évènements constante** :

- (1) la démangeaison est moins intense ou disparaît après la 2^{ème} ou 3^{ème} application ;
- (2) les levures du genre *Malassezia* diminuent en nombre sans être, néanmoins, complètement éradiquées (Arrese, 1996). La population bactérienne demeure peu affectée par la plupart des produits antifongiques (Saint Léger, 2005) ;
- (3) la production de squames et la parakératose diminuent en parallèle (Piérard-Franchimont, 2006) ;
- (4) deux ou trois semaines après l'arrêt du traitement, la situation clinique initiale revient et les levures *Malassezia* augmentent à leurs niveaux initiaux (Futterer, 1981 ; Arrese, 1996).

Des études en désaccord avec l'implication de *Malassezia* ou de tout autre microorganisme existent (Ackerman, 1969 ; Roia, 1969 ; Boyle, 1986), mais quelques membres de ces équipes ont changé d'opinion par la suite (Gosse, 1969 ; St Léger, 1989). Les arguments sont les suivants :

- les levures *Malassezia* sont retrouvées sur la peau saine et lésée atteinte de pellicules. Et appliquées sur la peau, elles ne provoquent pas de lésion. Elles ne sont donc pas la cause du pityriasis capitis (Martin-scott, 1952).

- la flore commensale s'accroît du fait de l'augmentation de la surface offerte par les squames, et donc de la disponibilité accrue en nutriments. L'augmentation de la population fongique est une conséquence et non la cause des pellicules (Leyden, 1979 ; Baran, 1994).

- des agents antimicrobiens réduisent la flore sans influencer la sévérité du pityriasis (Leyden, 1979 : amphotéricine B ; Baran, 1994).

- dans certaines études, il n'apparaît pas de différence de portage de levures entre sujets atteints de pellicules ou dermite séborrhéique et sujets sains. Bergbrant et Faergemann (1991) ne trouvent pas de différence entre les sujets malades et les témoins sains, ni par les cultures quantitatives, ni par les taux d'anticorps IgG spécifiques (Bergbrant, 1991).

- les antifongiques ne sont pas les seuls traitements efficaces ; un effet cytostatique retrouvé chez certains antipelliculaires (pyrithione zinc, sulfure de sélénium), l'efficacité des corticostéroïdes et des goudrons par effet cytostatique serait un argument pour une hyperprolifération primaire et une colonisation secondaire par les levures (Leyden, 1976). Plus récemment, l'activité anti-inflammatoire des azolés nuance l'importance du rôle de *Malassezia* (Beetens, 1986).

Ces avis contradictoires reflètent les difficultés de déterminer l'implication des microorganismes dans la survenue des pellicules ou de la dermite séborrhéique, et **font émerger d'autres hypothèses** :

- le nombre de levures est de peu d'importance, mais la dermite séborrhéique est sûrement liée à la présence de la levure par un mécanisme inflammatoire, peut-être immunologique, mais non infectieux (Clift, 1988 ; Bergbrant, 1991). Il doit exister une prédisposition à la maladie (Faergemann, 2001 ; Gupta, 2004a) (sensibilité individuelle, partie C).

- une irritation chronique d'une autre origine est possible par des agents non fongiques comme Demodex, des produits dérivés du sébum, la lumière solaire associée à la présence d'agents photosensibilisants folliculaires comme les porphyrines synthétisées par *Propionibacteria*.

- une irritation de nature physique et chronique du cuir chevelu apportée par des agressions quotidiennes courantes (brushing vigoureux, après-shampooing, friction des cheveux) peut constituer une irritation primaire.

- l'influence neuro-immunitaire (stress) et environnementale (partie D).

L'exploration du genre *Malassezia* grâce aux méthodes moléculaires a permis de connaître davantage cette levure commensale, tant du point de vue de ses exigences nutritionnelles et environnementales (écologie), que des réactions

qu'elle provoque chez l'hôte (pathogénicité, interaction avec le système immunitaire).

II. LE GENRE *MALASSEZIA*

(Sabouraud, 1904 ; Ota, 1933 ; Martin-Scott, 1952 ; Leeming, 1989 ; Ingham, 1993 ; Ahearn, 1998 ; Saint Léger, 2005 ; Ashbee, 2007 ; Crespo-Erchiga, 2008)

Les difficultés qui ont marqué l'étude du genre *Malassezia* sont liées à sa mise en culture difficile et à sa nature commensale.

1. Histoire et taxonomie

L'étude du genre *Malassezia* a été parsemée de controverses depuis qu'il a été décrit pour la première fois en 1846 par Eichstedt. Les désaccords ont porté sur le moment où il a été cultivé, sur le milieu optimal de culture, sur la relation entre les différents variants morphologiques et les colonies, sur le genre auxquels ils doivent être liés et sous quel nom, et le rôle qu'il joue dans des maladies cutanées variées.

Le champignon a été désigné par de nombreux noms de genre (*Microsporon* (Robin), *Cryptococcus*, *Saccharomyces*, *Pityrosporon* (Sabouraud), *Dermatophyton*, *Monilia...*).

En 1846, Eichstedt montre qu'un agent fongique est cause du pityriasis versicolor. En 1853, Robin le nomme *Microsporon furfur*.

En 1873, Rivolta lie la desquamation cutanée à un champignon qu'il nomme *Cryptococcus psoriasis*. En 1874, Malassezia confirme la présence de cet agent levuriforme inconnu au sein des squames et sur les cheveux des patients atteints de pityriasis capitis. En 1884, Bizzozero le nomme *Saccharomyces ovalis*. Baillon, en 1889, décrit le genre *Microsporum* et identifie *Microsporum malassezii* comme agent du pityriasis capitis.

En 1904, Sabouraud décrit le genre *Pityrosporum* et *Microsporum malassezii* devient *Pityrosporum malassezii*. Castellani et Chalmers, en 1913, débaptisent *P. malassezii* et le nomme *P. ovale*. Weidman, en 1925, isole et cultive à partir de squames de peau de rhinocéros *P. pachydermatis*.

Les **premières cultures** réussies de *P. ovale* sont réalisées par Castellani en 1925, par Templeton en 1926 (acide oléique dans le milieu) et par Acton et Panja en 1927.

Ces souches sont étudiées par Ota et Huang qui les cultivent sur milieu de Petragnani à base d'œuf, lait entier, pomme de terre (1933).

Benham (1939) cultive la levure sur milieu agar-levure de bière et teste différents lipides ; il parvient à cultiver et subcultiver plusieurs souches.

La **forme des cellules est variable** : il existe des cellules **rondes** et des cellules **ovales**. Sabouraud a le premier suggéré que les deux formes étaient liées et Panja les a incluses dans le genre *Pityrosporum*.

En 1951, il existe officiellement deux espèces : *P. ovale* et *P. pachydermatis* Weidman associées aux animaux, puis Gordon crée une troisième espèce *P. orbiculare* (Gordon).

Il existe donc cette **forme levure** du genre *Pityrosporum* et aussi une **forme mycélienne** placée dans le genre *Malassezia*.

Depuis que les besoins nutritionnels ont été établis, et que les milieux de culture pour préserver la levure ont été formulés, le travail de taxonomie, de physiologie et de biochimie a pu être entrepris (Faergemann, 1980 ; Leeming, 1989 ; Midgley, 1989).

Jusqu'aux années 70, la relation entre les formes levure et mycélienne est acceptée, même si la conversion n'a jamais pu être démontrée, et les deux genres sont maintenus. C'est en 1977 que trois groupes indépendants (Dorn, Nazzaro- Porro et Salkin et Gordon) réussissent à **induire la production d'hyphes** *in vitro* à partir des levures de forme ronde et ovale, et ils suggèrent que les trois formes sont les différentes phases du cycle d'un seul organisme (Dorn, 1977 ; Nazzaro-Porro, 1977 ; Ashbee, 2007).

Au début des années 80 s'accumulent les preuves que *P. ovale* et *P. orbiculare* sont des **espèces proches** ou identiques et que *M. pachydermatis* est une espèce distincte : comparaison antigénique par immunofluorescence indirecte (Faergemann, 1982), et immunoélectrophorèse quantitative (Bruneau, Guinet, 1984).

En 1986, **un genre unique** est admis et deux espèces : *Malassezia furfur* (Robin) Baillon (*P. ovale*, *P. orbiculare* et *M. furfur*) et *Malassezia pachydermatis*.

Cependant les différences morphologiques des cellules retrouvées *in vivo*, et cette variabilité qui est maintenue *in vitro* (concernant le taux de croissance, la viabilité, l'analyse antigénique des protéines) laissent des équipes perplexes, et celles-ci continuent à utiliser les noms *P. ovale* et *P. orbiculare* (Faergemann, 1996 ; Midgley, 1989).

En 1990, **Simmons et Gueho** ont défini une nouvelle espèce *Malassezia sympodialis*, grâce à la détermination de la proportion G+C de l'ADN nucléaire (Simmons, 1990). Des différences de culture et de morphologie correspondant à différents antigènes de surface ont conduit Cunningham (1990) à décrire trois serovars A, B et C pour *M. furfur* (Cunningham, 1990). Des études ont été menées encore sous les anciennes dénominations rendant la comparaison de leurs résultats impossible. Les travaux de **Guého, Midgley et Guillot en 1996** ont permis, par comparaison du contenu G+C de l'ADN

nucléaire et séquençage de la large sous-unité rARN, de définir sept espèces (tableau V), et les caractéristiques biochimiques ont été établies (micromorphologie, capacité à utiliser différents Tween comme source de lipides) (Guého, 1996).

Tableau V : synonymes de *Malassezia species* (d'après Ahearn, 1998 et Ashbee, 2002)

Espèces acceptées	Synonymes utilisés précédemment
<i>M. globosa</i> (Guého, 1996)	<i>P. orbiculare</i> (Gordon, 1951)
<i>M. slooffiae</i> (Guého, 1996).....	<i>M. furfur</i> serovar B (Cunningham, 1990)
<i>M. obtusa</i> (Guého, 1996).....	<i>P. ovale</i> form 1 (Midgley, 1989)
<i>M. sympodialis</i> Simmons et Guého (1990).....	<i>P. ovale</i> form 2 (Midgley, 1989)
	<i>M. furfur</i> serovar A (Cunningham, 1990)
	<i>P. ovale</i> form 3 (Midgley, 1989)
<i>M. furfur</i> (Robin) Baillon (1889).....	<i>M. furfur</i> (Midgley, 1989)
<i>M. restricta</i> (Guého, 1996).....	<i>M. furfur</i> serovar C (Cunningham, 1990)
<i>M. pachydermatis</i> (Weidman) Dodge (1935)	<i>M. pachydermatis</i>
<i>M. dermatis</i> (2002)	
<i>M. japonica</i> (2003)	
<i>M. nana</i> (2004)	
<i>M. yamatoensis</i> (Sugita, 2004)	
(<i>M. equine</i> 2007)	
<i>M. caprae</i> (2007)	

Depuis, plusieurs autres espèces ont été décrites et ne sont identifiables que par la biologie moléculaire (tableau V) (Sugita, 2004) .

2. Morphologie, physiologie, culture et écologie

2.1. Morphologie

Le genre se caractérise par une multiplication asexuée par bourgeonnement monopolaire (phialidique) sur une base large ou étroite selon les espèces (Figure 19).

Le bourgeon est séparé de la cellule parent par un septum, puis par une fission. Les cellules allongées en hyphe sont rares en culture, mais des hyphes vraies avec des amas de blastospores sont rencontrées dans les squames cutanées des hôtes. La formation et la séparation du bourgeon laisse généralement une cicatrice prononcée ou une collerette de laquelle des bourgeons émergent plus tard.

La paroi cellulaire en microscopie électronique est ondulée avec des rainures en spirale à partir du site de bourgeonnement.

La chitine est concentrée dans la partie de la paroi formant la collerette au site de bourgeonnement.

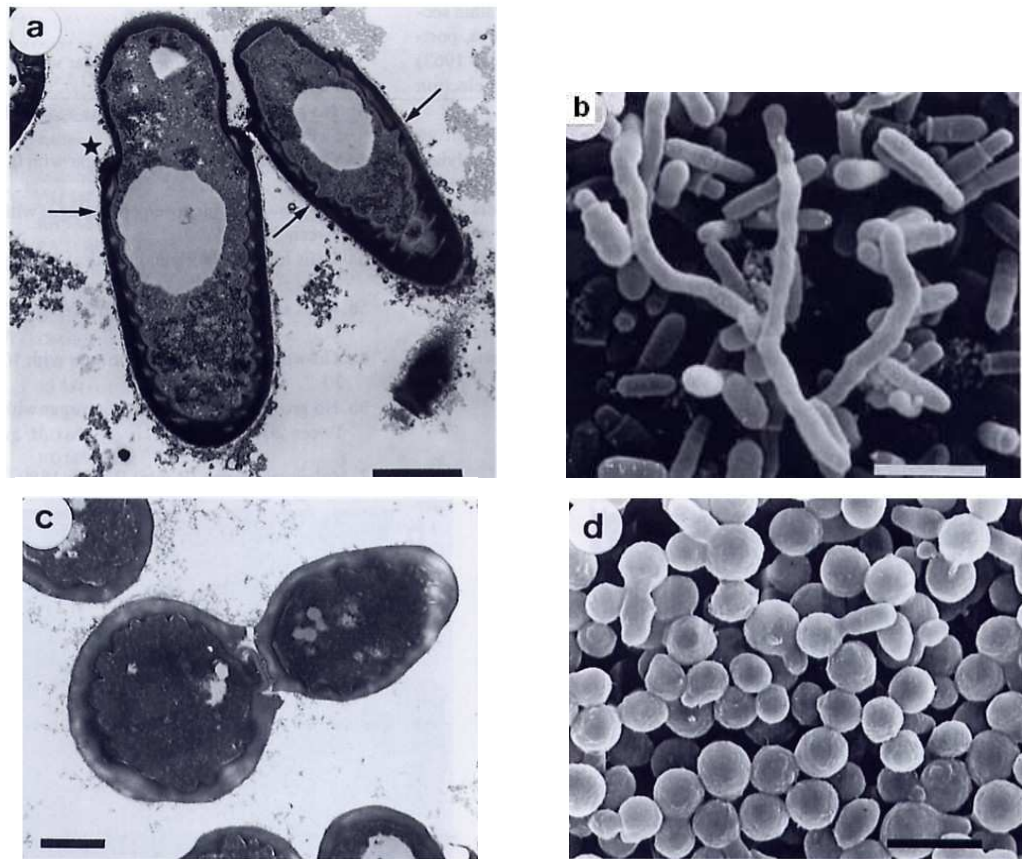


Figure 19 : détails caractéristiques du genre *Malassezia* : a) deux cellules bourgeonnantes (*M. furfur*) montrant une bande translucide hélicoïdale typique dans la paroi cellulaire et une collerette (étoile); en dessous de la zone de bourgeonnement ; b) levures et filaments (*M. furfur*) obtenus à 32°C sur milieu de Löwenstein additionné d'huile d'olive 1% ; c et d) *M. globosa*, cellules croissant dans un bouillon de mDixon pendant 2-3 jours à 32°C, les cellules lévuriformes sont sphériques avec des bourgeons formés sur une base étroite. Quelques cellules filles peuvent s'allonger mais la base du bourgeon reste étroite fournissant des caractéristiques typiques (d'après Guého et al , 1996).

2.2. Physiologie

Les caractéristiques suivantes ont pu être définies :

- **dépendance lipidique** (mis à part *Malassezia pachydermatis*) due à une incapacité à synthétiser les acides gras C14 et C16 , ce qui explique sa prévalence dans les régions riches en glandes sébacées (Nazzaro-Porro, 76) ;
- **dimorphisme* de l'espèce** pour certaines espèces et souches ;
- biochimiquement relativement inerte grâce à une paroi cellulaire très épaisse entourée d'une couche lamellaire ressemblant à une **capsule** qui contient des lipides et peut être retirée par des solvants (figure 19) ;
- les espèces du genre *Malassezia* produisent une variété de métabolites :
 - des gammalactones qui donnent aux microorganismes leur odeur fruitée ;
 - en présence d'acide oléique, production d'acide azélaïque et d'autres acides dicarboxyliques (Nazzaro-Porro, 78). L'acide azélaïque est un

inhibiteur compétitif de la tyrosinase et serait responsable des troubles de la pigmentation lors du pityriasis versicolor.

- production de fluorochromes et pigments de nature alcaloïde indolique par *Malassezia* tels que pityrialactone (émet une fluorescence sous lumière de Wood*), malassezine (induit une apoptose mélanocytaire), pityriarubines (responsables de réactions inflammatoires);

- des **mécanismes de protection** contre les défenses de l'hôte permettent à *Malassezia* de vivre en tant que commensal. La présence de pigments ressemblant à la mélanine les rend moins sensibles aux produits à base d'oxygène actif issus des réponses immunologiques;

- *Malassezia* produit une large variété d'**hydrolases** : phospholipases, lipases, aspartyl protéases (Mayser, 1996 ; Xu J. et al., 2007). Les lipases sont essentielles pour fournir les lipides nécessaires à la croissance. *In vitro*, une activité phospholipase A₂ capable de libérer de l'acide arachidonique des cellules épithéliales pourrait être un initiateur de la réponse inflammatoire cutanée (Ashbee, 2007).

Récemment, l'activité lipasique de *Malassezia* a été étudiée. Parmi les espèces fréquemment rencontrées sur le cuir chevelu, l'activité lipasique de *M. restricta* et *M. globosa* a été évaluée ; il en est ressorti que *M. globosa* a une activité lipasique très élevée (Dawson TL, 2007). L'acide oléique, représentant un métabolite issu de l'activité lipasique de *Malassezia*, est capable de produire une desquamation similaire aux pellicules (De Angelis, 2005). Ceci suggère que *M. globosa* serait capable d'initier la desquamation.

Une récente étude du génome de *M. globosa* et *M. restricta* montre que cette aptitude à synthétiser des hydrolases pour fournir des acides gras est issue d'une adaptation de ces levures à l'environnement de la peau des mammifères (Xu J. et al., 2007).

2.3. Culture et identification

La découverte qu'une source externe de lipide était nécessaire a marqué l'initiation de la recherche de milieux spécifiques pour cultiver *Malassezia*.

Le milieu le plus simple est le **milieu de Sabouraud** sur gelée d'Agar (eau, acides aminés, sucres, vitamines), recouvert d'une couche d'huile d'olive et additionné de chloramphénicol (pour éviter la contamination bactérienne), mais l'exploitation quantitative des colonies est impossible.

D'autres milieux ont été développés pour sélectionner des espèces du genre *Malassezia* : **milieu de Dixon** et **milieu agar de Leeming et Notman** (Tween 60, glycérol et lait de vache entier (Leeming, 1989)).

Les sucres ne sont pas fermentés. Les réactions à l'uréase et au diazonium blue B sont positives.

Avec la découverte de nouvelles espèces dans le genre *Malassezia*, il est apparu que certains milieux étaient plus efficaces que d'autres pour permettre la croissance de certaines espèces. Cette sélectivité influence les résultats rapportés par différents groupes. Aucun milieu unique n'est capable de faire croître et maintenir de manière fiable toutes les espèces *Malassezia*.

Depuis la reclassification du genre par Guého (Guého, 1996), et les travaux de séquençage de la large sous-unité rARN et de réassociation ADN/ADN, les méthodes biochimiques ont été explorées. Elles sont basées sur la micromorphologie et la capacité à utiliser les tweens comme source lipidique ; d'autres investigations biochimiques ont été ajoutées : cremophor, catalase, esculine... Les quatre espèces *Malassezia* les plus communes et leurs réactions dans des **tests d'identification** classiques sont présentées dans le **tableau VI**.

En routine les laboratoires de mycologie clinique n'ont pas besoin de préciser l'espèce issue du prélèvement d'échantillons superficiels. Mais parfois l'identification de l'espèce *Malassezia* doit être réalisée.

L'intérêt de déterminer les espèces associées aux maladies est épidémiologique (**Tableau IX**). Pour le pityriasis versicolor, la clinique et la présence de levures et de mycélium sous microscope sont pathognomoniques*, et l'isolement de l'espèce *Malassezia* n'est pas indispensable au diagnostic des lésions superficielles. Par contre pour les échantillons de sites stériles et profonds, la culture et l'identification devraient être réalisées.

Tableau VI : propriétés et caractéristiques de quatre espèces *Malassezia* (d'après Guého, 1996)

	<i>Malassezia sympodialis</i>	<i>Malassezia globosa</i>	<i>Malassezia restricta</i>	<i>Malassezia furfur</i>
Morphocolonies et texture (sur milieu Dixon à 32°C pendant 7 jours)	Plate, lisse, brillante, crémeuse	En dôme, rugueuse et cassante	Petite, lisse et cassante	Mate, lisse, friable, pourtour surélevé
Pousse à 38°C	+	-	-	+
Pousse à 40°C	+	-	-	+
Réaction catalasique	+	+	-	+
Uréase	+	+	+	+
Assimilation Tween 20 (acide laurique)	-	-	-	- (précipité)
Tween 40 (acide palmitique)	+	-	-	+
Tween 60 (acide stéanique)	+	-	-	+
Tween 80 (acide oléique)	+	-	-	+
				(précipité)
Assimilation cremophor EL	-	-	-	+
Test à l'esculine (révèle une β glucosidase)	+	-	-	-
Morphologie cellulaire	Ovoïde	Ronde	Ronde, ovoïde	Ovoïde, ronde et cylindrique
Taille cellulaire (μ m)	(1,5 - 2,5) x (2,5 - 6)	2,5 - 8	(1,5 - 2) x (2,5 - 4)	(2,5 - 8) x (1,5 - 3) Ø 2,5-5
Bourgeon	Sympodial (poire)	Base étroite	Base étroite	Ronde, base large

A cause du temps que la culture de *Malassezia* prend (5 à 14 jours selon les espèces) et étant donné qu'aucun milieu ne peut, de manière fiable, faire pousser toutes les espèces, plusieurs groupes ont développé des méthodes d'analyse moléculaire de *Malassezia* directement à partir de la peau sans culture préalable (PCR et RFLP) (Gupta, 2000 ; Gaitanis, 2002 ; Gemmer, 2002 ; Mirhendi, 2005). Ces études moléculaires, dispensant du besoin de culture, ont produit des résultats largement similaires aux études précédentes basées sur les cultures et qui ont trouvé aussi que ***M. sympodialis*, *M. globosa* et *M. restricta* sont les plus fréquentes** sur la peau humaine (anc. serovars A, B, C) (Cunningham, 1990 ; Ashbee, 2007 ; Crespo-Erchiga, 2008).

La quête d'une association entre des espèces particulières de *Malassezia* avec des maladies spécifiques a été poursuivie en utilisant de nombreuses méthodes et par beaucoup de groupes différents. La plupart d'entre elles ont globalement montré des espèces similaires sur la peau saine et malade (Gemmer, 2002 ; Desfoulian, 2005a ; Tajima, 2008).

Compte-rendu de ma visite au laboratoire de mycologie de l'Hôpital Fournier de Nancy où j'ai été accueillie très aimablement par le Dr Contet-Audonneau le 09/04/2009

Ce laboratoire de mycologie est un laboratoire universitaire du CHU de Nancy. L'investigation des levures du genre *Malassezia* y est pratique courante.

- Le prélèvement se fait par grattage des lésions de pityriasis versicolor, de dermite séborrhéique, de pellicules, de folliculites et quelquefois d'eczéma.
- L'observation par examen direct au microscope optique (réactif bleu de lactophénol et noir chlorazole) et au microscope à fluorescence (réactif fluorochrome Blankophor®) permet de déterminer la présence de levure.
- Mise en culture : sur milieu de Dixon (formulation **tableau VII**) pendant 7 jours à 35°C ; culture à 35°C (car tous les *Malassezia* poussent à cette température) et à 40°C (**tableau VI**).

Tableau VII : formulation du milieu de Dixon modifié (d'après Guého, 96 et document CHU Nancy de Mme Contet-Audonneau)

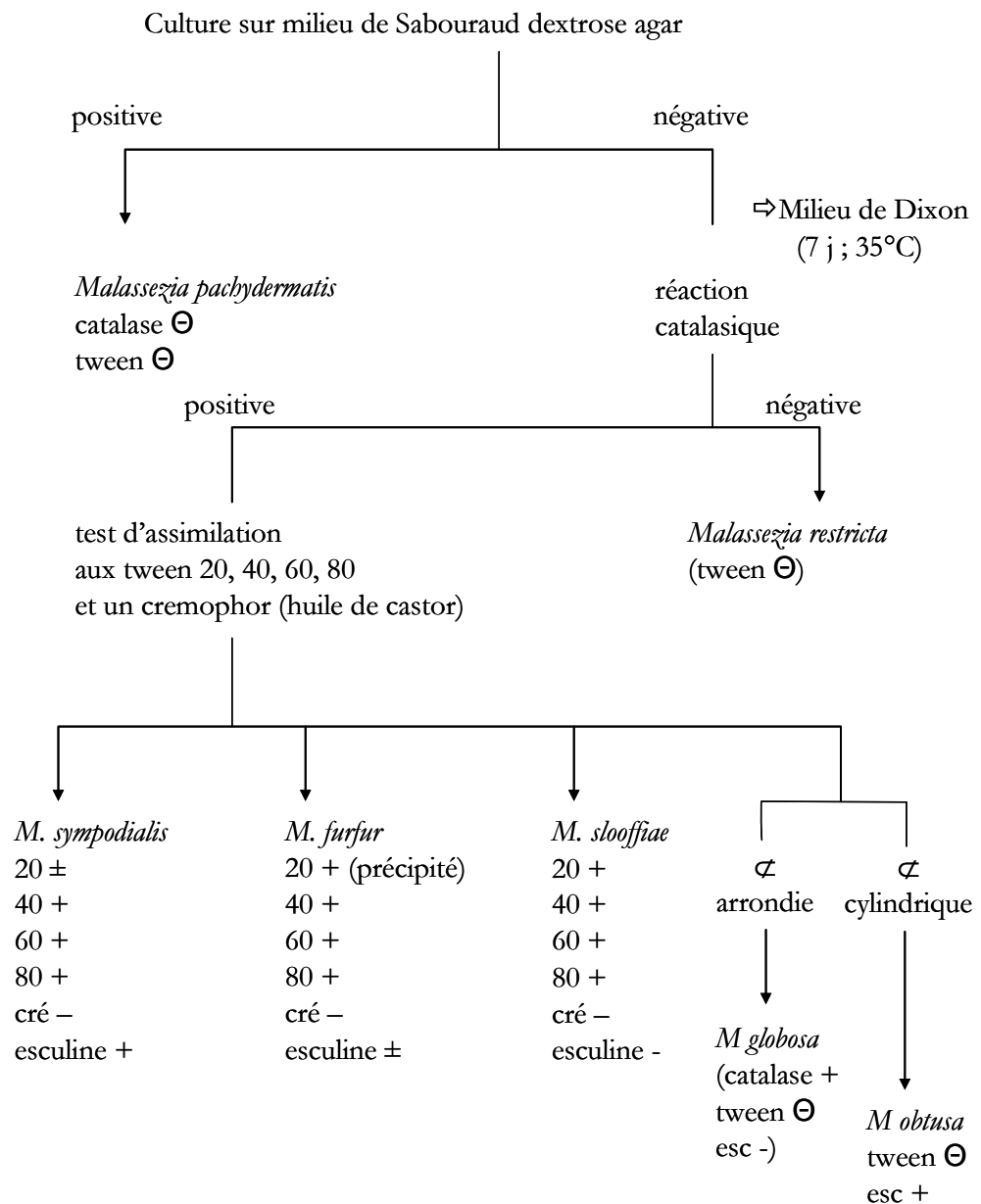
Ajuster à pH 6,5	Extrait de malt agar	3,6 %	Glycérol	0,2 %
	Agar	1,2 %	Acide oléique	0,2 %
	Bile de bœuf desséchée	2,0 %	Thiophénicol	0,05 %
	Tween 40	1,0 %	Actidone	0,05 %
	Peptone	0,6 %	Eau distillée	Qsp 1000 ml

- Identification (protocole **tableau VIII**)

- Observation des colonies à partir du milieu de Dixon, car sur milieu de Sabouraud additionné d'huile d'olive, l'observation est difficile (colonies confluentes) : caractéristiques morphologiques ;
- Les colonies sont mises en suspension dans de l'eau distillée stérile et mélangées au milieu de Sabouraud liquéfié, sans corps gras.
- Des puits de corps gras sont réalisés sur le milieu ensemencé : tween 20, 40, 60, 80, cremophor EL (huile de castor polyéthoxylé).

Après pousse à 35°C pendant 7 jours, la lecture des boîtes peut être réalisée (figure 20, b).

Tableau VIII : protocole d'identification des levures du genre *Malassezia* (gracieusement communiqué par le Dr Contet-Audonneau, CHU Nancy)



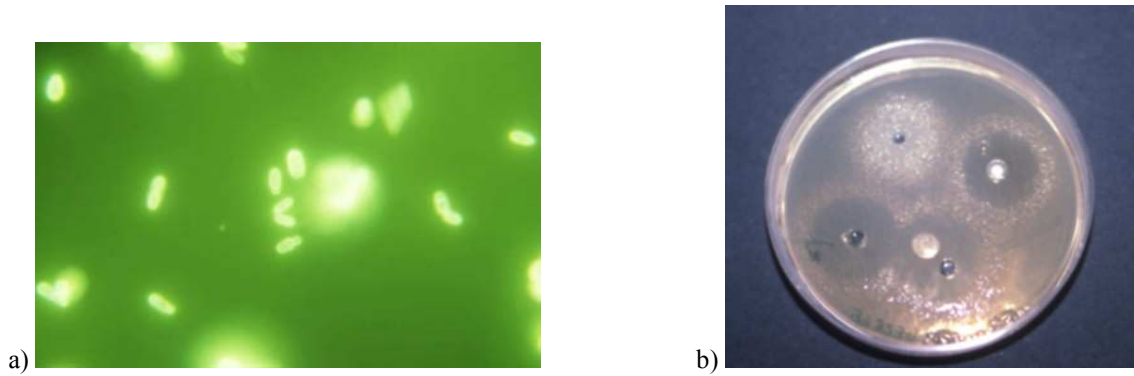


Figure 20 : a) *Malassezia* en microscopie à fluorescence ; b) réactions d'identification de *Malassezia* sur milieu de Sabouraud : assimilation des tweens et du crémosphor (photos communiquées par le Dr Contet-Audonneau, CHU Nancy).

– *Note de l'auteur* – Cette visite fut très enrichissante. Enfin, *Malassezia* nous a paru réel ; une bouffée d'air dans cette thèse bibliographique. L'observation au microscope à fluorescence était impressionnante. Nous avons beaucoup apprécié l'enthousiasme du Dr Contet-Audonneau et sa générosité à nous faire partager son travail. Nous l'en remercions beaucoup.

2.4. Epidémiologie

Les levures *Malassezia* font partie de la flore commensale cutanée normale des Hommes et des animaux. Chez l'Homme, elles sont associées aux zones du corps riches en sébum, incluant le tronc et les régions de la tête, avec une densité de la population maximale entre 20 et 45 ans (Leeming et al., 1989 ; Faergemann, 1980).

De nombreuses études ont envisagé la distribution des espèces récemment définies **sur la peau normale**, et des résultats conflictuels sont apparus, avec des espèces différentes prédominant dans les différents pays.

Ces différences peuvent s'expliquer en partie par la variété des méthodes de recueil et des milieux de culture utilisés, mais il y a probablement des variations géographiques réelles, avec l'influence de l'origine ethnique, des régimes alimentaires et du climat qui se reflète dans la prédominance de différentes espèces sur la peau des individus dans différentes parties du monde (Tajima, 2008 ; Ashbee, 2007).

Chez les sujets sains, les espèces les plus fréquemment rencontrées sont ***M. sympodialis*, *M. globosa* et *M. restricta***, quels que soient les milieux de culture utilisés, la méthode de collecte de l'échantillon ou le pays de l'étude. ***M. restricta* semble prédominer sur le cuir chevelu**, tandis que ***M. sympodialis* prédomine sur le tronc** et ***M. globosa* est largement répandue et distribuée de manière égale sur les zones séborrhéiques**. D'autres espèces comme *M. slooffiae* et *M. furfur* sont peu fréquentes sur la peau humaine des sujets en bonne santé, et *M. obtusa* est très rare.

Dans la dermatite séborrhéique, la densité de *Malassezia species* a été comparée par plusieurs groupes au niveau des lésions par rapport aux zones non lésées. La densité est augmentée (Heng, 1990 ; Tajima, 2008) ou égale (Bergbrant, 1991 ; Clift, 1988 ; Gemmer, 2002).

Les espèces *Malassezia* associées aux lésions de dermatite séborrhéique ont été examinées et une image complexe est apparue avec *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. furfur*, et *M. obtusa* toutes retrouvées en proportion significative dans différentes études (tableau IX).

Tableau IX : exemples d'études rapportant la prévalence des *Malassezia* dans la dermatite séborrhéique (% patients étudiés atteints de DS)

Pays, études	n	C ou PCR	<i>M. globosa</i>	<i>M. symp</i>	<i>M. restricta</i>	<i>M. slooffiae</i>	<i>M. furfur</i>	<i>M. obtusa</i>	Pas de <i>M.</i>
Espagne Crespo-Erchiga, 1999 (36)	75	C	54	35	64	< 5	< 5		
Patients US Gemmer, 2002 (78)	46	PCR	46	7	72	4	0	2	15
Belgique Desfoulian, 2005a (44)	23	C	+ NC	+ NC					
Suède Sandström, 2005 (192)	16	C	36	43		14	7	43	12
Grèce Gaitanis, 2006 (76)	45	PCR	33			36		0	16
Japon Tajima, 2008 (212)	31	PCR	94	26	61	32	7	10	
France Didierlaurent, 2009 (46)	65	C	88 (35% pures)	52 (6% pures)		2	6 (5% pures)		
Madagascar Didierlaurent, 2009 (46)	3	C	67				33		

Les chiffres en gras indiquent les espèces prédominantes ; n = nombre de patients de l'étude ; C = culture ; *symp* = *sympodialis* ; + prédominant ; NC % non communiqué ; (chiffre)= référence bibliographique

Malgré les nombreuses études de prévalence, la relation entre la dermatite séborrhéique et la prépondérance d'une espèce n'a pas été établie. La répartition des espèces n'est pas clairement différente par rapport à la peau saine.

3. Maladies associées à *Malassezia* chez l'Homme

Les autres pathologies dans lesquelles *Malassezia* révèle sa pathogénicité sont : pityriasis versicolor, blépharite, folliculite, AEDS (Koeppel, 1998 ; Rokugo, 1990), otite (Stenfors, 1991), fongémie liée au cathéter, méningite, péritonite.

- Le **pityriasis versicolor** (PV) présente des lésions squameuses hypo ou hyperpigmentées habituellement de la poitrine, du dos et des épaules, et peut s'étendre vers le cou, le visage et les bras. Le PV survient entre 20 et 50 ans

principalement, il est fréquent dans les climats tropicaux et apparaît de manière récurrente à cause de la nature commensale de *Malassezia*. Les conditions optimales sont une teneur en lipides cutanés élevée, la sudation, et certains facteurs hormonaux (cortisol). Dans cette maladie, on observe les formes levure et mycélienne. Les résultats des études de la flore sont conflictuels, mettant en cause *M. globosa* ou *M. sympodialis*, et *M. furfur* dans les zones tropicales (Crespo-Erchiga, 2008 ; Didierlaurent, 2009).

- La **folliculite associée à *Malassezia*** se présente comme des papules et des pustules folliculaires entourées d'une zone érythémateuse, et se produit sur le tronc, le cou et le visage. *M. restricta* et *M. globosa* seraient associées à cette folliculite (**figure 2b p.14**) (Ford, 1982).

- **AEDS** (atopic eczema/dermatitis syndrom) est une maladie cutanée multifactorielle où une inflammation chronique est provoquée par des allergènes variés ; elle présente des cycles de rémission et d'exacerbation entraînés par les microorganismes de la flore cutanée chez certains patients. Des observations mettent en cause *Malassezia* dans l'inflammation et le déclenchement des poussées : d'une part, les lésions sont améliorées par les antifongiques, et d'autre part, les patients atteints d'AEDS ont une sensibilité à *Malassezia* plus importante que les sujets témoins. Les résultats des études destinées à déterminer l'espèce ou les espèces impliquées divergent. La densité de *Malassezia* dans les lésions est diminuée par rapport aux régions cutanées non lésées et aux sujets non atteints : ce serait dû à une diminution du contenu lipidique cutané.

- Les espèces *Malassezia* ont été aussi impliquées dans un certain nombre de maladies cutanées sans qu'une relation causale définitive ne puisse être prouvée : **acné** (Weary, 1970), **papillomatose réticulée et confluente** (Kirby, 1975), **psoriasis** (Lober, 1982 ; Elewski, 1990), **onychomycose**, **blépharite séborrhéique**.

- *Malassezia* est aussi l'agent causal d'infections profondes et systémiques qui se produisent généralement chez des patients qui ont une maladie sous-jacente ou des facteurs prédisposants (cancer, état immunitaire affaibli). Ces infections sont : mastite, sinusite, arthrite septique, otite externe maligne, abcès, péritonite (chez les patients sous dialyse péritonéale ambulatoire continue). L'infection systémique la plus répandue est la **fongémie liée au cathéter** chez les prématurés. Chez des patients (adultes ou prématurés), lors d'une nutrition parentérale totale par cathéter sur veine centrale, *Malassezia* colonise le cathéter et gagne la circulation générale vers les organes sensibles (poumons, cerveau), provoquant **vasculite pulmonaire** et **méningite**. En général, le retrait du cathéter permet à la fongémie de disparaître spontanément. L'espèce en cause est recherchée. Un traitement par amphotéricine B par voie parentérale est généralement efficace. Les études destinées à rechercher la source de l'infection ont déterminé une

contamination par les membres du personnel de soin eux-mêmes contaminés par leurs animaux (*M. pachydermatis*), et d'autres études n'ont pas trouvé de source évidente.

4. Efficacité des antifongiques

Un argument de poids impliquant *Malassezia* dans la survenue de la DS et des pellicules est l'efficacité des antifongiques dans l'amélioration des signes cliniques, ceux-ci étant parallèles à une diminution de la densité des levures (Shuster, 1984 ; Ive, 1991). Cependant certains traitements antifongiques génèrent également une activité anti-inflammatoire.

Les **études *in vitro*** de la sensibilité de *Malassezia* aux antifongiques sont nombreuses. Toutes montrent l'efficacité des produits suivants par la détermination des CMI :

- des azolés (en particulier éconazole, kétoconazole, bifonazole, miconazole, climbazole, itraconazole) (Van Cutsem, 1990 ; Schmidt A., 1996 ; Nenoff, 1994 ; Squiquera, 1996 ; Johncock W., 1998),
- de la terbinafine, de la ciclopiroxolamine et piroctone olamine (Squiquera, 1996),
- et d'une efficacité *in vitro* contre *Malassezia*, relativement moindre que les produits précédents, mais réelle, du pyritione zinc et du sulfure de sélénium (Van Cutsem, 1990 ; Nenoff, 1994).

Leur mécanisme d'action est résumé dans le **tableau X**.

Tableau X : classification des médicaments antifongiques utilisés dans la DS (d'après Freiman, 2006)

Structure	Mécanisme d'action	Exemples
Polyènes	Rupture de la membrane	amphotéricine B
Azolés	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol	Imidazolés : kétoconazole, climbazole
Allylamines	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol	terbinafine
Hydroxypyridone	Rupture de la membrane fongique	ciclopiroxolamine, piroctone olamine

Alors que les membranes cellulaires des mammifères contiennent essentiellement du cholestérol, les membranes des cellules fongiques contiennent surtout de l'**ergostérol**. La **figure 21** décrit le déroulement de la biosynthèse de l'ergostérol à partir du squalène. Les antifongiques de la familles des azolés inhibent l'enzyme cytochrome P450 - dépendante, la lanostérol 14- α déméthylase, provoquant **l'inhibition de la conversion du lanostérol en ergostérol**. La déplétion en ergostérol provoque une

désorganisation de la membrane cellulaire et la croissance du champignon est compromise, c'est un mécanisme fongistatique *in vitro* (Faergemann, 1996).

Ils inhibent également certaines enzymes telles que la cytochrome C peroxydase et la catalase aboutissant à l'accumulation de concentrations toxiques de H₂O₂ dans les cellules fongiques.

Les fongicides de la famille des allylamines (terbinafine) inhibent la **squalène epoxydase**, ce qui entraîne une carence en ergostérol et une accumulation de squalène. La carence en ergostérol entraîne un effet fongistatique et l'accumulation de squalène provoque une activité fongicide par le dépôt de vésicules lipidiques et donc la rupture des membranes cellulaires (Gupta, 2004b).

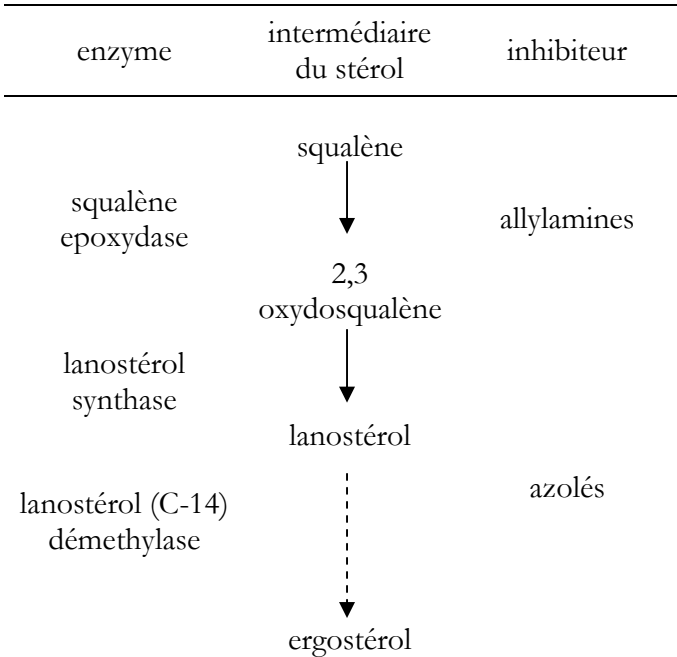


Figure 21 : déroulement de la biosynthèse de l'ergostérol (d'après Freiman, 2006)

Le mode d'action antifongique des autres produits est moins clairement expliqué. Les hydroxy-pyridones (piroctone olamine et ciclopiroxolamine) et la pyrithione de zinc, qui ont des propriétés chélatrices, agiraient comme inhibiteurs du transport de la membrane cellulaire (Chandler, 1978). Le mécanisme du sulfure de sélénium ou du gluconate de lithium reste peu élucidé (dans traitement, 4^{ème} partie).

La résistance des imidazolés est très rare parmi les champignons responsables de mycoses superficielles. Et aucune résistance acquise par *Malassezia* envers ces agents antifongiques n'a été reportée (St Léger, 2005).

L'efficacité thérapeutique de ces différents agents a été étudiée et comparée dans de nombreuses études cliniques (tableau XI). En 1984, Farr et Shuster ont notifié l'avance considérable dans cette « infection pityrosporique » que représente le kétoconazole (KTC) topique par rapport à l'utilisation du KTC systémique et des corticostéroïdes, en terme d'effets indésirables en utilisation

prolongée et concernant la prise en charge de la prophylaxie des récurrences (Farr, 1984).

Nombreuses sont les études qui ont suivi cet avis. L'utilisation topique du KTC sous forme de shampooing ou de crème à 1 ou 2% s'est montrée toujours plus efficace que le placebo (Carr, 1987 ; Green, 1987 ; Danby, 1993 ; Peter, 1995 ; Chosidow, 2003 ; Dreno, 2003 ; Lorette, 2006 ; Ratnavel, 2007) avec une **rémission** dans 32 à 88% des cas (Skinner, 1985 ; Green, 1987 ; Go, 1992 ; Peter, 1995), un taux d'**échec** de 10 à 30 % (Skinner, 1985 ; Green, 1987 ; Wishner, 1987 ; Go, 1992 ; Peter, 1995). Il a été comparé aux traitements antipelluculaires classiques : il est aussi efficace et mieux toléré que le sulfure de sélénium (Danby, 1993), plus efficace que le pyrithione zinc (**tableau XI**) (Van Cutsem, 1990), aussi efficace que la ciclopiroxolamine (Lorette, 2006 ; Ratnavel, 2007).

La rechute apparaît souvent rapidement après l'arrêt du traitement (en 2 à 4 semaines). Les azolés se montrent plus efficace que l'hydrocortisone **en usage prophylactique des récurrences** (Faergemann, 1986).

Les échecs thérapeutiques seraient dus au fait que les antifongiques n'éradiquent pas la portion profonde (follicules) des levures vivantes et une réaction inflammatoire minimale est maintenue (Arrese, 1996).

Des études ont montré aussi que le KTC est efficace dans des affections qui ne sont pas exclusivement liées aux champignons : l'acné, le psoriasis, la dermatite atopique (Rosenberg, 1982 ; Van Cutsem, 1991). L'étude pharmacocinétique de ce produit a déterminé des effets sur la production de cholestérol par les kératinocytes, sur l'enzyme 5 - lipo oxygénase (inhibition de la production de leucotriènes dérivés de l'acide arachidonique) (Beetens, 1986), et sur l'acide trans - rétinolique de la peau. Ces observations ont conduit à imputer des **propriétés anti-inflammatoires** au KTC. Van Cutsem a mené une série d'expériences sur le cobaye visant à provoquer des lésions inflammatoires (avec des bactéries vivantes ou mortes) et à observer l'évolution des lésions (érythème et hyperkératose) sous l'action de KTC et/ou hydrocortisone (HC) : le KTC est plus efficace que HC sur l'infection bactérienne et aussi efficace que HC sur l'inflammation (lésions avec les bactéries tuées). Ceci confirme que, outre que KTC aurait des propriétés sur les bactéries Gram + en application locale, il posséderait des propriétés anti-inflammatoires comparables à celles des stéroïdes faibles. Il aurait aussi des effets sur la kératinisation, peut-être par le contrôle de la production de cholestérol des kératinocytes ou par un effet inhibiteur sur l'acide trans-rétinolique endogène déjà observé (Van Cutsem, 1991).

Une étude similaire sur des cobayes a montré les effets anti-inflammatoires sur des lésions provoquées par les applications répétées de spores *M. furfur* tuées par la chaleur. Le KTC s'est montré aussi efficace que l'hydrocortisone-17 butyrate (activité forte) (Yoshimura, 1995).

Tableau XI : études comparatives de l'efficacité des antifongiques contre placebo et contre antifongiques ou dermocorticoïdes

Étude	n	Produit	Localisation	Protocole	Amélioration	Rechute	Placebo	Saison	Remarques
Aron-Brunetière, 1977 (5)	63	Econazole spray solution 1%	Cuir chevelu	2 x / j pdt 3 sem	favorable 89 % rémission 75 %	Sur 20 sujets, 50 % en 21j, 90% en 3 mois		nc	sans contrôle placebo
Skinner, 1985 (202)	37	Kétoconazole 2% crème	Cuir chevelu, visage, oreille	2 x / jour pdt 4 sem	rémission 55% bonne 35%	nc	bonne 18%	nc	
Marks, 1985 (126)	32	pyritione zinc 1% shampoing	Cuir chevelu	2 x / sem pdt 9 traitements (32 j)	79% amélioration ou rémission ?	nc	7%	nc	Sur demi-tête
Faergemann, 1986 (63)	70	Miconazole Mico / hc hc	Cuir chevelu	1 x / j pdt 3 sem prophylaxie: 2 x / mois pdt 3 mois	Mico 68% Mico/hc 90% hc 70%	En prophylaxie : Mico 33%, mico/hc 16%, hc 82%		nc	hc : hydrocortisone sans contrôle placebo
Green, 1987 (84)	20	Kétoconazole crème et shampoing	Visage, cuir chevelu, corps	Crème 2% Shampoing, 2 à 3 x / sem pdt 4 sem	90/ 50% (visage) 85% (cuir chev) 50% (tronc)	En 2 à 4 sem	Pas d'amélioration ou aggravation	nc	Petite étude Teste plusieurs sites de lésions
Go, 1992 (80)	176	Kétoconazole 1% shampoing	Cuir chevelu	Après le shampoing habituel, 2 x / sem ou plus si nécessaire	74% en 2 sem 80% en 4 sem	nc	20% en 2 sem 27% en 4 sem	nc	
Danby, 1993 (41)	246	Kétoconazole 2% shampoing Sulfure de sélénium 2,5% shampoing	Cuir chevelu, atteinte modérée à sévère	2 x / sem pdt 4 sem avec le shampoing test pdt 4sem puis avec shampoing non médical pdt 3 sem	Kéto 73% SSe 67% Différence ns	Sur 3 sem, elle augmente progressivement, chiffres nc	44%		Inclusion si évaluation clinique > 14 sur 60
Peter, 1995 (156)	575	kétoconazole 2% shampoing	Cuir chevelu, atteinte modérée à sévère	2 x / sem pdt 2 à 4 sem	Rémission 88%		sans contrôle placebo	nc	
	312	Sujets ayant répondu au kéto	atteinte modérée à sévère	1x / sem ou 1 x / 2sem pdt 6 mois		19% 31%	rechute 47% sous placebo		
Dupuy, 2001 (54)	129	ciclopiroxolamine 1% crème	visage	2 x / j pdt 28 j puis 1 x / j pdt 28 j	44% 63%		15% 34%	hiver, printemps	Mycoster® Pierre Fabre recherche
Chosidow, 2003 (30)	282	Ciclo 1% crème	Visage, atteinte moyenne à modérée	2 x / j pdt 28 j puis 1 x / j 28 j 2 x / j pdt 28 j puis 1 x / j pdt 28 j	57% 58% 44% 44%		Pas de placebo	hiver, printemps	Pierre Fabre recherche institut
		Kéto 2% shampoing							

(tableau XI suite)

Étude	n	Produit	Localisation	Protocole	Amélioration	Rechute	Placebo	Saison	Remarques
Dreno, 2002 (49)	123	Gluconate de lithium 8% gel	visage	2 x / j pdt 8 sem	rémission 29% rémission ou amélioration partielle 91%	nc	4% 55%	nc	
Dreno, 2003 (50)	288	Gluconate lithium 8% gel contre kéto 2% gel moussant	Visage, avec érythème et desquamation modérés à sévères	2 x / j pdt 8 sem (Li ⁺) 2 x / sem pdt 4 sem puis 1 x / sem pdt 4 sem (kéto)	rémission 52% (Li ⁺) rémission 30% (kéto)	nc		hiver	Sans contrôle placebo, étude sponsorisée par le laboratoire Labcatal qui commercialise Lithioderm®
Shuster, 2005 (199)	949	Ciclo 1% shampoing	Cuir chevelu	2 x / sem pdt 4 sem . . ou 1 x /sem pdt 4 sem prophylaxie: 1x /sem. ou 1 x / 2 sem pdt 3 mois	. . 58% . . 45%	15% 22%	32% rechute 36% sous placebo	avril 97 à juin 98	Taux de rechute bas avec une prophylaxie à 1x/sem ou 1x/2sem
Lorette, 2006 (119)	189	Ciclo 1,5%/ PZ 1% shampoing Kéto 2% gel moussant	Cuir chevelu	2 x / sem	71% (ciclo) 80% (keto)	nc	42%	janvier à juillet	Pierre Fabre institut Différence efficacité entre les deux traitements non significative, Kelual DS®
Ratnavel, 2007 (172)	350	Ciclo 1,5% shampoing kéto 2% shampoing	Cuir chevelu	3 x / sem pdt 4 sem, puis 2 sem sans traitement	rémission 26% . . . bonne 32%. rémission 32% . . . bonne 29%	22% 25% 29% 25%	rémission 8% bonne 25%, puis 8% et 6%	nc	Stieffel®

(référence) ; n : nombre de sujets de l'étude ; nc : non communiqué ; PZ : pyrithione zinc ; kéto : kétoconazole ; ciclo = ciclopiroxolamine ; amélioration, rechute, placebo = résultat en % des personnes étudiées ; % amélioration en **caractère gras** = rémission

Rosen désire confirmer chez l'Homme ces précédentes observations faites sur l'animal par un essai contre placebo en double aveugle. Les lésions provoquées sont des érythèmes par exposition aux radiations UV. Lors d'un érythème retardé induit par les UVB, les métabolites de l'acide arachidonique sont les médiateurs solubles majoritaires ainsi que la libération d'histamine par la synthèse des prostaglandines. Donc l'inhibition de cet érythème donne une indication de la **capacité à réduire ou supprimer la réponse inflammatoire lors d'une dermatose** ; car sans nous donner le mécanisme exact, ce test indique l'influence des agents testés sur la participation de certains médiateurs et modulateur de l'inflammation. La terbinafine (crème 1%) et la ciclopiroxolamine (crème 1%) ont des effets anti-inflammatoires supérieurs, le KTC (crème 2%) un niveau intermédiaire, et l'éconazole (crème 1%) et l'HC (crème 2,5%) un niveau plus faible (dans ces conditions expérimentales) (Rosen, 1997).

Alors que l'efficacité antifongique des thérapeutiques déterminait un rôle causal de *Malassezia* dans la DS, la démonstration des propriétés anti-inflammatoires de ces produits précise le rôle de *Malassezia* de nature immunogène ou pro-inflammatoire plutôt qu'infectieuse (Bergbrant, 1991).

5. Interaction de *Malassezia* avec le système immunitaire d'un sujet sain

L'étude de quelques éléments de cette interaction entre *Malassezia* et le système immunitaire de l'hôte sain aide à comprendre de quelle manière *Malassezia* se comporte en commensal ou en pathogène, bien que tout dans ce domaine ne soit pas élucidé.

5.1. Les antigènes de *Malassezia*

Des antigènes (Ag) de nature protéique et glucidique sont présents en quantité importante chez *Malassezia* (environ 80 antigènes de masse moléculaire différente ont été détectés). Mais la proportion de chacun varie pendant le cycle de croissance. Les Ag protéiques, comme Mal f1, sont plutôt des composants de la paroi cellulaire ou du cytoplasme présents au début de la phase de croissance (Schmidt M., 1997). Les hydrates de carbone (mannanes, mannoprotéines) sont maintenus tout au long du cycle de croissance.

5.2. L'immunité non spécifique contre *Malassezia*

Le **système du complément** est important dans l'immunité spécifique et non spécifique. L'activation se fait par la voie classique (médiée par les complexes

immuns) ou par la voie alterne (médiée par les levures ou les bactéries) et entraîne lyse, opsonisation, inflammation (Wagner, 1984).

Plusieurs groupes ont rapporté la capacité de *Malassezia* à activer le système du complément par la voie alterne (Belew, 1980 ; Sohnle, 1983). Mais les substances capables de provoquer l'activation de la voie alterne ne sont pas déterminées.

L'inflammation médiée par le complément est associée dans des dermatoses comme le psoriasis (Belew, 1980 ; Marley, 1981).

La phagocytose de *Malassezia* : les neutrophiles tuent la levure de manière limitée (après 2h d'internalisation, seulement 5% des levures sont tuées). *Malassezia*, vivant ou tué par la chaleur, stimule les monocytes, et les polynucléaires pour la production d'Il 8 et Il 1 α . Ceci induit le chimiotactisme, l'activation des lymphocytes T et des neutrophiles et l'inflammation. Donc l'interaction *Malassezia* – cellules phagocytaires amplifie la réponse inflammatoire et la mobilisation des cellules phagocytaires.

L'immunomodulation par *Malassezia* consiste à stimuler ou à supprimer la réponse immunitaire dirigée contre elle. Elle est différente selon la nature des cellules avec lesquelles *Malassezia* interagit.

Malassezia, en co-culture avec des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC), diminue la capacité de celles-ci à produire Il 1, Il 6 et TNF α ; donc, la levure contribue à diminuer l'inflammation. Les lipides de la paroi cellulaire et la structure capsulaire pourraient être responsables de l'absence d'inflammation associée à l'état commensal (in Ashbee, 2002).

Malassezia se comporte différemment sur la production de cytokines par les kératinocytes humains. La présence de *Malassezia* (*M. pachydermatitis*, *M. slooffiae* et *M. sympodialis*, mais pas *M. furfur*) stimule la production de facteurs pro-inflammatoires Il 1, Il 6, Il 8 et TNF α par les kératinocytes. Il 8 entraîne l'attraction des neutrophiles dans les infiltrats, ce qui est observé en histologie (Watanabe, 2001).

Ainsi, les effets de *Malassezia*, dans les lésions, sont pro-inflammatoires, mais dans les cellules immunitaires du sang périphérique, ils sont très limités.

5.3. *L'immunité spécifique contre Malassezia (humorale et cellulaire)*

Les sujets sains, sans infection fongique, ont des anticorps contre *Malassezia* quel que soit l'âge, même chez le sujet jeune. En tant que commensal, l'antigène appartenant à *Malassezia* est présenté au système immunitaire sur une période suffisante pour initier une réponse primaire (Ig M) et secondaire (Ig G). Le taux d'Ig A est généralement bas, suggérant que la sensibilité des muqueuses contre *Malassezia* n'est pas une voie importante. Le niveau de l'immunité humorale contre *Malassezia* est observé dès l'âge de 2-3 ans, et reste constant toute la vie (Cunningham, 1992).

L'immunité cellulaire est d'une importance majeure dans la défense contre l'infection fongique. L'incidence de la DS chez les sujets atteints d'immunodéficience cellulaire suggère que l'immunité cellulaire est aussi importante pour le maintien de *Malassezia* comme un commensal (Eisentat, 1984 ; Mathes, 1985).

Sohnle (1980) a montré que le sérum des sujets sains est sensibilisé à *Malassezia*, mais de manière moins importante qu'avec *Candida albicans* (TTL) (Sohnle, 1980).

Les données des sujets contrôles des différentes études rendent compte aussi du fait que le niveau d'immunité cellulaire reste constant au cours de la vie (mesure de LMI et de TTL) (Ashbee, 2002).

C. L'ASPECT IMMUNOLOGIQUE DE LA DERMITE SEBORRHEIQUE ET DES PELLICULES

Les levures du genre *Malassezia*, commensales de la peau, sont présentes chez tous les sujets. Pourtant seuls 3% des patients présentent une DS. Les études ne retrouvent généralement pas de différence de portage entre les sujets atteints de DS et les sujets sains (Bergbrant, 1991 ; Gemmer, 2002). La DS n'est donc pas provoquée par une croissance accrue de *Malassezia*, mais par une sensibilité individuelle à développer la maladie.

Par ailleurs, les antifongiques efficaces montrent aussi des propriétés anti-inflammatoires.

Et surtout, dans la population de sujets immunodéprimés (SIDA), l'incidence de la DS s'élève à 30%, voire 80% selon les études et la sévérité de l'immunodéficience (Mathes, 1985) ; ceci implique qu'une réponse immunitaire altérée peut conduire à la maladie.

L'aspect histologique est plus proche d'un eczéma que d'une infection fongique. Tous ces arguments nous poussent à préciser l'état actuel des connaissances sur la réponse immunitaire des sujets atteints de DS contre *Malassezia*.

I. REPONSE DE L'IMMUNITE HUMORALE

(Bergbrant, 1991 ; Neuber, 1996 ; Silva, 1997 ; Parry, 1998 ; Ashbee, 2002)

La plupart des études ne démontrent pas de différences significatives dans le taux d'Ac entre patients et contrôles, bien qu'une étude ait trouvé des taux en diminution (Bergbrant, 1991), et deux autres ont trouvé un seul type d'Ig en

augmentation, mais pas le même : soit IgM (Neuber, 1996), soit IgG (Silva, 1997).

II. REPONSE DE L'IMMUNITE CELLULAIRE

Un mécanisme a été avancé concernant la **sensibilité de contact aux Ag de *Malassezia***, comme c'est le cas pour la dermatite atopique (Rokugo, 1990 ; Cholez, 2004) ou le psoriasis (Lober, 1982). L'application de cellules *Malassezia* tuées ou de fragments de *Malassezia*, n'a pas entraîné de lésion sur une peau saine ou sur une peau dont les squames adhérentes ont été enlevées par arrachage au ruban adhésif, chez des sujets atteints de DS (Ashbee, 2002).

Que ce soit en patch tests (tests épicutanés) ou en prick tests (tests intracutanés jusqu'au derme superficiel), aucun Ag (moisissures, dermatophytes ou levures dont *Malassezia*) n'entraîne de réaction différente dans la DS par rapport aux témoins (Kieffer, 1990 ; Desfoulian, 2005b).

De cette manière, la sensibilisation de contact ne semble pas être un mécanisme par lequel *Malassezia* entraînerait des lésions de DS.

D'autres études ont tenté d'explorer la piste d'une **hypersensibilité à *Malassezia* de type I ou médiée par les IgE**, par le dosage d'IgE ou le test de libération d'histamine (Kieffer, 1990 ; Mayser, 2000).

Contrairement à la dermatite atopique, ce type de sensibilité est un mécanisme peu probable pour expliquer la survenue de la DS.

La population des lymphocytes T ne présente pas de modification dans la proportion de ses sous-populations (Th, Ts) (Kieffer, 1990 ; Bergbrant, 1991 ; Ashbee, 2002).

La DS ne correspond pas à une **hypersensibilité de type retardée** (infiltration lymphocytaire). Les quelques études qui ont mesuré la réactivité des lymphocytes lors de la DS par le test de transformation lymphocytaire* (TTL) ont montré des résultats contradictoires (Neuber, 1996 ; Parry, 1998 ; Bergbrant, 1999 ; Ashbee, 2002).

Les réponses de l'hôte à *Malassezia* ou l'état immunitaire des sujets atteints de DS ne permettent pas de déterminer la nature de la sensibilité de ces sujets à développer l'affection.

Le contenu de **l'infiltrat des lésions** décrit précédemment dans l'histologie a été étudié par immunohistochimie (Piérard-Franchimont, 1995 ; Faergemann, 2001). Ces études révèlent :

- un grand nombre de cellules possédant les marqueurs cellulaires suivants : CMH II, NK1 et CD16, et ICAM 1 avec CMH II exprimé majoritairement. CMH II et ICAM 1 montrent la présence des cellules de

Langerhans, macrophages et les kératinocytes activés. NK1 et CD16 sont des marqueurs pour les cellules NK, les monocytes et les macrophages.

- les marqueurs du complément C1q et C3c (voies classique et alterne) sont exprimés sur les cellules et les dépôts intercellulaires des patients, et recouvrent les levures, avec C1q en plus grand nombre par rapport aux contrôles même si la charge fongique est importante (Kikuchi, 1989 ; Piérard-Franchimont, 1995 ; Faergemann, 2001).

- Les lésions renferment aussi un nombre accru de cellules et d'espaces intercellulaires exprimant des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF α) et de cytokines responsables des réactions des lymphocytes T (IFN γ , IL-12, IL-4). L'IL-12 stimule aussi la prolifération des cellules NK. L'IFN γ , qui est un inhibiteur de la prolifération cellulaire, induirait l'expression de certaines kératines (K6, K17) dans les processus inflammatoires (Paul, 1997 ; Hattori, 2002).

Dans le cas du SIDA, il existe, comme chez le sujet immunocompétent atteint de DS, une corrélation entre la quantité de levures adhérant aux kératinocytes et la sévérité de la DS. Cette sensibilité accrue à la présence de *Malassezia* peut s'expliquer de plusieurs manières. Elle peut résulter d'une hypersensibilité cutanée retardée ou d'une hypersensibilité liée aux complexes immuns circulants. De plus, la stimulation kératinocytaire épidermique par le VIH ou par les lymphokines libérées par les monocytes ou les cellules T infectées par le virus peuvent aussi justifier cette sensibilité (Mac Grath, 1991).

Les études qui se sont concentrées sur les réponses cellulaires et humorales spécifiques n'ont pas défini de différences claires dans les réponses immunologiques entre les sujets atteints de DS et les sujets sains (Bergbrant, 1991 ; Piérard-Franchimont, 1995 ; Faergemann, 2001 ; Ashbee, 2002 ; De Angelis, 2005).

Le nombre accru de cellules CD16+ et NK1+ et l'activation du complément correspondent à une **stimulation non immunogénique ou irritante du système immunitaire** (Faergemann, 2001). Les raisons de cette réponse peuvent être les produits libérés par *Malassezia*, plutôt que *Malassezia* elle-même. La nature des produits irritants, et les moyens d'accès dans la peau restent à établir. Les lipases de *Malassezia* peuvent dégrader les triglycérides en acides gras irritants qui peuvent induire la desquamation (Mac Grath, 1991 ; ex. de l'acide oléique dans l'étude de De Angelis et al., 2005) ou la libération d'acide arachidonique qui est impliqué dans l'inflammation cutanée (Gupta, 2004a).

L'incidence augmentée de la dermite séborrhéique dans diverses circonstances (environnementales, pathologiques) indique que d'autres facteurs que la sécrétion sébacée, que la présence de *Malassezia* ou que la sensibilité individuelle, concourent à manifester cette maladie.

D. LES AUTRES FACTEURS FAVORISANTS

Outre les pathologies déjà présentées en 1^{ère} partie et qui augmentent la prévalence de la DS, certains facteurs environnementaux et d'autres liés au mode de vie sont connus pour faciliter la survenue de la DS. Ils ne paraissent pas tous décisifs et n'ont pas été étudiés de façon « scientifique ».

1. Les facteurs environnementaux

Le climat

Certains facteurs climatiques semblent influencer l'incidence de la dermatite séborrhéique : les poussées sont plus importantes en hiver, une importante humidité de l'air peut favoriser l'apparition des lésions. Cela a été confirmé par l'étude de Bergbrant (1995) : sur 431 sujets interrogés, 52% ont rapporté une influence saisonnière. L'amélioration est tout-à-fait nette en été, avec l'exposition solaire.

L'influence des facteurs climatiques est rapportée chez 10% (Misery, 2007) à 45% (Peyri, 2007) des sujets.

Maietta suppose plus une influence de la luminosité que celle des rayons UV. La lumière visible réduit la sévérité de la DS (thérapie lumineuse), qui serait influencée par la variation de la sécrétion de mélatonine (Maietta, 1991).

Néanmoins la photothérapie UV B est efficace dans le traitement de la DS (Pirkhammer, 2000). Wikler a montré que les UV A et B entraînent une inhibition de la croissance des levures *Malassezia* avec altération de l'ultrastructure et formation de vacuoles intracytoplasmiques vides (Wikler, 1990).

Les effets de la photothérapie UV B sur la peau sont bien connus et les effets bénéfiques dans la DS sont :

- action sur le cycle cellulaire pouvant se manifester par un effet anti-prolifératif ;
- phénomène de photo-immunosuppression, par altération de l'activité des cellules de Langerhans, libération de cytokines immunosuppressives (IL-10, TNF α) par les kératinocytes et les cellules de Langerhans, et production de lymphocytes T suppresseurs.

La pollution atmosphérique

Cette notion est quelquefois envisagée dans les revues générales sur le sujet. L'influence de la pollution de l'air n'est actuellement pas bien définie et les études cliniques sont difficiles à réaliser.

Les polluants atmosphériques pourraient influencer l'acidification du film hydrolipidique, avec troubles de l'hydratation, desquamation augmentée, modification des lipides de surface, et induction de processus inflammatoires.

Par analogie avec les atteintes à type de rhinite, conjonctivite, on peut supposer que les dépôts sur la peau de particules en suspension, de dioxydes d'azote ou d'ozone puissent irriter la peau et être un co-facteur dans la DS du visage.

La profession

L'influence de la profession dans la survenue de la DS est liée au milieu de travail ; atmosphère humide, froid et poussière sont des facteurs aggravants. Les professions en plein air sont moins à risque (agriculteurs) que celles pratiquées en milieu clos (mineurs), encore qu'aucune étude n'ait approfondi cette question.

Une étude a relevé parmi les guides de haute montagne (283 professionnels dans 3 pays différents) d'une prévalence élevée de l'ordre de 16,3%. Les auteurs suggèrent une immunosuppression induite par les UV due à l'exposition solaire professionnelle, qui se révélerait dans ce cas excessive et délétère.

Le **burn out*** ou état d'épuisement professionnel entraîne chez une personne de la fatigue émotionnelle, de la dépression, avec manque d'intérêt pour son travail, une forte diminution de l'estime de soi et un sentiment d'incompétence. Il peut provoquer de nombreux troubles psychosomatiques et des dermatoses inflammatoires, comme la dermite séborrhéique.

2. Le stress et les autres facteurs intrinsèques

Le stress et la dépression

Le rôle du stress et du psychisme dans le déclenchement des poussées de dermatoses inflammatoires est connu empiriquement (Maietta, 1990). Aucune étude avant celle de l'équipe de Misery (2007) ne venait jusqu'alors appuyer cette affirmation.

Les systèmes nerveux et immunitaire ont des interactions réciproques. De nombreux neuromédiateurs ont été mis en évidence dans la peau (catécholamines, acétylcholine, substance P, neuropeptide Y...). Ces neuromédiateurs peuvent activer des récepteurs sur les cellules de l'immunité cutanée (cellules de Langerhans, lymphocytes T, cellules NK, macrophages, polynucléaires...). Les études détaillant les relations entre l'un et l'autre système sont nombreuses. Aucune, à notre connaissance, ne propose la DS comme exemple de dermatoses inflammatoires. Mais le stress ou la dépression par le biais de ces interactions pourrait précipiter ou entretenir une réaction inflammatoire, comme c'est le cas dans le psoriasis ou la dermite atopique (Misery, 1993).

L'étude de Misery sur 82 malades atteints de DS se déroulait au moyen de deux questionnaires réalisés à quatre mois d'intervalle. En plus des antécédents pathologiques et de DS, étaient recherchés les facteurs favorisant les poussées, puis l'existence d'un stress précédant les poussées. Chaque

questionnaire était complété par des échelles d'évaluation psychopathologiques* (HAD, Beck, STAI, PSS). De cette étude, il ressort que :

- selon les malades, les facteurs déclenchants habituels sont : le stress (56%), les facteurs climatiques (10%), ne savent pas (34%) ;
- les réponses regroupées sous le terme « stress » étaient souvent liées à la fatigue, aux contrariétés, au stress, aux émotions, à l'anxiété, à la surcharge de travail, à l'anxiété liée au travail, parfois à des dates anniversaires rappelant de mauvais souvenirs.
- 84% des malades ont recensé un événement stressant récent (moins d'un mois), qu'ils fassent eux-mêmes le lien avec la poussée ou non.
- l'évaluation par les échelles psychopathologiques* confirme qu'un événement stressant précède souvent les poussées, et que le rôle du stress est un facteur pronostic péjoratif. Le trait-anxiété serait un facteur aggravant (Misery, 2007).

L'étude de Peyri sur la qualité de vie des patients (2159 patients) confirme ces tendances. 77% des patients rapportent une notion de stress/ dépression/ fatigue dans la survenue des poussées de DS.

L'alcoolisme

La dermite séborrhéique est plus fréquente chez les sujets touchés d'alcoolisme chronique et s'élève à 12% dans cette population (Grosshans, 1990).

La cuprémie

Des applications de lithium ont entraîné une amélioration de la dermite séborrhéique, ce qui a poussé Stewart (1989) à rechercher s'il existait une anomalie métabolique des oligo-éléments. Il a trouvé des taux sériques de lithium, de magnésium et de zinc normaux, mais il existait chez les sujets atteints de dermite séborrhéique une cuprémie significativement plus élevée que chez les sujets témoins. Cet auteur a suggéré qu'un métabolisme anormal du cuivre pourrait jouer un rôle dans cette maladie (Stewart, 1989).

Des médicaments induisant une séborrhée seraient capables de favoriser la survenue d'une DS, sans que les divers mécanismes pharmacologiques soient tous connus : la buspirone, la chlorpromazine, les sels d'or, la cimétidine, la griséofulvine, l'halopéridol, le danazol, l'interféron alpha, le minoxidil, la pénicillamine et les phénothiazines.

L'hérédité

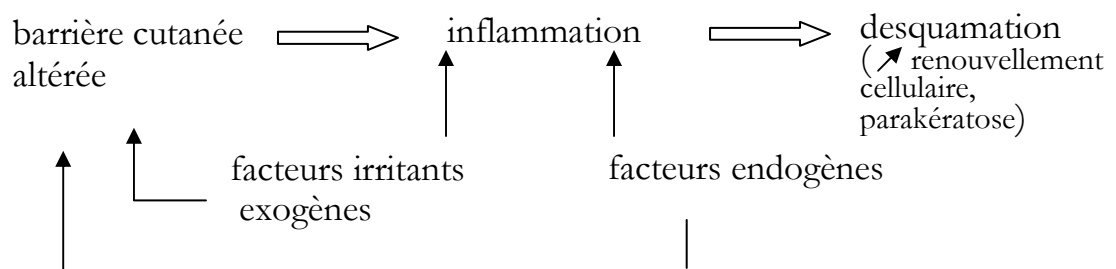
L'étude clinique de Bergbrant (1991) a révélé que des facteurs héréditaires pourraient influencer la survenue d'une dermite séborrhéique chez un sujet. Parmi les 431 patients interrogés atteints de dermite séborrhéique, 25% des

patients ont signalé une dermatite séborrhéique chez le père ou la mère ou les deux, et seulement 8% de leur conjoint ont signalé une dermatite séborrhéique chez leur père ou leur mère ou les deux. La probabilité de trouver la maladie parmi les parents est significativement plus élevée comparativement au conjoint. Ceci peut impliquer des facteurs génétiques avec anomalie du système immunitaire ou de la composition des lipides cutanés, et des facteurs non génétiques liés à la famille comme des habitudes alimentaires ou d'hygiène ou une flore cutanée spécifique (Bergbrant, 1991). Cette notion est peu documentée.

Le stress et le climat sont les co-facteurs les plus fréquemment incriminés par les sujets atteints de DS et les mieux expliqués.

La physiopathologie de la dermatite séborrhéique et des pellicules est encore incomplètement établie. Elle est multifactorielle.

Le mécanisme principal repose sur trois grandes étapes :



La barrière cutanée peut être altérée constitutionnellement, par une diminution qualitative ou quantitative des lipides du stratum corneum. Elle peut aussi être fragilisée progressivement par l'intervention de facteurs favorisants exogènes au premier rang desquels se situe le métabolisme de *Malassezia*, associé à l'activité sébacée. Les conditions environnementales semblent influencer l'état de la barrière cutanée, modifiant l'évolution des poussées de manière favorable (soleil) ou défavorable (froid, humidité, polluants). L'altération de la fonction de barrière rend les sujets plus sensibles à ces différents facteurs irritants, ce qui entretient l'irritation.

Ce phénomène irritatif, subi de manière répétée et prolongée, entraîne un état inflammatoire sous-épidermique chronique.

L'état inflammatoire perturbe la kératinisation, ce qui se traduit par une augmentation du renouvellement cellulaire, une accélération du transit épidermique du kératinocyte, puis une parakératose et l'élimination des cellules immatures en amas. La desquamation est un phénomène alors visible. L'érythème et le prurit sont les symptômes associés à l'inflammation. Le stress, les pathologies aggravant la DS (SIDA, maladie de Parkinson...) sont des facteurs endogènes qui entretiennent l'inflammation, ou qui peuvent influencer l'état de barrière cutanée.

QUATRIEME PARTIE – LA THERAPEUTIQUE ET LES CONSEILS

Le traitement de la dermite séborrhéique repose sur la prise en charge des différents facteurs qui concourent à l'apparition de la maladie.

Le problème principal est celui des récurrences, car celles-ci engendrent une gêne importante pour le patient et souvent un certain découragement envers le traitement. Ainsi, expliquer au malade sa maladie et l'intérêt d'un traitement d'entretien est une étape essentielle dans sa prise en charge pour diminuer le risque de récurrences.

A. OBJECTIFS ET STRATEGIE DU TRAITEMENT

(Grosshans, 1990 ; Misery, 1997 ; Perrot, 1989 ; Dubertret, 2001 ; Recommandations et pratique, Vidal, 2005 ; Quéreux, 2005)

Le sébum riche en lipides favorise la prolifération d'un champignon lipophile du genre *Malassezia* à l'origine d'une réaction inflammatoire.

Les objectifs du traitement de la dermite séborrhéique et des pellicules sont donc les suivants :

→ le **nettoyage du sébum résiduel** dans les sites préférentiels de la maladie. Le sébum résiduel est propice au développement des lésions. Le savonnage soigneux des plis de la face et des lavages fréquents des cheveux, indépendamment du choix du savon ou du shampoing, ont déjà un effet favorable ; il en est de même du rasage d'une moustache ou d'une barbe qui suffit à faire disparaître les lésions dans ces zones pileuses.

→ la **réduction de la colonisation de la peau par les levures du genre *Malassezia***. Les levures du genre *Malassezia* ne font pas partie de l'écoflore utile et peuvent être détruites plus ou moins complètement sans dommage pour l'organisme.

→ le **contrôle de la réaction inflammatoire** de l'hôte. La réaction inflammatoire se manifeste sous forme de rougeur, de prurit et de sensation de brûlure, gênante pour le patient si elle est importante. Il faut la prendre en charge pour le soulager (traitement symptomatique) et gagner son adhésion au traitement.

→ la recherche et la prise en charge des **facteurs favorisants** (stress, environnement professionnel, état immunitaire déficient...).

Les patients à traiter sont les patients demandeurs et les patients atteints de formes étendues, érythrodermiques.

Il n'existe pas de traitement standard de la dermite séborrhéique de l'adulte. Les possibilités sont nombreuses. Et le choix thérapeutique est fonction du degré de gravité des symptômes de la dermite séborrhéique et de la gêne sociale ou fonctionnelle qu'elle entraîne. **Les moyens et les choix thérapeutiques** sont récapitulés dans la figure 22.

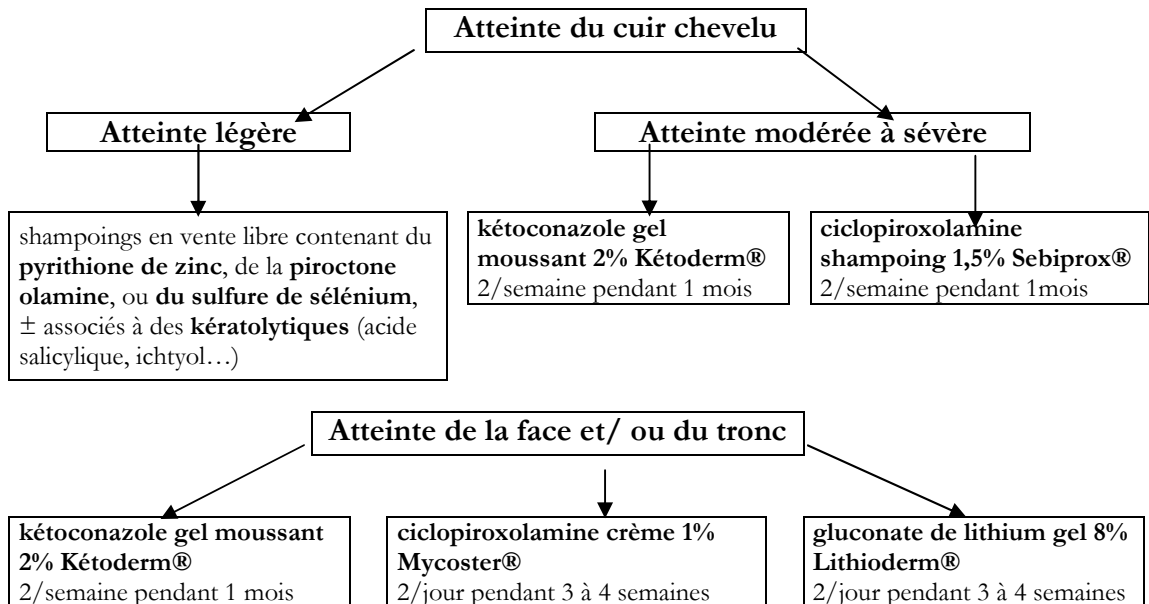


Figure 22 : arbre décisionnel et possibilités thérapeutiques dans la dermite séborrhéique (d'après Quéreux, 2005)

1. Le pityriasis capitis

La dermite séborrhéique qui se résume à une **forme mineure d'état pelliculaire du cuir chevelu** (atteinte légère, figure 22) est à traiter avec des produits en vente libre, non soumis à prescription médicale. Ils contiennent des molécules à visée antifongique ou anti-inflammatoire associées ou non à des kératolytiques ou des kératoréducteurs (acide salicylique, ichtyolammonium, huile de cade) :

- ➔ shampoing au zinc pyrithione (1,5 à 2%)
- ➔ application de sulfure de sélénium (1 à 2,5%) en suspension pour application cutanée
- ➔ shampoing contenant de la piroctone olamine (0,5 à 1%), ou de la ciclopiroxolamine (1 à 1,5%).

Le rythme des shampoings est de deux à trois par semaine, éventuellement relayés par un autre lavage avec un shampoing doux. Le but est d'obtenir une décontamination permanente de la peau. Le traitement d'entretien comporte un shampoing par semaine ou par quinzaine.

Les shampoings contenant une ou plusieurs de ces molécules sont très nombreux ; nous présentons quelques unes des spécialités dermocosmétiques

sous les diverses formes disponibles dans le **tableau XVI**, liste non exhaustive. Les spécialités soulignées dans le texte sont celles incluses dans le tableau.

Ces shampoings sont la base de tout traitement de dermite séborrhéique, que ce soit lors de la poussée ou en prophylaxie. Ils peuvent être appliqués sur l'ensemble des lésions du corps pour diminuer la présence de levures, et il existe aussi des gels moussants corporels dont certains sont antifongiques (CREALINE DS®).

Considérations économiques –

Le choix des produits capillaires est suffisamment vaste pour trouver le traitement adéquat dans le cas d'un état pelliculaire sans inflammation et sans autre localisation corporelle (incidence élevée dans la population de l'ordre de 50%). Bien que les dérivés imidazolés soit très efficaces dans cette indication, il paraît excessif de proposer pour un état pelliculaire ordinaire (affection banale et de pur inconfort) des shampoings contenant des dérivés azolés (ou de la ciclopiroxolamine) admis au remboursement et de mettre à la charge de la collectivité ce qui ne constitue que des soins d'hygiène de chevelure.

Dans les **atteintes modérées à sévères du cuir chevelu** (**figure 22**), le traitement de choix est le **kétoconazole en gel moussant à 2%** (KETODERM®) qui a fait ses preuves dans de nombreuses études (**tableau XI p.86**).

Il s'utilise : 2 fois par semaine pendant 4 semaines, puis 2 à 4 fois par mois, aussi bien sur le cuir chevelu que sur les lésions du corps (face, tronc). Il s'applique sur peau ou cheveux humides, avant de faire mousser et de laisser agir 5 minutes, puis il doit être bien rincé.

L'alternative au traitement est la **ciclopiroxolamine en shampoing à 1,5%** (SEBIPROX®, STIPROXAL®, MYCOSQUAM® 4%) à raison de 2 ou 3 fois par semaine pendant 1 mois, puis 2 à 4 fois par mois (Squiquera, 2002 ; Gupta, 2004c ; Shuster, 2005).

2. La dermite séborrhéique du tronc et de la face

Dans les dermatites mineures à modérées et localisées (face, oreilles, cou, tronc), un traitement local est habituellement suffisant :

➔ **un soin d'hygiène** doit être entrepris. La décontamination du cuir chevelu (principale réserve de levures) à l'aide des shampoings au zinc pyrithione, à la piroctone olamine ou ciclopiroxolamine peuvent être utilisés pour la tête et le tronc. Le nettoyage du visage avec un pain surgras, un syndet ou un pain dermatologique à la pyrithione de zinc (ZNP Pain®, Dermagor pain®) doit être conseillé.

→ Il est associé à une des molécules disponibles dans leur AMM pour l'indication de DS et présentées dans le **tableau XII** :

Tableau XII : produits possédant une AMM dans l'indication de la DS selon la forme galénique et la localisation clinique, en dehors des dermocorticoïdes

Molécule	Forme	Posologie et durée de traitement	Indication de l'AMM
Ciclopiroxolamine	crème, 1%, MycoSter®	2 / j pendant 3 à 4 sem, puis 2 à 3 /sem en entretien	DS légère à modérée
	shampooing, 1,5%, Sébiprox®	2 à 3 /sem pendant 4 sem	DS du cuir chevelu
Gluconate de lithium	gel, 8%, Lithioderm®, liste II	2 / j pendant 1 mois	DS du visage de l'adulte immunocompétent
Kétoconazole	gel moussant, 2%, (°) Kétoderm®, liste I	2 / sem pendant 4 sem, puis 2 à 4 / mois	DS de l'adulte
Éconazole	Lotion aqueuse, 1%, Pévaryl®, NR	2 / sem pendant 6 sem, puis 1 / sem	Pityriasis capitis

DS = dermite séborrhéique ; NR : non remboursé ; ° en sachet-dose

L'amphotéricine en lotion, Fungizone® à 3%, est efficace mais n'est plus utilisée en pratique car trop salissante, elle a été retirée du marché pour service médical rendu insuffisant.

L'utilisation d'un **dermocorticoïde** n'est pas souhaitée en monothérapie, elle sera discutée plus loin. De nombreuses spécialités de cette nature ont une indication dans la dermite séborrhéique. En fonction de l'activité de la spécialité et de la nature de l'excipient, la localisation clinique traitée est différente (**tableau XV p. 112**).

Des émoullients peuvent être utilisés en cas d'irritation (SEBOSKIN®, KELUAL®, KERTYOL PSO®).

3. Les formes profuses

Dans les formes profuses étendues avec des lésions du cou et du tronc, et atteinte sévère du visage, survenant généralement chez les sujets immunodéprimés ou dans les dermites séborrhéiques résistant au traitement local, les traitements systémiques peuvent être recommandés, relayés par des traitements topiques.

Le kétoconazole oral à la dose de 200 mg/j pendant 10 jours (NIZORAL®) améliore spectaculairement les lésions. Mais ce traitement est hépatotoxique, et le bilan hépatique doit être contrôlé régulièrement. Un traitement séquentiel, bref, répété en fonction de la récurrence de l'affection pourrait être envisagé pour limiter les risques de rechute, mais le risque d'hépatotoxicité est alors augmenté, donc le relais par voie topique est préférable.

Dans quelques cas où la dermite séborrhéique profuse est associée à une séborrhée, l'emploi de ROACCUTANE® peut être envisagé à la posologie de

0,5mg/kg/j pendant 5 à 6 mois (hors AMM), avec les surveillances biologiques nécessaires, et les précautions concernant le risque tératogène. Les résultats sont moins rapides qu'avec le kétoconazole, mais plus durables.

Ces traitements systémiques peuvent être proposés aux sujets séropositifs pour le VIH.

Enfin une photothérapie peut être proposée pour les formes profuses avec des lésions squameuses de la peau glabre de la tête, du cou et du tronc, rebelles au traitement, à condition qu'il n'y ait pas de folliculite pityrosporique associée (aggravation). Les lésions diminuent dès que l'effet bronzant apparaît. Mais aucune étude n'a évalué l'efficacité de cette pratique dans la DS. Les bains de soleil sont aussi fort conseillés.

4. Le suivi du traitement

L'évaluation de l'efficacité du traitement est très aléatoire dans la DS parce que, d'une part l'effet placebo est important, supérieur à 30% (**tableau XI p.86**), et que, d'autre part, les rechutes et les rémissions sont rythmées par les saisons et les facteurs personnels (stress, alcoolisme, médicaments psychotropes...) dans les formes mineures.

Les nombreuses études thérapeutiques contrôlées démontrent toutes l'efficacité supérieure des azolés et de la ciclopiroxolamine sur les autres traitements et sur les shampoings contrôles dénués d'activité antipelliculaire dans des évaluations à court terme (sur 1 mois ou quelques mois) (**tableau XI p.86**).

L'amélioration des lésions se manifeste en 2 à 4 semaines dans 70 à 90% des cas, avec une rémission dans 40 à 80%. Les traitements n'ont pas d'effet rémanent durable, et un arrêt du traitement entraîne une récurrence dans les semaines qui suivent (40% à 3 semaines).

La DS nécessite donc **un suivi au long cours** par le dermatologue. Il est préférable de ne suivre que les traitements prescrits et d'éviter toute automédication. Les consultations sont rythmées par les poussées.

L'évaluation de l'efficacité d'un nouveau traitement et sa tolérance s'effectue au bout d'un ou deux mois.

Lors de l'amélioration des signes cliniques, il est nécessaire de mettre en place **un traitement d'entretien**. Celui-ci consiste en **soins d'hygiène** (sous forme de shampoing et de savon, comme précédemment cités). Ce lavage régulier des cheveux, du cuir chevelu et des oreilles permet d'éliminer l'excès de sébum résiduel et de limiter la croissance de *Malassezia*.

Si les rémissions ne sont pas maintenues par les soins d'hygiène, ceux-ci sont complétés par des **traitements antifongiques topiques** (kétoconazole, ciclopiroxolamine, gluconate de lithium) envisageables à long terme en doses

mensuelles (2 à 4 par mois), la corticothérapie locale étant associée de manière ponctuelle.

Si les traitements systémiques (kétoconazole ou isotrétinoïne) sont seuls capables de maintenir les rémissions, les traitements topiques locaux doivent être alternés, prescrits par séquences et la décontamination fongique doit être maintenue.

Notion d'échappement thérapeutique –

Problème peu documenté, l'échappement thérapeutique existe en pratique. Un traitement jusqu'alors efficace devient inefficace avec le temps. Il n'y a pas de résistance de la levure aux antifongiques ; donc ce phénomène est peu attendu pour les antifongiques (contrairement au phénomène d'accoutumance liée à l'utilisation au long cours de dermocorticoïdes). S'il arrive, il faut réévaluer le traitement : problème d'observance, de mauvaise utilisation du produit, traitement d'entretien mal conduit, influence des facteurs extérieurs (environnement, pathologie)

Les échecs peuvent s'expliquer de deux manières, en dehors de celui lié au manque d'observance :

- le diagnostic est mal posé. La distinction avec un psoriasis des régions séborrhéiques (séborépsoriasis) ou une dermite atopique de la tête et du cou n'est pas facile.
- un facteur favorisant n'a pas été supprimé ou a diminué l'impact du traitement : alcoolisme chronique, syndromes extra-pyramidaux des traitements neuroleptiques, SIDA.

5. La dermite séborrhéique du nourrisson

Dans la majorité des cas, cette affection est bénigne et transitoire, et ne nécessite pas de traitement spécifique puisqu'elle guérit spontanément en 3 à 4 mois.

Le principal objectif thérapeutique est de prévenir toute surinfection en attendant une rémission spontanée. Il faut conseiller de faire la toilette du nourrisson avec des savons ou lotions moussantes (ou non) et antiseptiques (chlorhexidine Hibiscrub®, Plurexid®), à rincer soigneusement. L'application d'une crème émolliente peut améliorer le ramollissement et l'enlèvement des squames. Sur le cuir chevelu, les lésions croûteuses peuvent être ramollies par des savonnages doux et répétés ou par des applications d'huile d'amande douce.

Dans les formes étendues, lorsque les lésions squameuses gagnent toute la face, ou s'étendent aux surfaces langées ou à la totalité du corps (érythrodermie exfoliatrice de Leiner-Moussous), un traitement local au

kétoconazole améliore rapidement l'état cutané et permet de rassurer les parents en attendant la rémission spontanée ; exceptionnellement, un traitement oral au kétoconazole peut être utilisé. Exceptionnellement aussi, dans les formes très inflammatoires, une corticothérapie locale de courte durée et de classe faible à modérée peut être envisagée. Le **tableau XIII** rassemble, de manière non exhaustive, quelques spécialités dermatologiques à la disposition des parents dans cette indication.

Tableau XIII : quelques spécialités dermocosmétiques conseillées dans la dermite séborrhéique du nourrisson par forme galénique et mode d'emploi

Nom de spécialité	Forme et principe actif	Propriété	Conseils d'utilisation
Aderma® dermopédiatrie	Shampooing, extrait d'avoine Rhéalba®	Kératorégulateur, soulage la démangeaison, calme la rougeur	Appliquer sur cheveux secs, émulsionner, laisser agir 5 min, 2 ^{ème} applic, émulsionner, rincer
Item®	Shampooing, huile de cade 3%, acide salicylique 0,5%	Kératolytique, apaisant	
Abc derm babysquam®	crème	Hydratante, kératorégulatrice	Appliquer sur les croûtes de lait en massant légèrement, laisser agir, puis faire un shampooing doux
Kelual®	émulsion, Kéluamid®	Kératorégulatrice, apaisante	Après nettoyage doux, traiter 2x/j pendant 30j
Pédiatril®gel croûtes de lait	Gel à l'eau thermale d'Avène	Apaisant, anti-irritant, émollient	Masser délicatement le cuir chevelu, laisser agir 30min puis laver et rincer
Stelaker mustela®	crème	Assainissant, hydratant, apaisant	Appliquer sur les croûtes de lait en massant légèrement, laisser agir toute la nuit puis nettoyer
Huile d'amande douce		Nourrissante et adoucissante	idem
Xérial 30®	Baume capillaire à 30% d'urée	Kératorégulateur, hydratant, humectant	Appliquer 2 à plusieurs x :sem. sur cheveux secs ou après le shampooing, laisser agir au moins 1h, puis rincer

Les stratégies de traitement étant établies, nous allons aborder les traitements par classe pharmacologique en insistant sur les précautions d'emploi, utiles au conseil officinal.

B. TRAITEMENTS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Dans cette partie, nous abordons les molécules qui ont une indication légale pour cette affection, et celles que l'on peut rencontrer prescrites dans la pratique officinale, et les principes actifs entrant dans la composition des produits dermatologiques à la disposition des pharmaciens dans leur conseil quotidien.

I. LES ANTIFONGIQUES

(Grosch, 1990 ; Misery, 1997 ; Coudert, 2001 ; Gupta, 2004b ; Quéreux, 2005)

1. Le kétoconazole et autres imidazolés

Les imidazolés sont des antifongiques dont l'emploi topique est assez large dans les dermatophytoses, le pityriasis versicolor, les candidoses cutanéomuqueuses.

Ils agissent au niveau des stérols de la membrane des champignons en altérant la synthèse de l'ergostérol, composant essentiel de la membrane cellulaire fongique, par inhibition de la 14- α déméthylase (**figure 21 p. 84** de la biosynthèse de l'ergostérol).

Parmi les imidazolés, seule la forme gel moussant à 2% de kétoconazole a reçu une AMM dans l'indication de la dermite séborrhéique en France. Mais d'autres imidazolés ont été testés dans des études d'efficacité comparative entre les molécules ou contre placebo dans la DS : bifonazole (Segal, 1992), climbazole (Johncock, 1998), miconazole, éconazole. La crème KETODERM® est utilisée hors AMM dans les formes localisées sur le visage uniquement (une application par jour). Le bifonazole (AMYCOR®, hors AMM) en crème peut aussi s'utiliser dans la dermite séborrhéique du visage ; il s'applique une fois par jour (le matin ou le soir) après la toilette et le séchage de la peau.

Le kétoconazole en shampoing s'est retrouvé sur le marché français dans des spécialités en vente libre, mais a très vite été retiré (NOVAZOLE® 2%, laboratoire Valeant (commercialisé en 2007) et KETOLIUM® 1%, laboratoire Mc Neil, AMM 01/05/2007) : est-ce dû au poids du laboratoire Janssen-Cilag ou à un problème de non exonération de la molécule en France ?? Il existe en vente libre dans d'autres pays (ex. EXTINA® foam 2%, disponible aux U.S.A., lab. Stieffel).

L'association antifongique miconazole (0,13 à 0,4%) et climbazole (0,2 à 0,6%) est utilisée dans la gamme SQUAPHANE® antipelliculaire du Laboratoire Bailleul Biorga.

Climbazole est utilisé aussi en association à la pyrithione de zinc ou à la oiroctone olamine dans la gamme NODÉ® et CRÉALINE® de chez Bioderma.

L'utilisation topique du kétoconazole est généralement **bien tolérée**. Mais il peut engendrer parfois **une majoration de l'inflammation, surtout dans les formes très inflammatoires**. En effet, les premières applications sont souvent suivies d'une réaction d'irritation avec prurit et sensation de sécheresse et d'une accentuation transitoire du caractère inflammatoire des lésions (= réaction d'« overtreatment »). Cette réaction pourrait être due à la libération rapide de substances chimiotactiques ou allergéniques par la destruction des levures. Elle est parfois la cause d'un arrêt du traitement. Il est recommandé :

- d'**initier le traitement de façon progressive** (1 fois par semaine) jusqu'à ce que la tolérance soit bonne,
- de l'accompagner par l'administration d'un **produit anti-irritant** (SEBOSKIN®, KELUAL émulsion®), ou d'un **dermocorticoïde** d'activité faible à modérée pendant une semaine. Il faut alors mettre en garde le patient sur les risques d'effets secondaires liés à l'automédication des dermocorticoïdes.

A titre d'exemple, il reste encore sur le marché une spécialité qui associe un imidazolé et un dermocorticoïde d'activité modérée, indiquée dans l'initiation du traitement si les lésions sont inflammatoires ou si l'on craint des irritations à l'instauration du traitement : éconazole + triamcinolone acétonide (liste I, PEVISONÉ®), en application 2x/j pendant 7jours. DAKTACORT® (miconazole + hydrocortisone) a été retiré du marché.

Tableau XIV : résumé des caractéristiques du kétoconazole oral 200mg (Nizoral®)

Mécanisme secondaire : en plus de leur mécanisme sur la cellule fongique, les imidazolés inhibent les enzymes du cytochrome P450 nécessaires à la synthèse des hormones gonadiques et surrénaliennes, et diminuent le métabolisme hépatique des médicaments transformés par les enzymes du cyt P450.

Effets secondaires : troubles digestifs, céphalées, vertiges, effets anti-androgéniques (gynécomastie, trouble menstruels, impuissance), hépatotoxicité par élévation asymptomatique des transaminases, hépatites[#] immunoallergiques rares cytolytiques, voire cholestatiques.

Contre-indications : déconseillée, grossesse (téatogène chez l'animal), alcoolisme chronique ; absolue, allaitement, antécédents hépatiques, association avec cisapride, bépripil, astémizole, terbinafine (risque de torsades de pointe), simvastatine, cérvastatine, atorvastatine (rhabdomyolyse), triazolam par inhibition de leur métabolisme

Mises en garde : contraception efficace, surveillance hépatique (transaminases), allongement de l'espace QT(utiliser avec prudence si allongement de QT, et lors de l'association avec des produits connus comme allongeant QT)

Conseil d'utilisation : la prise au milieu des repas est recommandée (résorption digestive améliorée)

[#] Les signes d'une atteinte hépatique : fièvre, prurit, asthénie importante, douleurs abdominales, nausées, vomissements, urines foncées, selles décolorées, ictère

Quand le recours à la **forme orale de kétoconazole** est nécessaire, la crainte importante est le risque hépatotoxique encouru par le malade. Un traitement le plus court est maintenu, et relayé par la voie topique dès que le résultat clinique est satisfaisant : la durée est fonction des cas cliniques et peut aller de une semaine à deux mois. Un dosage des transaminases tous les 15 jours est indispensable. Des signes hépatiques doivent l'inciter à consulter immédiatement. Les notions essentielles à connaître sur ce médicament sont résumées dans le **tableau XIV**.

L'utilisation de l'itraconazole, SPORANOX®, a été discutée, mais il présente des effets secondaires semblables (Gupta, 2004a). L'administration orale de terbinafine (autre famille, allylamine) serait efficace mais non documentée et hors AMM en France.

2. La ciclopiroxolamine et la piroctone olamine

La **ciclopiroxolamine** (**tableau XII p.100**) appartient aux hydroxy-pyridones. Elle agit en inhibant le captage et l'incorporation de substrats nécessaires à la croissance et au métabolisme du champignon, tels certains acides aminés, le potassium et les phosphates. Elle chélate des cations (Ca^{++} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Zn^{2+}), ce qui bloque la fonction de multiples systèmes fongiques.

C'est une alternative au kétoconazole topique. Son efficacité a été démontrée contre placebo et comparativement au kétoconazole (sous forme de shampooing (Lorette, 2006 ; Shuster, 2005) de crème à 1% (Chosidow, 2003).

Sa tolérance est satisfaisante, avec significativement moins d'effets secondaires que le kétoconazole gel moussant 2% (Chosidow, 2003). Une exacerbation des signes locaux (sensation de brûlure, érythème, prurit) peut survenir, mais elle est transitoire et ne nécessite pas un arrêt du traitement.

La ciclopiroxolamine est exonérée. Elle existe sous forme de crème, MYCOSTER®, et de shampooing, SEBIPROX®, remboursés à 35% par la Sécurité sociale, mais aussi de shampooings non remboursés, KELUAL DS®, MYCOSQUAM® 4%, STIPROXAL®.

Une molécule de la même famille est la **piroctone olamine**.

La piroctone olamine s'est montrée efficace dans les pellicules et les démangeaisons qui accompagnent les pellicules. L'avantage de ce produit est qu'il est suffisamment soluble dans l'eau et les tensio-actifs, pour obtenir des shampooings transparents, et qu'il en augmente la viscosité sans avoir besoin de la renforcer. Sa solubilité est bonne dans un mélange eau / éthanol, ce qui peut le faire entrer dans la composition de lotions capillaires (EVOLITH DS) (Futterer, 1988).

Son efficacité contre placebo est prouvée dès le quatorzième jour de traitement (Futterer, 1981). Elle diminuerait la sévérité des pellicules de manière plus efficace que la PZ à concentration égale (0,5%), et de manière équivalente à 0,5% par rapport à la PZ à 0,75%.

Elle n'agit pas sur l'aspect gras du cuir chevelu ; il y a même une sensation d'augmentation de cet aspect gras. Ce serait peut-être dû à la perte des cellules cornées après un traitement antipelliculaire efficace, auquel cas il n'y aurait plus de rétention du sébum sur celles-ci (Futterer, 1981).

Son activité est fongistatique.

Pierre Fabre Dermocosmétique a déposé un brevet en 1996 pour l'association piroctone olamine (OCTOPIROX®)/crotamiton, en montrant une activité synergique de cette association quand les deux composés sont utilisés en proportion égale (ex. 1% de chaque). Cette association est incluse dans KELUAL DS® émulsion (source : ompî*).

Sa concentration maximale autorisée est 1% pour les produits rincés, et 0,5% pour les autres (SCCNFP/ 0525/01). Elle entre dans la composition de nombreux produits en dermocosmétique en tant qu'agent antimicrobien, pour éviter la contamination du produit lui-même (déodorants, fixateur) (Skrypzak, 1991).

Les shampoings anti-pelliculaires qui en contiennent : NODÉ P® shampoing, gamme KERIUM® shampoings, shampoings antipelliculaires CHARLIEU®, NIGY®, NEUTROGENA T GEL®.

3. Le lithium

(Leeming, 1990 ; Nenoff, 1995 ; Misery, 1997 ; Dreno, 2002, 2003 ; Quéreux, 2005 ; Dreno, 2007) (tableau XII p.100)

L'efficacité du lithium a été découverte de manière fortuite en observant une amélioration des lésions de dermite séborrhéique, chez les patients traités par le lithium pour psychoses maniaco-dépressives. Des essais contre placebo dans la DS ont confirmé son efficacité (sous forme succinate) (Boyle, 1986 ; Efalith, 1992).

Le gluconate de lithium à 8% en gel a montré ensuite sa supériorité contre placebo (Dreno, 2002). Puis une étude multicentrique randomisée l'a comparé au kétoconazole 2% en gel moussant et a conclu à la supériorité du gluconate de lithium (tableau XI p.86) (Dreno, 2003).

Le mécanisme précis de l'action des sels de lithium en dermatologie n'est pas clairement établi. Il aurait un effet inhibiteur sur la croissance de *Malassezia in vitro* en inhibant les acides gras nécessaires à sa croissance (Nenoff, 1995), mais les résultats sont contradictoires (Leeming, 1990).

Le lithium possède une activité anti-inflammatoire par inhibition de la production des leucotriènes et des prostaglandines à plusieurs niveaux : directement sur la production d'acide arachidonique en agissant sur la phospholipase A2, et sur la production de prostaglandines en agissant sur la cyclo-oxygénase de type 2. En outre, il augmenterait la production d'IL 10 immunosuppressive par les kératinocytes (étude *in vitro*) (Dreno, 2007).

Le gluconate de lithium, commercialisé sous le nom de LITHIODERM® (Laboratoire Labcatal) (liste II) s'applique matin et soir en couche mince sur une peau propre et sèche pendant deux mois, à moduler en fonction de l'amélioration et de la tolérance.

La tolérance est bonne, les effets secondaires sont transitoires et de type irritatif. La pénétration percutanée est faible, entraînant des taux sériques très faibles par rapport à ceux obtenus par voie orale. Malgré tout, son utilisation pendant le premier trimestre de la grossesse doit être évitée.

L'arrêt du traitement est souvent suivi d'une rechute rapide, nécessitant un traitement d'entretien (cité précédemment dans le suivi du traitement).

4. La pyrithione de zinc

Son utilisation remonte à 1957. Les agents antipelliculaires étaient alors appelés indifféremment antiséborrhéiques. Les produits composés de groupements thiols ont été proposés pour leur capacité à détruire la kératine. C'est pourquoi la pyrithione de zinc (PZ) a été utilisée en tant que kératolytique. Son activité antimicrobienne s'est révélée dès cette époque à l'encontre de *Malassezia furfur*, « plusieurs centaines de fois plus efficace que le résorcinol, l'acide salicylique ou le soufre » (kératolytique), et son efficacité dans la dermite séborrhéique a été démontrée cliniquement contre placebo (Brauer, 1966).

En 1972, son efficacité a été testée cliniquement, également, chez des sujets atteints de dermite séborrhéique (Orentreich, 1972). Elle s'est révélée plus efficace pour diminuer le score de sévérité clinique contre placebo et contre un mélange de produits (soufre, résorcinol, hexachlorophène). Les démangeaisons ont diminué significativement avec l'emploi du PZ, mais il n'y a pas eu d'amélioration de l'aspect gras du cuir chevelu.

La CMI de PZ a été évaluée de 0,8 à 3 µg/ml (Nenoff, 1994), similaire au disulfure de sélénium, contre 0,1 µg/ml pour le kétoconazole. Dans une étude *in vitro* sur milieu solide, le PZ s'est révélé efficace contre *Pityrosporum ovale*, de CMI intermédiaire entre le kétoconazole et le ciclopiroxolamine (Squiquera, 1996). Elle est très peu soluble dans l'eau (10 à 20 ppm à pH 7 ; 35 à 50 ppm à pH 8), un peu plus dans l'alcool (290 ppm).

Son utilisation est largement répandue dans les shampoings antipelliculaires. Sa tolérance est bonne. De très rares cas d'allergie de contact ont été constatés (Pereira, et al., 1995 ; Perez et al., 1995).

Elle est utilisée dans les shampoings antipelliculaires de 0,5 à 1,7% : KELUAL DS®, NODE DS®, NODE P®, HEGOR®, ULTREX®, KLORANE antipelliculaire au Thym rouge d'Espagne®, dans les pains dermatologiques à 2%, ZNP® ou DERMAGOR PAIN®, ou savon liquide, KELUAL P®.

Une étude récente a étudié l'incidence d'une tachyphylaxie dans le traitement de plusieurs shampoings au zinc pyrithione chez 249 sujets pendant 24 semaines et 89 sujets pendant 48 semaines contre placebo (même base). Elle n' a pas mis en évidence de réduction de la réponse au traitement par zinc pyrithione dans le temps. La possible diminution d'une réponse au traitement serait imputable à une baisse de la compliance au traitement, avec un changement dans les habitudes et les pratiques des utilisateurs d'un traitement à long terme. La qualité des produits conditionnants d'un shampoing est d'une grande importance pour cette compliance, ainsi que le coût du produit (Schwartz JR, 2009).

5. Le sulfure de sélénium

(Mac Grath, 1991 ; Arndt, 1996 ; Freiman, 2006) ou SeS_2

Il est utilisé en tant qu'antifongique à l'encontre de *Pityrosporum ovale* (CMI de 2 à 3 µl/ml) (Nenoff, 1994). Il inhiberait la prolifération cellulaire (Arndt, 1996).

Son action reposerait aussi sur un effet cytostatique qui s'exerce au niveau de l'épiderme et de l'épithélium folliculaire, entraînant une diminution de l'adhérence cornéocytaire et, de ce fait, une élimination du champignon de la couche cornée.

Il est utilisé sous forme de suspension pour application corporelle ou capillaire à la concentration de 2,5%, SELSUN® (liste I) ou 1%, SELSUN BLUE® (exonéré). Elle s'utilise sur peau ou cuir chevelu mouillé, massage et rinçage, puis renouvellement de l'application et rinçage soigneux après quelques minutes de pose. L'excipient confère un effet détergent. Il faut se laver les mains et se brosser les ongles après utilisation.

Des shampoings renferment du disulfure de sélénium : SELEGEL® Ducray et DERCOS shampoing antipelliculaire fortifiant®.

Il peut provoquer une irritation cutanée et une séborrhée réactionnelle en cas d'utilisation prolongée.

6. D'autres antifongiques

Le soufre

Il est quelquefois incorporé dans des préparations pour ses propriétés antimicrobiennes, surtout antifongique et antiparasitaire. Il est aussi kératolytique.

L'arbre à thé (Carson, 1995 ; Nenoff, 1996)

Melaleuca alternifolia est un arbre de la famille des Myrtaceae originaire d'Australie. L'huile essentielle est extraite des feuilles et est utilisée en phytothérapie en usage externe depuis 80 ans. Sa composition est un mélange complexe d'une centaine de composants parmi lesquels du 1,8-cinéole et du 1-terpinen-4-ol.

Son efficacité antifongique, déterminée par la CMI*, a été testée contre de nombreuses souches (Dermatophytes et Levures). « Tea tree oil » s'est montré capable d'inhiber la croissance de toutes les souches. Et *M. furfur* s'est montré le plus sensible, à une CMI de 1,26 µg/ml., ce qui correspondrait à une concentration de 0,40%, très en dessous des concentrations thérapeutiques utilisées (5 à 10%). Dans cette étude, par comparaison, la CMI du miconazole a été évaluée à 2,34 µg/ml (Nenoff, 1996).

Il est donc probable que l'efficacité *in vivo* de l'application topique de tea tree oil dans le traitement des pellicules, puisse en partie être due à une activité antifongique.

Cette huile essentielle entre dans la composition de produits antipelliculaires : CADITAR® shampoing, SQUAPHANE P® shampoing, MELALEUCA® (René Futerer) shampoing et gelée exfoliante, PHYTOSQUAME® soluté huileux avant shampoing.

L'acide undécylénique et ses sels dérivent de l'huile de ricin et possèderaient des propriétés antifongiques.

L'extrait fluide hydro-alcoolique des fruits et des feuilles de **myrte**, *Myrtus communis* L., contient des flavonoïdes et des polyphénols. Son activité est antifongique, anti-irritante et antiséborrhéique (tanins). Titré à 3%, il entre dans la composition du shampoing KLORANE à l'extrait de Myrte®.

II. LES ANTI-INFLAMMATOIRES

(Vidal, 2004 ; Roguedas-Contiot, 2005 ; Weber, 2006)

Ces produits accompagnent quelquefois le traitement. Ils soulagent de manière symptomatique les signes inflammatoires, tels que la rougeur, la sensation de brûlure ou le prurit qui peuvent être gênants lors de la dermite séborrhéique.

Les dermocorticoïdes tiennent une place importante dans la prise en charge thérapeutique, mais ils ne tiennent pas une place de choix, car leur utilisation doit tenir compte de leurs effets délétères à long terme.

Les traitements anti-inflammatoires topiques non médicamenteux sont une bonne alternative aux stéroïdes.

1. Les dermocorticoïdes

L'utilisation des dermocorticoïdes (dc) remonte aux années 1950. Ils ont été les premières réponses thérapeutiques efficaces pour contrôler les poussées de dermite séborrhéique.

Cependant, le caractère chronique et le site préférentiel (visage) de la pathologie doivent contraindre à un recours raisonné à cette classe thérapeutique sous peine d'en subir les effets secondaires (atrophie cutanée, effet rebond).

1.1. *Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques*

Le dc diffuse à travers la membrane cytoplasmique et se lie à un récepteur cytoplasmique. Il forme un complexe avec le récepteur, ce qui lui permet de traverser la membrane nucléaire. En se liant à une certaine séquence d'ADN, il modifie la transcription de protéines importantes dans la réaction immunologique. Ceci entraîne donc :

- **un effet anti-inflammatoire** par inhibition de la synthèse d'Il 1, Il 2, Il- 6, TNF α , INF γ , par inhibition de la phospholipase A₂, d'où une inhibition de la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes (métabolisme de l'acide arachidonique). L'effet vasoconstricteur contribue aussi à cet effet anti-inflammatoire en diminuant l'érythème et l'œdème.

- **un effet anti-prolifératif**, car le dc inhibe la prolifération de toutes les cellules de la peau. Cet effet sur les kératinocytes entraîne une atrophie épidermique, réversible. La diminution de la population de mélanocytes entraîne une hypopigmentation en traitement à long terme. Sur les fibroblastes, une atrophie dermique est à craindre (synthèse de collagène et protéoglycanes diminuée, structure de fibres élastiques modifiée) sauf si cet effet est recherché dans certaines thérapeutiques.

- **un effet immunosuppresseur** par diminution du nombre des cellules de Langerhans (présentation des antigènes aux cellules T freinée), et par inhibition de la transcription des cytokines et de l'activation des leucocytes.
- **une tachyphylaxie** survient après une application prolongée (semaines à mois) et ininterrompue et provoque une résistance de la dermatose aux corticostéroïdes topiques. Plus le dc est puissant, plus elle survient tôt.

1.2. Classification selon leur puissance

Tableau XV : dermocorticoïdes disponibles en France selon leur activité et leur indication dans la dermite séborrhéique (d'après Roguedas-Contiot, 2005 et dictionnaire du Vidal, 2008)

Spécialité	DCI	Présentation	«En dehors du visage»	Localisation
Niveau très fort				
Dermoval®	Clobetasol 0.05%	gel	oui	Cuir chevelu
Niveau fort				
Betneval®	Betamethasone valerate 0,1%	Crème, pommade, émulsion pour application cutanée	oui	Cuir chevelu
Celestoderm®	Betamethasone valerate 0,1%	crème	oui	
Diprosone®	Betamethasone dipropionate 0,05%	Crème, pommade, lotion	oui	Cuir chevelu, zone pileuse
Locatop®	Desonide 0,1%	crème	oui	
Locoïd®	Hydrocortisone butyrate 0,1%	Crème, crème épaisse, pommade lotion	oui	Cuir chevelu
Nerisone®	Diflucortolone valerate 0,1%	Crème, pommade, pommade anhydre	oui	
*Diprosalic®	Betamethasone dipropionate 0,05%, acide salicylique	Pommade, acide salicyl 3% Lotion, acide salicyl. 2%	oui	Cuir chevelu
*Nerisone C®	Diflucortolone valerate 0,1%, chlorquinaldo, 1%	crème	oui	
Niveau modéré				
Celestoderm relais®	Betamethasone valerate 0,05%	crème	non	DS
Locapred®	Desonide 0,1%	crème	oui	
Tridesonit®	Desonide 0,05%	crème	oui	
Ultralan®	Flucortolone caproate 0.5%	pommade	non	DS
*Pevisone®	Acetonide de triamcinolone0,1%, econazole 1%	crème	Mycoses superficielles associées à une symptomatologie inflammatoire, dans les 8 premiers jours du traitement	
Niveau faible				
Hydracort®	Hydrocortisone, 0,5%	crème	non	DS faciale
Hydrocotisone Keranpharm®	Hydrocortisone 1%	crème	non	DS faciale

*= association, DS = dermite séborrhéique

Elle repose sur l'effet vasoconstricteur rencontré lors de l'inhibition de la libération de médiateurs de l'inflammation. Cette classification est chiffrée de I à IV, avec I pour activité la plus faible, II pour activité modérée, III pour activité forte et IV pour activité très forte. La classification française est maintenant identique à cette classification internationale (depuis la conférence de consensus sur la prise en charge de la dermite atopique en 2004). Dans un souci de clarté, nous parlerons en niveau faible ou modéré, plutôt qu'en chiffres (**tableau XV**).

1.3. Effets indésirables et règles de prescription

La survenue d'un effet secondaire est directement fonction de la puissance du dc et de la durée d'utilisation. Plus le dc est puissant, plus l'effet secondaire est à redouter, surtout si celui-ci est appliqué de manière continue.

L'effet le plus redouté est **l'atrophie cutanée**. Au niveau de l'épiderme, l'atrophie se traduit par un amincissement, une fragilité et une hypopigmentation ; elle est réversible. Au niveau du derme, l'atrophie est irréversible : vergetures pourpres et des cicatrices stellaires blanches.

Une hypertrichose du visage peut survenir, mais elle est habituellement réversible. Si des dc sont appliqués longtemps sur le visage, il faut craindre une **acné rosacée** (érythème, télangiectasies, papules, pustules), une dermatite périorale, et de multiples **télangiectasies*** (ou érythrose stéroïdienne).

Une **surinfection bactérienne ou virale** peut survenir par diminution des défenses immunes.

Après une interruption brusque d'un traitement par stéroïdes locaux, les lésions peuvent être plus importantes qu'avant le traitement. Un traitement par palier ou intermittent permet de prévenir ces **effets de rebonds**.

Des allergies de contact par sensibilisations aux dc sont à suspecter si les lésions persistent ou s'aggravent sous traitement local (prévalence 0,2 à 5%). Elles surviennent dans les dermatoses chroniques comme la dermite séborrhéique, car plusieurs stéroïdes différents sont appliqués sur un long terme (allergie croisée entre stéroïdes).

Les manifestations systémiques sont très rares, et surviennent dans des cas d'utilisations extrêmes (emploi de dc très puissants sur de longues périodes, sur de grandes surfaces ou sous occlusion).

Le bon usage du dermocorticoïde repose donc sur :

- un traitement par palier : commencer par un dc d'activité forte ou modérée pendant 1 semaine, puis diminuer d'un niveau pendant 2 à 3 semaines, puis traitement anti-inflammatoire sans stéroïde (produits apaisants).

- le choix de l'excipient est fonction de la localisation et de la nature des lésions. Les onguents s'utilisent sur des lésions sèches, squameuses, et non dans les plis. Les crèmes sont les mieux tolérées (rafraîchissant, liporestitution en douceur d'une peau desséchée), et conviennent aux lésions suintantes. Les lotions et solutions aqueuses sont utilisées sur des zones pileuses (cuir chevelu, pilosité corporelle), mais ne doivent pas l'être sur les lésions suintantes.

- sur le visage, il est recommandé de ne pas appliquer un dc d'une puissance supérieure à modérée, et pendant peu de temps.

- la résorption des dc à travers le stratum corneum est fonction de l'âge et de la localisation. Elle est plus importante à travers la peau fine : paupière, région périanale et inguinale, scrotum. Dans les zones pileuses, elle est moins importante.

- les dc peuvent s'accumuler dans la couche cornée avant de diffuser dans le derme. Cet effet réservoir explique pourquoi généralement une seule application par jour suffit. Une seconde application ne donne aucun bénéfice supplémentaire mais fait augmenter le risque d'effet indésirable.

2. Les produits apaisants

Ils sont une alternative aux dermocorticoïdes lorsque les signes inflammatoires sont modérés. L'effet anti-inflammatoire ou vasoconstricteur peut être mis en évidence par mesure de la microcirculation sanguine.

Biolysat *Hafnia*® était un principe actif glycoprotéique, d'origine bactérienne à activité anti-inflammatoire (inhibition de la migration des polynucléaires neutrophiles) ; il n'entre plus dans la composition de SEBOSKIN® Lutsine depuis peu. SEBOSKIN® émulsion contient dorénavant de l'extrait glycolique de racine *Ruscus aculeatus* (petit houx).

L'extrait de fragon petit houx (*Ruscus aculeatus*) qui augmente la résistance et la perméabilité des vaisseaux, améliore la circulation lymphatique ; il a aussi des propriétés adoucissantes et apaisantes (SEBOSKIN® émulsion).

L' α -bisabolol est une substance aux propriétés anti-irritantes, anti-inflammatoires et antibactériennes extraite la camomille (shampooing SQUAPHANE E®).

L'énoxolone (acide b β -glycyrh η inétique) possède une activité anti-inflammatoire et antiprurigineuse (CRÉALINE DS® émulsion).

La fleur de Calendula (*Calendula officinalis* ou souci), originaire d’Egypte et d’Europe méditerranéenne, est utilisée dans des préparations topiques pour ses qualités apaisantes et anti-inflammatoires.

L’avoine Rhéalba® est un extrait d’*Avena sativa var. rhealba* aux propriétés anti-inflammatoire, anti-irritante, apaisante, cicatrisante, hydratante et protectrice (ADERMA ® Dermopédiatrie).

III. LES KERATOLYTIQUES

(Arndt, 1996 ; Dubertret, 2001)

L’acide salicylique entraîne un ramollissement de la couche cornée et fait chuter les squames. Cette desquamation résulte de la solubilisation du ciment intercellulaire, ce qui diminue la cohésion des cornéocytes, d’où leur élimination. En dessous de 2%, il exerce une action stabilisante sur le *stratum corneum* (kératoplastique). Au-delà de 2%, il est kératolytique et diminue l’épaisseur du *stratum corneum*.

A fortes doses (supérieures à 6%), l’acide salicylique est destructeur pour les tissus. De fortes concentrations appliquées sur de grandes surfaces peuvent entraîner une toxicité systémique (acidose).

Il est très peu soluble dans l’eau, sa solubilité augmente avec l’acétate ou le phosphate de sodium. Il est également soluble dans l’alcool et le propylène glyco et peut entrer dans la composition de lotions pour le cuir chevelu. Il est souvent utilisé dans des excipients gras (vaseline, cold cream, cérat), et être utilisé dans des préparations magistrales, comme dans la vaseline salicylée :

- acide salicylique 1 à 5 g
- vaseline qsp 100 g

Il permet un décapage des lésions, et ainsi une meilleure efficacité des agents actifs (antifongique, kératoréducteur). Il peut entraîner des irritations et doit être utilisé avec précaution sur le visage et dans les plis.

Il entre dans la composition des shampooings antipelliculaires à des concentrations de 0,5 à 3 %: KERIUM®, KERTYOL®, SQUAPHANE P et SQUAPHANE S®, NEUTROGENA T gel fort®, STIPROXAL®...). Il est associé à des dermocorticoïdes pour en augmenter l’absorption dans les dermatoses squameuses corticosensibles, comme la dermite séborrhéique (DIPROSALIC® lotion et pommade), le psoriasis, le lichen plan...

La **résorcine** ou résorcinol ou benzène 1,3-diol

Elle est peu utilisée. Elle entre dans la composition de préparations kératolytiques, et dans celle de SQUAPHANE S® et GELICTAR fort® shampooing par exemple..

Le **Keluamid®**, brevet (en 1985, n°496423, expiration ou renouvellement en 2015, wipo*) déposé par le laboratoire Pierre Fabre Dermo-cosmétique (gamme Ducray). Après comparaison de la composition des différents produits de la gamme **KELUAL®** (shampooing, crème, mousse, émulsion) et à l'aide de la documentation de la gamme René Futterer sur les nouveaux produits **MELALEUCA®** antipelliculaires, il semble que ce constituant est l'acétyléthanolamine (ou acétamide MEA, nomenclature INCI), un agent humectant kératolytique. Il remplace avantageusement la glycérine ou le propylène glycol dans la composition des shampooings, des crèmes et des lotions. Il est présent à une teneur de 2,5% à 10% dans les produits **KELUAL®**.

L'**urée** contenue dans le MNF facilite l'élimination des squames et le renouvellement des cornéocytes, et constitue un agent hydratant naturel pour l'épiderme. A faibles concentrations (3 à 5%), elle est bien tolérée et entre dans la composition de crème émolliente. A des concentration supérieures à 10%, elle entraîne la dissolution de la kératine. Cette activité kératolytique est mise à profit dans **XÉRIAL® P** shampooing, **XÉRIAL® 30** baume capillaire.

IV. LES KERATOREDUCTEURS

(Arndt, 1996 ; Dubertret, 2001)

Dans la DS ce sont surtout l'huile de cade et l'ichtyol qui sont utilisés. Leur activité serait kératoréductrice. Elle consiste à soustraire l'oxygène aux tissus cutanés, et à entraîner la réduction de la vitesse de renouvellement cellulaire par un mécanisme mal connu. À l'activité antiproliférative, s'ajoute une faible activité anti-prurigineuse et anti-inflammatoire. Leur utilisation est peu engageante car ils sont malodorants et salissants.

L'huile de cade provient de la distillation du bois de Genévrier cade (*Juniperus oxycedrus*). Elle contient des phénols, des éthers phénoliques et des cadinènes. Son action pharmacologique (peut-être antiseptique) est mal connue, mais on sait qu'elle n'est ni carcinogène, ni photosensibilisante. Ses indications sont le psoriasis et les états squameux du cuir chevelu. L'irritation cutanée est rare et nécessitera d'espacer les applications. Sa concentration est 0,5 à 1% dans les shampooings. Elle entre dans la composition de nombreuses spécialités sous forme de shampooings (**CADITAR®**, produits **NODÉ®** du laboratoire Bioderma, produits **SQUAPHANE®** de la gamme Uriage).

L'ichtyol est un goudron bitumeux, provenant de la distillation du schiste argileux contenant des poissons fossilisés. Dans les cosmétiques, il a remplacé le goudron de houille, beaucoup plus irritant. Il se retrouve dans : **GELICTAR®**, **NODÉ DS®**, **SELEGEL®** shampooing. Sa solubilité au moins partielle dans l'eau permet les formulations suivantes :

- | | | | | | |
|-------------------|--------------|-----------|-------------|--------------------|----------|
| • eau ichtyolée : | ichtyol | 2g | • émulsion | ichtyol | 1g |
| | eau purifiée | qsp 100ml | ichtyolée : | Excipial Lipocrème | 30g |
| | | | | eau purifiée | qsp 100g |

Il agirait en tant que kératorégulateur en réduisant la prolifération cellulaire et en apaisant les démangeaisons et les rougeurs. Le terme « kératorégulateur » indique que ce composé a une activité kératoréductrice modérée.

Kertyol® est un brevet déposé (en 1996, n°655707, expiration ou renouvellement en 2016, wipo*) par Pierre Fabre Dermocosmétique (gamme Ducray). C'est un composé d'origine minérale, issu de la distillation de schiste naturel. L'innocuité est établie avec une teneur en benzopyrènes < 0,03 ppm. Il entre dans la composition des shampoings et crèmes capillaires de la gamme KERTYOL® (Ducray).

Les **goudrons de houille** sont des sous-produits de la distillation de la houille et sont des substances complexes, mal définies et aromatiques (huiles légères, semi-légères, lourdes, huile d'anthracène, brai). Ils ont été largement utilisés depuis le milieu du XIX^{ème} siècle dans le traitement du psoriasis, et entraient dans la composition de nombreux shampoings antipelliculaires jusqu'en mars 1999. La transposition au Journal officiel du 08/08/1998 d'une directive européenne interdit la commercialisation de produits cosmétiques et d'hygiène contenant des goudrons de houille en raison du risque théorique de carcinogénèse dermique. Les médecins conservent le droit de prescrire du coaltar, soit dans des préparations magistrales, soit dans de rares produits commerciaux. La balance bénéfice-risque doit être évaluée et l'utilisation du coaltar n'est plus indiquée dans le cas de la dermite séborrhéique (directive européenne 97/145 du 14 juillet 1997 ; J.O. 08/08/1998).

V. LES AUTRES TRAITEMENTS

(Arndt, 1996 ; Dubertret, 2001 ; Quéreux , 2005 ; Martini, 2006a, 2006b ; Vidal, 2008)

- **Le peroxyde de benzoyle**

À 2,5 ou 5%, à raison de deux applications par semaine, il a montré une certaine efficacité avec une tolérance satisfaisante dans la DS. Il agirait ici comme kératolytique et sébostatique.

Rappelons qu'il doit être appliqué le soir (risque de photosensibilisation), et qu'il décolore le linge.

- **L'anthraline** à très faible concentration, 0,0025% à 0,1%, a montré une efficacité dans la DS, mais son utilisation n'a pas fait l'objet de suffisamment d'études pour juger du bénéfice d'un tel traitement.

- Remarque sur les **inhibiteurs de la calcineurine** :

Deux topiques, tacrolimus (PROTOPIC®) et picrolimus (ELIDEL®), sont les représentants de cette classe pharmacologique. Ils exercent une activité anti-inflammatoire en réduisant l'activité de stimulation des lymphocytes T. Ils sont utilisés dans le traitement de certaines formes de dermatite atopique. Ils ont également été testés aux EU de manière bénéfique dans la DS (Gupta, 2004a). Ils ne possèdent pas les inconvénients des dermocorticoïdes (atrophie cutanée). Cependant, une réévaluation européenne des données de sécurité de ces produits a été menée à la suite de notification de cas de cancers cutanés et de lymphomes chez des patients. Le rapport bénéfice/risque dans la dermatite atopique reste favorable (communiqué de presse afssaps, mars 2006). Il convient d'être prudent et de ne pas étendre l'utilisation hors AMM dans la DS.

- **Les alpha hydroxy acides (AHA)** :

Ce sont des acides organiques particulièrement présents dans les fruits d'où leur nom d'acides de fruits. On rencontre dans les formulations des antipelliculaires surtout l'acide malique et l'acide glycolique (KERTYOL PSO® crème et shampoing, KELUAL DS® émulsion).

Ils agissent sur le MNF, et régulent la production de kératine. Ils agiraient sur les liaisons ioniques des cornéocytes en affaiblissant les forces de cohésion des couches inférieures du stratum corneum. Ainsi ils augmentent la desquamation et accélèrent le renouvellement cellulaire. Ils entraînent une diminution de la perte insensible de l'eau et une augmentation du taux de céramides épidermiques. Présent naturellement, l'acide lactique constitue 12% du MNF et un facteur d'hydratation.

Leur activité dépend de leur dosage :

- à faible dose (<2%), effet hydratant ;
- à dose moyenne (2-5%) : effet exfoliant doux ;
- à dose forte (>5%) : effet kératolytique et dépigmentant.

- **Les émollients** : (Dubertret, 2001 ; Martini, 2006b)

L'émollience est caractérisée par un effet lubrifiant, assouplissant et hydratant de la peau. Les émollients sont des substances filmogènes qui reconstituent le film protecteur lipidique lorsque celui-ci est insuffisant. De ce fait, ils limitent la perte en eau en créant une barrière plus ou moins perméable. La sécheresse cutanée accélère le renouvellement épidermique et majore le prurit. Les émollients diminuent donc le prurit, la rougeur, et limitent la desquamation.

Classiquement, on distingue les agents occlusifs et les agents humectants. Les **agents occlusifs** forment un film lipidique à la surface de la peau et limitent la perte insensible d'eau. Ce sont des corps gras plus ou moins hydrophobes. Les plus utilisés sont :

- les hydrocarbures (vaseline, paraffine, perhydrosqualène), les huiles de silicones, les cires (cire d'abeille, lanoline), les huiles végétales (huile d'amande douce, huile de karité, huile de germe de blé), les céramides, les alcools gras solides et liquides (alcools cétylique, myristilique, stéarylique, oléique), et les esters de polyols (monostéarate de glycéryle).

Ces excipients entrent dans la composition d'émulsions « eau dans huile ». Des excipients commercialisés exercent une activité émolliente, en plus de rendre efficaces les principes actifs qu'ils véhiculent. Nous pouvons citer : BIOBASE®, DIPROBASE®, COBASE® pour préparation magistrale capillaire, DIPROBASE®, EXCIPIAL LIPOCREME ou LIPOLOTION®, NERIBASE®, SVR EMULSION®.

Les **agents humectants**, eux, s'incorporent dans les couches épidermiques altérées et limitent l'évaporation hydrique car ils fixent l'eau (pouvoir hygroscopique). Les plus fréquemment utilisés sont les acides aminés, l'acide pyrrolidone carboxylique et son sel de sodium, les polyols, l'acide lactique, l'urée à faible concentration.

Les émulsions utiles dans la DS sont par exemple : SEBOSKIN® (esters d'acides gras saturés), KELUAL DS® (glyceryl stearate), KERTYOL PSO® crème à rincer (ethylhexylpalmitate, glyceryl stearate), DEXÉRYL® (vaseline, paraffine liquide, glycérol), TOPIALYSE SVR® crème émolliente. Elles s'appliquent en couche mince en massage léger non appuyé, car le frottement est équivalent au grattage et accentue l'irritation.

- **L'acide azélaïque**, un bêta- hydroxy acide (Bikowski, 2009)

Récemment, l'acide azélaïque, utilisé dans la rosacée et l'acné, a été testé dans la DS. Il aurait une activité sébosuppressive, des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs, une activité antiproliférative et antifongique contre *Malassezia*. Les quelques études cliniques sur son efficacité sous forme de gel à 15% en gel sont encourageantes.

Le **tableau XVI** illustre l'utilisation en dermocosmétologie des différents agents actifs précités. Il se compose de plusieurs parties : les shampoings traitants, les shampoings doux, les émulsions, les savons corporels, les lotions et les mousses ou crèmes à rincer. Ces différentes spécialités renferment un ou plusieurs antifongiques en association à un agent kératolytique ou kératoréducteur et à des agents apaisants.

Tableau XVI : un aperçu de quelques unes des nombreuses spécialités, avec leurs diverses formes, leurs composants, leurs propriétés, leur indication et leur conseil d'utilisation (bl = base lavante ; DS = dermite séborrhéique ; HE = huile essentielle ; P.F= Pierre Fabre ; PZ = pyrithione de zinc)

Spécialités	Composition et propriétés				Indications	Conseils d'utilisation
	Antifongique	Kératolytique	Kératoréducteur	Apaisant/autre		
Shampoings traitants						
Stiprox®1% et Stiprox®1,5%	ciclopirox 1,5% et 1%				Soin intensif des états pellic sévères, démangeaisons(1,5%) Soin régulier des états pellic modérés, démangeaisons(1%)	} 2 /sem.
Stiproxal® (Stieffel)	ciclopirox 1,5%	acide salicylique 0,5%		menthol 0,5%	Etats pelliculaires sévères et récidivants, démangeaison	
Kelual DS® Ducray	ciclopirox, pyrithione zinc,	Keluamid®			Etats pellic sévères, états squameux, démangeaisons et rougeurs	2 / sem. pendant 6 semaines
Squaphane E® Uriage (Bailleul Biorga)	climbazole 0,45% miconazole 0,3%		HE cade 0,25%	bisabolol 0,3%	Traitement d'entretien	Usage quotidien
Squaphane P®	climbazole 0,6% miconazole 0,4% melaleucol 0,05%	acide salicylique 1,5%	HE cade 0,5%		Etats pellic modérés à sévères, démangeaisons, irritations	Usage fréquent
Squaphane S®	climbazole 0,6% miconazole 0,4%	acide salicyliq 3%, résorcinol 0,5%	HE cade 0,5%		Squames sévères, démangeaisons, irritations du cuir chevelu	2 à 3 / sem. puis espacer les applications
Nodé P® à la piroctone olamine(Bioderma)	climbazole, PZ, piroctone olamine	acide salicylique	HE cade		Pellicules sèches, irritation, démangeaison du cuir chevelu	
Nodé DS® (Bioderma)	climbazole, pyrithione zinc	acide salicylique	ichtyol, HE cade		Etats pelliculaires rebelles, états squameux et démangeaisons	2 à 4 / sem
Kerium ® (Roche Posay)	piroctone olamine	acide salicylique		LHA TM = micro-exfoliant	3 produits : états pell sec et gras, usage fréquent, et états pell rebelles	
Kertyol® Ducray	piroctone olamine	acide salicylique 2%	Kertyol® 2%		Etats squameux du cuir chevelu avec démangeaisons et rougeurs	2 /sem pendant 6 sem.
Selegel® Ducray P.F.dermocosmétique	disulfure de sélénium 1%		ichtyol		Etats pellic rebelles et/ou récidivants, pellic sèches	2 /sem pendant 6 sem.
Dercos® shampoing antipelliculaire	disulfure de sélénium	acide salicylique			Etats pelliculaires	
Caditar® (Iprad)	HE <i>Melaleuca alternifolia</i> 0,3%		HE <i>Juniperus oxycedrus</i> 0,5%		Etats pellic, séborrhéique et démangeaisons	1 à 2 / sem.
Kertyol Pso® Ducray		acide salicylique 3%	Kertyol® 2%	acide glycolique 2%	Etats pellic sévères, squameux en plaques blanchâtres, adulte	2 à 3 /sem pendant 6 sem, utilisé aussi en prévention
Nodé K®		acide salicylique 3%	HE cade	zanthalène <i>Coleus barbatus</i>	Etats squameux en plaques sèches, épaissies, démangeaisons, rougeurs	En attaque 2 à 3 / sem pendant 3 sem, puis en entretien, 1 à 2 /sem
Gélictar fort® (Nigy)		acide salicylique résorcinol	ichtyolammonium		Pellicules grasses, démangeaison, adulte et enfant de plus de 3 ans	2 /sem pendant 6 sem.

Spécialités	Composition		Propriétés	Indications	Conseils d'utilisation	
Shampoings doux						
Physiogel plus® (Stieffel)	3 tensio-actifs doux : bétaine imidazoyl de coco, laurylethersulfate de sodium, polysorbate 20		extra-doux, apaisant	Utilisé quotidiennement ou en relais des shampoings traitants Mousse peu pour une tolérance optimale. Une mousse abondante n'est pas signe de douceur, ni d'efficacité. La mousse est formée par des tensio-actifs et la plupart d'entre eux sont irritants pour la peau.		
Elution® Ducray	laurylethersulfate de sodium, polysorbate 20, lauryl bétaine,		protège des agressions, apaise, aide à prévenir des récives	Cuir chevelu irritable et fragile, en complément des traitements capillaires	usage quotidien	
Kerium doux® à l'eau thermale de La Roche Posay	laurylethersulfate de sodium, bétaine imidazoyl de coco, polysorbate 20		apaisant, adoucissant, anti-irritant	irritations du cuir chevelu	Usage quotidien	
Nodé®	bl non délipidante, non détergente, bactéricide			Cuir chevelus fragiles, relais des shampoings traitants	Usage fréquent	
Spécialités	Antifongique	Composition et propriétés		Indications	Conseils d'utilisation	
		Kératolytique	Kératoréducteur			Apaisant/autre
Émulsions						
Créaline DS® (Bioderma)	climbazole, piroctone olamine,			enoxolone	Rougeurs, irritations et squames localisées sur les zones grasses du visage, adulte	1 à 2 / j sur une peau nettoyée, sécher délicatement
Kelual émulsion®			Keluamid® 10%,	émulsion fluide H/E	Peaux squameuses, croûtes de lait du nourrisson, irritations cutanées, visage et cuir chevelu	Après nettoyage doux, 2 / j pendant 30 jours
Kelual DS émulsion® Ducray	octopirox® 1%, crotamiton 1%		Keluamid® 5%	acide glycolique 3%	Peaux irritées, rougeurs cutanées, squame, visage	Matin et soir sur une peau nette
Seboskin® (Reckitt Benckiser Healthcare)				émulsion H/E , extrait glycolique de ruscus 4%	DS	2 / j sur une peau préalablement nettoyée
Savons corporels						
ZNP pain dermatologique® (Stieffel)	pyrithione de zinc 2%				Hygiène complémentaire de certaines pityrospores	Se laver avec ZNP pain et laisser agir la mousse quelques minutes, rincer. Quotidiennement ou 2 à 3 / sem en prévention.
Kelual P ® gel moussant	ciclopiroxolamine, pyrithione de zinc,		Keluamid®		États squameux superficiels de la peau, état pellic	Douche corps et cheveux, usage quotidien ou plusieurs fois par sem.
Créaline DS® gel nettoyant moussant	climbazole, piroctone olamine			bl très douce	croûtes de lait du nourrisson (cuir chevelu), visage et corps de l'adulte	

Spécialités	Composition et propriétés				Indications	Conseils d'utilisation
	Antifongique	Kératolytique	Kratoréducteur	Apaisant/autre		
Lotions capillaires (sans rinçage)						
Stiprox®	ciclopiroxolamine				intensif	
Kelual zinc®	excipient hydroalcoolique	Keluamid® 2,5%		sulfate de zinc 1%	Etats squameux avec rougeurs et irritations	quotidiennement sur cheveux secs ou mouillés, masser légèrement. Ne pas rincer : pendant 1 à 2 mois
Squaphane ®	climbazole 0,2%, miconazole 0,3%, ,		HE cade 0,05%	acide malique 2%	Etats pellic, démangeaisons, états squameux rebelles et intenses du cuir chevelu	Même mode d'application
Evolith DS® (Evaux)	piroctone olamine			Eau thermale d'Evaux	Etats pellic, états sébosquameux et desquamation du cuir chevelu	Même mode d'application (à l'aide de l'embout profilé) 1 à 2 / j pendant 1 sem, puis si besoin 2 à 3 / sem en entretien
Klorane® solution antipelliculaire au thym rouge d'Espagne	Liposomes vitaminés, thym rouge d'Espagne, microprotéine de blé, bétaine, glycolle		Assainissante, anti-irritante, hydratante et apaisante		Traitement anti-récidive Etats pellic sévères, démangeaisons et irritations du cuir chevelu	Même mode d'application
Mousses ou crèmes capillaires à rincer						
Kelual DS® mousse traitante Ducray (Pierre Fabre dermocosmétique)	ciclopiroxolamine, pyrithione de zinc		Keluamid®		Etats squameux sévères, récidivants, démangeaisons et rougeurs du cuir chevelu	sur cuir chevelu sec, masser légèrement, laisser poser 15 min puis laver les cheveux : 1 / j, 7 jours, puis 1 / sem, 3 semaines
Squaphane masque crème® Uriage (Bailleul Biorga)	climbazole 0,2%, miconazole 0,13%	acide salicylique 3%,	HE cade 0,5%, ichtyol purifié 2%		Etats squameux sévères en plaques sèches épaissies du cuir chevelu et du corps, démangeaisons, pellicules, adulte et enfant de plus de 3 ans	2 à 3 / sem le soir pendant 1 mois sur les zones à traiter, laisser poser 15 à 20 min puis rincer.
Kertyol pso®		Keluamid® 5%	Kertyol® 2%	acide glycolique	Etats squameux du corps et du cuir chevelu, irritations, rougeurs, plaques de squames blanchâtres, adulte, enfant de plus de 3 ans	Corps : matin et soir en massages légers, laisser poser 20 min, rincer si besoin l'excédant à l'eau claire ; cuir chevelu : le soir sur le cuir chevelu en traçant des raies à l'aide de la canule, laisser poser toute la nuit, rincer la matin en effectuant un shampoing

C. FORMULATION DES SHAMPOINGS

1. Le cheveu

(Leeson, 1980 ; Zviak, 1988 ; Pruniéras, 1990 ; Estrade, 1997b)

Le **cheveu** ou tout poil terminal est une formation « kératinique dure », riche en soufre et en cystine, pauvre en lipides, différente de la kératine épidermique « kératine molle ». Le cheveu est sécrété par un sac tubulaire dérivé de l'épiderme, le **follicule pileux**. Il comprend une partie profonde, la racine, et une partie visible, la tige pileuse. Transversalement, il est formé de la moëlle centrale, du cortex et de la cuticule.

Le cheveu est un long cylindre de cellules kératinisées, dont l'orientation et la structure biochimique assurent une grande résistance aux agressions chimiques et physiques extérieures.

La **cuticule** est une **couche cellulaire unique** dont les cellules translucides et kératinisées se sont allongées et aplaties pendant leur formation, de sorte qu'elles se chevauchent les unes les autres, et forment des écailles. Ces écailles présentent une extrémité libre plus ou moins dentelée dirigée vers la pointe et des recouvrements multiples, pouvant aller jusqu'à sept. Elle contient de grandes quantités de protéines à forte teneur en soufre, riches en cystine. Elle offre au cheveu une grande résistance chimique et physique.

Le **cortex** (ou écorce) forme la masse principale du cheveu. Il confère au cheveu les propriétés mécaniques d'élasticité et de résistance à la traction. Il est composé de cellules fusiformes, étroitement soudées les unes aux autres. On trouve des grains de pigments dans et entre les cellules. A l'intérieur de ces cellules, les microfibrilles de kératine sont enchâssées dans une matrice protéique, et groupées en faisceaux de macrofibrilles, orientés longitudinalement dans le grand axe du cheveu. Le cortex se compose de 40% de protéines matricielles, riches en soufre et de 60% de protéines fibrillaires organisées en hélice α et pauvres en soufre.

La **moëlle** est constituée d'une ou deux rangées de cellules, séparées par de larges vacuoles remplies d'air ; quelques grains de pigment, et de granules médullaires pauvres en cystine sont situés à la périphérie des cellules.

La **kératine pileuse** se compose de 18 acides aminés différents. Nous retiendrons principalement qu'elle contient environ 20% de diacides monoaminés (acide aspartique et surtout acide glutamique), 12% de monoacides diamminés et 16% d'acides aminés soufrés (surtout de la cystine). Les chaînes polypeptidiques de kératine sont enroulées sous forme hélicoïdale, appelée kératine α . Après étirement, elles peuvent prendre une conformation en zigzag ou β , réversible, puisqu'elles retrouvent la forme α , leur état

d'équilibre, dès que la tension s'arrête. La cohésion de la kératine α est réalisée grâce à plusieurs types de liaisons :

- les ponts disulfure (cystine), les plus solides, de nature covalente, caractéristiques de la kératine, et nombreuses (une liaison toutes les quatre spires),
- les interactions de Coulomb, ou liaisons salines, entre les groupements acides libres des diacides monoaminés et les groupements amines libres des monoacides diaminés,
- les liaisons hydrogène entre les groupements CO et NH de groupes peptidiques voisins,
- les liaisons hydrophobes entre les chaînes non polaires hydrocarbonées.

La cuticule est la partie du cheveu la plus riche en cystine, donc la plus résistante.

Les propriétés de surface du cheveu –

La **superficie d'une chevelure** est impressionnante : une chevelure adulte normale comprend entre 100000 à 150000 cheveux d'un diamètre de 50 à 100 μm , ce qui correspond, pour une longueur de 10 à 20 cm, à une surface de 4 à 8 m^2 , soit 50 à 100 fois celle du cuir chevelu.

L'état de surface des cheveux, en particulier de la cuticule, est variable d'un individu à l'autre, et d'une zone à l'autre sur une même tige pileaire. En effet cette cuticule est soumise aux traitements mécaniques (séchage, exposition solaire...) et aux traitements chimiques (soins après shampoing, permanente, coloration...), ce qui entraîne souvent une diminution du nombre de couches d'écailles de la cuticule entre la racine et la pointe (« fourches »), mettant parfois à nu le cortex, et une altération des écailles qui se décollent de la tige pileaire. La surface du cheveu est donc inégale et la fibre poreuse.

Les **propriétés physico-chimiques** de surface du cheveu permettent à celui-ci d'adsorber certains composés. Les corps gras s'adsorbent de manière physique, par phénomènes de tension de surface. Le sébum, par exemple, parvient sur le cheveu par contact avec le cuir chevelu et par transfert d'un cheveu à l'autre. Il piège et fait adhérer les poussières de l'environnement et les matériaux divers.

L'adsorption des tensioactifs est d'ordre chimique. Elle est faible pour les composés acides (anioniques), mais elle est importante pour les composés cationiques. En effet, la présence de nombreux groupements acides libres (diacides monoaminés) attirent les composés basiques. L'affinité de la kératine pour les composés cationiques est donc considérable.

La kératine pileaire possède bien d'autres propriétés, notamment mécaniques, mais ce sont les propriétés de surface qui sont importantes pour l'élaboration de la formulation des produits d'hygiène capillaire.

2. Les shampoings

(Poelman, 1982 ; Zviak, 1988 ; Bouillon, 2000)

Le shampoing doit tout d'abord assurer la détergence. Elle consiste à diminuer les forces d'adhésion de la salissure grasse au cheveu, puis à la transférer dans le milieu aqueux et la disperser dans ce milieu sans qu'elle ne se redépose sur le cheveu. De nombreux mécanismes entrent en jeu : mouillage de la fibre, solubilisation micellaire, émulsification de la salissure..., tâches assurées par les tensio-actifs. Ceux-ci présentent une double affinité : lipophiles grâce à une chaîne hydrocarbonnée qui se lie aux corps gras et hydrophiles par un groupement polaire qui permet de solubiliser cette chaîne dans l'eau et d'entraîner les corps gras lors du rinçage.

En plus de nettoyer, le shampoing doit répondre aux attentes diverses du consommateur. Il doit transformer la chevelure et lui donner brillance, douceur au toucher, légèreté, souplesse, facilité de coiffage, sans électricité statique, tonicité, volume... Il doit aussi répondre à des attentes individuelles en matière de texture, de qualité de mousse, de facilité de rinçage, de démêlage des cheveux...

Le shampoing le plus simple contient donc un grand nombre de composants : matières premières détergentes, stabilisateurs de mousse, épaississants, opacifiants ou nacrant, adoucissants, séquestrants, conservateurs, parfums et colorants, et les produits traitants.

• Les tensioactifs anioniques

Ce sont des surfactifs spécifiquement détergents, mouillants, moussants dont la partie hydrophile est chargée négativement.

Les plus connus et les plus employés sont les sulfates d'alcools gras (laurylsulfates de sodium, d'ammonium ou de triéthanolamine) et leurs dérivés polyoxyéthylénés (alkyléthersulfates), moins irritants. Mais leurs propriétés cosmétiques sont médiocres et nécessitent d'ajouter des agents adoucissants.

Les paraffines et les oléfines sulfonates de sodium sont de bons produits de nettoyage, très bien tolérés par les peaux saines.

Les (alkyl)-sulfo succinates, -sulfoacétates, -sarcosinates, -iséthionates, -taurates de sodium sont des tensioactifs doux, aussi moussants, moins irritants, mais plus onéreux que les précédents.

• Les tensioactifs amphotères

La partie hydrophile est chargée négativement ou positivement selon le pH. Ils sont cationiques en milieu acide et anioniques en milieu alcalin. Ils sont

détergents, mouillants, moussants, et légèrement bactéricides et bactériostatiques, et souvent très bien tolérés par la peau. Les dérivés de la bétaine (alkyl- et alkylamide-) sont souvent associés aux tensioactifs anioniques dont ils diminuent le caractère irritant.

- **Les tensioactifs non ioniques** sont les plus doux des tensioactifs ; bons émulsionnants, bons solubilisants, donc bons détergents, ils ont l'inconvénient d'avoir un faible pouvoir moussant. Ils sont donc utilisés comme détergents auxiliaires. Bien tolérés, ils sont associés à des alkyléthersulfates ou à des amphotères. Les plus classiques sont les éthers polyéthoxylés d'alcools gras, les esters polyoxyéthylénés de sorbitol (Tweens®)...

- **Les tensioactifs cationiques** possèdent une grande affinité pour la fibre capillaire, et apportent douceur et brillance. Ils facilitent le démêlage et diminuent l'électricité statique. Mais ils sont peu détergents, non moussants, et alourdissent le cheveu. Ils sont plutôt utilisés pour le soin des cheveux abîmés, en association à des tensioactifs non ioniques, car ils sont incompatibles avec les anioniques (les polyquaterniums).

- **Les stabilisateurs, adoucisseurs de mousse** : le pouvoir moussant est psychologiquement associé à l'efficacité lavante. Les alcalonamides d'acides gras sont très utilisés (tensioactifs non ioniques).

- **Les épaississants** : l'onctuosité de la formule peut être obtenue par addition de gommes naturelles (adragante, karaya), d'hydrocolloïdes dérivés de la cellulose (protège la fibre et évite la redéposition de la salissure), polymères de synthèse (alcools polyvinyliques, polymères carboxyliques comme le carbopol), mais aussi le chlorure de sodium ou d'ammonium.

- **Les nacrants et opacifiants** : ils peuvent aussi jouer un rôle adoucissant. Ce sont des sulfates d'alcools gras à longue chaîne (cétylsulfate de sodium), des alcanolamides d'acides gras à longue chaîne (stéarique, béhénique), ou les esters de ces acides.

- **Les adoucissants** apportent les qualités cosmétiques du shampoing : douceur des cheveux, brillance, diminution de l'électricité statique, facilité de démêlage. Ils sont nombreux et de natures diverses : des corps gras (alcools gras, dérivés de la lanoline, dérivés de lécithine, acides gras essentiels...), des humectants (sorbitol, propylène glycol), des silicones, des polymères cationiques (le pôle cationique est rattaché à une macromolécule pour former un film continu sur le cheveu), des antioxydants, des absorbeurs de rayons ultraviolets...

Ces dernières précisions sont nécessaires au décryptage des formules des shampoings.

D. CONSEILS DANS LA PRATIQUE OFFICINALE

(cahier MPL, 2004 ; Perrot, 1999)

Tableau XVI

Conseils aux patient

- Il faut expliquer au malade qu'il s'agit d'une affection chronique et récidivante, tout en dédramatisant. La DS est ponctuée de poussées qui alternent avec des périodes de rémission spontanée (amélioration l'été, récurrence en automne, aggravation l'hiver) ;
- Il faut expliquer aussi que le but des traitements est l'obtention d'une rémission et non pas d'une guérison définitive ; des traitements préventifs seront nécessaires au long cours ; des effets secondaires peuvent survenir à la suite d'un traitement excessif.
- Veillez à ce que le malade ne s'enferme pas dans la maladie. Inesthétique mais non contagieuse, la DS peut avoir des répercussions sur le vécu social, affectif et parfois professionnel.
- Proscrire les tics de grattage qui aggravent les lésions et lèsent davantage la peau déjà fragilisée.
- Eviter les bains trop chauds. Sécher la peau par tapotements sans frotter.
- Attention aux coups de soleil. Les expositions solaires améliorent ponctuellement les manifestations de la DS mais nécessitent l'application d'une protection solaire.
- Respecter une bonne hygiène de vie en évitant l'alcool, le stress, le tabac, en privilégiant une bonne alimentation, l'exercice, le repos.
- Aménager des périodes de détente que ce soit par la pratique d'un sport, ou toute autre activité de loisirs, de manière à diminuer le stress et à prendre du recul par rapport aux soucis quotidiens.
- Vigilance devant l'apparition d'une DS d'intensité inhabituelle. Ce tableau peut révéler une infection par le VIH.

Devant une demande de conseil d'un client, présentant une desquamation du cuir chevelu

- Identifier les signes cliniques : pellicules, dermite séborrhéique du visage, autres localisations ;
- Déterminer le caractère chronique et récidivant du problème, éliminer une irritation locale due à l'utilisation d'un produit inadapté ;
- Rechercher l'existence de facteurs aggravants ;
- Déterminer le degré de sévérité des lésions. Si les signes cliniques sont importants, conseiller au patient de consulter ;
- Prendre connaissance des produits déjà utilisés : quel shampoing utilisez-vous ? à quelle fréquence ?
- Conseiller un soin d'hygiène locale : shampoing et/ou savon parmi les spécialités disponibles ; en cas de lésions corporelles, il est nécessaire d'appliquer ce soin sur les lésions et également sur le cuir chevelu, le shampoing pouvant alors servir à ces deux localisations. Conseiller plutôt un pain dermatologique pour le visage.

Dans le cas de pellicules sèches,

- ➔ shampoing antifongique +/- kératolytique et anti-irritant, de type CADITAR®, DERCOS® antipelliculaire, KÉRIUM®, STIPROX®, SÉLÉGEL®, NODÉ P®, à utiliser 2 à 3/sem pendant 6 sem puis espacer à 1 /sem., relais possible par SQUAPHANE E® en entretien

Dans le cas d'états squameux modérés à sévères, avec rougeurs et démangeaisons ou état pelliculaire rebelle et récidivant,

- ➔ Shampoing antifongique, kératolytique et/ou kératoréducteur et apaisant, de type STIPROXAL®, SQUAPHANE P®, KÉLUAL DS®, NODÉ DS®, à utiliser 2 à 3/sem pendant 6 sem puis espacer à 1/sem.

Si les squames sont particulièrement épaisses, utiliser 2 à 3/sem pendant 6 sem : SQUAPHANE S®, KERTYOL®, puis prendre un traitement d'entretien parmi les shampoings précédents.

KERTYOL PSO®, NODÉ K® et GÉLICTAR FORT® ne possèdent pas d'antifongique. Ils peuvent être utilisés d'emblée lors d'états squameux intenses, avec la possibilité d'utiliser en alternance ou en relais un shampoing à base d'antifongique ou une crème capillaire à rincer, de type KÉLUAL DS® mousse traitante, SQUAPHANE masque crème® ou KERTYOL PSO crème®.

S'il existe des lésions du visage et/ou du tronc :

- ➔ Utiliser un shampoing antifongique (précités) et un pain dermatologique au pyrithione de zinc (ZNP®, Dermagor®) pour le

visage, ou un savon corporel (KÉLUAL P® et CRÉALINE DS® gel moussant)

→ Utiliser une émulsion pour les lésions du visage : CRÉALINE DS®, KÉLUAL DS® émulsion, 2/jour pendant 1 mois, en couche mince après nettoyage de la peau.

- Insister sur les conseils d'utilisation : le temps de pause, la fréquence
- Conseils d'application :
 - respecter la fréquence d'utilisation des shampoings, deux ou trois shampoings antipelliculaires par semaine, alternés avec des shampoings doux si nécessaire.
 - respecter le temps de pause, généralement de trois minutes pour un shampoing, 15 à 20 minutes pour un masque crème à rincer.
 - la quantité de shampoing utilisée ne doit pas être trop importante, ni insuffisante, 5 à 10ml selon le volume et la taille de la chevelure.
 - l'effet prolongé du traitement, entre deux shampoings, est fonction des trois critères d'utilisation précédents.
- Proposer au patient de revenir dans 4 à 6 semaines pour évaluer l'efficacité du traitement : prévenir du caractère chronique de la maladie et de la nécessité de suivre un traitement d'entretien.
- Orienter médicalement en cas de doute ou d'échec des soins conseillés.

Lors de la délivrance d'une prescription chez un patient atteint de DS

- Déterminer la nature de la maladie en fonction des médicaments prescrits et des réponses du patients (siège des lésions, chronicité, ...)
- Prévenir du caractère chronique de la maladie
- Les effets secondaires : irritation, cheveux gras...
- Mettre en garde quant à l'auto-médication des topiques cortisonés
- Conseiller un soin d'hygiène : savon corporel et/ou shampoing antifongique
- Informer de la nécessité de poursuivre un traitement d'entretien, pour limiter les récurrences
- En cas d'irritation, informer le patient qu'il doit demander conseil avant d'arrêter le médicament (espacer les applications), et qu'il existe des produits apaisants qui peuvent l'aider (KÉLUAL émulsion®, SÉBOSKIN®).

Le coût du traitement

L'affection étant récidivante, le coût du traitement est forcément abordé par le patient. Un flacon de shampoing de 200ml permet environ 20 à 25 utilisations, soit 4 à 7 semaines d'utilisation, selon la fréquence d'utilisation. Le coût moyen mensuel est d'environ 10 à 12€.

Le coût de l'utilisation d'une crème est environ de 10€ par mois.

L'utilisation d'un savon ou syndet antifongique a un coût également de 10€ par mois.

Ce coût, rapporté à l'année, n'est pas négligeable et peut constituer un frein à l'observance du traitement d'entretien.

Dans la pratique officinale, lorsqu'un patient atteint de dermite séborrhéique ou de pellicules s'adresse au pharmacien, il est important de procéder à une évaluation complète et de documenter le début, la fréquence et la durée des symptômes, les régions atteintes, l'apparence des lésions, les complications ou autres symptômes concomitants, la présence de facteurs aggravants, ainsi que les traitements tentés précédemment. Le pharmacien sera alors en mesure de bien conseiller le patient et de l'orienter parmi la multiplicité des produits sur le marché.

CONCLUSION

L'affection fréquente et chronique que constituent les pellicules du cuir chevelu et la dermite séborrhéique continue à être une énigme avec des hypothèses conflictuelles sur les éléments qui contribuent à son développement.

L'activité sébacée est l'élément étiologique le plus évident, elle intervient comme un co-facteur puisque, chronologiquement et topographiquement, elle détermine la survenue des lésions.

Malassezia dont le rôle est suspecté depuis 1873 par Rivolta nous livre peu à peu les circonstances qui l'implique dans cette affection. *In vitro*, elle est capable de stimuler le complément par la voie alterne et la production par les kératinocytes de cytokines proinflammatoires, permettant d'amplifier la réponse inflammatoire et la mobilisation des cellules phagocytaires ; elle reste néanmoins peu sensible à la phagocytose par les polynucléaires neutrophiles. L'hôte qui l'héberge est sensibilisé à sa présence, avec un niveau constant d'immunité humorale toute sa vie. L'immunité cellulaire elle aussi est importante puisque l'immunodéficience favorise l'expression de sa pathogénicité au cours du SIDA. La relation entre *Malassezia* et l'hôte permet à celui-ci de maintenir la levure dans un état commensal au niveau cutané.

La réponse immunitaire au cours de la dermite séborrhéique montre une réaction inflammatoire de type irritatif, visualisée en histologie par la présence d'infiltrats cellulaires. La présence de la levure elle-même n'entraînerait pas cette irritation, mais c'est son métabolisme lipidique qui serait en cause. Les acides gras libres issus de l'hydrolyse des triglycérides du sébum par les exoenzymes fongiques seraient capables d'induire une irritation chronique, voire une inflammation, produisant ainsi la desquamation.

L'analyse du génome de *Malassezia* et de l'expression des diverses exoenzymes révèle l'impressionnante capacité d'adaptation de cette levure à son environnement. Cette adaptation est due à la petite taille de son génome et à donc à sa capacité métabolique limitée : l'absence de gène codant pour la synthèse d'acides gras est compensée par l'abondance de gènes codant pour des hydrolases capables de fournir des acides gras à partir de son environnement. La présence d'un tel arsenal enzymatique rapproche *Malassezia* (et surtout *M. globosa*) de *Candida albicans*, pathogène cutané pourtant très distant dans la phylogénétique. Phylogénétiquement elle se rapproche plutôt d'un pathogène des plantes nommé *Ustilago maydis* qui sécrète de nombreuses hydrolases extracellulaires pour son métabolisme.

La sensibilité individuelle des sujets à la présence de facteurs irritants cutanés reste encore à établir. L'altération de la barrière cutanée est une piste ; elle peut être constitutionnelle, avec une perturbation des lipides

intercornéocytaires (hérédité), ou être le résultat d'une irritation chronique (acides gras libres, acidification, agressions physiques...). L'influence du stress reposant sur les relations réciproques entre le système nerveux et le système immunitaire pourrait entretenir une inflammation épidermique chronique. D'autres pistes peuvent encore être envisagées, comme la contribution d'autres micro-organismes et les interactions entre eux, y compris avec *Malassezia*.

Des trois principales facettes étiologiques, l'activité sébacée, la sensibilité individuelle et *Malassezia*, le contrôle de *Malassezia* est le plus facile à obtenir.

La stratégie classique du traitement y compris la prise en charge à long terme repose donc sur l'utilisation des agents antifongiques. Mais l'échec possible du traitement montre que d'autres cibles doivent être envisagées. L'emploi d'actifs anti-inflammatoires ou de l'isotrétinoïne est quelquefois utile. Les possibilités thérapeutiques n'ont pas beaucoup évolué ces dix dernières années, mais la mise sur le marché du gluconate de lithium a apporté une bonne alternative aux antifongiques. Des études concernant l'utilisation de l'acide azélaïque sont en cours.

ABREVIATIONS

AEDS	: atopic eczema / dermatitis syndrom, syndrome d'eczéma / de dermatite atopique
AFSSAPS	: agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Ag	: antigène
AMM	: autorisation de mise sur le marché
CAVDS	: cancer des voies aérodigestives supérieures
CD	: classe de différenciation
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité
DA	: dermite atopique
dc	: dermocorticoïde
DHEA	: déhydroépiandrostérone
DHT	: dihydrotestostérone
DS	: dermite séborrhéique
EGF	: epidermal growth factor, facteur de croissance épidermique
GM-CSF	: granulocyte macrophage colony stimulating factor, facteur de stimulation des colonies de polynucléaires et de macrophages
HAD	: hospital anxiety and depression scale, échelle hospitalière d'anxiété et de dépression
HC	: hydrocortisone
HND	: head and neck dermatitis, dermite atopique de la tête et du cou
ICAM	: intercellular adhesion molecule, molécule d'adhésion intercellulaire
IFN	: interféron
Ig	: immunoglobuline
Il	: interleukine
INCI	: international nomenclature of cosmetic ingredients, nomenclature internationale des ingrédients cosmétiques
KGF	: keratinocyte growth factor, facteur de croissance des kératinocytes
KTC	: kétoconazole
LMI	: leucocyte migration inhibition, inhibition de la migration leucocytaire
MET	: mean epidermal thickness, épaisseur épidermique moyenne
NK	: natural killer, lymphocyte tueur
NMF	: natural moisturizing factor, facteur d'hydratation naturelle
PBMC	: peripheral blood mononuclear cell, cellule mononucléée du sang périphérique
PCR	: polymerase chain reaction, amplification en chaîne par polymérisation
PSS	: perceived stress scale, échelle de stress perçu par le malade
PV	: pityriasis versicolor
RAST	: radioallergosorbent test, dosage radio-immunologique par fixation d'allergène
RFLP	: restriction fragment length polymorphism, polymorphisme de longueur des fragments de restriction
SCCE	: stratum corneum chymotryptic enzyme, enzyme chymotryptique du stratum corneum
SCCNFP	: scientific committee on cosmetics and non-food products, comité scientifique sur les produits cosmétiques et non-alimentaires
SER	: sebum excretion rate, taux d'excrétion sébacée
STAI	: state trait anxiety inventory, inventaire de l'anxiété en tant qu'état et en tant que trait
TGF	: transforming growth factor, facteur de croissance et de transformation
Th	: lymphocyte T helper, lymphocyte T auxiliaire

TNF	: tumor necrosis factor, facteur de nécrose tumorale
Ts	: lymphocyte T supprimeur
T*TL	: test de transformation lymphocytaire*
UV	: ultraviolet
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
wipo	: world intellectual property organization, organisation mondiale de la propriété intellectuelle
ZP	: pyrithione de zinc

GLOSSAIRE

(Chabasse, 1999 ; Garnier, 2000 ; Cribier, 2002 ; Misery, 2007)

Basidiomycotina : subdivision des champignons dont la reproduction sexuée est caractérisée par la formation de spores externes (basidiospores) formées à l'extrémité des basides, et caractérisés par un dolipore au niveau des cloisons des filaments. Synonyme : Basidiomycètes. **Basidiomycète anamorphe** : basidiomycète dont on ne connaît pas le mode de reproduction sexuée.

Blastomycètes : classe des Deuteromycotina (Fungi imperfecti) qui regroupe les levures asexuées ou imparfaites.

Burn out : état ou processus qui a conduit une personne à l'état d'épuisement professionnel. Les professions à risque sont : celles à fortes sollicitations émotionnelles et affectives, à forte responsabilité, où l'on cherche à atteindre des objectifs difficiles, voire impossibles. Les personnes à risque sont celles ayant des idéaux de performance et de réussite, et celles se réfugiant dans leur travail et fuyant les autres aspects de leur vie.

CMI ou concentration minimale inhibitrice : concentration d'antibiotique la plus faible inhibant toute culture visible après un temps de culture et une température standardisés. Elle est exprimée en mg/ml et caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique. Sa détermination peut se faire en milieu liquide ou solide.

Deuteromycotina : subdivision regroupant l'ensemble des champignons dont la reproduction sexuée est inconnue et la forme imparfaite des champignons parfaits. Ils comprennent 3 classes : les Hyphomycètes, les Cœlomycètes et les Blastomycètes. Synonyme : champignons imparfaits ou Deutéromycètes.

Dimorphisme : Aptitude de nombreux champignons pathogènes qui présentent deux stades morphologiques bien distincts (levure ou mycélium), selon qu'ils sont à l'état parasitaire ou bien saprophyte, ou dans certaines conditions de culture à 25°C ou à 37°C, ou sous l'influence de facteurs nutritionnels ou hydrométriques.

Echelles d'évaluation psychopathologique : échelles destinées à dépister chez les malades des symptômes d'anxiété et de dépression (HAD, Beck, STAI) et à estimer leur stress perçu (PSS). HAD évalue un indice de sévérité symptomatique ; elle ne permet pas de faire le diagnostic de syndrome dépressif ou anxieux, mais au-delà d'un certain seuil, elle est considérée comme un signal d'alarme. Le questionnaire abrégé de Beck évalue la dépression. STAI explore l'anxiété en tant qu'état (réactions émotionnelles transitoires) et

en tant que trait de personnalité (différences interindividuelles relativement durables dans la tendance à percevoir l'environnement d'une certaine façon et de réagir ou se comporter de manière spécifique). PSS consiste en des questions qui permettent au malade à se remémorer ses sentiments et ses pensées lors du mois qui vient de s'écouler.

Eczéma atopique : Syn. dermatite ou dermite atopique. Eczéma du nourrisson, suintant, croûteux et très prurigineux ; il siège aux joues, évolue par poussées qui peuvent s'étendre au tronc et aux membres. Il guérit généralement avant l'âge de 2 ans. Parfois il persiste jusqu'à l'âge adulte et prend alors l'aspect de placards lichénifiés très prurigineux, pigmentés, situés aux plis de flexion des membres, quelquefois à la face, au tronc et aux mains. Ces placards subissent des poussées avec éléments vésiculo-pustuleux ou de pyodermite, alternant chez certains malades avec des crises d'asthme, de rhinite, de colite ou de conjonctivite allergique, de migraine, d'urticaire, etc. C'est une manifestation d'atopie avec anomalies de l'immunité humorale (augmentation des IgE sériques) et déficit de l'immunité cellulaire.

Erythème : (grec *eruthema*, rougeur de la peau) Nom générique d'une série d'affections cutanées qui ont pour caractère clinique commun une rougeur plus ou moins intense des téguments disparaissant par la pression.

Erythrodermie desquamative (ou exfoliatrice) **des nourrissons** (de Leiner-Moussous) : Erythrodermie généralisée avec desquamation lamelleuse survenant dans les deux premiers mois de l'existence et s'accompagnant de troubles digestifs et d'altération plus ou moins profonde de l'état général. Elle est probablement liée à une maladie héréditaire du système du complément.

Eucaryotes : c'est l'ensemble des êtres vivants qui possèdent un vrai noyau. Ils se divisent en 4 règnes : les protistes, les mycètes (fungi), les plantes et les animaux.

Excrétion sébacée : quantité de sébum s'écoulant de l'ostium folliculaire après stockage ou modification dans le réservoir infundibulaire, seul paramètre mesurable, par opposition à sécrétion sébacée*.

Extrapyramidal (syndrome) : Ensemble de troubles provoqués par l'altération du système extrapyramidal. Ce sont essentiellement des modifications de la tonicité musculaire et de la régulation des mouvements involontaires et automatiques. [...] Elles se regroupent en différents types dont le plus fréquent est la maladie de Parkinson [...]. **Extrapyramidal (système)** : (syn. Système sous-cortical) Ensemble des noyaux gris moteurs et des fibres afférentes et efférentes situées dans les régions sous-corticales et sous-thalamiques, à l'exclusion de la voie pyramidale et du cervelet.

Holocrine : mode d'excrétion au cours duquel le cytoplasme de la cellule se charge d'une quantité considérable de produit de sécrétion, puis se désintègre. La cellule en mourant devient elle-même produit de sécrétion.

Ichtyose : Etat particulier de la peau qui est sèche (grec *ikhthus*, poisson) et couverte de squames fines à bords libres, semblables aux écailles de poisson ; il peut être généralisé, mais respecte la face, les plis, les paumes des mains et les plantes des pieds. La desquamation se fait parfois en larges squames polygonales. [...] C'est une dystrophie cutanée héréditaire transmise, selon les formes, en dominance ou en récessivité ; elle n'apparaît ordinairement que quelques mois après la naissance ou au cours des premières années.

Incidence : Terme remplaçant celui de « fréquence des cas nouveaux » (OMS 1966) « Nombre des cas de maladies qui ont commencé ou de personnes qui sont tombées malades pendant une période donnée, dans une population » (Monnerot-Dumaine). L'incidence s'exprime généralement proportionnellement au nombre d'individus.

Lichen : (grec *leikhén*, dartre, lichen) Nom générique donné à tout un groupe de dermatoses, qui sont caractérisées par la présence de papules agglomérées ou discrètes, plus ou moins prurigineuses. Elles se compliquent à une certaine période de leur développement, d'épaississement de la peau avec exagération de ses plis naturels. Lichen plan : dermatose d'évolution chronique, caractérisée par des papules polygonales de 2 à 3 mm de diamètre, d'un rouge tirant sur le jaune, aplaties et brillantes, isolées ou groupées en plaques d'étendue variable, finement squameuses, quadrillées par un réseau de stries opalines, siégeant sur les différentes parties du corps (poignet) et même sur la muqueuse buccale.

Lumière de Wood : lumière ultra-violette qui donne une fluorescence verte dans certaines teignes du cuir chevelu (teignes microsporiques, faviques), jaune sur les lésions du pityriasis versicolor, et rouge corail au niveau d'un erythrasma.

Macule : (latin *macula*, tache) Lésion élémentaire de la peau consistant en une tache rouge de dimensions variables, ne faisant pas de saillie notable à la surface des téguments et qui disparaît momentanément par la pression du doigt.

Mérocrine : mode d'excrétion par lequel le produit de sécrétion est relâché par exocytose. La membrane des vésicules fusionne avec la membrane plasmique apicale, et les vésicules s'ouvrent à la surface et déversent le produit de sécrétion. La membrane fusionnée est recyclée et réutilisée pour d'autres vésicules.

Naso-génien (sillon) : sillon de la face, oblique en bas et en dehors, qui sépare le versant du nez et de la joue.

OMPI : l'organisation mondiale de la propriété intellectuelle est une institution spécialisée des Nations Unies créée en 1967. Une de ses missions consiste à promouvoir la protection de la propriété intellectuelle. Elle a son siège à Genève (Suisse). Pour obtenir la date d'obtention ou le contenu d'un brevet, tapez dans un moteur de recherche : « le nom du brevet, ex : keluamid » + wipo.

Papule : (latin *papula*, bouton) Lésion élémentaire de la peau, caractérisée par une élévation solide, de forme variable (conique, hémisphérique, à facette), dont les dimensions varient de la taille d'un grain de millet à celle d'une lentille ou même plus, de couleur rose, rouge ou plus rarement brune, formée par une infiltration de la couche superficielle du derme et disparaissant au bout d'un certain temps sans laisser de cicatrice.

Pathognomonique : (gr. *pathos*, maladie et *gnome*, esprit, jugement) se dit d'un signe clinique ou d'un symptôme lorsqu'il est caractéristique d'une seule maladie donnée et qu'il permet d'en établir le diagnostic certain.

Phénomène de Köbner : Développement sur une zone de peau antérieurement saine soumise à un traumatisme, d'une dermatose (lichen plan, psoriasis) existant préalablement en un autre endroit du corps.

Pityriasis rosé de Gibert : Dermatose débutant par une plaque unique (Brocq) dite primitive, rosée, recouverte de squames fines et adhérentes, suivie bientôt d'une éruption secondaire généralisée formée de macules et de médaillons de forme ovale, rosés, squameux, à centre jaunâtre. Elle siège sur le tronc, le cou et les membres. Son évolution, cyclique, par poussées, dure 6 à 8 semaines et se termine par la guérison. L'affection confère habituellement l'immunité.

Prévalence : Terme remplaçant celui de « fréquence globale » (OMS 1966). « Nombre de cas de maladies ou de malades, ou de tout autre événement tel qu'un accident dans une population donnée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens. Elle peut s'exprimer en chiffre absolu, ou plus souvent en proportion par rapport au nombre d'individus. La prévalence est toujours précisée dans le temps » (Monnerot-Dumaine).

Prick test : Epreuve destinée à rechercher une hypersensibilité immédiate. C'est une variante de la cuti-réaction effectuée en piquant l'épiderme de la face antérieure de l'avant-bras avec une aiguille à pointe courte, à travers une goutte de solution d'allergène.

Sécrétion sébacée : résultat de l'activité glandulaire, débit de sébum synthétisé et transitant dans le canal sébacé, par opposition à excrétion sébacée*.

Syringomyélie : (grec *surinx*, canal ; *muelos*, moelle) Affection de la moelle épinière, caractérisée *anatomiquement* par l'existence, dans la moelle cervicale le plus souvent, d'une cavité plus ou moins étendue, voisine du canal de l'épendyme et qui semble due à un trouble du développement médullaire, et *cliniquement* par l'association d'une paraplégie spasmodique et de symptômes localisés aux membres supérieurs, au cou et au thorax : atrophie musculaire, abolition de la sensibilité à la douleur et à la température avec conservation de la sensibilité tactile, troubles trophiques.

Teigne : atteinte parasitaire des cheveux ou des poils par un champignon qui les envahit, les fragilise et les casse.

Télangiectasies : dilatations des vaisseaux du derme superficiel se manifestant par de fines lignes rouges parfois violettes, et dessinant souvent des réseaux appelés « angiomes stellaires » (entrelacement de petits vaisseaux ayant la forme d'étoile).

Test de transformation lymphocytaire : Ce test est basé sur le fait que les lymphocytes (cellules T mémoires) sensibilisés par un antigène, se transforment en lymphoblastes et prolifèrent lors d'une nouvelle exposition à ce même antigène. Au cours de cette transformation cellulaire, de nombreux mécanismes biologiques s'observent comme la synthèse de protéines, la synthèse d'ARN suite à la synthèse accrue d'ADN. Le TTL mesure cette réplication d'ADN induite par l'allergène mise en évidence par l'incorporation d'un marqueur radioactif, la thymidine tritiée, base nucléotidique rentrant dans la composition de l'ADN (Duché et al., 2005).

Trigéminal : qui se rapporte au nerf trijumeau (nerf crânien appartenant à la cinquième paire).

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	a - représentation schématique des localisations faciales caractéristiques de l'eczéma séborrhéique ; b - dermite séborrhéique de la face	p.11
Figure 2 :	a- dermite séborrhéique du tronc ; b - folliculite pityrosporique	p.14
Figure 3 :	dermite séborrhéique du nourrisson, a - squames adhérents sur le cuir chevelu ; b - atteinte de l'aire des langes	p.16
Figure 4 :	dermite séborrhéique au cours du sida	p.18
Figure 5 :	évolution du poids des squames en fonction du temps après un shampoing	p.26
Figure 6 :	corrélation entre les grades cliniques et le poids des squames obtenue par la méthode de recueil de Saint Léger (1988)	p.33
Figure 7 :	coupe de peau montrant les différentes couches de l'épiderme et la partie superficielle du derme	p.38
Figure 8 :	représentation schématique de la kératinisation	p.39
Figure 9 :	coupe transversale de <i>stratum corneum</i> de la peau	p.42
Figure 10 :	les 3 types de follicules pilo-sébacés	p.45
Figure 11 :	zones à glandes sébacées très actives	p.45
Figure 12 :	schéma d'un follicule pilo-sébacé	p.46
Figure 13 :	structure générale d'un triglycéride ou triacylglycérol et d'un céride ou cire	p.48
Figure 14 :	micro-organismes des flores résidente et transitoire de la peau	p.54
Figure 15 :	vascularisation cutanée	p.59
Figure 16 :	acanthose lors d'un eczéma chronique et lors d'un psoriasis	p.63
Figure 17 :	histologie de la dermite séborrhéique	p.64
Figure 18 :	variation de l'index parakératosique (mg cellules nucléées/tête/2jours) en fonction des grades de sévérité clinique	p.65
Figure 19 :	détails caractéristiques du genre <i>Malassezia</i>	p.75
Figure 20 :	a) <i>Malassezia</i> en microscopie à fluorescence ; b) réactions d'identification de <i>Malassezia</i> sur milieu de Sabouraud : assimilation des tweens et du crémophor	p.80
Figure 21 :	déroulement de la biosynthèse de l'ergostérol	p.84
Figure 22 :	arbre décisionnel et possibilités thérapeutiques dans la dermite séborrhéique	p.98

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I :	exemple d'études utilisant des indices composés	p.29
Tableau II :	analyse des lipides de surface des zones riches en sébum par chromatographie sur gel de silice	p.52
Tableau III :	données sur la production de squames, l'index parakératosique et sur les cellules isolées	p.65
Tableau IV :	composition relative du sébum humain	p.68
Tableau V :	synonymes de <i>Malassezia species</i>	p.74
Tableau VI :	propriétés et caractéristiques de quatre espèces <i>Malassezia</i>	p.77
Tableau VII :	formulation du milieu de Dixon	p.78
Tableau VIII :	protocole d'identification des levures du genre <i>Malassezia</i>	p.79
Tableau IX :	exemples d'études rapportant la prévalence des <i>Malassezia</i> dans la dermite séborrhéique (% patients étudiés atteints de DS)	p.81
Tableau X :	classification des médicaments antifongiques utilisés dans la DS	p.83
Tableau XI :	études comparatives de l'efficacité des antifongiques contre placebo et contre antifongiques ou dermocorticoïdes	p.86
Tableau XII :	produits possédant une AMM dans l'indication de la DS selon la forme galénique et la localisation clinique, en dehors des dermocorticoïdes	p.100
Tableau XIII :	quelques spécialités dermocosmétiques conseillées dans la dermite séborrhéique du nourrisson par forme galénique et mode d'emploi	p.103
Tableau XIV :	résumé des caractéristiques du kétoconazole oral 200mg (Nizoral®)	p.105
Tableau XV :	dermocorticoïdes disponibles en France selon leur activité et leur indication dans la dermite séborrhéique	p.112
Tableau XVI :	un aperçu des quelques unes des nombreuses spécialités, avec leurs diverses formes, leurs composants, leurs propriétés, leur indication et leur conseil d'utilisation	p.120

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) ACKERMAN AB, KLIGMAN AM, Some observations on dandruff, J Soc Cosmet Chem, 1969, 20, 81-101
- 2) AHEARN DG, SIMMONS RB, Malassezia Baillon, In : KURTZMAN CP, FELL JW, The Yeasts. A taxonomic study, Elsevier Science Publishers BV, 4th ed., Amsterdam, 1998, pages 782-4
- 3) ALEXANDER S, Do shampoos affect dandruff ?, Br J Dermatol, 1967, 79, 92-5
- 4) ARNDT KA, Thérapeutique dermatologique, Pradel, Paris, 1996, 521p.
- 5) ARON-BRUNETIERE R, DOMPMARTIN-PERROT D, DROUHET E, Treatment of pityriasis capitis (dandruff) with econazole nitrate, Acta Dermato Venereol., 1977, 57, 77-80
- 6) ARRESE JE, PIERARD-FRANCHIMONT C, DE DONCKER P, HEREMANS A, CAUWENBERG G, PIERARD GE, Effect of ketoconazole-medicated shampoos on squamometry and *Malassezia ovalis* load in pityriasis capitis, Cutis, 1996, 58, 235-7
- 7) ASHBEE HR, EVANS EG, Immunology of diseases associated with *Malassezia species*, Clin Microbiol Reviews, 2002, 15, 1, 21-57
- 8) ASHBEE HR, Update on the genus *Malassezia*, Medical Mycology, 2007, 45, 287-303
- 9) BARAN R, MAIBACH HI, Cosmetic dermatology, éd. Martin Dunitz Ltd, 1994, 584p
- 10) BEETENS JR, LOOTS W, SOMERS Y, COENE MC, DE CLERCK F, Ketoconazole inhibits the biosynthesis of leukotrienes in vitro and in vivo, Biochem Pharmacol, 1986, 35, 6, 883-891
- 11) BELEW PW, ROSENBERG EW, JENNINGS BR, Activation of the alternative pathway of complement by *Malassezia ovalis* (*Pityrosporum ovale*), Mycopathologia, 1980, 70, 187-191
- 12) BERGBRANT IM, Seborrheic dermatitis and *Pityrosporum ovale*: cultural, immunological and clinical studies, Acta Derm Venereol, 1991, 167s, 1-36
- 13) BERGBRANT IM, Seborrheic dermatitis and *Pityrosporum* yeasts, in : Hay R., Rinaldi M.G., Current topics in medical mycology, vol. 6, M ; Borgers ed., Prous science, Barcelona, Philadelphia, 1995, p. 95-112
- 14) BERGBRANT IM, ANDERSSON B, FAERGEMANN J, Cell-mediated immunity to *Malassezia furfur* in patients with seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor, Clin Exp Dermatol, 1999, 24, 402-6
- 15) BIKOWSKI J, Facial seborrheic dermatitis: a report on current status and therapeutic horizons, J Drugs Dermatol, 2009, 8, 2, 125-33
- 16) BOUILLON C, Shampoings et soins embellisseurs, EMC, Elsevier Masson SAS, Paris, Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-190-A-10, 2000, 6p.
- 17) BOYLE J, BURTON JL, FAERGEMANN J, Use of topical lithium succinate for seborrheic dermatitis, Br Med J, 1986, 292, 28
- 18) BRAUER EW, OPDYKE DL, BURNETT CM, The anti-seborrheic qualities of zinc pyridine (zinc pyridine-2-thiol-1-oxyde) in a cream vehicle, J Invest Dermatol, 1966, 47, 174-5

- 19) BRUNEAU SM, GUINET RMF, Quantitative immunoelectrophoretic study of genus *Pityrosporum* Sabouraud, Mykosen, 1984, 27, 123-136
- 20) BURKITT HG, WEATHER PR, YOUNG B, HEATH JW, Histologie fonctionnelle Weather, Arnette, 3^{ème} éd., Paris, 1993, 408p.
- 21) BURTON JL, PYE RJ, Seborrhoea is not a feature of seborrhoeic dermatitis, Br Med J, 1983, 286, 1169-70
- 22) BUTTERFIELD W, ROBERTS MM, DAVE VK, Sensitivities of *Pityrosporum sp* to selected commercial shampoos, Br J Dermatol, 1987, 116, 233-5
- 23) Cahier Formation du Moniteur des Pharmacies et des Laboratoires, La dermatite séborrhéique, n°121, déc 2004, MPL n°2562, 14p.
- 24) CARR MM, PRYCE DM, IVE FA, Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole : I. Response of seborrhoeic dermatitis of the scalp to topical ketoconazole, Br J Dermatol, 1987, 116, 213-6
- 25) CARSON CF, RILEY TV, Antimicrobial activity of the major components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia*, J Appl Bacteriol, 1995, 78, 264-9
- 26) CHABASSE D, GUIGUEN C, CONTET-AUDONNEAU N, Mycologie médicale, Masson, Paris, 1999, 324 p.
- 27) CHAMBERLIN J, Manifestations dermatologiques du SIDA. La dermite séborrhéique, Le concours médical, 1999, 121, 722-3
- 28) CHANDLER CJ, SEGEL IH, Mechanism of the antimicrobial action of pyrithione : effects on membrane transport, ATP levels, and protein synthesis, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1978, 14, 60-8
- 29) CHOLEZ C, CONTET-AUDONNEAU N, SCHMUTZ JC, VIRION JM, BARBAUD A, Rôles des *Malassezia* dans la dermite atopique de la tête et du cou, Rev Fr Allergol Immunol Clin, 2004, 44, 4, 372-8
- 30) CHOSIDOW O, MAURETTE C, DUPUY P, Randomised, open-labeled, non-inferiority study between ciclopiroxolamine 1% cream and ketoconazole 2% foaming gel in mild to moderate facial seborrheic dermatitis, Dermatology, 2003, 206, 233-40
- 31) CLIFT DC, DODD HJ, KIRBY JDT, MIDGLEY G, NOBLE WC, Seborrheic dermatitis and malignancy, Acta Dermatol Venereol, 1988, 68, 58-62
- 32) CONSOLI SG, Aspects psychologiques et socioculturels de la peau et de l'apparence, EMC, Elsevier Masson SAS, Paris, Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 2008, 50-110-A-10, 7p.
- 33) COUDERT P, RUBERT C, CHOPINEAU J, DREYFUSS G, Mycoses superficielles et antifongiques locaux, Actualités pharmaceutiques, 2001, 394, 29-40
- 34) COUJARD R, POIRIER J, RACADOT J, Précis d'histologie humaine, Masson, Paris, 1980, 752p.
- 35) COWLEY NC, FARR PM, SHUSTER S, The permissive effect of sebum in seborrhoeic dermatitis : an explanation of the rash in neurological disorders, Br J Dermatol, 1990, 122, 71-6
- 36) CRESPO-ERCHIGA V, OJEDA MAROS AA, VERA CASANO A, CRESPO-ERCHIGA A, SANCHEZ FAJARDO F, Isolation and identification of *Malassezia sp* in pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis and healthy skin, Rev Iberoam micol, 1999, 16s, 16-21

- 37) CRESPO-ERCHIGA V, GOMEZ-MOYANO E, CRESPO M, Pityriasis versicolor and the yeasts of genus *Malassezia*, *Actas Dermosifiliogr*, 2008, 99, 764-71
- 38) CRIBIER B, GROSSHANS E, Histologie de la peau normale et lésions histologiques élémentaires, EMC, Elsevier Masson SAS, Paris, Dermatologie, 2002, 98-085-A-10, 16p.
- 39) CUNNINGHAM AC, LEEMING JP, INGHAM E, GOWLAND G, Differentiation of three serovars of *Malassezia furfur*, *J Appl Bacteriol*, 1990, 68, 439-46
- 40) CUNNINGHAM AC, INGHAM E, GOWLAND G, Humoral responses to *Malassezia furfur* serovars A, B and C in normal individuals of various ages, *Br J Dermatol*, 1992, 127, 476-81
- 41) DANBY FW, MADDIN WS, MARGESSON LJ, ROSENTHAL D, A randomized, doubled-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2,5% shampoo in the treatment of moderate to severe dandruff, *J Am Acad Dermatol*, 1993, 29, 1008-12
- 42) DAWSON TL, *Malassezia globosa* and *restricta* : breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome analysis, *J Invest Dermatol*, 2007, 12, 2, 15-9
- 43) DEANGELIS YM, GEMMER CM, KACZVINSKY JR, KENNEALLY DC, SCHWARTZ JR, DAWSON TL, Three Etiologic Facets of Dandruff and Seborrheic Dermatitis: *Malassezia* Fungi, Sebaceous Lipids, and Individual Sensitivity, *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2005, 10, 295-7
- 44) (a) DESFOULIAN B, FONTEYNE PA, SWINNE D, NOLARD N, DE LA BRASSINNE M, Determination of the most frequent *Malassezia* species in atopic dermatitis, seborrhoeic dermatitis and sebopsoriasis of the cephalic areas compared to the controls., 2005, Société belge de Mycologie humaine et animale, réunion annuelle, p.8, doc. Janssen-Cilag
- 45) (b) DESFOULIAN B, DE LA BRASSINNE M, Etude comparative des « prick » et « patch » tests aux moisissures, aux dermatophytes et aux levures dans la dermite atopique de la tête et du cou, la dermite séborrhéique et le sebopsoriasis, *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2005, 45, 376-84
- 46) DIDIERLAURENT G, MACHOUART M, RIVIER A, ANDRIANTSINJOVINA T, DUVAL G, PHAM-HUU V, HOUTIN M, CONTET-AUDONNEAU N, Les *Malassezia* isolés en France et à Madagascar : les espèces et leur implication en pathologie, Congrès de la société française de mycologie médicale, 17-19 juin 2009, Poitiers
- 47) DORN M, ROEHNERT K, Dimorphism of *Pityrosporum orbiculare* in a defined culture medium, *J Invest Dermatol* , 1977, 69, 244-8
- 48) DOWNING DT , STRAUSS JS, Synthesis and composition of surface lipids of human skin, *J Invest Dermatol* , 1974, 62, 228-44
- 49) DRENO B, MOYSE D, Lithium gluconate in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a multicenter, randomised, double-blind study versus placebo, *Eur J Dermatol*, 2002, 12, 6, 549-52
- 50) DRENO B, CHOSIDOW O, REVUZ J, MOYSE D, Lithium gluconate 8% *vs* ketoconazole 2% in the treatment of seborrhoeic dermatitis : a multicentre, randomized study, *Br J Dermatol*, 2003, 148, 1230-6

- 51) DRENO B, BLOUIN E, MOYSE D, Gluconate de lithium gel à 8p. 100 dans le traitement de la dermatite séborrhéique, *Ann Dermatol Venereol*, 2007, 134, 347-51
- 52) DUBERTRET L, Thérapeutique dermatologique, 2001, Flammarion médecine sciences, 2ème éd, Paris, 1288 p.
- 53) DUCHE JC, BARRE J, Le test de transformation lymphocytaire (TTL), inrs – Documents pour le Médecin du travail – dossier médico-technique, 2005, 103, 323-6, recherche internet :
[http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/TC%20104/\\$File/TC104.pdf](http://www.inrs.fr/inrs-pub/inrs01.nsf/IntranetObject-accesParReference/TC%20104/$File/TC104.pdf)
- 54) DUPUY P, MAURETTE C, AMORIC JC, CHOSIDOW O, The study investigator group, Randomized, placebo-controlled, double-blind study on clinical efficacy of ciclopiroxolamine 1% cream in facial seborrhoeic dermatitis, *Br J Dermatol*, 2001, 144, 1033-37
- 55) Efalith Multicenter Trial Group, A double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of lithium succinate ointment in the treatment of seborrhoeic dermatitis, *J Am Acad Dermatol*, 1992, 26, 452-7
- 56) EISENSTAT BA, WORMSER GP, Seborrhoeic dermatitis and butterfly rash in AIDS, *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, 189
- 57) ELEWSKI B, Does *Pityrosporum ovale* have a role in psoriasis ? *Arch Dermatol*, 1990, 126, 1111-2
- 58) (a)ESTRADE MN, Guide pratique du conseil cosmétologique à l'officine, tome 1, Pro-officina, Chantilly, 1997, 107p.
- 59) (b)ESTRADE MN, Guide pratique du conseil cosmétologique à l'officine, tome 4, Pro-officina, Chantilly, 1997, 289p.
- 60) FAERGEMANN J, FREDRIKSSON T, Age incidence of *Pityrosporum orbiculare* on Human skin, *Acta Derm Venereol*, 1980, 60, 531-3
- 61) FAERGEMANN J, TJERNLUND U, SCHEYNIUS A, BERNANDER S, Antigenic similarities and differences in genus *Pityrosporum*, *J Invest Dermatol*, 1982, 78, 28-31
- 62) FAERGEMANN J, ALY R, MAIBACH HJ, Quantitative variations in distribution of *Pityrosporum orbiculare* on clinically normal skin, *Acta Derm Venereol*, 1983, 63, 346-8
- 63) FAERGEMANN J, Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum orbiculare* : treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp with miconazole-hydrocortisone (Daktacort), miconazole and hydrocortisone, *Br J Dermatol*, 1986, 114, 695-700
- 64) FAERGEMANN J, TERNESTEN BRATEL A, The in vitro effect of fluconazole on the filamentous form of *Pityrosporum ovale*, *Acta Derm Venereol*, 1996, 76, 444-6
- 65) FAERGEMANN J, *Pityrosporum* yeasts. What's new ?, *Mycoses*, 1997, 40, suppl.1, 29-32
- 66) FAERGEMANN J, BERGBRANT IM, DOHSE M, SCOTT A, WESTGATE G, Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum* (*Malassezia*) folliculitis: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry, *Br J Dermatol*, 2001, 144, 3, 549-56
- 67) FALLET C, Les cheveux à problèmes, *Monit. Pharm. Lab.*, juin 1994, 2079, Cahier cosméto-pratique, non paginé

- 68) FARR PM, SHUSTER S, Treatment of seborrhoeic dermatitis with topical ketoconazole, *Lancet*, 1984, ii, 1271-2
- 69) FINKELSTEIN P, LADEN K, An objective method for evaluation of dandruff severity, *J Soc Cosmet Chem*, 1968, 19, 669-73
- 70) FORD GP, IVE FA, MIDGLEY G, *Pityrosporum* folliculitis and ketoconazole, *Br J Dermatol*, 1982, 107, 691-5
- 71) FREIMAN A, SASSEVILLE D, Les médicaments antifongiques en dermatologie, 2006, *Dermatologie - Conférences scientifiques*, 5, 1, non paginé
http://www.dermatologieconferences.ca/crus/dermfr_012006.pdf
- 72) FUTTERER E, Evaluation of efficacy of antidandruff agents, *J Soc Cosmet Chem*, 1981, 32, 327-338
- 73) FUTTERER E, Antidandruff hair tonic containing piroctone olamine, *Cosmetic Toiletries*, 1988, 103, 49-52
- 74) FUTTERER R., documentation laboratoire: Melaleuca, www.pierre-fabre.com/fil/ch/file/rf_dp_melaleuca.pdf
- 75) GAITANIS G, VELEGRAKI A, FRANGOULIS E, MITROUSSIA A, TSIGONIA A, TZIMOGIANNI A, KATSAMBAS A, LEGAKIS NJ, Identification of *Malassezia species* from patients skin scales by PCR-RFLP, *Clin Microbiol Infect*, 2002, 8, 162-73
- 76) GAITANIS G, VELEGRAKI A, ALEXOPOULOS EC, CHAPSAPI V, TSIGONIA A, KATSAMBAS A, Distribution of *Malassezia sp* in pityriasis versicolor and seborrhoeic dermatitis in Greece. Typing of the major pityriasis versicolor isolate *M. globosa*. *Br J Dermatol*, 2006, 154, 854-9
- 77) GARNIER M, DELAMARE J, Dictionnaire des termes de médecine, Maloine, 26^{ème} éd., 2000, Paris, 991p.
- 78) GEMMER CM, DE ANGELIS YM, THEELEN B, BOEKHOUT T, DAWSON TL, Fast, non-invasive method for molecular detection and differentiation of *Malassezia* yeasts species on human skin and application of the method to dandruff microbiology, *J Clin Microb*, 2002, 40, 9, 3350-7
- 79) GIROLOMONI G, ZAMBRUNO G, KANITAKIS J, Cellules immunocompétentes, EMC, Elsevier Masson SAS, Paris, *Dermatologie*, 2006, 98-015-B-10, 10p.
- 80) GO IH, WIENTJENS DPWM, KOSTER M, A double-blind trial of 1% ketoconazole shampoo versus placebo in treatment of dandruff, *Mycoses*, 1992, 35, 103-5
- 81) GOETZ N, BURGAUD H, BERREBI C, BORE P, Analysis of the lipid content of single hair bulbs. Comparison with the content of sebaceous gland and with surface lipids, *J Soc Cosmet Chem*, 1984, 35, 411-22
- 82) GOSSE RM, VANDERWYK RW, The relationship of a nystatin-resistant strain of *Pityrosporum ovale* to dandruff, *J Soc Cosmet Chem*, 1969, 20, 603-613
- 83) GRAHAM-BROWN R, BUINS T, Cours de dermatologie, Arnette, Paris, 1991, 278p.
- 84) GREEN CA, FARR PM, SHUSTER S, Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole : II. Response of seborrhoeic dermatitis of the face, scalp and trunk to topical ketoconazole, *Br J Dermatol*, 1987, 116, 217-221
- 85) GROSSHANS E, CRIBIER B, Eczémas séborrhéiques, EMC, Elsevier Masson SAS, Paris, *Dermatologie*, 1990, 12315-A-10, 6p.

- 86) GUEHO E, MIDGLEY G, GUILLOT J, The genus *Malassezia* with description of four new species, *Antonie van Leeuwenhoek*, 1996, 69, 4, 337-55
- 87) GUILLAUME JC, KARNEFF MC, REVUZ J, Dermite séborrhéique et cancers des voies aéro-digestives supérieures, *Ann Dermatol Vénéréol*, 1991, 118, 607-9
- 88) GUPTA AK, KOHLI Y, SUMMERBELL RC, Molecular differentiation of seven *Malassezia species*, *J Clin Microbiol*, 2000, 38, 1869-75
- 89) (a) GUPTA AK, MADZIA SE, BATRA R, Etiology and management of seborrheic dermatitis, *Dermatology*, 2004, 208, 2, 89-93
- 90) (b) GUPTA AK, NICOLL K, BATRA R, role of antifungal agents in the treatment of seborrheic dermatitis, *Am J Clin Dermatol*, 2004, 5, 6, 417-22
- 91) (c) GUPTA AK, BLUHM R, Ciclopirox shampoo for treating seborrheic dermatitis, *skin therapy letter.com*, 2004, 2, 5p. : <http://skintherapyletter.com/2004/9.6/2.html>
- 92) HARDING CR, MOORE AE, ROGERS JS, MELDRUM H, SCOTT AE, MC GLONE FP, Dandruff: a condition characterized by decreased levels of intercellular lipids in scalp *stratum corneum* and impaired barrier function, *Arch Dermatol Res*, 2002, 294, 221-30
- 93) HARMS M, La dermite séborrhéique, *Méd Hyg*, 1985, 43, 905-9
- 94) HATTORI N, KOMINE M, YANO S, KANEKO T, HANAKAWA Y, HASHIMOTO K, TAMAKI K, Interferon-gamma, a strong suppressor of cell proliferation, induces upregulation of keratin K6, one of the inflammatory- and proliferation-associated keratins, *J Invest Dermatol*, 2002, 119, 2, 403-10
- 95) HEID E, Dermite séborrhéique, *Le concours médical*, 1995, 117, 3091-6
- 96) HENG MCY, HENDERSON CL, BARKER DC, HABERFELDE G, Correlation of *Pityrosporum* density with clinical severity of seborrheic dermatitis as assessed by a simplified technique, *J Am Acad Dermatol*, 1990, 23, 82-6
- 97) HÖFFLER U, GLOOR M, PETERS G, KOHL B, BRÄUTIGAM A, THURN A, PULVERER G, Qualitative and quantitative investigations on the resident bacterial skin flora in healthy persons and in the non-affected skin of patients with seborrheic eczema, *Arch Dermatol Res*, 1980, 268, 297-312
- 98) IMOKAWA G, SHIMIZU H, OKAMOTO K, Antimicrobial effect of zinc pyrithione, *J Soc Cosmet Chem*, 1982, 33, 27-37
- 99) INGHAM E, CUNNINGHAM AC, *Malassezia furfur*, *J Med Vet Mycol*, 1993, 31, 265-88
- 100) IVE FA, An overview of experience with ketoconazole shampoo, *Br J Clin Pract*, 1991, 45, 279-84
- 101) JAGOU M, BASTUJI-GARIN S, BOURDON E, BLANCHET-BARDON et coll., Prévalence des principales dermatoses chroniques : confrontation déclarations, diagnostics dermatologiques, *Ann Dermatol Vénéréol*, 2004, 131, 646
- 102) JANIER M, CAUMES E, Signes cutanés de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), EMC, Elsevier Masson SAS, Paris, *Dermatologie*, 1994, 12680-A-10, 12p.
- 103) JEANMOUGIN M, Les états pelliculaires du cuir chevelu, *La Pratique Médicale*, 1985, 40, 29-35
- 104) JOHNCOCK W, Climbazole : un agent antipelliculaire efficace, *Journal d'entreprise Contact de Haarmann et Reimer GmbH*, avril 1998, 8-14

- 105) KIEFFER M, BERGBRANT IM, FAERGEMANN J, JEMEL GBE, OTTEVANGER V, Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis, J Am Acad Dermatol, 1990, 22, 5, 739-42
- 106) KIKUCHI T, HORII I, SAKAMOTO T, NAKAYAMA Y, TAGAMI H, Demonstration of neutrophil chemotactic anaphylotoxins in human dandruff, Arch Dermatol Res, 1989, 281, 482-6
- 107) KIRBY JD, BORRIE PF, Confluent and reticulate papillomatosis (two cases), Proc Roy Soc Med, 1975, 68, 22-4
- 108) KLIGMAN AM, MARPLES RR, LANTIS LR, MAC GINLEY KJ, Appraisal of efficacy of antidandruff formulations, J Soc Cosmet Chem, 1974, 25, 73-91
- 109) KLIGMAN AM, MAC GINLEY KJ, LEYDEN JJ, The nature of dandruff, J Soc Cosmet Chem, 1976, 27, 111-39
- 110) KOEPPPEL MC, MORAND JJ, SAYAG J, Dermatite atopique, EMC, Elsevier Masson SAS, Paris, Dermatologie, 1998, 12-410-A-10, 26p.
- 111) LADEN K, A comparative chemical study of dandruff flakes, skin scrapings and callus, J Soc Cosmet Chem, 1965, 16, 491-7
- 112) LASCAUX AS, REVUZ J, Ecosystème bactérien cutané. Prélèvements bactériologiques et dermatologiques, EMC, Elsevier Masson SAS, Paris, Dermatologie, 1998, 12281-A-10, 4p.
- 113) LEEMING JP, NOTMAN FH, HOLLAND KT, The distribution and ecology of *Malassezia furfur* and cutaneous bacteria on human skin, J Appl Bacteriol, 1989, 67, 47-52
- 114) LEEMING JP, BURTON JL, Lithium succinate and seborrheic dermatitis : an antifungal mode of action ?, Br J Dermatol, 1990, 122, 718-9
- 115) LEESON TS, LEESON CR, Histologie, Masson, 2^{ème} éd., Paris, 1980, 531p.
- 116) LEYDEN JJ, MAC GINLEY KJ, KLIGMAN AM, Role of microorganisms in dandruff, Arch Dermatol, 1976, 112, 333-8
- 117) LEYDEN JJ, KLIGMAN AM, Dandruff – cause and treatment, Cosmetic Toiletries, 1979, 94, 23-8
- 118) LOBER CW, BELEW PW, ROSENBERG EW, BALE G, Patch tests with killed sonicated microflora in patients with psoriasis, Arch Dermatol, 1982, 118, 322-5
- 119) LORETTE G, ERMOSILLA V, Clinical efficacy of a new ciclopiroxolamine / zinc pyrithione shampoo in scalp seborrheic dermatitis treatment, Eur J Dermatol, 2006, 16, 5, 558-64
- 120) MAC GINLEY KJ, MARPLES RR, PLEWIG G, A new method for visualizing and quantitating the desquamating portion of the human stratum corneum, J Invest Dermatol, 1969, 53, 107-111
- 121) MAC GINLEY KJ, LEYDEN JJ, MARPLES RR, PATH MRC, KLIGMAN AM, Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff, and seborrheic dermatitis, J Invest Dermatol, 1975, 64, 401-5
- 122) MAC GRATH J, MURPHY GM, The control of Seborrheic dermatitis and Dandruff by Antipityrosporal Drugs, Drugs, 1991, 41, 178-184
- 123) MAIETTA G, FORNARO P, RONGIOLETTI F, REBORA A, Patients with mood depression have a high prevalence of seborrheic dermatitis, Acta Derm Venereol, 1990, 70, 432-4

- 124) MAIETTA G., RONGIOLETTI F., REBORA A., Seborrhoeic dermatitis and daylight, *Acta Derm Venereol*, 1991, 71, 538-9
- 125) MARKS R, NICHOLLS S, FITZGEORGE D, Measurement of intracorneal cohesion in man using in vivo techniques, *J Invest Dermatol*, 1977, 69, 299-302
- 126) MARKS R, PEARSE AD, WALKER AP, The effects of a shampoo containing zinc pyrithione on the control of dandruff, *Br J Dermatol*, 1985, 112, 415-22
- 127) MARLEY WM, BELEW PW, ROSENBERG EW, URMSON JR, STITZEL AE, SPITZER RE, Abnormalities in the alternative pathway of complement in psoriasis, *J Invest Dermatol*, 1981, 76, 303
- 128) MARTIN-SCOTT I, The *Pityrosporum ovale*, *Br J Dermatol*, 1952, 64, 257-273
- 129) MATHES BM, DOUGLASS MC, Seborrheic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome, *J Am Acad Dermatol*, 1985, 13, 947-51
- 130) a) MARTINI MC, Ingrédients actifs en cosmétologie, EMC, Elsevier Masson SAS, Paris, *Cosmétologie et Dermatologie esthétique*, 2006, 50-120-A-10, 8p.
- 131) b) MARTINI MC, « Excipients » en cosmétologie, EMC, Elsevier Masson SAS, Paris, *Cosmétologie et Dermatologie esthétique*, 2006, 50-120-B-10, 8p
- 132) MAYSER P, SCHEURER C, PAPAVALASSIS C, GRÜNDER K, Hydrolase activity of 150 *Malassezia furfur* isolates of different clinical origins, *Mycoses*, 1996, 39, 225-31
- 133) MAYSER P, GROSS A, Ig E antibodies to *Malassezia furfur*, *M. sympodialis* and *Pityrosporum orbiculare* in patients with atopic dermatitis, seborrheic eczema or pityriasis versicolor, and identification of respective allergens, *Acta Derm Venereol*, 2000, 80, 357-61
- 134) MIDGLEY G, The diversity of *Pityrosporum (Malassezia)* yeasts in vivo and in vitro, *Mycopathologia*, 1989, 106, 143-53
- 135) MIRHENDI H, MAKIMURA K, ZOMORODIAN K, YAMADA T, SUGITA T, YAMAGUCHI H, A simple PCR-RFLP method for identification and differentiation of 11 *Malassezia species*, *Microbiol Methods*, 2005, 61, 2, 281-4
- 136) MISERY L, STANIEK V, Neuromédiateurs et immunité cutanée, 7ème Cours de Biologie de la Peau, éditions Thivolet J, Schmitt D, Séminaire INSERM, 1993, 197-211
- 137) MISERY L, PLANTIN P., Dermatite séborrhéique, *Ann Dermatol Vénérol*, 1997, 124, 30-6
- 138) MISERY L, TOUBOUL S, VINCOT C, DUTRAY S, ROLLAND-JACOB G, CONSOLI SG, FARCET Y, FETON-DANOU N, CARDINAUD F, CALLOT V, DE LA CHAPELLE C, POMEY-REY D, Stress et dermatite séborrhéique, *Ann Dermatol Venereol*, 2007, 134, 833-7.
- 139) NAZZARO PORRO M, PASSI S, CAPRILLI F, NAZZARO P, MORPURGO G, Growth requirements and lipid metabolism of *Pityrosporum orbiculare*, *J Invest Dermatol*, 1976, 66, 178-82
- 140) NAZZARO PORRO M, PASSI S, CAPRILLI F, MERCANTINI R, Induction of hyphae in cultures of *Pityrosporum* by cholesterol and cholesterol esters, *J Invest Dermatol*, 1977, 69, 531-4
- 141) NAZZARO PORRO M, PASSI S, Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*, *J Invest Dermatol*, 1978, 71, 205-8

- 142) NENOFF P., HAUSTEIN U.F., In vitro susceptibility testing of *Pityrosporum ovale* against antifungal, antiseborrheic and antipsoriatic agents, J Europ Acad Dermatol Venereol, 1994, 3, 331-3
- 143) NENOFF P, HAUSTEIN UF, MUNZBERGER C, In vitro activity of lithium succinate against *Malassezia furfur*, Dermatology, 1995, 190, 48-50
- 144) NENOFF P, HAUSTEIN UF, BRANDT W, Antifungal activity of the essential oil of Melaleuca alternifolia (Tea Tree Oil) against pathogenic fungi in vitro, Skin Pharmacol., 1996, 2, 388-94
- 145) NEUBER K, KRÖGER S, GRUSECK E, ABECK D, RING J, Effects of *Pityrosporum ovale* on proliferation, immunoglobulin (Ig A, G, M) synthesis and cytokine (Il 2, Il 10, IFN γ) production of peripheral blood mononuclear cells from patients with seborrheic dermatitis, Arch Dermatol Res, 1996, 288, 532-6
- 146) NICOLAS JF, THIVOLET J, Psoriasis, de la clinique à la thérapeutique, John Libey Eurotext, Paris, 1997, 239p.
- 147) ORENTREICH N, A clinical evaluation of two shampoos in the treatment of seborrheic dermatitis, J Soc Cosmet Chem, 1972, 23, 189-94
- 148) OTA M, HUANG P, Sur les champignons du genre *Pityrosporum* Sabouraud, Ann Parasitol, 1933, 11, 49-59
- 149) PARRISH JA, ARNDT KA, Seborrheic dermatitis of the beard, Br J Dermatol, 1972, 87, 241-4
- 150) PARRY ME, SHARPE GR, Seborrheic dermatitis is not caused by an altered immune response to *Malassezia* yeast, Br J Dermatol, 1998, 139, 254-63
- 151) PAUL C, DUBERTRET L, Psoriasis : physiopathologie et génétique, Médecine Thérapeutique, 1997, 3, 235-42
- 152) PEREZ RG, AGUIRRE A, RATON JA, EIZAGUIRRE X, DIAZ-PEREZ JL, Positive patch tests to zinc pyrithione, Contact dermatitis, 1995, 32, 118-9
- 153) PERREIRA F, FERNANDES C, DIAS M, LACERDA H, Allergic contact dermatitis from zinc pyrithione, Contact dermatitis, 1995, 33, 131
- 154) PERROT H, Dermatologie, vénéréologie, Ellipses-Marketing, Paris, 1989, 272p.
- 155) PERROT JL, MISERY L, Dermatoses liées à *Malassezia furfur*, EMC, Dermatologie, 98-827-A-10, 1999, 7p.
- 156) PETER RU, RICHARZ-BARTHAUER U, Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrheic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo : results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial, Br. J. Dermatol., 1995, 132, 441-5
- 157) PEYREFITTE G, Biologie de la peau, Collection Cahiers d'esthétique-cosmétique, SIMEP Masson, 3^{ème} éd., Paris, 1997, 135p.
- 158) PEYRI J, LLEONART M, Clinical and therapeutic profile and quality of life of patients with seborrheic dermatitis, Actas Dermosifiliogr, 2007, 98, 476-82
- 159) PIERARD-FRANCHIMONT C, ARRESE JE, PIERARD GE, Immunohistochemical aspects of the link between *Malassezia ovalis* and seborrheic dermatitis, J Eur Acad Dermatol Venereol, 1995, 4, 14-9
- 160) PIERARD-FRANCHIMONT C, PIERARD GE, Physiologie de la glande sébacée, EMC, Elsevier Masson SAS, Dermatologie, 1999, 98-020-A-10, 6p.

- 161) PIERARD-FRANCHIMONT C, WILLEMAERS V, FRAITURE AN, PIERARD GE, Squamometry in seborrheic dermatitis, *Int J Dermatol*, 1999, 38, 712-5
- 162) PIERARD-FRANCHIMONT C, XHAUFLAIRE-UHODA E, PIERARD GE, Revisiting dandruff, *Int J Cosmet Sc*, 2006, 28, 311-8
- 163) PINKUS H, MEHREGAN AH, The primary histologic lesion of seborrheic dermatitis and psoriasis, *J Invest Dermatol*, 1966, 46, 109-16
- 164) PIRKHAMMER D, SEEGER A, HONIGSMANN H, TANEW A, Narrow-band ultraviolet B (TL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrheic dermatitis, *Br J Dermatol*, 2000, 143, 964-8
- 165) PLEWIG G, KLIGMAN AM, The effect of selenium sulfide on epidermal turnover of normal and dandruff scalps, *J Soc Cosmet Chem*, 1969, 20, 767-75
- 166) POELMAN MC, Initiation à la cosmétologie pratique, Technique et documentation Lavoisier, Paris, 1987, 141p.
- 167) PRESCOTT LM, HARLEY JP, KLEIN DA, Microbiologie, De Bœck université, Bruxelles, 1995, 1014p.
- 168) PRUNIERAS M, Précis de cosmétologie dermatologique, Masson, 2^{ème} éd., Paris, 1990, 214p.
- 169) PYE RJ, MEYRICK G, BURTON JL, Skin surface lipids in seborrheic dermatitis, 1977, 27s, 12-3
- 170) QUEREUX G, Dermatite séborrhéique, EMC, Elsevier Masson SAS, Paris, Dermatologie, 98-826-A-10, 2005, 9p.
- 171) RAPAPORT M, A randomized, controlled clinical trial of four anti-dandruff shampoos, *J. Int. Med. Res.*, 1981, 9, 152-6
- 172) RATNAVEL RC, SQUIQUE RA, BOORMAN GC, Clinical efficacies of shampoos containing ciclopiroxolamine (1,5%) and ketoconazole (2,0%) in the treatment of seborrheic dermatitis, *J Dermatol Treat*, 2007, 18, 88-96
- 173) Recommandations et pratique – 100 stratégies thérapeutiques référencées, éd. Vidal, 1^{ère} éd., Issy-les-Moulineaux, 2005, p. 223
- 174) REGNAULT JP, Microbiologie générale, Decarie-Vigot, Montréal-Paris, 1990, 859p.
- 175) REYMOND JL, LEBEAU B, BEANI JC, AMBLARD P, Dermite séborrhéique de la peau glabre : étude des corrélations entre les données cliniques, mycologiques et lipométriques, *Nouv Dermatol*, 1989, 8, 3, 342-3
- 176) REYMOND JL, AMBLARD P, Dermite séborrhéique, un siècle de controverse, *La presse médicale*, 1990, 19, 1030-31
- 177) RO BI, DAWSON TL, The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff, *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2005, 10, 194-7
- 178) ROBERTS SOB, *Pityrosporum orbiculare* : incidence and distribution on clinically normal skin, *Br J Dermatol*, 1969, 81, 264-9
- 179) ROBERTS SOB, The mycology of the clinically normal scalp, *Br J Dermatol*, 1969, 81, 626-8
- 180) ROGUEDAS-CONTIOS AM, GARCIA-LE GAL C, Dermocorticoïdes en dermatologie : modes d'action, indications, contre-indications, modalité d'application, *mt (ISSN 1264-6520)*, 2005, 11, 2, 130-7

- 181) ROIA FC, VANDERWYK RW, Resident microbial flora of the human scalp and its relationship to dandruff, J Soc Cosmet Chem, 1969, 20, 113-34
- 182) ROKUGO M, TAGAMI H, USUBA Y, TOMITA Y, Contact sensitivity to *Pityrosporum ovale* in patients with atopic dermatitis, Arch. Dermatol., 1990, 126, 627-32
- 183) ROOK A, WILKINSON DS, EBLING FJG, Textbook of dermatology, vol.1 et 4, Blackwell scientific publication, 5^{ème} éd., Oxford, 1992, 776p. et 865p.
- 184) ROSEN T, SCHELL BJ, ORENGO I, Anti-inflammatory activity of antifungal preparations, Int J Dermatol, 1997, 36, 788-92
- 185) ROSENBERG EW, BELEW PW, Improvement of psoriasis of the scalp with ketoconazole, Arch Dermatol, 1982, 118, 370-1
- 186) SABOURAUD R, Maladies du cuir chevelu, vol. II : Les maladies desquamatives, Pityriasis et alopecies, pellicules, Paris , Masson éd., 1904, 715 p.
- 187) SAINT-LEGER D, KLIGMAN AM, STOUDEMAYER TJ, A new method to quantify scaling in dandruff, J Soc Cosmet Chem, 1988, 39, 179-90
- 188) SAINT-LEGER D, KLIGMAN AM, STOUDEMAYER TJ, The role of the resident microflora in the pathogenesis of dandruff, J Soc Cosmet Chem, 1989, 40, 109-17
- 189) SAINT-LEGER D, Histoire des pellicules et pellicules de l'histoire - Un hommage à Raymond Sabouraud, Ann Dermatol Venereol, 1990, 117, 23-7
- 190) SAINT-LEGER D, Physiologie du follicule pilo-sébacé, Rev Prat, 1993, 43, 2315-9
- 191) SAINT-LEGER D, Dandruff (*Pityriasis Capitis Simplex*) : of yeasts and men, in : The science of hair care, Bouillon C, Wilkinson J ed., 2^{ème} éd., 2005, 609-31
- 192) SANDSTRÖM FALK MH, TENGVALL LINDER M, JOHANSSON C, BARTOSIK J, BÄCK O, SÄRNHULT T, WAHLGREN CF, SCHEYNIUS A, FAERGEMANN J, The prevalence of *Malassezia* yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrheic dermatitis and healthy controls, Acta Derm Venereol, 2005, 85, 17-23
- 193) SCHMIDT A, RÜHL-HÖRSTER B, In vitro susceptibility of *Malassezia furfur* against azole compounds, Mycoses, 1996, 39, 309-12
- 194) SCHMIDT M, ZARGARI A, LINDBOUR L, et al., The complete cDNA sequence and expression of the first major allergenic protein of *Malassezia furfur*, Mal f1, Eur J Biochem, 1997, 246, 181-5
- 195) SCHWARTZ JR, ROCHETTA H, ASAWANONDA P, et al., Does tachyphylaxis occur in long-term management of scalp seborrheic dermatitis with pyrithione zinc-based treatments ?, Int J Dermatol, 2009, 48, 79-85
- 196) SCHMUTZ JL, Le *Pityrosporon* en dermatologie, La Gazette médicale, 1995, 102, 8, 8-14
- 197) SEGAL R, DAVID M, INGBER A, LURIE R, SANDBANK M, Treatment with bifonazole shampoo for seborrhea and seborrheic dermatitis : a randomized double-blind study, Acta Derm Venerol, 1992, 72, 454-5
- 198) SHUSTER S, The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents, Br J Dermatol, 1984, 3, 235-242
- 199) SHUSTER S, MEYNADIER J, KERL H, NOLTING S, Treatment and prophylaxis of seborrheic dermatitis of the scalp with antipityrosporal 1% ciclopiroxolamine shampoo, Arch Dermatol, 2005, 141, 47-52

- 200) SILVA V, FISCHMAN D, PIRES DE CAMARGO Z, Humoral immune response to *Malassezia furfur* in patients with pityriasis versicolor and seborrheic dermatitis, *Mycopathologia*, 1997, 139, 79-85
- 201) SIMMONS RB, GUEHO E, A new species of *Malassezia*, *Mycol. Res.*, 1990, 94, 8, 1146-9
- 202) SKINNER RB, NOAH PW, TAYLOR RM, ZANOLLI MD, WEST S, GUIN JD, ROSENBERG EW, Double-blind treatment of seborrheic dermatitis with 2% ketoconazole cream, *J Am Acad Dermatol*, 1985, 12, 852-6
- 203) SKRYPZAK W, RENG AK, FUTTERER E, Piroctone olamine, un agent antipelliculaire aux multiples talents, *Parfums Cosmétiques Arômes*, 1991, 98, 61-6
- 204) SOHNLE PG, COLLINS-LECH C, Relative antigenicity of *Pityrosporum orbiculare* and *Candida albicans*, *J Invest Dermatol*, 1980, 75, 279-83
- 205) SOHNLE PG, COLLINS-LECH C, Activation of complement by *Pityrosporum orbiculare*, *J Invest Dermatol*, 1983, 80, 93-7
- 206) SQUIQUERA L, PLOTKIN L, MATHOV I, GALIMBERTI R, LEONI J, Analysis of the antifungal activity of ketoconazole, zinc pyrithione, and ciclopirox olamine against *Pityrosporum ovale*. A diffusion assay for cultures in solid media, *J Europ Acad Dermatol Venereol*, 1996, 7, 26-9
- 207) SQUIQUERA L, GOODE K, A randomised, single-blind, single center clinical trial to evaluate comparative clinical efficacy of shampoos containing ciclopirox olamine, salicylic acid, or ketoconazole for treatment of dd/SD, *J Dermatol Treatment*, 2002, 13, 51-60
- 208) STENFORS LE, RÄISÄNEN S, Is *Pityrosporum ovale* a pathogen of the external auditory meatus ?, *Acta Otolaryngol.*, 1991, 111, 943-5
- 209) STEWART JCM, HORROBIN DF, MORSE P, WARD N, ABOUK SHAKRA F, Serum copper levels are elevated in seborrheic dermatitis, *Br J Dermatol*, 1989, 121s, 40-1
- 210) SUGITA T, TAJIMA M, TAKASHIMA M, AMAYA M, SAITO M, TSUBOI R, NISHIKAWA A, A new yeast, *Malassezia yamatoensis*, isolated from a patient with seborrheic dermatitis, and its distribution in patients and healthy subjects, *Microbiol Immunol*, 2004, 48, 8, 579-83
- 211) TAGER A, BERLIN C, SCHEN RJ, Seborrheic dermatitis in acute cardiac disease, *Br J Dermatol*, 1964, 76, 367-9
- 212) TAJIMA M, SUGITA T, NISHIKAWA A, TSUBOI R, Molecular analysis of *Malassezia* microflora in seborrheic dermatitis patients: comparison with other diseases and healthy subjects, *J Invest Dermatol*, 2008, 128, 345-51
- 213) TENNSTEDT D, Les dermatoses érythématosquameuses du cuir chevelu, *Louvain Med.*, 2001, 120, s340-s346
- 214) TOOLEY P, Dandruff : an irritating problem, *Practitioner*, 1990, 234, 593-6
- 215) TROLLER JA, Model system for the investigation of dandruff, *J Soc Cosmet Chem*, 1971, 22, 187-98
- 216) VALLA RG, Etiopathogenesis of seborrheic dermatitis, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2006, 72, 253-5

- 217) VAN CUTSEM J, VAN GERVEN F, FRANSEN J, SCHROOTEN P, JANSSEN PAJ, The in vitro antifungal activity of ketoconazole, zinc pyrithione, and selenium sulfide against *Pityrosporum* and their efficacy as a shampoo in the treatment of experimental pityrosporiasis in guinea pigs, J Am Acad Dermatol, 1990, 22, 993-8
- 218) VAN CUTSEM J, VAN GERVEN F, CAUWENBERGH G, ODDS F, JANSSEN PAJ, The antiinflammatory effects of Ketoconazole, J Am Acad Dermatol, 1991, 25, 257-61
- 219) VANDER WYK RW, HECHEMY KE, A comparison of the bacterial and yeast flora of the human scalp and their effect upon dandruff production, J Soc Cosmet Chem, 1967, 18, 629-39
- 220) VIAC J, HAFTEK M, Kératinisation épidermique, EMC, Elsevier Masson SAS, Paris, Dermatologie, 2002, 98-010-A-10, 5p.
- 221) VIDAL Le dictionnaire, 2008, Vidal éd., 84^{ème} éd., Issy-les-Moulineaux
- 222) WAGNER JL, HUGLI TE, Radioimmunoassay for anaphylotoxins : A sensitive method for determining complement activation products in biological fluids, Analytical Biochemistry, 1984, 136, 75-88
- 223) WARNER RR, SCHWARTZ JR, BOISSY Y, DAWSON TL, Dandruff has an altered stratum corneum ultrastructure that is improved with zinc pyrithione shampoo, J Am Acad Dermatol, 2001, 45, 897-903
- 224) WATANABE S, KANO R, SATO H, NAKAMURA Y, HASEGAWA A, The effects of *Malassezia* yeasts on cytokine production by human keratinocytes, J. Invest. Dermatol., 2001, 116, 769-73
- 225) WEARY PE, Cosmedogenic potential of the lipid extract of *Pityrosporum ovale*, Arch Dermatol, 1970, 102, 84-91
- 226) WEBER M, LAUTENSCHLAGER S, traitement dermatologique: stéroïdes topiques, Forum Med. Suisse, 2006, 6, 341-8
- 227) WEISS SC, ROWELL R, KROCHMAL L, Impact of seasonality on conducting clinical studies in dermatology, Clinics in Dermatology, 2008, 26, 565-9
- 228) WHITLOCK FA, *Pityrosporum ovale* and some scaly conditions of the scalp, Br Med Journal, 1953, i, 484-7
- 229) WIKLER JR, JANSSEN N, BRUYNZEEL DP, NIEBOER C, The effect of UV-light on *Pityrosporum* yeasts : ultrastructural changes and inhibition of growth, Acta Derm. Venereol, 1990, 70, 69-71
- 230) WILLIAMSON P, KLIGMAN AM, A new method for the quantitative investigation of cutaneous bacteria. J. Invest. Dermatol., 1965, 45, 498-503
- 231) WILSON CL, WALSHE M, Incidence of seborrheic dermatitis in spinal injury patients, Br. J. Dermatol., 1988, 119s, 48
- 232) WISHNER AJ, TEPLITZ ED, GOODMAN DS, *Pityrosporum*, ketoconazole, and seborrheic dermatitis, J. Am. Acad. Dermatol., 1987, 17, 140-1
- 233) XU J, SAUNDERS CW, HU P, GRANT RA, et al., Dandruff-associated *Malassezia* genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens, Proc Nat Acad Sci USA, 2007, 104, 47, 18730-5

- 234) YOSHIMURA T, KUDOH K, AIBA S, TAGAMI H, Antiinflammatory effects of topical ketoconazole for the inflammation induced on the skin of hairless guinea-pigs by repeated applications of heat-killed spores of *Malassezia* furfur: comparative study with hydrocortisone 17-butyrate, J. Dermatol. Treat., 1 113-6
- 235) ZVIAK C, Science des traitements capillaires, Masson, Paris, 1988, 617p.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 3 juillet 2009

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par Sandrine PRIVET épouse TONINI

Sujet : Les pellicules du cuir chevelu, une forme clinique de
dermite séborrhéiqueJury :

Président : M. Dominique NOTTER, Maître de conférences

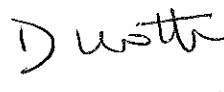
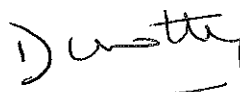
Juges : Mme Nelly CONTET-AUDONNEAU, Docteur en
médecine et en biologie, Maître de conférencesMme Marie-Hélène SAHUGUET, Docteur en
pharmacieMelle Françoise HINZELIN, Maître de conférences
honoraire

Vu,

Nancy, le 29 mai 2009

Le Président du Jury

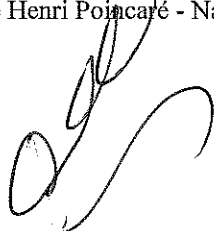
Le Directeur de Thèse

M. Dominique NOTTER
Maître de Conférences

Vu et approuvé,

Nancy, le

04 JUIN 2009

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le

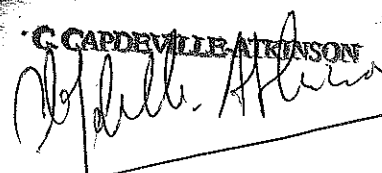
8. 6. 09.

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Jean-Pierre FINANCE

C. CAPDEVILLE-ATKINSON



N° d'enregistrement :

3312

N° d'identification :

TITRE

**LES PELLICULES DU CUIR CHEVELU,
UNE FORME CLINIQUE DE DERMITE SEBORRHEIQUE**

Thèse soutenue le 3 juillet 2009

Par Sandrine PRIVET épouse TONINI

RESUME :

La dermite séborrhéique est une dermatose inflammatoire commune, qui touche 1 à 3% de la population, siégeant au niveau des régions séborrhéiques, surtout au cuir chevelu (état pelliculaire) et au visage. C'est une maladie bénigne mais qui peut avoir un retentissement psychologique non négligeable car elle s'affiche au niveau de zones visibles. Sa fréquence augmente au cours du SIDA ou de la maladie de Parkinson. Une forme particulière existe chez le nourrisson (dermite séborrhéique du nourrisson). Le diagnostic est clinique.

C'est une pathologie multifactorielle. Les crises peuvent être précipitées par le stress, les variations saisonnières et l'environnement. L'étiologie est difficile à appréhender car elle met en cause des levures du genre *Malassezia*, commensales de la peau. La relation entre l'hôte et cette levure serait influencée par une sensibilité individuelle qui occasionne une réaction inflammatoire, au niveau des zones d'activité sébacée élevée.

Le traitement repose sur la décontamination du cuir chevelu et des lésions et sur l'utilisation d'antifongiques topiques ou oraux, accompagnés si nécessaire d'anti-inflammatoires.

La prophylaxie est nécessaire pour diminuer la fréquence des récurrences et repose sur l'utilisation de traitements d'entretien adaptés.

Le conseil officinal est primordial pour aider le malade à comprendre sa maladie, à utiliser ses traitements de manière adéquate, à le prévenir des risques de l'automédication, à l'encourager à poursuivre un traitement au long cours afin de gérer au mieux la nature fluctuante de cette maladie chronique.

MOTS CLES : dermite séborrhéique, état pelliculaire, cuir chevelu, *Malassezia*, chronicité, traitement d'entretien

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Monsieur Dominique NOTTER, Maître de Conférences	Laboratoire de Physiologie et Biologie Cellulaire	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème ☒

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
⑥ – Pratique professionnelle