

Université de Lille 2

Année Universitaire 2015/2016

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 18/12/15

Par **M. Tadjine Benjamin**

**La dermite séborrhéique: une
dermatose sujette à controverses**

Membres du jury:

**Président: Aliouat El Moukhtar, Professeur Faculté des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques de Lille**

**Assesseur(s): Siepmann Florence, Maître de Conférences, Faculté
des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille**

**Membre(s) extérieur(s): Huchette Claudine, Docteur en Pharmacie,
Calonne - Ricouart**

Table des matières

INTRODUCTION	5
A. Une definition controversée	5
B. Variabilité de la prévalence	6
C. La qualité de vie	6
D. Aspects cliniques de la dermite séborrhéique	7
a) Dermite séborrhéique de la face (Figure 1)	7
b) Dermite séborrhéique du cuir chevelu (Figure 2)	8
c) Dermite séborrhéique du tronc (Figure 3)	9
E. Diagnostic clinique	9
F. Etiologies	10
I. La séborrhée	11
I.1 Définition	12
I.2 Corrélation spatiale avec l'activité des glandes sébacées	12
I.2.1 Les glandes sébacées et le sébum	12
I.3 Corrélation temporelle avec l'activité des glandes sébacées	23
I.3.1 La dermite séborrhéique du nouveau-né (Figure 9)	23
I.3.2 La dermite séborrhéique de l'adulte	24
I.4 Les limites de cette étiologie	24
I.4.1 Dermite séborrhéique et sujet âgé de plus de 65 ans	24
I.4.2 Dermite séborrhéique et maladie de Parkinson	26
I.4.3 La dermite séborrhéique du patient immunodéprimé	27
I.5 Conclusion	28
II. Les levures du genre <i>Malassezia</i>	30
II.1 Introduction	31

II.2	La flore cutanée.....	31
II.2.1	La flore commensale	31
II.2.2	La flore cutanée transitoire.....	33
II.3	Les levures du genre <i>Malassezia</i>	33
II.3.1	Description	34
II.3.2	Taxonomie des levures du genre <i>Malassezia</i>	35
II.3.3	Les dermatoses impliquant les levures <i>Malassezia</i>	44
II.3.4	Les levures <i>Malassezia</i> dans la dermite séborrhéique	45
II.4	Antifongiques utilisés dans la dermite séborrhéique.....	51
II.4.1	Réalisation d'un essai clinique	51
II.4.2	Le choix de la forme galénique	52
II.4.3	Les topiques antifongiques	54
II.4.4	Les antifongiques per os.....	64
II.5	Conclusion.....	68
III.	Le système immunitaire cutané.....	70
III.1	Introduction	71
III.2	La dermite séborrhéique : une dermatose primaire à l'image du psoriasis	71
III.2.1	Architecture et rôles de la peau.....	72
III.2.2	La kératinisation épidermique : un processus de maturation continu et orienté	79
III.2.3	Diagnostic différentiel : Le psoriasis	81
III.2.4	La réponse inflammatoire	84
III.2.5	Le stress oxydatif	87
III.2.6	Traitements	91
III.3	La dermite séborrhéique : une dermatose secondaire.....	101
III.3.1	La paroi de <i>Malassezia</i>	101
III.3.2	Les cellules NK : cellules de l'immunité innée	102
III.3.3	Métabolisme des levures <i>Malassezia</i> et susceptibilité individuelle	103
III.3.4	Traitements	106
III.4	La dermite séborrhéique : une dermatose impliquant la réponse immunitaire adaptative	106
III.4.1	La réponse immunitaire adaptative	106
III.4.2	La réponse immunitaire à médiation cellulaire	109
III.4.3	Traitements	110

CONCLUSION.....	111
BIBLIOGRAPHIE	113

INTRODUCTION

En 2005, j'ai 18 ans. Le cuir chevelu me démange. En y regardant de plus près, celui-ci est rouge et des squames grasses jaunâtres s'en détachent difficilement. A quelques endroits bourgeonnent des petits comédons. Mon médecin traitant m'indique alors sans détours que je souffre de dermite séborrhéique (DS). Il me prescrit 100 mg de doxycycline à prendre par voie orale pendant trois mois, 15 mg de zinc per os pendant trois mois, un shampoing à base de cyclopirox-olamine deux fois par semaine. Les signes cliniques disparaissent (plus de démangeaisons, plus de squames, plus de comédons). Malheureusement, à l'arrêt du traitement, ces derniers réapparaissent de plus belle. Une nouvelle consultation chez le médecin traitant me voit repartir avec une prescription pour un shampoing à base de kétoconazole 2% à faire deux fois par semaine pendant un mois, des conseils cosmétiques et une ordonnance me permettant de prendre un rendez-vous chez le dermatologue. Rien de tout ceci n'y changera quelque chose.

Nous sommes en 2015, dix années sont passées et je présente encore et toujours les mêmes symptômes.

Désirant trouver moi-même la solution, je me tourne vers internet. Les sites Internet que je consulte sont des forums animés par des personnes lambda ou des sites de laboratoires dermo-cosmétiques proposant des produits censés soigner cette maladie. Les informations recueillies d'un site à l'autre sont très souvent contradictoires. Elles donnent l'impression que tout et à la fois rien ne se sait sur la dermite séborrhéique.

A. Une définition controversée

La dermite séborrhéique est une dermatose (pathologie cutanée) chronique évoluant par poussées/rémissions.¹ Elle est d'une nature complexe, des controverses apparaissant chez les professionnels de santé jusqu'à sa définition. Ainsi, de nombreux termes sont utilisés pour la définir. On retrouve des mots comme sébopsoriasis, eczéma séborrhéique, pellicules (ces dernières étant une forme légère de dermite séborrhéique), pityriasis capitis....¹

Son classement dans le tableau des maladies cutanées fait débat. On parle de dermatite (inflammation cutanée), de maladie fongique, de maladie inflammatoire étroitement liée au psoriasis.¹

B. Variabilité de la prévalence

C'est au conditionnel qu'il s'agit de parler de la prévalence de cette pathologie. D'une étude à l'autre, celle-ci varie très largement. Elle est estimée de manière courante entre 1% et 3% de la population.² La variabilité des données concernant la prévalence de la maladie est liée à l'absence de critères diagnostics cliniques standards. Les essais cliniques très souvent truffés d'erreurs, qu'il s'agisse du choix des individus suivis, ou encore, du nombre de participants n'aident pas à obtenir une valeur précise de la prévalence.

La prévalence varie fortement d'un pays à l'autre. Elle serait de 9,7% chez les adultes australiens de plus de 20 ans.³ Un essai clinique mené sur 2035 adultes immunocompétents grecs entre 1995 et 2002 a estimé cette prévalence à 4,05%.⁴ Elle serait plus importante chez les adultes immunocompétents chinois (7%)⁵ et moindre chez les adultes immunocompétents anglais (2,5%).⁶

C. La qualité de vie

La dermite séborrhéique est une pathologie reconnue pour avoir un effet négatif sur la qualité de vie. Une étude menée chez 3000 personnes atteintes de dermite séborrhéique et/ou de pellicules a démontré une qualité de vie significativement meilleure chez les patients ne souffrant que de pellicules par rapport aux patients atteints de grades plus avancés de dermite séborrhéique.⁷

Beaucoup de patients insistent sur l'influence du stress, du surmenage, de la fatigue pour la survenue des poussées ou du soleil et des vacances estivales pour l'amélioration des symptômes. Les facteurs "favorisants" soit la dermite séborrhéique, soit la disparition des lésions ne font, cependant, pas l'objet d'étude "scientifiques" et leur présentation dans la littérature générale est controversée.

La dermite séborrhéique verrait sa sévérité atténuée par l'exposition aux rayons UV. Une étude prospective sur un échantillon de 18 patients a montré, au moyen de trois séances par semaine pendant huit semaines, pour un tiers des patients, une disparition totale des symptômes et, pour les autres, une réelle amélioration de l'état général.⁸ Or, Moehrle⁹ a constaté une prévalence élevée de dermite séborrhéique chez les guides de haute montagne (16,3%). Dans ce cas, l'exposition solaire prolongée et répétée serait un facteur favorisant la dermite séborrhéique.⁹

Misery¹⁰ a réalisé une étude prospective sur 82 patients atteints de dermite séborrhéique en leur faisant remplir deux questionnaires identiques à quatre mois d'intervalle. À l'aide de questions ouvertes, il leur a demandé quels étaient pour eux les éléments déclencheurs des poussées et s'ils avaient subi un stress dans la semaine ou le mois précédent l'apparition des symptômes. En complétant ces questionnaires par des échelles d'évaluation psychopathologiques (HAD, STAI, PSS, Beck), il en ressort que le stress est pour 56% des patients interrogés un facteur déclenchant de la maladie. Ce stress engendrerait par la suite une anxiété plutôt qu'une dépression. L'anxiété serait un facteur aggravant de la maladie.¹⁰

Enfin, d'un point de vue économique, les coûts directs de dépense des soins de santé pour la dermite séborrhéique dépassaient les 1,4 milliards de dollars aux Etats-Unis en 2004.¹¹

D. Aspects cliniques de la dermite séborrhéique

La gravité de la dermite séborrhéique varie énormément selon les patients. Certains d'entre eux sont touchés sur plusieurs régions du corps, alors que d'autres ne se voient affectés que sur une partie isolée de leur organisme.¹

a) Dermite séborrhéique de la face (Figure 1)

Au niveau du visage cette dermatose apparaît sous forme de plaques érythémateuses mal limitées recouvertes de squames blanches ou jaunâtres, grasses et adhérentes. Les plaques se développent de manière centrifuge, l'érythème étant plus marqué sur la périphérie de celles-ci.¹

Sont notamment touchés: le sillon nasogénien, le pli sous-labial, les sillons intersourciliers, les plis des pavillons auriculaires et la lisière du cuir chevelu. La plupart du temps un prurit et/ou une sensation de picotements et/ou de brûlure sera associée aux lésions citées précédemment.¹

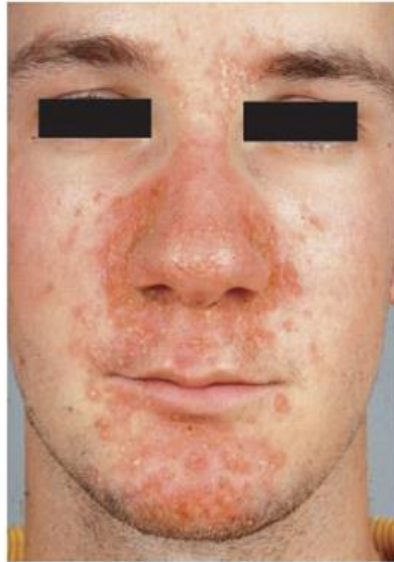


Figure 1: Dermite séborrhéique de la face (1)

b) Dermite séborrhéique du cuir chevelu (Figure 2)

L'atteinte du cuir chevelu est l'expression clinique la plus fréquente de la maladie.¹²

La forme la plus discrète, le pityriasis simplex ou "état pelliculaire du cuir chevelu", se présente sous la forme de squames fines, huileuses, faiblement adhérentes, apparaissant sur un cuir chevelu non érythémateux. Cet aspect clinique a été remis en cause par certains auteurs au début du XXème siècle, mais aujourd'hui, pour la population scientifique et dans la suite de ce document, les pellicules et la dermite séborrhéique sont considérées comme une même pathologie.¹²

Le pityriasis gras ou forme inflammatoire se caractérise par des squames épaisses fortement adhérentes au cuir chevelu. Un érythème à la bordure frontale et mastoïdienne apparaît. On parle de « couronne séborrhéique ».¹



Figure 2: Dermite séborrhéique du cuir chevelu avec squames grasses et jaunâtres (13)

Dans les cas les plus graves, les squames sont extrêmement épaisses et les lésions prennent l'aspect d'une pseudo-teigne amiantacée.¹

c) Dermite séborrhéique du tronc (Figure 3)

Dans le cas où la maladie n'apparaît que sur le tronc, elle débute par des macules péripilaires qui s'élargissent par la suite en des plaques érythématosquameuses. Elles sont bien limitées, annulaires ou circonscrites, de 1 centimètre à 10 centimètres de diamètre.¹

La zone du tronc la plus touchée est la région préthoracique. Parfois, la gouttière médiodorsale interscapulaire laissera entrevoir des lésions. Au centre des lésions, une dépigmentation partielle peut être observée.¹



Figure 3: Dermite séborrhéique du tronc (1)

Les patients les plus atteints présenteront une folliculite érythémateuse enflammée.

E. Diagnostic clinique

Chaque investigateur engagé dans la recherche d'un traitement destiné à éradiquer la dermite séborrhéique utilise une définition de « l'amélioration clinique » qui lui est propre, recherchant la réduction d'un ou plusieurs signes cliniques parmi lesquels:

- Erythème (rougeur de la peau s'effaçant lorsqu'une pression est effectuée dessus)
- Desquamation (chute de l'épiderme sous forme de squames, qui sont des petits lambeaux de peau)
- Prurit (démangeaisons)
- Sensation de chaleur
- Séborrhée

Certains vont même jusqu'à copier le PASI (Psoriasis Area and Severity Index) et créer de manière subjective le SDASI (Seborrheic Dermatitis Area an Severity Index) pour lequel il s'agit de classer sur une échelle de 0 à 4 la gravité de quelques signes cliniques (parfois 2, parfois plus) et d'additionner chacune des valeurs obtenues.¹⁴

Une standardisation des études cliniques concernant la dermite séborrhéique s'avère nécessaire.

F. Etiologies

La dermite séborrhéique semble être une maladie multifactorielle nécessitant l'implication de facteurs endogènes et exogènes pour son développement.¹¹

Depuis le XIXème siècle et les premiers rapports ayant attiré à cette pathologie, plusieurs étiologies sont avancées. Principalement trois: ¹

- La sécrétion sébacée
- Les levures du genre *Malassezia*
- L'implication immunologique

Les limites passées et actuelles de la recherche scientifique sont à l'origine des difficultés d'explication de la pathogénie de la dermite séborrhéique. La mise en culture et la conservation de microorganismes, l'évolution des techniques de biologie moléculaires, l'usage d'un vocabulaire inapproprié, la mauvaise élaboration d'un essai clinique, sont responsables. Nous verrons ainsi que chaque étiologie présentée souffre de ses propres difficultés.

I. La séborrhée

I.1 Définition

Une dermite, synonyme de dermatite, est une inflammation de la peau quelle que soit son origine.¹⁵ Pour notre sujet, la cause de la dermite est la séborrhée dans la mesure où la dermite est dite « séborrhéique ».

La séborrhée est une augmentation pathologique de la sécrétion de sébum par les glandes sébacées.¹⁶

Pour résumer, la dermite séborrhéique est, littéralement, une inflammation cutanée causée par une augmentation de la sécrétion et de l'excrétion de sébum.

Ce qui a motivé cette étiologie chez les observateurs est la corrélation spatiale et temporelle que semble présenter la dermite séborrhéique avec l'activité des glandes sébacées.

I.2 Corrélation spatiale avec l'activité des glandes sébacées

I.2.1 Les glandes sébacées et le sébum

I.2.1.1 Répartition et densité des glandes sébacées

Un Homme possède en moyenne 2 millions de glandes sébacées pour 6 millions de poils et cheveux.¹⁷

Dans le derme humain, la densité des glandes sébacées n'est pas uniforme. Le nombre de glandes sébacées est le plus important au niveau de la face avec environs 900 glandes par cm^2 . Le thorax et le dos sont bien fournis en glandes sébacées et en comptent une centaine par cm^2 .¹⁷

On observe quelques glandes sébacées sur le bas du dos, l'abdomen et les membres.¹⁷

Les paumes des mains et les plantes de pieds sont dépourvues de glandes sébacées.¹⁷

La densité des glandes sébacées et leur stimulation influencent en grande partie la quantité de sébum et la nature des microorganismes présents à la surface de la peau.

Une étude réalisée en Espagne entre avril 2005 et octobre 2005 sur 2159 patients souffrant de dermite séborrhéique a permis de confirmer nos dires précédents en ce qui concerne la localisation des symptômes de la maladie, c'est à dire le visage, le cuir chevelu et le thorax (Figure 4).¹⁸

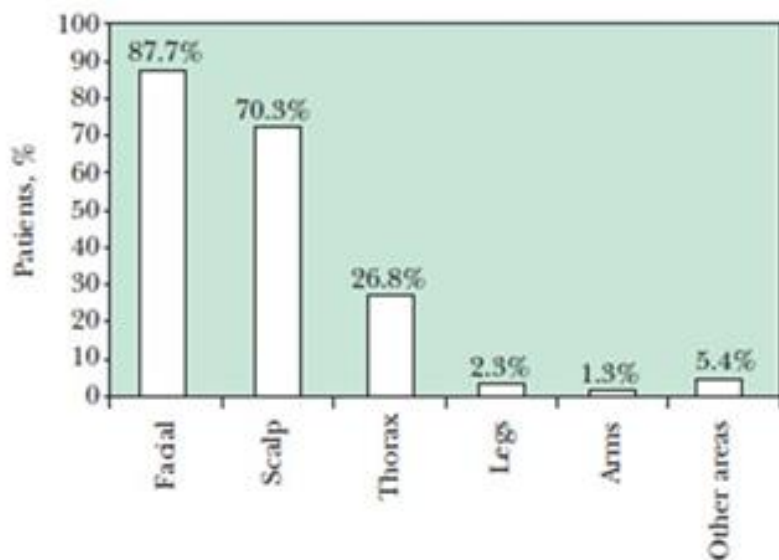


Figure 4: Localisation des lésions de dermite séborrhéique parmi 2159 patients (18)

La corrélation spatiale entre densité des glandes sébacées et les signes cliniques de la dermite séborrhéique ne fait aucun doute.

I.2.1.2 Structure et fonctionnement de la glande sébacée

I.2.1.2.1 Les follicules pilosébacés

On distingue 3 types de follicules pilosébacés (Figure 5): ¹⁷

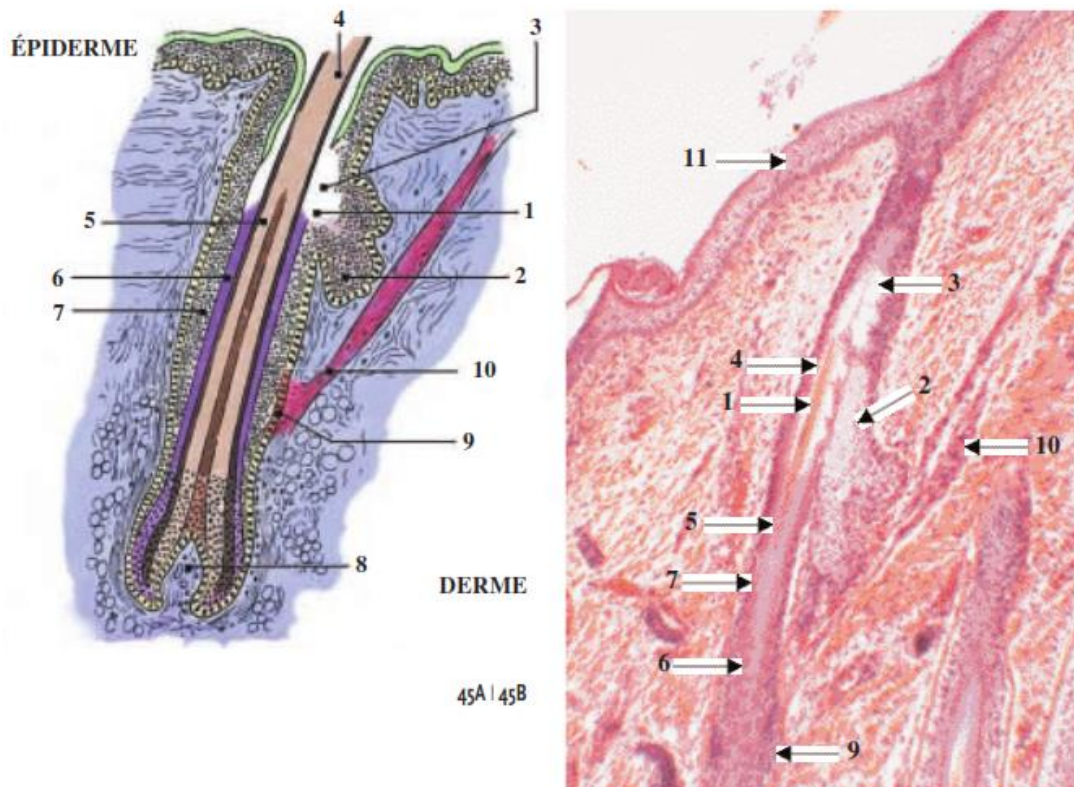


Figure 5: Follicule pilo-sébacé au niveau du cuir chevelu (19)

1 = isthme, 2 = **glandes sébacée**, 3 = **infundibulum**, 4 = tige pileaire, 5 = racine du poil, 6 = GEI, 7 = GEE, 8 = papille folliculaire, 9 = buldge, 10 = muscle arrecteur du poil, 11 = épiderme

➤ **Le follicule sébacé (Figure 6)**

Le follicule sébacé dit “follicule de Horner” est présent uniquement chez l’être humain. Il est formé d’une glande sébacée multi lobulaire de grande taille qui, par le biais de plusieurs canaux, débouche dans un infundibulum (long réservoir d’excrétion) de diamètre très large par rapport au poil qui l’habite. Ce poil est dans la majorité des cas invisible à l’œil nu.¹⁹

Les follicules de Horner sont distribués au visage (front, ailes du nez, joues, menton ...), à la partie haute du tronc, à la nuque, aux épaules et au dos.¹⁹

➤ **Le follicule terminal (Figure 6)**

Le follicule terminal ou follicule des cheveux et des poils visibles présente, à l’inverse du follicule de Horner, un canal infundibulaire de petit diamètre par rapport au poil qui l’habite, et, une glande sébacée moins développée.¹⁹

➤ **Le follicule duveteux (Figure 6)**

Le follicule duveteux comporte un petit pore, un duvet et une glande volumineuse par rapport à la taille du poil. On le trouve sur le dos, le front et les avant-bras.¹⁹

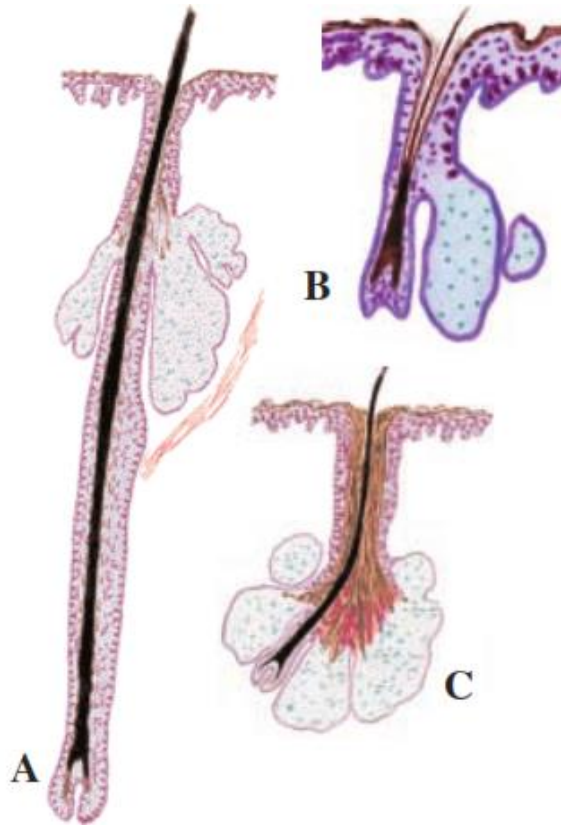


Figure 6: Les différents types de follicules pilo-sébacés (19)

A = follicules terminaux, B = follicules velus, C = follicules sébacés

I.2.1.2.2 Structure des glandes sébacées

Le volume et la forme d'une glande sébacée ne sont pas fixes.

Les glandes sébacées présentent de nombreuses couches cellulaires. En périphérie, on distingue la couche germinative qui repose sur la membrane basale. En continuité de la couche germinative, on a des feuillets de cellules indifférenciées cloisonnant partiellement la glande. Elles sont précurseurs des cellules sébacées ou sébocytes.¹⁷

Les sébocytes migrent vers le centre de la glande et acquièrent l'ensemble de l'équipement enzymatique qui permet la synthèse des lipides du sébum. Ils se rompent et déversent leur contenu dans le canal folliculaire par l'intermédiaire du canal sébacé (Figure 7).¹⁷

A proximité de la membrane basale, on observe des cellules de Langerhans et des mélanocytes dont le rôle reste encore mal connu.

Le canal sébacé et l'infra-infundibulaire sont constitués d'un épithélium kératinisant dont les cellules à l'état normal sont peu adhérentes entre elles. L'augmentation de cette dernière et de la kératinisation créent le bouchon infra-infundibulaire responsable de la formation de comédons.¹⁷



Figure 7: Glande sébacée (17)

I.2.1.3 Le sébum

I.2.1.3.1 Composition du sébum

Au sortir de sa formation le sébum se compose de cires, de triglycérides et de squalène. La quantité de chacun de ces éléments varie d'une étude à l'autre (individu prélevé, technique de quantification utilisée...).²⁰

A la surface de la peau viennent s'ajouter les lipides d'origine épidermiques type stérols, céramide et autres esters de stérols.²⁰

Le graphique ci-dessous (Figure 8) montre une composition approximative du sébum. Dans des conditions physiologiques normales les triglycérides représentent le constituant majeur du sébum à la surface de la peau. Suivent les cires et le squalène.²⁰

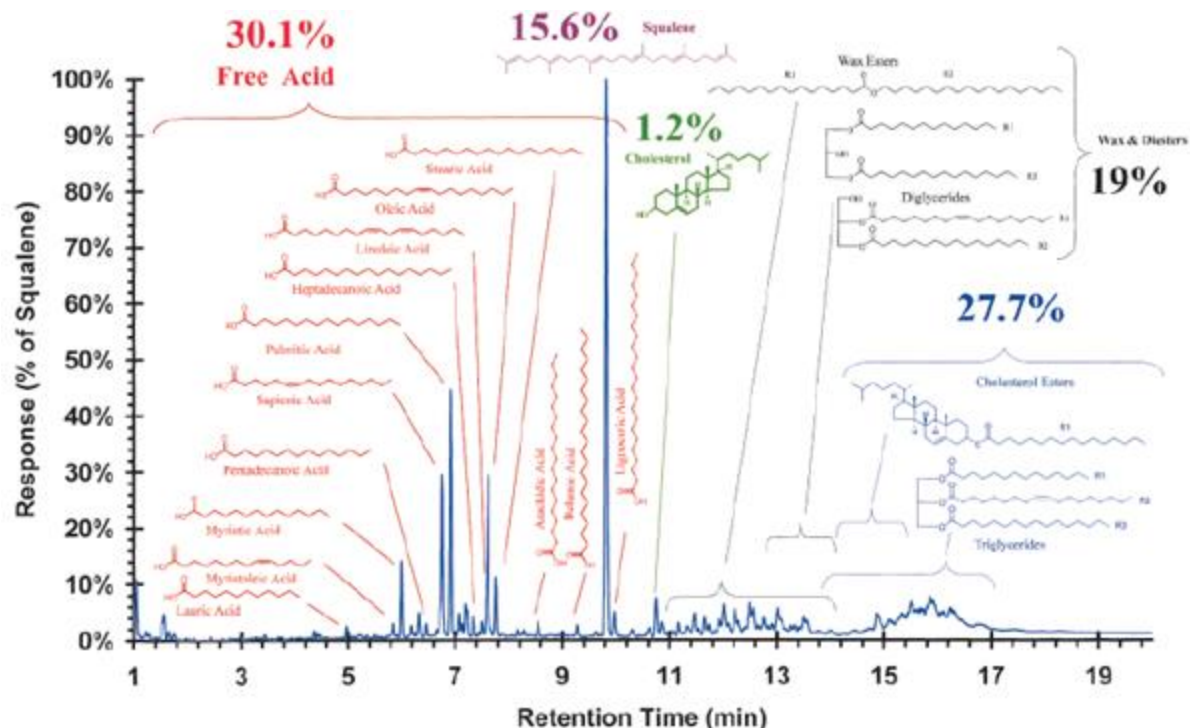


Figure 8: Composition approximative du sébum humain. Analyse par chromatographie en phase gazeuse – spectrométrie de masse (20)

➤ Les triglycérides

Les acides gras constitutifs des triglycérides sont composés d'une chaîne carbonée de 10 à 20 atomes de carbone. Ces triglycérides sont dits « complexes » à cause des différences qu'ils présentent les uns envers les autres, tant au niveau des longueurs de la chaîne carbonée, de la localisation et du nombre de ramifications, que des méthylations éventuelles ou encore de la position de la ou des doubles liaisons.¹⁷

Ces triglycérides sont la cible de microorganismes résidents dans le canal pilosébacé et sur l'épiderme. Ainsi, les lipases de *Propionibacterium acnes* et de *Propionibacterium granulosum* les hydrolysent en di glycérides et en mono glycéride libérant ainsi des acides gras libres et du glycérol.¹⁷

Les acides gras libres obtenus à partir des triglycérides subissent une oxydation chimique via les lipo-oxygénases de la flore résidante et deviennent des lipoperoxydes.

Nous verrons par la suite que ces acides gras libres pourraient jouer un rôle clé dans l'initiation de la dermite séborrhéique.

➤ Les cires

Les cires sont des esters d'acides et d'alcools gras à longues chaînes apolaires. Selon la nature de la liaison ester, on distingue deux types de cires (mono esters ou di esters). Néanmoins chez l'Homme, nous n'observons que des mono esters (un acide gras associé à un alcool gras).

Les cires ne sont pas métabolisées par la flore résidente et semblent peu réactives à l'oxydation. Le profil des acides gras contenus dans celles-ci varie d'un individu à l'autre. Ils sont transmis génétiquement.¹⁷

➤ Le squalène

Le squalène est un marqueur de la sécrétion sébacée. En effet, plus la glande sébacée est grande, plus elle synthétise de squalène au détriment des triglycérides. Il est un précurseur du cholestérol. Il est composé de 30 atomes de carbone et de 6 doubles liaisons qui en font une molécule très sensible à l'oxydation.¹⁷

La glande sébacée synthétise du cholestérol en suivant la voie de Kandutsch-Russel. Cependant, cette synthèse y est inhibée d'où la forte concentration de squalène dans le sebum. A l'inverse, l'épiderme synthétise du cholestérol sans accumulation de squalène en favorisant la voie de Bloch.¹⁷

Les stérols libres et estérifiés sont des intermédiaires de la synthèse du cholestérol. Ils sont des marqueurs de la différenciation de l'épiderme.

La flore résidente agit sur le squalène via ses porphyrines le transformant en peroxyde de squalène. Le peroxyde de squalène pourrait jouer un rôle important dans l'apparition des coups de soleil et d'autres dommages cutanés. De nombreuses études doivent encore être menées pour pouvoir le confirmer.

I.2.1.3.2 Rôles du sébum

Le sébum est impliqué dans la naissance et l'entretien de la barrière épidermique. Il participe notamment à la bonne tenue de la couche cornée et au transport des antioxydants.

Il est fongistatique (stoppe la multiplication des champignons) et bactériostatique (stoppe la multiplication des bactéries).

Il assure une protection contre les rayons UV, principalement au niveau du visage.

Il véhicule les odeurs corporelles permettant la reconnaissance sexuelle ou individuelle. En effet, les phéromones, substances volatiles sécrétées par la peau des mammifères proviennent de la sueur ou du sébum.¹⁷

I.2.1.3.3 Sécrétion et Excrétion sébacée

Le sébum produit par la glande sébacée transite et est modifié dans l'infundibulum.¹³ De nombreux facteurs peuvent influencer sur ce qui se passe dans ce réservoir sans que la glande elle-même n'en soit affectée. Deux notions peuvent alors être considérées, la sécrétion et l'excrétion sébacée.¹⁷

➤ La sécrétion sébacée

La sécrétion sébacée désigne le résultat de l'activité glandulaire, c'est-à-dire le débit de sébum synthétisé et transitant par le canal sébacé.¹⁷

➤ L'excrétion sébacée

L'excrétion sébacée désigne la quantité de sébum s'écoulant de l'ostium folliculaire après stockage ou modification dans le réservoir infundibulaire.¹⁷

Dans une étude publiée en 2006, Burton, Cunliffe et Shuster ont montré que le taux d'excrétion de sébum chez l'être humain suit un rythme circadien (rythme biologique d'une durée de 24 heures). Le taux d'excrétion maximal étant atteint en fin de matinée.¹⁷

À la suite de son excrétion folliculaire, le sébum s'étale à la surface de la peau et est en partie collecté dans la couche cornée pour être ensuite résorbé. On parle donc de sébum libre dans le réservoir folliculaire et de sébum lié dans la couche cornée.

I.2.1.3.4 Régulation de la sécrétion et de l'excrétion sébacée

Certains phénomènes endogènes et exogènes sont amenés à perturber l'excrétion sébacée. De nombreux auteurs au fil des années se sont légitimement demandé si ces facteurs modulant l'activité des glandes sébacées étaient également impliqués dans l'apparition de dermite séborrhéique chez l'être humain.¹⁷

➤ La régulation physico-chimique

Des variations dans la composition qualitative et quantitative du sébum influeraient sur la viscosité et l'écoulement du sébum. Il en est de même pour des variations de la température corporelle. Ces phénomènes peuvent expliquer une modification de l'excrétion sébacée pendant l'année ou pendant le cycle menstruel.

Il existe une relation entre l'intensité de la séborrhée et la sévérité d'une alopecie androgénique.

Des modifications de la kératinisation et de l'état d'hydratation des cornéocytes, phénomènes observables au cours de l'acné et de la dermatite séborrhéique, influenceraient l'écoulement des lipides sur la surface de la peau.¹⁷

Une régulation par rétrocontrôle négatif est supposée mais controversée. La quantité de sébum accumulée en surface régulerait l'excrétion sébacée en limitant l'excrétion d'une quantité de sébum supplémentaire. Ce rétrocontrôle négatif serait dû à la tension superficielle (accroissement de l'énergie) exercée par les lipides constituant ce sébum.

➤ **La régulation hormonale**

Les glandes sébacées sont peu innervées ce qui interdit tout contrôle nerveux de leur activité. À l'inverse, elles sont irriguées de façon abondante, ce qui autorise un contrôle hormonal de leur activité.¹⁷

Ce contrôle se traduit par une variation quantitative de l'excrétion sébacée suivant différents paramètres (âge, sexe, grossesse, pathologies à composante endocrinienne).¹⁷

- **L'âge**

De la naissance à l'âge de un mois, on constate une forte poussée séborrhéique. Celle-ci décroît progressivement pour atteindre un niveau minimal à l'âge de 6 mois.

C'est à l'âge de 7 ans que la sécrétion sébacée reprend. Elle atteint son apogée vers l'âge de 15 ans où elle se stabilise.¹⁷

- **Le sexe**

A l'âge adulte, la production sébacée est plus élevée chez l'homme que chez la femme.

La glande sébacée se comporte comme un tissu de type sexuel secondaire.¹⁷

- **Les hormones agonistes de la sécrétion sébacée**

Les principaux stimuli à la sécrétion de sébum sont les androgènes. Pour l'Homme, il s'agit de la testostérone libre circulante d'origine testiculaire. Pour la femme, se sont la delta-4-androstènedione d'origine ovarienne et la déhydroépinandrostérone (DHEA) d'origine surrénalienne.²¹

Dans la glande sébacée, la testostérone est transformée en dihydrotestostérone (DHT) sous l'effet de la 5- α -réductase de type I. La DHT se fixe à son récepteur cytosolique pour rejoindre le noyau du sébocyte où elle se fixe à un récepteur spécifique induisant la sécrétion.²¹

Dans la peau, l'activité de la 5- α -réductase est plus importante dans les lobules sébacés que dans les autres tissus. Les glandes sébacées des zones séborrhéiques expriment cette activité enzymatique de manière plus importante que celle des autres territoires cutanés.²¹

- Les hormones antagonistes de la sécrétion sébacée

Les progestatifs endogènes ou de synthèse peuvent se lier aux récepteurs aux androgènes exprimant selon leur affinité une activité agoniste ou antagoniste.

Les œstrogènes agissent en augmentant le taux plasmatique de SHBG (sex hormone binding globulin), protéine transporteuse des œstrogènes et de la testostérone, ce qui réduit le taux de testostérone libre stimulant la sécrétion sébacée.

De plus, les œstrogènes agissent sur le complexe DHT-récepteur dans le cytosol; Action néanmoins trop faible pour dépasser celle des androgènes.

Les glucocorticoïdes en excès accroissent la séborrhée par réduction du taux plasmatique de SHBG.¹⁷

➤ La régulation pharmacologique

Si la séborrhée était vraiment responsable de la pathogénèse de la dermatite séborrhéique chez un individu, il suffirait de réguler l'excrétion de sébum de celui-ci pour voir les symptômes disparaître.

Quelques molécules peuvent revendiquer un effet sébosuppresseur par un effet anti androgènes:

- L'acétate de cyprotérone per os qui interfère dans la liaison de la DHT avec son récepteur.
- La spironolactone per os
- L'isotrétinoïne per os et topique
- Le peroxyde de benzoyle topique

➤ L'acétate de cyprotérone et la spironolactone

L'acétate de cyprotérone utilisé notamment comme traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate²² et la spironolactone utilisée chez l'adulte dans le traitement de l'insuffisance cardiaque de stade III ou IV²³ présentent des effets secondaires trop fréquents (hépatotoxicité, affections psychiatriques, affections endocriniennes pour l'acétate de cyprotérone) pour pouvoir être utilisés pour leurs propriétés sébosuppressives.

➤ L'isotrétinoïne per os et locale

L'isotrétinoïne per os est indiquée dans le traitement de l'acné sévère (telle que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.²⁴

Le mécanisme d'action de l'isotrétinoïne (acide 13-cis-rétinoïque) n'est pas encore résolu. Néanmoins, nous savons qu'il exerce un effet inhibiteur puissant sur l'activité des glandes sébacées (effet séboatrophiant ou sébosuppression). Elle diminue de façon histologique la taille de ces glandes, elle freine directement la différenciation des sébocytes et de manière plus sommaire, elle exerce un effet anti androgène périphérique par inhibition de la 5- α -réductase et diminution de la capacité de liaison des récepteurs aux androgènes.²⁴

De plus, elle assurerait un effet anti-inflammatoire au niveau du derme.

L'isotrétinoïne inhibe la prolifération des sébocytes et semble favoriser leur différenciation en kératinocytes, ce qui réduit la production de sébum.²⁰

En considérant la séborrhée comme une étiologie de la dermite séborrhéique, on pourrait s'attendre à ce que l'isotrétinoïne soit indiquée dans le traitement de cette maladie. Or, un seul rapport de cas la concernant est référencé dans la littérature.²⁵ En 2006, un patient de 42 ans souffrant de dermite séborrhéique résistant aux traitements antifongiques oraux et topiques a pris pendant un an 20 mg d'isotrétinoïne par jour. Les signes cliniques de la maladie ont disparu et aucune rechute n'a été notifiée. Notons tout de même qu'un rapport de cas ne peut servir de référence.²⁵

Aucun effet bénéfique des rétinoïdes à usage systémique ou topique n'a été démontré dans le traitement de la dermite séborrhéique en dépit de leur effet potentiel d'inhibition de la production de sébum.²⁶

I.3 Corrélation temporelle avec l'activité des glandes sébacées

I.3.1 La dermite séborrhéique du nouveau-né (Figure 9)

L'activité des glandes sébacées des nouveau-nés est élevée.²⁷ Parallèlement à celle-ci, on observe une incidence accrue de dermite séborrhéique qui est encore appelée dans le langage commun « croûtes de lait ». Foley a montré en 2003 l'évolution de la prévalence de dermite séborrhéique chez les enfants australiens. Avant l'âge de 3 mois, 71,7 % des nourrissons souffraient de dermite séborrhéique contre 44,6 % entre 3 mois et un an et 10,2 % des enfants de un an à 5 ans.²⁸ Cette dermatose est considérée comme bénigne et transitoire chez le nouveau-né.¹



Figure 9: Dermite séborrhéique, "croûte de lait", du nourrisson- atteinte de la face (1)

D'un point de vu clinique les lésions se répartissent de façon bipolaire. Les squames sont grasses, jaunâtres à la surface du cuir chevelu et du visage. Des squames érythémateuses apparaissent également sur les fesses, l'aîne et les aisselles. Les lésions peuvent se généraliser au corps entier mais l'état général n'en est jamais pour autant altéré.¹



Figure 10: Dermite séborrhéique du nourrisson-atteinte axillaire (1)

I.3.2 La dermite séborrhéique de l'adulte

Du troisième mois de vie à l'adolescence, l'activité des glandes sébacées est presque nulle. Les cas de dermite séborrhéique sont peu observés. Elle réapparaît de manière importante à l'adolescence et chez l'adulte jeune.¹

Selon Gupta, elle apparaîtrait majoritairement chez les hommes plutôt que chez les femmes à cause d'une plus forte activité des androgènes.²⁹

I.4 Les limites de cette étiologie

I.4.1 Dermite séborrhéique et sujet âgé de plus de 65 ans

Plusieurs études ont démontré que la dermite séborrhéique était plus fréquente chez les sujets âgés de plus de 65 ans que dans le reste de la population.^{30, 31, 32, 33, 34}

Or, d'autres études menées chez les individus âgés de plus de 65 ans ne souffrant pas de dermite séborrhéique ont prouvé que l'activité des glandes sébacées étaient significativement diminuée chez ces personnes.^{35, 36}

Burton et Pye ont, quant à eux, remarqué dans une étude, que le taux de sébum sécrété était normal chez les hommes de 18 à 81 ans souffrant de dermite séborrhéique et significativement diminué chez les femmes de 18 à 81 ans souffrant de la même dermatose.³⁷

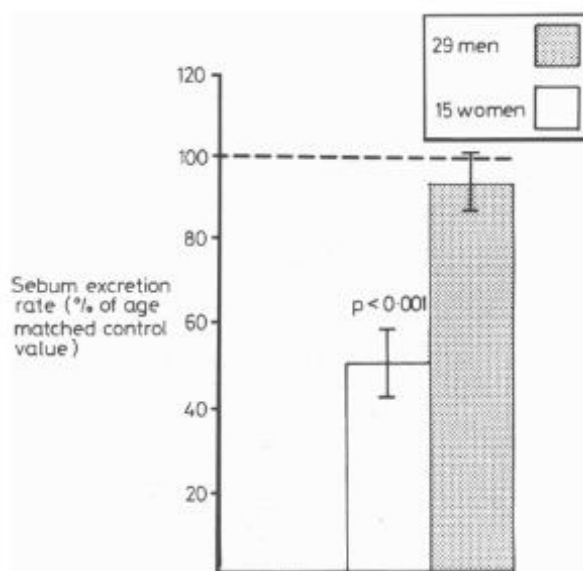


Figure 11: Niveaux d'excrétion du sébum chez l'homme et la femme avec dermite séborrhéique (37)

Ils ont remarqué également, que l'excrétion de sébum chez ces individus diminuée avec l'âge pour atteindre un niveau d'excrétion le plus bas chez les patients les plus vieux. Observation statistiquement significative chez les femmes.³⁷

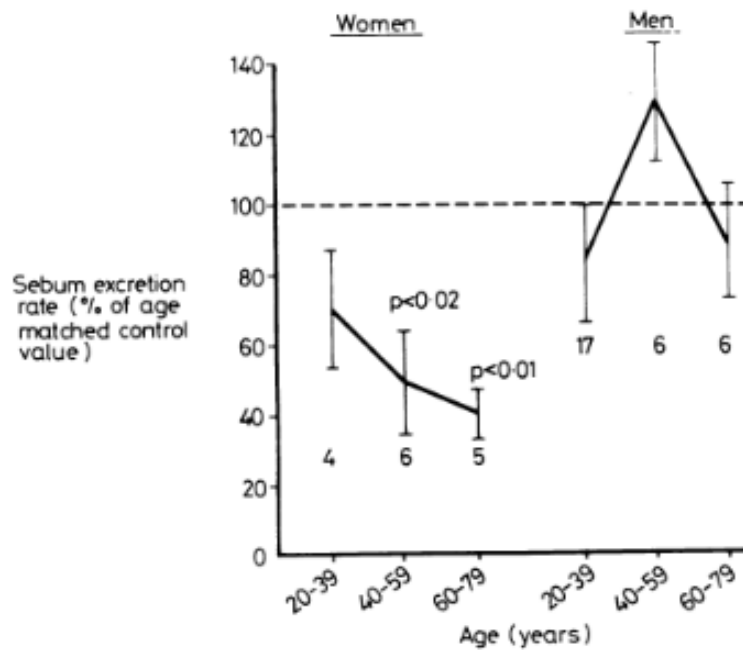


Figure 12: variation du niveau d'excrétion du sébum chez les patients avec dermite séborrhéique (37)

Enfin, ils ont constaté que le degré de sévérité de la dermatose n'était pas corrélé avec l'excrétion de sébum.³⁷

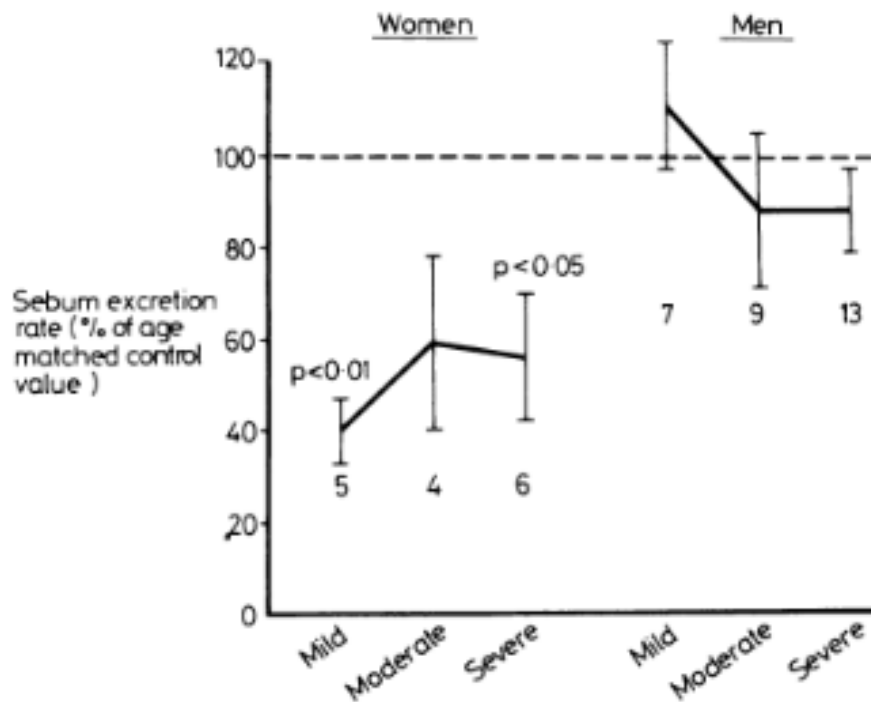


Figure 13: Niveau d'excrétion du sébum en fonction du degré de sévérité de la dermite séborrhéique (37)

Au regard de ces résultats, il est difficile de considérer la séborrhée comme la cause principale de la dermite séborrhéique.

I.4.2 Dermite séborrhéique et maladie de Parkinson

Quelques études ont montré un lien entre certaines pathologies et la survenue de dermite séborrhéique. Nous retrouvons parmi ces maladies, des atteintes cardiovasculaires, le syndrome de Down, les cancers des voies respiratoires et digestives, des troubles psychiatriques et autres troubles neurologiques d'origine idiopathique ou médicamenteuse.³⁶

Encore une fois, les études amenant à ces conclusions ne sont pas nombreuses et ne sont pas menées de la façon "scientifique". La seule pathologie ayant fait l'objet de plusieurs études pour démontrer sa corrélation avec la dermite séborrhéique est la maladie de Parkinson.

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative caractérisée par la perte progressive des neurones dopaminergiques de la voie nigro-striatale. Des lésions dégénératives sont également retrouvées dans d'autres noyaux sous-corticaux, non dopaminergiques et/ou dans le cortex. La prévalence de la maladie est de 0,1 à 4/1000 selon les études. Elle s'élève à 1,5 % au-delà de 60 ans.³⁸

Elle débute en général dans la sixième décennie, mais peut survenir à tout âge (10 % avant 40 ans).³⁸

Le concept de la peau comme miroir du parkinsonisme remonte au début du siècle dernier. Depuis lors, de nombreuses études ont prouvé l'existence d'un lien causal entre les perturbations neurologiques et les changements cutanés, principalement, au niveau des zones riches en glandes sébacées. La dermite séborrhéique toucherait 52 % à 59,5 % des patients atteints de la maladie de Parkinson.³⁹

Mais, une importante confusion est apparue dans les termes utilisés pour décrire ces changements cutanés apparaissant dans la maladie de Parkinson. Les termes "séborrhée" et "dermite séborrhéique" ont été alternativement utilisés par les auteurs et des raccourcis ont très vite été empruntés pour expliquer que l'augmentation de l'excrétion de sébum était synonyme de dermite séborrhéique.⁴⁰

Seborrhea ^a	Seborrheic dermatitis ^b
Pochi et al., 1962 (20)	Krestin, 1927 (27)
Burton & Shuster, 1970 (29)	Parish, 1970 (37)
Cotterill et al., 1971 (30)	Harville & Appenzeller, 1971 (38)
Burton et al., 1973a (31)	Binder & Jonelis, 1983 (17)
Burton et al., 1973b (32)	Binder & Jonelis, 1984 (18)
Kohn et al., 1973 (33)	Cowley et al., 1990 (39)
Shuster et al., 1973 (34)	O'Neill et al., 1994 (40)
Martignoni et al., 1997 (35)	
Fisher et al., 2001 (36)	

^a Papers in which only the term 'seborrhea' is employed, while no mention is made of 'seborrheic dermatitis'.

^b The opposite of^a, in that the the term 'seborrhea' is either absent or used as a synonym of seborrheic dermatitis.

Figure 14: Etudes faisant le lien entre l'état de la peau et la maladie de Parkinson (40)

Il faudra attendre l'année 1983 et l'étude menée par Burton et Pye pour clarifier la situation entre les deux termes. En étudiant la sécrétion sébacée du front chez 44 individus (29 hommes et 15 femmes) diagnostiqués souffrant de dermite séborrhéique, ils ont montré que la sécrétion de sébum n'était significativement pas augmentée chez ces sujets. Depuis cette étude, il est clairement établi que le terme « dermite séborrhéique » constitue un abus de langage.³⁷

Il serait plus approprié quand nous parlons de dermite séborrhéique de parler de dermite des zones sébacées.³⁷

Pour rejoindre les observations de Burton et Pye, notons que les traitement à base de L-DOPA réduisent la sécrétion sébacée et que la prévalence de patients souffrant de dermite séborrhéique et de parkinsonnisme est élevée.⁴⁰

Enfin, en comparant le niveau de dépendance à autrui des patients de plus de 65 ans avec le degré d'apparition de la dermite séborrhéique, Mastrolonardo a constaté que la dépendance dans plus d'une activité du quotidien était significativement corrélée avec la survenue de dermite séborrhéique. C'est ce qu'il se passe dans la maladie de Parkinson où les patients finissent par ne plus pouvoir se débrouiller seuls.

1.4.3 La dermite séborrhéique du patient immunodéprimé

La prévalence de dermite séborrhéique chez les individus porteurs de virus du SIDA (VIH) est élevée. Certaines études avancent une prévalence pouvant aller jusqu'à 83 %. Il est reconnu que la composition de leur sébum varie par rapport à un sujet sain.¹

En 1994, Smith et son équipe ont publié les résultats de leurs travaux au cours desquels, pendant 42 mois, ils ont observé lors de visites périodiques 912 individus

atteints du virus du SIDA de type 1. La dermite séborrhéique est la pathologie cutanée qui revient le plus souvent chez ces personnes. Elle s'aggrave avec l'évolution de l'infection par le VIH-1.⁴¹

En 1990, Girard compara la composition lipidique à la surface de la peau de sujets porteurs ou non du VIH avec ou sans dermite séborrhéique.⁴²

Dans chacun des quatre groupes (VIH + DS, VIH seul, DS seule, ni VIH + ni DS), la quantité de cholestérol et de cire était proche. En revanche, la quantité de triglycérides et de squalène était significativement augmentée chez les patients porteurs du VIH, qu'ils souffrent ou non de dermite séborrhéique par rapport aux sujets sains, qu'ils souffrent ou non de dermite séborrhéique. À l'inverse, la quantité d'acides gras libres était significativement plus faible chez les individus porteurs du VIH souffrant ou non de dermite séborrhéique par rapport aux individus sains avec ou sans dermite séborrhéique.⁴² Il conclut que les anomalies lipidiques de la surface cutanée observées chez les individus positifs pour le VIH ne sont pas associées au développement de la dermite séborrhéique mais sont associées à l'infection par le VIH elle-même.⁴²

I.5 Conclusion

La dermite séborrhéique survient sur les zones du corps riches en sébum. Le sébum constitue donc une condition nécessaire à l'apparition de la dermatose. Mais bien que la survenue de la dermite séborrhéique semble corrélée dans le temps et dans l'espace avec l'activité des glandes sébacées, il semble difficile suite aux observations faites chez les patients de plus de 65 ans, chez les patients immunodéprimés et chez les patients parkinsonniens d'affirmer que la séborrhée est la cause première de l'apparition de la dermatose.

De plus, un abus de langage mêlant dermite séborrhéique et séborrhée au cours des dernières décennies semble impliqué dans la naissance de cette "fausse" étiologie.

Dans ce cas, est-il possible de trouver la cause de la maladie dans la composition du sébum?

La composition du sébum d'un patient atteint du virus du SIDA est modifiée. Cette composition ne semble pas corrélée à l'apparition de la dermite séborrhéique, mais, une dernière étude a démontré que les taux plasmatiques d'acides gras poly-insaturés (acide dihomogamma-linolénique, acide arachidonique) chez les personnes souffrant de dermite séborrhéique porteuses ou non du VIH sont significativement plus faibles

que chez les sujets sains. Les taux plasmatiques de l'acide oléique (acide gras monoinsaturé à longue chaîne, 18:1cis-9) et des acides gras saturés (acides palmitiques (C16:0) et stéarique (C18:0)) est quant à lui augmenté. Ces données laissent à penser que les individus ayant une dermatite séborrhéique présentent des anomalies de la biosynthèse des acides gras poly-insaturés. Ces anomalies ne seraient pas dues à un défaut d'apport alimentaire ou à un défaut d'absorption des acides gras essentiels mais plutôt à une inhibition des désaturases hépatiques impliquées dans la bio-synthèse de ces acides gras.⁴³

Une carence en acides gras poly-insaturés chez l'animal, induit une hyperprolifération des kératinocytes. Ces acides gras sont indispensables au bon fonctionnement des cellules épidermiques. Leur présence dans la bicouche lipidique des membranes cellulaires est indispensable pour assurer la fluidité, la flexibilité, la perméabilité.⁴³

De plus, lorsque les membranes cellulaires sont formées en présence d'un excès d'acides gras saturés, ceux-ci tendent à être incorporés à la place des acides gras poly-insaturés conduisant à la formation de membranes cellulaires défectueuses.⁴³

Après la séborrhée, j'ai très souvent lu que la dermatite séborrhéique était liée à la présence d'une levure sur la peau: *Malassezia furfur*.

II. Les levures du genre ***Malassezia***

II.1 Introduction

L'implication des levures du genre *Malassezia* (M) et principalement de l'espèce *M. furfur* dans la dermatite séborrhéique ne semble faire aucun doute pour de nombreux interventionnistes. L'efficacité de certains traitements antifongiques locaux (tous décrits comme actifs *in vivo* contre cette espèce et cette espèce uniquement) dans l'amélioration des signes cliniques constitue pour eux, la preuve de cette implication. Cette étiologie est apparue après l'implication hypothétique de la séborrhée à cause de quelques controverses d'ordre technique, linguistique et scientifique qui ont cheminé pendant de longues décennies en ce qui concerne la taxonomie et le pouvoir pathogène de cette levure.

II.2 La flore cutanée

La peau représente un vaste écosystème bactérien. Elle est colonisée à sa surface par de nombreux germes inoffensifs ou pathogènes. Certains sont toujours présents, tandis que d'autres sont retrouvés de façon temporaire. On parle respectivement de la flore commensale ou permanente et de la flore transitoire.⁴⁴

II.2.1 La flore commensale

Parmi les germes de la flore commensale, les germes aérobies (qui ont besoin de dioxygène pour vivre) se situent dans la couche cornée et les germes anaérobies (qui subsistent sans dioxygène) sont dans les invaginations infundibulopilaires.⁴⁴

II.2.1.1 Les bactéries

II.2.1.1.1 Staphylocoques (S)

Les *staphylocoques*, germes aérobies, se séparent en deux groupes:

➤ Les staphylocoques à coagulase négative

S. epidermidis, *S. hominis*, *S. warneri*, *S. simulans*, *S. saprophyticus*, *S. capitis*, *S. xylosus*, *S. haemolyticus* et *S. cohnii*.

S. epidermidis est le principal germe aérobie de la flore cutanée. Il est présent chez plus de 50% des adultes.

La pathogénie de ces staphylocoques dans certaines situations est connue. Les infections sur prothèses, valves cardiaques artificielles et cathéter central ou encore les infections de l'appareil urinaire sont provoquées par ces bactéries.⁴⁴

➤ Les staphylocoques à coagulase positive

S. aureus doit être considéré comme appartenant à la flore cutanée transitoire même si son portage chronique au niveau nasal et périnéal chez 20% à 40% des individus doit être souligné. Sa pathogénicité reste néanmoins difficile à prouver.⁴⁴

II.2.1.1.2 Microcoques (M)

Sont observées sur la peau deux espèces de microcoques:

- *M. luteus*
- *M. varians*

M. luteus est parfois la cause de pneumopathies, d'arthrites septiques et de méningites.⁴⁴

II.2.1.1.3 Corynébactéries (C)

C. minutissimum, *C. xerosis*, *C. striatum* et *C. tenuis* sont des bactéries à Gram positif aéroanaérobies facultatives. Elles colonisent les régions des plis.

L'espèce principale est *C. minutissimum*. On la retrouve en masse dans les zones cutanées humides.

Une transpiration excessive ou une hygiène défectueuse perturbe l'équilibre de la flore et entraîne une augmentation des corynébactéries, responsables de l'érythrasma, de la trichomycose axillaire ou de la kératolyse plantaire ponctuée.

D'autres espèces de Corynébactéries comme *C. jeikum* et *C. urealyticum* sont des espèces lipophiles également retrouvées dans les plis surtout chez les immunodéprimés même si près de 10% des individus sains et un tiers des malades hospitalisés sont colonisés.⁴⁴

II.2.1.1.4 Propionibactéries (P)

Les propionibactéries sont des bactéries à Gram positif anaérobies. Chef de file des propionibactéries, *P. acnes* est le principal germe qui colonise les glandes sébacées et les follicules pileux. Le dos, le front et le cuir chevelu des adultes en portent systématiquement. Plus la sécrétion sébacée est élevée, plus sa densité sur la peau augmente. Cette bactérie a fait l'objet d'une réflexion quant à son implication dans la dermite séborrhéique.⁴⁵

II.2.1.2 Les levures

II.2.1.2.1 Les levures du genre *Candida* (C)

De nombreuses espèces du genre *Candida*, saprophytes des muqueuses, peuvent coloniser la peau, surtout quand elle est lésée ou qu'il existe une pathologie sous-jacente. Ainsi, *C. albicans*, espèce la plus rencontrée chez l'homme voit sa densité s'accroître chez le sujet diabétique, immunodéprimé ou souffrant de psoriasis ou de dermite atopique.⁴⁴

II.2.1.2.2 Les levures du genre *Malassezia* (voir II. ci-après)

II.2.2 La flore cutanée transitoire

Tous les germes issus de l'environnement ou des diverses muqueuses digestives, vaginales ou buccales peuvent se retrouver sur la peau. Il s'agit principalement de :

- Streptocoques α et β -hémolytiques
- *Staphylococcus aureus*
- Certains bacilles à Gram négatif

Ces germes sont pathogènes pour l'Homme et constituent la flore cutanée transitoire.⁴⁴

II.3 Les levures du genre *Malassezia*

Les levures du genre *Malassezia* font partie intégrante de la flore commensale. Elles sont lipophiles pour les espèces retrouvées chez l'être humain. Elles peuvent exister sous une forme levure (le plus souvent associée à la peau saine) et sous une forme de mycelium. La forme levure se développe dans l'infundibulum des follicules pilosébacés. Sous forme pseudofilamenteuse (pseudo-mycelium), leur développement se déroule dans la couche cornée de l'épiderme. On retrouve ce genre de levure sur 75% à 98% des adultes en bonne santé. Bien qu'elles appartiennent à la flore commensale, elles sont impliquées dans des maladies de la peau notamment, le pityriasis versicolor, la folliculite à *Malassezia*, l'exacerbation du psoriasis et de la dermite atopique.

II.3.1 Description

II.3.1.1 Reproduction

Les levures (champignons unicellulaire) du genre *Malassezia* se reproduisent de façon asexuée, par bourgeonnement monopolaire. Les cellules mères et filles sont dans un premier temps liées mais séparées par un septum. Lors du bourgeonnement, les cellules filles se séparent de la cellule mère par fission laissant un bourrelet cicatriciel par lequel les nouvelles cellules filles finissent par émerger.⁴⁶

II.3.1.2 Structure

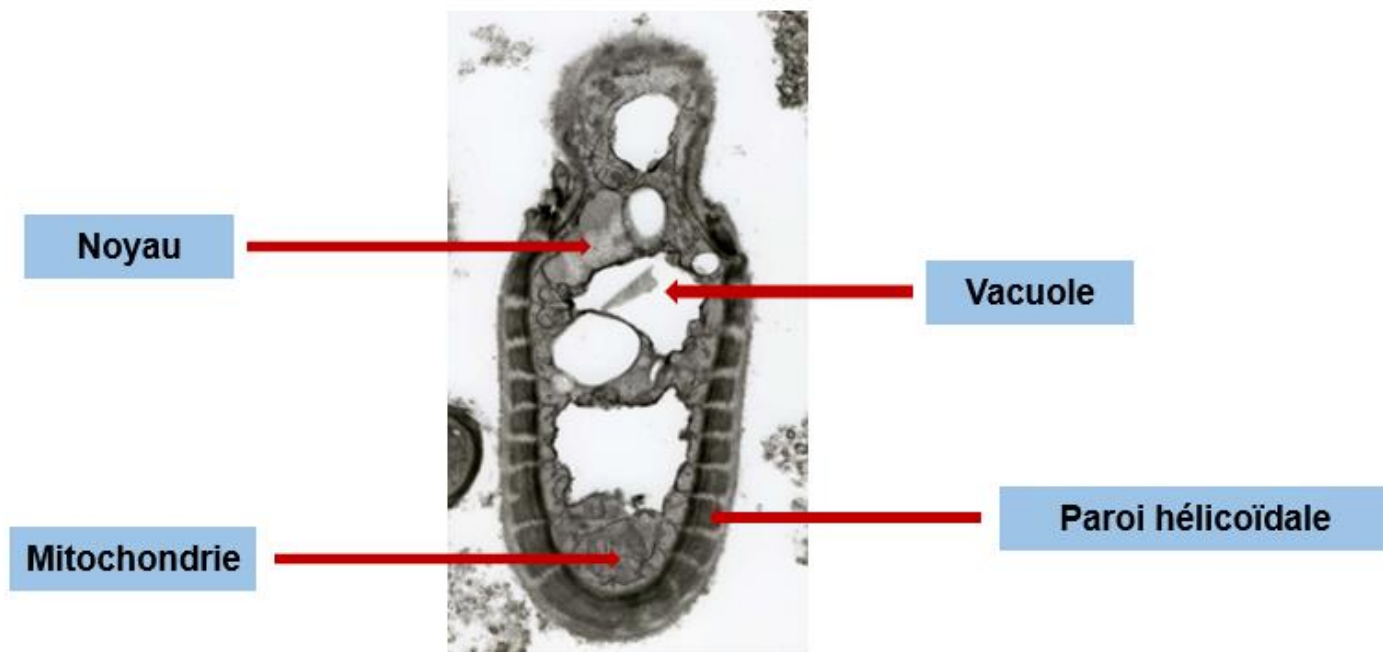


Figure 15: Levure du genre *Malassezia*

Leur paroi de structure hélicoïdale est mal caractérisée (Figure 15 et 16). Très épaisse par rapport à la paroi d'autres levures (environ 0,12 μm) elle représente jusqu'à 37% du volume de la levure. Elle contient 70% de sucres, 10% de protéines et 20% de lipides, un peu de soufre et un peu d'azote.

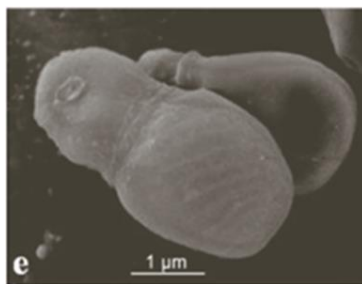


Figure 16: *M. pachydermatis*. Structure hélicoïdale de la paroi (43)

La composition lipidique de la paroi varie en fonction de la source de lipides du milieu de croissance. Une couche lamellaire entoure la paroi. Elle jouerait un rôle dans l'adhérence de la levure à la peau humaine. La membrane cytoplasmique adhère étroitement à la couche interne de la paroi. Le nombre et la forme des mitochondries à l'intérieur de chaque levure peut varier. Le noyau est bien délimité. Les vacuoles du cytoplasme dont la taille varie avec l'âge de la levure contiennent des lipides (Figure 15).⁴⁶

II.3.2 Taxonomie des levures du genre *Malassezia*

La taxonomie du genre *Malassezia* a fait l'objet de nombreuses controverses depuis la première description de *M. furfur* comme espèce représentative du genre. Ce problème a été résolu par la découverte des milieux de culture adéquats et le développement des techniques d'identification phénotypique et moléculaire.

II.3.2.1 Histoire

Louis-Charles Malassez est le premier, en 1874, à proposer un lien entre pellicules et champignon. Plusieurs années auparavant, en 1846, Eischstedt identifie une levure du genre *Malassezia*.¹ Il faudra néanmoins, attendre 1927 et Panja pour que, la première levure de ce genre soit isolée.⁴⁷ Ces longues décennies avant le premier isolement de levure s'explique par l'utilisation de milieux de culture inadaptés, l'ajout d'une substance grasse dans le milieu de culture étant une condition indispensable pour la bonne croissance et la stabilisation de ces levures.

Un autre obstacle à la taxonomie de ces levures a été leur aspect morphologique. Il est aujourd'hui admis que les levures du genre *Malassezia* peuvent être observées sous deux formes distinctes, on parle de dimorphisme. Une forme "levure" ou "blastopore" et une forme "pseudo-mycélium ou mycélium" difficilement visible en culture. Dans certaines conditions (humidité, application d'huile, immunodépression) ces levures peuvent devenir pathogènes. Elles sont alors sous forme mycélienne et sporulée.⁴⁴

Au début du XXème siècle, ces deux formes étaient considérées non pas comme appartenant à un seul et unique genre de levure mais bel et bien comme deux genres de levures différents; Le genre *Malassezia* (M) correspondant à la forme mycélium et le genre *Pityrosporum* (P) correspondant à la forme levure.

C'est ainsi qu'en 1970, trois espèces de ces levures sont reconnues:

- *P. ovale* de forme ovale
- *P. orbiculaire* de forme sphérique
- *P. pachydermatis*

P. ovale et *P. orbiculaire* ont été isolées en 1889 par Baillon sur des lésions de pityriasis versicolor du tronc d'une finlandaise de 15 ans.⁴⁷

P. pachydermatis a été retrouvée pour la première fois en Inde, en 1925, par Weidman, sur la peau d'un rhinocéros.

En 1977 *P. ovale* et *P. orbiculaire* sont considérées comme une espèce unique: *M.furfur*.

Cunningham et al. divisent *M. furfur* en trois sérotypes différents, A, B et C, chacun d'entre eux ayant des antigènes de surface distincts.⁴⁶

En 1990, Simmons et Guého isolent une autre espèce de levure sur le conduit auditif d'un homme sain de 33 ans: *M. sympodialis*.⁴⁷ Cette dernière a été identifiée comme étant le sérotype A de *M. furfur*.

En 1996, Guillot, Guého et Midgley publient une taxonomie regroupant sept espèces de levures du genre *Malassezia*:

- *M. pachydermatis*
- *M. furfur*
- *M. sympodialis*
- *M.globosa* isolée sur des lésions de pityriasis versicolor. Elle est aujourd'hui identifiée comme étant le sérotype B de *M. furfur*
- *M. restricta* rencontrée sur une peau humaine saine. Elle est reconnue comme étant le sérotype C de *M.furfur*
- *M. slooffiae* retrouvée sur l'oreille d'un cochon⁴⁷
- *M. obtusa* isolée sur de l'aine humaine non lésée⁴⁷

À la fin des années 90 le chaos règne toujours autour de cette taxonomie malgré les évolutions de l'identification moléculaire. De nombreux auteurs la remettent en cause. Ainsi, *M. sympodialis*, *M. globosa* et *M. restricta* sont encore décrites par les noms "synonymes" sérotypiques de *M. furfur* dans les revues générales.

Les évolutions de la biologie moléculaire ont ces dernières années permis de mettre en lumière d'autres espèces du genre *Malassezia* en contournant les milieux de culture:

- *M. Dermatis* en 2002 isolée par Sugita, Takashima, Nishikawa et Shinoda sur des lésions cutanées de dermite atopique d'un patient japonais⁴⁷
- *M. Japonica* en 2003 par Sugita, Takashima, Kodama, Tsuboi et Nishikawa sur la peau non lésée d'une japonaise⁴⁷
- *M. Nana* en 2003 au Japon par Hirai, Kano, Makimura, Yamaguchi et Hasegawa sur la peau d'un chat souffrant d'une otite externe⁴⁷
- *M. Yamatoensis* en 2004 au Japon par Sugita, Tajima, Takashima, Amaya, Saito, Tsuboi et Nishikawa sur des lésions de dermite séborrhéique nasales⁴⁷

➤ Les 13 espèces lipides-dépendantes:

M. Globosa - *M. Restricta* - *M. Furfur* - *M. Obtusa* - *M. Sloofiae* - *M. Sympodialis* - *M. Japonica* - *M. Nana* - *M. Dermite* - *M. Yamatoensis* - *M. Caprae* - *M. Cuniculi* - *M. Equina*

➤ L'espèce non lipides-dépendante:

M. Pachydermatis est observée en abondance sur la peau des animaux, elle est parfois isolée sur le corps humain. Dans ce dernier cas, elle doit être considérée comme appartenant à la flore transitoire.

II.3.2.2 Mise en évidence des levures du genre *Malassezia*

Les études du genre *Malassezia* ont été fastidieuses car ces levures nécessitent un milieu de culture spécifique afin d'assurer leur croissance et leur survie.

II.3.2.2.1 Les prélèvements

Il est important de prélever avec un scalpel mousse, un minimum de 30 squames, poils ou duvets au dessus d'une boîte de petri.

L'utilisation de cellophane adhésive transparente (scotch-test) est possible mais elle n'a pas d'intérêt diagnostique proprement dit.⁴⁸

II.3.2.2.2 La fluorescence sous rayonnement UV

L'observation des lésions cutanées avec la lampe de Wood permet de révéler la présence de substances spontanément fluorescentes sous un rayonnement UV d'une fréquence donnée dans les tissus colonisés. Dans la dermite séborrhéique et le pityriasis versicolor, on observe une fluorescence en plaque jaune verdâtre.⁴⁸

II.3.2.2.3 Examen direct

L'examen direct se pratique sur les squames, les poils ou les duvets sans fixation ni coloration spécifique. Il sera néanmoins facilité par l'utilisation d'éclaircissants comme le lactophénol d'Amann. La coloration selon la technique de Hotchkiss-Macmanus accroît la sensibilité de cet examen.⁴⁸

Un diagnostic de pityriasis versicolor montrera des cellules bourgeonnantes, sphéroïdes, en amas (grappes de raisins) et des éléments pseudo-mycéliens tubuleux.

Un diagnostic de dermite séborrhéique montrera quant à lui des cellules bourgeonnantes sans pseudo-mycélium.⁴⁸

II.3.2.2.4 Mise en culture

En pratique, la mise en culture n'est pas indispensable pour poser un diagnostic de dermite séborrhéique ou de pityriasis versicolor. Elle est utile pour identifier les espèces incriminées dans l'apparition des symptômes.

II.3.2.2.4.1 La gélose de Sabouraud + huile d'olive

Le milieu de Sabouraud constitue un milieu classique pour la culture, l'isolement et l'identification des levures et des moisissures saprophytes ou pathogènes. Il est supplémenté d'une substance riche en lipide, l'huile d'olive, pour permettre la croissance des levures du genre *Malassezia*.

Composition:

- 10 grammes de peptone bactériologique, source d'azote pour la croissance
- 20 grammes à 35 grammes de glucose, source énergétique
- 10 ml d'huile d'olive vierge
- 0,5 g de chloramphenicol
- 0,5 g de cycloheximide
- 1 litre d'eau déminéralisée
- 12 - 15 grammes d'Agar agar, agent gélifiant obtenu à partir d'algues rouges

Son pH à 25°C est de 5,7 +/- 0,2

Chauffer pour dissoudre la gélose. Stériliser par autoclavage à 120 °C pendant 15 minutes et aliquoter selon les besoins.

En l'absence d'huile d'olive, la culture sur milieu de Sabouraud ne permet d'obtenir que l'espèce *M. Pachydermatis*.⁴⁷

II.3.2.2.4.2 Le milieu de Dixon modifié

Le milieu de Dixon (Figure 17) favorise la croissance de ces levures et leur confère des caractères pathognomoniques, morphologiques et physiologiques pouvant faciliter leur identification.

Composition:

- 36 g d'extrait de malt
- 10 g de peptone bactériologique
- 20 g de bile de bœuf desséchée
- 10 ml de Tween 40
- 2 ml de glycerol
- 2 g d'acide oléique
- 0,5 g de chloramphenicol
- 0,5 g de cycloheximide
- 1 litre d'eau déminéralisée
- 12-15 g d'Agar agar

Le pH est ajusté à 6,0. Dissoudre la gélose par chauffage et stériliser à l'autoclave à 115 °C pendant 15 minutes.⁴⁷

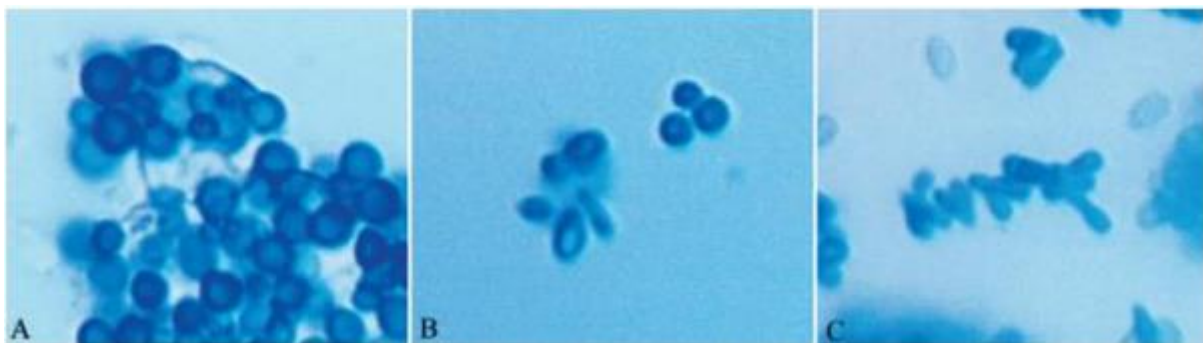


Figure 17: Levures *Malassezia* cultivées dans le milieu de Dixon. A = *M. globosa*, B= *M. restricta*, C= *M. furfur* (49)

II.3.2.2.4.3 Le milieu de Leeming et Notman modifié

Ce milieu (Figure 18) est principalement utilisé pour le maintien de ces levures. Il est souvent utilisé dans l'étude de la sensibilité des souches de *Malassezia* aux antifongiques.

Composition:

- 10 g de peptone bactériologique
- 0,1 g d'extrait de levure
- 5 g de glucose
- 8 g de bile de bœuf desséchée
- 1 ml de glycerol
- 0,5 g de mono stéarate de glycerol
- 0,5 g de Tween 60
- 10 ml de lait entier grasse de boeuf
- 0,5 g de chloramphenicol
- 0,5 g de cycloheximide
- 1 litre d'eau déminéralisée
- 12-15 g d'Agar agar

Le pH est ajusté à 6,0. Stériliser par autoclavage à 110 ° C pendant 15 minutes.

La croissance sur un milieu de Leeming et Notman est beaucoup plus rapide que sur un milieu de Dixon modifié.⁴⁷

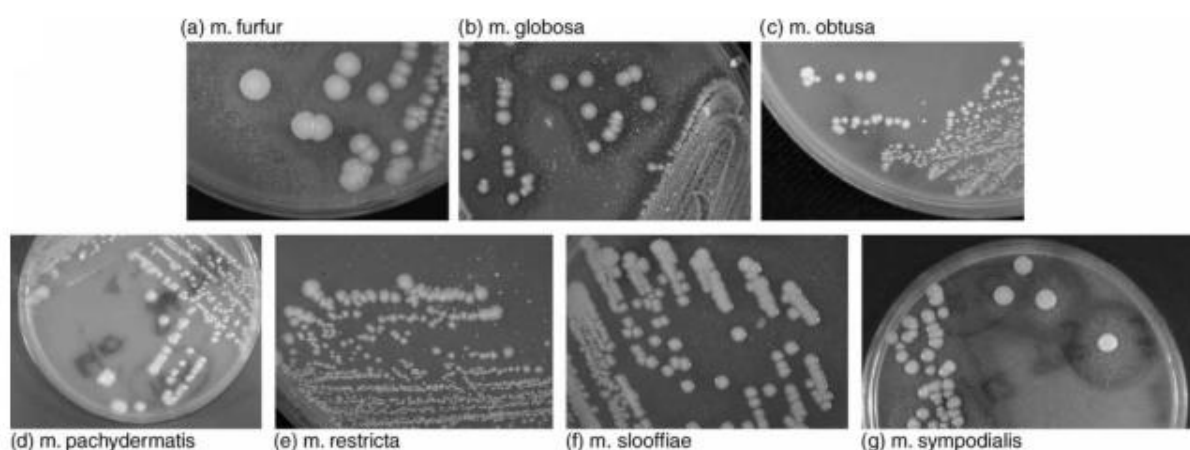


Figure 18: Aspect des colonies de levures du genre *Malassezia* après croissance dans le milieu de Leeming et Notman à 34°C pendant 7 jours

II.3.2.2.5 Protocole d'identification des levures du genre *Malassezia*

Seule *M. pachydermatis* peut croître sur une gélose de Sabouraud classique, c'est à dire, non supplémentée en lipides. Dans une **première étape** on incube donc l'échantillon de levures sur une gélose de Sabouraud classique à 37 °C pendant 6 jours. Si aucune croissance n'est observée, on passe sur un des trois milieux de culture précédemment décrit.⁵⁰

La **deuxième étape** consistera à rechercher la présence de *M. restricta* dans le milieu. Elle est la seule levure du genre à ne pas posséder de catalase (enzyme capable de catalyser la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et dioxygène). Pour cela, on met en contact un prélèvement de levures avec une goutte d'eau oxygénée à 10 volumes. Une effervescence signera la présence d'une catalase dans le milieu et donc l'absence *M. restricta*.⁵⁰

La **troisième étape** permet de repérer la présence de *M. furfur*. Elle est la seule espèce du genre capable de se multiplier sur un milieu où seule la source lipidique est le crémophor EL (huile de ricin). L'incubation dure 10 jours à 37 °C.⁵⁰

La **quatrième étape** est le test à l'esculinase. En mettant l'échantillon sur une gélose à l'esculine, la gélose devient noire. Cette couleur est due à l'esculétine (produit de la dégradation de l'esculine par l'esculinase) qui réagit avec les ions fer III du milieu de culture. Les levures *M. obtusa* et *M. sympodialis* possède une esculinase. *M. globosa* et *M. slooffiae* en sont dépourvues.⁵⁰

La **dernière étape** consiste en une croissance des levures sur un milieu de Dixon modifié à 38°C. *M. globosa* et *M. obtusa* ne peuvent pas s'y développer.

II.3.2.2.6 Identification moléculaire

II.3.2.2.6.1 PCR et RT-PCR

La PCR (réaction en chaîne par polymérase) (Figure 19) et la RT-PCR (réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse) sont des méthodes de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*, qui permettent de synthétiser des centaines de milliers de séquences d'ADN identiques à partir d'une séquence matrice initiale. L'amplification est obtenue suite à la répétition de 30 à 40 cycles de duplication du fragment de départ.⁵¹

Dans l'ordre se produisent:

- Une séparation du fragment d'ADN de départ en 2 brins.
- Une hybridation d'amorces spécifiques. Une amorce est une séquence monobrin oligonucléotidique strictement complémentaire des extrémités du fragment de départ.
- La synthèse d'un brin complémentaire au regard de chacun des brins du fragment de départ.⁵¹

La PCR en temps réel ou PCR quantitative est une application de la PCR qui permet de suivre en continu le processus d'amplification PCR en détectant la fluorescence émise par les produits de PCR néo formés.

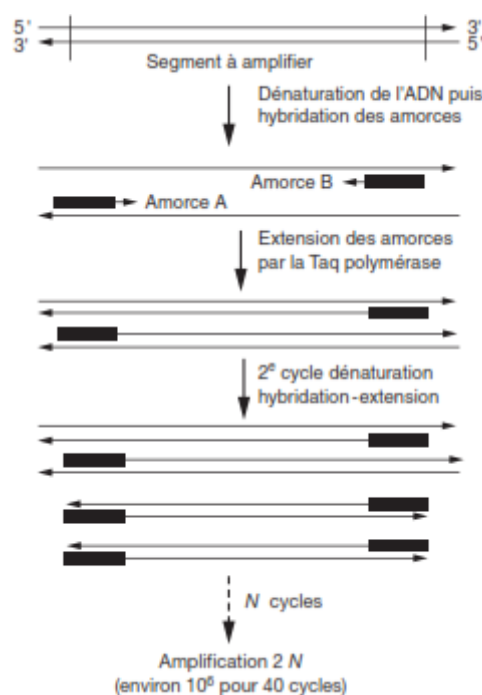


Figure 19: Réaction de polymérisation en chaîne (51)

II.3.2.2.6.2 PCR-RFLP

Les molécules d'ADN génomiques peuvent être coupées en des endroits bien précis, sur des séquences spécifiques de quelques paires de bases, par des enzymes. Ces enzymes dites "de restriction" assurent le séquençage (le découpage) des brins d'ADN partout où elles détectent une séquence de nucléotides spécifiques. Il s'agit du polymorphisme de longueur des fragments de restriction ou RFLP (Figure 20).⁵¹

Les fragments de longueurs différentes seront alors séparés par électrophorèse.⁵¹

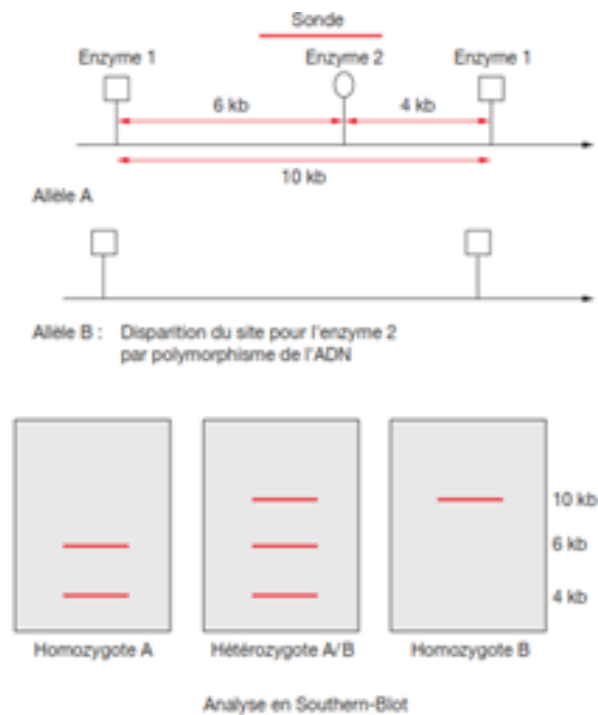


Figure 20: Principe de RFLP (51)

II.3.2.2.6.3 PCR-SSCP

Le polymorphisme de conformation des simples brins ou SSCP est une technique de biologie moléculaire visant à séparer différents allèles d'un même gène (allozyme) en misant sur la différence de migration dans un gel non dénaturant de leurs différentes conformations.⁵¹

II.3.2.2.6.4 RAPD

L'amplification aléatoire d'ADN polymorphe ou RAPD est une réaction de PCR dans laquelle les segments d'ADN amplifiés ne sont pas choisis par l'expérimentateur, mais amplifiés "au hasard".⁵¹

II.3.3 Les dermatoses impliquant les levures *Malassezia*

II.3.3.1 Le pityriasis versicolor

Le pityriasis versicolor est une épidermomycose fréquente, cosmopolite, bénigne. Cette pathologie est récidivante à cause de nombreux facteurs prédisposant tels que la génétique, les hormones, la sécrétion sudorale, les lipides cutanés et/ou topiques.⁵²



Figure 21: Aspect clinique du pityriasis versicolor (52)

En clinique on observe des macules arrondies (Figure 21), à limites nettes, de 2 à 50 mm de diamètre, de couleur uniforme. La desquamation peut n'apparaître qu'au grattage. La forme achromiante est très visible après bronzage. Le prurit est rare.

Des formes en gouttes, en confettis, sont visibles. Le haut du thorax, les épaules, les bras et le cou sont les plus souvent atteints. Les grands plis (inguinopubiens, cubitiaux, poplités) et le cuir chevelu ne sont pas épargnés. L'usage de la lumière de Wood permet de confirmer le diagnostic.

Pour cette pathologie, quasiment la totalité des levures du genre *Malassezia* sont visibles en microscopie directe des squames dans le noir chlorazole sous leur forme de pseudomycélium (filaments courts et/ou longs) (Figure 22), c'est à dire la forme pathogène.⁵³



Figure 22: Microscopie direct des squames de pityriasis versicolor dans le noir chlorazole

En présence d'acide oléique, elles synthétisent de l'acide azélaïque, inhibiteur compétitif de la tyrosinase. Il serait responsable des troubles de la pigmentation dans le pityriasis versicolor.

En revanche, aucune étude ne montre une corrélation entre forme pathogène de ces levures et signes cliniques dans la dermite séborrhéique.

II.3.3.2 La folliculite à *Malassezia*

La folliculite à *Malassezia* apparaît le plus souvent sur le tronc sous forme de pustules sur base érythémateuse parfois associés à des papules. Elle est très prurigineuse et évolue par poussées/rémissions. L'examen direct et l'histologie montrent des follicules pilosébacés remplis de levures du genre *Malassezia*. On pourrait voir cette pathologie comme une complication de la dermite séborrhéique.⁵²

II.3.4 Les levures *Malassezia* dans la dermite séborrhéique

II.3.4.1 Répartition des levures *Malassezia* sur la peau saine

II.3.4.1.1 Corrélation spatiale avec les glandes sébacées

Avant la fin des années 90 et l'élaboration d'un milieu de culture adapté aux levures du genre *Malassezia*, il était difficile, voire impossible, de quantifier le nombre de ces levures sur la peau tant les techniques d'échantillonnage et les milieux de culture utilisés étaient limités. En attestent les études menées par Mackee et Lewis en 1938⁵⁴, par Spoor, Traub et Bell en 1954⁵⁵ et par Templeton en 1926⁵⁶.

En 1987, Leeming et Notman élaborent un milieu de culture permettant l'isolement et la conservation de *Malassezia furfur*.⁵⁷ Les études postérieures à cette date, réalisées en utilisant ce milieu de culture, sur des sujets issus de populations variées

et de catégories d'âge différentes montrent toutes une densité plus élevée de *Malassezia furfur* sur les zones cutanées riches en sébum, principalement, le visage/cuir chevelu, la poitrine et le dos. Elle n'est donc pas distribuée de manière uniforme sur la peau.⁵⁸ Ceci peut être élargi aux autres espèces de levure de ce genre dans la mesure où ces levures sont lipides-dépendantes. Elles sont donc majoritaires sur les zones cutanées où l'activité des glandes sébacées est la plus importante.

On observe à nouveau une corrélation spatiale, cette fois-ci entre la répartition cutanée des levures du genre *Malassezia* et la localisation des signes cliniques de la dermatite séborrhéique.

II.3.4.1.2 Corrélation temporelle avec les glandes sébacées

Contrairement au pityriasis versicolor et à la folliculite à *Malassezia* où la densité des levures et leur forme pathogène sont impliquées, ceci semble moins évident dans la dermatite séborrhéique.

Gupta et Kohil ont tenté de montrer, en 2004, que la densité de levures du genre *Malassezia* à la surface de l'épiderme varie en fonction de l'activité des glandes sébacées.

Pour cela, ils ont étudié 245 individus ne souffrant d'aucune dermatose qu'ils ont regroupé en 6 groupes d'âges différents.⁵⁹

Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV	Groupe V	Groupe VI
0-3 ans	4-14 ans	15-25 ans	26-40 ans	41-60 ans	61 ans et +

Ils ont constaté que les taux de levures les plus faibles étaient retrouvés sur la peau des individus âgés de moins de 15 ans (différence significative avec les autres groupes). Ces données semblent logiques dans la mesure où l'activité des glandes sébacées est faibles dans les quinze premières années de vie.

En revanche, aucune différence significative n'est observée quant à la quantité de levures rencontrée dans les groupe III, IV, V et VI alors qu'on pourrait s'attendre à une diminution de cette quantité, l'activité des glandes sébacée décroissant avec l'âge.⁵⁹

À l'inverse, une étude publiée en 1988 par Bergbrant et Faergemann a démontré, en mesurant par immunofluorescence indirecte la quantité d'IgG spécifiques du genre *Malassezia*, que plus le patient est âgé, plus la densité des levures sur la peau diminue de manière significative. La concentration d'IgG spécifiques de *Malassezia* la plus élevée étant retrouvée chez les individus âgés de 29 ans à 31 ans. La concentration

d'IgG spécifiques de *Malassezia* la plus basse a été retrouvée chez les individus les plus âgés.⁶⁰

II.3.4.1.3 Des variations géographiques

Le climat peut influencer sur le taux de levures du genre *Malassezia* retrouvées sur la peau d'un individu. La chaleur et l'humidité notamment. Ashbee en 2006, montre qu'en Espagne 70 % des individus en bonne santé portent les levures du genre *Malassezia* sur le haut du tronc, alors qu'au Japon, au Royaume-Unis et au Canada, leur densité est majoritaire sur le cuir chevelu.⁶¹

II.3.4.2 Les espèces impliquées dans la dermatite séborrhéique

II.3.4.2.1 *Malassezia furfur*

M. furfur est visible *in vitro* sous sa forme "levure" ovale ou ronde et sous sa forme "pseudomycélium". Sa taille est variable. Sa capacité à survivre sous des températures élevées explique sans doute pourquoi on la retrouve majoritairement sur les lésions observées sur des individus atteints de pityriasis versicolor dans des régions au climat chaud.⁴⁷ Son implication dans cette dermatose est d'ailleurs acquise.

Cette espèce de levure est-elle vraiment impliquée dans la dermatite séborrhéique? Est-elle la seule espèce du genre à être impliquée dans cette dermatose?

M. furfur est la première espèce du genre à avoir été identifiée chez l'Homme. C'est sans doute pourquoi, la quasi-totalité des études cherchant à montrer l'efficacité d'un médicament dans le traitement de la dermatite séborrhéique l'utilisent comme cible privilégiée.⁶² Les laboratoires de dermo-cosmétique mettent en avant l'efficacité de leurs produits contre *M. furfur* et *M. furfur* seulement. Dans la monographie Vidal des antifongiques indiqués dans la dermatite séborrhéique (le kétoconazole 2% sous toutes ses formes galéniques par exemple), seule *Malassezia furfur* (ou *P. ovale* ou *P. orbiculaire*) est inscrite comme cible de choix du traitement.⁶³

Dans les revues générales, les études ne sont jamais faites contre une autre espèce du genre. Prenons pour exemple Ortonne et al. qui corrèlent dans leur étude en 1992 l'amélioration de l'érythème, du prurit et de la desquamation avec une diminution de la densité des levures *M. furfur* sur les lésions cutanées.⁶⁴

II.3.4.2.2 Les autres levures *Malassezia* dans la dermite séborrhéique

En 2004, Gupta et Kohli, en utilisant le milieu de Leeming et Notman, ont remarqué que la levure *M. sympodialis* était la plus rencontrée sur la peau saine des individus âgés de plus de 15 ans, *M. globosa* arrivant en deuxième position.⁵⁹

Plusieurs études réalisées ces dernières années, dans des régions variées du globe, avec des milieux de culture différents et des techniques d'identification différentes montrent que *M. furfur* n'est pas la principale levure retrouvée sur les lésions de dermite séborrhéique. *M. globosa* et *M. restricta* sont les deux espèces les plus retrouvées sur les lésions. *M. sympodialis* arriverait en troisième position et *M. furfur* après.

Année	Pays	Culture	Identification	Peau lésée	Peau saine	référence
1999	Espagne	Dixon	Guillot	<i>M. restricta</i>	<i>M. sympodialis</i>	65
				<i>M. globosa</i>		
				<i>M. sympodialis</i>		
2000	Japon	Dixon	Guillot	<i>M. globosa</i>	<i>M. globosa</i>	66
				<i>M. furfur</i>		
2001	Canada	L & N	Guillot	<i>M. globosa</i>		65
2001	Corée	L & N	Guillot	<i>M. restricta</i>		67
				<i>M. globosa</i>		
				<i>M. furfur</i>		
2004	Suède	L & N	Guillot	<i>M. sympodialis</i>	<i>M. sympodialis</i>	50
2002	USA		AFLP	<i>M. restricta</i>		65
				<i>M. globosa</i>		
				<i>M. sympodialis</i>		
2005	Grèce	Dixon	PCR-SSCP	<i>M. globosa</i>		68
				<i>M. restricta</i>		
				<i>M. sympodialis</i>		
				<i>M. furfur</i>		
2007	Japon		PCR	<i>M. restricta</i>		69
				<i>M. globosa</i>		
2009	Bosnie	Sabouraud		<i>M. restricta</i>		65
				<i>M. globosa</i>		
				<i>M. sympodialis</i>		
				<i>M. furfur</i>		
2010	Corée		PCR-RFLP	<i>M. restricta</i>		70
				<i>M. globosa</i>		
				<i>M. sympodialis</i>		
				<i>M. furfur</i>		
2011	Corée		PCR-RFLP	<i>M. restricta</i>	<i>M. globosa</i>	71
				<i>M. globosa</i>	<i>M. restricta</i>	
				<i>M. furfur</i>		
				<i>M. sympodialis</i>		
2013	Iran	Dixon	Guillot	<i>M. globosa</i>		72
				<i>M. pachydermatis</i>		
				<i>M. furfur</i>		
				<i>M. restricta</i>		

II.3.4.3 Densité de levures et dermite séborrhéique

Plusieurs études ont mis en évidence l'absence de corrélation entre la survenue de dermite séborrhéique et la densité de levures du genre *Malassezia* sur la peau.

Bergbrant et Faergemann en 1989 n'ont observé aucune différences significatives entre la densité de *P. ovale* ou *M. furfur* sur des échantillons de peau lésée et la densité de ces mêmes levures sur des échantillons de peau témoin.⁷³

La prévalence de dermite séborrhéique chez les individus porteurs du virus du SIDA est très importante. Une augmentation significative du nombre de levures du genre *Malassezia* a été observée chez les patients positifs pour le VIH souffrant de dermite séborrhéique par rapport à des patients sains.⁷⁴

Mais, l'étude fait **le même constat** chez les patients positifs pour le VIH ne souffrant pas de dermite séborrhéique par rapport aux patients sains.⁷⁴

Une autre étude a même constaté une diminution du nombre de levures du genre *Malassezia* sur la peau lésée d'individus positifs pour le VIH souffrant de dermite séborrhéique par rapport à des individus positifs pour le VIH ne souffrant pas de dermite séborrhéique.⁷⁵

La maladie de Parkinson et la dermite séborrhéique sont deux pathologies souvent liées dans la littérature. Sûr de ce constat, Arsic Arsenijevic et al. ont évalué la densité de levures du genre *Malassezia* sur la peau lésée et la peau saine de patients souffrant des deux maladies. La densité de levures était significativement plus élevée sur la peau lésée ou non des patients souffrant de dermite séborrhéique qu'ils soient ou non atteints de la maladie de Parkinson.³⁹

La densité de levures de ce genre n'augmente pas à la surface de la peau chez les individus parkinsonniens. Celle-ci est augmentée à la fois sur la peau lésée et sur la peau saine des sujets atteints de dermite séborrhéique.

Sur le graphique ci-dessous (Figure 23) nous constatons que plus la maladie est sévère, plus les lésions sont faiblement colonisées par des levures du genre *Malassezia*.⁶⁵

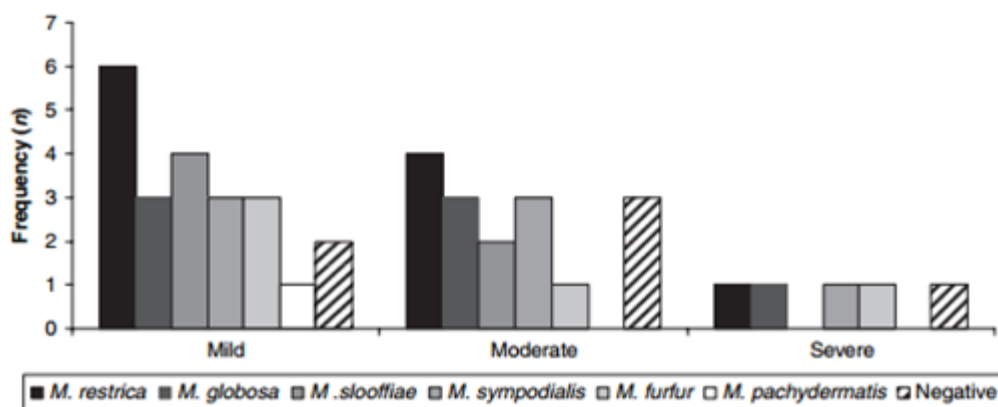


Figure 23: Distribution des levures *Malassezia* sur le cuir chevelu en fonction de la sévérité de la dermite séborrhéique (65)

Pour conclure, l'activité des glandes sébacées diminue avec l'âge. Parallèlement à celle-ci, la densité des levures du genre *Malassezia* sur les zones sébacées diminue ou reste stable selon les études. *M. Furfur* n'est pas la levure du genre la plus retrouvée sur les lésions de dermite séborrhéique. La survenue de dermite séborrhéique et son aggravation n'est pas corrélée à la densité de levures présente sur la peau.

Malgré toutes ces données, de nombreux traitements fongicides et fongistatiques sont efficaces dans la prise en charge de la dermite séborrhéique.

II.4 Antifongiques utilisés dans la dermite séborrhéique

II.4.1 Réalisation d'un essai clinique

Un essai clinique, ou étude clinique, devra respecter plusieurs critères pour être de bonne qualité.

II.4.1.1 Etude prospective

Il s'agit de définir avant le début de l'essai:

- La population qui sera étudiée avec les critères d'inclusion et d'exclusion
- Les différents paramètres qui seront étudiés
- Les critères de sortie d'essai

II.4.1.2 Etude rétrospective

Une étude rétrospective s'intéresse aux liens pouvant exister entre un état de santé présent et un événement antérieur. Elle repose sur l'exploitation de documents dont la fiabilité ne peut être garantie et expose à des biais de sélection. **On préférera donc une étude prospective.**

II.4.1.3 Etude contrôlée

Un groupe contrôle est **indispensable** pour valider l'efficacité d'une procédure. Ce groupe est composé soit de volontaires recevant un traitement inactif, soit de volontaires recevant un traitement de référence. Les deux groupes comparés doivent être similaires sur des critères de base tels que l'âge, la sévérité de la maladie....

II.4.1.4 Etude randomisée

La randomisation consiste à répartir aléatoirement des individus dans le groupe contrôle et dans le groupe recevant le traitement étudié. Sans randomisation on induit des biais de sélection.

II.4.1.5 Etude en simple aveugle ou en double aveugle

Le sujet et/ou l'expérimentateur évoluent sans savoir qui utilise quoi (placebo ou médicament étudié). Ainsi, on évite les biais d'interprétation. C'est le contraire pour une étude dite « ouverte », dans laquelle tout le monde sait.

II.4.1.6 Conclusion

La pertinence d'une étude clinique va en croissant de:

- La présentation de cas
- La série de cas
- L'étude cas-témoins (rétrospective entre deux groupes)
- L'étude de cohortes
- L'essai contrôlé, randomisé en double aveugle
- La méta-analyse (analyse d'un ensemble d'études comparables au moyen d'outils statistiques adaptés)

II.4.2 Le choix de la forme galénique

La dermatite séborrhéique étant une dermatose chronique, il est indispensable d'adapter les formes galéniques appliquées sur la peau à l'état des lésions.

II.4.2.1 Les pommades

Les pommades sont des préparations de consistance molle, onctueuse et épaisse, d'aspect homogène, destinées à être appliquées sur la peau ou sur certaines muqueuses, en vue d'une action locale ou parfois générale après pénétration percutanée. Elles sont composées d'un excipient monophasé dans lequel peuvent être dispersés des liquides ou des solides.⁷⁶

On distingue trois types de pommades :

- Les pommades hydrophobes n'absorbant pas d'eau ou une très petite quantité d'eau. Les excipients fréquemment rencontrés sont des hydrocarbures (vaseline...), des huiles végétales (huile d'amande douce...), des cires.
- Les pommades capables d'absorber une quantité appréciable d'eau associant un excipient hydrophobe avec un émulsifiant (alcool gras, lanoline). On parle d'émulsion huile dans eau.
- Les pommades hydrophiles. Leur excipient est miscible à l'eau. Elles sont habituellement constituées de mélanges de macrogols liquides et solides.⁷⁶

Les pommades sont plus adaptées aux dermatoses sèches.

II.4.2.2 Les crèmes

Les crèmes sont des préparations multiphasiques formées d'une phase lipophile et d'une phase hydrophile. Ce sont des émulsions épaissies constituées d'un liquide sous forme de fines gouttelettes dispersées dans une phase continue.

Si la phase continue est hydrophile (aqueuse) on parle d'émulsion huile dans eau.

Si la phase continue est hydrophobe, on parle d'émulsion eau dans huile.

Les crèmes sont un système instable nécessitant l'ajout d'un ou plusieurs tensioactifs pour éviter la séparation des deux phases avec le temps.⁷⁶

Les crèmes sont plus adaptées aux dermatoses suintantes.

II.4.2.3 Les gels dermiques

Les gels dermiques sont des préparations semi-solides se liquéfiant par étalement à la surface de la peau. L'évaporation de la phase aqueuse procure une agréable sensation de fraîcheur à la surface de la peau. Leur formulation utilise des agents épaississants et/ou gélifiants solubles dans l'eau et/ou dans l'alcool (polymères carboxyvinyliques, alginates...).⁷⁶

II.4.2.4 Les lotions

Les lotions sont des formes liquides obtenues par dissolution ou dispersion de principes actifs dans un véhicule aqueux ou légèrement alcoolisé, destinées à être appliquées sur la peau (préférentiellement les plis, les zones pileuses ou les lésions macérées) sans friction.⁷⁶

II.4.2.5 Les shampooings

Les shampooings sont des produits cosmétiques présentés généralement sous forme de liquide, crème, solide ou poudre, formulés à partir de substances tensioactives permettant de nettoyer et ou de traiter le cheveu.

Les tensioactifs permettent à l'eau de se mélanger aux corps gras et de mieux les évacuer quand on se rince les cheveux. Quand un shampooing mousse, cela permet d'augmenter la surface de contact entre le tensioactif et les corps gras et donc d'en augmenter l'efficacité.⁷⁶

On distingue 4 types de tensioactifs:

- Anionique (tête hydrophile chargée négativement). Très moussant et détergent.
- Cationique (tête hydrophile chargée positivement). Peu moussant et détergent, bactéricide et antipelliculaire.
- Amphotère (tête hydrophile chargée à la fois positivement et négativement).
- Non ionique (pas de charge). Très doux et détergent.⁷⁶

II.4.3 Les topiques antifongiques

Les traitements antifongiques d'application locale sont les produits les plus utilisés et les plus étudiés dans le traitement de la dermite séborrhéique. Ils sont utilisés en première intention dans les dermatoses non compliquées, superficielles et localisées. Plusieurs molécules ont fait l'objet de nombreuses études.⁷⁷

On explique toujours que leur efficacité résulte de leur capacité à réduire la colonisation cutanée des espèces lipophiles de *Malassezia* alors que nous avons vu précédemment que la densité de ces levures sur la peau n'est pas responsable de la maladie.

II.4.3.1 Les antifongiques topiques de la famille des azolés

II.4.3.1.1 Mécanisme d'action

Le maintien de la membrane cellulaire des champignons est permis par l'ergostérol qu'elle contient.⁷⁷

Les antifongiques azolés inhibent l'enzyme cytochrome P450 (Figure 24), la lanostérol 14- α déméthylase, stoppant la conversion de lanostérol en ergostérol. Ce manque d'ergostérol est à l'origine de lésions de la membrane cellulaire fongique. Les antifongiques azolés ont un effet fongistatique.⁷⁷

D'une manière générale, les dérivés imidazolés sont plus actifs, au niveau de la synthèse des stérols chez l'Homme, que les antifongiques triazolés.⁷⁷

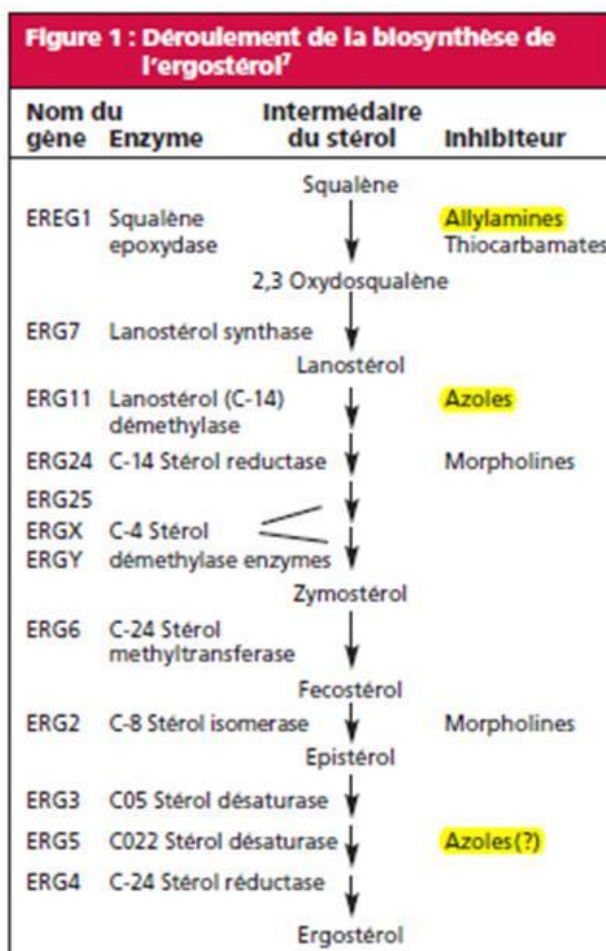


Figure 24: Biosynthèse de l'ergostérol et molécules inhibitrices (77)

II.4.3.1.2 Le kétoconazole

Le kétoconazole est une des molécules de référence dans le traitement de la dermatite séborrhéique.

Il appartient à la famille des imidazolés. Il est un antimycotique à large spectre qui montre une activité contre les dermatophytes, *C. albicans* et les levures du genre *Malassezia*⁷⁸ (uniquement *M. furfur* dans le e Vidal⁷⁹). *In vitro*, il montre une très bonne activité fongistatique sur toutes les espèces du genre *Malassezia*.¹⁸⁸⁷

Il est utilisé sous des formes galéniques variées (crème, shampooing, gel).⁷⁷

Une étude publiée en 2007 a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une mousse de kétoconazole concentrée à 2% dans le traitement de la dermatite séborrhéique du cuir chevelu, du corps et du visage. 1162 sujets âgés de 12 ans et

plus, souffrant de dermite séborrhéique modérée à sévère, ont été répartis au hasard dans 4 groupes: ⁸⁰

	Nombre de sujets	Traitement reçu	Posologie
Groupe 1	427	Mousse de kétoconazole 2 %	2 fois par jour 4 semaines
Groupe 2	420	Mousse placebo	
Groupe 3	210	crème de kétoconazole 2 %	
Groupe 4	105	Crème placebo	

L'étude conclut en une efficacité significativement supérieure de la mousse de kétoconazole 2% par rapport à la mousse placebo dans le traitement de la dermite séborrhéique du cuir chevelu, du corps et du visage. L'efficacité de la mousse de kétoconazole 2% est quant à elle équivalente à celle de la crème de kétoconazole 2%. Cette mousse est également sûre et polyvalente. ⁸⁰

Une étude publiée en 2006 a été menée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un gel de kétoconazole concentré à 2% dans le traitement de la dermite séborrhéique modérée à sévère. 459 individus répartis de façon aléatoire dans deux groupes ont suivi le protocole (le premier groupe appliquant ce gel une fois par jour pendant deux semaines, le deuxième groupe appliquant un gel placebo une fois par jour pendant deux semaines). Elewski et al. concluent en une efficacité significativement supérieure du gel de kétoconazole 2% par rapport au gel témoin pour l'amélioration de l'érythème, de la desquamation et du prurit. Le faible nombre d'effets indésirables recensés pendant l'étude font du gel de kétoconazole 2% un produit sûr. ⁸¹

Une étude contrôlée, en double aveugle, randomisée et multicentrique a été réalisée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un shampoing à base de kétoconazole concentré à 2% par rapport à un shampoing placebo dans le traitement et la prophylaxie de la dermite séborrhéique modérée à sévère du cuir chevelu. Publiée en 1995, elle utilise encore le terme "*Pityrosporum*" pour décrire les levures du genre *Malassezia*. ⁸²

Près de 88% des individus ayant reçu le shampoing à base de kétoconazole 2% deux fois par semaine pendant 4 semaines ont réagi de manière excellente au traitement. Plus de 300 de ces patients ont ensuite intégré une phase prophylactique de six mois. Ils ont été séparés en trois groupes:

Shampoing kétoconazole 2 %	Une fois par semaine
Placebo + Shampoing kétoconazole 2 %	Une fois par semaine en alternance
Placebo	Une fois par semaine

La moitié des patients du groupe placebo ont connu une rechute contre 30% des patients du groupe placebo + kétoconazole et 20% des patients du groupe kétoconazole.⁸²

On en déduit que le shampoing à base de kétoconazole 2% est efficace dans le traitement de la dermite séborrhéique du cuir chevelu modéré à sévère et en entretien à condition qu'il soit appliqué une fois par semaine avec une parfaite observance.⁸²

II.4.3.1.3 Le miconazole

Le miconazole est un antifongique à large spectre de la famille des azolés actif sur les candidas et autres levures, notamment celles responsables des mycoses buccales (muguet, perlèche, glossites, gingivitis, stomatites).⁸³ En France, il n'est pas indiqué dans le traitement de la dermite séborrhéique. Cependant, il a fait l'objet de deux études cliniques.

En 2014 une étude multicentrique, randomisée en double aveugle a montré qu'un shampoing à base de miconazole concentré à 2% appliqué deux fois par semaine pendant un mois était au moins aussi efficace (réduction de l'érythème, des démangeaisons et de la desquamation) et sûr (non-infériorité) qu'un shampoing de kétoconazole concentré à 2%.⁸⁴

En 1986, une étude de cohorte en double aveugle avait déjà souligné l'effet positif du shampoing de miconazole 2% sur la diminution du taux de levures du genre *Malassezia* sur le cuir chevelu. Elle comparait trois groupes d'individus qui appliquaient deux fois par semaine pendant six semaines (traitement d'attaque) puis deux fois par mois pendant trois mois (traitement d'entretien):

- Hydrocortisone 1% + Miconazole 2%
- Miconazole 2%
- Hydrocortisone 1%

Quelle que soit la phase de traitement, la densité de levure à la surface de la peau a été significativement diminuée dans les trois groupes de sujets étudiés.⁸⁵ Son efficacité et sa tolérance semblent bonnes dans le traitement de la dermite séborrhéique du cuir chevelu.

II.4.3.1.4 Le sertaconazole

Le sertaconazole est un antifongique de la classe des imidazolés. Son spectre d'activité in vitro est large (levures du genre *Candida* et *Malassezia*, *Dermatophytes* (*microsporum*, *trichophyton*, *epidermophyton*), Bacilles Gram + (*streptocoques*, *staphylocoques*)). Il est indiqué dans le traitement local des infections cutanéomuqueuses à *Candida* et *Dermatophytes*. Il ne dispose pas d'AMM pour la dermite séborrhéique.⁸⁶

Utilisé en crème, il est habituellement appliqué deux fois par jour pendant quatre semaines.⁸⁶

En 2013 une étude randomisée en double aveugle a conclu en une efficacité excellente de la crème de sertaconazole 2% dans le traitement de la dermite séborrhéique modérée à sévère avec une absence de rechute à l'arrêt du traitement. Comparée dans cette étude à la crème de clotrimazole 1%, la crème de sertaconazole 2% a montré une efficacité supérieure dans le traitement de la dermite séborrhéique modérée à sévère.⁸⁷

Une seconde étude publiée en 2013 conclut également en une forte efficacité et tolérance de la crème de sertaconazole 2% dans le traitement de la dermite séborrhéique. La crème de sertaconazole 2% a montré une efficacité similaire (voire légèrement supérieure) à la crème de tacrolimus 0,03%, crème à laquelle elle était comparée.⁸⁸

Appliquée deux fois par jour pendant quatre semaines, la crème de sertaconazole 2% a montré une efficacité supérieure à la crème d'hydrocortisone 1% appliquée selon la même posologie. Un mois après l'arrêt du traitement, les patients des deux groupes n'ont montré aucune nouvelle poussée.⁸⁹

II.4.3.1.5 Le clotrimazole

Le clotrimazole est un dérivé imidazolé synthétique ayant un effet antifongique à large spectre. Il est actif sur les dermatophytes, les moisissures, les levures. En fonction de sa concentration au site d'infection, le clotrimazole peut avoir un effet fongistatique ou fongicide.⁹⁰

En plus de son action antimycotique, le clotrimazole agit aussi sur les micro-organismes à gram positif (*Streptocoques*, *Staphylocoques*, *Gardnerella vaginalis*), et sur les bactéries à gram négatif.⁹⁰

Il est très rare d'observer des souches résistantes appartenant à des espèces de champignons sensibles. En effet, le développement des résistances secondaires lors d'utilisation thérapeutique n'a été observé que dans des cas isolés.⁹⁰

Il est indiqué dans les candidoses cutanées (intertrigos génitaux, cruraux, anaux et périnaux, vulvites, balanites, surinfection à *candida* d'une dermatose), les dermatophyties (dermatophyties de la peau glabre, teignes, folliculites à *Trichophyton rubrum*), le Pityriasis versicolor, l'érythrasma.⁹⁰

La crème de clotrimazole 1%, a montré une bonne efficacité dans le traitement de la dermite séborrhéique modérée à sévère mais une efficacité bien plus faible que la crème de sertaconazole 2%.⁸⁷

II.4.3.1.6 Le bifonazole

Le shampooing de bifonazole 1% est efficace dans le traitement de la dermite séborrhéique du nouveau-né.⁹¹

Une étude randomisée menée en double aveugle a conclu en une efficacité significativement supérieure de la forme galénique à base de bifonazole 1% par rapport à un placebo dans l'amélioration de l'érythème, du prurit et de la desquamation.⁹²

Le bifonazole est un antimycosique imidazolé, possédant un large spectre. Il agit contre les dermatophytes, levures, moisissures et des bactéries Gram + telles que *corynebacterium* et *staphylococcus*. In vitro, il est fongicide sur les dermatophytes au-delà de la concentration de 5 µg/ml. Les essais in vitro n'ont pas mis en évidence de résistance acquise.⁹³

En 2000, une étude a cherché à évaluer l'efficacité d'une crème composée de bifonazole 1% et d'urée 40% dans le traitement de la dermite séborrhéique. Résultat, après l'application pendant 7 à 14 jours de cette crème, on observe une amélioration des lésions sur l'inflammation, les démangeaisons et la desquamation. La première explication de cette réussite viendrait de l'effet antifongique direct du bifonazole qui diminue la charge locale en levure mais aussi à l'urée qui indirectement augmenterait l'effet fongicide du bifonazole en réduisant l'épaisseur des plaques riches en kératine. L'urée est très utilisée dans les préparations dermatologiques.

Elle améliore la pénétration dans les couches de l'épiderme des substances qui lui sont associées par ses propriétés kératolytiques et protéolytiques. La deuxième explication à l'efficacité de cette crème viendrait de l'effet anti-inflammatoire du bifonazole qui module le système immunitaire local.⁹⁴

II.4.3.2 Le ciclopirox et le ciclopirox olamine

Le ciclopirox olamine est un antifongique, de la famille des pyridones, actif in vitro sur:

- Les candida et levures (notamment les levures du genre *Malassezia*) avec une CMI de 1 à 4 µg/ml
- Les dermatophytes (trichophyton, épidermophyton, microsporum) avec une CMI de 1 à 4 µg/ml
- Les champignons divers avec une CMI de 0,5 à 8 µg/ml

La crème de ciclopirox olamine 1% est indiquée dans les dermatoses surinfectées ou non par des bactéries (dermatophytoses à trichophyton, épidermophyton, microsporum en dehors des teignes), les candidoses cutanées, le pityriasis versicolor et les onychomycoses à dermatophytes.⁹⁵

La crème de ciclopirox olamine est indiquée dans la dermatite séborrhéique légère à modérée du visage tandis que le shampooing est indiqué dans le traitement de la dermatite séborrhéique du cuir chevelu. L'activité antifongique du shampooing de ciclopirox olamine concentré à 1,5 % est reconnue in vivo.⁹⁵

Cet antifongique possède également des propriétés antibactériennes Gram + (*Staphylocoques*, *Streptocoques*) et Gram - (*Escherichia coli*, *proteus*, *pseudomonas*).

Contrairement aux antifongiques azolés, le ciclopirox et son sel le ciclopirox olamine n'affectent pas la synthèse de l'ergostérol. Ils agissent par inhibition de l'absorption cellulaire de composés essentiels.⁹⁶

Ces molécules agiraient par chélation de cations polyvalents (Fe^{+3} ou Al^{+3}) entraînant l'inhibition de diverses enzymes responsables de la dégradation des peroxydes dans la cellule fongique.⁹⁶

A des concentrations élevées, ils modifient la perméabilité cellulaire des levures du genre *Malassezia*.⁹⁶

II.4.3.2.1 Ciclopirox olamine versus placebo

Une étude contrôlée, randomisée en double aveugle publiée en 2004 démontre une efficacité supérieure du shampoing concentré à 1% de ciclopirox olamine par rapport aux shampoings concentrés à 0,1% et 0,3% à raison de deux applications par semaine pendant quatre semaines.⁹⁷

En 2004 toujours, une étude multicentrique, contrôlée en double aveugle conclut en la supériorité significative du shampoing de ciclopirox olamine 1% par rapport à un shampoing placebo à la posologie de deux applications par semaine pendant quatre semaines.⁹⁸

Une autre étude contrôlée, randomisée en double aveugle publiée en 2004 démontre une efficacité significativement meilleure du shampoing de ciclopirox olamine 1% quand celui-ci est appliqué deux fois par semaine ou trois fois par semaine.⁹⁹

Une énième étude randomisée, contrôlée, menée en double aveugle a conclu que la crème de ciclopirox olamine 1% est efficace et bien tolérée dans le traitement de la dermite séborrhéique légère à modérée.¹⁰⁰

II.4.3.2.2 Ciclopirox olamine versus Kétoconazole

Deux études ont évalué l'efficacité du ciclopirox olamine par rapport à celle du kétoconazole dans le traitement de la dermite séborrhéique.

La première étude randomisée, en simple aveugle a concerné le cuir chevelu. Un shampoing de ciclopirox olamine 1,5% a été comparé à un shampoing de kétoconazole 2%. Après l'application de ceux-ci trois fois par semaine pendant un mois, l'étude n'a pas montré de différences significatives entre les deux produits pour ce qui est de l'amélioration des la desquamation et du prurit. Notons que le ciclopirox était associé à de l'acide salicylique 3%. Le pouvoir kératolytique de ce dernier fausse les résultats dans la mesure où le ciclopirox n'était pas le seul composé actif du shampoing.¹⁰¹

La seconde étude randomisée mais ouverte s'est intéressée à la dermite séborrhéique du visage modérée à sévère. Plutôt que de considérer une simple diminution des symptômes comme efficacité thérapeutique, elle a considéré que le traitement était efficace quand l'érythème et les squames avaient totalement disparu. Après l'application deux fois par jour pendant 28 jours de la crème de kétoconazole 1% ou l'application deux fois par jour du gel moussant de kétoconazole 2% pendant 28 jours, l'étude a montré la non-infériorité du ciclopirox olamine par rapport au kétoconazole.¹⁰²

Les deux molécules semblent être d'efficacité comparable dans le traitement de la dermite séborrhéique mais chaque étude souffre de **biais** non négligeables.

II.4.3.3 Le sulfure de sélénium

Le sulfure de sélénium est un antifongique local à spectre étroit actif sur *P. orbiculaire* ou *M. furfur* disposant ainsi d'une AMM pour le pyoriasis versicolor et la dermite séborrhéique de l'adulte.¹⁰³

II.4.3.3.1 Sulfure de sélénium versus ketoconazole

Au début des années 90, une étude randomisée menée en double aveugle et contrôlée a permis d'évaluer l'efficacité d'un shampooing de sulfure de sélénium 2,5% par rapport à un shampooing de kétoconazole 2% et un shampooing placebo dans le traitement des pellicules.¹⁰⁴

L'érythème et les démangeaisons étaient significativement diminués après l'application des shampooings de sulfure de sélénium 2,5% et de kétoconazole 2% par rapport au shampooing placebo. Cependant, le sulfure de sélénium 2,5% a été moins bien toléré avec l'apparition chez certains sujets d'effets indésirables.¹⁰⁴

II.4.3.4 Le pyrithione de zinc

Le pyrithione de zinc est un principe actif couramment utilisé dans les shampooings antipelliculaires.¹⁰⁵

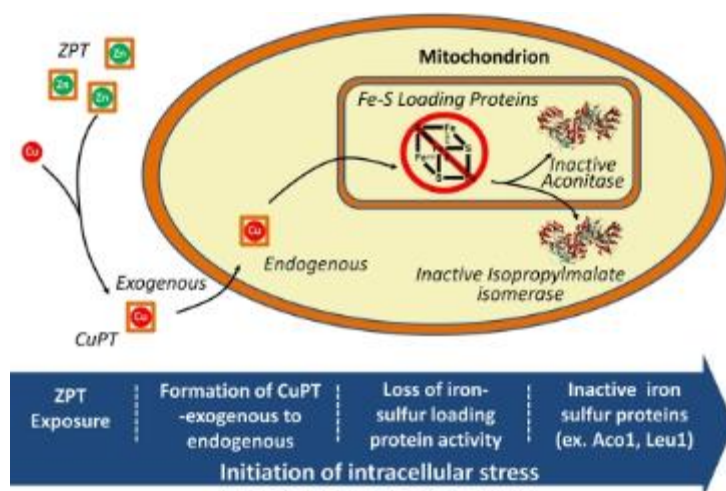


Figure 25: Mécanisme d'action du pyrithione de zinc (106)

Le pyrithione est un ionophore, un solute qui porte des ions et permet leur passage à travers les membranes cellulaires. En présence de zinc et de cuivre, le pyrithione a plus d'affinité pour le cuivre que pour le zinc. Il permet ainsi au cuivre de pénétrer dans le cytosol de la levure.

Pour survivre, la levure a besoin de protéines comme l'aconitase (protéine fer-soufre) qui participe au cycle de krebs dans les mitochondries.

Le cuivre entrant dans les mitochondries altère la liaison fer-soufre de l'aconitase, ce qui a pour conséquence l'arrêt de la croissance de la levure.¹⁰⁶

II.4.3.5 La terbinafine

La terbinafine est un antifongique à large spectre appartenant à la famille des allylamines. Active sur les dermatophytes, les levures comme *Candida* et *M. furfur*, elle empêche la biosynthèse de l'ergostérol par inhibition de la squalène-époxydase. L'accumulation intracellulaire de squalène serait responsable de son action fongicide.¹⁰⁷

La crème de terbinafine 1% est indiquée dans le pityriasis versicolor, mais pas dans la dermite séborrhéique. Sa posologie usuelle est d'une application par jour pendant une à six semaines.¹⁰⁸

Appliquée deux fois par jour pendant quatre semaines sur 35 volontaires souffrant de dermite séborrhéique, cette crème s'est révélée efficace. L'érythème et la desquamation étaient significativement diminués à la fin du traitement. On a même observé une remission complète chez un tiers des patients, à la fin des quatre semaines de traitement.¹⁰⁸

II.4.3.5.1 Terbinafine versus kétoconazole

Azimi et al. ont réparti 90 individus souffrant de dermite séborrhéique du visage en trois groupes identiques. Un groupe a appliqué la crème de terbinafine 1% deux fois par jour, un autre la crème de kétoconazole 2% et le dernier la crème placebo. La crème de terbinafine 1% et la crème de ketoconazole 2% sont significativement plus efficaces que la crème placebo après les quatre semaines de traitement. En revanche, on n'observe pas de différence significative entre l'efficacité des deux crèmes antifongiques.¹⁰⁹

La terbinafine pourrait, à la vue des résultats ci-dessus, être indiquée dans le traitement de la dermite séborrhéique.

II.4.3.6 *Asparagus racemosus*

En 2013, une étude a été faite afin de déterminer l'activité antifongique des extraits de racine d'*Asparagus racemosus* sauvage (plante indienne du nom de shatavari) contre *Malassezia furfur* et *Malassezia globosa*. Les racines ont été successivement extraites avec une série de solvants (hexane, éthanol, eau) et une fraction enrichie en saponine a été préparée.¹¹⁰

L'activité antifongique des extraits a été testée par la technique de diffusion sur disque et par micro dilution de bouillon. Par diffusion sur disque seuls les extraits éthanoliques et les extraits enrichis en saponine ont démontré une activité antifongique contre *M. furfur* et *M. globosa* à la concentration de 1 mg par disque.¹¹⁰

Par la méthode de micro dilution de bouillon, l'extrait éthanolique donne une concentration minimale inhibitrice de 25 mg /ml. L'extrait enrichi en saponine est plus puissant avec une concentration minimale inhibitrice de 0,20 mg/ml contre *M. furfur* et une concentration minimale inhibitrice de 0,40 mg/ml contre *M. globosa*.¹¹⁰

D'autres études menées in vivo devraient être réalisées afin de vérifier l'efficacité de cette plante dans la dermite séborrhéique ce qui en ferait une alternative crédible aux traitements antifongiques de référence.

II.4.4 Les antifongiques per os

Les antifongiques par voie orale sont généralement utilisés pour traiter les mycoses étendues, sous cutanées et systémiques.⁷⁷

Gupta, Kohli, Li, Faergemann et Summerbell, ont montré que les 7 espèces de levures du genre *Malassezia* connues en 2000 (*M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. slooffiae*, *M. pachydermatis*, *M. globosa*, *M. obtusa* et *M. restricta*) sont sensibles au kétoconazole, à l'itraconazole, au voriconazole à des concentrations faibles avec une préférence pour le kétoconazole et l'itraconazole pour lesquels les concentrations minimales inhibitrices vont de 0,03 à 0,125 mg/ml. *M. furfur*, *M. globosa* et *M. obtusa* étaient plus résistants à la terbinafine que les quatre autres espèces de levures. Les auteurs en ont déduit que l'identification précise des levures responsables des signes cliniques de dermite séborrhéique chez un individu permet de mieux choisir le traitement antifongique.¹¹¹

Depuis que les levures du genre *Malassezia* sont décrites comme agents responsables de la dermite séborrhéique, très peu d'études concernant l'utilisation d'antifongiques oraux dans le traitement de cette dermatose ont été publiées.

Celles-ci concernent quatre antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, fluconazole, pramiconazole) et la terbinafine.¹¹²

Bien que ces études aient été menées sur une majorité de sujets masculins entrant dans la même catégorie d'âge et souffrant d'une dermatite séborrhéique considérée comme modérée à sévère, rares sont les études randomisées et contrôlées. La plupart d'entre elles sont ouvertes ou sont de simples rapports de cas.¹¹²

De plus, la définition de « l'amélioration clinique » varie fortement selon les études. Certaines considéreront que le traitement est efficace dès l'érythème et la desquamation diminués. D'autres réclameront la réduction additionnelle du prurit et/ou des sensations de brûlures et/ou de la séborrhée. Une dernière imposera la disparition totale des signes cliniques. Il est par conséquent, en se basant sur les résultats d'efficacité, impossible de déterminer l'antifongique systémique le plus efficace dans le traitement de la dermatite séborrhéique.¹¹²

II.4.4.1 L'itraconazole

L'itraconazole est l'antifongique systémique qui a le plus été étudié dans le traitement de la dermatite séborrhéique bien qu'il ne dispose pas d'AMM pour cette dermatose. Il n'est, en effet, indiqué que dans les dermatomycoses et le Pityriasis versicolor.¹¹³

L'itraconazole appartient à la classe des triazolés. Il tire son pouvoir fongicide de l'inhibition de la 14 α -déméthylase, une enzyme du cytochrome P450 des levures. Cette inhibition bloque la transformation du lanostérol en ergostérol. Le manque d'ergostérol induit une destruction de la membrane du champignon et l'accumulation de lanostérol est toxique pour la cellule fongique.¹¹³

Chez les levures, le mode d'action de l'itraconazole est complété par une perturbation de l'activation de la chitine synthétase, enzyme intervenant dans la synthèse de la paroi fongique. Il inhibe la 14 α -déméthylase fongique, ce qui entraîne une déplétion en ergostérol et l'interruption de la synthèse de la membrane par le champignon.¹¹³

Piérard, Arrese et Piérard-Franchimont ont démontré que l'itraconazole est significativement très actif sur sept espèces de levures du genre *Malassezia*.

La Corneofungimetry est un test biologique ex vivo permettant de tester la réponse fongique sur la couche cornée après la prise orale d'un antifongique par des individus. Dans le cadre de leur étude, trente volontaires sains ont pris de l'itraconazole à la posologie de 200 mg par jour pendant deux semaines.¹¹⁴

Species	%
<i>M. restricta</i>	49.5 (23.1–64.3)
<i>M. sympodialis</i>	47.4 (28.4–61.8)
<i>M. globosa</i>	44.2 (8.6–63.7)
<i>M. furfur</i>	44.1 (–18.6–71.8)
<i>M. slooffiae</i>	39.6 (–0.4–61.1)
<i>M. obtusa</i>	32.6 (–14.1–61.3)
<i>M. pachydermatis</i>	19.6 (–59.1–63.5)

Figure 26: Pourcentage de levures *Malassezia* dont la croissance est inhibée en présence d'itraconazole (114)

L'itraconazole subsiste dans la peau plus longtemps que dans le sang. La guérison optimale est ainsi atteinte 2 à 4 semaines après l'arrêt du traitement dans le cas des mycoses de la peau.¹¹⁴

L'itraconazole semble ainsi être un bon candidat pour le traitement de la dermatite séborrhéique. Malheureusement, les études menées à ce jour le concernant sont sujettes à de nombreux biais.¹¹⁴

Aucune d'entre elles n'est randomisée et contrôlée. On peut citer 6 études ouvertes non comparatives et 3 rapports de cas isolés.

Ces études, bien qu'elles montrent une efficacité de l'itraconazole per os dans le traitement de la dermatite séborrhéique ne peuvent être utilisées dans le but par exemple de l'obtention d'une AMM pour cette dermatose. Des études randomisées et contrôlées doivent être maintenant réalisées.^{115, 116,117,118,119,120,121}

Points communs	Différences
Moyenne d'âge des sujets (26-33 ans)	Taille des échantillons variable (30 à 160)
Majorité d'hommes étudiés	
Dermite modérée à sévère ou non répondants aux traitements conventionnels	
Posologie de 200 mg/jour	Durée du traitement variable
Bonne observance	
Erythème et desquamation évalués	Séborrhée, inflammation et démangeaisons pas toujours évaluées

II.4.4.2 La terbinafine

La terbinafine comme traitement de la dermatite séborrhéique a fait l'objet de deux études randomisées en double aveugle et contrôlées par un placebo après qu'une étude ouverte non comparative ait montré l'efficacité de cette molécule pour cette pathologie (état modéré à sévère).¹²² Les résultats obtenus divergent entre les deux études.

Scaparro conclut que la terbinafine per os à raison de 250 mg par jour pendant quatre semaines améliore significativement l'étendu de l'érythème, la desquamation et les démangeaisons à l'arrêt du traitement sans rechutes jusqu'à huit semaines après l'arrêt du traitement.¹²³

Vena, après six semaines de traitement à la posologie de 250 mg par jour, observe une amélioration significative des symptômes par rapport au placebo dans la dermatite séborrhéique du visage. Par contre, aucune différence significative entre la terbinafine et le placebo dans la dermatite séborrhéique du cuir chevelu et du tronc.¹²⁴

D'autres études sont nécessaires pour déterminer le réel intérêt de la terbinafine per os pour cette dermatose d'autant plus que ces deux études ne peuvent être comparées. Elles présentent trop de divergences dans leur schéma (taille des échantillons, durée de traitement...).

II.4.4.3Le fluconazole

Deux études non comparatives ont montré l'efficacité du fluconazole per os dans le traitement de la dermatite séborrhéique. Que ce soit la prise de 50 mg par jour pendant deux semaines ou 200 mg par semaine pendant un mois, les signes cliniques étaient diminués. Difficile néanmoins de valider ces études dans la mesure où elles utilisent des scores diagnostiques non validés (le SDASI pour l'une d'entre elle par exemple).^{125, 126}

Suite à ces résultats, Cömert évalua l'efficacité du fluconazole dans le traitement de la dermatite séborrhéique modérée à sévère. 300mg une fois par semaine pendant deux semaines. Le SDASI était diminué à l'arrêt du traitement et un mois après, mais, pas de manière significative par rapport au placebo.¹²⁷

II.4.4.4Le kétoconazole

Le kétoconazole per os n'a fait l'objet que d'une seule étude randomisée contrôlée contre placebo. Ford donna 200 mg par jour de kétoconazole pendant quatre semaines à un échantillon de patients (18 à 60 ans) souffrant de dermatite séborrhéique du cuir chevelu. À l'arrêt du traitement l'érythème et la desquamation étaient significativement améliorés par rapport au placebo mais les patients rechutaient dès le traitement arrêté.¹²⁸

II.4.4.5Le pramiconazole

Une seule étude non comparative pour cet antifongique.

Administration unique de 200 mg de pramiconazole puis évaluation de la densité de levure du genre *Malassezia* sur la peau, de la desquamation, de l'érythème, du prurit et de la séborrhée, 3 jours, 7 jours et 28 jours après la prise du médicament. Après 3 jours de traitement, la densité de levures est significativement diminuée sur la peau des patients traités par rapport aux patients témoins. 7 jours après le début du traitement on observe une diminution de l'intensité des autres signes cliniques observés à l'exception de la séborrhée qui n'a pas diminué. Cette étude peut ainsi intégrer le groupe des études mettant en avant l'implication de la densité de levures du genre *Malassezia* à la surface cutanée dans l'apparition des signes cliniques de la dermite séborrhéique. La séborrhée apparaît ici comme non impliquée dans la maladie.¹²⁹

II.5 Conclusion

Bien que les levures du genre *Malassezia* soient impliquées dans l'apparition de la dermite séborrhéique, cette étiologie souffre de nombreuses controverses. Ces levures sont lipidiques-dépendantes. On les retrouve donc sur les zones sébacées de la peau et leur densité varie avec l'activité des glandes sébacées. Comme pour la séborrhée, l'apparition et la gravité de la dermite séborrhéique ne sont pas corrélées avec l'augmentation du nombre de ces levures sur la peau. Pourtant, dans les revues générales nous pouvons très souvent lire que les patients souffrant de dermite séborrhéique présentent un taux de levures du genre *Malassezia* supérieur aux individus sains.

Dans la littérature, la levure quasiment toujours impliquée dans la genèse de cette dermatose est *M. furfur*. Or, *M. furfur* n'est jamais la levure la plus rencontrée sur les lésions de la dermatose.

Certains traitements antifongiques topiques semblent efficaces pour améliorer l'état clinique des patients. Néanmoins, la maladie évoluant par poussées/rémissions, les topiques doivent être très bien tolérés ce qui n'est pas toujours le cas et leur efficacité dépend de la bonne observance thérapeutique et du bon choix de la forme galénique. Pour être certains de l'efficacité d'un traitement antifongique dans le traitement de la dermite séborrhéique, les études cliniques doivent être bien conduites. Ce n'est pas toujours le cas pour les études comparatives concernant deux topiques antifongiques

et ce n'est jamais le cas pour les antifongiques per os. De plus, ces derniers sont relativement toxiques à long terme. Le kétoconazole est hépatotoxique et peut provoquer une insuffisance surrénalienne chez les patients. L'itraconazole peut, quant à lui, provoquer des hépatites, céphalées, hyperkaliémies....

L'effet antifongique des antifongiques ne peut pas expliquer à lui seul l'efficacité de ces derniers dans le traitement de la dermatite séborrhéique. Ainsi, une troisième étiologie apparaît: l'implication du **système immunitaire cutané**.

III. Le système immunitaire cutané

III.1 Introduction

Une dermite est une inflammation de la peau quelle que soit son origine. Dans la dermatose étudiée, celle-ci est évidente. Des signes cliniques comme la rougeur, la sensation de chaleur, le prurit sont, en effet, observés.

La dermite séborrhéique chez les individus porteurs du VIH est plus sévère et résistante aux traitements et s'aggrave avec l'évolution de l'infection par ce virus.¹³⁰ Bien qu'ils souffrent de nombreuses dermatoses, la dermite séborrhéique est la plus courante. Elle toucherait 20% à 40% des porteurs sains du virus et 40% à 80% des patients SIDA déclarés.¹³¹ Il est admis que le système immunitaire cutané des individus porteurs du VIH est désorganisé, et le nombre et la structure des cellules immunitaires altérés.

Ces observations laissent à penser à une implication de la réponse immunitaire dans la pathogénèse de la dermite séborrhéique.

Nous retenons donc deux termes suite à ces observations : inflammation et système immunitaire.

III.2 La dermite séborrhéique : une dermatose primaire à l'image du psoriasis

Certains auteurs avancent la théorie selon laquelle la dermite séborrhéique serait une **dermatose inflammatoire primaire**. Elle serait le résultat d'une accélération indépendante d'autres facteurs du renouvellement cellulaire et d'une inflammation de l'épiderme.¹

Cette hypothèse peut être validée par deux constats majeurs. Dans un premier temps, les patients atteints de pellicules réagissent négativement à l'amphotéricine B utilisée en topiques. Dans un second temps, ces mêmes patients répondent positivement à des traitements kératolytiques et anti-inflammatoires comme l'acide salicylique et la corticothérapie.¹

III.2.1 Architecture et rôles de la peau

L'immunité innée est la première ligne de défense contre les agents infectieux et pathogènes qui nous entourent. Elle permet la protection de l'organisme vis-à-vis du non-soi de manière non spécifique.

Elle implique dans un premier temps et directement la peau (siège de « l'attaque ») et dans un second temps la phagocytose et la réponse inflammatoire qui font intervenir les cellules phagocytaires (monocytes, macrophages, cellules NK, neutrophiles) et les cytokines.

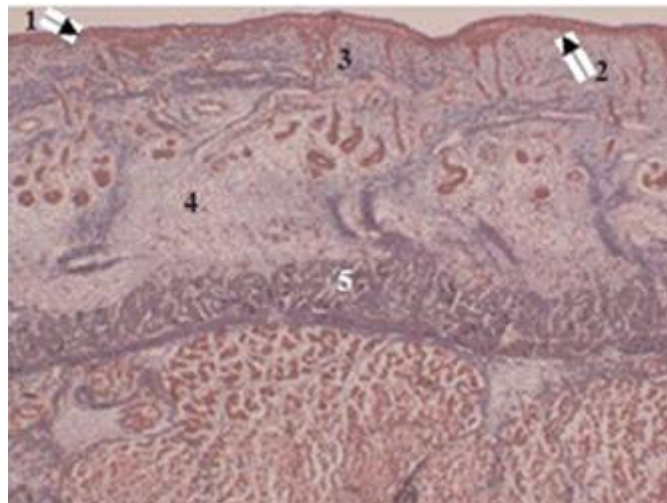


Figure 27 : Les 4 régions de la peau (19)

1= épiderme, 2= jonction dermo-épidermique, 3= derme, 4= hypoderme

La peau glabre, exempt de follicules pilo-sébacés se décompose en quatre régions superposées. Au contact de l'environnement extérieur se trouve l'épiderme, en dessous on observe la jonction dermo-épidermique puis le derme et enfin l'hypoderme en profondeur (Figure 27).¹³²

L'épiderme est un épithélium non vascularisé. La jonction dermo-épidermique sépare l'épiderme du derme. Ce dernier et l'hypoderme sont des tissus conjonctifs richement vascularisés dans lesquels se trouvent les annexes de la peau (naissance des follicules pilo-sébacés, glandes sébacées ...).

III.2.1.1 L'épiderme

L'épiderme est un épithélium de revêtement fin (épaisseur moyenne de 0,1 millimètre), souple et résistant décrit comme étant stratifié, pavimenteux et orthokératosique. Il est un tissu de renouvellement permanent dans lequel le nombre de cellules reste plutôt constant. Il n'est pas innervé.¹²⁹

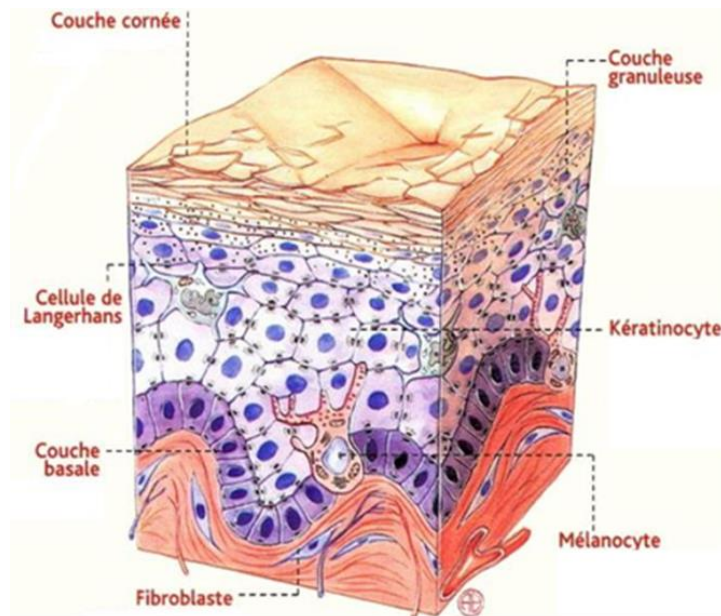


Figure 28 : Les cellules de l'épiderme (129)

L'épiderme est normalement constitué de 4 types de cellules (Figure 28).

Les kératinocytes constituent 80% des cellules de l'épiderme. Les 20% de cellules restantes sont dispersées dans ces derniers. Il s'agit des mélanocytes, des cellules de Merkel et des cellules de Langerhans.¹⁹

III.2.1.1.1 Les kératinocytes

III.2.1.1.1.1 Les fonctions de l'épiderme

Les kératinocytes confèrent à la peau ses propriétés de barrière mécanique.¹³³ La cohésion de l'épiderme est permise grâce au cytosquelette et aux systèmes de jonction des kératinocytes entre eux.¹⁹

La desquamation est un élément important de la fonction de barrière physique de l'épiderme.

L'imperméabilité de la peau est liée essentiellement à la couche cornée.

L'épiderme assure le maintien de l'humidité de la peau et empêche l'évaporation de l'eau. Les bicouches lipidiques adjacentes de la couche cornée assurent la rétention de l'eau et régulent le mouvement des électrolytes.¹⁹

Enfin, il empêche la fuite des fluides plasmatiques.¹⁹

III.2.1.1.1.2 La stratification de l'épiderme

L'épiderme constitue un ensemble de couches successives qui se distinguent par leur aspect morphologique. Depuis la profondeur jusqu'à la surface on distingue¹²⁷ :

- Le stratum basal (ou couche basale)
- Le stratum spinosum (ou « corps muqueux de Malpighi »)
- Le stratum granulosum (ou couche granuleuse)
- Le stratum lucidum
- Le stratum corneum (ou couche cornée)

Cette stratification correspond aux changements de forme et d'aspect des kératinocytes lorsqu'ils migrent depuis la profondeur de l'épiderme au contact du derme vers la surface au contact du milieu extérieur.

III.2.1.1.1.2.1 La couche basale

La couche basale ou, couche germinative, constitue la couche profonde de l'épiderme. Ses kératinocytes encore appelés « cellules basales » forment une seule assise de cellules cylindriques sur la jonction dermo-épidermique.

Les cellules basales assurent le renouvellement de l'épiderme. Après division par mitose, l'une des cellules filles entame son processus de différenciation et migre vers les couches supra basales. Elle desquamera dans un délai moyen de 4 semaines.

L'autre cellule fille reste sur place pour se diviser à nouveau.¹⁹

III.2.1.1.1.2.2 La couche spinieuse

La première description de l'épiderme est due à Malpighi. Il l'avait divisé en deux couches : la partie externe faite de cellules sans noyau, et la partie profonde faite de cellules vivantes. Le stratum spinosum a ainsi été baptisé « corps muqueux de Malpighi », en hommage à cette description première.¹³²

Les kératinocytes de la couche spinieuse sont plus volumineux. Ils ont un aspect polyédrique. On y trouve habituellement cinq ou six strates de cellules. Les épines que l'on voit à la surface des kératinocytes correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux et confèrent à cette assise cellulaire une grande résistance mécanique.¹³²

Le cytoplasme de ses cellules contient des filaments intermédiaires constitués de kératines en quantité plus importante que dans la couche précédente.

III.2.1.1.1.2.3 La couche granuleuse

La couche granuleuse est faite d'une à cinq couches de cellules, et son épaisseur est proportionnelle à l'épaisseur totale de l'épiderme. Les kératinocytes s'y aplatisent. Cette couche cellulaire tire son nom des grains de kératohyaline (grains basophiles) observables dans le cytoplasme de ses kératinocytes.¹⁹

Ces grains sont composés de profilagrine. Dans la couche cornée elle se transformera en filagrine pour former la matrice cytoplasmique des cornéocytes et assurer l'agglutination des filaments de kératine.¹³²

Il existe en plus dans ces cellules des grains dits lamellaires ou corps d'Odland, encore appelés kératinosomes, qui vont fusionner avec la membrane et déverser leur contenu dans l'espace intercellulaire. Ils contiennent des hydrolases et des lipides (cholestérol, acides gras libres, céramides).

Les lipides s'organiseront en feuillets intercornéocytaires permettant la cohésion des cornéocytes : c'est le ciment.⁹ Le ciment associé aux desmosomes encore nombreux consolide les adhésions cellulaires.

Les hydrolases convertissent les phospholipides membranaires en acides gras libres et céramides, augmentant ainsi l'imperméabilité de la couche cornée.

III.2.1.1.1.2.4 Le stratum lucidum

Il s'agit d'une zone de transition entre les cellules granuleuses et les cornéocytes. Elle n'est pas toujours visible sur les coupes cellulaires.

III.2.1.1.1.2.5 La couche cornée

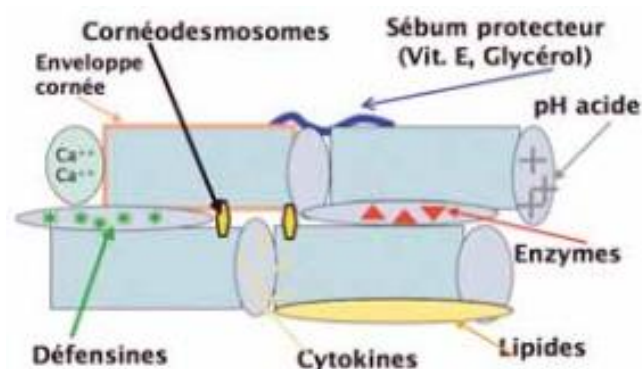


Figure 29 : Organisation des cornéocytes (134)

La couche cornée (Figure 29) comprend quatre à huit couches de cellules lamelleuses anucléées et aux limites cytoplasmiques indistinctes. Les kératinocytes y sont appelés « cornéocytes ». La taille de ces derniers est de 30 à 35 μm et leur forme est grossièrement hexagonale. Les cornéocytes les plus superficiels se détacheront de cette couche et desquameront. La desquamation des cornéocytes est liée à la lyse du ciment intercellulaire et à la lyse des cornéodesmosomes.¹⁹

Les cornéocytes possèdent, sous leur membrane plasmique, une enveloppe cornifiée formée de 3 protéines (la loricrine, l'involucrine et la filagrine) associées sous l'action de la transglutaminase 1 qui leur confère leur rigidité. Des mutations au niveau du gène codant pour cette enzyme conduisent à une perte partielle ou totale de la fonction de barrière de l'épiderme.

La loricrine provient des grains basophiles.¹³⁴

La filagrine assure l'organisation des filaments intermédiaires de kératines en permettant leur aggrégation entre eux par des ponts disulfures : c'est la formation de la matrice fibreuse intracornéocytaire. Ensuite, elle est protéolysée en acides aminés polaires, l'acide urocanique qui absorbe les rayons UV et est surement responsable d'effets photo-immunosuppresseurs et l'acide pyrrolidone carboxylique qui fait partie des facteurs hydratants de la peau nécessaires au fonctionnement des enzymes impliquées dans la desquamation.¹³⁴

L'involucrine sert d'amorce à la fixation des autres molécules de l'enveloppe cornée.¹³⁴

La couche cornée doit avoir un pH acide pour assurer la formation d'une barrière cutanée intacte. Cette acidité intervient par exemple dans la régulation de la desquamation.

III.2.1.1.2 Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T naïfs. On peut également en observer dans le derme. Elles n'ont pas de desmosomes qui leurs permettent de s'attacher aux cellules voisines. Elles sont les macrophages de l'épiderme. Leur répartition est très irrégulière et leur nombre est diminué dans les lésions évolutives de la dermatose étudiée.¹⁹

III.2.1.1.3 Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel sont pour la plupart présentes dans la couche basale. Ce sont des cellules neuro-endocrines en relation avec les terminaisons nerveuses. Elles sont les récepteurs du tact.¹⁹

III.2.1.1.4 Les mélanocytes

Les mélanocytes sont des cellules riches en mélanine impliquées dans la pigmentation de la peau. Elles assurent également la photoprotection, la présentation antigénique et la chélation des agents toxiques.¹⁹

III.2.1.2 Le derme

III.2.1.2.1 Structure du derme

Le derme est un tissu conjonctif fait de fibres de collagène et de fibres élastiques entourées d'une substance fondamentale dite « amorphe ».¹³²

III.2.1.2.1.1 Le collagène

Les fibres de collagène représentent près de 98% de la masse totale du derme. Leur diamètre est variable, allant de 2 à 15 µm. Ces collagènes sont une famille de protéines conférant à la peau sa résistance mécanique à l'étirement.¹⁹

III.2.1.2.1.2 Les fibres élastiques

Les fibres élastiques sont sécrétées par les fibroblastes. Elles s'intercalent entre les fibres de collagène, mais elles sont beaucoup plus fines que ces dernières. On en distingue plusieurs types. Les plus épaisses sont situées dans la partie profonde du derme, où elles ont une disposition parallèle à la surface cutanée comme les fibres de collagène. Plus on monte vers l'épiderme, plus elles deviennent fines.¹⁹

III.2.1.2.1.3 La substance fondamentale « amorphe »

La substance fondamentale est constituée de mucopolysaccharides (ou « glycosaminoglycane ») acides non sulfatés. Il s'agit principalement d'acide hyaluronique. Il participe à l'hydratation du derme.

On y trouve aussi des mucopolysaccharides sulfatés représentés principalement par la chondroïtine sulfate. Ces glycosaminoglycans sulfatés du derme se lient de façon covalente à des protéines et forment des protéoglycans.¹⁹

Enfin, on observe dans cette substance fondamentale des glycoprotéines de structures ramifiées.

III.2.1.2.2 Rôles du derme

Le derme est le support solide de la peau. Renfermant un système vasculaire riche, il assure le maintien de l'homéostasie c'est-à-dire la thermorégulation de l'organisme.

Comme l'épiderme, il assure la fonction de défense tout en s'impliquant dans les processus sensoriels et nerveux.

Il assure le processus de réparation de la peau.

Les annexes cutanées (glandes sébacées, glandes sudorales, follicules pilo-sébacés) y sont implantées.¹³²

III.2.1.3 L'hypoderme

L'hypoderme présente trois composants :

- Le tissu graisseux formé d'adipocytes groupés en lobules
- Les septums interlobulaires qui sont des tractus conjonctifs qui séparent les lobules graisseux
- Les vaisseaux et les nerfs.¹³²

III.2.2 La kératinisation épidermique : un processus de maturation continu et orienté

III.2.2.1 Définition

La kératinisation épidermique est un phénomène naturel de maturation des kératinocytes dirigé depuis la lame basale où ils prennent naissance jusqu'à la couche cornée où, devenus cornéocytes (c'est la cornification), ils meurent (mort cellulaire programmée) et quittent l'épiderme lors de la desquamation.¹³³

Ce processus est permis par des modifications biochimiques (synthèse de protéines spécifiques), métaboliques (synthèse protéique et lipidique) et morphologiques subies par les kératinocytes et plus particulièrement les composants de ces cellules (les kératines notamment).¹³³

III.2.2.2 Les kératines

Les kératines forment les filaments intermédiaires du cytosquelette visibles au microscope électronique. Ce sont vingt protéines fibreuses de structure α -hélicoïdales présentes dans chaque strate de l'épiderme que l'on classe en deux groupes :

- Les kératines de type I (K9 à K20), protéines légères et acides
- Les kératines de type II (K1 à K8), plus lourdes et basiques

Pendant toute la kératinisation des modifications qualitatives et quantitatives de l'expression des kératines ont lieu. Il se produit une densification progressive des faisceaux de filaments (on passe de 30% des protéines dans les cellules basales à 85 % des protéines dans les cellules de la couche cornée) et des modifications physico-chimiques (établissement de ponts disulfures au niveau de la couche cornée). L'expression des kératines varie en fonction du degré de maturation des cellules épidermiques. Ainsi, les kératines K5, K14 et parfois K15 sont synthétisées dans la lame basale par les kératinocytes. Elles forment les paires K5-K14 et K5-K15. Les kératines de différenciation terminale organisées en une paire K1-K10 se retrouvent dans la couche cornée. Enfin, la kératine K2e est rencontrée dans la couche granuleuse.¹³³

Les kératines confèrent à la couche cornée sa résistance aux agressions chimiques. Des anomalies génétiques concernant les kératines de l'épiderme et conduisant à des hyperkératoses modifient profondément la fonction de barrière de la peau.

III.2.2.2.1 La régularisation de la kératinisation épidermique

L'équilibre entre prolifération et différenciation des kératinocytes est fondamental pour assurer une architecture correcte à l'épiderme et lui conférer une fonction barrière normale.¹³⁵

De nombreux facteurs produits par les cellules épidermiques elles-mêmes vont intervenir en activant la transcription de gènes spécifiques pour maintenir cet équilibre. Interviennent principalement des facteurs de croissance tels qu'EGF et les TGF, des facteurs de différenciation et des cytokines, mais aussi le calcium extracellulaire, des hormones, des vitamines...¹³⁵

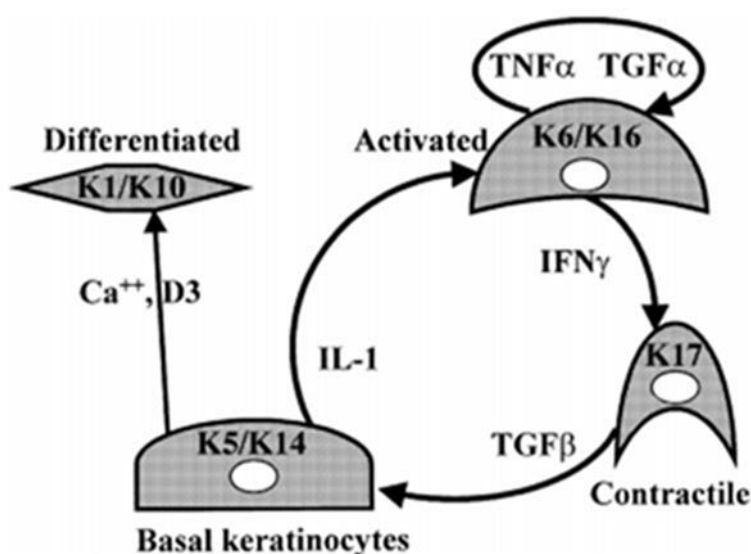


Figure 30 : régularisation de la kératinisation épidermique

Le premier signal émis à partir de la lésion cutanée est la libération de l'IL-1. Celle-ci active les cellules endothéliales, les fibroblastes et fait migrer les lymphocytes sur le site de la lésion. L'IL-1 active simultanément les kératinocytes les rendant ainsi hyperprolifératifs. Ils expriment alors les kératines K6 et K16 pour former une membrane basale provisoire et produisent des cytokines et des facteurs de croissance supplémentaires (TNF- α , EGF). Ces derniers maintiennent les kératinocytes dans un état activé.¹³⁵

Les lymphocytes arrivés au site lésé vont libérer de l'IFN-gamma qui va communiquer aux kératinocytes que la lésion est traitée et qu'il faut maintenant exprimer la kératine K17 dans le but de réorganiser cette membrane basale provisoire.

De leur côté les fibroblastes produisent du TGF- β qui communiquera aux kératinocyte le message selon lequel il faut reproduire les kératines K5 et K14 pour revenir à une couche basale normale et à un processus de différenciation normal.

III.2.3 Diagnostic différentiel : Le psoriasis

III.2.3.1 Rappel

Le psoriasis est une dermatose érythématosquameuse d'évolution chronique. Les lésions, de tailles variables, se présentent le plus souvent en plaques qui peuvent être localisées ou généralisées. Leurs localisations les plus caractéristiques sont les coudes, les genoux, le cuir chevelu, la région lombaire et les ongles.¹³⁶

III.2.3.2 Le psoriasis du cuir chevelu

Comme pour la dermite séborrhéique, le psoriasis peut être localisé uniquement au cuir chevelu.

Le psoriasis du cuir chevelu est une des formes de psoriasis les plus souvent rencontrée. Il réalise soit des plaques circonscrites de tailles variables, soit une véritable carapace recouvrant la totalité du cuir chevelu.

Dès lors que les lésions sont humides, prurigineuses, irritées, bordées à la lisière du cuir chevelu par une bande érythémateuse couverte de squames grasses nous parlons de « psoriasis séborrhéique ». En l'absence d'autres localisations, le diagnostic est alors impossible à porter avec certitude ce qui empêche quiconque de le différencier de la dermite séborrhéique.¹³⁶

Aujourd'hui la dermoscopie permettrait de différencier le psoriasis et la dermite séborrhéique du cuir chevelu.¹³⁷

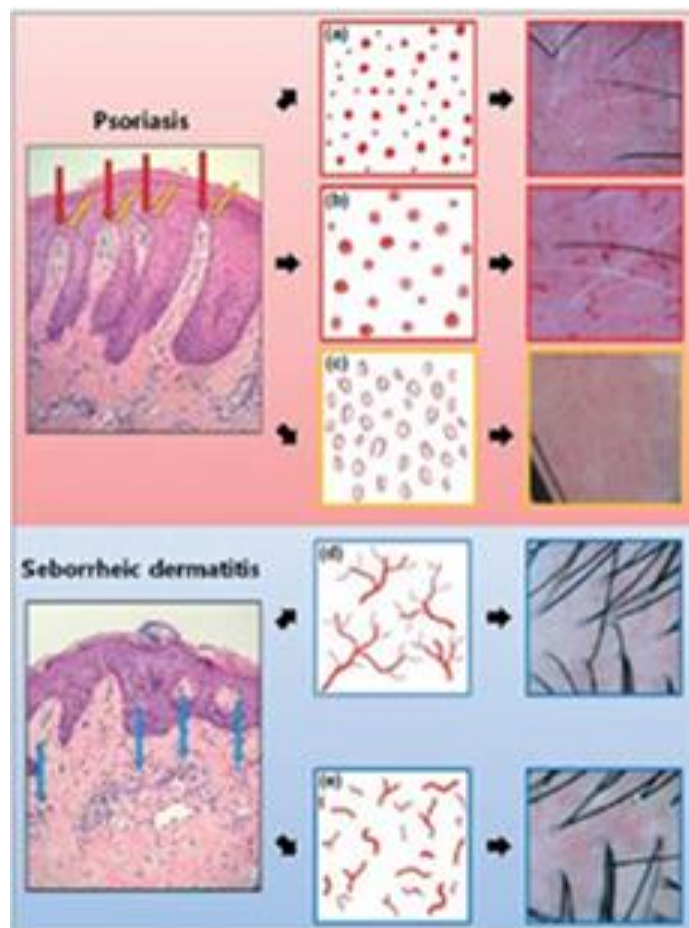


Figure 31: Représentation schématique des motifs dermoscopiques. Les vaisseaux sanguins dans les papilles dermiques sont tubuleux et dilatés dans le psoriasis et arborescents dans la dermite séborrhéique (137)

A l'image du psoriasis, la prolifération kératinocytaire pourrait perdre tout contrôle dans la dermite séborrhéique et une réaction inflammatoire exagérée pourrait s'installer.

Les anomalies cutanées observées dans le psoriasis ne lui sont pas spécifiques. Elles sont applicables à la dermite séborrhéique. On observe des anomalies épidermiques, moléculaires et biochimiques.¹³⁶

III.2.3.3 Les anomalies épidermiques

L'hyperprolifération des kératinocytes observée dans la dermite séborrhéique et le psoriasis peut se résumer comme étant un programme de différenciation et de migration perturbé de ces mêmes cellules.¹³⁶

La couche cornée apparaît épaissie avec certains cornéocytes encore nucléés. On parle respectivement d'hyperkératose avec parakératose. La parakératose est le principal reflet des anomalies de la différenciation kératinocytaire.¹³⁶

La couche granuleuse disparaît presque voire totalement à certains endroits. A l'inverse, la couche spinieuse est épaissie.¹³⁶

Le nombre de grains basophiles est réduit ainsi que le nombre de tonofilaments et de desmosomes.¹³⁶

En définitif, on observe une augmentation considérable du nombre de mitoses (9 à 12 fois plus) dans les lésions. De ce fait, le temps de transit des cellules entre la couche basale et la couche cornée est beaucoup plus faible. Cette migration accélérée aboutit à une maturation incomplète des kératinocytes.¹³⁶

III.2.3.4 Les anomalies moléculaires

Toutes les protéines retrouvées dans l'épiderme sont impliquées dans les lésions observées au cours de la dermatite séborrhéique.

En ce qui concerne les kératines : ¹³⁶

- Surexpression des kératines de prolifération K6, K16 et K17
- Augmentation de l'expression des kératines basales K5 et K14
- Réduction de l'expression des kératines de maturation K1 et K10

Pour la filagrine : ¹³⁶

- Blocage de la synthèse de filagrine expliquant la réduction du nombre de grains basophiles

Pour l'involucrine : ¹³⁶

- Apparition dès les premières assises suprabasales de l'involucrine alors que celle-ci est normalement spécifique de la couche cornée

Pour la loricrine : ¹³⁶

- Réduction de l'expression de la loricrine

III.2.3.5 Les anomalies biochimiques

On constate une augmentation du nombre de récepteurs de l'EGF dans toutes les couches de l'épiderme alors qu'ils ne sont présents que dans les cellules de la couche basale en temps normal.¹³⁶

Il se produit aussi une forte production des cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6 et IL-8 par les kératinocytes. Elles sont impliquées dans la prolifération épidermique.¹³⁶

III.2.4 La réponse inflammatoire

La réponse immunitaire innée est induite par l'interaction spécifique entre des récepteurs du soi, les PRRs, et des récepteurs du non-soi, les PAMPs, présents sur les microorganismes, qu'ils soient pathogènes ou non. On retrouve les PRRs sur les cellules phagocytaires, les fibroblastes et les cellules musculaires lisses.

Les cellules phagocytaires sont capables d'endocyter des microorganismes et des cellules mortes : c'est la phagocytose. Elle a pour but de détruire l'agent infectieux. Celle-ci se déroule dans la cellule phagocytaire par acidification, hydrolysatation, production de dérivés toxiques de l'oxygène ou de dérivés nitrés.

Parallèlement à cette étape de phagocytose, a lieu la réaction inflammatoire.

III.2.4.1 Les cellules impliquées dans la réponse inflammatoire

Les mastocytes de la peau situés à proximité de la lésion sont les premières cellules à intervenir. Elles modulent l'infiltration des neutrophiles vers la lésion.¹³⁸

Ensuite, les neutrophiles migrent par diapédèse dans la plaie pour, au bout de 24h, représenter près de 50% des cellules de la lésion. Ils amplifient l'agrégation plaquettaire, la coagulation et surtout, ils attirent d'autres cellules inflammatoires par chimiotactisme.

Ils détruisent les agents pathogènes et éliminent les débris cellulaires en les phagocytant et en libérant des substances antimicrobiennes (ROS, peptides cationiques, eicosanoïdes et des protéases (élastase ...)).¹³⁹

Les monocytes sont recrutés en même temps que les neutrophiles sur le site de la lésion où ils vont se différencier en macrophages.¹⁴⁰

Les macrophages activés exercent des fonctions de présentation d'antigènes, de phagocytose et de production de cytokines pro-inflammatoires. Ils nettoient la plaie en phagocytant les pathogènes, les débris cellulaires, les plaquettes et les neutrophiles morts.

III.2.4.2 Les facteurs solubles libérés

La réponse inflammatoire correspond à la sécrétion de facteurs solubles, en réponse à une agression, qui permettent le recrutement de cellules au site de l'inflammation.

III.2.4.3 Les cytokines pro-inflammatoires

L'interleukine Il-1 est sécrétée par les macrophages. Elle induit la phase de réaction aigüe et elle stimule les lymphocytes T.

La phase de réaction aigüe correspond à la réponse du foie à l'agression qui sécrète divers réactifs dits de phase aigüe (protéine C-réactive...).

L'interleukine Il-6 est sécrétée par les macrophages. Elle induit également la phase de réaction aigüe. Elle induit aussi, en association avec le TGF- β la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th17.

Les lymphocytes Th17 sont des éléments importants dans l'inflammation locale. Ils sécrètent les interleukines pro-inflammatoires Il-17, Il-21, Il-22. Ils assurent également le recrutement des neutrophiles par chimiotactisme. Ainsi, il est impliqué dans les processus inflammatoires chroniques. Il-17 participe à la stimulation et au recrutement des neutrophiles lors de l'immunité innée.

Le TNF- α induit l'expression de molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales facilitant ainsi la diapédèse des cellules immunitaires. Il induit également la coagulation réduisant ainsi la propagation sanguine des agents infectieux.

Il-12 et Il-18 assurent la modulation de l'activation des Lymphocytes T en induisant la synthèse de fibrinogène et des facteurs du complément. Elles permettent la différenciation des lymphocytes T-CD4 en lymphocytes T auxiliaire 1 (LTH1).

III.2.4.4 Les substances vasodilatatrices : monoxyde d'azote, prostanoides

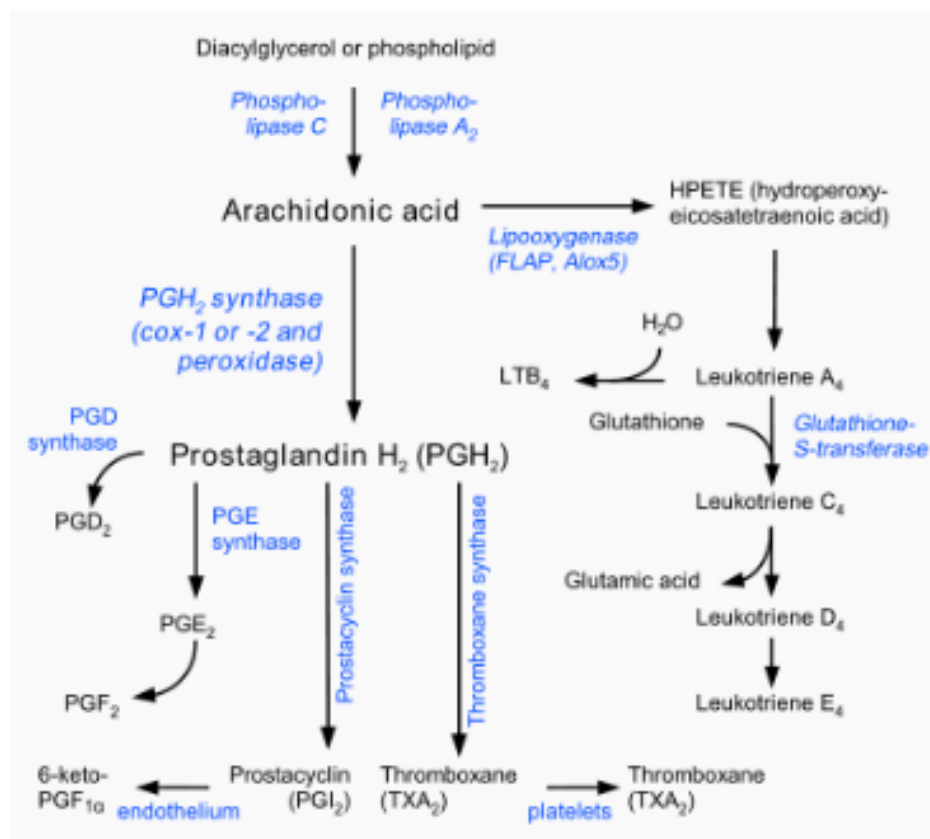


Figure 32 : Synthèse des prostanoides

Le LTB₄, leucotriène synthétisé dans les leucocytes (macrophages, neutrophiles...) à partir de l'acide arachidonique (acide gras polyinsaturé) préalablement rendu libre sous l'action de la phospholipase A₂ qui lyse les phospholipides, est un agent chimiotactique pour les leucocytes sur le site de l'inflammation (Figure 32). Il participe également à l'activation de ces mêmes leucocytes sur l'endothélium.

Le monoxyde d'azote permet l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

III.2.4.5 Les cytokines anti-inflammatoires

Les cytokines anti-inflammatoires, IL-10 et TGF-β ont pour fonction de réguler la réaction inflammatoire afin qu'elle ne devienne pas pathogène.

III.2.4.6 Cytokines et dermite séborrhéique

Les études immunochimiques sur les individus atteints de dermite séborrhéique ont montré une production accrue de cytokines telles que, IL-1, IL-1b, TNF-alpha, IFNc, IL-12 et IL-4 au sein des lésions cutanées par rapport à la peau saine.¹⁴¹

D'autres études ont conclu en une augmentation significative du taux d'IL-1a, IL-8 et histamine dans le cuir chevelu des patients souffrant de dermite séborrhéique par rapport aux volontaires sains.^{142, 143}

La réaction inflammatoire aboutie à une accumulation de neutrophiles au site inflammatoire et à des lésions cellulaires et tissulaires dues aux FRO et aux enzymes protéolytiques libérées par les neutrophiles activés. Si la production de FRO est trop importante et que les systèmes naturels d'épuration sont insuffisants, les cellules sont soumises à un **stress oxydatif** qui **entretient l'état inflammatoire**.¹⁴⁴

III.2.5 Le stress oxydatif

III.2.5.1 Définition

La réduction univalente de l'oxygène aboutit à la formation d'espèces oxygénées activées (EOA) :

- Les radicaux libres (anion superoxyde, radical hydroxyle)
- Le peroxyde d'hydrogène
- L'oxygène singulet

Toutes ces espèces sont potentiellement toxiques pour l'organisme car elles peuvent inactiver des protéines, induire des cassures au sein de l'acide désoxyribonucléique (ADN) avec, comme conséquence, une altération du message génétique, dégrader les sucres, oxyder les lipoprotéines, induire l'expression de cytokines pro-inflammatoires et initier des processus de peroxydation lipidique au sein de la membrane cellulaire en s'attaquant aux acides gras libres polyinsaturés (acide linoléique, acide arachidonique). Ces derniers sont la cible privilégiée des radicaux libres.¹⁴⁵

En situation normale, les EOA sont produites en permanence par notre organisme. Un système de défenses antioxydantes (vitamines, enzymes, oligoéléments) permet de réguler cette production afin de prévenir tout dégât cellulaire excessif.¹⁴⁵

Dans certaines conditions, une surproduction d'EOA peut submerger rapidement les défenses antioxydantes : c'est le stress oxydatif.¹⁴⁵

Le stress oxydatif est de plus en plus mis en avant pour expliquer les dégâts cellulaires observés dans le vieillissement, le cancer, le diabète, les maladies cardio-vasculaires ou encore les états inflammatoires aigus. En effet, plusieurs grandes études épidémiologiques ont mis en évidence que des faibles taux sanguins en antioxydants

et oligoéléments sont étroitement associés avec une incidence plus élevée de ces maladies.¹⁴⁵

III.2.5.2 Activation des neutrophiles

Les neutrophiles assurent la phagocytose et la destruction des microorganismes étrangers. Leur cytotoxicité s'explique par la capacité qu'ils ont à générer dans les cellules de grandes quantités d'EOA et à libérer à partir de leurs granules des enzymes protéolytiques (élastase, collagenase) et de la myéloperoxydase (MPO).

Les neutrophiles peuvent aussi s'activer sous l'action de stimuli extérieurs comme les fragments de protéines, les cytokines, les endotoxines, les fragments du complément qui sont libérés en grande quantité dans l'organisme au cours de différentes situations pathologiques.

III.2.5.3 Antioxydants, oligoéléments et dermite séborrhéique

Le plasma humain est riche en antioxydants de petite taille de type hydrophile (acide urique, acide ascorbique, glutathion, bilirubine) et de type lipophile (α -tocophérol, rétinol, β -carotène, ubiquinone).

Les globules rouges sont riches en enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx)).

Le cuivre et le zinc font partie du site actif de la SOD. Leur respect de leur concentration dans l'organisme est important pour maintenir la SOD opérationnelle.

Le sélénium est un élément essentiel à l'état de trace qui ne possède pas à proprement parlé d'activités antioxydantes. Cependant, il participe à la constitution et à la régulation de la GPx via la destruction des peroxydes lipidiques.

En observant 134 patients atteints par le virus du SIDA et présentant au moins une dermatose, Adeolu Oladayo Akinboro et al. ont constaté que ces derniers avaient un niveau sanguin de sélénium faible. Cette carence en sélénium était significativement corrélée à la survenue de certaines dermatoses comme la candidose buccale. En revanche, elle ne l'était pas pour la dermite séborrhéique (Figure 33).¹⁴⁶

Skin diseases	Mean serum selenium $\pm$ SD (μ mol/L)		t-value	P-value
	Skin diseases present	Skin diseases absent		
Primary skin diseases of HIV/AIDS				
Pruritic papular eruption	0.36 $\pm$ 0.28	0.63 $\pm$ 0.44	-3.055	0.003
Xeroderma	0.40 $\pm$ 0.27	0.58 $\pm$ 0.47	-2.192	0.030
Fluffy hair	0.37 $\pm$ 0.24	0.62 $\pm$ 0.45	-0.235	0.021
Blue-black nail hyperpigmentation	0.38 $\pm$ 0.35	0.61 $\pm$ 0.43	-1.997	0.033
Seborrheic dermatitis	0.50 $\pm$ 0.31	0.55 $\pm$ 0.47	-0.668	0.505
Secondary skin diseases of HIV/AIDS				
Oral candidiasis	0.35 $\pm$ 0.27	0.63 $\pm$ 0.44	-3.179	0.002
Dermatophyte infection ^a	0.54 $\pm$ 0.39	0.59 $\pm$ 0.44	-0.546	0.586
Pityriasis versicolor	0.59 $\pm$ 0.42	0.58 $\pm$ 0.43	0.068	0.946
Folliculitis/furuncles	0.54 $\pm$ 0.45	0.55 $\pm$ 0.46	0.565	0.573
Herpes zoster	0.43 $\pm$ 0.34	0.55 $\pm$ 0.46	-0.289	0.289
Candida intertrigo	0.48 $\pm$ 0.40	0.58 $\pm$ 0.43	-0.681	0.497
Viral wart	0.60 $\pm$ 0.33	0.58 $\pm$ 0.43	0.090	0.928
Herpes simplex	0.46 $\pm$ 0.16	0.58 $\pm$ 0.44	-0.568	0.571
Molluscum contagiosum	0.34 $\pm$ 0.33	0.58 $\pm$ 0.43	-0.989	0.324

Figure 33 : Dermatoses rencontrées chez les patients VIH/SIDA corrélées à la concentration sanguine en sélénium

Des études, peu nombreuses à ce jour et souvent sujettes à de nombreux biais, mettent l'accent sur le rôle du stress oxydatif dans l'apparition de dermite séborrhéique chez l'être humain. Nous avons en effet vu que celui-ci pouvait être impliqué pour expliquer les états inflammatoires.

Une étude menée en 2012 a tenté de montrer une corrélation entre la gravité de la dermite séborrhéique et le stress oxydatif.

54 sujets souffrant de dermite séborrhéique et 54 volontaires sains ont été inclus dans l'étude. Au cours de cette dernière ont été mesurés par spectrophotométrie le Serum Total Antioxidant Status (TAS) et le Total Oxidative Status (TOS). L'Oxydative Stress Index (OSI) a ensuite été calculé. Il correspond au quotient du TOS sur le TAS.¹⁴⁷

Le TOS représente l'ensemble des produits d'oxydation dans le corps humain (EOA, espèces réactives de l'azote, acide chlorhydrique, malonyldialdéhyde, peroxydes de lipides).¹⁴⁷

	Patients	Controls	<i>p</i>
TAS (μmol Trolox Eq/L) (mean ± SD)	3.33 ± 0.45	3.52 ± 0.43	0.024
TOS (μmol H ₂ O ₂ Eq/L) (median, range)	12.20 (6.51–46.35)	9.85 (1.05–41.57)	0.007
OSI (arbitrary unit) (median, range)	0.38 (0.22–1.09)	0.30 (0.03–0.99)	0.001

Figure 34

La valeur moyenne du TAS était significativement plus faible chez les sujets atteints de dermite séborrhéique par rapport aux volontaires sains (Figure 34). A l'inverse, le TOS et l'OSI étaient plus élevés chez les sujets atteints de dermite séborrhéique par rapport aux volontaires sains.¹⁴⁷

Malgré ces résultats l'étude n'a montré aucune corrélation entre la gravité de la dermatose et chacun des trois paramètres précédemment cités. Ce constat peut suggérer que le stress oxydatif peut être un facteur déclenchant pour la dermite séborrhéique mais qu'il n'influe pas sur la gravité de la maladie.¹⁴⁷

Une autre étude menée en 2012 a eu pour objectif d'évaluer l'activité de la SOD, de la catalase et de la MDA chez un groupe de sujets souffrant de dermite séborrhéique du cuir chevelu. 30 sujets ont été sélectionnés et 31 volontaires sains ont été inclus dans l'étude.

L'étude constate que l'activité de la SOD et de la CAT et le niveau de la MDA étaient significativement plus élevés chez les sujets souffrant de dermite séborrhéique du cuir chevelu par rapport aux volontaires sains.¹⁴⁸

Nous avons constaté précédemment que la dermite séborrhéique était fortement présente chez les individus souffrant d'autres pathologies comme l'infection au VIH ou la maladie de Parkinson. La séborrhée ne pouvant pas faire le lien entre la dermite séborrhéique et une de ces deux maladies, le stress oxydatif pourrait le faire. En effet, une altération du fonctionnement mitochondrial conduit à la peroxydation des lipides de la membrane cellulaire des kératinocytes et à l'accroissement du stress oxydatif chez le sujet parkinsonien qui montre alors un état inflammatoire chronique de l'épiderme.

III.2.6 Traitements

III.2.6.1 La corticothérapie locale

On dénombre une vingtaine de molécules appartenant à la famille des corticoïdes locaux. Ils sont classés en 4 catégories suivant leur puissance anti-inflammatoire (Figure 35).

Activité-Niveau	Dénomination commune internationale	Nom de spécialité	Formes galéniques	Concentration %
Très forte I	Clobétasol propionate	Dermoval®	Crème, gel capillaire	0,05
	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone®	Crème, pommade	0,05
Forte II	Bétaméthasone valérate	Betneval®	Crème, pommade	0,10
	Bétaméthasone valérate	Betneval® Lotion	Émulsion	
	Bétaméthasone dipropionate	Célestoderm®	Crème	0,10
	Acéponate d'hydrocortisone	Diprosone®	Crème, pommade, lotion	0,05
	Di® uprednate	Efficort®	Crème hydrophile, crème lipophile	0,127
	Fluticasone	Epitopic 0,5 %®	Crème, gel	0,05
		Flixovate®	Crème	0,05
			Pommade	0,005
	Désomide	Locatop®	Crème	0,10
	Hydrocortisone butyrate	Locoid®	Crème, crème épaisse, émulsion - uide, lotion, pommade	0,10
	Di® ucortolone valérate	Nérison®	Crème, pommade	0,10
		Nérison® gras	Pommade anhydre	
Modérée III	Alclométasone	Aclosone®	Crème, pommade	0,05
	Bétaméthasone valérate	Célestoderm® relais	Crème	0,05
	Di® uprednate	Epitopic 0,02 %®	Crème	0,02
	Désomide	Locapred®	Crème	0,10
	Fluocinolone acétonide	Synalar®	Solution	0,01
	Désomide	Tridésonit®	Crème	0,05
	Fluocortolone base + caprylate	Ultralan®	Pommade	0,50
Faible IV	Hydrocortisone	Hydracort®	Crème	0,50
	Hydrocortisone	Dermaspraid®	Crème, solution	0,50
		démangeaison		0,50
	Hydrocortisone	Mitocortyl®	Crème	0,50
		démangeaison		
	Hydrocortisone	Hydrocortisone	Crème	0,50
		Kérapharm®		

Figure 35 : Classement des dermocorticoïdes non associés en fonction de leur puissance anti-inflammatoire (149)

III.2.6.1.1 Propriétés des dermocorticoïdes

➤ Activité anti-inflammatoire par :

Inhibition de la transcription de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL-1,2,3,4,5,6,8,11,12,15,16, TNF- α , interféron-gamma, CSF, M-CSF, GM-CSF)

Stimulation de l'expression de la TGF- β , une cytokine immunosuppressive inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires.

Synthèse de la lipocortine-1, protéine possédant une activité anti-phospholipase A2, réduisant la synthèse d'acide arachidonique et par conséquent la production des eicosanoïdes (prostanoïdes, leucotriènes, PAF)

➤ Activité antiproliférative sur tous les composants cellulaires de la peau

➤ Activité immunosuppressive par diminution du nombre de cellules de Langerhans et par inhibition de la transcription des cytokines et de l'activation des leucocytes.¹⁴⁹

III.2.6.1.2 Biodisponibilité cutanée

La biodisponibilité de ces molécules dépend de leurs caractéristiques propres (taille, polarité...) mais aussi de nombreux autres paramètres. Ainsi, l'utilisation de pommades constituées d'excipients gras assure une meilleure pénétration du corticoïde par un effet occlusif.

L'adjonction d'un kératolytique comme l'acide salicylique ou d'un agent hydratant de la kératine comme l'urée augmente également la pénétration du dermocorticoïde dans la peau.

L'âge du patient traité a son importance. La pénétration cutanée des corticoïdes locaux est accrue chez les nouveau-nés prématurés et chez les sujets âgés.¹⁴⁹

III.2.6.1.3 Posologie

La posologie recommandée est de 1 à 2 applications par jour. Une augmentation du nombre d'applications quotidiennes risquerait d'aggraver les effets indésirables sans améliorer les effets thérapeutiques.¹⁵⁰

L'arrêt progressif d'un traitement à base de dermocorticoïdes est souhaitable. Celui-ci pourra être obtenu par la diminution de fréquence des applications et (ou) par l'utilisation d'un corticoïde moins fort ou moins dosé.¹⁵⁰

III.2.6.1.4 Contre-indications

Ces principes actifs seront contre-indiqués dans les infections bactériennes, virales, fongiques primitives et parasitaires même si elles comportent une composante inflammatoire, les lésions ulcérées, l'acné et la rosacée.¹⁵⁰

III.2.6.1.5 Mises en garde

L'utilisation prolongée sur le visage des corticoïdes à activité forte expose à la survenue d'une dermite cortico-induite et paradoxalement corticosensible, avec rebond après chaque arrêt. Un sevrage progressif, particulièrement difficile, est alors nécessaire.¹⁵⁰

En raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en syndrome cushingoïde et ralentissement de la croissance : ces accidents disparaissent à l'arrêt du traitement, mais un arrêt brutal peut être suivi d'une insuffisance surrénale aiguë.¹⁵⁰

III.2.6.1.6 Précautions d'emploi

Chez le nourrisson, il est préférable d'éviter les corticoïdes forts (classes I et II). Il faut se méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanés pouvant survenir dans les plis ou sous les couches.

Si une intolérance locale apparaît, le traitement doit être interrompu et la cause doit en être recherchée.

Ne pas appliquer sur les paupières en raison des risques de glaucome.¹⁵⁰

III.2.6.1.7 Effets indésirables

Un usage prolongé des dermocorticoïdes peut entraîner une atrophie cutanée, des télangiectasies (à redouter particulièrement sur le visage), des vergetures (à la racine des membres notamment, et survenant plus volontiers chez les adolescents), un purpura ecchymotique secondaire à l'atrophie, une fragilité cutanée.

Au niveau du visage, les corticoïdes peuvent créer ou aggraver une rosacée.

Un retard de cicatrisation des plaies atones (n'ayant pas de tendance spontanée à la cicatrisation), des escarres, des ulcères de jambe, des éruptions acnéiformes ou pustuleuses, une hypertrichose, une dépigmentation, de l'eczéma de contact (fréquence indéterminée) et de l'urticaire (fréquence indéterminée) peuvent être observés.¹⁵⁰

III.2.6.2 Les dermocorticoïdes dans la dermite séborrhéique

Tous les dermocorticoïdes ne disposent pas d'une AMM pour le traitement de la dermite séborrhéique. L'hydrocortisone 17-butyrate, l'hydrocortisone 0,5% et 1%, le désônide 0,05% et 0,1%, le difluprednate 0,05 %, le valérate de bétaméthasone 0,1% sous toutes leurs formes galéniques sont indiqués pour cette dermatose. Seule la forme gel du clobétasol 0,05% peut être utilisée. Une particularité apparaît pour le dipropionate de bétaméthasone.

III.2.6.2.1 L'hydrocortisone

L'hydrocortisone 17-butyrate 0,1% et l'acéponate d'hydrocortisone sont des dermocorticoïdes à activité forte disposant d'une AMM pour la dermite séborrhéique à l'exception de la dermite séborrhéique du visage. Leurs indications privilégiées restent néanmoins l'eczéma de contact, la dermatite atopique et la lichénification. Elles sont habituellement utilisées dans le traitement du psoriasis (à l'exclusion des plaques très étendues) entre autres dermatoses.¹⁵⁰

III.2.6.2.2 L'hydrocortisone 17-butyrate

La forme crème est plus particulièrement adaptée aux dermatoses érosives aiguës suintantes.

La forme crème épaisse est plus particulièrement adaptée aux dermatoses chroniques sèches squameuses.

La forme émulsion est plus particulièrement adaptée au traitement des dermatoses localisées aux régions pileuses ou à forte sudation.

La forme lotion est plus particulièrement adaptée aux dermatoses du cuir chevelu.

La forme pommade est plus particulièrement adaptée aux dermatoses chroniques sèches lichénifiées.¹⁵⁰

III.2.6.2.2.1 L'hydrocortisone 0,5% et 1%

Ces crèmes d'hydrocortisone sont indiquées dans le traitement de la dermatite séborrhéique faciale, de la dermatite atopique et de l'eczéma de contact du visage et des paupières. Elle est d'activité faible.¹⁵⁰

III.2.6.2.2.2 Hydrocortisone *versus* kétoconazole

Les crèmes d'hydrocortisone sont les traitements dermocorticoïdes de référence dans la dermatite séborrhéique au même titre que le kétoconazole 2%.

Une étude a comparée l'efficacité d'une crème d'hydrocortisone 1% et l'efficacité d'une crème de kétoconazole 2% dans le traitement de la dermatite séborrhéique de l'enfant (2 mois à 2 ans). Après l'application de l'une ou l'autre des crèmes deux fois par jour pendant une semaine, l'érythème et la desquamation étaient significativement diminués. Cependant, aucune différence significative de l'efficacité n'a pu être observée entre les deux crèmes.¹⁵¹

Une autre étude menée en double aveugle a comparée l'efficacité de ces deux molécules dans le traitement de la dermatite séborrhéique en se basant sur l'amélioration des signes cliniques (desquamation, érythème, démangeaisons). Elle a rapporté une très bonne efficacité des deux molécules dans l'amélioration des symptômes mais aucune différence significative entre les deux molécules.¹⁵²

D'autres études ont comparée l'efficacité thérapeutique dans la dermatite séborrhéique de l'hydrocortisone 1% et du kétoconazole 2%. La conclusion de toutes ces études est une efficacité identique de ces deux molécules dans l'amélioration des symptômes de la dermatite séborrhéique.

III.2.6.2.3 Le désenide 0,5% et 0,1%

Ces deux concentrations de désenide présentes sous forme de crème disposent d'une AMM pour l'eczéma de contact, la dermite atopique, la dermite de stase, le psoriasis en relais et la dermite séborrhéique à l'exception de la dermite séborrhéique du visage.¹⁵³

Le désenide est un dermocorticoïde d'activité modérée.

Comparée à un placebo dans le traitement de la dermite séborrhéique du visage au cours d'une étude menée en double aveugle, la lotion de désenide 0,05% s'est montrée significativement plus efficace que le placebo.¹⁵⁴

III.2.6.2.4 Le dipropionate et le valérate de bétaméthasone

Le dipropionate de bétaméthasone et le valérate de bétaméthasone 0,1% sont des dermocorticoïdes d'activité forte indiqués dans le traitement de la dermite séborrhéique à l'exception du visage. En revanche, le dipropionate de bétaméthasone solubilisé dans le propylène glycol ne dispose pas d'indication pour cette dermatose. Le propylène glycol accroît l'effet vasoconstricteur du principe actif et conduit à la pénétration systémique du dermocorticoïde faisant entrer celui-ci dans la classe des corticoïdes d'activité très forte.¹⁵⁵

L'efficacité de la mousse de valérate de bétaméthasone 0,1% a pu être évaluée dans le traitement de la dermite séborrhéique modérée à sévère du cuir chevelu sur 180 volontaires. Ont été évalués, comme souvent, la sévérité de l'érythème, de la desquamation et du prurit. Un score leur a été attribué (0 = plus de lésions, 1 = lésions légères, 2 = lésions modérées, 3 = lésions graves, 4 = lésions très graves). L'état clinique global correspond à la somme des scores de chacun des trois symptômes.¹⁵⁶

Après quatre semaines de traitement l'état clinique global a été significativement amélioré passant de 6,3 +/- 1,8 à 1,4 +/- 1,4. Cet état clinique a été réévalué huit semaines après l'arrêt du traitement. Il était toujours significativement amélioré (1,7 +/- 1,8) montrant très peu de rechutes parmi les volontaires.¹⁵⁶

La mousse de valérate de bétaméthamétasone semble être efficace et bien tolérée dans le traitement de la dermite séborrhéique même si l'étude était ouverte.¹⁵⁶

III.2.6.2.5 Bétaméthasone versus kétoconazole

En 1992, Ortonne et al. ont comparé la lotion de dipropionate de bétaméthasone 0,05% avec le gel moussant de kétoconazole 2%. L'efficacité du dermocorticoïde a été significativement plus efficace que celle de l'antifongique avec cependant une meilleure tolérance pour ce dernier. Notons tout de même que les deux formes galéniques sont différentes et que celle-ci peut aussi influencer sur l'efficacité thérapeutique d'un topique.⁶⁴

III.2.6.2.6 Le clobétasol 0,05% gel

Le gel de clobétasol 0,05% est indiqué dans le psoriasis du cuir chevelu et la dermite séborrhéique du cuir chevelu. Il est d'activité très forte.

La forme shampooing est indiquée dans le psoriasis modéré du cuir chevelu. La forme crème a une AMM pour les plaques limitées et résistantes de :

- Psoriasis, particulièrement dans leurs localisations palmoplantaires
- Lichénifications
- Lupus érythémateux discoïde

La forme mousse est indiquée dans le traitement de courte durée des dermatoses du cuir chevelu sensibles aux corticoïdes, telles que le psoriasis en plaques de l'adulte, la dermite séborrhéique de l'adulte et de l'adolescent, la dermite atopique de l'adulte, ne répondant pas de manière satisfaisante à des corticoïdes moins forts.¹⁵⁷

III.2.6.2.7 Clobétasole versus kétoconazole

Bien que ne disposant pas d'une AMM pour le traitement de la dermite séborrhéique du cuir chevelu, l'efficacité et la tolérance du propionate de clobétasole 0,05% utilisé seul ou en alternance avec un shampooing de kétoconazole 2% ont fait l'objet d'une étude randomisée et contrôlée pour cette maladie. L'étude a concerné 326 individus répartis en quatre groupes de 80 à 82 personnes. L'évolution de la desquamation, de l'érythème et du prurit a été analysée.⁶⁴

La phase de traitement a duré quatre semaines.

- Groupe 1 : Kétoconazole 2% deux fois par semaine
- Groupe 2 : propionate de clobétasole 0,05% deux fois par semaine
- Groupe 3 : propionate de clobétasole 0,05% deux fois par semaine en alternance avec kétoconazole 2% deux fois par semaine
- Groupe 4 : propionate de clobétasole 0,05% quatre fois par semaine en alternance avec kétoconazole 2% deux fois par semaine

La phase d'entretien a duré quatre semaines. Les sujets ont reçu un shampooining de kétoconazole 2% une fois par semaine.

La phase de suivi a duré quatre semaines. Les sujets n'ont pas été traités.

Résultats

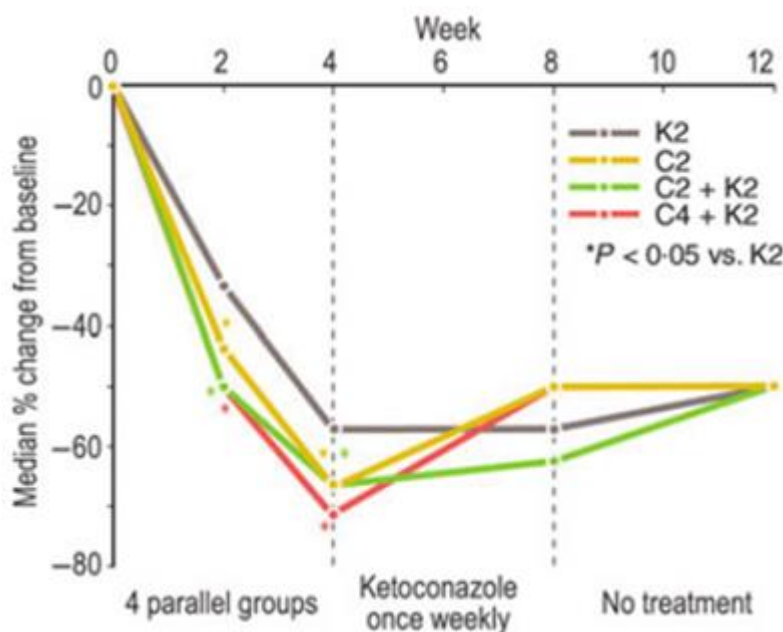


Figure 36

Les trois protocoles dans lesquels les patients ont reçu du propionate de clobétazole 0,05% ont montré une efficacité supérieure au kétoconazole 2%. La prise d'un corticoïde d'action locale semble être plus efficace que la prise de kétoconazole 2%.

Au cours de la phase de maintenance seuls les patients du groupe 3 ont conservé l'efficacité thérapeutique obtenue pendant les quatre semaines de traitement. Un schéma posologique alternant un dermocorticoïde d'activité très forte avec un

antifongique azolé semble être une bonne option thérapeutique au traitement de la dermite séborrhéique.⁶⁴

III.2.6.3 Le lithium

Le gel de gluconate de lithium 8% et la pommade de succinate de lithium 8% sont des traitements topiques indiqués dans la dermite séborrhéique du visage de l'adulte immunocompétent.¹⁵⁸

III.2.6.3.1 Propriétés

Le lithium est un cation. Les données in vitro lui confèrent :

- Une action antifongique dose-dépendante sur la levure *M. furfur*. Il inhiberait la production d'acides gras libres à partir des phospholipides membranaires.¹⁵⁹
- Une action anti-inflammatoire (inhibition de plusieurs enzymes, Na/K ATPase, adénylcyclase, enzymes de la synthèse des prostaglandines E1, inositol-1-phosphatase) par blocage des acides gras libres, notamment l'acide arachidonique, ce qui entraîne une diminution de la production de leucotriènes et de prostaglandines.¹⁵⁹
- Une action anti-inflammatoire par augmentation de la production d'IL-10 et par diminution de l'expression des Toll Like Récepteurs (TLR2 et TLR4) kératinocytaires (famille de PRRs) par la voie de l'immunité innée cutanée.¹⁶⁰

Un essai clinique multicentrique contrôlé par placebo chez 227 patients adultes a montré que la pommade à base de succinate de lithium 8% est significativement plus efficace que le placebo dans le traitement de la dermite séborrhéique.¹⁶¹

III.2.6.3.2 Lithium versus kétoconazole

Une étude publiée en 2003, randomisée et contrôlée, réalisée sur 288 patients atteints de dermite séborrhéique faciale modérée à sévère a confirmé que le gluconate de lithium 8% était un traitement efficace et sûr de la dermite séborrhéique. Il s'agissait de montrer la non-infériorité du gluconate de lithium 8% par rapport au kétoconazole 2% en utilisant une loi de probabilité de Fisher avec IC à 95% de la différence entre les deux traitements. D'après l'étude, l'efficacité thérapeutique de ce sel de lithium est statistiquement supérieure à celle du kétoconazole 2% pour l'obtention d'une rémission complète (ici la disparition de l'érythème et de la desquamation) de la dermatose.¹⁶²

III.2.6.4 Le métronidazole

Le métronidazole est un dérivé imidazolé antiparasitaire et un antibactérien actif contre de nombreux germes pathogènes. Son mécanisme d'action semble impliquer un effet anti-inflammatoire.

Il est indiqué dans le traitement local de la rosacée (dermatose faciale bénigne évoluant par poussées/rémissions, caractérisée par un érythème télangiectasique des joues, du nez, du front, du menton, pouvant se compliquer en poussées papulopustuleuses). En effet, il est efficace contre la composante inflammatoire papulo-pustuleuse de cette maladie. La composante inflammatoire de la rosacée serait liée à la génération d'espèces réactives de l'oxygène libérées par les cellules inflammatoires telles que les polynucléaires neutrophiles.¹⁶³

Le métronidazole inhiberait ces cellules inflammatoires et donc la production d'espèces réactives de l'oxygène.¹⁶⁴ Son effet inhibiteur serait renforcé par l'acide palmitoléique, un acide gras libre présent sur la peau humaine.¹⁶⁵ Enfin, un effet immunomodulateur sur le chimiotactisme des leucocytes lui est reconnu.¹⁶⁵

Peu d'effets indésirables lui sont reconnus (prurit, sensation de brûlures, irritations). Présents sous forme de crème, gel et émulsion, il s'applique deux fois par jour après la toilette.¹⁶³

Les études concernant le métronidazole topique dans le traitement de la dermatite séborrhéique sont dans l'ensemble bien menées, randomisées, contrôlées en double aveugle. Elles montrent néanmoins des résultats contradictoires. Ces contradictions sont dues aux concentrations différentes de produits utilisés et aux fréquences d'administration variables d'une étude à l'autre.

En 2001 Parsad et en 2006 Siadat ont évalué l'efficacité du gel de métronidazole 1% dans le traitement de la dermatite séborrhéique du visage par rapport à un gel placebo. La posologie était de 2 applications par semaine pendant huit semaines. Ils ont conclu à une efficacité faible mais meilleure du gel de métronidazole 1% par rapport au gel placebo.^{166, 167}

En 2003, Koca et al. ont évalué l'efficacité du gel de métronidazole 0,75% dans le traitement de la dermatite séborrhéique par rapport à un gel placebo. Ils ont conclu à une absence d'amélioration significative de l'état des lésions par rapport au gel placebo ($p > 0,05$).¹⁶⁵

Bien que ne disposant pas d'une AMM pour la dermite séborrhéique, il fut testé sur un échantillon d'individu dans une étude comparative contre placebo. Au total, 67 sujets atteints de dermite séborrhéique ont suivi le protocole d'une application deux fois par jour pendant un mois d'un gel de métronidazole 0,75% (33 patients) ou d'un placebo (34 patients). Pour évaluer l'efficacité du traitement, les observateurs ont regardé l'évolution de l'érythème, de la desquamation et du prurit. Pendant le mois de traitement, les patients ont ressenti une amélioration des symptômes de la maladie que ce soit avec le gel de métronidazole 0,75% ou le placebo. A l'arrêt du traitement les symptômes sont vite réapparus.¹⁶⁴

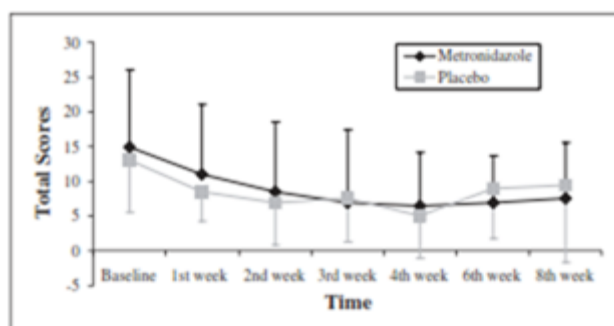


Figure 37 : réduction du score total de sévérité (164)

Pour conclure, le gel de métronidazole 0,75% est bien toléré mais son efficacité dans la dermite séborrhéique est identique à celle d'un placebo (Figure 37).¹⁶⁴

III.2.6.4.1 Métronidazole versus Kétoconazole

Une dernière étude prospective, contrôlée en double aveugle publiée en 2006 a comparé le gel de métronidazole 0,75% à la crème de kétoconazole 2% dans le traitement de la dermite séborrhéique du visage. La posologie était d'une application par jour pendant quatre semaines. L'efficacité du gel de métronidazole 0,75% était ici comparable à celle de la crème de kétoconazole 2%.¹⁶⁸

III.2.6.5 La graisse d'émeu

L'Émeu d'Australie (*Dromaius novaehollandiae*) est la seule espèce encore vivante de nos jours de la famille des dromaiidés. C'est aussi, par sa taille, le deuxième plus grand oiseau du monde actuel derrière l'autruche. La graisse d'émeu a démontré une activité anti-inflammatoire puissante associée à une diminution du taux de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL-1 α) dans les tissus. La présence d'omégas 3 et 9 dans la graisse serait responsable de l'effet anti-inflammatoire.¹⁶⁹

L'application topique de cette graisse aurait le même effet que l'administration orale d'ibuprofène.¹⁶⁹

La graisse d'émeu a été comparée à l'hydrocortisone et au clotrimazole dans le traitement de la dermatite séborrhéique. Bien qu'après quatre semaines de traitement, la graisse d'émeu ait montré une efficacité dans l'amélioration du prurit, de l'érythème, celle-ci resta significativement moins efficace que les deux autres molécules.¹⁶⁹

III.3 La dermatite séborrhéique : une dermatose secondaire

Les levures du genre *Malassezia* sont impliquées dans la pathogénèse de la dermatite séborrhéique. La croissance exagérée de ces levures à la surface de la peau ne serait pas l'élément déclencheur de la dermatose. Deux hypothèses tentent aujourd'hui d'expliquer leur implication dans la maladie.

La première se base sur le fait que ces levures pourraient devenir pathogènes dès lors que l'épiderme est inflammé.⁵³ Cela sous-entendrait que la dermatite séborrhéique serait une inflammation cutanée avant d'être une infection fongique.

La seconde se base sur des études récentes qui émettent les hypothèses selon lesquelles la dermatite séborrhéique serait due à une réponse anormale de l'hôte vis-à-vis du métabolisme de ces levures à la surface de la peau.¹⁷⁰

L'interaction des levures du genre *Malassezia* avec le système immunitaire est paradoxale. En effet, elles sont, à la fois, capables de stimuler le système immunitaire par l'intermédiaire de la voie classique et de la voie alternative du complément et, capables de résister à la mort phagocytaire par les neutrophiles.¹⁷¹

III.3.1 La paroi de *Malassezia*

Dans des conditions normales, les levures *Malassezia* font partie intégrante de la flore commensale. Leur paroi riche en lipides masque leur présence sur la peau rendant impossible toute action du système immunitaire local. Ceci expliquerait leur comportement contradictoire à la surface cutanée.¹⁷¹

Dans une étude, menée *in vitro*, Daniel S. Thomas et al. ont incubé les six espèces de levures du genre *Malassezia* retrouvées sur les lésions de dermatite séborrhéique (*M.furfur*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. slooffiae* et *M. sympodialis*) avec des kératinocytes normaux. Ensuite, la production des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires a été quantifiée par dosage enzymatique. Il ressort de cette étude plusieurs informations :¹⁷²

- Les 6 levures capsulées ne stimulent pas la production des cytokines pro-inflammatoires. En revanche, elles augmentent de manière significative la production intracellulaire d'IL-10.
- Les levures décapsulées stimulent la production de cytokines pro-inflammatoires et réduisent la production des cytokines anti-inflammatoires, mais les effets de chaque espèce sur les kératinocytes sont différents.
- *M. globosa* et *M. slooffiae* décapsulées provoquent une augmentation significative de la libération d'IL-1a.
- *M. furfur*, *M. obtusa*, *M. restricta* et *M. sympodialis* décapsulées provoquent une augmentation significative de la libération d'IL-6. Ainsi, on note une multiplication par 38 de la production d'IL-6 par *M. furfur* décapsulée.
- Les 6 espèces étudiées ont toutes significativement provoqué la libération d'IL-8. Par exemple, *M. globosa* décapsulée multiplie significativement par 66 la production d'IL-8. La composition lipidique de la paroi des levures du genre *Malassezia* semble déclencher ou inhiber une réponse inflammatoire de l'hôte.¹⁷²

III.3.2 Les cellules NK : cellules de l'immunité innée

Les cellules NK (Natural Killer) font parties des lymphocytes mais elles sont différentes des lymphocytes T et B. Elles peuvent, en effet, lyser des cellules malades sans nécessiter d'activation préalable et sans rentrer en contact avec l'agent pathogène.

A leur surface, les récepteurs CD16 reconnaissent les fragments constants (Fc) des Ig-G. Les Ig-G jouent donc le rôle d'opsonines pour les cellules NK.

Selon la théorie de la cytotoxicité dépendant des anticorps (ADCC), une cellule infectée par un agent pathogène peut exprimer des antigènes à sa surface et être reconnue par des Ig-G spécifiques. Le fragment Fc de ces anticorps peut alors interagir avec le CD16 des cellules NK. Celle-ci peut alors détruire la cellule cible.

Faergemann, en 2001, a remarqué l'augmentation des cellules NK⁺ et des récepteurs CD16⁺ dans les cellules de peau lésées des patients atteints de dermite séborrhéique. La quantité de protéines C1q de la voie classique du complément est également augmentée dans les cellules lésées ou non des patients par rapport aux volontaires sains. Cette observation suggère l'implication d'un stimulus irritant ou non immunogène du système immunitaire dans la pathogénèse de la dermite séborrhéique.¹⁷³

III.3.3 Métabolisme des levures *Malassezia* et susceptibilité individuelle

Les levures du genre *Malassezia* ne peuvent pas synthétiser les acides gras à longue chaîne C14 et C16. Elles sont dépendantes de lipides du milieu extérieur. C'est pourquoi, elles sont localisées sur les zones riches en glandes sébacées du corps humain.

Ro et Dawson ont étudié la composition du sébum chez les patients atteints de dermite séborrhéique avant et après un traitement visant à supprimer les levures du genre *Malassezia* de la surface cutanée. Avant le traitement (en présence des levures) le sébum est riche en acides gras libres et pauvre en triglycérides. Après le traitement (en l'absence des levures), le sébum retrouve sa composition normale en acides gras libres et en triglycérides. Le métabolisme des levures du genre *Malassezia* influence donc la composition du sébum (Figure 38).²⁰

	As secreted (%)	Post <i>Malassezia</i> exposure (%)	Post anti-fungal treatment (%)
Triglycerides	>35	18	32
Free fatty acids	<13	32	16
Wax esters	25	23	25
Squalene	15	15	15
Cholesterol	3	3	3
Cholesterol esters	4	4	4
Others	~ 5	~ 5	~ 5

Figure 38 : Composition approximative du sébum humain avant et après traitement antifongique (20)

Le métabolisme de ces levures consiste donc en la dégradation des triglycérides du sébum et en la consommation d'acides gras libres.

Xu, Saunders et Hu ont, dans une étude publiée en 2007, analysé le génome complet de *M. Globosa* et le génome partiel de *M. Restricta*. L'absence de gènes codant pour une enzyme capable de synthétiser des acides gras et l'abondance de gènes codant pour des hydrolases (lipase, phospholipase C, acide sphingomylinase, aspartyl protease) permettant de fournir des acides gras explique la lipide-dépendance des levures du genre *Malassezia*.¹⁷⁴

Une hypothèse récente signalerait que ces enzymes permettraient aux levures du genre *Malassezia* de consommer les acides gras libres saturés obtenus après dégradation des triglycérides afin d'assurer leur survie. Les acides gras libres insaturés laissés à la surface de la peau seraient un facteur d'irritation de l'épiderme (Figure 39).¹⁷⁴

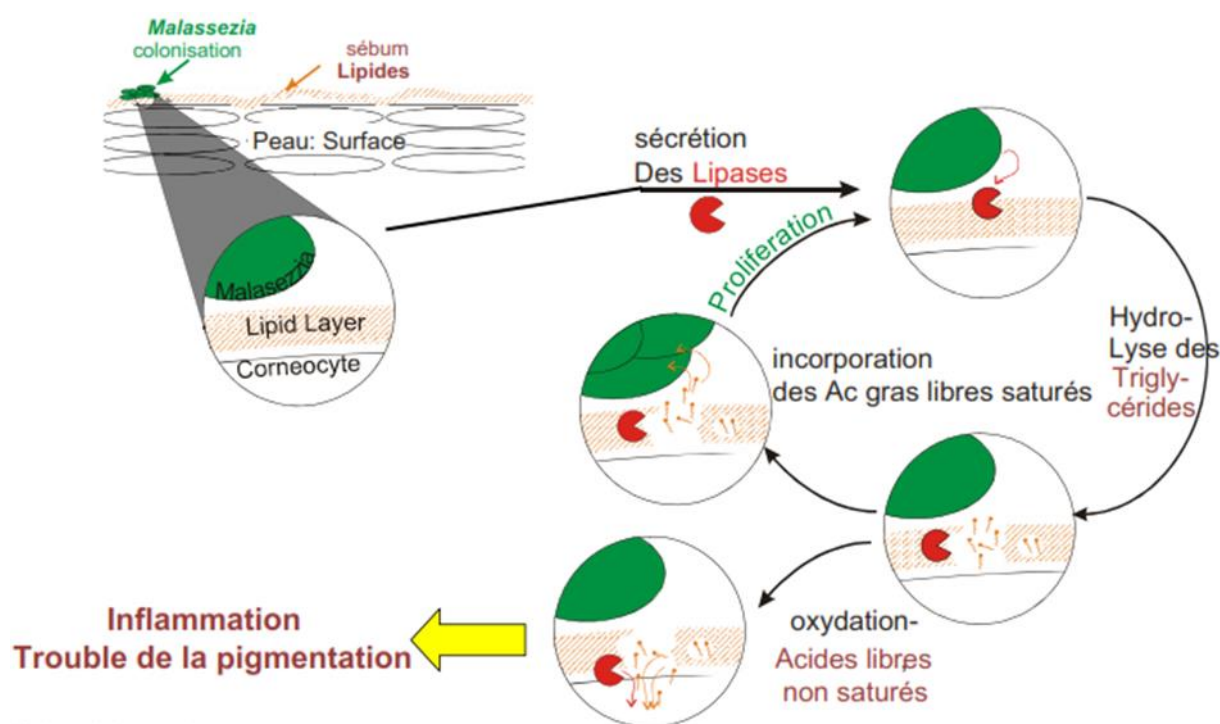


Figure 39 : Métabolisme des levures du genre *Malassezia* (174)

Notons également qu'*in vitro*, ces levures exercent une activité phospholipases A2 capable de libérer de l'acide arachidonique des cellules épithéliales. Ceci pourrait être un initiateur de la réponse inflammatoire cutanée.¹⁷¹

En 2005, De Angelis a testé l'effet de l'acide oléique, un acide gras insaturé produit du métabolisme des levures du genre *Malassezia*, sur le cuir chevelu de patients ayant déjà eu des pellicules et sur le cuir chevelu des patients n'ayant jamais eu de pellicules.

Sur des cuirs chevelus préalablement traités avec un shampooing de pyrithione de zinc 1 % permettant de réduire à la surface du cuir chevelu la population de levures du genre *Malassezia*, l'acide oléique provoque une desquamation chez les patients ayant déjà eu des pellicules (Figure 40).¹⁷⁵

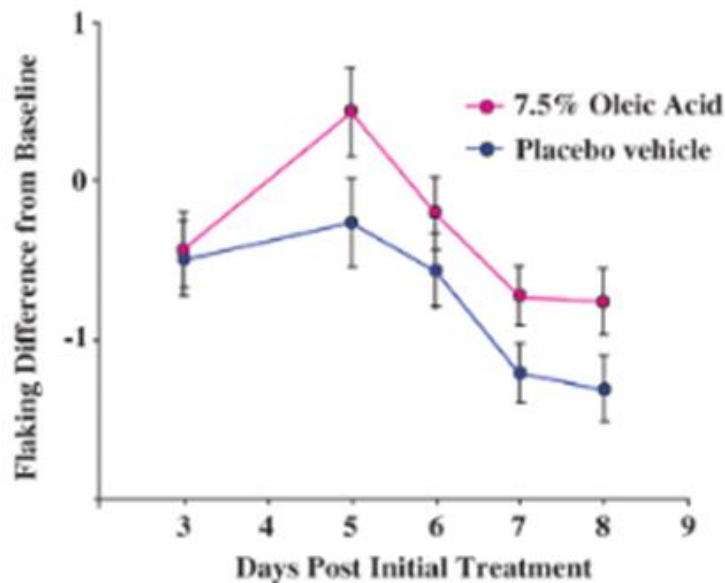


Figure 40

En revanche, aucune desquamation n'apparaît chez les patients n'ayant jamais eu de pellicules (figure 41).

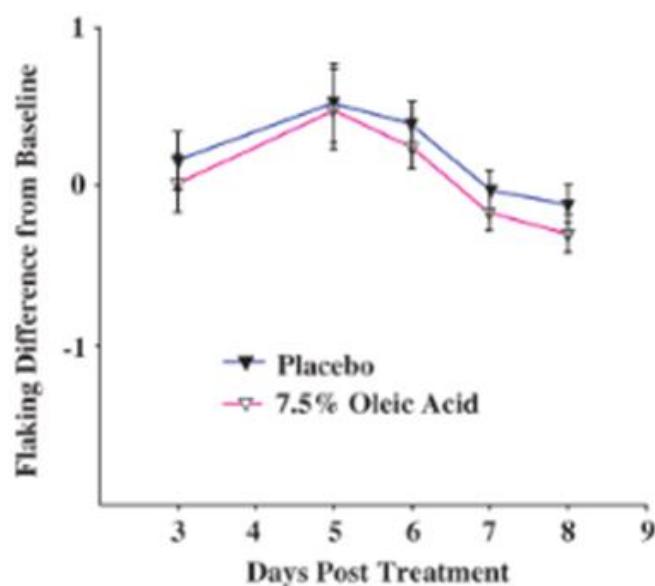


Figure 41

L'acide oléique semble impliqué dans l'apparition de la dermatite séborrhéique mais une certaine **susceptibilité individuelle** semble être impliquée également.¹⁷⁵

La malassezine et l'indole 3-carbaldehyde, ligand des récepteurs AhR sont produits par *Malassezia restricta* uniquement chez des individus souffrant de dermatite séborrhéiques. Ils pourraient traverser les cellules épidermiques défectueuses, rejoindre les couches granuleuses et spineuses de l'épiderme et activer les récepteurs

AhR induisant dans le noyau des kératinocytes la transcription des gènes de la prolifération et de l'inflammation.²

Higaki a étudié l'implication de *Propionibacterium acnes* dans la dermite séborrhéique. Il a émis l'hypothèse que les lipases de cette levure pourrait jouer un rôle dans la pathogénèse de la maladie car elles induiraient la production d'un acide gras saturé, l'acide butyrique (C4 :0) à la surface de la peau. Cet acide gras est retrouvé en plus grande quantité chez les patients atteints de dermite séborrhéique que chez les patients sains. L'acide butyrique pourrait être consommé par les levures du genre *Malassezia*, ce qui modifierait la composition lipidique de leur paroi. Une réaction inflammatoire locale pourrait se déclencher.⁴⁵

III.3.4 Traitements

L'efficacité de certains antifongiques dans le traitement de la dermite séborrhéique peut également s'expliquer par les propriétés anti-inflammatoires qu'ils semblent avoir.

Le kétoconazole aurait des propriétés anti-inflammatoires dose-dépendante in vitro et in vivo par inhibition de la 5-lipooxygénase, enzyme responsable de la synthèse des leukotriènes (LTB4 notamment) à partir de l'acide arachidonique.¹⁷⁶

In vitro, le ciclopirox olamine montre des propriétés anti-inflammatoires par inhibition de la 5-lipooxygénase et de la cyclooxygénase. Cette inhibition aboutit à un arrêt de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes.⁹⁶

L'*Asparagus racemosus* aurait des propriétés anti-inflammatoires.

III.4 La dermite séborrhéique : une dermatose impliquant la réponse immunitaire adaptative

Que la pathogénèse de la dermite séborrhéique fasse intervenir la réponse immunitaire adaptative impose l'implication d'un élément extérieur à l'organisme. Ici, une levure du genre *Malassezia*.

III.4.1 La réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative est la seconde ligne de défense contre les agents infectieux. Se distinguent deux réactions immunitaires adaptatives distinctes : la réponse adaptative à médiation humorale et la réponse immunitaire à médiation cellulaire.

III.4.1.1 La réponse immunitaire à médiation humorale

Adaptée aux agents pathogènes extracellulaires, cette réaction voit les lymphocytes B assurer l'identification de l'antigène agresseur. Cette reconnaissance les stimule. Certains d'entre eux se différencient alors en plasmocytes anti antigènes. Ainsi, ils produisent des anticorps circulants ou immunoglobulines (Ig) spécifiquement dirigés contre l'antigène concerné.

Les anticorps circulants vont assurer la neutralisation des toxines bactériennes, bloquer l'infectiosité des virus, permettre la phagocytose des bactéries résistantes à celle-ci en jouant le rôle d'opsonine.¹⁷⁷

On distingue cinq classes d'immunoglobulines :

- Les IgG sont réparties uniformément dans les compartiments intra et extravasculaires. Elles sont produites majoritairement lors de la réponse secondaire et constituent l'essentielle des gammaglobulines plasmatiques.¹⁷⁶
- Les IgA sont majoritaires dans les sécrétions et les muqueuses. Elles sont sécrétées par les plasmocytes sous-épithéliaux. Divisées en sous-classes les Ig A1 sont les plus abondantes dans le sérum et les Ig A2 sont surtout présentes dans les sécrétions.
- Les IgM se retrouvent essentiellement dans le compartiment intravasculaire. Elles constituent la plupart des anticorps « naturels » et sont majoritairement sécrétées lors de la réponse primaire.
- Les IgD représentent moins de 1% des immunoglobulines et leurs fonctions biologiques restent encore mal connues.
- Les IgE sont fixées à la surface des plasmocytes et des polynucléaires basophiles. Elles sont impliquées dans l'immunité antiparasitaire contre les helminthes et dans les réactions d'hypersensibilité immédiate.

L'hypersensibilité à *Malassezia* médié par les IgE a fait l'objet de plusieurs études. Elle ne semble pas impliquée dans la pathogénèse de la dermatose.¹⁷⁸

III.4.1.2 La réponse immunitaire à médiation humorale contre les levures *Malassezia* chez un sujet sain

Par un test Elisa une étude a constaté la présence d'Ig G, d'Ig A et d'Ig M dans le sérum de sujets sains âgés de 23 ans à 88 ans. Cependant le taux d'Ig M était significativement plus élevé chez les sujets âgés.

Par Immunofluorescence indirecte, Faergemann a démontré la présence d'un taux d'anticorps dirigés contre *Malassezia* significativement plus élevé chez les adultes que chez les enfants âgés de 6 mois à 15 ans. La faible densité de ces levures sur la peau des enfants pourrait en être l'explication.

La mesure du titre d'Ig G spécifique chez les adultes âgés de 29 ans à 81 ans conclut à un titre maximal à l'âge de 30 ans. Ce titre diminuant ensuite avec l'âge. Le titre d'anticorps circulants reflèterait le niveau de colonisation des levures du genre *Malassezia* à la surface de la peau.¹⁷⁹

La méthode Elisa apparaît plus sensible que l'Immunofluorescence pour détecter le titre sérique d'IgG spécifique à *Malassezia*.

En conclusion, la majorité des individus ont des anticorps dirigés contre les levures du genre *Malassezia* même à un âge très jeune. Certaines études ne les détectent pas chez les plus jeunes sujets, sans doute à cause de la sensibilité des techniques d'identification utilisée. Les antigènes sont présentés suffisamment longtemps pour déclencher la réponse humorale primaire (Ig M) et la réponse humorale secondaire (Ig G). Le taux d'Ig A étant généralement bas, la sensibilisation des muqueuses pour les levures du genre *Malassezia* n'est pas importante.

III.4.1.3 La réponse à médiation humorale contre les levures

Malassezia chez un individu atteint de dermite séborrhéique

La réponse immunitaire humorale à *Malassezia* chez les patients souffrant de dermite séborrhéique a fait l'objet de nombreuses études depuis les années 60.

Une étude menée en 1988 a conclu à la présence significativement supérieure d'immunoglobulines circulantes chez les individus malades par rapport aux témoins.¹⁸⁰ A l'inverse, une autre étude a conclu en la présence d'anticorps circulants significativement augmentée chez les témoins par rapport aux sujets souffrants de dermite séborrhéique.¹⁸¹ Les autres études menées n'ont pas remarqué de différences significatives entre les individus malades et les individus sains^{182, 183}

La réponse immunitaire adaptative à médiation humorale ne semble pas impliquée dans la pathogénèse de la dermite séborrhéique. Cependant ces études présentent de nombreux biais (faible nombre de participants, seuls des échantillons de *M. Furfur* ont été utilisés, sensibilité des tests).

III.4.2 La réponse immunitaire à médiation cellulaire

La réponse immunitaire à médiation cellulaire fait intervenir les lymphocytes T. On distingue deux types de lymphocytes T : les lymphocytes T CD4+ et les lymphocytes T CD8+

III.4.2.1 La réponse immunitaire cellulaire contre les levures

***Malassezia* chez un individu sain**

La réponse immunitaire à médiation cellulaire est connue pour être d'une importance majeure dans la défense contre les infections fongiques mais aussi et surtout dans le maintien du champignon dans la flore commensale.¹⁸⁴ Cette réaction immunitaire varie d'un individu à l'autre selon son âge mais aussi selon la quantité de levure du genre *Malassezia* qu'il porte sur la peau. Ces deux critères devront donc être respectés lors de la mise en place des groupes d'individus malades ou non dans la réalisation des études cliniques.¹⁸⁵

III.4.2.2 La réponse immunitaire cellulaire contre les levures

***Malassezia* chez un individu souffrant de dermite séborrhéique**

L'immunité adaptative à médiation cellulaire a fait l'objet de très peu d'études dans la dermite séborrhéique.

La sensibilité de contact aux antigènes à *Malassezia* est un mécanisme qui a été proposé pour expliquer la survenue de dermite séborrhéique. Nicholls et al. ont appliqué sur la peau de 11 patients souffrant de dermite séborrhéique des concentrations variées d'antigènes et de paroi de *Malassezia*. Un seul patient a présenté une irritation cutanée. La sensibilité de contact à *Malassezia* ne semble pas impliquée dans la dermite séborrhéique.¹⁸⁶

Il est difficile de montrer que cette immunité est impliquée dans la pathogénèse de la dermite séborrhéique tant les conclusions des études divergent. Une étude a constaté la présence d'un faible ratio CD4+/CD8+ chez les patients souffrant de dermite séborrhéique alors que deux autres études ont conclu à la présence de ratio normaux. Néanmoins une étude qui a conclu à la présence d'un taux anormalement élevé de lymphocytes T CD8+ a suggéré que les patients atteints de dermite séborrhéique montrent une accélération de l'immunité cellulaire.²

III.4.3 Traitements

III.4.3.1 Le tacrolimus topique

Le tacrolimus topique qui se présente sous la forme d'une pommade est un immunosuppresseur local. Il s'agit d'un médicament d'exception qui ne peut être prescrit que par un dermatologue. Il est indiqué dans le traitement des poussées et dans le traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent de plus de 16 ans (tacrolimus 0,1%) et de l'enfant de plus de 2 ans (tacrolimus 0,3%) en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes.¹⁸⁷

Le mécanisme d'action du tacrolimus dans la dermatite atopique n'est pas complètement élucidé. Par sa liaison à une immunophiline cytoplasmique spécifique, la FKBP12, le tacrolimus inhibe les signaux de transduction calcium-dépendants des lymphocytes T, inhibant ainsi la transcription et la synthèse des interleukines IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 et d'autres cytokines telles que GM-CSF, TNF- α et IFN- γ . In vitro, sur les cellules de Langerhans isolées à partir de peau humaine saine, le tacrolimus réduit l'activité de stimulation des lymphocytes T. Il a également été démontré qu'il inhibait la libération des médiateurs inflammatoires des mastocytes cutanés, des polynucléaires basophiles et éosinophiles.

Chez l'animal, dans des modèles expérimentaux et spontanés de dermatites comparables aux dermatites atopiques de l'homme, le tacrolimus pommade supprime les réactions inflammatoires.¹⁸⁷

Bien que ne disposant pas d'AMM pour la dermatite séborrhéique, le tacrolimus a fait l'objet de quelques études cliniques comparatives pour le traitement de cette maladie.

Une étude a comparé l'efficacité d'une crème de sertaconazole 2% contre l'efficacité d'une crème de tacrolimus 0,03% dans le traitement de la dermatite séborrhéique. Les sujets choisis, répartis en deux groupes, ont reçu l'un ou l'autre des topiques 2 fois par jour pendant 28 jours. A la fin de l'étude, la crème de sertaconazole 2% était significativement plus efficace que la crème de tacrolimus 0,03%.¹⁸⁸

En comparant l'efficacité et la tolérance de la pommade tacrolimus 0,1% avec celle de la pommade d'hydrocortisone 1% dans le traitement de la dermatite séborrhéique du visage au cours d'une étude randomisée, contrôlée en double aveugle on se rend compte que l'efficacité thérapeutique maximale est obtenue plus rapidement avec le

tacrolimus, pour un résultat final similaire. La pommade de tacrolimus 0,1% est également mieux tolérée que la pommade d'hydrocortisone 1%.¹⁸⁹

III.4.3.2 Le pimecrolimus

Le pimecrolimus est un inhibiteur de la calcineurine de la même famille que le tacrolimus. Il n'est présent dans aucun médicament commercialisé en France.¹⁹⁰ Son efficacité dans le traitement de la dermatite séborrhéique du visage bien qu'il ne dispose pas d'AMM pour celle-ci a été prouvée dans une étude en 2002. Ainsi, l'efficacité et la tolérance de la crème de pimécrolimus 1% ont été évaluées et comparées à la crème bétaméthasone 17-valérate. L'efficacité des topiques a été évaluée en fonction de l'amélioration des trois signes cliniques principaux de la dermatite séborrhéique (desquamation, érythème, prurit) après 2 applications par jour. Après 9 jours de traitements, ces signes cliniques ont tous disparu mais la différence d'efficacité entre les deux traitements n'est pas significative.¹⁹¹

Après ces 9 jours d'application, les patients ont cessé de se traiter. Les rechutes ont été plus fréquentes et sévères après l'application de la bétaméthasone.

Six jours après l'arrêt du traitement, le prurit n'était pas réapparu dans le groupe d'individus ayant appliqué la crème de pimécrolimus 1%.¹⁹¹

CONCLUSION

La dermatite séborrhéique est une dermatose multifactorielle. Apparaissant sur les zones sébacées du corps, la séborrhée a été pensée comme la principale étiologie de la maladie. Il n'en est rien, même si, de nos jours, il est fréquent de lire que l'augmentation de la sécrétion de sébum est la cause de la maladie. En raisonnant par l'absurde, en partant de la solution et en allant vers le problème, la levure *M. furfur* est apparue comme une étiologie de la dermatite séborrhéique. En effet, certains antifongiques se montrent efficaces dans l'amélioration des signes cliniques. Il est donc évident, pour de nombreuses personnes que *M. furfur*, première espèce du genre à avoir été identifiée, est la responsable de cette dermatose. Malheureusement, cette levure n'est pas la plus représentée sur les lésions cutanées, *M. globosa* et *M. restricta* étant les plus retrouvées sur les lésions. De plus, l'action antifongique des antifongiques ne peut certainement pas expliquer à elle seule l'amélioration des symptômes dans la mesure où la densité des levures du genre *Malassezia* n'est pas impliquée dans la pathogénèse de la maladie. Un autre raisonnement par l'absurde

apparaît alors. Les lésions disparaissant après l'application de traitements anti-inflammatoires, en avançant l'idée que les traitements antifongiques disposent également d'un pouvoir anti-inflammatoire, la dermatite séborrhéique apparaît comme étant une dermatite primaire à l'image du psoriasis. Les théories actuelles penchent plutôt pour une dermatite secondaire à un premier agresseur : les métabolites produits par les levures précédemment évoquées. Leur nombre n'est pas responsable, mais leur activité sur les zones sébacées, leur lieu de vie, est très certainement impliquée.

La dermatite séborrhéique est donc une maladie fongique se traduisant par une inflammation des zones sébacées de l'épiderme. Nous pourrions parler de la dermatite séborrhéique comme étant LA dermatite à *Malassezia*.

L'implication du système immunitaire cutané dans la genèse de cette maladie et l'implication avérée d'une susceptibilité individuelle imposent la réalisation de nouvelles nombreuses études bien conduites pour découvrir la véritable cause de la maladie et un traitement curatif.

Pour l'heure, il s'agira donc d'informer les patients sur la chronicité de la maladie et de réduire la durée des poussées tout en améliorant la qualité de vie. Un traitement d'attaque bien choisi en tenant compte de la localisation des lésions, de la gravité de l'inflammation sera prescrit. Un entretien quotidien à base de kératolytiques comme l'acide salicylique pour enlever les squames à la surface de la peau et d'agents hydratants pour calmer le prurit et l'érythème pourra être effectué.

L'acide salicylique permet le décapage des lésions. A des concentrations suffisantes, il diminue l'épaisseur de la couche cornée. Les squames se détachent de l'épiderme et les agents actifs (antifongiques, anti-inflammatoires) sont beaucoup plus efficaces en sa présence.

La sécheresse cutanée accélère le renouvellement épidermique et majore le prurit. L'utilisation d'agents hydratant comme l'acide hyaluronique en topique s'est avérée efficace dans l'amélioration du prurit et de l'érythème dans la dermatite séborrhéique du visage.¹⁹²

Quant à moi, la présence de symptômes localisés uniquement sur le cuir chevelu m'ont d'abord faits croire que je souffrais de psoriasis du cuir chevelu. Mais, l'inefficacité des traitements antifongiques, la présence de petits pustules et l'efficacité des traitements antibiotiques topiques et systémiques me laissent penser que je ne souffre pas de dermatite séborrhéique mais tout simplement d'une folliculite du cuir chevelu.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 G. Quéreux. Dermatite séborrhéique. EMC 98-826-A-10
- 2 Clio Dessinioti, Andreas Katsambas. Seborrheic dermatitis: Etiology, risk factors, and treatments: Facts and controversies. Clinics in Dermatology (2013) 31, 343–351
- 3 Plunkett, Merlin, Gill, Zuo, Jolley, Marks. The frequency of common non malignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia. Int J Dermatol (1999); 38: 901-8
- 4 Palamaras I, Kyriakis KP, Stavrianeas NG. Seborrheic dermatitis: lifetime detection rates. J Eur Acad Dermatol Venereol (2012); 26: 524-6
- 5 Goh CL, Akarapanth R. Epidemiology of skin disease among children in a referral skin clinic in Singapore. Pediatr Dermatol (1994); 11: 125-8
- 6 Ratzer. The incidence of skin diseases in the West of Scotland. Br J D (1969); 81: 456-61
- 7 Szepietowski JC, Reich A. Ewa Wesolowska-Szepietowska, Baran E. Quality of life in patients suffering from seborrheic dermatitis: influence of age, gender and education level. Mycoses (2008); 52: 357-63
- 8 Pirkhammer D, Seeber A, et al. 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
- 9 Moehrle M., Dennenmoser B., Schlagenhauß B. et al. High prevalence of seborrhoeic dermatitis on the face and scalp in mountain guides. Dermatology 2000; 201: 146–147
- 10 Misery and al. Stress and seborrheic dermatitis. Ann Dermatol Venereol (2007) Nov; 134 (11): 833-7
- 11 Bickers DR, Lim HW, Margolis D, Weinstock MA, Goodman C, Falkner E et al. (2006) The burden of skin diseases: 2004, a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. J Am Acad Dermatol 55:490-500
- 12 Piérard-Franchimont C, Piérard GE. How I treat dandruff
- 13 S. Menzinger, E. Laffitte. Dermite séborrhéique: manifestations cliniques et prise en charge. Rev Med Suisse (2011); 7: 752-8

- 14 Papp KA, Papp A, Dahmer B, Clark CS. Single - blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrheic dermatitis with hydrocortisone 1% ointment compared with tacrolimus 0.1% ointment in adults. J Am Acad Dermatol. 2012 Jul. Epub (2011) Nov 21
- 15 www.larousse.fr/dictionnaires/francais/dermite
- 16 www.larousse.fr/dictionnaires/francais/séborrhée
- 17 C Piérard-Franchimont, GE Piérard. Physiologie de la sécrétion sébacée. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 98-020-A-10
- 18 J Peyrí, M Lleonart and the Spanish Group of the SEBDERM Study Clinical and Therapeutic Profile and Quality of Life of Patients With Seborrheic Dermatitis Actas Dermosifiliogr. (2007); 98: 476-82
- 19 Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Venereol (2005); 132: 8S5-48
- 20 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 10:194-7
- 21 Thiboutot D, Harris G, Iles V, Cimisi G, Gilliland K, Hagari S. Activity of the type 1 5 alpha-reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin. J Invest Dermatol. (1995) Aug; 105(2): 209-14
- 22 www.evidal.fr/search.html?q=cyproterone
- 23 www.evidal.fr/search.html?q=spironolactone
- 24 www.evidal.fr/search.html?q=isotretinoine
- 25 Abraham S, Piguet V. An unusual presentation of Malassezia dermatosis. Dermatology (2006); 212:4-6
- 26 Dupuy P, Maurette C, Amoric JC, Chosidow O. Randomized, placebo-controlled, double-blind study on clinical efficacy of ciclopiroxolamine 1% cream in facial seborrheic dermatitis. Br J Dermatol. (2001) May; 144(5): 1033-7
- 27 Agache P, Blanc D, Barrand C, Laurent R. Sebum levels during the first year of life. Br J Dermatol. (1980) Dec; 103(6):643-9
- 28 Foley P, Zuo Y, Plunkett A, Merlin K, Marks R. The frequency of common skin conditions in preschool-aged children in Australia: seborrheic dermatitis and pityriasis capitis (cradle cap). Arch Dermatol (2003); 139: 318-22

- 29 Aditya K. Gupta, Yatika Kohlis. Prevalence of *Malassezia* species on various body sites in clinically healthy subjects representing different age groups. *Medical Mycology* February (2004), 42, 35-42
- 30 Mastrolonardo M, Diaferio A, Vendemiale G, Lopalco P. Seborrhoeic dermatitis in the elderly: inferences on the possible role of disability and loss of self-sufficiency. *Acta Derm Venereol* (2004); 84: 285-7
- 31 Weismann K, Krakauer R, Wanscher B. Prevalence of skin diseases in old age. *Acta Derm Venereol* (1980); 60: 352-353
- 32 Thaipisuttikul. Pruritic skin diseases in the elderly. *J Dermatol* (1998); 25: 153-157
- 33 Beauregard S, Gilchrist BA. A survey of skin problems and skin care regimens in the elderly. *Arch Dermatol* (1987); 123: 1638-1643
- 34 Tindall. Skin changes and lesions in our senior citizens: Incidences. *Cutis* (1976); 18: 359-362
- 35 Plewig G, Kligman AM. Proliferative activity of the sebaceous glands of the aged. *J Invest Dermatol* (1978); 70: 314-317
- 36 Pochi EP, Strauss JS, Downing DT. Age-related changes in sebaceous gland activity. *J Invest Dermatol* (1979); 73: 108-111
- 37 Burton, Pye. Seborrhoea is not a feature of seborrhoeic dermatitis. *BMJ* (1983); 286:1169-1170
- 38 Haute Autorité de Santé-GUIDE DU PARCOURS DE SOINS-Maladie de Parkinson Juin (2014)
- 39 Valentina S Arsic Arsenijevic, Vladimir S Kostic, Danica Milobratovic, Aleksandra M Barac, Berislav Vekic, Jelena Marinkovic. A laboratory-based study on patients with Parkinson's disease and seborrheic dermatitis: the presence and density of *Malassezia* yeasts, their different species and enzymes production. *BMC Dermatology* (2014), 14:5
- 40 M. Mastrolonardo, A. Diaferio, G. Logroscino Seborrheic dermatitis, increased sebum excretion, and Parkinson's disease: a survey of (im) possible links. *Medical Hypotheses* (2003) 60(6), 907-911
- 41 Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Ledsy R, McCarthy W, Baxter D, Turiansky GW, Wagner KF, Turianski G. Cutaneous findings in HIV-1-positive patients: a 42-month prospective study. Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research (MMCARR). *J Am Acad Dermatol*. (1994) Nov; 31(5 Pt 1):746-54

- 42 Vidal C, Girard PM, Domp martin D, Bosson JL, Mettra C, Groslambert P, Coulaud JP, Amblard P. Seborrheic dermatitis and HIV infection. Qualitative analysis of skin surface lipids in men seropositive and seronegative for HIV. *J Am Acad Dermatol*. (1990) Dec; 23(6 Pt 1):1106-10
- 43 Passi, Morrone, De Luca, Picardo and Ippolito. Blood levels of vitamin E, polyunsaturated fatty acids of phospholipids, lipoperoxides and glutathione peroxidase in patients affected with seborrheic dermatitis. *Journal of Dermatological Science*, 2 (1991) 17 I-I 78
- 44 Écosystème bactérien cutané Prélèvements bactériologiques en dermatologie AS Lascaux J Revuz Encyclopédie Médico-Chirurgicale 98-070-A-10
- 45 Higaki S, Morohashi M. Propionibacterium acnes lipase in seborrheic dermatitis and other skin diseases and Unsei-in. *Drugs Exp Clin Res*. (2003); 29(4):157-9
- 46 H. Ruth Ashbee and E. Glyn V. Evans. Immunology of Diseases Associated with Malassezia Species. *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, Jan. (2002), p. 21-57
- 47 Eveline Guého-Kellermann, Teun Boekhout and Dominik Begerow. Biodiversity, Phylogeny and Ultrastructure. Springer Verlag Berlin Heidelberg (2010)
- 48 Dr P. Rispaïl. Epidémiologie de diagnostic biologique des Pityrospores (=Malassezioses). Module intégré 5 Dermatologie (2005)
- 49 Aditya K. Gupta, Teun Boekhout, Roma Batra, Robyn Bluhm, Thomas L. Dawson, Jr. Skin diseases associated with Malassezia species. *J Acad Dermatol* November (2004)
- 50 Sandstorm Falk and al. The Prevalence of Malassezia Yeasts in Patients with Atopic Dermatitis, Seborrhoeic Dermatitis and Healthy Controls. *Acta Derm Venereol* (2005); 85: 1-23
- 51 O. Dereure. Biologie moléculaire en dermatologie. EMC 98-110-A-10
- 52 G. Buot. Dermatomycoses métropolitaines. EMC 98-380-A-10
- 53 Nikki A. Levin, Sophia Delano. Evaluation and Treatment of Malassezia-Related Skin Disorders. VOL. 24 NO. 3, March (2011) • Cosmetic Dermatology
- 54 Mackee and Lewis. (1938). Dandruff and seborrhoea. I. Flora of "normal" and diseased scalps. *J. Investig. Dermatol*. 1:131-139
- 55 Spoor, H. J., E. F. Traub, and M. Bell. (1954). P. ovale types cultured from normal and seborrhoeic subjects. *Arch. Dermatol. Syphilol*. 69:323-330

- 56 Templeton, H. J. (1926). A study of dandruff and of the *Pityrosporum* of Malassez. Arch. Dermatol. Syphilol. 14:270-279
- 57 Leeming, J. P. and F. H. Notman. (1987). Improved methods for isolation and enumeration of *Malassezia furfur* from human skin. J. Clin. Microbiol. 25:2017-2019
- 58 Leeming, Notman, and Holland. (1989). The distribution and ecology of *Malassezia furfur* and cutaneous bacteria on human skin. J. Appl. Bacteriol. 67:47-52
- 59 Gupta, Kohli. Prevalence of *Malassezia* species on various body sites in clinically healthy subjects representing different age groups. Med Mycol 42:35-42, (2004)
- 60 Bergbrant, I. M., and J. Faergemann. (1988). Variations of *Pityrosporum orbiculare* in middle-aged and elderly individuals. Acta Dermato-Venereol. 68:537–540
- 61 Ashbee HR. Recent developments in the immunology and biology of *Malassezia* species. FEMS Immunol and Med Microbiol. (2006); 47: 14-23
- 62 Onlom C1, Khanthawong S, Waranuch N, Ingkaninan K. In vitro anti-*Malassezia* activity and potential use in anti-dandruff formulation of *Asparagus racemosus*. International Journal of Cosmetic Science, (2014), 36, 74-78
- 63 www.evidal.fr/search.html?q=ketoconazole
- 64 Ortonne and al. Efficacious and safe management of moderate to severe scalp seborrhoeic dermatitis using clobetasol propionate shampoo 0,05% combined with ketoconazole shampoo 2%: a randomized, controlled study. British Journal of Dermatology
- 65 Asja Prohic. Distribution of *Malassezia* species in seborrhoeic dermatitis: correlation with patients' cellular immune status. Mycoses 53, 344-349
- 66 A. NAKABAYASHI, Y. SEland J. GUILLLOT. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrhoeic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. Medical Mycology (2000), 38, 337–341
- 67 Lee YW, Kang HJ, Ahn KJ. *Malassezia* Species Cultured From the Lesions of Seborrheic Dermatitis. Korean J Med Mycol. (2001) Jun; 6 (2):70-76
- 68 G. Gaitanis, A. Velegraki, E.C. Alexopoulos, V. Chasapi, A. Tsigonia and A. Katsambas. Distribution of *Malassezia* species in pityriasis versicolor and seborrhoeic dermatitis in Greece. Typing of the major pityriasis versicolor isolate *M. globosa*. British Journal of Dermatology (2006) 154, pp854-859

- 69 Mami Tajima, Takashi Sugita, Akemi Nishikawa and Ryoji Tsuboi. Molecular Analysis of Malassezia Microflora in Seborrheic Dermatitis Patients: Comparison with Other Diseases and Healthy Subjects. *Journal of Invest Dermatol* (2008) 128, 345-351
- 70 Byung Ho Oh, Yang Won Lee, Yong Beom Choe, and Kyu Joong Ahn. Epidemiologic Study of Malassezia Yeasts in Seborrheic Dermatitis Patients by the Analysis of 26S rDNA PCR-RFLP. *Ann Dermatol* Vol. 22, No. 2, (2010)
- 71 Yang Won Lee and al. Distribution of Malassezia Species on the Scalp in Korean Seborrheic Dermatitis Patients. *Ann Dermatol* Vol. 23, No. 2, (2011)
- 72 Zarei-Mahmoudabadi, Zarrin, Mehdinezhad. Seborrheic dermatitis due to Malassezia species in Ahvaz, Iran. *Volume 5 Number 3. Sept (2013) 268-271*
- 73 Bergbrant IM, Faergemann J. Seborrheic dermatitis and Pityrosporum ovale: a cultural and immunological study. *Acta Derm Venereol.* (1989); 69 (4): 332-5
- 74 Pechere M, et al. (1999). Malassezia spp carriage in patients with seborrheic dermatitis. *J. Dermatol.* 26:558-561
- 75 Wikler JR, Nieboer C, Willemze R. (1992). Quantitative skin cultures of Pityrosporum yeasts in patients seropositive for the human immunodeficiency virus with and without seborrheic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 27:37-39
- 76 www.edqm.eupharmacopee.europeenne.8.6.0.pdf
- 77 Anatoli Freiman et Denis Sasseville. Les médicaments antifongiques en dermatologie. *Dermatologie, Conférences Scientifiques*, (2006). Volume 5, Numéro 1
- 78 Faergemann J, Borgers M, et al. A new ketoconazole topical gel formulation in seborrheic dermatitis: An updated review of the mechanism. *Expert Opin Pharmacother* (2007); 8: 1365-71
- 79 www.evidal.fr/search.html?q=ketoconazole
- 80 Elewski BE, Abramovits W, et al. A novel foam formulation of ketoconazole 2% for the treatment of seborrheic dermatitis on multiple body regions. *J Drugs Dermatol* (2007); 6: 1001-8
- 81 Elewski B, Ling MR, et al. Efficacy and safety of a new once-daily topical ketoconazole 2% gel in the treatment of seborrheic dermatitis: A phase III trial. *J Drugs Dermatol* (2006); 5: 646-50

82 Peter, Barthauer. Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrhoeic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* (1995) Mar; 132(3): 441-5

83 www.evidal.fr/search.html?q=miconazole

84 Buechner. Multicenter, double-blind, parallel group study investigating the non-inferiority of efficacy and safety of a 2% miconazole nitrate shampoo in comparison with a 2% ketoconazole shampoo in the treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp. *J Dermatolog Treat.* (2014) Jun; 25(3):226-31

85 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) Jun; 114(6):695-700

86 www.evidal.fr/search.html?q=miconazole

87 Mohamad Goldust, Elham Rezaee, Shahin Rouhani. Double blind study of sertaconazole 2% cream vs. clotrimazole 1% cream in treatment of seborrheic dermatitis. *Annals of Parasitology* (2013), 59(1), 25-29

88 Mohamad Goldust, Elham Rezaee, Ramin Raghifar, Sevil Hemayat. Treatment of seborrheic dermatitis: The efficiency of sertaconazole 2% cream vs. tacrolimus 0.03% cream. *Annals of Parasitology* (2013), 59(2), 73-77

89 Mohamad Goldust, Elham Rezaee, Sima Masoudnia, Ramin Raghifar. Study of sertaconazole 2% cream vs. hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *Annals of Parasitology* (2013), 59(3), 119-123

90 www.evidal.fr/search.html?q=clotrimazole

91 Zeharia, Mimouni M, Fogel D. Treatment with bifonazole shampoo for scalp seborrhea in infants and young children. *Pediatr Dermatol.* (1996) Mar-Apr; 13:151-3

92 Zienicke, Korting, Braun-Falco, Effendy, Hagedorn, Kuchmeister. Comparative efficacy and safety of bifonazole 1% cream and the corresponding base preparation in the treatment of seborrhoeic dermatitis. *Mycoses.* (1993) Sep; 36(9-10):325-31

93 www.evidal.fr/search.html?q=bifonazole

94 Shemer, Nathansohn N, Kaplan B, Weiss G, Newman N, Trau H. Treatment of scalp seborrheic dermatitis and psoriasis with an ointment of 40% urea and 1% bifonazole. *Int J Dermatol.* (2000) Jul; 39(7):532-4

95 www.evidal.fr/search.html?q=bifonazole

- 96 Gupta, Nicol. Ciclopirox 1% shampoo for the treatment of seborrheic dermatitis. *Int J Dermatol.* (2006) Jan; 45(1):66-9
- 97 Altmeyer P, Plott T. Efficacy of different concentrations of ciclopirox shampoo for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: results of a randomized, double blind, vehicle-controlled trial. *Int J Dermatol* (2004); in press
- 98 Lebwohl M. Safety and efficacy of ciclopirox 1% shampoo for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp in the US population: results of a double-blind, vehicle-controlled trial. *Int J Dermatol* (2004); in press
- 99 Abeck D. Rationale of frequency of use of ciclopirox 1% shampoo in the treatment of seborrheic dermatitis: results of a double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy of once, twice, and three times weekly usage. *Int J Dermatol* (2004); in press
- 100 Dupuy P, Maurette C, Amoric JC, Chosidow O. Randomized, placebo-controlled, double-blind study on clinical efficacy of ciclopiroxolamine 1% cream in facial seborrhoeic dermatitis. Study Investigator Group. *Br J Dermatol.* (2001) May; 144(5):1033-7
- 101 Squire RA, Goode K. A randomized, single-blind, singlecentre clinical trial to evaluate comparative clinical efficacy of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) and Salicylic acid (3%), or ketoconazole (2%, Nizoral) for the treatment of dandruff/seborrhoeic dermatitis. *J Dermatol Treat* (2002); 13: 51-60
- 102 Shuttleworth D, Squire RA, Boorman GC, et al. Comparative clinical efficacy of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) or ketoconazole (2%, Nizoral) for the control of dandruff/seborrheic dermatitis. *J Dermatol Treat* (1998); 9: 157-162
- 103 www.evidal.fr/search.html?q=selsun
- 104 Danby FW, Maddin WS, et al. A randomized, double-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
- 105 N.L. Reeder and al. The antifungal mechanism of action of zinc pyrithione. (2011) *British Journal of Dermatology* 165 (suppl. 2) pp9-12
- 106 N.L. Reeder and al. Zinc pyrithione inhibits yeast growth through copper influx and inactivation of iron-sulfur proteins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Dec. (2011), p. 5753-5760

107 www.evidal.fr/search.html?q=terbinafine

108 Gunduz K, Inanir I, Sacar H. Efficacy of terbinafine 1 % cream on seborrhoeic dermatitis. J Dermatol (2005) Jan; 32 (1): 22-5

109 Azimi and al. Efficiency of terbinafine 1 % cream in comparison with ketoconazole 2 % cream and placebo in patients with facial seborrheic dermatitis. J Dermatol Treat (2013) Jun 6. Epub ahead of print

110 Onlom C and al. In vitro anti-Malassezia activity and potential use in anti-dandruff formulation of Asparagus racemosus. Int J Cosmet Sci. (2014) Feb; 36 (1): 74-8

111 A.K.Gupta, Y.Kohli, A.Li, J.Faergemann and R.C.Summerbell. In vitro susceptibility of the seven Malassezia species to ketoconazole, voriconazole, itraconazole and terbinafine

112 A.K. Gupta, M. Richardson, M. Paquet. Systematic Review of Oral Treatments for Seborrheic Dermatitis

113 www.evidal.fr/search.html?q=itraconazole

114 G.E. Pierard, J.E. Arrese and C. Pierard-Franchimont. Itraconazole corneofungimetry bioassay on Malassezia species Itraconazol-Korneofungimetrie-Bioassay an Malassezia-Arten

115 Shemer A, Kaplan B, Nathansohn N et al. Treatment of moderate to severe facial seborrheic dermatitis with itraconazole: an open non-comparative study. Isr Med Assoc J (2008); 10: 417-418

116 Das J, Majumdar M, Chakraborty YU et al. Oral itraconazole for the treatment of severe seborrhoeic dermatitis. Indian J Dermatol (2011); 56: 515-516

117 Kose, Erbil, Gur. Oral itraconazole for the treatment of seborrheic dermatitis: an open, noncomparative trial. J Eur Acad Dermatol Venereol (2005); 19: 172-175

118 Khondker L, Choudhury AM, Wahab MA, Khan MSI. Efficacy of oral itraconazole in the treatment of seborrheic dermatitis. J Bangl Coll Phys Surg (2012); 29: 201-206

119 Ran Y, He X, Zhang H et al. Seborrheic dermatitis flare in a Dutch male due to commensal Malassezia furfur overgrowth. Med Mycol (2008); 46: 611-614

120 Ninomiya J, Takahashi C, Nakabayashi A et al. A case of seborrheic blepharitis. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi (2000); 41: 121-122

121 Ninomiya J, Nakabayashi A, Higuchi R, Takiuchi I. A case of seborrheic blepharitis; treatment with itraconazole. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi (2002); 43: 189-191

- 122 Cassano N, Amoruso A, Loconsole F, Vena GA. Oral terbinafine for the treatment of seborrheic dermatitis in adults. *Int J Dermatol.* (2002) Nov; 41(11): 821-2
- 123 Scaparro and al. Evaluation of the efficacy and tolerability of oral terbinafine (Daskil) in patients with seborrhoeic dermatitis. A multicentre, randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.*(2001) Apr; 144(4): 854-7
- 124 Vena GA, Micali G, Santoianni P, Cassano N, Peruzzi E. Oral terbinafine in the treatment of multi-site seborrhoeic dermatitis: a multicenter, double- blind placebo-controlled study
- 125 Zisova LG. Fluconazole and its place in the treatment of seborrheic dermatitis—new therapeutic possibilities. *Folia Med (Plovdiv)* (2006); 48: 39-45
- 126 Zisova LG. Treatment of *Malassezia* species associated seborrheic blepharitis with fluconazole. *Folia Med (Plovdiv)* (2009); 51: 57–59
- 127 Cömert A, Bekiroglu N, Gürbüz O, Ergun T. Efficacy of oral fluconazole in the treatment of seborrheic dermatitis: a placebo-controlled study
- 128 Ford GP, Farr PM, Ive FA, Shuster S. The response of seborrhoeic dermatitis to ketoconazole. *Br J Dermatol* (1984); 111: 603-607
- 129 Piérard GE, Ausma J, Henry F, Vroome V, Wouters L, Borgers M, Cauwenbergh G, Piérard- Franchimont C. A pilot study on seborrheic dermatitis using pramiconazole as a potent oral anti-*Malassezia* agent.
- 130 Munoz-Perez M, Rodriguez-Pichardo A, Camacho F, Colmenero M. (1998). Dermatological findings correlated with CD4 lymphocyte counts in a prospective 3 year study of 1161 patients with human immunodeficiency virus disease predominantly acquired through intravenous drug abuse. *Br. J. Dermatol.* 139:33-39
- 131 Tschachler and al. (1996). HIV-related skin diseases. *Lancet* 348:659-663
- 132 Cribier, Grosshans. Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 98-085-A-10
- 133 Viac, Haftek. Kératinisation épidermique. *EMC* 98-010-A-10
- 134 Joachim W. Fluhr. Le point sur la barrière épidermique. *KERATIN actualité en recherché dermatologique* N° 15 (2009)
- 135 Freedberg, Tomic-Canic, Komine and Blumenberg. Keratins and the Keratinocyte Activation Cycle. *J Invest Dermatol* 116:633-640, (2001)
- 136 JJ Guilhou. Psoriasis: diagnostic et étiopathogénie. *EMC* 98-190-A-20

- 137 G-W Kim and al. Dermoscopy can be useful in differentiating scalp psoriasis from seborrhoeic dermatitis. British Association of Dermatologists (2011) 164, pp 652-656
- 138 Wilgus TA, Wulff BC. The importance of mast cells in dermal scarring. Adv Wound Care (New Rochelle). (2014) Apr 1; 3(4): 356-365
- 139 Wilgus TA, Roy S, McDaniel JC. Neutrophils and wound repair: Positive Actions and Negative Reactions. Adv Wound Care (New Rochelle). (2013) Sep; 2(7): 379-388
- 140 Rodero MP, Khosrotehrani. Skin wound healing modulation by macrophages. Int J Clin Exp Pathol. (2010) Jul 25; 3(7): 643-53
- 141 Faergemann, Bergbrant, Dohsé, Scott. Seborrhoeic dermatitis and Pityrosporum (Malassezia) folliculitis: characterisation of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. Br J Dermatol. (2001) Mar; 144(3):549-56
- 142 Narifumi. Malassezia globosa tends to grow actively in summer conditions more than other cutaneous Malassezia species. Journal of Dermatology (2012); 39: 613-616
- 143 Kathy Kerr. Scalp Stratum Corneum Histamine Levels: Novel Sampling Method Reveals Association with Itch Resolution in Dandruff/Seborrhoeic Dermatitis Treatment. Acta Derm Venereol (2011); 91: 404-408
- 144 C. Pasquier. Stress oxydatif et inflammation. Vol (1995) - N° 276 P. 87-92
- 145 Pincemail, Meurisse, Limet, Defraigne. L'évaluation du stress oxydatif d'un individu: une réalité pour le médecin. Vaisseaux, Coeur, Poumons, Vol n°4.
- 146 Adeolu Oladayo Akinboro. Serum selenium and skin diseases among Nigerians with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. HIV/AIDS – Research and Palliative Care (2013):5 215–221
- 147 Emre, Metin, Demirseren, Akoglu, Oztekin, Neselioglu, Erel. The association of oxidative stress and disease activity in seborrheic dermatitis. Archives of Dermatological Research November (2012), Volume 304, Issue 9, pp 683-687
- 148 Perihan Ozturk, Ozer Arican, Ergul Belge Kurutas, Tugba Karakas, Betul Kabakci. Oxidative Stress in Patients with Scalp Seborrheic Dermatitis.
- 149 B. Lebrun-Vignes, I. Bourgault-Villada, O. Chosidow. Corticothérapie locale. Encyclopédie Médico- Chirurgicale 98-900-A-10
- 150 www.evidal.fr/search.html?q=hydrocortisone

- 151 Wannanukul S, Chiabunkana J. Comparative study of 2% ketoconazole cream and 1% hydrocortisone cream in the treatment of infantile seborrheic dermatitis. J Med Assoc Thai. (2004) Sep; 87 Suppl 2: S68-71
- 152 Stratigos et al. Ketoconazole 2 % cream versus hydrocortisone 1 % cream in the treatment of seborrheic dermatitis. A double-blind comparative study. J Am Acad Dermatol. (1988) Nov; 19 (5 Pt 1): 850-3
- 153 www.evidal.fr/search.html?q=desonide
- 154 Freeman S, Howard A, et al. E www.evidal.fr/search.html?q=terbinafineefficacy, cutaneous tolerance and cosmetic acceptability of désonide 0.05% lotion (Desowen) versus vehicle in the short-term treatment of facial atopic or seborrhoeic dermatitis. Australas J Dermatol (2002); 43: 186-9
- 155 www.evidal.fr/search.html?q=betamethasone
- 156 Milani M and al. Efficacy of betamethasone valerate 0,1 % thermophobic foam in seborrheic dermatitis of the scalp: an open-label, multicentre, prospective trial on 180 patients. Curr Med Res Opin. (2003); 19 (4): 342-5
- 157 www.evidal.fr/search.html?q=clobetasol
- 158 www.evidal.fr/search.html?q=lithium
- 159 Sparsa, Bonnetblanc. Lithium. Ann Dermatol Venereol. 2004 Mar; 131(3): 255-61
- 160 Ballanger, Tenaud, Volteau, Khammari, Dréno. Anti-inflammatory effects of lithium gluconate on keratinocytes: a possible explanation for efficiency in seborrhoeic dermatitis. Arch Dermatol Res. (2008) Jun; 300(5): 215-23
- 161 Efalith Multicenter Trial Group. A double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of lithium succinate ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. J Am Acad Dermatol (1992) Mar; 26(3 Pt 2):452-7
- 162 Drenovand al. Lithium gluconate 8 % vs ketoconazole 2% in the treatment of seborrheic dermatitis : A multicentre, randomized study. Br J Derm 2003; 148: 1230-6
- 163 www.evidal.fr/search.html?q=metronidazole
- 164 Ozcan and al. Is metronidazole 0.75% gel effective in the treatment of seborrhoeic dermatitis? A double-blind, placebo controlled study. Eur J Dermato (2007); 17: 313-6
- 165 Koca R, Altinyazar HC, Eştürk E. Is topical metronidazole effective in seborrheic dermatitis? A double-blind study. Int J Dermatol. (2003) Aug; 42(8): 632-5

- 166 Parsad D1, Pandhi R, Negi KS, Kumar B Dermatology. Topical metronidazole in seborrheic dermatitis: a double blind study. *Dermatology*. (2001); 202(1): 35-7
- 167 Siadat AH, Iraj F, Shahmoradi Z, Enshaieh S, Taheri. The efficacy of 1% metronidazole gel in facial seborrheic dermatitis: a double blind study. *J Dermatol Venereol Leprol*. (2006) Jul-Aug; 72(4): 266-9
- 168 Seckin D, Gurbuz O, Akin O. Metronidazole 0.75% gel vs. ketoconazole 2% cream in the treatment of facial seborrheic dermatitis: a randomized, double-blind study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2007) Mar; 21(3): 345-50
- 169 Yalda Attarzadeh. Comparing the efficacy of Emu oil with clotrimazole and hydrocortisone in the treatment of seborrheic dermatitis: A clinical trial. *J Res Med Sci* (2013) Jun; 18 (6): 477-81
- 170 Marcia Ramos-e-Silva, Ana Luisa Sampaio, Sueli Carneiro. Red face revisited: Endogenous dermatitis in the form of atopic dermatitis and seborrheic dermatitis. *Clinics in Dermatology* (2014) 32, 109-115
- 171 Ashbee. Update on the genus *Malassezia*. *Med Mycol* (2007) Jun; 45 (4):287-303
- 172 Thomas DS, Ingham E, Bojar RA, Holland KT. FEMS Immunol Med Microbiol. In vitro modulation of human keratinocyte pro- and anti- inflammatory cytokine production by the capsule of *Malassezia* species. *Epub* (2008) Nov; 54(2): 203-14
- 173 J.Faergemann and al. Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum* (*Malassezia*) folliculitis: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. *British Journal of Dermatology* (2001); 144: 549-556
- 174 Xu J, Saunders CW, Hu P, et al. Dandruff associated *Malassezia* genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA* (2007); 104: 18730-5
- 175 Yvonne M. DeAngelis and al. Three Etiologic Facets of Dandruff and Seborrheic Dermatitis: *Malassezia* Fungi, Sebaceous Lipids, and Individual Sensitivity. *J Invest Dermatol Symp Proc* 10:295-297, (2005)
- 176 Beetens and al. Ketoconazole inhibits the biosynthesis of leukotrienes in vitro and in vivo. *Biochemical Pharmacology*. Vol 35, No. 6, pp. 883-891. (1986)
- 177 www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-6.-anticorps.pdf

- 178 Kieffer, Bergbrant, Faergemann, Jemec, Ottevanger, Skov and Svejgaard. (1990). Immune responses to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrhoeic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 22:739-742
- 179 Bergbrant and Faergemann. (1988). Variations of *Pityrosporum orbiculare* in middle-aged and elderly individuals. *Acta Dermato-Venereol.* 68:537-540
- 180 Midgley and Hay. (1988). Serological responses to *Pityrosporum* (*Malassezia*) in seborrhoeic dermatitis demonstrated by ELISA and Western blotting. *Bull. Soc. Fr. Mycol. Med.* 17:267-276
- 181 Bergbrant, Johansson, Robbins, Bengtsson, Faergemann, Scheynius and Soderstrom. (1991). The evaluation of various methods and antigens for the detection of antibodies against *Pityrosporum ovale* in patients with seborrhoeic dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol.* 16:339-343
- 182 Bergbrant and Faergemann. (1989). Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum ovale*: a cultural and immunological study. *Acta DermatoVenereol.* 69:332-335
- 183 Ashbee, Fruin, Holland, Cunliffe and Ingham. (1994). Humoral immunity to *Malassezia furfur* serovars A, B and C in patients with pityriasis versicolor, seborrhoeic dermatitis and controls. *Exp. Dermatol.* 3:227-233
- 184 Casadevall, Cassone, Bistoni, Cutler, Magliani, Murphy, Polonelli. (1998). Antibody and/or cell mediated immunity, protective mechanisms in fungal disease-an ongoing dilemma or an unnecessary dispute? *Med. Mycol.* 36(Suppl. 1):95-105
- 185 Cunningham, (1991). An investigation of the immune status of man to *Malassezia* spp. Ph.D. thesis. University of Leeds, Leeds, United Kingdom
- 186 Nicholls, Midgley, and Hay. (1990). Patch testing against *Pityrosporum* antigens. *Clin. Exp. Dermatol.* 15:75-78
- 187 www.evidal.fr/search.html?q=tacrolimus
- 188 Goldust and al. Treatment of seborrheic dermatitis: The efficiency of sertaconazole 2% cream vs. tacrolimus 0.03% cream. *Annals of Parasitology* (2013), 59(2), 73-77
- 189 Papp, Papp, Dahmer. Single-blind, randomized controlled trial evaluating the treatment of facial seborrheic dermatitis with hydrocortisone 1% ointment compared with tacrolimus 0.1% ointment in adults. *J Am Acad Dermatol* (2012); 67: 11-5
- 190 Crutchfield CE. Pimecrolimus: a new treatment for seborrheic dermatitis. *Cutis* (2002); 70: 207

191 D.Rigopoulos. Pimecrolimus cream 1% vs. betamethasone 17-valerate 0, 1% cream in the treatment of seborrhoeic dermatitis. A randomized open-label clinical trial. British Journal of Dermatology (2004); 151: 1071-1075

192 Todd Schlesinger. Efficacy and Safety of a Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Topical Gel in the Treatment of Facial Seborrheic Dermatitis Final Report. J C Dermatol (2014); 7(5): 15-18

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2015/2016

Nom: Tadjine

Prénom: Benjamin

Titre de la thèse: La dermite séborrhéique une dermatose sujette à controverses

Mots-clés: Dermite séborrhéique, étiologies, traitements

Résumé: La dermite séborrhéique est une dermatose fréquemment rencontrée en dermatologie. Son étiologie reste mal connue. De nombreuses controverses existent à son sujet.

Membres du jury:

Président: Aliouat El Moukhtar, Professeur Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur(s): Siepmann Florence, Maître de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membre(s) extérieur(s): Huchette Claudine, Docteur en Pharmacie, Calonne-Ricouart

