

COMMENT JE TRAITE ... un état pelliculaire

C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (1, 2), G.E. PIÉRARD (3, 4)

RÉSUMÉ : Les pellicules et la dermatite séborrhéique forment un continuum d'états desquamatifs associés à une colonisation excessive de la couche cornée par des levures du genre *Malassezia spp.* Cette colonisation s'avère hétérogène en densité, allant de la rareté à l'abondance selon la capacité des champignons à adhérer à certains cornéocytes. La vitesse d'action des shampooings antipelliculaires met en doute un effet antifongique direct, mais suggère plutôt l'intervention des défenses immunitaires innées et une destruction chimique des systèmes moléculaires d'adhésion entre *Malassezia* et cornéocytes.

MOTS-CLÉS : Pellicule - *Malassezia* - Cornéocyte - Dermite séborrhéique

Les états pelliculaires et la dermatite séborrhéique sont des affections desquamatives (fig. 1) relativement fréquentes du cuir chevelu pour lesquelles des controverses étiopathogéniques ne sont pas éteintes (1, 2). La dermatite séborrhéique représente une éruption érythémato-squameuse diffuse grasse et jaunâtre. Le cuir chevelu est la zone la plus fréquemment atteinte, mais les sourcils, le front, les paupières, les plis naso-labiaux, les oreilles et la poitrine peuvent également être impliqués. L'inflammation est considérée comme la principale caractéristique distinguant la dermatite séborrhéique d'un banal état pelliculaire. Les deux affections font cependant partie d'un même continuum pathologique. Elles peuvent occasionnellement entretenir le processus évolutif d'une alopecie (3, 4).

LE CUIR CHEVELU DESQUAMATIF AU QUOTIDIEN

Dans les états pelliculaires, nul ne conteste l'efficacité de la plupart des shampooings enrichis en imidazolés, ou d'autres antifongiques ou «biocides». Dans un contraste apparent, il existe également des formulations actives ne contenant aucun agent antifongique reconnu comme tel, et d'autres renfermant des dermocorticoïdes ou des inhibiteurs de la calcineurine. En tout état de cause, on peut s'interroger

HOW I TREAT....DANDRUFF

SUMMARY : Dandruff and seborrheic dermatitis form a continuum of desquamative conditions associated with the excessive colonization of the stratum corneum by yeasts of the genus *Malassezia spp.* Such colonization is heterogeneous in density, ranging from discrete to abundant according to the fungal ability to adhere to individual corneocytes. The rate of action of antidandruff shampoos shed some doubts about a direct antifungal effect, but rather suggests the involvement of innate immune defenses and the chemical alteration of molecular adhesion modalities between *Malassezia* and corneocytes.

KEYWORDS : Dandruff - *Malassezia* - Corneocyte - Seborrheic dermatitis

sur les mécanismes d'action de ces produits qui sont toujours rincés et éliminés rapidement après quelques dizaines de secondes, voire deux à trois minutes tout au plus. S'agit-il réellement d'un effet antifongique, d'un effet anti-inflammatoire ou y a-t-il d'autres mécanismes d'action sous-jacents, qu'ils soient directs, primordiaux ou ancillaires ?

La dermatite séborrhéique est une affection courante. Les estimations de sa prévalence sont imprécises en raison du fait que de nombreux patients ne consultent pas le milieu médical pour cet état. L'affection toucherait 1 à 3% des adultes et jusqu'à 30 à 83% des patients immunodéprimés, notamment ceux infectés par le VIH (5). Les hommes semblent plus fréquemment affectés que les femmes. L'évolution est souvent chronique et aggravée par le climat froid et le stress (6).

La pathogénie la plus communément admise implique des levures du genre *Malassezia* (1-3, 7, 8). Un déficit local des mécanismes de contrôle de la flore fongique commensale par les cornéocytes est vraisemblablement à l'origine de la colonisation focale excessive par ces microorganismes (9).

CONCEPTUALISATION HOLISTIQUE DE L'ÉTIOPATHOGÉNIE

Malgré l'atteinte préférentielle des zones riches en glandes sébacées, la plupart des patients gardent des taux d'excrétion sébacée dans les limites de la normale. Des différences qualitatives dans la composition du sébum ont été évoquées. Il existe également une accélération du cycle de renouvellement épidermique, mais ce fait pourrait difficilement expliquer, à lui seul, la pathologie.

(1) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, Unilab Lg, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège.

(2) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

(3) Professeur invité, Université de Liège, Laboratoire LABIC

(4) Professeur Honoraire, Université de Franche-Comté, Hôpital Saint-Jacques, Besançon, France.

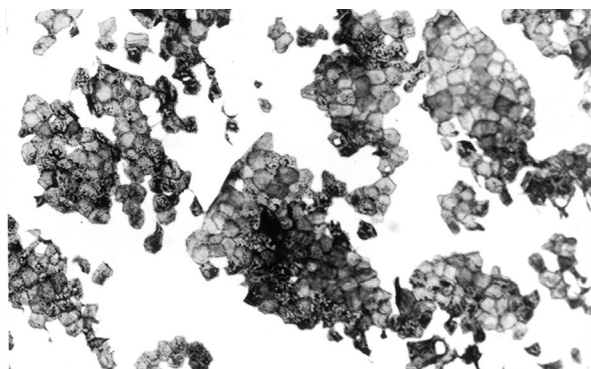


Figure 1. Etat desquamatif du cuir chevelu observé par squamométrie. Les squames sont formées par des collections de cornéocytes.

Les levures du genre *Malassezia* spp sont au centre de la problématique (1-3, 7, 8, 10). Si elles sont à l'origine des états pelliculaires et de la dermite séborrhéique, le fait qu'elles correspondent à un microorganisme commensal ubiquitaire sur la peau humaine saine implique l'intervention de facteurs prédisposants pour créer une colonisation excessive. Une relative spécificité de la nature des espèces de *Malassezia* a été rapportée être associée aux états pelliculaires (10). Le mécanisme qui sous-tend ce constat reste inconnu et son importance demeure incertaine.

Divers travaux, basés sur des prélèvements par écouvillons ou empreintes de la surface cutanée, avaient révélé que la densité des levures *Malassezia* sur la couche cornée était similaire dans la dermite séborrhéique, les pellicules ou la peau saine (7). Cependant, la squamométrie, méthode d'analyse de prélèvements de couche cornée, a permis d'identifier, exclusivement dans les lésions de dermite séborrhéique, de grandes quantités de levures enfouies entre les cornéocytes (fig. 2a, b). Il apparaissait que leur nombre évoluait parallèlement à la maladie (11-13). Ces observations soulignent le potentiel invasif superficiel des levures *Malassezia* spp dans ces processus desquamatifs (fig. 3). Ce phénomène a été étudié *in vitro* sur des cultures de kératinocytes humains (14). Les résultats suggèrent que les levures *Malassezia* sont capables d'inhiber la transglutaminase 1, une enzyme intervenant dans la cohésion intercornéocytaire et, par conséquent, d'ouvrir des brèches au sein la couche cornée.

La prévalence accrue de la dermite séborrhéique chez les patients immunodéprimés a incité l'analyse de la réponse immunitaire adaptative aux *Malassezia* (15). Ces levures induisent une réaction immunitaire avec production d'anticorps spécifiques qui sont détectables dans le sérum de

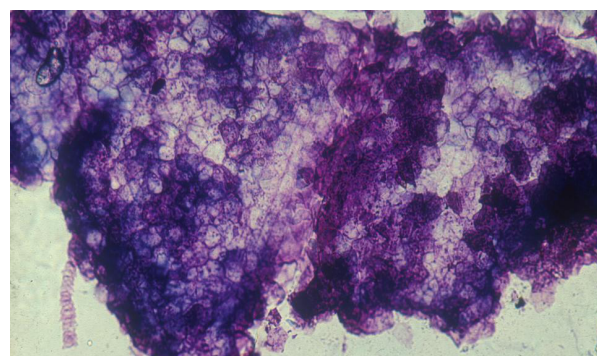
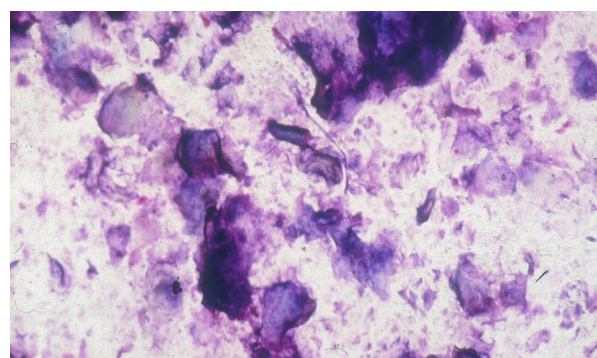


Figure 2a. Pellicules d'épaisseurs inégales observées par squamométrie; 2b. Amas de cornéocytes couverts de levures *Malassezia* (fines punctuations) au sein d'une pellicule.

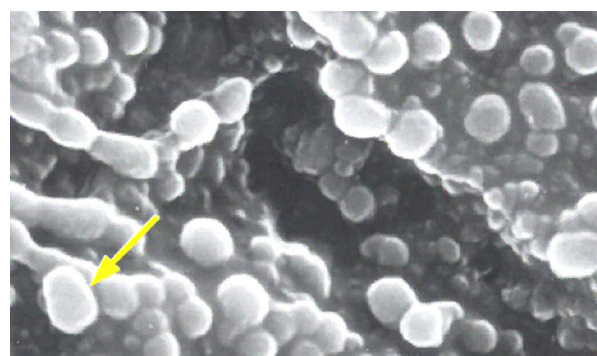


Figure 3. Tapis de levures *Malassezia* couvrant des cornéocytes dans un état pelliculaire non traité (microscopie électronique à balayage).

sujets sains. Certains travaux *in vitro* ont révélé que les *Malassezia* pouvaient, selon les circonstances, moduler la réponse immunitaire, tantôt en stimulant la phagocytose, tantôt en freinant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (14). Il a également été démontré que ces microorganismes activaient communément le système du complément. Cette réaction serait impliquée dans l'inflammation typique de la dermite séborrhéique. Des dépôts d'IgG et de C3 ont, en effet, été rapportés autour des amas de levures (12).

Un des arguments les plus marquants en faveur de la théorie de l'étiologie fongique des pellicules et de la dermite séborrhéique, est l'effet bénéfique indubitable de divers trai-

tements antifongiques (16). Même si cela ne constitue pas la preuve déterminante impliquant de manière exclusive certains *Malassezia* dans la genèse de la dermite séborrhéique, il existe un ensemble d'indices confortant ce lien de causalité. Une aggravation de la desquamation s'installe, en effet, à mesure que la densité numérique des levures augmente sur la peau (11, 13). Il en résulte que les stratégies thérapeutiques actuelles ciblent certaines levures du genre *Malassezia*, mais également la desquamation et la réponse inflammatoire du patient.

IMMUNITÉ INNÉE ET CORNÉOCYTES

Si les réponses immunitaires adaptatives envers les levures *Malassezia* ont été scrutées pour tenter de cerner la pathogénie de la dermite séborrhéique, le rôle de l'immunité innée est resté longtemps ignoré. Or, l'activation des récepteurs Toll-like kératinocytaires par des molécules associées à des pathogènes (PAMP : Pathogen Associated Molecular Patterns) et la sécrétion de peptides antimicrobiens (défensines, cathélicidines) par les cellules épithéliales constituent la première ligne de défense innée envers une colonisation intense des cornéocytes.

L'histopathologie et la squamométrie de la dermite séborrhéique révèlent que les levures *Malassezia* sont présentes au sein de la couche cornée. Cependant, leur répartition n'est pas uniforme. Certains cornéocytes sont tapissés de levures alors que d'autres en sont dépourvus (9, 17). Ce phénomène est vraisemblablement lié à des différences biologiques qualitatives ou quantitatives entre les cornéocytes. Certains d'entre eux pourraient exprimer plus de sites d'adhésion pour ces levures, ou encore sécréter des peptides antimicrobiens en quantités déficientes. L'induction de β -défensines est effectivement observée lors du contact de levures *Malassezia* avec la peau (18). Ce mécanisme de contrôle de la biocénose cutanée serait vraisemblablement défectueux au niveau de certains cornéocytes dans la dermite séborrhéique (9).

C'est par ce biais que l'application topique d'inhibiteurs de la calcineurine pourrait intervenir, au-delà d'un effet antifongique direct (19), en stimulant la synthèse de β -défensines lors de leur application topique (20). Il est vraisemblable que ce phénomène puisse être responsable de l'efficacité de certains shampooings contenant des agents dits biocides, même quand ces derniers sont difficilement solubles dans l'eau. Le même constat s'applique également aux molécules à effet fongistatique, dont la concentration réduite et le temps de pose mini-

maliste ne peuvent revendiquer un effet destructeur sur les levures *Malassezia* présentes au sein des squames pelliculaires.

Ainsi, dans leur modalité commune d'emploi, l'effet rapide de la plupart des shampooings antipelliculaires ne s'explique pas de manière convaincante par le seul effet direct, radical et instantané des antifongiques. Quelques hypothèses ont été offertes (2). Des levures et des cornéocytes seraient en partie éliminés au moment du shampooing. Par ailleurs, le contact des shampooings actifs avec les cornéocytes induirait la production et/ou la libération de peptides antimicrobiens. Une fois enclenché, ce phénomène ne serait pas interrompu par le rinçage. Le processus de colonisation serait, dès lors, remplacé sous contrôle.

La répétition des shampooings peut influencer l'état de surface du cuir chevelu. C'est ainsi qu'une formulation discrètement irritante pourrait relancer le processus pelliculaire. A l'opposé, certains composants comme le miconazole pourraient renforcer la barrière cutanée et réduire les potentialités à développer un état squameux (21).

TRAITEMENT PAR ANTIFONGIQUES

Divers dérivés imidazolés ont prouvé leur efficacité contre des *Malassezia* spp (22-24). Ils s'avèrent utiles dans la prise en charge de la dermite séborrhéique (22-26). Le kétoconazole en est l'archétype (25, 26). Le miconazole, le clotrimazole, l'éconazole, le bifonazole et le climbazole sont parmi d'autres agents actifs sur divers *Malassezia* (24). Ces produits, ainsi que la ciclopiroxolamine, exercent un effet fongistatique parfois associé à une activité anti-inflammatoire utile. Un traitement par voie systémique n'est recommandé qu'en cas de dermatose très étendue ou réfractaire aux traitements topiques.

L'efficacité des divers shampooings antipelliculaires n'est pas équivalente. Une évaluation de type «non infériorité» entre des shampooings de valeurs différentes ne peut apporter un résultat concluant qu'en modifiant leurs rythmes d'applications (26). Une autre stratégie visant à accroître l'efficacité consiste à rechercher un effet additif ou synergique entre des antifongiques différents.

TRAITEMENT PAR ANTI-INFLAMMATOIRES

En raison de la composante inflammatoire de la dermite séborrhéique, les dermocorticoïdes constituent un adjuvant précieux. L'utilisation d'une molécule peu atrophiant pendant une courte durée aide à contrôler rapidement l'érythème et la desquamation. Un effet de

rebond est cependant à craindre après l'arrêt du traitement, c'est pourquoi l'association à un antifongique est vivement recommandée (26, 27).

CONCLUSION

L'état pelliculaire et la dermite séborrhéique sont très vraisemblablement la conséquence d'une colonisation cutanée excessive par certaines levures du genre *Malassezia*. Cette accumulation incontrôlée résulte vraisemblablement d'un défaut local des défenses immunitaires innées dans lesquelles les cornéocytes sont directement impliqués. Si les antifongiques restent actuellement le traitement de choix, la compréhension des mécanismes biologiques et physiologiques intervenant dans le contrôle de la flore cutanée ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Piérard-Franchimont C, Xhauflaire-Uhoda E, Piérard GE.— Revisiting dandruff. *Int J Cosmet Sci*, 2006, **28**, 313-318.
- Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Xhauflaire-Uhoda E.— Le nouveau paradigme des pellicules : le *Malassezia* colonisateur et le cornéocyte acteur. *Dermatol Actual*, 2009, **112**, 18-22.
- Piérard-Franchimont C, Xhauflaire-Uhoda E, Lous-souarn G, et al.— Dandruff-associated smouldering alopecia. A chronobiological assessment over 5 years. *Clin Exp Dermatol*, 2006, **31**, 23-26.
- Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Piérard GE.— Echec à l'échec diagnostique et thérapeutique dans les pertes de cheveux. *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 413-419.
- Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, et al.— Cutaneous findings in HIV-1 positive patients : a 42-months prospective study. *J Am Acad Dermatol*, 1994, **31**, 746-754.
- Moehrle M, Dennenmoser B, Schlagenhauff B, et al.— High prevalence of seborrhoeic dermatitis on the face and scalp in mountain guides. *Dermatology*, 2000, **201**, 146-147.
- Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC, Faergemann J.— Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Med Mycol*, 2001, **39**, 243-251.
- DeAngelis YM, Gemmer CM, Kaczvinsky JR, et al.— Three etiologic facets of dandruff and seborrhoeic dermatitis : *Malassezia* fungi, sebaceous lipids, and individual sensitivity. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2005, **10**, 295-297.
- Piérard GE, Xhauflaire-Uhoda E, Piérard-Franchimont C.— The key role of cornéocytes in pityriasis. *Dermatology*, 2006, **212**, 23-26.
- Gemmer CM, DeAngelis YM, Theelen B, et al.— Fast, non-invasive method for molecular detection and differentiation of *Malassezia* yeast species on human skin and application of the method to dandruff microbiology. *J Clin Microbiol*, 2002, **40**, 3350-3357.
- Heng MCY, Henderson CL, Barker DC, Habberfeld G.— Correlation of *Pityrosporum ovale* density with clinical severity of seborrhoeic dermatitis as assessed by a simplified technique. *J Am Acad Dermatol*, 1990, **23**, 82-86.
- Piérard-Franchimont C, Arrese JE, Piérard GE.— Immunohistochemical aspects of the link between *Malassezia* *ovalis* and seborrhoeic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1995, **4**, 14-19.
- Piérard-Franchimont C, Arrese JE, Durupt G, et al.— Correlation between *Malassezia* spp load and dandruff severity. *J Mycol Med*, 1998, **8**, 83-96.
- Baroni A, Perfetto B, Paoletti I, et al.— *Malassezia* *furfur* invasiveness in a keratinocyte cell line (HaCat): Effects on cytoskeleton and on adhesion molecule and cytokine expression. *Arch Dermatol Res*, 2001, **293**, 414-419.
- Ashbee HR, Evans EGV.— Immunology of diseases associated with *Malassezia* species. *Clin Microbiol Rev*, 2002, **15**, 21-57.
- Gupta AK, Nicol K, Batra R.— Role of antifungal agents in the treatment of seborrhoeic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*, 2004, **5**, 417-422.
- Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Piérard GE.— Specular light reflectance of flakes in seborrhoeic dermatitis of the scalp. A pilot study. *Clin Exp Dermatol*, 2011, **36**, 793-796.
- Donnarumma G, Paoletti I, Buommino E, et al.— *Malassezia* *furfur* induces the expression of β -defensin-2 in human keratinocytes in a protein kinase C-dependent manner. *Arch Dermatol Res*, 2004, **295**, 474-481.
- Sugita T, Tajima M, Ito T, et al.— Antifungal activities of tacrolimus and azole agents against the eleven currently accepted *Malassezia* species. *J Clin Microbiol*, 2005, **43**, 2824-2829.
- Xhauflaire-Uhoda E, Piérard-Franchimont C, Nikkels AF, Piérard GE.— Comment je préviens... une exacerbation de dermatite atopique. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 600-603.
- Quatresooz P, Vroome V, Borgers M, et al.— Novelty in the multifaceted miconazole effects. *Exp Opin Pharmacother*, 2008, **9**, 1927-1934.
- Schmidt A, Rühl-Hörster B.— In vitro susceptibility of *Malassezia* *furfur* against azole compounds. *Mycoses*, 1996, **39**, 309-312.
- Gupta AK, Kohli Y, Faergemann J, Summerbell R.— In vitro susceptibility of the seven *Malassezia* species to ketoconazole, voriconazole, itraconazole and terbinafine. *Br J Dermatol*, 2000, **142**, 758-765.
- Hammer KA, Carson CF, Riley TV.— In vitro activities of ketoconazole, econazole, miconazole, and Melaleuca *alternifolia* (tea tree) oil against *Malassezia* species. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, **44**, 467-469.
- Piérard-Franchimont C, Goffin V, Decroix J, Piérard GE.— A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1 % shampoos in severe dandruff and seborrhoeic dermatitis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2002, **15**, 434-441.
- Piérard GE.— Seborrhoeic dermatitis today, gone tomorrow? The link between the biocene and treatment. *Dermatology*, 2003, **206**, 187-188.
- Pari T, Pulimood S, Jacob M, et al.— Randomised double blind controlled trial of 2% ketoconazole cream versus 0.05 % clobetasol and 17-butyrate hydrocortisone cream in seborrhoeic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1998, **10**, 89-90.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. C. Piérard-Franchimont, Service de Dermatologie, CHR Hutois, Belgique.
Email : claudine.franchimont@ulg.ac.be