



HAL
open science

La dermite séborrhéique : revue de la littérature d'une pathologie de médecine générale

Thomas Bernard

► **To cite this version:**

Thomas Bernard. La dermite séborrhéique : revue de la littérature d'une pathologie de médecine générale. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03451572

HAL Id: dumas-03451572

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03451572>

Submitted on 26 Nov 2021

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

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

THESE DE DOCTEUR EN MEDECINE GENERALE

Faculté de Nice

Soutenance le 13/10/2021 à Nice

La dermite séborrhéique : revue de la
littérature d'une pathologie de
médecine générale.

Membres du jury :

- Professeur PASSERON Thierry : président du jury
- Docteur HEBERT Vivien : directeur de thèse
- Professeur MONNIER Brigitte
- Docteur FOSSE Thierry
- Docteur HOGU Nicolas
- Docteur GARRAFFO Rodolphe

Auteur : BERNARD Thomas (né le 03/12/1988)



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

**Pédagogie
Recherche
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique
Pr. DELLAMONICA Jean
M. JOUAN Robin**

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

**M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel**



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

Remerciements

A mes parents pour leur soutien et leur écoute,

A mes amis pour leur intérêt et leur curiosité pour mon travail,

A ma sœur pour son réconfort,

A mon Directeur de thèse, le docteur HEBERT pour son aide avisée,

A Monsieur le Professeur PASSERON pour présider ma soutenance,

Aux autres membres du jury, le Professeur MONNIER, les Docteurs HOGU, GARRAFFO et FOSSE pour leur participation,

Et à tous ceux que j'ai pu oublier et qui m'ont encouragé...

Résumé de la thèse

Introduction :

La dermatite séborrhéique est une maladie bénigne fréquente pouvant fortement altérer la qualité de vie du fait des symptômes fréquemment associés et principalement du retentissement esthétique, psychologique et social. Sa physiopathologie reste imparfaitement connue et son traitement ne fait pas l'objet de recommandations. Le médecin généraliste est le plus souvent en première ligne afin de répondre à cette forte demande. L'objectif de ce travail de thèse de médecine générale était de réaliser une revue de la littérature afin de proposer des informations synthétiques et exhaustives quant aux principaux aspects épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques et thérapeutiques de cette dermatose.

Méthode

Il s'agit d'une revue de la littérature des 25 dernières années effectuée à partir de Google Scholar et de Pubmed.

Résultats

La dermatite séborrhéique est une maladie qui touche 3 à 5% de la population générale, elle est influencée par le stress, l'alcool et l'ensoleillement. Des maladies peuvent favoriser son apparition comme le VIH et les syndromes Parkinsoniens.

Sur le plan physiopathologique le rôle de *Malassezia* est connu, de même que celui de l'hyperséborrhée et différentes pathologies neurologiques qui influencent directement ou indirectement la production séborrhéique. Ainsi, *Malassezia* induit une réaction inflammatoire non spécifique qui lèse l'épiderme et pérennise les lésions.

Les lésions se traduisent chez l'adulte par des plaques érythémato-squameuses mal circonscrites au niveau du cuir chevelu, du visage, du dos et du thorax. Chez l'enfant, l'atteinte se manifeste par les croutes de lait et une atteinte unie ou bipolaire touchant le visage et le périnée. Les principaux diagnostics différentiels sont le psoriasis, les teignes, le lupus, la rosacée, l'eczéma, et les différentes dermatites des plis chez le nourrisson.

Les enjeux des traitements de cette dermatose chronique sont doubles : i) traiter efficacement les poussées et ii) éviter les rechutes au prix d'un traitement peu contraignant et bien toléré. Les traitements de la dermatite séborrhéique de la face sont multiples : les dermocorticoïdes sont très efficaces mais entraînent des effets indésirables à long terme et un effet rebond à leur arrêt. Le kétoconazole est le traitement historique le mieux décrit et présente l'avantage d'être relativement bien efficace à la fois en traitement d'attaque et d'entretien avec un bon confort d'utilisation. Le lithium succinate et le ciclopiroxolamine semblent aussi efficaces et mieux tolérés que le kétoconazole mais avec l'inconvénient d'être contraignant dans leur utilisation au long cours. Plus récemment d'autres traitements ont montré

leur intérêt comme les anticalcineurines, presque aussi efficaces que les dermocorticoïdes en traitement d'attaque et plus efficace que la ciclopiroxolamine en entretien afin d'éviter les rechutes.

Concernant la dermatite séborrhéique du cuir chevelu, le traitement antifongique le plus efficace semble être le kétoconazole auquel on peut ajouter un dermocorticoïde dans les formes sévères.

Discussion

Ce travail bibliographique permet une approche exhaustive des connaissances actuelles sur la DS et de proposer une prise en charge de la DS en médecine générale en distinguant les DS de formes légère à modérée, modérée à sévère et résistante.

1	Introduction	15
2	Épidémiologie.....	16
2.1	Données démographiques	16
2.2	Facteurs aggravants	18
2.2.1	La saison, l'exposition aux ultra-violets :.....	18
2.2.2	L'alimentation :	18
2.2.3	Le stress psychologique.....	19
2.2.4	L'alcool	19
2.3	Comorbidités :	19
2.3.1	Maladie de Parkinson et neuroleptiques	19
2.3.2	VIH.....	20
2.4	Chez l'enfant :.....	21
3	Physiopathologie.....	22
3.1	Rôle pathogène de <i>Malassezia</i>	24
3.2	Conséquences : anomalies structurales cutanées	24
3.3	Caractéristiques de la réponse immunitaire.	25
3.4	Impact de la régulation de la séborrhée – Hyperséborrhée	25
3.4.1	Hormones et sébum.....	26
3.4.1.1	Facteurs neurologiques	27
3.4.2	Autres impacts du système nerveux.	27
4	Présentation clinique	28
4.1	Au niveau de la face.	29
4.2	Au niveau du cuir chevelu :	31
4.3	Au niveau du tronc :.....	33
4.4	Chez le nouveau-né et le nourrisson :.....	35
4.4.1	Au niveau du cuir chevelu :	35
4.4.2	Au niveau du siège :	36
4.4.3	Au niveau des plis :.....	37
4.5	Variantes cliniques rares	38

4.6	Chez le patient séropositif pour le VIH :	39
5	<i>Diagnostics différentiels</i>	40
5.1	Au niveau du cuir chevelu	40
5.1.1	Psoriasis.....	40
5.1.2	Teigne.....	41
5.2	Au niveau de la face :	43
5.2.1	Sébopsoriasis :.....	43
5.2.2	Lupus systémique de la face :	43
5.2.3	Rosacée	44
5.2.4	Dermatite atopique :.....	45
5.2.5	Dermite de contact :	46
5.3	Au niveau du tronc :	47
5.4	Formes rares	47
5.4.1	Dermatomyosite :	47
5.4.2	Histiocytose langerhansienne :	48
5.5	Chez les nourrissons	49
5.5.1	Dermite irritative des convexités :	49
5.5.2	Psoriasis inversé :	50
5.5.3	Dermatite de contact :	51
5.5.4	Histiocytose langerhansienne, atteinte des plis :	51
6	<i>Traitements</i>	52
6.1	Traitement de la dermatite séborrhéique de la face	53
6.1.1	Le Ketoconazole	53
6.1.1.1	Historique	53
6.1.1.2	Principe d'efficacité	53
6.1.1.3	Études	53
6.1.1.3.1	Étude contre placebo (Green et al., 1987) (80).	53
6.1.1.3.2	Étude comparative du bétaméthasone dipropionate au kétoconazole. (Ortonne et al., 1992) (81) 54	
6.1.1.3.3	Etude comparative du kétoconazole crème 2% à l'hydrocortisone 1% (Stratigos et al., 1988) (82). 55	
6.1.2	Lithium succinate	57
6.1.2.1	Mécanisme d'action.	57
6.1.2.2	Efficacité du lithium topique.	57

6.1.2.2.1	Étude comparative du lithium et du placebo (Dreno and Moysé, 2002) (86)	57
6.1.2.2.2	Étude comparative du lithium et du ketoconazole (B. Dreno et al. 2003)	58
6.1.3	Ciclopiroxolamine	62
6.1.3.1	Mécanisme d'action	62
6.1.3.2	Efficacité clinique	62
6.1.3.2.1	Étude comparative du ciclopiroxolamine à un placebo (Dupuy et al., 2001) (91)	62
6.1.3.2.2	Étude comparative du ciclopiroxolamine et du placebo (Unholzer et al., 2002) (92)	63
6.1.3.2.3	Étude comparative du ciclopiroxolamine et du kétoconazole (Chosidow et al., 2003) (93).	64
6.1.4	Synthèse	66
6.1.5	Autre traitement plus rare : thérapie par UVB (Pirkhammer et al., 2000) (94)	68
6.1.6	Anti-calcineurines sous forme topique	69
6.1.6.1	Innocuité des anticalcineurines topiques	70
6.1.6.1.1	En théorie, pour l'application locale.	70
6.1.6.1.2	Évaluation du risque carcinogène lié à l'utilisation d'anticalcineurines par voie orale.	71
6.1.6.1.3	Étude prospective de la survenue de néoplasie chez les enfants traités au long cours pour une dermatite atopique :	72
6.1.6.1.4	Effets locaux de l'application du pimecrolimus et de la betaméthasone (106):	72
6.1.6.2	Mécanisme d'action	73
6.1.6.3	Études	73
6.1.6.3.1	Comparaison au placebo (Warshaw et al., 2007) (95)	73
6.1.6.3.2	Comparaison aux dérivés cortisonés : bétaméthasone (Rigopoulos et al., 2004) (107).	74
6.1.6.3.3	Comparaison aux dérivés cortisonés : hydrocortisone (Firooz, 2006) (110)	75
6.1.6.3.4	Étude comparant le pimecrolimus 1% au méthylprednisolone aceponate 0,1% et au métronidazole 0,75% gel (Cicek et al., 2009) (111)	75
6.1.6.3.5	Comparaison au kétoconazole sur 12 semaines (Koc et al., 2009) (112)	77
6.1.6.3.6	Comparaison au ciclopiroxolamine dans un traitement d'entretien (Joly et al., 2021) (113)	77
6.1.6.3.7	Autre étude : formes résistantes (Ozden et al., 2010) (114)	78
6.1.6.4	Synthèse pimecrolimus	79
6.1.7	Discussion	80
6.1.8	Conclusion	82
6.2	Traitement de la dermatite séborrhéique du cuir chevelu.	85
6.2.1	Kétoconazole	85
6.2.1.1	Études	85
6.2.1.1.1	Étude contre placebo (Green et al., 1987) (80)	85
6.2.1.1.2	Étude contre placebo (Faergemann, 1990) (118)	85

6.2.1.1.3	Étude contre placebo (Peter and Richarz-Barthauer, 1995) (119).....	85
6.2.2	Dermocorticoides, clobetasol.	86
6.2.2.1	Études	86
6.2.2.1.1	Étude de l'efficacité du clobetasol (Reygagne et al., 2007) (120).....	86
6.2.2.1.2	Étude du clobetasol comparé au kétoconazole avec une phase de maintenance et de suivi (Ortonne et al., 2011) (121)	87
6.2.2.1.3	Sulfure de sélénium (Danby et al., 1993) (122).....	89
6.2.3	Zinc pyrithione (Piérard-Franchimont et al., 2002) (123).....	90
6.2.4	Ciclopiroxolamine.....	91
6.2.4.1	Études	91
6.2.4.1.1	Étude contre placebo (Lebwohl and Plott, 2004) (125)	91
6.2.4.1.2	Étude de non infériorité au kétoconazole et de supériorité du ciclopiroxolamine et du kétoconazole au placebo (Ratnavel et al., 2007) (126).....	92
6.2.5	Synthèse des études précédentes : traitements par kétoconazole dans la dermite séborrhéique du cuir chevelu.	94
6.2.6	Discussion.....	95
6.2.7	En conclusion	96
7	Discussion personnelle.....	98
	Annexe : mesures préventives, soins associés (61).....	99

1 Introduction

La dermatite séborrhéique est une dermatose inflammatoire chronique, bénigne et récidivante. Elle se manifeste par la présence de lésions érythémateuses, squameuses blanchâtres ou jaunâtres préférentiellement au niveau des zones riches en glandes sébacées : le visage (plis nasogéniens, oreilles et sourcils), le cuir chevelu, et la partie supérieure du tronc (thorax, région pré-sternale).

La maladie varie d'une personne à l'autre en fonction de facteurs intrinsèques et extrinsèques comme le climat ou la présence de maladies neurodégénératives, l'âge.

Le retentissement psycho-social de la dermatite séborrhéique est minime chez certains patients, il est indéniable pour d'autres, amenant à consulter. Ces patients ont pour la plupart essayé de multiples traitements topiques avant de consulter et se retrouvent en situation d'échec.

Le diagnostic est avant tout clinique et ne nécessite pas d'examen complémentaires mais peut impliquer la recherche de comorbidités.

Le médecin traitant est le plus souvent en première ligne de la consultation et la DS représente donc un motif fréquent de consultation de médecine générale.

Cette revue, destinée aux médecins généralistes, a pour but de rappeler les signes cliniques nécessaires au diagnostic, les signes cliniques devant alerter sur la présence de comorbidités et enfin de faciliter la prise en charge thérapeutique, devant la présence d'un arsenal thérapeutique élargi.

2 Épidémiologie

2.1 Données démographiques

La prévalence de la dermatite séborrhéique est reconnue à travers de nombreux articles comme comprise entre 2 et 5% (1).

Parmi les patients, l'atteinte du cuir chevelu est la plus fréquente (95% des cas), l'atteinte du visage touche deux tiers des patients, et l'atteinte du tronc un tiers (2).

Dans la littérature certaines études rapportent des résultats différents au sujet de la fréquence de la maladie dans la population générale : aux alentours de 10 à 13%. Parmi ces études, la principale distinction réside dans le choix des critères diagnostiques. En effet dans les études où la prévalence est la plus importante le diagnostic est porté par des dermatologues exclusivement, lors d'examen systématique et non dans des bases de données, comme motif de consultation par exemple (3) .

En effet, une enquête nationale prospective réalisée aux États-Unis de 1971 à 1974 retrouve une prévalence de la maladie de 11,6% lorsque l'examen est réalisé par un dermatologue, et de 2,8% pour les formes nécessitant un traitement (1).

Une enquête de cohorte plus récente : la cohorte dite de Rotterdam (1990 à 2010) (4) a étudié la prévalence de pathologies cutanées dans le cadre d'un dépistage corps entier par des dermatologues de cancers cutanées. Les résultats sont similaires à ceux sus cités avec une prévalence de 14,3%.

La fréquence de la dermatite séborrhéique est variable au cours de la vie et correspond aux pics de sécrétion d'androgène : un premier pic dans les trois premiers mois de la vie, puis chez le jeune adulte (11%) (5) et chez le sujet âgé notamment en maison de retraite où la prévalence

peut être supérieure à 50% (6) (7). La fréquence de la maladie est légèrement supérieure chez la femme : 57% vs 43% chez l'homme (4) (1).

Grâce à cette cohorte récente et de grande ampleur, il a pu être mis en avant plusieurs déterminants déjà connus de la dermatite séborrhéique comme l'âge, le sexe masculin, la couleur de peau (peau noire plus fréquemment touchée), la saison (aggravation en hiver) mais également d'écarter des associations suggérées notamment avec le tabagisme et l'hypertension artérielle.

La couleur de peau noire est un facteur de risque de dermatite séborrhéique connu (8). De plus, les personnes de peau noire sont plus sujettes aux séquelles pigmentaires liées aux pathologies cutanées inflammatoires (acné, lupus, lichen plan). Une proposition thérapeutique rapide et efficace est donc un enjeu majeur chez les patients à peau noire.

D'ailleurs, la dermatite séborrhéique fait partie des 10 motifs de consultations les plus fréquents chez les afro-américains aux États-Unis alors qu'elle n'y figure pas dans la population caucasienne (9). La fréquence et la gêne occasionnées sont plus importantes, notamment à cause de la dépigmentation qu'elle peut induire.

La plupart des articles traitant de la dermatite séborrhéique dans la population noire rapporte une prévalence comparable aux autres populations, aux environs de 5,5% (10).

2.2 Facteurs aggravants

2.2.1 La saison, l'exposition aux ultra-violets :

Dans une étude réalisée en 2000 auprès de 283 guides de haute-montagne en Allemagne, Suisse et Autriche l'incidence était de 16,3% dans cette population fortement exposée aux UV (11).

Par ailleurs dans la littérature on retrouve l'apparition de cette pathologie cutanée inflammatoire chez 10% des patients traités par P-UVA thérapie (12).

Au contraire, une exposition moins intense au cours des saisons d'été est un facteur protecteur (4) et il semblerait que la prévalence de la maladie soit moins importante en été expliquant, sans doute qu'une exposition modérée au soleil peut être bénéfique (13). Ainsi, le rôle des UV est débattu dans la littérature. Les UV sont de puissants immunosuppresseurs cutanés et pourraient en effet jouer un rôle paradoxal avec d'un côté un rôle anti-inflammatoire comme c'est le cas dans certaines pathologies telles que l'eczéma ou le psoriasis ou, au contraire, un rôle immunosuppresseur qui pourrait favoriser le développement de pathologies à composante infectieuse, comme dans le cas de la DS.

2.2.2 L'alimentation :

Une étude basée sur la cohorte de Rotterdam utilisée précédemment a retrouvé une association bénéfique de l'alimentation type « régime fruitier ».

Les régimes végétaux et riches en graisses sont indifférents alors que le régime occidental semble néfaste.

Pour le régime fruitier ceci s'explique probablement par la présence accrue de psoralène dans les agrumes par rapport aux autres régimes ; le psoralène étant un agent photosensibilisant (14).

2.2.3 Le stress psychologique

Concernant le stress, peu d'études documentent cet aspect bien rapporté par les patients. Effectivement une étude prospective de 2007 basée sur l'évaluation du stress et la survenue de poussées par les patients, montre cette corrélation (15). En revanche elle ne semblait pas concorder avec les épisodes dépressifs. La constatation de l'impact de la dépression sur la dermite séborrhéique paraît être en lien avec l'isolement et le manque d'exposition solaire (16).

Par ailleurs la présence d'une dermite séborrhéique est un facteur aggravant de pathologies psychiatriques par son impact désociabilisant, ainsi le « stress » peut être auto-entretenu.

2.2.4 L'alcool

La consommation d'alcool peut modifier la présentation, la gravité et la réponse au traitement de certaines maladies dermatologiques telles que le psoriasis ou la rosacé.

L'alcool est un facteur aggravant de la dermite séborrhéique (17). La prévalence est augmentée dans cette population, aux environ de 10% selon les résultats (18) (19) (20) mais sa distribution selon l'âge suit celle de la population générale.

Il est intéressant de noter que la dermite séborrhéique est présente avant l'apparition des stigmates classiques de la maladie hépatique induite par l'alcool (20). Il semble donc important de rechercher la consommation d'alcool dans cette population, dans le cadre d'une consultation de médecine générale.

2.3 Comorbidités :

2.3.1 Maladie de Parkinson et neuroleptiques

La prévalence de la dermite séborrhéique est plus importante chez les patients traités par neuroleptiques que chez les patients sans traitement neuroleptique. Ceci s'explique par la

possible apparition d'un syndrome parkinsonien secondaire iatrogène (21). En effet chez les patients parkinsoniens les symptômes peuvent s'amender lors du traitement par L-DOPA (22).

A noter que la sévérité de la dermatose n'est pas liée à la sévérité de la maladie de Parkinson. Le rationnel de l'association entre syndrome Parkinsonien et DS repose notamment sur le fait que les patients atteints de maladie de Parkinson ont un taux sanguin de α -MSH « mélanocyte stimulation hormone » plus élevé que la population générale (23). Or, cette mélano-tropine a un rôle dans la régulation de la sécrétion du sébum et pourrait être la cause d'une hyperséborrhée chez ces patients (24).

L'aggravation des symptômes semble également due à la rigidité musculaire qui cause une accumulation du sébum par une clairance mécanique alors diminuée (25).

2.3.2 VIH

La dermite séborrhéique apparaît pendant la phase initiale de l'infection à VIH, avant le stade SIDA. Elle en est l'un des signes précoces (26) et se manifeste dans sa forme classique par un masque en aile de papillon qu'il convient de distinguer du lupus (27) (28). Par ailleurs, la maladie se poursuit et s'aggrave même avec l'immunodépression, le stade SIDA étant un facteur de risque de développer une dermatite séborrhéique profuse et très inflammatoire (6).

Ainsi, la prévalence est particulièrement élevée dans la population atteinte du VIH, se situant entre 30% et 45% (29) (30).

A ce stade, il faut être vigilant car d'autres pathologies dermatologiques peuvent être contemporaines de l'apparition de la dermite séborrhéique comme l'herpès oral, la candidose orale, les condylomes et des infections cutanées bactériennes (27) (31).

Sa survenue brutale et sévère chez un jeune patient dans l'âge d'avoir ses premiers rapports sexuels doit faire alerter le praticien. Ce phénomène a un intérêt tout particulier dans certaines populations à risques notamment en zone d'endémie comme en Afrique noire où les moyens diagnostiques sont moins importants et où le VIH est plus répandu.

La symptomatologie clinique est inhabituelle car particulièrement marquée au stade SIDA avec un érythème marqué et des desquamations importantes au niveau du visage,

débordant sur les joues pour donner une forme pseudo-lupique (30) (28). Certains auteurs distinguent cette forme clinique comme une pathologie à part entière.

Enfin, la dermite séborrhéique des patients VIH régresse concomitamment à la restauration immunitaire avec la mise en place des traitements anti-rétroviraux (32).

2.4 Chez l'enfant :

La dermite séborrhéique infantile dans sa forme étendue était considérée comme très fréquente jusqu'au début des années 70. Elle est devenue beaucoup plus rare aujourd'hui. La raison de cette diminution n'a pas été étudiée. Il est possible qu'une meilleure hygiène permette de diminuer la colonisation par *Malassezia* et d'éviter ainsi les DS étendues. En revanche, on observe toujours beaucoup de croutes de lait et d'atteinte des sourcils. Les auteurs expliquent ce résultat par le fait que la toilette sur le visage et le cuir chevelu est moins systématique que sur le reste du corps (33).

3 Physiopathologie

La couche cornée a un rôle primordial dans la fonction de barrière de la peau. Elle prévient l'entrée des micro-organismes et des agents nocifs de l'environnement, elle permet la protection contre les UV et prévient la perte d'eau qui est un symptôme de son bon fonctionnement, de son intégrité (34).

La connaissance du fonctionnement et le rôle de la barrière cutanée dans la DS ont beaucoup évolué durant ces 3 dernières décennies et montré des capacités nouvelles d'adaptation de la peau pour maintenir l'homéostasie tissulaire et l'intégrité de cette barrière lésée dans la DS (34) .

Sur le plan structural, la couche cornée résulte de la migration et de l'agglomération de kératinocytes différenciés appelés cornéocytes, anucléés, présents au sein de lamelles lipidiques, et unis entre eux par des lésions spécialisées intracellulaire : les cornéodesmosomes (35).

Une anomalie d'un des composants de cette barrière comme : l'épaisseur de la couche cornée, la composition des lamelles lipidiques, la taille des cornéocytes ou le nombre des cornéodesmosomes conduit à une altération de cette barrière épidermique (35).

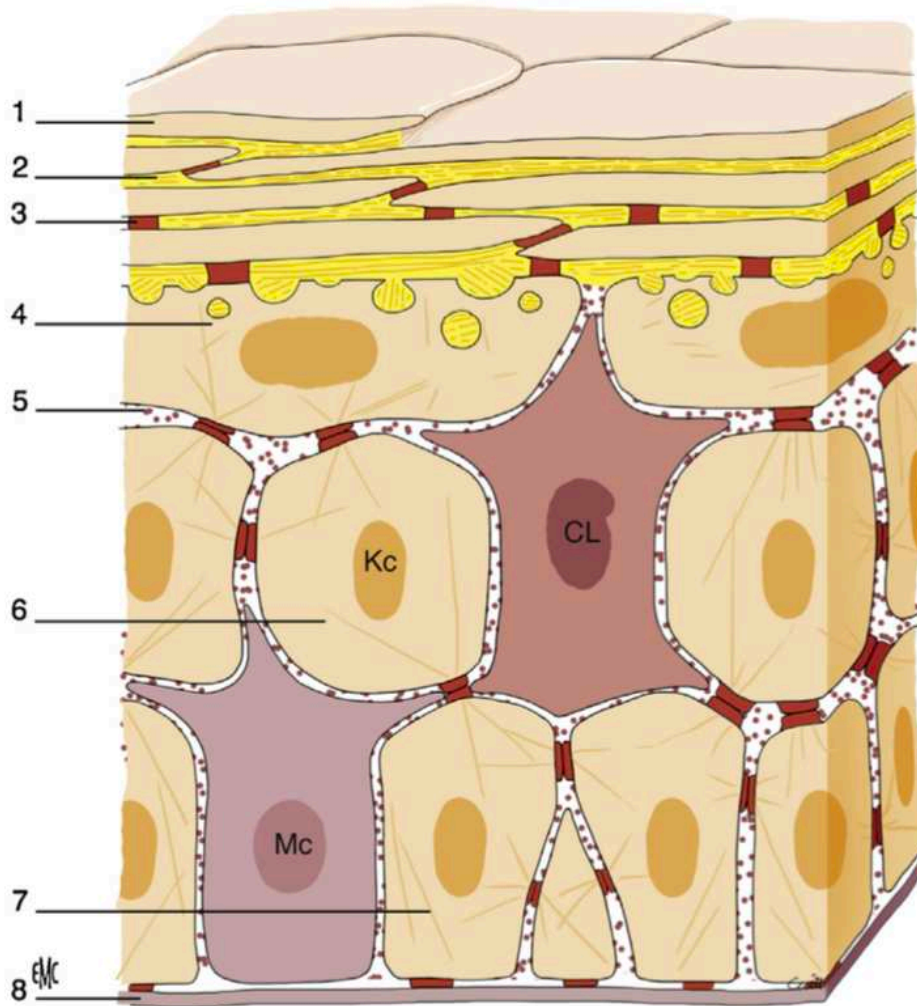


Figure 1 : La barrière épidermique. Représentation schématique de la différenciation des kératinocytes (Kc) de l'épiderme et la formation du stratum corneum (1). Cette couche cornée est composée par l'empilement de cellules mortes, liées entre elles par des jonctions (cornéodesmosomes) (3) et une matrice lipidique intercellulaire organisée en lamelles (aux propriétés hydrophobes) (2). Les lipides sécrétés à l'interface entre les couches vivantes et le stratum corneum s'ajoutent aux autres éléments matriciels présents entre les cellules nucléées. Grâce à sa structure et composition, la couche cornée assure une barrière physique et chimique, limitant le passage d'eau et protégeant contre la pénétration de molécules exogènes et de pathogènes. Deux populations des cellules dendritiques non épithéliales, les mélanocytes (Mc) et les cellules de Langerhans (CL) participent, respectivement, aux deux barrières supplémentaires au sein de l'épiderme : photoprotectrice et immunitaire. 4. Stratum granulosum ; 5. Matrice intercellulaire ; 6. Stratum spinosum ; 7. stratum basale ; 8. Membrane basale de la jonction dermoépidermique. (36)

3.1 Rôle pathogène de Malassezia

Le rôle de la levure *Malassezia* a été démontré à plusieurs reprises et de plusieurs façons. Ces levures de *Malassezia* sont lipophiles et saprophytes de la peau. Elles font parties du microbiote cutané (37).

D'une part, les zones touchées par la dermatite séborrhéique correspondent aux zones de sécrétions de sébum où se trouvent cette levure (37).

D'autre part, il existe aussi une corrélation entre la concentration des levures de *Malassezia* (P. Ovale) la présence de la maladie (38) et sa sévérité (39).

Enfin l'imputabilité de *Malassezia* dans la dermatite séborrhéique est basée sur l'efficacité des antifongiques qui permettent une rémission (37).

3.2 Conséquences : anomalies structurales cutanées

Ces levures possèdent des gènes qui codent pour des enzymes ayant une activité lipolytique (40) dont l'activité a été démontré in vitro (41). Ces enzymes transforment les triglycérides du sébum en acides gras insaturés comme l'acide oléique et l'acide arachidonique précurseurs pro-inflammatoire probablement responsables de la dermatite séborrhéique (40).

En effet, l'excrétion d'acide arachidonique produit alors des prostaglandines et des leucotriènes qui sont des médiateurs pro-inflammatoires (42).

Au final le contact de ces métabolites avec les kératinocytes induit une réponse inflammatoire locale et prolongée médiée par différentes cytokines : IL-1 α , IL-6, IL-8 and TNF- α (43).

En conséquence, en microscopie électronique sur peau lésée on retrouve une couche cornée désorganisée et altérée avec de nombreuses anomalies, en particulier une parakératose, des gouttelettes lipidiques intra cornéocytaires et une enveloppe cornée irrégulière (44). Ces anomalies donnent lieu à une altération de la barrière cutanée qui perd son caractère hydrophobe, favorise la desquamation et permet le passage de molécules non liposolubles notamment toxiques ou pro-inflammatoires permettant la chronicisation des lésions en l'absence de réparation de l'épiderme (44).

Dans une étude (45), l'analyse biochimique de la peau des patients atteints de pathologies causées par *Malassezia* montre des profils protéiques, lipidiques modifiés même en l'absence

d'inflammation. Les auteurs suggèrent qu'il puisse exister une prédisposition génétique à la dermatite séborrhéique. La pathogénie de la dermatite séborrhéique implique *Malassezia* et le facteur déclenchant l'apparition des lésions semble être l'activité lipolytique de *Malassezia* sources de substances toxiques et donc de lésions épidermiques.

3.3 Caractéristiques de la réponse immunitaire.

Dans une étude de 2001, des analyses d'immunohistochimie de peaux lésées ont montré la présence d'une réponse immunitaire non immunisante qui ne prévient pas de la réinfection par *Malassezia* mais qui a les caractéristiques d'une irritation (46).

Ce travail donne un peu plus de poids aux analyses antérieures qui montraient un taux d'IgA et d'IgG élevé (47), sans anticorps spécifique dirigé contre *Malassezia* (48).

Les toxines produites par *Malassezia* à la surface de la peau créent cette réponse inflammatoire locale, en effet on retrouve une importante infiltration en lymphocyte T CD8, en macrophages et la présence de cytokines (48).

Ainsi l'immunité a une responsabilité dans la pathogénie de la dermatite séborrhéique via la réponse inflammatoire induite par les métabolites produits par l'activité lipolytique de *Malassezia*.

3.4 Impact de la régulation de la séborrhée – Hyperséborrhée

Le sébum est le substrat des levures *Malassezia*. Les glandes sébacées sont réparties partout sur le corps sauf au niveau des paumes et des plantes, elles sont plus nombreuses au niveau du scalp, du visage et du tronc et elles sont également présentes dans les conduits auditifs.

Ce sont les zones de prédilections de la dermatite séborrhéique (JS Strauss et al. 1968). Le rôle des glandes sébacées est majeur. En effet à partir d'une mutation chez la souris (MPZL3) induisant une hypertrophie des glandes sébacées (50) ou d'une mutation d'un gène (ZNF750) (51) codant pour la protéine MPZL3, il a été retrouvé chez ces souris une dermatite séborrhéique-

like autosomique dominante. Ces études évoquent la possibilité d'une prédisposition génétique à développer une dermite séborrhéique chez certains patients présentant une telle mutation.

3.4.1 Hormones et sébum

La sécrétion de sébum est entretenue et déclenchée par la dihydrotestostérone produite par les cellules sébacées via la 5- α -réductase de type I à partir de la testostérone libre (52). Pendant la période post-natale et sous l'influence des hormones maternelles, la sécrétion de sébum entraîne la colonisation de la flore cutanée par *Malassezia* et l'apparition des croutes de lait (53).

A l'adolescence la sécrétion de testostérone augmente jusqu'à l'âge de 60 ans chez l'homme puis décroît. Chez la femme, elle diminue progressivement au cours de la vie et chute à la ménopause.

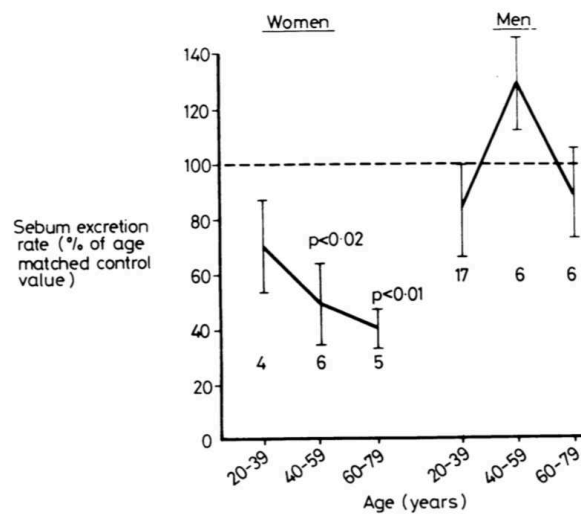


Figure 2 : *Quantité de sébum sécrétée en fonction de l'âge et du sexe par rapport à une même référence (54). Women = femme, Men = homme.*

3.4.1.1 Facteurs neurologiques

La dermatite séborrhéique est plus fréquente chez les patients atteints de maladie de Parkinson ou de syndrome Parkinsonien.

Cette association résulte de l'augmentation des taux d'hormone α -MSH qui participe à la médiation de la sécrétion de sébum (24) dans la population de patients Parkinsoniens.

Ainsi, il en résulte une hyper séborrhée diffuse mais qui peut être partiellement résolutive avec le traitement de la maladie de Parkinson par L-DOPA qui va réduire les taux circulants d' α -MSH et ainsi diminuer la sécrétion de sébum et l'atteinte cutanée (55).

3.4.2 Autres impacts du système nerveux.

L'immobilité faciale dans la maladie de Parkinson ou dans certaines atteintes neurologiques favorise l'apparition de dermatite séborrhéique (56) par stase locale du sébum (25).

D'autre part, certaines pathologies neurologiques conduisent à une dérégulation du système sympathique et à une perturbation des fonctions paracrines de la peau (transpiration) et immunitaires, notamment dans les atteintes de la moelle épinière (57). Ces mêmes atteintes motrices favorisent aussi la colonisation microbienne. Toutes ces circonstances favorisent la dermatite séborrhéique.

La survenue d'une DS dans le cadre d'une pathologie neurologique est donc multifactorielle, intriquant plusieurs mécanismes : modifications hormonales, atteintes des centres dopaminergiques, atteinte des commandes motrices.

Ainsi la dermatite séborrhéique est une maladie multifactorielle faite de prédispositions génétiques impliquant l'immunité, la structure histologique de l'épiderme et du derme (glandes sébacées), des facteurs de risques : comorbidités neurologiques notamment et du mode de vie.

4 Présentation clinique

Les lésions rencontrées dans la dermite séborrhéique sont des plaques érythémateuses, mal limitées, non infiltrées, accompagnées ou non de squames grasses blanchâtres ou jaunâtres plus ou moins adhérentes (58). Les lésions peuvent être prurigineuses, mais le prurit est alors modéré. Les lésions peuvent être le siège d'une sensation de brûlures ou de picotements (58).

La dermite séborrhéique atteint préférentiellement les zones d'hyperséborrhée comme le cuir chevelu (70%), la face (87,7%), les oreilles, le tronc (26,8%), et d'autres : la région axillaire et les organes génitaux notamment (59).

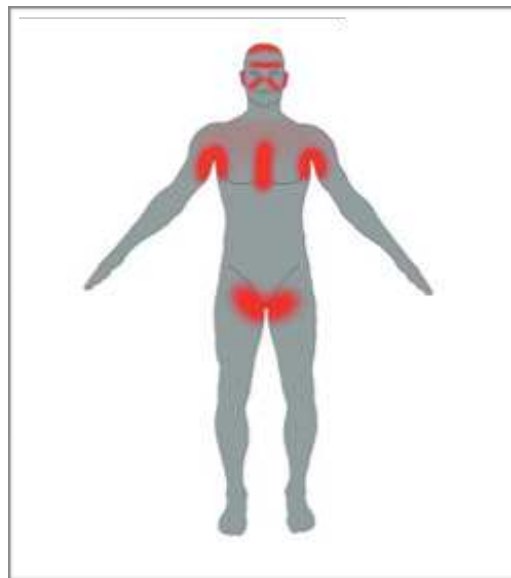


Image 1 : zones possiblement atteintes par la dermite séborrhéique (58)

Ces lésions évoluent de façon chronique par poussées, au gré de facteurs déclenchants (1) comme le stress, l'effort, l'anxiété, ou encore un topique irritant. (58)

L'atteinte peut être minime avec un simple érythème et quelques fines squames aux plis nasogéniens ou très inflammatoire et profuse comme chez le patient immunodéprimé.

4.1 Au niveau de la face.



Image 2 : *Atteinte rétro auriculaire desquamante (1)*



Image 3 : (1)
*Atteinte des sillons naso-géniens :
érythème mal limité avec présence
de desquamations jaunâtres*



Image 4 (1) :
Atteinte inter-sourcilière très érythémateuse avec fines desquamations

Ces plaques ont une évolution centrifuge érythémateuse avec un contour polycyclique ou annulaire. (58)

La topographie des lésions est évocatrice : elles siègent dans la partie médiane du visage, au niveau du sillon nasogénien, du pli sous-labial, des sillons inter sourciliers, des zones de stase du sébum mais également aux niveaux des zones rétro-auriculaires, de l'auricule et de la lisière du cuir chevelu. La répartition est en générale symétrique (58).

Les conduits auditifs peuvent également être atteints donnant l'otite séborrhéique (60) , de même que la barbe chez l'homme dont l'atteinte n'est pas présente dans les zones imberbes (1).

Dans les formes très étendues elle peut atteindre les bords ciliaires des paupières donnant une blépharite séborrhéique souvent associée à une conjonctivite (1). Elle peut également être localisée au menton.



Images 5 et 6 : Forme squameuse prédominante (à gauche) et forme érythémateuse (à droite)

(1)

Chez le parkinsonien la dermite séborrhéique prend parfois la forme d'une dermite péri-orale.

4.2 Au niveau du cuir chevelu :

C'est une des atteintes les plus fréquentes, elle peut être isolée ou associée à d'autres localisations. Elle se différencie de l'état pelliculaire simple, présent chez plus de 50% de la population post-pubertaire qui se manifeste par une simple desquamation. Dans la forme la plus discrète, la dermite séborrhéique se caractérise par la présence de fines squames ou pellicules adhérentes avec un cuir chevelu non érythémateux.



Image 7 : Squames adhérentes au cuir chevelu

L'érythème, quand il est présent, s'associe à des squames plus épaisses collant au cuir chevelu.



Image 8 : Squames adhérentes collant au cuir chevelu (59)

Il peut s'étendre parallèlement à la bordure frontale et mastoïdienne du cuir chevelu en une zone érythémateuse : la « couronne séborrhéique ».



Image 9 : Couronne séborrhéique (60)

A l'extrême, les squames peuvent être très épaisses et très adhérentes au cuir chevelu. Elles prennent l'aspect d'une teigne, alors appelée pseudo-teigne amiantacée, qui étouffe le cuir chevelu et peut entraîner une chute de cheveux.



Image 10 : Pseudo-teigne amiantacée. (Dr E. Pierard, <http://dermatologie.free.fr>)

4.3 Au niveau du tronc :

La dermatite séborrhéique débute par des macules péri-pilaires qui s'élargissent ensuite en des plaques érythémato squameuses. Ces plaques sont bien limitées, annulaires ou circonscrites, de 1 à 10 cm de diamètre. Le siège de prédilection de ces lésions est la région pré sternale mais celles-ci peuvent également se localiser dans la gouttière médiodorsale inter scapulaire. Une dépigmentation partielle peut être observée au centre de ces lésions.



Image 11 : Lésions débutantes pré-sternales, péri pilaires (1)



Image 12 : Lésions étendues thoraciques (61)

4.4 Chez le nouveau-né et le nourrisson :

La présentation est différente de celle de l'adulte. Les lésions surviennent en général entre 2 semaines et 3 mois de vie et s'estompent spontanément en quelques mois (62).

Elle se caractérise par 3 types d'atteintes : du cuir chevelu, du siège et des plis (62).

4.4.1 Au niveau du cuir chevelu :

La maladie se caractérise par l'apparition de plaques érythémateuses et squameuses épaisses, grasses et jaunâtres du vertex et de la fontanelle antérieure formant les « croûtes de lait » (62).



Image 13 : *Dermite séborrhéique du cuir chevelu chez le nourrisson : croûtes de lait (58).*

Les lésions peuvent également s'étendre à l'ensemble du cuir chevelu et à la face, notamment aux sourcils, comme chez l'adulte.

4.4.2 Au niveau du siège :

L'atteinte du siège est uniformément rouge vif, lisse, bien limitée, avec peu ou pas de squames et des lésions non suintantes. Elle peut se limiter aux plis ou réaliser l'aspect d'une culotte rouge homogène reproduisant voir même dépassant la zone des couches. Parfois des macarons érythématosquameux s'associent, à distance sur le tronc.

L'association des atteintes céphalique et du siège réalise l'aspect bipolaire caractéristique.



Image 14 : *Atteinte diffuse du nourrisson (L. MACHET, CHRU Hôpital Tousseau, Tours)*

4.4.3 Au niveau des plis :

Les intertrigos affectent les grands plis (axillaires, inguinaux, cervicaux, parfois des coudes et des genoux). Ils sont rouges et lisses sans squames comme vu précédemment.



Image 15 : Intertrigo d'un nourrisson, atteinte axillaire (58)

L'état général est conservé et les lésions n'engendrent pas de gêne fonctionnelle ou de prurit. Dans une forme rare l'atteinte bipolaire se généralise pour donner l'érythrodermie desquamative de Leiner-Moussous. Elle atteint toute la peau par de larges plaques rouges sombres desquamatives. Elle peut être idiopathique, s'intégrer à un psoriasis ou encore à une dermatite atopique (33).

4.5 Variantes cliniques rares

Il en existe plusieurs (1) :

- Dermite séborrhéique des plis de flexion qui intéresse tous les plis du corps, en particulier retro-auriculaires, inguinaux, génitaux, sous-mammaires, les lésions peuvent être suintantes.

- Dermite séborrhéique pityriasiforme, rare touchant le tronc et les membres avec une éruption erythémato-squameuse généralisée.

- Folliculite à Pitirosporum (*Malassezia*) : lésions prurigineuses, folliculaires, parfois pustuleuses des sites riches en glandes sébacées qui apparait comme une complication de la dermite séborrhéique présente, elle est souvent observée chez les patients immunodéprimés.

- Dermite séborrhéique érythrodermique, forme rare avec desquamations et manifestations systémiques résultant d'un traitement topique inadapté (irritant) sur des atteintes locales initialement. Les symptômes présents sont liés à une atteinte cutanée diffuse. Une tachycarde et des troubles de la thermorégulation font partis des symptômes fréquents.

- Dermite séborrhéique liée à la prise d'un traitement : traitement par certaines immunothérapies : erlotinib (traitement des cancers bronchiques non à petites cellules), sorafenib (carcinome thyroïdien progressif), interleukin-2 recombiné (traitement du mélanome et du cancer du rein métastatiques), également les traitements par PUVA thérapie (psoralène et UVA) ou l'isotretinoïne. Les traitements usuels sont efficaces dans ces situations.

4.6 Chez le patient séropositif pour le VIH :

La dermatite séborrhéique présente un début plus brutal, les lésions sont plus étendues au niveau de la face, sur les joues, dépassant les plis nasogéniens avec parfois une distribution en aile de papillon semblable au lupus avec lequel le diagnostic était souvent confondu chez les patients (28).



***Image 16 :** Dermatite séborrhéique profuse au cours d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (58)*

Les lésions peuvent également toucher le tronc et les extrémités. (63)

5 Diagnostics différentiels

Le diagnostic de la dermite séborrhéique est avant tout clinique, facilité par la topographie et l'aspect des lésions, et par d'autres données épidémiologiques et cliniques.

5.1 Au niveau du cuir chevelu

5.1.1 Psoriasis

La nature des lésions est différente : elles sont érythémateuses et squameuses toutes deux mais les plaques sont circonscrites, de taille variable, arrondies, bien limitées couvertes de larges squames. Il s'agit du principal diagnostic différentiel de la DS du cuir chevelu. Les lésions sont classiquement non alopeciantes, en effet les cheveux traversent les squames mais l'atteinte peut former une véritable « carapace » recouvrant la totalité du cuir chevelu. L'atteinte peut également prendre l'aspect d'une couronne séborrhéique comme décrit plus haut. D'autres localisations du psoriasis doivent être recherchées systématiquement notamment dans les zones dites « bastion » de la maladie : faces d'extensions des membres : coudes, genoux, plantes, paumes, région sacrée, aux ongles. Il est également utile de rechercher des arthralgies associées, présentes dans 10% à 20% des cas et enfin un contexte familial quand on sait qu'un cas familial est retrouvé chez plus de 30% des patients atteints de psoriasis. (1)



Image 17 : psoriasis du cuir chevelu (www.msmanuals.com)

5.1.2 Teigne

La teigne est le second diagnostic différentiel en cas de DS circonscrite ou très inflammatoire. La teigne correspond au parasitisme des cheveux par un dermatophyte. On en distingue 3 grands types : les teignes tondantes : à petites plaques (teignes trichophytiques) ou à grandes plaques (teignes microsporiques), les teignes suppurées et la teigne favique. Les cheveux envahis se cassent facilement d'où la chute des cheveux.

Les teignes microsporiques réalisent de grandes plaques d'alopecie peu ou pas inflammatoires bien limitées de 1 à 3 cm de diamètre, elles sont très contagieuses. Le caractère alopeciant, le contexte épidémique et la fluorescence de ces lésions en lumière de Wood sont en faveur de la teigne microsporique et non de la DS (64) .

Les teignes trichophytiques, tondantes également, réalisent de petites plaques d'alopecie parfois peu visibles, pouvant secondairement fusionner pour former des grandes plaques mal

limitées. Elles sont contagieuses et ne sont pas fluorescentes en lumière de Wood (64). L'aspect et le contexte sont évocateurs de nouveau.

Les teignes suppurées sont plus rares elles se présentent comme des placards ronds du cuir chevelu, très inflammatoires, de plusieurs centimètres de diamètre et surélevées (kérion) qui n'évoque pas la DS. Chez l'homme les lésions sont généralement situées sur la barbe (ou la moustache) et forme un sycosis (64). Elles sont peu ou pas contagieuses.

Les teignes faviques sont devenues rares et débute initialement par une lésion crouteuse jaunâtre friable centré par un cheveu qui en grandissant et en fusionnant prend l'aspect d'un godet, sorte de dépression en cupule, remplies de croûtes jaunâtres. Elles sont contagieuses et laisse une alopecie définitive (64). Elles n'évoquent pas une DS.



Image 18 : *Teigne du cuir chevelu : desquamations avec alopecie debutante (Möhrenschlager et al. 2005)*

5.2 Au niveau de la face :

5.2.1 Sébopsoriasis :

Il s'agit d'une forme de chevauchement entre le psoriasis et la dermatite séborrhéique, ce qui rend le diagnostic différentiel impossible (66).



Image 19 : Sébopsoriais (67)

5.2.2 Lupus systémique de la face :

Il s'agit du vespertillio, une éruption en ailes de papillons avec desquamations fines. Les lésions dépassent les sillons nasogéniens, elles sont photosensibles (66). Les lésions sont le plus souvent annulaires et évoluent vers des formes très squamo-croûteuses en périphérie avec un centre atrophique laissant une cicatrice esthétique pouvant être majeure



Image 20 : Vespertilio : éruption érythématosquameuse émettée en ailes de papillon (68)

5.2.3 Rosacée

En dehors des poussées les lésions érythémateuses avec téléangiectasies siègent sur le visage et peuvent être trompeuses. Cependant, elles ne sont pas limitées aux zones séborrhéiques et touchent notamment la région centro-faciale et particulièrement le nez, ce qui la différencie de la DS. Lors des poussées apparaissent des papules et des pustules. La présence de téléangiectasies s'explique par la particularité anatomique des artères de petit calibre (atteinte de la média).

La présence caractéristique de bouffées vasomotrices, l'atteinte du nez ou encore l'absence d'atteinte du cuir chevelu permettent le diagnostic différentiel (67).



Image 21 (A) : Patient avec une rosacée érythémato-télangiectasique diffuse des joues et du nez (zones convexes du visage). (69)

Image 22 (B) : Patient avec une rosacée papulopustuleuse avec un érythème et des papules visibles ainsi qu'une desquamation du front, du nez et des joues. Les zones péri-oculaires sont épargnées (69). L'une forme ou l'autre ne semble pas liée à l'âge.

5.2.4 Dermatite atopique :

Elle touche initialement les enfants et les nourrissons puis s'estompe parfois au cours de l'âge. Lorsque les lésions sont limitées au visage le diagnostic différentiel peut être difficile bien que le menton soit souvent atteint alors qu'il est épargné dans la DS. De plus, la distribution hors des zones de séborrhée, notamment aux zones de flexions et la présence d'un prurit marqué permettent de la distinguer de la DS.

De même, le jeune âge et les antécédents familiaux d'atopie orientent souvent fortement le diagnostic de dermatite atopique (1).

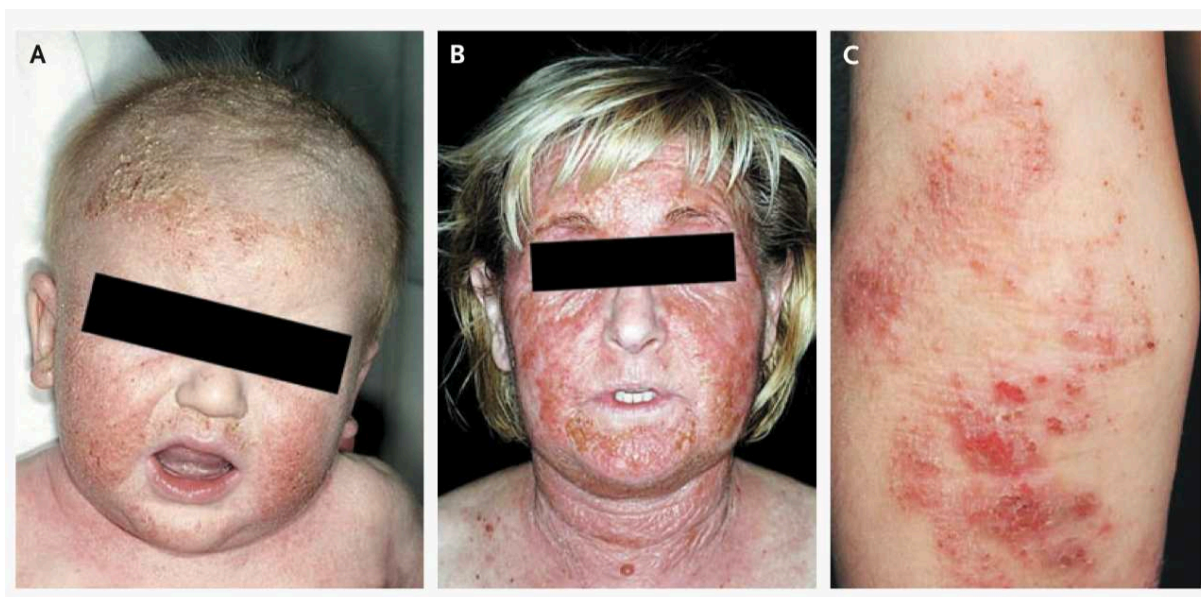


Image 23 (A) : Lésions précoces de dermatite atopique chez un enfant atteignant le visage et le scalp.

Image 24 (B) : Atteinte classique du cou et du visage chez l'adulte

Image 25 (C) : Lésions chroniques lichénifiées des plis de flexion (70)

5.2.5 Dermite de contact :

Certaines formes d'eczéma de contact peuvent mimer une DS avec la présence d'un érythème, de vésicules pouvant évoluer en croûtes en phase aiguë ou d'une d'hyperkératose en phase chronique. La localisation des lésions est en rapport avec l'utilisation du produit. Le diagnostic est le plus souvent fait à l'interrogatoire, il faut alors rechercher l'utilisation de teinture ou de maquillage (1). En cas de doute, les patch tests sont utiles au diagnostic.

Dans certains cas, les lésions d'eczéma de contact peuvent se surajouter et compliquer une dermatite séborrhéique lors de l'utilisation de topiques notamment lors de l'application au niveau des oreilles ou des plis (1).

5.3 Au niveau du tronc :

Pityriasis rosé de Gibert : une forme pityriasique diffuse, bien que rare, existe comme vu plus haut. Ici la lésion initiale (appelée médaillon) peut faire évoquer une dermatite séborrhéique en particulier si elle est située dans la région pré-sternale. Les lésions sont de couleur rouge-saumon légèrement squameuses.



Image 26 : Lésion initiale « en médaillon » de pityriasis rosé de Gibert (71)

5.4 Formes rares

5.4.1 Dermatomyosite :

La dermatomyosite peut se présenter par des lésions de la partie postérieure du cuir chevelu. L'atteinte habituelle du reste du corps avec poïkilodermie (atrophie, érythème, téléangiectasies et pigmentation réticulée), prurit intense, perte de cheveux ainsi qu'érythème en bandes au niveau des mains et myopathies des extenseurs proximaux permet le diagnostic différentiel (1).



Érythème en bande des deux mains.



A. Poikilodermie avec érythème, télangiectasies, dépigmentation et atrophie. On observe une nécrose épidermique.
B. Détails.

Image 27 : *Dermatomyosite (72)*

5.4.2 Histiocytose langerhansienne :

Une forme diffuse appelée syndrome de Letterer-Siwe survient chez l'enfant âgé de moins de 1 an avec des papules colorées, des squames et des croûtes au niveau du cuir chevelu réalisant des lésions proches de la dermatite séborrhéique mais souvent érosives (73), et également au niveau du cou, des régions axillaires et périnéales.

Cette pathologie peut se compliquer d'atteintes systémiques grave dont des lésions ostéolytiques, un diabète insipide.



Image 28 : *Listiocytose langerhansienne (74)*

5.5 Chez les nourrissons

La dermatite séborrhéique au niveau du siège se caractérise par une atteinte des plis peu ou pas squameuse et non suintante.



Image 29 : Dermite séborrhéique du siège (73)

Les diagnostics différentiels comme le psoriasis des langes, la dermatite irritative et la dermatite de contact sont des pathologies atteignant les convexités. D'autres dermatites des plis peuvent être mycosiques, dues à *Candida* par exemple.

5.5.1 Dermite irritative des convexités :

La dermatite irritative des convexités est également appelée érythème en « W » : les lésions dessinent un W lorsque l'enfant est examiné en décubitus dorsal les jambes relevées. L'atteinte peut secondairement se diffuser à l'ensemble du siège dans les formes les plus sévères mais également en cas de surinfection notamment à *Candida*. Il s'agit de macules et de papules le plus souvent, mais une forme à extension rapide et au caractère vésiculeux voir érosif existe. L'atteinte est bien limitée. Il s'agit de la dermatite su siège la plus fréquente. Son pic d'incidence se situe entre 6 et 12 mois.



Image 30 : *Dermite irritative des convexités en « W » (73)*

5.5.2 Psoriasis inversé :

La lésion élémentaire est différente de la lésion en W classique : il s'agit d'un érythème chronique en plaques confluentes avec aspect vernissé, peu voire pas squameux, typiquement non prurigineux. L'atteinte peut secondairement s'étendre aux plis et déborder volontiers sur la racine des cuisses.

L'interrogatoire doit faire rechercher des antécédents familiaux de psoriasis et l'examen clinique d'autres localisations.

Il est rare avant 6 mois et pourrait être favorisé par des épisodes de pharyngites à streptocoque B-hémolytique du groupe A ou des anites streptococciques. Il peut être un mode d'entrée vers la maladie psoriasique.



Image 31 : *Psoriasis des langes (73)*

5.5.3 Dermatite de contact :

La dermatite de contact d'origine immuno-allergique est rare et fréquemment évoquée à tort devant une dermatite d'irritation. Il s'agit cliniquement d'un eczéma de contact associant des lésions érythémateuses, vésiculeuses, suintantes parfois croûteuses. L'atteinte est mal limitée, aux contours souvent émiétés et est volontiers prurigineuse. Elle peut diffuser et s'étendre aux plis, notamment quand elle est liée aux couches. Le caractère persistant chronique de cette atteinte doit la faire évoquer et rechercher des facteurs contacts responsables, notamment dans les soins de change. Les couches sont ainsi aujourd'hui soumises à de nombreuses études de qualité quant à leur contenu, permettant de diminuer leur allergénicité.

5.5.4 Histiocytose langerhansienne, atteinte des plis :

L'atteinte peut également se manifester au niveau des plis inguinaux et axillaires



Image 32 et 32 bis : Histiocytose langerhansienne : atteinte des plis (73)

6 Traitements

Le traitement de la dermatite séborrhéique ne fait pas l'objet de recommandations par la haute autorité de santé malgré une prévalence forte et un arsenal thérapeutique maintenant important de par la preuve d'efficacité récente de nouvelles thérapeutiques. Le diagnostic n'est pas toujours bien établi et certains patients bénéficient de traitements non adaptés qui les amènent à consulter en situation d'échec. Il convient donc d'établir une prise en charge adaptée une fois la pathologie reconnue.

Ce chapitre exposera un état des connaissances de la littérature médicale selon PubMed et Google Scholar et essaiera de proposer un algorithme thérapeutique selon le stade de sévérité de la maladie.

Les principales molécules étudiées sont les suivantes :

Les antifongiques

Le lithium succinate

Les dermocorticoïdes

Des traitements récents : les anticalcineurines.

Il s'agit des principaux traitements recommandés et de haut niveau de preuve dans des revues de la littérature récente.

6.1 Traitement de la dermatite séborrhéique de la face.

6.1.1 Le Ketoconazole

6.1.1.1 Historique

L'efficacité du kétoconazole (K) est bien connue dans la dermatite séborrhéique depuis plusieurs décennies et semblait d'ores et déjà préférée aux dermocorticoïdes dont les effets indésirables d'une utilisation à long terme dépassaient la gêne liée à la maladie (75).

Initialement la forme per os (76) était utilisée mais les effets systémiques hépatiques notamment ont fait arrêter son utilisation. La forme topique a été utilisée dans les essais étudiés qui sont exposés ci-dessous (75).

6.1.1.2 Principe d'efficacité

Le kétoconazole (K) présente un effet anti fongique *Malassezia* plus fort que d'autres molécules utilisées en cosmétologie : le Sélénium ou le Gluconate de zinc par exemple (77).

Parmi les antifongiques topiques, il a pour propriété d'inhiber la 5-lipoxygénase présente chez *Malassezia* qui induit la production de leucotriène (78), pro-inflammatoire (79).

6.1.1.3 Études

6.1.1.3.1 Étude contre placebo (Green et al., 1987) (80).

Une des premières études randomisées en double aveugle contre placebo auprès de 20 patients a été réalisée en 1989. Le critère de jugement principal était l'amélioration du score de base d'au moins une catégorie (0 = aucune atteinte, 1 = légère, 2 = modérée et 3 = sévère) à 4 semaines.

Neuf patients sur 10 ont répondu au critère de jugement principal au terme de 4 semaines de traitement contre 0 dans le groupe placebo ($p < 0,01$). Cinq sujets ont atteint une rémission totale. Aucun patient du groupe placebo n'a obtenu un changement de catégorie dans le sens

d'une amélioration clinique. La mesure de l'amélioration du score par les patients sur une échelle visuelle numérique était également en faveur du kétoconazole aux semaines 3 et 4 ($p < 0,05$ et $p < 0,01$ respectivement). Parmi les 9 patients traités par placebo, 7 ont de nouveau été traités par kétoconazole à la fin de l'étude et ont tous montré une amélioration de leurs lésions après 2 à 4 semaines de traitement. Quatre sujets du groupe kétoconazole ont été suivis au terme de l'étude et ont tous montré une rechute 2 à 4 semaines après la fin du traitement. Certains sujets présentaient également une atteinte du scalp et parfois du tronc et il n'a pas pu être mis en évidence de lien entre la sévérité des lésions au niveau de la face et du cuir chevelu ou du dos. Il était intéressant de noter que, comme pour le traitement per os par antifongique imidazolés qui est à risque d'effets systémiques indésirables comme une hépatotoxicité, une rechute a été observée dans le même intervalle chez les patients traités (76).

6.1.1.3.2 Étude comparative du bétaméthasone dipropionate au kétoconazole. (Ortonne et al., 1992) (81)

Soixante-deux patients ont été inclus dans une étude comparant le kétoconazole 2% au bétaméthasone dipropionate 0,05% pendant 4 mois. Le critère de jugement principal était l'évolution du score de base et les patients étaient regroupés en différentes catégories de résultat : excellent, bon, modéré et mauvais.

A la fin du traitement le taux de réponse était significativement meilleur ($p < 0,05$) pour le kétoconazole avec une diminution du score de base de 89 vs 62% lorsque l'évaluation était faite par un médecin et de 89 vs 65% lorsque l'évaluation était réalisée par les patients.

Le traitement a également été mieux toléré dans le groupe kétoconazole avec 5 vs 16 patients présentant des effets indésirables qui étaient d'intensité légère et transitoires ($p < 0,001$).

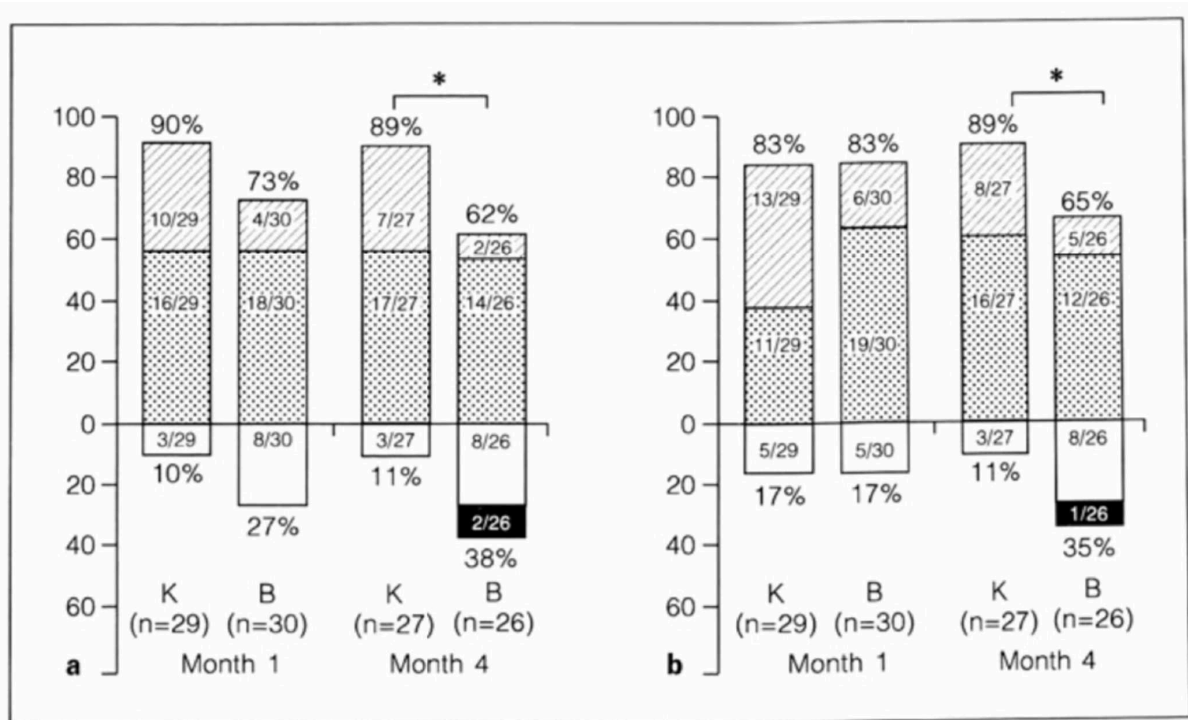


Figure 3 : Évaluation globale par les investigateurs de l'étude (a) et par les patients (b) à 1 mois et à la fin du traitement : 4 mois. * $p < 0,05$. K = Ketoconazole ; B = betaméthasone dipropionate ; excellente : gris foncé, bonne : gris clair, modérée : blanc et mauvaise : noir.

6.1.1.3.3 Étude comparative du kétoconazole crème 2% à l'hydrocortisone 1% (Stratigos et al., 1988) (82).

L'intérêt de l'hydrocortisone est son action anti-inflammatoire moins forte exposant à moins d'effets indésirables notamment pour le traitement de la face. 72 patients atteints de dermite séborrhéique ont été traités en double aveugle et répartis dans deux groupes de 36 patients. Les topiques étaient appliqués une fois par jour avec du kétoconazole 2% crème ou de l'hydrocortisone 1% pendant 4 semaines. Concernant l'évaluation globale de l'amélioration du score de base (critère de jugement principal), aucune différence significative n'a pu être constaté entre les deux groupes. Le taux d'amélioration de ce score était de 80,5% dans le groupe kétoconazole et de 94,4% dans le groupe hydrocortisone. De même, les scores individualisés d'érythème, de desquamation, de papules et de démangeaisons n'ont pas montré de différence significative entre ces deux topiques aux semaines deux et quatre par rapport au

score initial. Peu d'effets indésirables ont été rapportés : sensation de tension cutanée chez un patient dans chaque groupe et un patient du groupe hydrocortisone a rapporté une sensation de brûlures. Malheureusement, les effets indésirables à long terme n'ont pas été évalués dans le cadre de cet essai, notamment pour le dermocorticoïde.

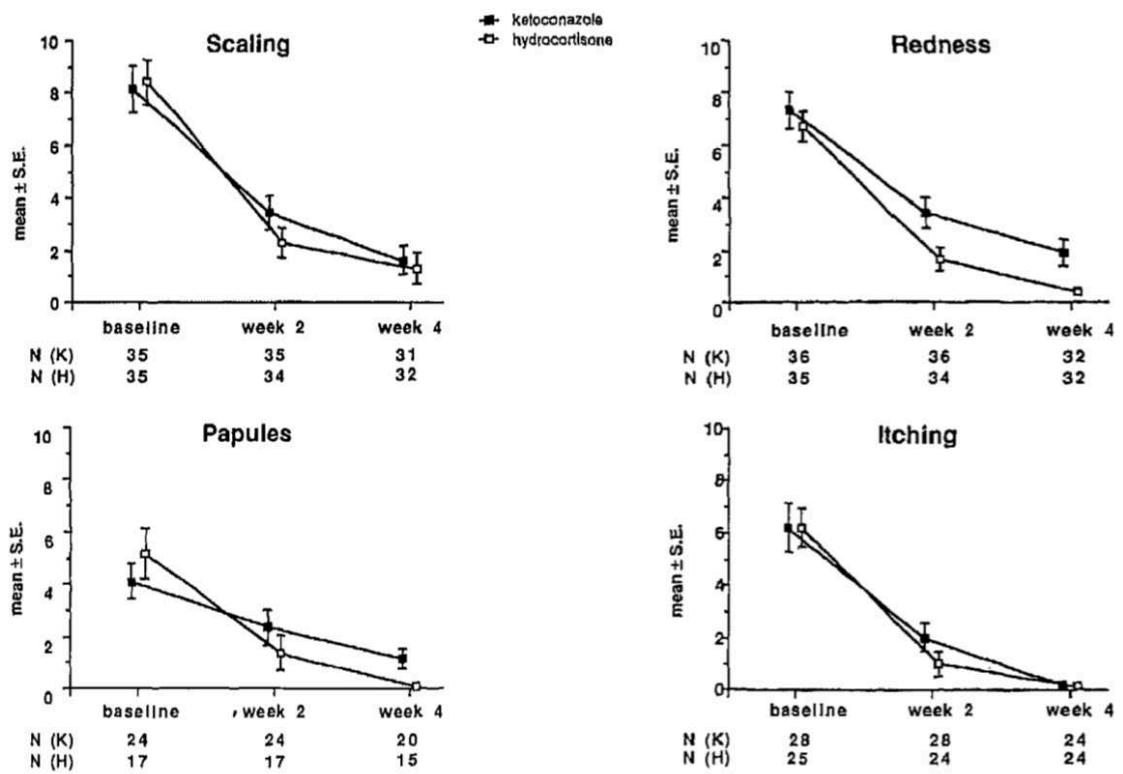


Figure 4 : Evolution des scores pour les 4 différents symptômes : desquamation (scaling), erythème (redness), papules et démangeaisons (itching). L'évaluation était réalisée au début de l'étude (baseline) à la 2^e semaine (week 2) et à la 4^e semaine (week 4).

6.1.2 Lithium succinate

L'efficacité du lithium est rapportée depuis l'étude en 1983 de Christodoulou et al. (83) qui objective une réduction des lésions chez les patients traités par lithium pour des troubles de l'humeur.

6.1.2.1 Mécanisme d'action.

Le lithium exerce, selon de nombreuses études, une activité anti-inflammatoire par l'inhibition de la synthèse de prostaglandines et de cytokines pro-inflammatoires. En effet, il agit sur la glycogène synthase kinase 3 bêta (GSK3-bêta) qui stimule en temps normal la production du facteur de transcription NF- κ b qui provoque la sécrétion de nombreux médiateurs anti-inflammatoires et notamment des interleukines (84).

Le lithium a également une activité antifongique car il inhibe la production d'acides gras libres, mais aussi un effet mycostatique retrouvé sur d'autres espèces apparentées par le blocage de la réplication de l'ADN et du cycle mitotique (85)

6.1.2.2 Efficacité du lithium topique.

6.1.2.2.1 Étude comparative du lithium et du placebo (Dreno and Moyse, 2002) (86)

Cette étude multicentrique randomisée en double aveugle auprès de 123 patients a comparé l'efficacité du lithium succinate 8% à un placebo. Les topiques étaient appliqués 2 fois par jour pendant 8 semaines et le critère de jugement principal était le pourcentage de patients en rémission complète.

Au terme de l'étude (8 semaines) le lithium semblait plus efficace (p non mentionné) 29,1 vs 3,8%. Au terme de la semaine 4 : 11,3% des patients du groupe lithium étaient en rémission complète contre 5,1% dans le groupe placebo. Ces résultats confirment l'efficacité du lithium dans le traitement de la DS.

6.1.2.2.2 Etude comparative du lithium et du ketoconazole (B. Dreno et al. 2003).

Naturellement, le lithium succinate a ensuite fait l'objet d'une étude randomisée multicentrique de non-infériorité sans aveugle contre le kétoconazole en 2003 en France (88) . 288 patients ont été inclus dans l'étude en intention de traiter et 266 patients en per protocole. La sévérité de la maladie à l'inclusion devait être de modérée à sévère selon une échelle visuelle. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patient en rémission complète (absence d'érythème et de desquamation). Les rythmes d'application étaient différents empêchant l'aveugle : le lithium succinate était appliqué 2 fois par jour, le kétoconazole 2 fois par semaine, pendant 8 semaines. Les taux de rémission complète à 8 semaines étaient de 53,2% (lithium succinate) vs 30,7% (kétoconazole) dans le groupe per protocole et de 52% (lithium succinate) vs 30,1% (kétoconazole) dans le groupe en intention de traiter, les résultats étaient significatifs avec un $p < 0,0001$. Ces résultats étaient en faveur de la non-infériorité du lithium succinate. Le critère de jugement est ici plus strict que dans les études précédentes ce qui explique la différence entre les résultats.

Les patients ont également évalué l'efficacité du traitement sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100mm 80 +/- 24,1mm pour le lithium vs 60,6 +/- 29,6 mm ($p < 0,0001$) pour le kétoconazole.

D'autres résultats complémentaires figurent dans cette étude :

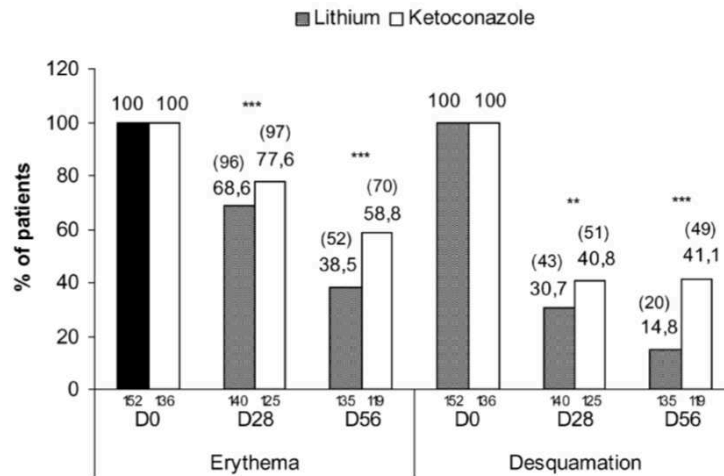


Figure 5 : *Étude des symptômes objectifs de la DS : érythème (erythema) et desquamation. L'évolution des scores est étudiée par rapport à l'inclusion après 4 et 8 semaines de traitements (D28 et D56).*

*Les astérisques montrent une différence statistiquement significative pour la comparaison du gluconate de lithium et du ketoconazole : ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ au moment choisi. Les chiffres entre parenthèses au-dessus de chaque colonne montre le nombre de patients présentant ces symptômes. Au-dessous de ceux-ci se trouve le pourcentage de patients atteints.*

A la lecture de la figure, les scores individualisés d'érythème et de desquamation étaient significativement en faveur du lithium au cours de l'étude ($p < 0,01$) à la 4^e et la 8^e semaine.

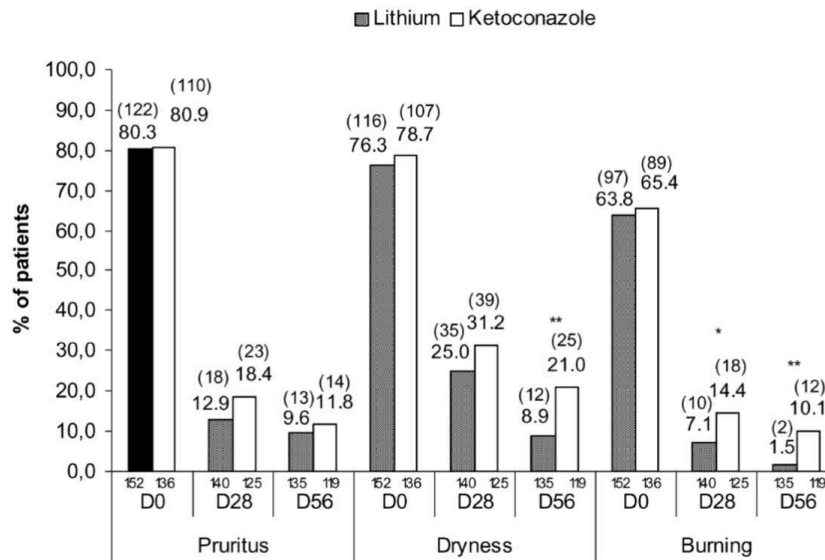


Figure 6 : Étude des symptômes subjectifs liés à la DS : prurit (pruritus), sécheresse (dryness) et brûlure (burning) à l'inclusion, à la 4^e et 8^e semaine.

La légende est construite de la même façon que le schéma précédent. Les p sont les suivants : * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Les résultats sont significativement en faveur du lithium ($p < 0,01$) au terme de l'étude pour la sécheresse et les brûlures (à la 4^e semaine également).

Un nombre similaire d'effets indésirables d'intensité légère à modérée a été rapporté dans les groupes : 26,3% lithium et 25% kétoconazole.

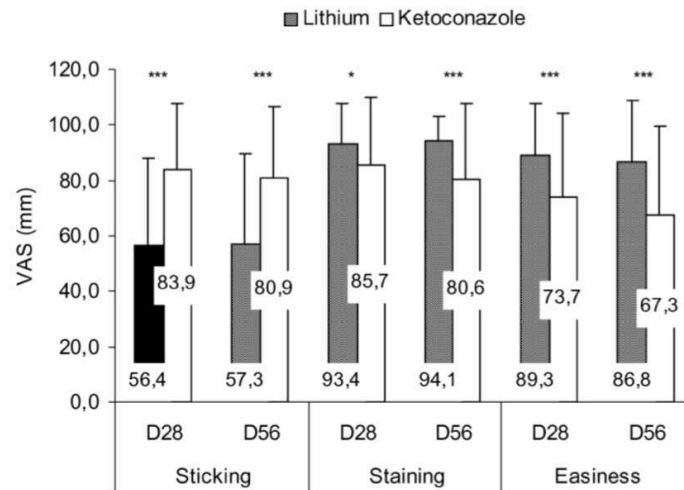


Figure 7 : Évaluation des qualités cosmétiques des deux topiques à 4 et 8 semaines de traitements :

Les critères d'évaluation sont le caractère collant (*sticking*), colorant (*staining*) et la facilité d'utilisation (*easiness*). Le résultat sur la colonne du diagramme correspond au résultat moyen noté par les patients sur une échelle visuelle graduée de 0 à 100 pour le kétoconazole. Le résultat sous la barre correspond au lithium. * $P < 0,05$; *** $P < 0,01$.

Le lithium a été jugé plus collant mais moins colorant et plus facile d'utilisation.

Ainsi dans cette étude de non-infériorité le traitement par lithium succinate semble plus efficace selon le critère de jugement principal et l'est également sur une majeure partie des symptômes subjectifs et a de bonnes qualités cosmétiques le rendant finalement plus apprécié des patients. Sa principale contrainte reste, malgré tout, son rythme d'application : 2 fois par jour contre 2 fois par semaine pour le kétoconazole 2%.

6.1.3 Ciclopiroxolamine

6.1.3.1 Mécanisme d'action

Le ciclopiroxolamine a une activité antifongique et une activité anti inflammatoire par l'inhibition de la 5-lipooxygénase impliquant la diminution de la production de leucotriène, tout comme le lithium succinate. Il diminue aussi la production de prostaglandines par l'inhibition de la cyclo-oxygenase comme le kétoconazole. Il fait partie de la famille des hydroxypyridones. (89) (90)

L'effet anti-inflammatoire local (diminution de la production de médiateurs pro-inflammatoires et production de médiateurs anti-inflammatoires) du ciclopiroxolamine a été comparé au kétoconazole par le biais d'irradiation UV de la peau dont la pathogénie est comparable à celui de l'inflammation cutanée dans la dermite séborrhéique (libération d'histamine notamment, induite par la synthèse de prostaglandines), ne montrant pas d'infériorité par rapport au kétoconazole (90)

6.1.3.2 Efficacité clinique

6.1.3.2.1 Étude comparative du ciclopiroxolamine à un placebo (Dupuy et al., 2001) (91)

Une étude randomisée en double aveugle réalisée en 2002 a comparé le ciclopiroxolamine (C) 1% crème au placebo. Elle comptait 129 patients atteints de DS légère à modérée, 57 patients étaient dans le groupe ciclopiroxolamine et 72 dans le groupe placebo. L'étude se déroulait en 2 phases : une période d'induction de 4 semaines avec une application biquotidienne du topique puis une phase de maintenance de 4 semaines avec 1 application par jour. Le critère de jugement principal était la rémission complète (absence d'érythème et de desquamation) à la fin de chacune des deux phases.

A la fin de la période d'induction 44% (IC : 31-57%) des patients dans le groupe ciclopiroxolamine et 15% (IC 7-24%) dans le groupe placebo répondaient aux critères. La différence était significative ($p < 0,001$). Dans le groupe ciclopiroxolamine, 21% des patients ne présentaient plus de lésions au terme de deux semaines de traitement contre 10% dans le groupe placebo.

A la fin de la période de maintenance le nombre de patients répondeurs était encore plus grand dans le groupe traitement : 63% (IC : 48-77%) et dans le groupe placebo 34% (IC 20-48%). La différence était également significative ($p < 0,007$).

La tolérance était bonne dans les deux groupes, aucun patient n'est sorti de l'étude à cause d'effets indésirables. L'appréciation globale des patients était également en faveur du ciclopiroxolamine (efficacité, tolérance, facilité d'utilisation) et la différence était significative avec le placebo ($p < 0,0001$).

Le ciclopiroxolamine est donc efficace et bien toléré dans le traitement de la dermatite séborrhéique légère à modérée.

6.1.3.2.2 Etude comparative du ciclopiroxolamine et du placebo (Unholzer et al., 2002) (92)

Une étude multicentrique, prospective, randomisée, en double aveugle a été conduite dans 14 centres en Australie et en Nouvelle-Zélande (92). Elle regroupait 189 patients dont 92 dans le groupe ciclopiroxolamine et 97 dans le groupe placebo. Les patients étaient atteints de dermatite séborrhéique modérée à sévère. Le critère de jugement principal était l'amélioration du score de base d'une catégorie au terme de l'étude (29 jours) : par exemple un patient initialement atteint de DS sévère devenait atteint de DS modérée au terme de l'étude. La différence n'était pas significative pour les 2 traitements au terme de 8 jours d'étude mais l'était déjà au terme du 15^e jour ($p = 0,006$). L'étude met en avant la supériorité au placebo du ciclopiroxolamine parmi des patients atteints de DS modérée à sévère (73,9% vs 53,6% ; $p = 0,003$) à 29 jours. Le traitement par ciclopiroxolamine a permis d'obtenir une rémission totale chez 26,1% au terme de l'étude.

Parmi les critères d'efficacité secondaire, la réduction du score de base a également été en faveur du ciclopiroxolamine ($p < 0,001$). Les scores d'érythème, de desquamation et de prurit montraient tous une différence significative en faveur du ciclopiroxolamine au 29^e jour ($p < 0,001$). La sensation de brûlures était également en faveur du ciclopiroxolamine sans différence significative ($p = 0,069$). Le ciclopiroxolamine était également plus apprécié des patients ($p < 0,001$). Sa tolérance était jugée meilleure par les investigateurs ($p = 0,009$) et sans

différence significative avec le placebo par les patients. Autant d'effets secondaires ont été retrouvés dans les deux groupes, environ 10% : brûlures, démangeaisons.

6.1.3.2.3 Etude comparative du ciclopiroxolamine et du kétoconazole (Chosidow et al., 2003) (93).

Une étude randomisée ouverte, de non-infériorité comparant le ciclopiroxolamine au kétoconazole a été réalisée auprès de 303 patients atteints de DS légère à modérée. 154 patients étaient dans le groupe ciclopiroxolamine et 149 dans le groupe kétoconazole. Les rythmes d'application étaient différents : 2 fois par semaine et 2 fois par jour pour le kétoconazole et le ciclopiroxolamine, respectivement, pendant 4 semaines. A cette phase d'initiation suivait une phase d'entretien où les topiques étaient respectivement appliqués 1 fois par semaine et une fois par jour. Le critère de jugement était la rémission complète (absence d'érythème et desquamation). 303 patients ont été inclus en intention de traiter et 282 patients per protocole.

Parmi les patients inclus en intention de traiter 57 patients (37% ; 95 IC 29-45%) du groupe ciclopiroxolamine ne présentaient plus de lésions au bout de 4 semaines et 51 (34% ; IC 95 27-42%) dans le groupe kétoconazole. Parmi la population per protocole les résultats étaient similaires au terme des 4 semaines : 57 patients (39% ; IC 95 31-47%) dans le groupe ciclopiroxolamine et 48 (36% ; IC 95 27-44%) dans le groupe kétoconazole répondaient au critère de jugement principal. Le ciclopiroxolamine a été jugé non inférieur au kétoconazole.

A la fin de la phase de maintenance, les patients traités par ciclopiroxolamine répondaient mieux au traitement. En effet, parmi la population suivie en intention de traiter, 73 patients du bras ciclopiroxolamine (57% ; 95 IC 49-66%) et 55 du bras kétoconazole (44% ; IC 95 35-53%) ne présentaient plus de lésions. La différence était statistiquement significative ($p=0,03$). Les résultats étaient similaires dans la population per protocole et la différence était également significative avec respectivement 72 patients répondeurs (58% ; IC 95 49-67%) et 51 patients répondeurs (44% ; IC 95 35-53%) ($p=0,03$).

La diminution du score global prenant en compte des symptômes fonctionnels du visage (prurit notamment) montrait des résultats équivalents : le score était diminué de 86% dans le groupe ciclopiroxolamine et 77% dans le groupe kétoconazole au terme de l'étude ($p=0,001$).

L'appréciation du traitement par les patients était supérieure en termes de tolérance et de facilité d'utilisation dans le groupe ciclopiroxolamine. Il y a eu moins d'effets secondaires dans le groupe ciclopiroxolamine (20%) que dans le groupe kétoconazole (37%) ($p=0,002$), lié à un plus grand nombre de sensation d'irritation induite par le kétoconazole.

Cette étude permet donc de conclure à la non-infériorité du ciclopiroxolamine par rapport au kétoconazole. Le taux de rémission complète à 8 semaines de l'étude ne permet de conclure mais la tolérance et l'efficacité appréciés par les patients donne des arguments pour une éventuelle supériorité du ciclopiroxolamine sur ces patients atteints de formes légères à modérée de DS.

6.1.4 Synthèse

Dans ces études, le traitement historique, le kétoconazole, a été comparé à de nombreux autres traitements : béthamétasone, hydrocortisone, lithium succinate, ciclopiroxolamine et placebo. Les critères de jugement sont principalement de deux types : pourcentage d'amélioration du score de base ou pourcentage de patients en rémission complète. Les traitements ont été utilisés pour des durées allant de 4 à 8 semaines pour juger de l'efficacité de ceux-ci sur cette pathologie évoluant par poussées.

Un tableau récapitulatif résume les résultats d'études du traitement de la DS par le K (les résultats du K sont notés en premier) :

Étude	Durée de l'étude	Comparatif	Critère de jugement	Résultats
(Green et al., 1987)	4 semaines (80)	Placebo	Amélioration du score de gravité clinique de base d'une catégorie	90% vs 0% p<0,01
(Ortonne et al., 1992)	4 mois (81)	Béthaméthasone	Pourcentage d'amélioration du score de base	89 vs 62% P<0,05
(Stratigos et al., 1988)	4 semaines (82)	Hydrocortisone	Pourcentage d'amélioration du score de base	80,5 vs 94,4% p non significatif
(Dreno et al., 2003)	8 semaines (88) Dermite séborrhéique modérée à sévère	Lithium succinate	Pourcentage de patients en rémission complète	30,1 vs 52% P<0,0001
		Lithium succinate	Proportion de patient ne	41,2% vs 61,5%

			présentant plus d'érythème	
		Lithium succinate	Proportion de patient ne présentant plus de desquamation	58,9% vs 85,2%
		Lithium succinate	Proportion de patient ne présentant plus de prurit	85,41% vs 88,05%
(Chosidow et al., 2003)	4 semaines (93) Dermite séborrhéique légère à modérée	Ciclopiroxolamine	Rémission complète	36% IC 95(27-44%) Vs 39% IC 95(31-47%)
	8 semaines (93)	Ciclopiroxolamine	Rémission complète	44% IC 95(35-53%) Vs 58% IC 95 (49-67%)
	8 semaines (93)	Ciclopiroxolamine	Pourcentage de diminution du score de base	77% vs 86% P=0,001

En synthèse, le ciclopiroxolamine semble au moins aussi efficace que le kétoconazole dans la DS légère à modérée, il présente moins d'effets indésirables et est plus apprécié par les patients. Il en est de même pour le lithium succinate dans la DS modérée à sévère également par rapport au kétoconazole mais présente la contrainte majeure de devoir être appliqué 2 fois par jour

contre 2 fois par semaine pour le kétoconazole. Cet élément a son importance dans une pathologie chronique avec d'en obtenir une parfaite observance.

Les dermocorticoïdes, évalués à moyen terme sont d'efficacité similaire au kétoconazole mais restent, malheureusement, difficiles à maintenir sur la durée du fait de leurs effets indésirables localement. Cependant, l'hydrocortisone dont l'effet est moins fort que la bétaméthasone semble engendré moins d'effets indésirables et permet, dès lors, d'envisager un traitement sur du plus long terme. Cette option ne semble tout de même pas retenir la meilleure au vu des possibilités actuelles.

6.1.5 Autre traitement plus rare : thérapie par UVB (Pirkhammer et al., 2000) (94)

Dans une étude sur 18 patients atteints de formes sévères résistantes aux traitements topiques conventionnels y compris aux dermocorticoïdes, la photothérapie par UVB a été étudiée et a montré un effet thérapeutique intéressant. Le critère de jugement principal était la diminution du score de base basé sur l'érythème (0-3), la desquamation (0-3), la présence ou l'absence de prurit (0-1) et d'infiltration (0-1). Les tubes utilisés émettaient une bande de rayonnement compris entre 311 et 313 nm. L'étude se prolongeait jusqu'à 8 semaines de traitement ou jusqu'à la disparition complète des lésions au rythme de 3 irradiations par semaines. Tous les patients ont répondu favorablement au traitement : la médiane du score clinique globale a baissé de 7,5 initialement (valeurs comprises entre 4 et 8 parmi les 18 patients) à 4,5 (1-8) après 2 semaines de traitement ($P < 0,001$), 3 (2-5) après 4 semaines ($p < 0,001$), 2 (0-4) après 6 semaines ($p = 0,002$) et 0,5 (0-3) après 8 semaines ($p = 0,005$). Aucun effet secondaire, hormis un érythème potentiellement lié à l'irradiation, n'a été retrouvé.

Ainsi la thérapie par UVB selon ce spectre de longueur d'onde montre une efficacité certaine et une bonne tolérance chez ces patients atteints de DS sévère.



Image 33 Homme de 29 ans avant traitement

Image 34 Même patient après 24

irradiations soit 8 semaines de traitement

6.1.6 Anti-calcineurines sous forme topique

Le traitement par dermocorticoïdes a été pendant longtemps le seul traitement anti-inflammatoire de la DS. Celui-ci a été utilisé de plusieurs façons comme décrites précédemment, soit en traitement d'attaque, soit en traitement au long cours. Malgré une grande efficacité, son utilisation au long cours sur une telle maladie chronique est rendue difficile par la survenue d'effets indésirables tels que l'irritation, l'atrophie cutanée, la rosacée cortico-induite ou encore la dermite péri-orale. Les études les plus récentes se portent sur un autre traitement anti inflammatoire : les anti-calcineurines qui inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes T (95). Ce traitement est à risques d'effets indésirables importants, dans sa forme systémique, du fait des propriétés pharmacologiques de cette classe thérapeutique. La forme topique est déjà utilisée depuis longtemps dans d'autres dermatoses inflammatoires et notamment la dermite atopique, sans effets indésirables majeurs notables.

6.1.6.1 Innocuité des anticalcineurines topiques

6.1.6.1.1 En théorie, pour l'application locale.

Du point de vue du passage transcutané des anticalcineurines, le pimecrolimus et le tacrolimus sont de haut poids moléculaire (822 et 810 Da) et passent beaucoup moins la barrière dermo-épidermique que les corticoïdes, par exemple (470 Da)(96).

Concernant la concentration systémique observée suite à une application locale dans le cadre d'une dermatite atopique, une étude sur des nourrissons a qui l'on appliquait 2 fois par jour du pimecrolimus dans le cadre du traitement au long cours d'une dermatite atopique pendant 1 an a retrouvé des concentrations sériques <1ng/mL (97). Chez l'adulte atteint de dermatite atopique, les résultats sont similaires : pour des surfaces cutanées traitées atteignant environ 20% de la surface corporelle totale le taux sérique était inférieur à 0,5 ng/mL (98). Malgré tout lorsque les anticalcineurines sont administrés par voie orale ils ont montré un risque d'apparition de lymphomes.

La dose maximale recommandée pour l'utilisation de pimecrolimus est l'application 2 fois par jour sur zones lésées. Une étude réalisée sur des souris pendant 2 ans a montré l'absence de cancer non cutané pour ce rythme d'application. Ce n'est qu'à 25 fois la dose recommandée (pimecrolimus 0,03%) que sont apparus notamment des lymphomes pléiomorphes indifférenciés (99).

Par rapport au risque infectieux, dans une population âgée de 2 à 17 ans traitée pour une dermatite atopique sur une période d'un an, il n'a pas été retrouvé de majoration du risque infectieux viral, mycosique ou bactérien, par rapport à une population non traitée (100). Par rapport au risque de cancer cutané, une étude sur des souris exposées pendant 40 semaines au rayonnement UV avec application quotidienne de pimecrolimus, n'a pas démontré l'apparition de lésions cancéreuses ou précancéreuses (FDA, Food Drug Administration).

6.1.6.1.2 Evaluation du risque carcinogène lié à l'utilisation d'anticalcineurines par voie orale.

Le risque de cancer est augmenté au cours d'un traitement anti-rejet pour une greffe d'organe solide. Les anticalcineurines tel que le tacrolimus ou la ciclosporine font partie des possibilités thérapeutiques favorisées pour un traitement à long terme, au vu des effets secondaires des corticostéroïdes (102). Cette prise systémique d'anticalcineurines est connue pour majorer le risque de cancer notamment cutané, de façon importante (103). En effet, l'incidence de ces cancers cutanés, hors mélanome, est de 10 à 27% en Europe de l'Ouest à 10 ans de traitement immunosuppresseur et de 40 à 60% à 20 ans, l'incidence est encore plus grand dans les zones où l'exposition solaire est plus importante comme l'Australie (102). Il s'agit donc d'un problème connu et fréquent. Ainsi, par rapport à la population générale, les risques sont majorés surtout pour les cancers non mélanocytaires (102). Par exemple, le risque de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané est 65 fois supérieur chez un patient traité par inhibiteur de calcineurine systémique par rapport à la population générale, avec un risque métastatique plus élevé (8% contre 0,5 à 5 %) (104). Il semblerait que la ciclosporine induit un blocage de l'apoptose cellulaire et la prolifération de mutations pro-oncogènes (102).

Le risque de lymphome non hodgkinien est également majoré dans les populations greffées traitées avec de grandes disparités entre les différents types de lymphomes et surviennent relativement tôt après le début du traitement et jusqu'à 5 ans d'exposition (102).

Comme évoqué plus-haut, les anticalcineurines topiques : tacrolimus et pimecrolimus sont utilisés depuis plusieurs années pour le traitement de la dermatite atopique et les études ne montrent pas d'incidence augmenté de cancer aux doses usuelles (2 fois par jour). Leur innocuité a été surveillée après leur commercialisation aux Etats-Unis par la FDA (Food Drug Administration).

6.1.6.1.3 Étude prospective de la survenue de néoplasie chez les enfants traités au long cours pour une dermatite atopique :

Une grande étude de cohorte prospective de 7457 enfants suivis plusieurs années soit 26792 années-personnes, traités par pimecrolimus pour une dermatite atopique, a montré l'absence de lien significatif entre application de pimecrolimus et cancer.

En effet 5 cas ont été rapportés (2 lymphomes, 2 leucémies et un ostéosarcome) et les hémopathies ont fait leur apparition après environ 6 mois de traitement et pour une faible quantité d'utilisation de TCI par rapport au reste de la population de cette étude (105). Ces chiffres n'étaient pas supérieurs à ceux observés en population générale. Par ailleurs aucun cancer cutané n'a été rapporté. (105). De plus, l'exposition mondiale est désormais beaucoup plus importante et ne semble pas rapportée de majoration du risque néoplasique viscéral ou cutanée dans la littérature. Ainsi le P apparaît sûr pour une utilisation topique.

6.1.6.1.4 Effets locaux de l'application du pimecrolimus et de la bétaméthasone (106):

Cette étude évalue l'impact du pimecrolimus et de la bétaméthasone sur la peau de patients présentant une dermatite atopique (106). Ils ont un effet sur la réduction de l'épaisseur cutanée, avec un effet plus important pour la bétaméthasone : les dermocorticoïdes peuvent induire une atrophie cutanée (et aussi une rosacée cortico-induite) au long cours. Les deux traitements permettent la restauration de l'épiderme en réduisant l'hyperprolifération.

De façon intéressante seule l'application de pimecrolimus permettait la restauration de la couche cornée, dans sa structure architecturale. En effet la couche cornée retrouvait sa composition normale au cours du traitement, notamment par la formation des couches lipidiques régulières et fournies ce qui n'était pas le cas avec le traitement par bétaméthasone. Il est suggéré que ce phénomène puisse expliquer les rechutes plus précoces et plus sévères avec le traitement par bétaméthasone comme nous le verrons par la suite (107) .

Ainsi, l'effet observé sur le plan histologique constatée dans la dermatite atopique pourrait expliquer un retour plus tardif des symptômes de DS pour les patients traités par pimecrolimus.

6.1.6.2 Mécanisme d'action

Le pimecrolimus est un inhibiteur de calcineurine topique développé pour traiter les dermatoses inflammatoires (A. Gupta et Chow 2003). Il inhibe sélectivement les lymphocytes T, leur activation et la production de cytokines comme IL-2, IL-4, IFN-gamma et TNF-alpha. Il inhibe également la libération par les mastocytes d'histamine et de sérotonine (109).

6.1.6.3 Etudes

6.1.6.3.1 Comparaison au placebo (Warshaw et al., 2007) (95)

Une étude randomisée en double aveugle parue en 2007 (95) a comparé le pimecrolimus 1% topique à un placebo chez 96 patients atteints de dermite séborrhéique modérée à sévère. 47 patients étaient dans le groupe pimecrolimus et 49 dans le groupe placebo. Le critère de jugement principal était l'amélioration du score de base au terme de l'étude (4 semaines) dont les deux variables étaient l'érythème et la desquamation. Les topiques étaient appliqués deux fois par jour.

Les scores de sévérité initiaux gradués de 0 à 6 (desquamation 0-3 et érythème 0-3) étaient respectivement de 4,4 +/- 0,6 et 4,6 +/- 0,6 dans les groupes placebo et pimecrolimus. Dans l'analyse en intention de traiter et dans le groupe per protocole les scores ont diminué à la 2^e semaine en moyenne de 3,6 +/- 1,6 dans le groupe pimecrolimus et 2,5 +/- 1,5 dans le groupe placebo. Ces résultats sont significatifs pour les 2 analyses : $p=0,010$.

A 4 semaines la différence par rapport au score initial était encore significative ($p=0,05$) dans le groupe per protocole. En effet la moyenne de changement du score de base était de 3,9 +/- 1,1 dans le groupe pimecrolimus et 3,3 +/- 1,4 dans le groupe placebo. La différence n'était pas significative dans le groupe en intention de traiter (3,7 +/- 1,5 : groupe pimecrolimus vs 3,3 +/- 1,4 : groupe placebo).

Les patients ont été regroupés en 5 groupes : sans lésion, pratiquement sans lésion, atteinte légère, atteinte modérée et atteinte sévère. Les résultats inter-groupes étaient globalement en faveur du pimecrolimus mais sans différence significative entre les deux groupes. Les résultats du groupe per protocole à 4 semaines sont les suivants, par rapport au groupe placebo : sans lésion : 46% vs 31%, pratiquement sans lésion : 39% vs 37%, légère : 12% vs 20%, modérée : 2% vs 9%, modérée à sévère : 0% vs 2%.

32,7% des patients du groupe placebo ont présenté au moins un effet indésirable contre 46,8% dans le groupe pimecrolimus (p non mentionné). Ces effets indésirables étaient des réactions cutanées locales, légères et transitoires. Aucun patient n'est sorti de l'étude à cause de ceux-ci. Les patients ont globalement été satisfaits des traitements pour leurs qualités cosmétiques sans différence significative entre les deux groupes.

Le pimecrolimus a donc une efficacité dans le traitement de la dermatite séborrhéique et est bien toléré.

6.1.6.3.2 Comparaison aux dérivés cortisonés : bétaméthasone (Rigopoulos et al., 2004) (107)

Dans un essai clinique ouvert randomisé publié en 2004 sur 20 patients atteints de DS modérée à sévère, le pimecrolimus 1% a été comparé à un corticoïde topique d'action forte : la bétaméthasone-17-valérate 0,1% sur 3 semaines. 11 patients ont été répartis dans le groupe pimecrolimus et 9 dans le groupe bétaméthasone. Le rythme d'application était de deux fois par jour pour les 2 topiques.

Les résultats suivants ont été observés : les deux traitements sont d'efficacité pratiquement similaire avec un délai d'action légèrement plus rapide pour le topique corticoïde sur l'érythème, le prurit et la desquamation mais sans différence significative, les deux montrant une efficacité débutante au 3^e jour et importante dès le 7^e jour. En effet le score global initial d'érythème avait diminué de 62,5% dans le groupe pimecrolimus au 7^e jour et de 76% dans le groupe bétaméthasone. De même le score de desquamation avait diminué de 79% au 7^e jour dans le groupe pimecrolimus et était nul dans le groupe bétaméthasone. Les lésions n'étaient plus prurigineuses au 7^e jour. Ces différences entre les deux groupes n'étaient pas significatives.

Au bout de 9 jours de traitement, tous les symptômes avaient disparu dans les deux groupes. La réduction du score était significative (indice de significativité non cité).

Au terme des 9 jours de traitement une période de suivi était initiée montrant un taux de rechute à 21 jours de 55% pour le groupe pimecrolimus et 78% pour le groupe bétaméthasone. Les rechutes étaient plus sévères dans le groupe bétaméthasone avec un score total moyen (0-9) de 5,67 dans le groupe bétaméthasone et de 4 dans le groupe pimecrolimus.

Le traitement des rechutes par le pimecrolimus a permis d'obtenir une régression des lésions en 3 jours en moyenne, ce qui suggère un rôle préventif efficace du pimecrolimus.

6.1.6.3.3 Comparaison aux dérivés cortisonés : hydrocortisone (Firooz, 2006) (110)

Cette autre étude randomisée en simple aveugle (investigateur) réalisée en Iran et parue en 2006 a comparé l'hydrocortisone au pimecrolimus. Le groupe pimecrolimus était constitué de 18 patients et le groupe hydrocortisone de 19 patients. Le rythme d'application des topiques était de deux fois par jour. Le critère de jugement principal était la rémission complète des lésions au terme de 2 semaines de traitement. Par la suite les patients étaient suivis pendant 4 semaines, ils étaient évalués toutes les 2 semaines.

Dix-sept patients sur 19 ont répondu au critère majeur dans le groupe hydrocortisone (au terme de 2 semaines de traitement) et 15 sur 18 dans le groupe pimecrolimus ($p > 0,05$). Les taux de rechute à 2 et 4 semaines de la phase de suivi ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes ($p > 0,05$). En effet tous les patients en rémission avaient rechuté au terme de 4 semaine de suivi. Le nombre de rechute à 2 semaines n'est pas notifié dans l'étude mais ne montre pas de différence significative.

Des effets indésirables locaux légers et transitoires à type de brûlures ont été constaté surtout dans le groupe pimecrolimus (7 patients) par rapport au groupe hydrocortisone (1 patient) la différence était statistiquement significative ($p < 0,05$).

Ainsi, le pimecrolimus et l'hydrocortisone sont deux traitements qui apparaissent rapidement efficaces dans la prise en charge de la dermatite séborrhéique et sont bien tolérés mais n'évite pas les rechutes à moyen terme en cas d'arrêt du traitement.

6.1.6.3.4 Étude comparant le pimecrolimus 1% au méthylprednisolone aceponate 0,1% et au métronidazole 0,75% gel (Cicek et al., 2009) (111)

Cette étude randomisée turque de 2009 a inclus 64 patients : 21 dans le groupe pimecrolimus, 22 dans le groupe methylprednisolone et 21 dans le groupe métronidazole. Le

critère de jugement principal était la diminution des scores d'érythème et de desquamation évalués de 0 à 3 (0 = absent, 1 = léger, 2 = modérée, 3 = sévère) aux semaines 2, 4 et 8. Les patients évaluaient également sur une échelle numérique l'intensité du prurit de 0 à 3 selon les mêmes graduations et aux mêmes dates. Le rythme d'application des topiques était de deux fois par jour. 4 patients ont quitté l'étude dans le groupe métronidazole du fait d'effets indésirables.

A la deuxième semaine, les résultats ne montraient pas de différence significative. A la 4^{ème} semaine, le score de sévérité globale montrait une efficacité supérieure du pimecrolimus au métronidazole et au méthylprednisolone ($p=0,001$ et $p=0,002$ respectivement, voir tableau). A 8 semaines de traitement les résultats d'efficacité entre les 3 groupes ne montraient pas de différence significative.

En effet les scores étaient les suivants (moyenne \pm 1 déviation standard) :

	Score de base	2 ^e semaine	4 ^e semaine	8 ^e semaine
Metronidazole	4.47 \pm 1.84	3.23 \pm 2.13	2.58 \pm 1.97	1.52 \pm 1.46
Pimecrolimus	5.33 \pm 1.71	2.09 \pm 1.78	0.57 \pm 0.74	0.61 \pm 2.17
Méthylprednisolone	5.95 \pm 1.61	2.54 \pm 1.76	2.31 \pm 2.25	1.40 \pm 1.40

47,05% des patients du groupe métronidazole ont eu des effets indésirables dus au traitement (érythèmes, œdèmes, démangeaisons, brulures et picotements), 33,33% dans le groupe pimecrolimus (brulures, picotements) et 27,27% dans le groupe méthylprednisolone (brulures, œdèmes, picotements).

Au terme du traitement, la réapparition des symptômes survenait plus tardivement dans le groupe pimecrolimus (21 jours) par rapport au métronidazole (7 jours) et au méthylprednisolone (12 jours).

En conséquence, ces 3 traitements sont des traitements efficaces pour le traitement de la dermatite séborrhéique et le pimecrolimus et la méthylprednisolone sont bien tolérés mais le métronidazole présente des effets indésirables importants ayant contraint certains patients à quitter l'étude.

6.1.6.3.5 Comparaison au kétoconazole sur 12 semaines (Koc et al., 2009) (112)

Une étude ouverte turque, en simple aveugle, comparative réalisée pendant 12 semaines auprès de 48 patients a comparé l'efficacité et la tolérance du kétoconazole 2% et du pimecrolimus 1% chez des patients atteints de dermite séborrhéique modérée à sévère. Les topiques étaient tous les 2 deux appliqués deux fois par jour. 38 patients ont terminé le suivi : 18 patients dans le groupe pimecrolimus et 20 dans le groupe kétoconazole, 1 patient du groupe pimecrolimus en est sorti à cause d'effets indésirables, les 9 patients (4 dans le groupe pimecrolimus et 5 dans le groupe kétoconazole) ont arrêté le suivi sans lien avec le traitement utilisé. Le critère principal d'efficacité était la diminution du score de sévérité clinique dont les 3 critères étaient l'érythème, la desquamation et l'infiltration. Au terme de 12 semaines de traitement les scores ont diminué respectivement de 86,2% et 86,1% dans le groupe pimecrolimus et kétoconazole. L'efficacité était significative ($p < 0,05$) sans différence entre les deux groupes. Les scores d'érythème, de desquamation et d'infiltration ont diminué de 81,4% vs 78,3%, 86,1% vs 87,2% et 93,3% vs 94,6% dans le groupe pimecrolimus et kétoconazole respectivement. Le nombre d'effets indésirables était plus important dans le groupe pimecrolimus : 12 vs 4 ($p < 0,05$). Les principaux effets indésirables étaient des rougeurs, des démangeaisons et des sensations de brûlures.

Ainsi le pimecrolimus et le kétoconazole sont deux traitements efficaces avec une bonne innocuité dans la prise en charge sur le long terme (12 semaines) de la DS.

6.1.6.3.6 Comparaison au ciclopiroxolamine dans un traitement d'entretien (Joly et al., 2021) (113)

Dans cette étude multicentrique, académique, randomisée en double aveugle, française menée de 2014 à 2017 ont été comparés le ciclopiroxolamine et le tacrolimus en tant que traitement de maintien. 114 patients atteints de DS sévère ont participé à l'étude. Le traitement de maintien débutait après obtention d'une rémission grâce à l'application de désoside (dermocorticoïde) pendant 1 semaine. L'application des deux traitements se faisait 2 fois par semaine pendant 24 semaines. Le critère de jugement principal était la durée sans maladie. 15 patients n'ont pas complété l'étude : 6 dans le groupe tacrolimus et 9 dans le groupe

ciclopiroxolamine sans rapports avec un manque d'efficacité ou un effet indésirable du traitement.

21% des patients ont eu au moins une rechute dans le groupe tacrolimus vs 40,4% dans le groupe ciclopiroxolamine (pas de significativité des résultats notifiés). Les patients dans le groupe tacrolimus avaient un temps sans maladie plus long que le groupe ciclopiroxolamine ($p=0,018$). Le délai médian pour la première rechute était de 91,5 jours (15-195) dans le groupe tacrolimus vs 27 (13-201) dans le groupe ciclopiroxolamine. Un hazard ratio de 0,44 (95% IC (0,22-0,89), $P=0,022$) a été calculé en faveur du tacrolimus. De même, l'amélioration de la qualité de vie évaluée par les patients (DLQI – Daily Quality of Life Index) l'a été de façon plus importante dans le groupe tacrolimus : $-4,2 \pm 4,6$ vs $-1,4 \pm 3,7$ dans le groupe ciclopiroxolamine.

Concernant les effets secondaires, les patients du groupe tacrolimus en ont eu en moyenne 1.1 ± 1.1 effets indésirables par patients contre $0,6 \pm 0,9$ dans le groupe ciclopiroxolamine. Aucun effet secondaire grave n'a été imputé aux traitements.

En conclusion, après une phase initiale de traitement par dermocorticoïdes pour obtenir une rémission, le tacrolimus est plus efficace en traitement d'entretien que le ciclopiroxolamine.

6.1.6.3.7 Autre étude : formes résistantes (Ozden et al., 2010) (114)

Cette étude turque non contrôlée, ouverte, réalisée en 2010, a étudié l'utilisation du pimecrolimus sur des formes résistantes. Les patients devaient avoir une dermatite séborrhéique depuis au moins 3 mois et ne pas avoir répondu aux traitements usuels notamment ceux utilisés dans les formes sévères : dermocorticoïdes, antifongiques topiques, ultraviolets. Le rythme d'application du pimecrolimus était de deux fois par jour et l'étude durait 2 semaines. 16 patients ont été inclus. Le critère de jugement principal était la diminution d'un score de sévérité compris entre 0 et 3 prenant en compte l'érythème, la desquamation et l'infiltration des lésions, évalué par les investigateurs. Le critère de jugement secondaire était l'auto-évaluation par le patient d'après une échelle visuelle analogique comprise entre 0 et 10.

Les investigateurs ont montré une diminution du score médian initial, au niveau de la région paranasale (2 (25^e- 75^e percentile : 1-2) à J0, 1(0,25-1) à J7 et 1 (0-1) à J14). Les résultats étaient similaires pour la région du front et des sourcils entre J0 et J7 et entre J0 et J14 ($p<0,05$).

L'efficacité du traitement mesurée par les patients à 7 et 14 jours de traitement sur l'échelle visuelle analogique allant de 0 à 10 montrait un score initial à 6 (5-6,75), à J7 à 1,5 (1-2) et à J14 1,5 (0,25-2,75). La comparaison des résultats obtenus à J0 et J7 et J0 et J14 montraient des différences significatives ($p=0,001$ pour le deux).

Aucun effet indésirable n'a été constaté sauf un épisode de prurit temporaire chez un patient. Le pimecrolimus est donc un traitement efficace et bien toléré dans les formes résistantes de DS.

6.1.6.4 Synthèse pimecrolimus

Tableau récapitulatif des études incluant un traitement par anticalcineurines (le rythme d'application des topiques est de deux fois par jour) :

Étude	Durée de l'étude	Comparatif	Critère de jugement	Résultats
(Warshaw et al., 2007)	2 semaines (95)	Placebo	Diminution du score global (érythème et desquamation)	-78,26% vs -56,81% $p=0,010$
(Warshaw et al., 2007)	4 semaines (95)	Placebo	Diminution du score global (érythème et desquamation)	-84,78% vs -75% $p=0,05$
(Rigopoulos et al., 2004)	9 jours (107)	Bétaméthasone	Diminution des scores d'érythème, de desquamation et de prurit	-100 % vs -100 % $p>0,05$
(Rigopoulos et al., 2004)	7 jours (107)	Bétaméthasone	Diminution des scores d'érythème, de desquamation et de prurit	Erythème : -62,5% vs -76% Desquamation : -79% vs -100% Prurit : -100% vs -100% $p>0,05$
(Firooz, 2006)	2 semaines (110)	Hydrocortisone	Rémission totale	83% vs 89,47% $p>0,05$

(Cicek et al., 2009)	4 semaines (111)	Méthylprednisolone, Métronidazole	Diminution du score global	-89,31% vs -61,18% p=0,02 (méthylprednisolone) et -42,28% p= 0,01 (métronidazole)
(Koc et al., 2009)	12 semaines (112)	Kétoconazole	Diminution du score global	86,2% vs 86,1% P<0,05
(Joly et al., 2021)	24 semaines (113)	(Tacrolimus) vs Ciclopiroxolamine (Rythme d'application différent 2x par semaine au lieu de 2x par jour)	Délai médian sans maladie	91,5 jours vs 27 jours p=0,018 Hazard Ratio 0,44 (0,22- 0,89) p=0,022

D'après les études précédentes, le pimecrolimus démontre un intérêt thérapeutique dans la DS (113) puisqu'il est plus efficace que le placebo (95), aussi efficace que le kétoconazole (112), la bétaméthasone (107), l'hydrocortisone (110) et plus efficace que le méthylprednisolone et le métronidazole (111). Sa place semble cependant être davantage en tant que traitement d'entretien après application d'un dermocorticoïde de classe forte. Cette stratégie permet alors une rémission rapide grâce à la grande efficacité des dermocorticoïdes et un maintien important de la rémission au prix d'une bonne tolérance.

Par ailleurs, il est également efficace dans les formes résistantes (114). De plus, le pimecrolimus est bien toléré avec des effets indésirables transitoires et n'ayant occasionné qu'une sortie d'étude pour effets indésirables parmi les études précédemment citées.

6.1.7 Discussion

Il existe de nombreux traitements dans la dermite séborrhéique. Les dermocorticoïdes utilisés depuis longtemps sont efficaces et permettent d'obtenir une rémission rapide en 7 à 10 jours par l'utilisation de bétaméthasone par exemple (107). Utilisés pour une durée de 4 semaines, même s'ils sont aussi efficaces que le kétoconazole (82) leur utilisation est limitée du fait des nombreux effets indésirables (atrophie cutanée, rosacée cortico-induite, dermite péri

orale...) qu'ils peuvent induire, notamment au niveau de la face où la peau est fine par rapport au reste du corps.

D'autres dermocorticoïdes moins forts sont utilisables notamment l'hydrocortisone ou le tridesonit. Ils ont montré respectivement une équivalence au kétoconazole sur un traitement de 4 semaines (82), sans effets indésirables, et une capacité à induire une rémission complète en 1 semaine (113) de traitement (tout comme le bétaméthasone).

Les dermocorticoïdes peuvent donc être plutôt utilisés en cure courte de 7 à 10 jours pour rechercher une rémission avant d'entreprendre un autre traitement pour poursuivre la rémission.

Le kétoconazole, le ciclopiroxolamine et le lithium succinate sont des traitements bien tolérés ayant une activité directe sur *Malassezia* et sont également utilisés depuis longtemps dans la DS. Ils permettent d'atteindre une rémission en monothérapie dans un nombre important de cas selon les études de l'ordre de 30 à 55% en 4 à 8 semaines (88) (115).

Le pimecrolimus et le tacrolimus, ont montré une efficacité certaine par leur action anti-inflammatoire dans la dermite séborrhéique. Comme dit plus haut il est aussi efficace que bon nombre de traitement comme le kétoconazole (112) et l'hydrocortisone (110). L'intérêt de ce traitement est qu'en plus de son effet anti inflammatoire il n'induit que des effets transitoires et légers. Mais son efficacité est moindre que la bétaméthasone par exemple (107). Par ailleurs, il a montré un effet préventif important avec une durée médiane sans lésion de 91,5 jours (113) après l'obtention d'une rémission complète par un dermocorticoïdes (tridesonit).

Le tacrolimus est un médicament d'exception et n'est accessible actuellement qu'aux dermatologues et aux pédiatres dans sa forme topique pour le traitement de la dermite atopique.

Le traitement de la DS doit être différent en fonction de la sévérité de la pathologie qu'il faut évaluer selon des critères rationnels. Pour se faire il est pertinent d'utiliser un score clinique standardisé prenant en compte les paramètres responsables de l'altération de la qualité de vie comme le sont les lésions objectives d'érythème et de desquamations. Le prurit étant moins source de gêne. En effet, une étude de cohorte sur 3000 patients a étudié par le biais d'un questionnaire rempli par des dermatologues le retentissement sur la qualité de vie selon les localisations de la dermite séborrhéique : le scalp, la face, le scalp et la face. Celle-ci montre,

que l'atteinte faciale altère plus la qualité de vie que l'atteinte du scalp qui est moins source de préjudice esthétique et, est plus prurigineuse (116).

Il est donc logique de choisir un critère de jugement axé sur des critères objectifs comme la desquamation et l'érythème. Globalement les articles précédemment cités répondent à ces critères et un score clinique pouvant répondre à ce standard a été proposé nommé SEDASI (JAAD « (SEDASI) » 2017). Il pourrait servir de base dans l'évaluation de l'efficacité d'un traitement dans la dermite séborrhéique. Ce score est composé de 4 parties chacune de valeur équivalente : le pourcentage de surface atteinte, la répartition des zones atteintes : plaques individuelles ou confluentes (...), l'importance de l'érythème et l'importance des plaques de desquamations. Il est divisé en 4 zones : front, sillons nasogéniens, joues (droite et gauche).

C'est pourquoi, un arbre décisionnel basé sur ce score pour définir 3 groupes de sévérité pourrait être utilisé : atteintes légères à modérées, modérées à sévères et très sévères.

6.1.8 Conclusion

Pour les atteintes légères à modérées les traitements les mieux étudiés, bien tolérés sont le ciclopiroxolamine et le kétoconazole qui montrent tous deux des résultats voisins. Pour rappel une étude a montré la non infériorité du ciclopiroxolamine par rapport au kétoconazole dans les atteintes légères à modérées (115) avec une préférence des patients pour le ciclopiroxolamine. Le traitement sera réévalué au bout de 4 semaines pour envisager une alternative thérapeutique ou la poursuite de celui-ci. L'alternative peut être l'escalade thérapeutique notamment en utilisant une corticothérapie initiale de 7 à 10 jours.

Pour les atteintes modérées à sévères un traitement initial par un dermocorticoïdes pendant 7 à 10 jours pourra être envisagé. Il sera d'activité anti-inflammatoire modérée (ex : desonide 0,05% ou 0,1%) ou forte (ex : bétaméthasone 0,1%). Par la suite un traitement quotidien par lithium succinate ou ketoconazole peut être entrepris ; ou un traitement préventif par tacrolimus 0,03% 2 fois par semaine sur prescription d'un dermatologue. Le traitement sera également réévalué au bout de 4 semaines.

En cas d'échec du traitement d'une forme modérée à sévère ou de forme résistante, il apparaît nécessaire de recourir à l'avis d'un dermatologue afin d'envisager d'autres traitements : tacrolimus, corticothérapie plus longue, ultra-violets...

Proposition d'un algorithme de prise en charge de la DS cutanée en fonction de la sévérité

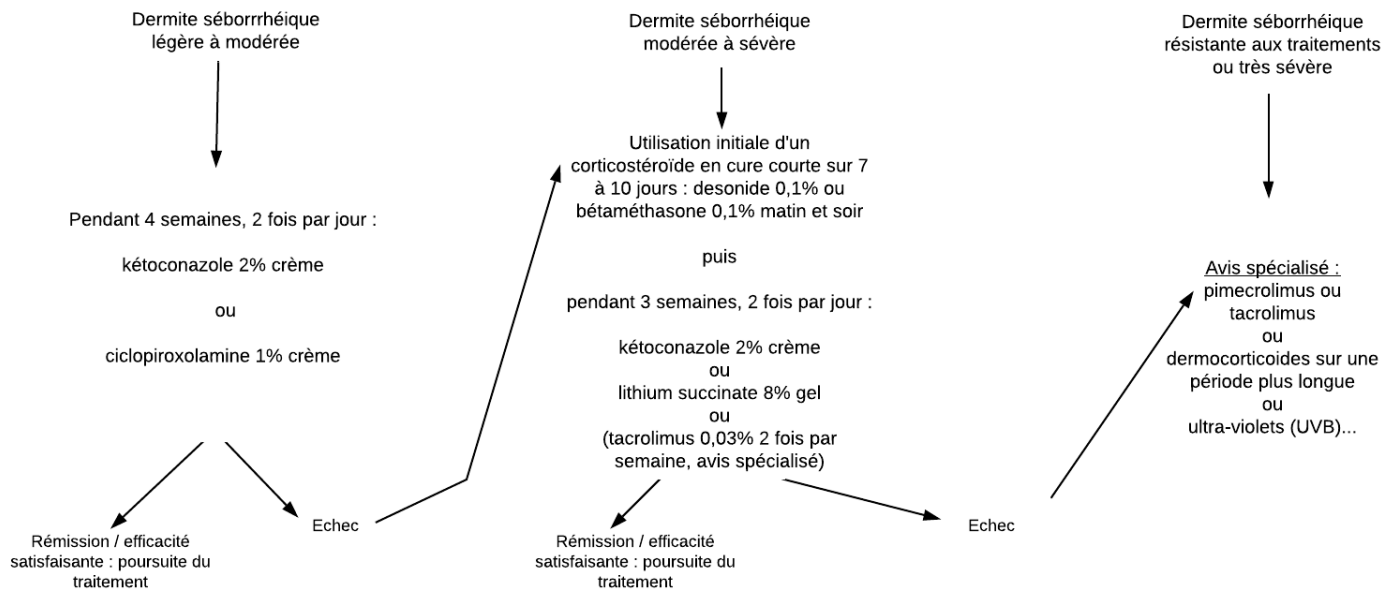
Diagnostic de dermite séborrhéique

Selon le terrain : recherche du VIH, de maladie de Parkinson, d'intoxication alcoolique chronique.

Evaluation de la gravité avec la possibilité d'utiliser un score standardisé type SEDASI.

Pour tous les stades : réaliser une hygiène cutanée quotidienne adaptée (ex: solution micellaire).
Adapter l'ensoleillement.

Education du patient : reconnaître les facteurs aggravants/déclenchants : stress, consommation d'alcool.



Echec/rechute : alternative thérapeutique ou passage au traitement pour un stade de gravité supérieure

Rémission / bonne efficacité : poursuite du traitement d'entretien, surveillance

6.2 Traitement de la dermatite séborrhéique du cuir chevelu.

6.2.1 Kétoconazole

6.2.1.1 Études

6.2.1.1.1 Étude contre placebo (Green et al., 1987) (80)

Une étude randomisée anglaise de 1987, réalisée en double aveugle a mesuré l'efficacité du kétoconazole gel moussant 2% (shampooing) dans le cadre de la dermatite séborrhéique de la face, du tronc et du cuir chevelu. 16 patients présentaient une atteinte du cuir chevelu : 10 ont été randomisés dans le groupe traitement et 6 dans le groupe placebo. Le rythme d'application du kétoconazole shampooing était de 2 à 3 fois par semaine avec un temps de pose de 5 minutes. Le kétoconazole s'est montré plus efficace que le placebo ($p < 0,05$) : 6 patients sur 7 présentant des desquamations ont montré une amélioration contre 0 dans le groupe placebo. L'efficacité contre placebo du kétoconazole était également significative aux semaines 2, 3 et 4 lorsqu'elle était évaluée par les patients sur une échelle visuelle analogique ($p < 0,05$). Les patients du groupe kétoconazole ont montré une diminution des sensations de démangeaisons mais sans différence significative avec le placebo. Une résurgence des symptômes a été observée 2 à 4 semaines après la fin du traitement chez tous les patients traités par kétoconazole.

6.2.1.1.2 Étude contre placebo (Faergemann, 1990) (118)

Dans une étude randomisée en double aveugle publiée en 1990 (118), 36 patients atteints de dermatite séborrhéique du cuir chevelu ont été inclus. Le kétoconazole sous forme shampooing a été utilisé. La durée de l'étude était de 4 semaines. 16 des 18 patients du groupe traitement ont montré une amélioration ou une rémission complète au terme de l'étude (89%) ($p < 0,01$) contre 8 sur 18 dans le groupe placebo (44%, $p < 0,01$). Parallèlement les patients ont trouvé le shampooing efficace, facile à appliquer et ont également apprécié ses qualités cosmétiques.

6.2.1.1.3 Étude contre placebo (Peter and Richarz-Barthauer, 1995) (119)

Une étude multicentrique randomisée, en double aveugle a réuni 575 patients atteints d'état pelliculaire ou de dermatite séborrhéique du cuir chevelu. Le critère de jugement principal était le nombre de patients en rémission complète au terme d'une phase initiale de 4 semaines

sans comparaison. Puis, parmi les patients répondeurs ne présentant plus de lésion, les investigateurs ont lancé une phase prophylactique de 6 mois pour étudier la résurgence des symptômes avec un traitement hebdomadaire. Le critère de jugement de cette 2^e phase était l'apparition d'un score clinique >2 basé sur la mesure de l'érythème, des desquamations et du prurit chacun étant mesuré sur une échelle de 0 à 3, cela étant signe de rechute.

Au terme de la 2^e semaine de traitement au cours de la phase initiale 55% des patients ne présentaient plus de lésions. Puis, à la fin de la 4^e semaine de traitement 33% supplémentaires étaient indemnes de lésions soit 88% pour la première phase de l'étude. Le kétoconazole est efficace dans le traitement de la DS du cuir chevelu.

312 patients ont été recruté pour la deuxième phase. 3 groupes ont été formés : 1 groupe appliquait 1 fois par semaine le kétoconazole, un groupe 1 semaine sur 2 en alternance avec le placebo et un dernier groupe n'utilisait que le placebo. Le premier groupe a présenté 19% de rechute, le 2^e 31% et le 3^e 47% sur 6 mois. La différence entre les premier et troisième groupes ($p < 0,0001$) ainsi qu'entre les deuxième et le troisième groupes ($p = 0,025$) étaient significatives.

Il y a eu très peu d'effets indésirables (3,9%) et aucune différence significative n'a été observée entre les trois groupes les concernant. 6,4% d'effets indésirables de même nature (démangeaisons, brûlures) ont été recensé pendant la première phase.

L'efficacité du kétoconazole était manifeste et au vu des résultats de l'étude il parait envisageable de prescrire un traitement prophylactique d'une fois par semaine par du kétoconazole.

6.2.2 Dermocorticoïdes, clobetasol.

6.2.2.1 Études

6.2.2.1.1 Étude de l'efficacité du clobetasol (Reygagne et al., 2007) (120)

Dans une étude française réalisée en 2007, 55 patients atteints de dermite séborrhéique du cuir chevelu ont été suivi pendant 4 semaines avec 2 applications hebdomadaires de clobetasol 0,05%, de kétoconazole ou d'un placebo. Ils ont été répartis en 5 groupes de 11 personnes, tous de deux applications hebdomadaires : 3 groupes appliquaient du clobetasol pendant respectivement 2,5 ; 5 ou 10 minutes, 1 groupe appliquait le placebo pendant 10

minutes et un groupe du kétoconazole pendant 5 minutes. Le critère d'efficacité était la réduction du score de base au terme des 4 semaines de l'étude.

Tous les groupes contenant du clobetasol ont montré une diminution significativement plus importante que le groupe placebo ($p < 0,01$). Pour les groupes de 5' et 10' d'application, le score clinique global était respectivement réduit de 81.2% et 82.3%. Les résultats apparaissent supérieurs à ceux d'une application bi-hebdomadaire de 2,5 minutes de clobetasol (75,6%) ou d'une application de 5' de kétoconazole (76.9%). De plus 5/11 patients (45,5%) du groupe clobetasol 10' ne présentaient plus aucune lésion au terme de l'étude contre 1/11 dans le groupe K. La tolérance était bonne dans chaque groupe.

Ainsi le clobetasol apparait comme un traitement sûr et efficace dans la prise en charge de la dermatite séborrhéique du cuir chevelu.

6.2.2.1.2 Etude du clobetasol comparé au kétoconazole avec une phase de maintenance et de suivi (Ortonne et al., 2011) (121)

Cette étude multicentrique internationale (2011) randomisée en double aveugle s'est intéressée à la combinaison du clobetasol et du kétoconazole. Le rationnel de l'étude était que la combinaison de deux traitements efficaces dans la DS pouvait donner de meilleurs résultats que le kétoconazole ou le clobéatasol seul. La population de l'étude était de 326 patients. Cette étude comportait trois phases : traitement, entretien et suivi, de 4 semaines chacune. Les patients ont été randomisés en 1:1:1:1 dans les 4 groupes suivants :

- kétoconazole 2% 2 fois par semaine (K2)
- clobéatasol 2 fois par semaine (C2)
- clobéatasol 2 fois par semaine en alternance avec K 2 fois par semaine (C2K2)
- clobéatasol 4 fois par semaine en alternance avec K 2 fois par semaine (C4K2).

Le clobéatasol était appliqué 15' sur cheveux secs et le kétoconazole 5' sur cheveux mouillés. Les patients étaient atteints de dermatite séborrhéique modérée à sévère. Le critère d'efficacité majeur était la diminution du score de sévérité clinique basé sur l'érythème, les desquamations et l'étendue des lésions.

A la fin de la phase initiale, les sujets traités par C2 présentaient une diminution du score statistiquement supérieure à ceux du groupe kétoconazole (66,7% vs. 57,1%, $p < 0,05$). De même pour les groupes C2K2 et C4K2 (respectivement 71,4% et 66,7% vs 57,1% , $p < 0,05$).

Pendant la phase d'entretien tous les patients recevaient un traitement par kétoconazole 1 fois par semaine. Ce traitement a permis de maintenir les résultats dans les groupes K2 et C2K2 quand les résultats se sont détériorés dans les groupes C2 et C4K2. Sans doute du fait de l'effet rebond dû à une application trop importante de dermocorticoïdes. Au terme de la phase d'entretien le groupe C2K2 présentait la réduction du score initial de sévérité clinique la plus importante mais sans différence significative avec les autres groupes.

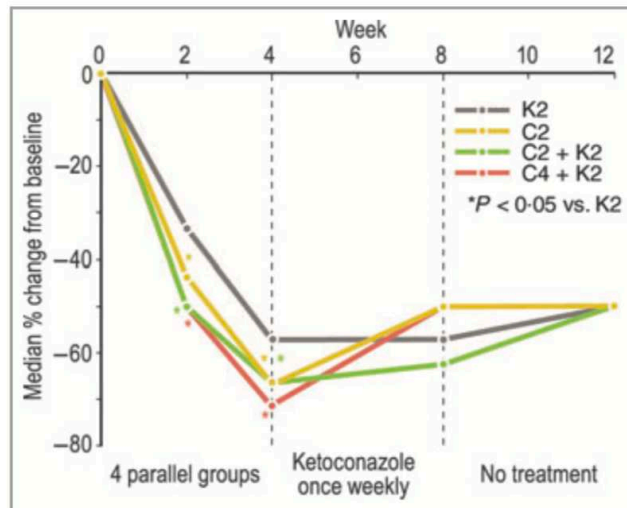


Figure 8 : Courbes représentant l'amélioration des symptômes (pourcentage de diminution du score médian initial) de DS observée dans chaque groupe en fonction du traitement utilisé et de la phase en cours.

« Week » = semaine. Phase de traitement = « 4 parallel groups », phase de maintenance « ketoconazole once weekly » et phase sans traitement « no treatment »).

Puis, les patients étaient suivis pendant 4 semaines sans traitement. Au bout de cette phase les résultats étaient similaires. En effet, le traitement de ces 4 groupes a conduit à une médiane de réduction du score clinique d'environ 50% dans chacun des groupes.

Ainsi, dans les formes modérées à sévères de dermite séborrhéique, un traitement combiné alternant kétoconazole et clobetasol, chacun deux fois par semaine peut permettre d'améliorer les résultats rapidement puis un traitement de maintenance par kétoconazole 1 fois par semaine permet un maintien de l'efficacité.

6.2.2.1.3 Sulfure de sélénium (Danby et al., 1993) (122)

Dans une étude canadienne randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo ont été comparés le kétoconazole, le sulfure de sélénium et un placebo dans les états pelliculaires modérés à sévères selon une répartition 2:2:1. Le critère d'efficacité était la réduction d'un score clinique basé sur la sévérité de l'atteinte pelliculaire.

L'étude était réalisée de la façon suivante : elle débutait par un pré-traitement de deux semaines par un shampoing traditionnel puis par quatre semaines d'un traitement bi hebdomadaires puis de 3 semaines de suivi sans traitement uniquement pour les patients répondeurs.

Au terme de la phase initiale, la réduction totale du score était de 44,5% dans le groupe placebo, 73% dans le groupe kétoconazole et 66,7% dans le groupe sulfure de sélénium ($p=0,0026$). Aucune différence significative n'a été constaté entre les 2 traitements médicamenteux. Par ailleurs, ceux-ci montraient également une différence statistiquement significative dans l'amélioration du nombre de patients présentant une irritation : de l'ordre de 25% dans les deux groupes de traitement et de 8% dans le groupe placebo. De même pour la sensation de démangeaison, l'amélioration était de 45% dans les 2 groupes de traitement vs 20% dans le groupe placebo. A la fin de la période de traitement, les groupes kétoconazole et sulfure de sélénium présentaient plus de patients en rémission que le groupe placebo : respectivement 64,9% ($p<0,001$), 54,7% ($p=0,004$) et 28,6%.

Par la suite, 103 patients en rémission ont été inclus dans la phase de suivi au cours de laquelle les scores se sont progressivement détériorés dans chaque groupe, avec une augmentation de 20% du nombre de patients présentant des démangeaisons dans les groupes traitements, le groupe placebo était d'un effectif trop petit pour obtenir des résultats extrapolables.

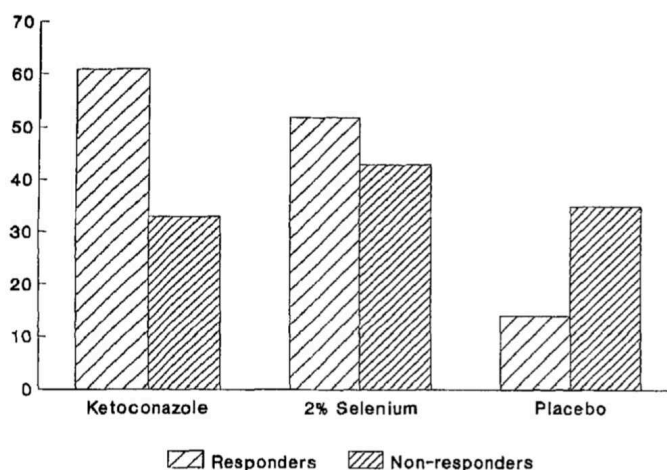


Figure 9 : Représentation graphique du nombre de patients ayant répondu ou non au 29^e jour d'évaluation, selon le traitement proposé.

Ainsi le kétoconazole et le sulfure de sélénium sont deux traitements efficaces dans le traitement de l'état pelliculaire modéré à sévère.

6.2.3 Zinc pyrithione (Piérard-Franchimont et al., 2002) (123).

Le zinc pyrithione (ZP) est un inhibiteur du transport membranaire chez les champignons et les bactéries qui conduit à la mort cellulaire. Il agit en milieu acide. (124)

Une étude belge ouverte randomisée en simple aveugle publiée en 2002 (123) de 331 patients atteints de dermite séborrhéique ou d'état pelliculaire sévère a évalué l'efficacité du zinc pyrithione et du kétoconazole. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité du kétoconazole en la comparant au zinc pyrithione. Le schéma de l'étude était le suivant : 2 semaines précédaient le traitement où il était utilisé un shampooing neutre identique dans les deux groupes, puis suivaient 4 semaines de phase de traitement, et 4 semaines de phase de suivi sans traitement. Les traitements étaient appliqués 2 fois par semaine. Le critère d'efficacité était la rémission complète ou l'amélioration marquée des lésions.

Au terme de la période de traitement, le nombre de patients répondant au critère de jugement principal était similaire dans les deux groupes : 86% dans le groupe kétoconazole et 82% dans

le groupe zinc pyrithione. A la fin de la phase de suivi, la différence était significativement en faveur du kétoconazole (57%) par rapport au zinc pyrithione (44%) ($p=0,01$).

Ainsi le zinc pyrithione et le kétoconazole sont deux traitements efficaces dans le traitement de la dermatite séborrhéique et de l'état pelliculaire sévère, le kétoconazole apparaît plus efficace que le zinc pyrithione pour maintenir une rémission.

6.2.4 Ciclopiroxolamine.

6.2.4.1 Études

6.2.4.1.1 Étude contre placebo (Lebwohl and Plott, 2004) (125)

Une étude randomisée en double aveugle multicentrique réalisée aux États-Unis a comparé l'efficacité du ciclopiroxolamine au placebo en 2004 (125) . 499 sujets atteints de dermatite séborrhéique légère à modérée ont été inclus. Les shampoings étaient appliqués deux fois par semaine pour les deux groupes pendant 4 semaines. Le prurit, l'érythème et la desquamation étaient évalués par des scores individualisés.

Les critères de jugement principaux étaient la présence d'un score nul à 4 semaines ou égal à 1 sur 6 si le score individuel d'érythème ou de desquamation était supérieur à 3/6 à l'inclusion, le traitement était alors jugé « efficace ».

Le critère « d'efficacité » a été rempli par 26% des patients au terme de l'étude contre 12,9% dans le groupe placebo ($p=0,0001$). La rémission complète a été obtenu par 10% des patients contre 3,2% dans le groupe placebo ($p=0,0017$).

Le ciclopiroxolamine et le placebo ont été très bien tolérés, 4,4 % des sujets du groupe traitement ont présenté des effets indésirables imputable au ciclopiroxolamine et 4% dans le groupe placebo. Les effets indésirables étaient légers et étaient surtout représentés par le prurit.

Ainsi le ciclopiroxolamine est un traitement modérément efficace et bien toléré dans la prise en charge de la dermatite séborrhéique légère à modérée.

6.2.4.1.2 Étude de non infériorité au kétoconazole et de supériorité du ciclopiroxolamine et du kétoconazole au placebo (Ratnavel et al., 2007) (126)

Dans une étude randomisée en double aveugle de 350 patients atteints de dermatite séborrhéique du cuir chevelu a été comparé le kétoconazole 2%, le ciclopiroxolamine 1,5% et un placebo. L'objectif de l'étude était de démontrer la supériorité du kétoconazole et du ciclopiroxolamine au placebo et la non-infériorité du ciclopiroxolamine par rapport au kétoconazole. 150 patients ont été inclus dans les groupes kétoconazole et ciclopiroxolamine et 50 dans le groupe placebo.

L'étude débutait par une phase de pré-traitement où un shampoing non médicamenteux était appliqué pendant 2 semaines. Une phase de traitement de 4 semaines y succédait, suivie d'une phase d'observation sans traitement (utilisation d'un shampoing non médicamenteux) pendant 2 semaines. Les shampoings étaient utilisés 3 fois par semaine. Le critère d'efficacité était la modification de la surface atteinte de cuir chevelu par le traitement, ce critère permettait l'étude de la non-infériorité du ciclopiroxolamine au kétoconazole. Les deux autres critères d'efficacité permettaient d'évaluer l'efficacité par rapport au placebo, il s'agissait de la modification du score de sévérité initiale de la dermatite séborrhéique par rapport à l'inclusion par les patients : auto-évaluation par les patients grâce à une échelle visuelle analogique prenant en compte les démangeaisons et les desquamations (allant de 0 à 100) et l'évaluation par les investigateurs selon des catégories de résultats (voir ci-dessous).

Par l'étude de la surface de cuir chevelu atteinte au terme de la phase de traitement il a été conclu à la non-infériorité du ciclopiroxolamine au kétoconazole. Une supériorité du ciclopiroxolamine au placebo était constatée ($p=0,001$). De même pour le K ($p=0,001$).

La réduction médiane de surface atteinte était de 48,2cm² avec le ciclopiroxolamine, 41,4cm² avec le kétoconazole et 20cm² avec le placebo quand la surface initialement atteinte était de respectivement 60,8cm² , 53,9cm² et 66,4cm².

L'évaluation globale de la DS par les patients au terme de la phase de traitement a montré la supériorité du ciclopiroxolamine et du kétoconazole au placebo ($p<0,001$ et $p=0,03$ respectivement), la différence était également significative et en faveur du ciclopiroxolamine par rapport au kétoconazole ($p=0,03$) au terme de la phase de traitement. En effet la diminution du score global était en moyenne de 58,7% dans le groupe ciclopiroxolamine et de 47,9% dans le groupe kétoconazole.

A la fin de la phase de suivi, la différence était également significative comparé au placebo ($p=0,062$) mais ne l'était pas avec le kétoconazole ($p=0,623$), la réduction du score était de -39% pour le groupe ciclopiroxolamine et -42% pour le groupe kétoconazole.

L'évaluation globale de la dermatite séborrhéique par les investigateurs a montré que le ciclopiroxolamine était statistiquement plus efficace que le placebo au terme de la phase de traitement et de la phase de suivi ($p<0,001$ pour les deux analyses). L'étude des résultats du groupe kétoconazole et du groupe ciclopiroxolamine ne montrait pas de différence statistiquement significative au terme de la phase de traitement ($p=0,842$) mais étaient en faveur du kétoconazole au terme de la phase de suivi ($p=0,428$).

Évaluation de l'efficacité du traitement par les investigateurs :

Évaluation globale par les investigateurs	Ciclopiroxolamine Fin du traitement (jour 29)	Kétoconazole Fin du traitement (jour 29)	Ciclopiroxolamine Fin du suivi (jour 43)	Kétoconazole Fin du suivi (jour 43)
Rémission	26%	31,5%	22,1%	28,7%
Très amélioré	32,2%	28,8%	24,8%	25,2%
Amélioré	23,3%	21,2%	26,9%	21%
Pas de changement	15,8%	11%	16,6%	14%
Aggravation	2,7%	7,5%	9%	9,8%
Aggravation importante	0%	0%	0,7%	1,4%

Les deux traitements ont été bien tolérés : seulement 5 effets indésirables ont été allégués aux traitements : 2 sensations d'irritation et 1 réaction érythémateuse dans le groupe kétoconazole et deux sensations de brûlures dans le groupe ciclopiroxolamine.

Ainsi le traitement de la DS du cuir chevelu par ciclopiroxolamine n'est pas inférieur au traitement par kétoconazole, il est aussi efficace et ces 2 shampooings médicamenteux sont bien tolérés et plus efficace que le placebo.

Par ailleurs, les auteurs de cette étude rapportent et ont observé que le traitement du cuir chevelu par les shampoings médicamenteux a sans doute permis l'amélioration des autres zones atteintes (de la face notamment). De même, les auteurs déclarent que les massages mécaniques du cuir chevelu permettent d'éliminer les squames et peuvent sans doute permettre de contrôler les formes légères.

6.2.5 Synthèse des études précédentes : traitements par kétoconazole dans la dermite séborrhéique du cuir chevelu.

Nom de l'étude	Critères d'inclusions	Comparatif	Critère de jugement	Résultats (au bout de 4 semaines de traitement) et commentaires
(Peter and Richarz-Barthauer, 1995)	575 patients : DS et état pelliculaire (119)	Placebo	Rémission complète	88% des patients traités
(Piérard-Franchimont et al., 2002)	331 patients : DS et état pelliculaire sévère (123)	Zinc pyrithione	Rémission complète	86% des patients traités vs 82%
(Ortonne et al., 2011)	326 patients : DS modérée à sévère (121)	Clobétasol	Réduction du score clinique initial	Diminution de 57,1% vs 71,4% C2K2
(Ratnavel et al., 2007)	350 patients : DS (126)	Ciclopiroxolamine	Réduction du score clinique initial	Diminution de 47,9% vs 58,7% (évaluation par les patients, critère secondaire)
(Danby et al., 1993)	246 patients : états pelliculaires modérés à sévère (122)	Sulfure de sélénium	Réduction du score clinique initial	Diminution de 73% du score de base vs 66,7%
(Reygagne et al., 2007)	55 patients : DS (120)	Clobétasol	Réduction du score clinique initial	Diminution de 76,9% du score de base vs 82,3% (groupe CB 10 minutes)

Pour note, dans l'étude de Lebwohl et Plott (2004) étudiant le ciclopiroxolamine contre le placebo, le ciclopiroxolamine n'a permis en 4 semaines d'obtenir une rémission complète ou presque que chez 26% des patients contre 12,9% dans le groupe placebo. Les critères de jugement varient selon les études.

6.2.6 Discussion

Le tableau récapitulatif ci-dessus montre l'efficacité du kétoconazole dans le traitement de la dermatite séborrhéique et l'état pelliculaire. Il apparaît nettement qu'il est efficace pour obtenir une rémission complète dans une population atteinte de dermatite séborrhéique ou d'état pelliculaire. Quand il ne permet pas une rémission, le score clinique est également réduit de façon importante allant de 47,9% à 76,9% selon les études (cf. tableau).

D'autres traitements sont une alternative thérapeutique assez efficace dans la dermatite séborrhéique comme le ciclopiroxolamine. Dans l'état pelliculaire le zinc pyrithione et le sulfure de sélénium sont efficaces également. Ces traitements présentent peu d'effets indésirables sauf le sulfure de sélénium ce qui limite son utilisation.

Concernant les corticoïdes, le clobetasol ne doit pas être considéré comme une alternative thérapeutique mais comme un traitement additionnel à ajouter au kétoconazole pour plus d'efficacité en cas de formes de sévérités importantes notamment car il présente une efficacité supérieure au kétoconazole mais expose à un rebond en cas d'absence de traitement prophylactique par la suite. Dans ce cas de figure il paraît possible d'envisager un traitement combinant le clobetasol et le kétoconazole pour une efficacité plus rapide pour une durée d'un mois (121).

Un traitement de courte durée par des corticoïdes sous forme topique permet d'améliorer l'efficacité et d'éviter les effets indésirables connus des dermocorticoïdes, bien qu'ils n'aient pas été constatés avec le clobetasol dans un traitement de longue durée du cuir chevelu (6mois) (127).

Tous ces traitements peuvent sans doute se poursuivre par une phase d'entretien par exemple par du kétoconazole 1 fois par semaine. En effet, il a été le traitement le mieux étudié

dans cette optique et s'est montré efficace. Son effet thérapeutique est persistant jusqu'au renouvellement de la couche cornée (128). Le ciclopiroxolamine a également montré son efficacité dans ce mode d'utilisation.

6.2.7 En conclusion

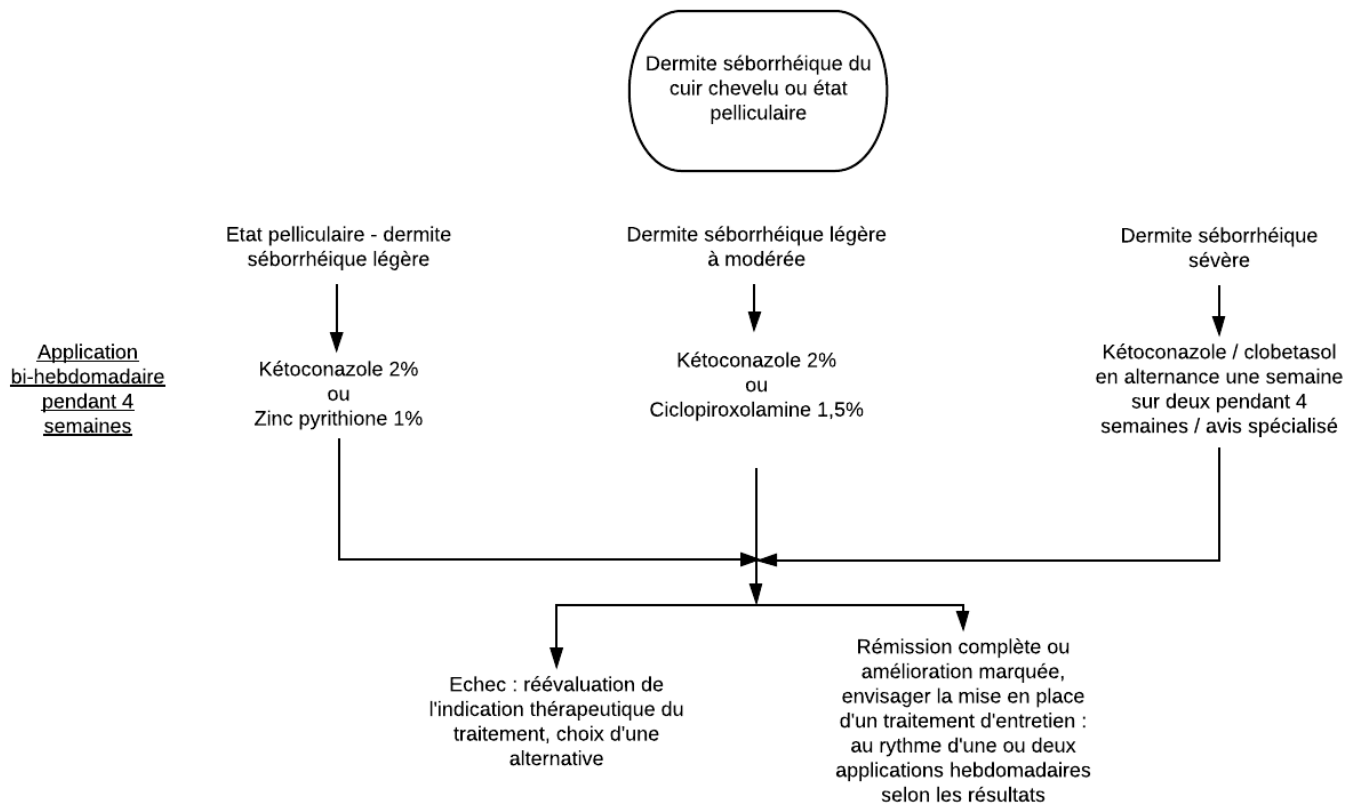
Dans les états pelliculaires et les dermites séborrhéiques légères le zinc pyrithione ou le ketoconazole peuvent être utilisés au rythme de deux fois par semaine.

Dans les atteintes légères à modérées le choix peut se porter sur le ciclopiroxolamine ou le ketoconazole toujours 2 fois par semaine.

Dans les atteintes sévères il est possible d'ajouter un traitement par clobetasol 2 fois par semaine en alternance avec le ketoconazole pendant 1 mois puis de reprendre une phase de traitement par ketoconazole deux fois par semaine. En cas d'échec un avis spécialisé semble nécessaire.

En cas d'échec du traitement au terme de son utilisation pendant 4 semaines il faut intensifier la prise en charge proposer une alternative thérapeutique. Le rythme du traitement d'entretien se discute en fonction de la présentation clinique ; le ketoconazole a montré son efficacité en l'utilisant 1 fois par semaine.

Proposition d'un algorithme de prise en charge de la DS du cuir chevelu en fonction de la sévérité



Dans tous les cas toutes les localisations doivent être traitées et un shampoing bi-hebdomadaire est nécessaire avec massage du cuir chevelu. Choisir un shampoing non médicamenteux doux, non irritant.

Eviter les produits cosmétiques : gel, cires pour les mêmes raisons.

Eduquer le patient sur les facteurs de risques de la maladie : stress, saison hivernale, et la conduite à tenir en cas de rechute.

7 Discussion personnelle

Ce travail a été initié lors d'un semestre de dermatologie mais devant la constatation d'une demande importante de dermatologie en médecine générale. Cette demande très diverse concerne bien évidemment la dermite séborrhéique mais aussi bien l'évaluation des tumeurs cutanées (principalement mélanocytaires), la dermatite atopique ou encore le psoriasis.

Elle reflète forcément la prévalence importante de ces maladies mais aussi la difficulté des patients à obtenir une consultation spécialisée de dermatologie.

N'étant que très peu formé à la dermatologie durant l'externat et l'internat, j'ai donc décidé de répondre à l'une de ces demandes fréquentes, celle qui pour moi relevait le plus d'une prise convenable en médecine générale, à savoir la DS.

Ainsi, ce travail de fin d'internat m'a permis d'appréhender pour la première fois un recueil bibliographique et de découvrir une facette de la médecine que je connaissais peu, utilisant habituellement des livres spécialisés où les traitements, notamment, n'étaient pas toujours débattus. J'ai ainsi pris conscience de l'étendue des publications recensées dans des applications comme PubMed ou GoogleScholar, et qu'il m'est quasiment possible de répondre à toutes les questions courantes posées en médecine générale, tant que la recherche médicale a abouti à ces connaissances.

J'ai rapidement pu transférer ces connaissances dans ma pratique et l'utilise désormais au quotidien. Ce travail m'a donné l'envie de reproduire cette rigueur dans d'autres domaines de la médecine générale.

Ainsi ce travail m'a permis d'acquérir une nouvelle compétence pour mon exercice médical, qui me permettra assurément de toujours être à jour de mes connaissances tant que je fournirai l'effort nécessaire.

Annexe : mesures préventives, soins associés (61).

Dans tous les cas le traitement associera des règles de vie et d'hygiène :

La peau des patients atteints de dermite séborrhéique est une peau fragilisée, inflammatoire, qui impose l'utilisation de produits d'hygiène adaptés. Il est important de choisir des savons non agressifs et spécifiques à ce type de pathologie, comme des pains sans savon ou des produits nettoyants doux (gel, mousse, solution micellaire). Il faut éviter tous les savons décapants et antiseptiques. Les gels moussants doivent être privilégiés.

Une toilette régulière doit être réalisée qui sert à éliminer le surplus de sébum, respecter le pH de la flore cutanée, ne pas irriter ou dessécher la peau. Il ne faut pas utiliser les cosmétiques gras, alcoolisés, ou identifiés comme irritants.

Elle doit s'effectuer idéalement matin et soir. Il est important de ne pas frotter pour limiter les agressions mécaniques, mais de masser doucement afin d'éliminer le sébum.

Il n'est pas recommandé d'hydrater la peau notamment en cas de lésions inflammatoires.

Pour le cuir chevelu il faut utiliser des shampooings doux entre les applications du traitement et éviter les colorations ou autres produits potentiellement irritants ou allergisants.

1. Naldi L, Rebora A. Seborrheic Dermatitis. *N Engl J Med*. 22 janv 2009;360(4):387-96.
2. La dermite séborrhéique de la clinique au traitement. Paris : MED'COM, (2010). 978-2-35103-032-2.
3. Johnson MT, Roberts J. Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years. United States, 1971-1974. *Vital Health Stat* 11. nov 1978;(212):i-v, 1-72.
4. Sanders MGH, Pardo LM, Franco OH, Ginger RS, Nijsten T. Prevalence and determinants of seborrheic dermatitis in a middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):148-53.
5. Breunig J de A, de Almeida HL, Duquia RP, Souza PRM, Staub HL. Scalp seborrheic dermatitis: prevalence and associated factors in male adolescents. *Int J Dermatol*. janv 2012;51(1):46-9.
6. Mathes BM, Douglass MC. Seborrheic dermatitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Acad Dermatol*. déc 1985;13(6):947-51.
7. Del Rosso JQ. Perspectives on seborrheic dermatitis: looking back to move ahead. *Clin Dermatol*. déc 2009;27(6 Suppl):S39-40.
8. Kenney JA. Dermatoses seen in American Negroes. *Int J Dermatol*. juin 1970;9(2):110-3.
9. Halder RM, Grimes PE, McLaurin CI, Kress MA, Kenney JA. Incidence of common dermatoses in a predominantly black dermatologic practice. *Cutis*. oct 1983;32(4):388, 390.
10. Kenney JA Jr. Management of dermatoses peculiar to Negroes. *Arch Dermatol*. 1965;91:126-9.
11. Moehrle M, Dennenmoser B, Schlagenhauff B, Thomma S, Garbe C. High prevalence of seborrheic dermatitis on the face and scalp in mountain guides. *Dermatol Basel Switz*. 2000;201(2):146-7.
12. Tegner E. Seborrheic dermatitis of the face induced by PUVA treatment. *Acta Derm Venereol*. 1983;63(4):335-9.
13. Berg M. Epidemiological studies of the influence of sunlight on the skin. *Photodermatol*. avr 1989;6(2):80-4.
14. Sanders MGH, Pardo LM, Ginger RS, Kiefte-de Jong JC, Nijsten T. Association between Diet and Seborrheic Dermatitis: A Cross-Sectional Study. *J Invest Dermatol*. 2019;139(1):108-14.
15. Misery L, Touboul S, Vinçot C, Dutray S, Rolland-Jacob G, Consoli S-G, et al. [Stress

and seborrheic dermatitis]. *Ann Dermatol Venereol.* nov 2007;134(11):833-7.

16. Maietta G, Fornaro P, Rongioletti F, Rebora A. Patients with mood depression have a high prevalence of seborrhoeic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1990;70(5):432-4.
17. Parish LC, Fine E. Alcoholism and skin disease. *Int J Dermatol.* juin 1985;24(5):300-1.
18. Liu SW, Lien MH, Fenske NA. The effects of alcohol and drug abuse on the skin. *Clin Dermatol.* août 2010;28(4):391-9.
19. Sanchez MR. Alcohol, social behavior disorders, and their cutaneous manifestations. *Clin Dermatol.* août 1999;17(4):479-89.
20. Rao GS. Cutaneous changes in chronic alcoholics. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* avr 2004;70(2):79-81.
21. Binder RL, Jonelis FJ. Seborrheic dermatitis in neuroleptic-induced parkinsonism. *Arch Dermatol.* juin 1983;119(6):473-5.
22. Parish LC. L-dopa for seborrheic dermatitis. *N Engl J Med.* 15 oct 1970;283(16):879.
23. Shuster S, Thody AJ, Goolamali SK, Burton JL, Plummer N, Bates D. Melanocyte-stimulating hormone and parkinsonism. *Lancet Lond Engl.* 3 mars 1973;1(7801):463-4.
24. Whang SW, Lee SE, Kim JM, Kim HJ, Jeong SK, Zouboulis CC, et al. Effects of α -melanocyte-stimulating hormone on calcium concentration in SZ95 sebocytes. *Exp Dermatol.* janv 2011;20(1):19-23.
25. Cowley NC, Farr PM, Shuster S. The permissive effect of sebum in seborrhoeic dermatitis: an explanation of the rash in neurological disorders. *Br J Dermatol.* janv 1990;122(1):71-6.
26. Smith KJ, Skelton HG, Yeager J, Ledsky R, McCarthy W, Baxter D, et al. 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.* nov 1994;31(5 Pt 1):746-54.
27. Marino CT, McDonald E, Romano JF. Seborrheic dermatitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis.* sept 1991;48(3):217-8.
28. Eisenstat BA, Wormser GP. Seborrheic dermatitis and butterfly rash in AIDS. *N Engl J Med.* 19 juill 1984;311(3):189.
29. Mahé A, Simon F, Coulibaly S, Tounkara A, Bobin P. Predictive value of seborrheic dermatitis and other common dermatoses for HIV infection in Bamako, Mali. *J Am Acad Dermatol.* juin 1996;34(6):1084-6.
30. Alessi E, Cusini M, Zerboni R. Mucocutaneous manifestations in patients infected with

- human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol.* août 1988;19(2 Pt 1):290-7.
31. Stern RS. Epidemiology of Skin Disease in HIV Infection: A Cohort Study of Health Maintenance Organization Members. *J Invest Dermatol.* juin 1994;102(6):34S-37S.
 32. Dunic I, Vesic S, Jevtovic DJ. Oral candidiasis and seborrheic dermatitis in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* janv 2004;5(1):50-4.
 33. Bodak N. Dermatite séborrhéique, maladie de Leineir-Moussous [Internet]. *Thérapeutique dermatologique.* 2012. Disponible sur: <https://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1183&lang=fr>
 34. Harding CR. The stratum corneum: structure and function in health and disease. *Dermatol Ther.* 2004;17 Suppl 1:6-15.
 35. Turner GA, Hoptroff M, Harding CR. Stratum corneum dysfunction in dandruff. *Int J Cosmet Sci.* août 2012;34(4):298-306.
 36. Abdayem R, Haftek M. Barrière épidermique. *Ann Dermatol Vénérologie.* avr 2018;145(4):293-301.
 37. Dessinioti C, Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol.* août 2013;31(4):343-51.
 38. McGinley KJ, Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff, and seborrheic dermatitis. *J Invest Dermatol.* juin 1975;64(6):401-5.
 39. Heng MC, Henderson CL, Barker DC, Haberfelde G. Correlation of *Pityosporum ovale* density with clinical severity of seborrheic dermatitis as assessed by a simplified technique. *J Am Acad Dermatol.* juill 1990;23(1):82-6.
 40. DeAngelis YM, Saunders CW, Johnstone KR, Reeder NL, Coleman CG, Kaczvinsky JR, et al. Isolation and expression of a *Malassezia globosa* lipase gene, LIP1. *J Invest Dermatol.* sept 2007;127(9):2138-46.
 41. Plotkin LI, Squiquera L, Mathov I, Galimberti R, Leoni J. Characterization of the lipase activity of *Malassezia furfur*. *J Med Vet Mycol Bi-Mon Publ Int Soc Hum Anim Mycol.* févr 1996;34(1):43-8.
 42. Kuehl FA, Egan RW. Prostaglandins, arachidonic acid, and inflammation. *Science.* 28 nov 1980;210(4473):978-84.
 43. Schwartz JR, Messenger AG, Tosti A, Todd G, Hordinsky M, Hay RJ, et al. A comprehensive pathophysiology of dandruff and seborrheic dermatitis - towards a more precise definition of scalp health. *Acta Derm Venereol.* 27 mars 2013;93(2):131-7.

44. Warner RR, Schwartz JR, Boissy Y, Dawson TL. Dandruff has an altered stratum corneum ultrastructure that is improved with zinc pyrithione shampoo. *J Am Acad Dermatol.* déc 2001;45(6):897-903.
45. Kerr K, Darcy T, Henry J, Mizoguchi H, Schwartz JR, Morrall S, et al. Epidermal changes associated with symptomatic resolution of dandruff: biomarkers of scalp health. *Int J Dermatol.* janv 2011;50(1):102-13.
46. Faergemann J, Bergbrant IM, Dohsé M, Scott A, Westgate G. Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum* (*Malassezia*) folliculitis: characterization of inflammatory cells and mediators in the skin by immunohistochemistry. *Br J Dermatol.* mars 2001;144(3):549-56.
47. Bergbrant IM, Johansson S, Robbins D, Scheynius A, Faergemann J, Söderström T. An immunological study in patients with seborrhoeic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* sept 1991;16(5):331-8.
48. Parry ME, Sharpe GR. Seborrhoeic dermatitis is not caused by an altered immune response to *Malassezia* yeast. *Br J Dermatol.* août 1998;139(2):254-63.
49. JS Strauss, PE Pochi . Histology, Histochemistry, and electron microscopy of sebaceous glands in man . *Normale und Pathologische Anatomie des Haut I*, 1968. 1968.
50. Leiva AG, Chen AL, Devarajan P, Chen Z, Damanpour S, Hall JA, et al. Loss of Mpz13 function causes various skin abnormalities and greatly reduced adipose depots. *J Invest Dermatol.* juill 2014;134(7):1817-27.
51. Birnbaum RY, Zvulunov A, Hallel-Halevy D, Cagnano E, Finer G, Ofir R, et al. Seborrhea-like dermatitis with psoriasiform elements caused by a mutation in ZNF750, encoding a putative C2H2 zinc finger protein. *Nat Genet.* juill 2006;38(7):749-51.
52. Zouboulis CC, Akamatsu H, Stephanek K, Orfanos CE. Androgens affect the activity of human sebocytes in culture in a manner dependent on the localization of the sebaceous glands and their effect is antagonized by spironolactone. *Skin Pharmacol Off J Skin Pharmacol Soc.* 1994;7(1-2):33-40.
53. Ro BI, Dawson TL. The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff. *J Investig Dermatol Symp Proc.* déc 2005;10(3):194-7.
54. Burton JL, Pye RJ. Seborrhoea is not a feature of seborrhoeic dermatitis. *Br Med J Clin Res Ed.* 9 avr 1983;286(6372):1169-70.
55. Burton JL, Shuster S. Effect of L-dopa on seborrhoea of parkinsonism. *Lancet Lond Engl.* 4 juill 1970;2(7662):19-20.

56. Bettley FR, Marten RH. Unilateral seborrheic dermatitis following a nerve lesion. *AMA Arch Dermatol.* févr 1956;73(2):110-5.
57. Han Z-A, Choi JY, Ko YJ. Dermatological problems following spinal cord injury in Korean patients. *J Spinal Cord Med.* janv 2015;38(1):63-7.
58. Quéréux G. Dermate séborrhéique. *EMC - Dermatol-Cosmétologie.* août 2005;2(3):147-59.
59. Sampaio, A. L. S. B., Mameri, Â. C. A., Vargas, T. J. de S., Ramos-e-Silva, M., Nunes, A. P., & Carneiro, S. C. da S. (2011). Dermate seborreica. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(6), 1061–1074.
60. Rispaïl P, Bourgeois N, Sasso M, Lachaud L. Pityriasis capitis et dermite séborrhéique du cuir chevelu : rôle du laboratoire dans l'évaluation d'une implication fongique. *Rev Francoph Lab.* juill 2013;2013(454):41-7.
61. GHEZIEL A. Prise en charge officinale de la dermite séborrhéique : traitements médicamenteux, cosmétiques et autres thérapeutiques. Toulouse; 2018.
62. DERMATITE SÉBORRHÉIQUE INFANTILE, MALADIE DE LEINER-MOUSSOUS [Internet]. Thérapeutique dermatologique; Disponible sur: <https://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1183&lang=fr>
63. Soepronno FF, Schinella RA, Cockerell CJ, Comite SL. Seborrheic-like dermatitis of acquired immunodeficiency syndrome. A clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol.* févr 1986;14(2 Pt 1):242-8.
64. ANOFEL. Dermatophytose, dermatophyties [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/dermatophytoses/site/html/cours.pdf>
65. Möhrenschrager M, Seidl HP, Ring J, Abeck D. Pediatric Tinea Capitis: Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(4):203-13.
66. Ijaz N, Fitzgerald D. Seborrheic dermatitis. *Br J Hosp Med.* 2 juin 2017;78(6):C88-91.
67. Gelot P, Quéréux G. Dermate séborrhéique. *EMC - Dermatol.* déc 2012;7(4):1-6.
68. Meyer O. Lupus érythémateux systémique. *EMC - Rhumatol-Orthopédie.* janv 2005;2(1):1-32.
69. van Zuuren EJ. Rosacea. Solomon CG, éditeur. *N Engl J Med.* 2 nov 2017;377(18):1754-64.
70. Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 3 avr 2008;358(14):1483-94.
71. Eisman S, Sinclair R. Pityriasis rosea. *BMJ.* 29 oct 2015;h5233.
72. Lioger B, Lavigne C, Machet L. Dermatomyosite. *EMC - Dermatol.* janv

2010;5(4):1-12.

73. Fertitta L. Erythème fessier : que faire quand ça ne veut pas guérir ? Réalités pédiatriques. oct 2019;
74. Néel A, Artifoni M, Donadieu J, Lorillon G, Hamidou M, Tazi A. Histiocytose langerhansienne de l'adulte. *Rev Médecine Interne*. oct 2015;36(10):658-67.
75. Farr PM, Shuster S. TREATMENT OF SEBORRHOEIC DERMATITIS WITH TOPICAL KETOCONAZOLE. *The Lancet*. déc 1984;324(8414):1271-2.
76. Ford GP, Farr PM, Ive FA, Shuster S. The response of seborrhoeic dermatitis to ketoconazole. *Br J Dermatol*. nov 1984;111(5):603-7.
77. Van Cutsem J, Van Gerven F, Franssen J, Schrooten P, Janssen PAJ. The in vitro antifungal activity of ketoconazole, zinc pyrithione, and selenium sulfide against *Pityrosporum* and their efficacy as a shampoo in the treatment of experimental pityrosporiasis in guinea pigs. *J Am Acad Dermatol*. juin 1990;22(6):993-8.
78. Beetens JR, Loots W, Somers Y, Coene MC, de Clerck F. Ketoconazole inhibits the biosynthesis of leukotrienes in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol*. mars 1986;35(6):883-91.
79. Epstein FH, Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. Leukotrienes and Other Products of the 5-Lipoxygenase Pathway: Biochemistry and Relation to Pathobiology in Human Diseases. *N Engl J Med*. 6 sept 1990;323(10):645-55.
80. Green CA, Farr PM, Shuster S. Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole: II. Response of seborrhoeic dermatitis of the face, scalp and trunk to topical ketoconazole. *Br J Dermatol*. févr 1987;116(2):217-21.
81. Ortonne J-P, Lacour J-P, Vitetta A, Le Fichoux Y. Comparative Study of Ketoconazole 2% Foaming Gel and Betamethasone Dipropionate 0.05% Lotion in the Treatment of Seborrhoeic Dermatitis in Adults. *Dermatology*. 1992;184(4):275-80.
82. Stratigos JD, Antoniou Chr, Katsambas A, Böhler K, Fritsch P, Schmölz A, et al. Ketoconazole 2% cream versus hydrocortisone 1% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. nov 1988;19(5):850-3.
83. Christodoulou GN, Georgala S, Vareltzides A, Catsarou A. Lithium in seborrheic dermatitis. *Psychiatr J Univ Ott Rev Psychiatr Univ Ott*. mars 1983;8(1):27-9.
84. Nassar A, Azab AN. Effects of Lithium on Inflammation. *ACS Chem Neurosci*. 18 juin 2014;5(6):451-8.
85. Horrobin D. Lithium, fatty acids and seborrhoeic dermatitis: A new mechanism of lithium action and a new treatment for seborrhoeic dermatitis. *Lithium* 1990; 1: 149–55. In.

86. Dreno B, Moysé D. Lithium gluconate in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a multicenter, randomised, double-blind study versus placebo. *Eur J Dermatol EJD*. déc 2002;12(6):549-52.
87. Dreno B, Chosidow O, Revuz J, Moysé D. Lithium gluconate 8% vs. ketoconazole 2% in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a multicentre, randomized study. *Br J Dermatol*. juin 2003;148(6):1230-6.
88. Dreno B, Chosidow O, Revuz J, Moysé D, THE STUDY INVESTIGATOR GROUP. Lithium gluconate 8% vs. ketoconazole 2% in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a multicentre, randomized study. *Br J Dermatol*. juin 2003;148(6):1230-6.
89. Hänel H, Smith-Kurtz E, Pastowsky S. [Therapy of seborrheic eczema with an antifungal agent with an antiphlogistic effect]. *Mycoses*. 1991;34 Suppl 1:91-3.
90. Rosen T, Schell B, Orengo I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. *Int J Dermatol*. oct 1997;36(10):788-92.
91. Dupuy P, Maurette C, Amoric JC, Chosidow O, THE STUDY INVESTIGATOR GROUP*. Randomized, placebo-controlled, double-blind study on clinical efficacy of ciclopiroxolamine 1% cream in facial seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol*. mai 2001;144(5):1033-7.
92. Unholzer A, Varigos G, Nicholls D, Schinzel S, Nietsch K-H, Ulbricht H, et al. Ciclopiroxolamine Cream for Treating Seborrheic Dermatitis: A Double-Blind Parallel Group Comparison. *Infection*. 1 déc 2002;30(6):373-6.
93. Chosidow O, Maurette C, Dupuy P. Randomized, Open-Labeled, Non-Inferiority Study between Ciclopiroxolamine 1% Cream and Ketoconazole 2% Foaming Gel in Mild to Moderate Facial Seborrheic Dermatitis. *Dermatology*. 2003;206(3):233-40.
94. Pirkhammer D, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Narrow-band ultraviolet B (TL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol*. nov 2000;143(5):964-8.
95. Warshaw EM, Wohlhuter RJ, Liu A, Zeller SA, Wenner RA, Bowers S, et al. Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled efficacy trial of pimecrolimus cream 1% for the treatment of moderate to severe facial seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. août 2007;57(2):257-64.
96. Bornhövd E, Burgdorf WHC, Wollenberg A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. nov 2001;45(5):736-43.
97. Paul C. Safety and Tolerability of 1% Pimecrolimus Cream Among Infants: Experience

With 1133 Patients Treated for Up to 2 Years. *PEDIATRICS*. 1 janv 2006;117(1):e118-28.

98. van Leent EJM, Ebelin M-E, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low Systemic Exposure after Repeated Topical Application of Pimecrolimus (Elidel[®], SD Z ASM 981) in Patients with Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 2002;204(1):63-8.

99. US Astellas Pharma. Protopic. 2006.

100. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Efficacy and Safety of Pimecrolimus Cream in the Long-Term Management of Atopic Dermatitis in Children. *PEDIATRICS*. 1 juill 2002;110(1):e2-e2.

101. FDA C for DE and R. Elidel (pimecrolimus) cream. [Internet]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21-302> [Accessed 2007 Oct 15]

102. O'Reilly Zwald F, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Advances in therapy and management. *J Am Acad Dermatol*. août 2011;65(2):253-61.

103. Marqués Medina E, Jiménez Romero C, Gómez de la Cámara A, Rota Bernal A, Manrique Muncio A, Moreno González E. Malignancy After Liver Transplantation: Cumulative Risk for Development. *Transplant Proc*. juill 2009;41(6):2447-9.

104. Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, Amiss N. De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc*. févr 1993;25(1 Pt 2):1383-4.

105. Margolis DJ, Abuabara K, Hoffstad OJ, Wan J, Raimondo D, Bilker WB. Association Between Malignancy and Topical Use of Pimecrolimus. *JAMA Dermatol*. 1 juin 2015;151(6):594.

106. Jensen J-M, Pfeiffer S, Witt M, Bräutigam M, Neumann C, Weichenthal M, et al. Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. mai 2009;123(5):1124-33.

107. Rigopoulos D, Ioannides D, Kalogeromitros D, Gregoriou S, Katsambas A. Pimecrolimus cream 1% vs. betamethasone 17-valerate 0.1% cream in the treatment of seborrhoeic dermatitis. A randomized open-label clinical trial. *Br J Dermatol*. nov 2004;151(5):1071-5.

108. Gupta A, Chow M. Pimecrolimus: A review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. sept 2003;17(5):493-503.

109. Cook BA, Warshaw EM. Role of Topical Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Seborrheic Dermatitis: A Review of Pathophysiology, Safety, and Efficacy. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(2):103-18.

110. Firooz A. Pimecrolimus Cream, 1%, vs Hydrocortisone Acetate Cream, 1%, in the Treatment of Facial Seborrheic Dermatitis: A Randomized, Investigator-Blind, Clinical Trial. *Arch Dermatol.* 1 août 2006;142(8):1065.
111. Cicek D, Kandi B, Bakar S, Turgut D. Pimecrolimus 1% cream, methylprednisolone aceponate 0.1% cream and metronidazole 0.75% gel in the treatment of seborrhoeic dermatitis: A randomized clinical study. *J Dermatol Treat.* déc 2009;20(6):344-9.
112. Koc E, Arca E, Kose O, Akar A. An open, randomized, prospective, comparative study of topical pimecrolimus 1% cream and topical ketoconazole 2% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Dermatol Treat.* janv 2009;20(1):4-9.
113. Joly P, Tejedor I, Tetart F, Cailleux HC, Barrel A, De Preville PA, et al. Tacrolimus 0.1% versus ciclopiroxolamine 1% for maintenance therapy in patients with severe facial seborrheic dermatitis: A multicenter, double-blind, randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol.* mai 2021;84(5):1278-84.
114. Ozden MG, Tekin NS, İlter N, Ankarali H. Topical Pimecrolimus 1% Cream for Resistant Seborrheic Dermatitis of the Face: An Open-Label Study. *Am J Clin Dermatol.* févr 2010;11(1):51-4.
115. Chosidow O, Maurette C, Dupuy P. Randomized, Open-Labeled, Non-Inferiority Study between Ciclopiroxolamine 1% Cream and Ketoconazole 2% Foaming Gel in Mild to Moderate Facial Seborrheic Dermatitis. *Dermatology.* 2003;206(3):233-40.
116. Han S-H, Byun J-W, Lee W-S, Kang H, Kye Y-C, Kim K-H, et al. Quality of Life Assessment in Male Patients with Androgenetic Alopecia: Result of a Prospective, Multicenter Study. *Ann Dermatol.* 2012;24(3):311.
117. A new proposed severity score for seborrheic dermatitis of the face: SEborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI). *J Am Acad Dermatol.* juin 2017;76(6):AB18.
118. Faergemann J. Treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp with ketoconazole shampoo. A double-blind study. *Acta Derm Venereol.* 1990;70(2):171-2.
119. Peter RU, Richarz-Barthauer U. 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.* mars 1995;132(3):441-5.
120. Reygagne P, Poncet M, Sidou F, Soto P. Clobetasol propionate shampoo 0.05% in the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp: results of a pilot study. *Cutis.* mai 2007;79(5):397-403.
121. Ortonne J-P, Nikkels AF, Reich K, Ponce Olivera RM, Lee JH, Kerrouche N, et 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: Clobetasol shampoo for scalp seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol.* juill 2011;165(1):171-6.

122. Danby FW, Maddin WS, Margesson LJ, Rosenthal D. 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.* déc 1993;29(6):1008-12.

123. 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 Physiol.* 2002;15(6):434-41.

124. Ermolayeva E, Sanders D. Mechanism of pyrithione-induced membrane depolarization in *Neurospora crassa*. *Appl Environ Microbiol.* 1995;61(9):3385-90.

125. Lebwohl M, Plott T. Safety and efficacy of ciclopirox 1% shampoo for the treatment of seborrhoeic dermatitis of the scalp in the US population: Results of a double-blind, vehicle-controlled trial. *Int J Dermatol.* juill 2004;43(S1):17-20.

126. Ratnavel RC, Squire RA, Boorman GC. Clinical efficacies of shampoos containing ciclopirox olamine (1.5%) and ketoconazole (2.0%) in the treatment of seborrhoeic dermatitis. *J Dermatol Treat.* janv 2007;18(2):88-96.

127. Jarratt M, Breneman D, Gottlieb AB, Poulin Y, Liu Y, Foley V. Clobetasol propionate shampoo 0.05%: a new option to treat patients with moderate to severe scalp psoriasis. *J Drugs Dermatol JDD.* août 2004;3(4):367-73.

128. Cochet P, Levron J, Caizergues P. Kinetics of ketoconazole distribution within the horny layer following a single 2% monodose foaming gel (shampoo). *Nouv Dermatol.* 1995;