

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2019

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 21 octobre 2019 à POITIERS
par Mademoiselle AUBRY Mélanie
03/05/1993

Microbiote cutané, *Malassezia* et pityriasis capitis

Composition du jury :

Président : Madame la Professeur HUSSAIN Didja

Membres : Monsieur BOULIN David, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Madame IMBERT Christine, Parasitologie PR



PHARMACIE

Professeurs

- COUET William, pharmacie clinique PU-PH
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique PU-PH
- MARCHAND Sandrine, pharmacocinétique PU-PH
- RAGOT Stéphanie, santé publique PU-PH

- CARATO Pascal, chimie thérapeutique PR
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie PR
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie PR
- IMBERT Christine, parasitologie PR
- OLIVIER Jean Christophe, galénique PR
- PAGE Guylène, biologie cellulaire PR
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique PR
- SARROUILHE Denis, physiologie PR
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques PR

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, immunologie-hématologie MCU-PH
- THEVENOT Sarah, hygiène et santé publique MCU-PH

- BARRIER Laurence, biochimie MCF
- BODET Charles, bactériologie MCF
- BON Delphine, biophysique MCF
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie MCF
- BUYCK Julien, microbiologie, MCF
- CHARVET Caroline, physiologie MCF
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique MCF
- DEBORDE-DELAGE Marie, sciences physico-chimiques MCF
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique MCF
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire MCF
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie, MCF

- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie MCF
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique MCF
- INGRAND Sabrina, toxicologie MCF
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile pharmacochimie MCF
- PAIN Stéphanie, toxicologie MCF
- RIOUX BILAN Agnès, biochimie MCF
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacochimie MCF
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire MCF
- WAHL Anne, chimie analytique MCF

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

Remerciements

A Mme Didja Hussain, pour avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse et pour avoir transmis vos connaissances tout au long de mon cursus scolaire. Merci aussi, pour votre disponibilité.

A Mme Christine Imbert, pour avoir accepté de diriger ma thèse, pour m'avoir beaucoup aidée dans la rédaction grâce à vos nombreuses connaissances, mais aussi tout au long de mes études. Merci, d'avoir honoré la patience et gentillesse qui vous caractérisent.

A David, d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci de ta disponibilité, de ta générosité et tes merveilleuses blagues. J'ai beaucoup appris auprès de toi et auprès de toute l'équipe durant mon stage. Merci à Mme Couret, Mme Chantreau et Valérie de m'avoir si bien accompagnée.

A toute l'équipe de la pharmacie de la Varenne, merci de m'avoir accueillie puis si bien intégrée. Merci à Muriel, Elodie, Vanessa et aux Sarah pour tous ces bons moments passés avec vous, ces moments de complicité qui m'ont été très précieux et qui vont me manquer ! Vous m'avez permis d'apprécier l'officine et le travail en équipe.

A Marie-Christine, qui m'a donné l'envie de faire ce métier, d'avoir pris beaucoup de temps pour m'aider, pour échanger sur la profession, et surtout simplement d'avoir été là pour moi. Je vous en suis très reconnaissante et n'oublie pas toute votre merveilleuse famille auprès de laquelle j'ai passé de très belles années. Merci à Philippe, Benoit, Sandrine et mes petites adorées Zoé et Lou.

A Mathieu, d'avoir été présent durant une grande partie de ma vie, tout au long de mes études et d'être encore présent aujourd'hui. Merci pour la patience qui te caractérise et pour avoir été à mes cotés durant ces épisodes de stress, de joie et d'émotions. Tu as été et tu seras toujours très important pour moi.

A Théo d'avoir été si attentionné avec moi et de m'avoir démontré autant d'affection. Tu es unique.

Merci par ailleurs à cette coloc' de défoumés, Camille, Manu, Marta et toi Germain.

A toutes les filles du hand de Buxerolles et d'Airvault pour toutes nos soirées sportives et.. non sportives.

A Kévin pour avoir partagé avec moi cette intense dernière année et à toi, Clémentine, mon binôme officiel, inséparables depuis la 2e année. Merci pour ces fous rires, ce soutien l'une envers l'autre. Ta joie de vivre, ton savoir et ta générosité font de toi quelqu'un d'exceptionnel que ta modestie t'empêche d'avouer.

Merci à mes parents et toute ma famille, sans vous je n'en serais pas là. Merci de votre soutien permanent, et d'avoir toujours été présents pour moi. Merci à mes sœurs, Pauline et Natacha qui m'ont supportée autant de temps et qui devront me supporter encore ! Merci pour tous ces moments en famille, qui sont de loin les plus précieux. J'espère vous rendre fiers aujourd'hui. Ce travail vous est dédié.

Table des matières

Liste des abréviations	8
Introduction.....	9
PARTIE 1 : Le microbiote.....	10
I. Microbiote cutané : état général	10
I.1. Introduction.....	10
I.1.1. Généralités sur la flore cutanée.....	10
I.1.2. Human Microbiome Project	10
I.1.3. Présentation de la microflore cutanée	11
I.1.3.1. Naissance de la microflore cutanée.....	11
I.1.3.2. La flore résidente ou transitoire.....	11
I.2. Rôle de la microflore commensale	12
I.2.1. Homéostasie avec l'hôte.....	12
I.2.2. La surface cutanée : une barrière protectrice.....	13
I.2.3. Rôle protecteur du microbiote contre les agents pathogènes.....	13
I.3. Composition du microbiote cutané.....	14
I.3.1. Flore commensale bactérienne.....	14
I.3.2. Flore commensale virale	14
I.3.3. Autre flore commensale	15
I.4. La flore commensale fongique : le mycobiote.....	15
I.4.1. Intérêt de l'étude du mycobiome.....	15
I.4.2. Rôle du mycobiote.....	15
I.4.3. Composition du mycobiote cutané.....	16
I.5. Variations du microbiote.....	16
I.5.1. Distribution, densité et localisation.....	16
I.5.2. Facteurs influençant la composition du microbiote.....	18
I.6. Interactions entre les différents biotes.....	19
I.6.1. Les différents mécanismes d'interactions entre les microorganismes.....	20
I.6.2. Les conséquences de ces interactions inter-règnes.....	23
I.6.3. Les espèces microbiennes interagissant avec Malassezia	25
II. Le microbiote du cuir chevelu.....	26
II.1. Généralités.....	26
II.2. Microbiote bactérien du cuir chevelu.....	27
II.3. Mycobiote du cuir chevelu.....	28
II.3.1. Prédominance d'un genre fongique.....	28
II.3.2. Répartition des espèces de Malassezia.....	29

PARTIE 2 : La levure du genre <i>Malassezia</i>.....	31
I. Le genre <i>Malassezia</i>.....	31
I.1. Généralités sur <i>Malassezia</i>	32
I.1.1. Localisation.....	32
I.1.2. Structure cellulaire.....	32
I.1.3. Reproduction du genre <i>Malassezia</i>	34
I.1.4. Enzymes responsables du métabolisme des lipides.....	35
I.1.4.1. La synthèse.....	35
I.1.4.2. La lipase.....	35
I.1.4.3. La phospholipase	35
I.1.4.4. La catalase	36
I.2. Le diagnostic biologique du genre <i>Malassezia</i>	36
I.2.1. Prélèvement	36
I.2.2. Identification morphologique	36
I.2.2.1. Identification macroscopique après culture	36
I.2.2.2. Identification microscopique après examen direct	38
I.2.3. Tests biochimiques	39
I.2.3.1. Assimilation du tween.....	39
I.2.3.2. Réaction à la catalase.....	40
I.2.3.3. Activité β -glucosidase : « esculine-test »	40
I.2.3.4. Assimilation du Cremophor EL.....	41
I.2.3.5. Résumé des caractéristiques biochimiques et de croissance.....	42
I.2. Approches moléculaires et approches par spectroscopie de masse.....	43
II. Les différentes espèces du genre <i>Malassezia</i>.....	44
II.1. <i>M. furfur</i>	44
II.2. Autres espèces de <i>Malassezia</i>	45
II.2.1. <i>M. pachydermatis</i>	45
II.2.2. <i>M. sympodialis</i>	45
II.2.3. <i>M. globosa</i>	46
II.2.4. <i>M. restricta</i>	46
II.2.5. <i>M. dermatis</i>	47
II.2.6. <i>M. obtusa</i>	47
II.2.7. <i>M. equina</i>	47
II.2.8. <i>M. caprae</i>	48
II.2.9. <i>M. nana</i>	48
II.2.10. <i>M. japonica</i>	48
II.2.11. <i>M. slooffiae</i>	48
II.2.12. <i>M. yamatoensis</i>	49
II.3. Distribution des espèces de <i>Malassezia</i> sur les différents sites corporels	49
II.4. Activité pilosébacée et <i>Malassezia</i>	51

III. Pathologies associées à Malassezia	53
III.1. Dermite séborrhéique	53
III.1.1. Aspect clinique de la dermatite séborrhéique.....	53
III.1.2. Épidémiologie de la dermatite séborrhéique.....	54
III.1.3. Implication de Malassezia dans la dermatite séborrhéique.....	54
III.2. Pityriasis versicolor	54
III.2.1. Clinique du pityriasis versicolor.....	54
III.2.2. Epidémiologie du pityriasis versicolor.....	55
III.2.3. Implication de Malassezia dans le pityriasis versicolor.....	55
III.3. La dermatite atopique.....	56
III.3.1. Aspect clinique de la dermatite atopique	56
III.3.2. Implication de Malassezia dans la dermatite atopique.....	56
III.4. Folliculite à Malassezia.....	57
III.4.1. Aspect clinique de la folliculite à Malassezia.....	57
III.4.2. Epidémiologie de la folliculite à Malassezia.....	58
III.4.3. Rôle de Malassezia dans la folliculite	58
III.5. Autres maladies associées à Malassezia.....	58
 PARTIE 3 : Le cheveu et son environnement.....	61
 I. Le cuir chevelu	61
I.1. L'épiderme (Dubois, 2001).....	62
I.1.1. L'épiderme et la kératinisation épidermique ou kératogénèse.....	62
I.1.2. La couche cornée et la desquamation.....	63
I.1.2.1. La couche cornée.....	63
I.1.2.2. La desquamation.....	63
I.1.2.3. Fonctions du stratum corneum (SC).....	64
I.1.3. Film hydrolipidique de surface.....	65
I.2. Le derme.....	66
 II. Le cheveu (Poelman, 1992).....	66
II.1. Structure de la tige pileaire (Figure 31) :	66
II.2. Constitution chimique de la tige	67
II.3. Croissance : le cycle pileaire (Reygagne 2005)	67
 III. Annexes du cheveu.....	69
III.1. Le follicule pilo-sébacé.....	69
III.2. La glande sébacée (Figure 33).....	69
III.3. Le sébum	70
III.4. Stimulation de la sécrétion séborrhéique	71

PARTIE 4 : Les pellicules du cuir chevelu humain.....	72
I. Les pellicules	72
I.1. Epidémiologie.....	72
I.2. Aspects clinique et diagnostique des pellicules	73
I.2.1. Les symptômes	73
I.2.2. Ultra-structure des pellicules.....	73
I.2.3. Méthodes d'analyse des pellicules	76
I.2.4. Diagnostic différentiel.....	76
II. Physiopathologie du pityriasis capitis	77
II.1. Altération de la barrière épidermique	77
II.2. Activité des glandes sébacées et production de sébum	78
II.3. Implication fongique de Malassezia.....	78
II.4. Susceptibilité interindividuelle.....	79
II.5. Autres facteurs.....	80
III. Perturbation de la microflore associée à la survenue de pellicules	81
III.1. Introduction	81
III.2. Influence du pityriasis capitis sur la diversité microbienne.....	82
III.3. Perturbation de la microflore bactérienne	82
IV. Implication de Malassezia au niveau cutané	84
IV.1. Répartition des espèces de Malassezia sur le cuir chevelu.....	84
IV.2. Pathogénicité de Malassezia.....	86
IV.2.1. Interactions de Malassezia avec l'hôte	86
IV.2.2. Rôle des lipases de Malassezia dans les pellicules.....	86
Conclusion.....	90
Annexes.....	91
Table des figures.....	93
Table des tableaux.....	95
Bibliographie	96
Résumé	119
Serment de Galien	120

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ARNr : ARN ribosomique

DA : Dixon agar

DGGE : Electrophorèse sur gel à gradient dénaturant (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis)

EPB : Barrière de perméabilité épidermique (Epidermal Permeability Barrier)

ITS : Internal Transcribed Spacer

MALDI-TOF : Spectromètre de masse couplant une source d'ionisation laser assistée par une matrice (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time of Flight)

MDA : Agar dixon modifié

OFRG : Empreinte oligonucléotidique des gènes

PAS : Periodic Acid Schiff

PCR : Réaction en chaîne par polymérisation (Polymerase Chain Reaction)

QS : Quorum sensing

RFLP : Polymorphisme de longueur des fragments de restriction (Restriction Fragment Length Polymorphism)

SC : Couche cornée (Stratum Corneum)

TDSS : Score de sévérité totale des pellicules (Total Dandruff Severity Score).

TEWL : Perte d'eau transépidermique (Transepidermal Water Loss)

TH : T helper

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor)

UV : Ultraviolet

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Le microbiote est composé de nombreuses espèces bactériennes, fongiques, virales, parasitaires etc.. qui vivent en communauté afin de former une microflore. Ce microbiote, équilibré a un rôle fondamental dans la santé humaine, quelque soit sa composition qualitative et quantitative ou sa localisation. Sa diversité et sa variabilité constantes lui confèrent son caractère unique. En effet, sa composition est influencée par un nombre important de facteurs pouvant être exogènes ou endogènes, et les conséquences de ces changements impactent plus ou moins la santé de l'hôte.

Le déséquilibre de la flore microbienne, appelé dysbiose, entraîne principalement la prolifération d'espèces qui sont déjà, ou qui deviennent pathogènes pour l'Homme.

Au cours de ce travail, nous allons nous intéresser à ce déséquilibre au niveau du cuir chevelu, la croissance d'un genre fongique particulier, *Malassezia*, et à l'implication de tous ces désordres dans la survenue de pellicules, scientifiquement appelées « pityriasis capitis ».

Cette thèse comprend 4 parties. La première partie porte sur le microbiote cutané de façon général, son rôle, sa composition, ses interactions. Elle précise dans un deuxième temps, le microbiote cutané localisé au niveau du cuir chevelu. La deuxième partie regroupe une majorité d'informations sur la levure du genre *Malassezia*, champignon du microbiote principalement ciblé dans le cadre de ce travail.

Ensuite le cuir chevelu, le cheveu et ses annexes seront présentés de façon plus anatomique, dans une troisième partie. Pour finir, la physiopathologie des pellicules du cuir chevelu et l'implication du microbiote et de *Malassezia* seront détaillées dans une quatrième et dernière partie.

PARTIE 1 : Le microbiote

I. Microbiote cutané : état général

I.1. Introduction

I.1.1. Généralités sur la flore cutanée

La peau est le plus grand organe humain. Etant en contact direct avec l'environnement, elle abrite une multitude de microorganismes notamment des bactéries, des champignons, des virus et des acariens, collectivement appelés « microbiote » humain (Christensen et Bruggemann, 2014 ; Grice et al, 2008 ; Grice et Segre, 2011, 2012). Elle est aussi constamment exposée aux microorganismes présents dans l'environnement (Rosenthal et al, 2011). L'ensemble du génome représenté par tous ces microorganismes est appelé « microbiome ».

La flore cutanée est soit :

- commensale : la relation est définie comme étant une interaction entre deux espèces dont une seule tire profit, sans nuisance pour l'autre ;
- symbiotique : l'interaction directe est de nature bénéfique pour les deux espèces interagissant ;
- parasitaire : la relation entre deux êtres vivants au cours de laquelle une des espèces (le parasite) tire profit de l'hôte pour se nourrir, s'abriter ou se reproduire.

I.1.2. Human Microbiome Project

En 2007, des instituts nationaux de santé ont lancé un projet centré sur le microbiome humain afin d'étudier l'écologie microbienne de 242 adultes en bonne santé et de développer un catalogue de référence des séquences du génome microbien (Turnbaugh et al, 2007 ; Peterson et al, 2009 ; Human Microbiome Project Consortium, 2012). Les résultats du Human Microbiome Project ont été publiés et décrivent les méthodes métagénomiques et les bases de données de séquences de gènes. Elles sont actuellement accessibles au public.

I.1.3. Présentation de la microflore cutanée

I.1.3.1. Naissance de la microflore cutanée

Les êtres humains naissent généralement d'un environnement essentiellement stérile (Hrncir et al, 2008 ; Stecher et Hardt, 2008), mais ils sont rapidement colonisés par des microbes. Ces microbes dépendent principalement du mode d'accouchement : les bébés accouchés par voie vaginale ont un microbiote plus semblable au microbiote vaginal de leur mère et les bébés nés par césarienne ont un microbiote plus semblable au microbiote cutané de leur mère (Dominguez-Bello et al, 2010). La colonisation de la peau par les microorganismes cutanés se poursuit pendant l'allaitement (Latuga et al, 2014). Parallèlement des bactéries et d'autres microorganismes de l'environnement interagissent avec le système cutané du nourrisson et certains réussissent à coloniser la peau et à établir une relation saine avec les cellules cutanées de l'hôte.

Finalement, un écosystème de plus en plus complexe se compose de microorganismes résidents et transitoires (Tlaskalova-Hogenova et al, 2004).

I.1.3.2. La flore résidente ou transitoire

Le microbiote de la peau comprend deux groupes de microorganismes :

- les microorganismes résidents sont un groupe relativement fixe d'espèces microbiennes qui se retrouvent régulièrement sur la peau et ont la capacité de se rétablir après une perturbation : c'est le microbiote central, il est considéré comme commensal ;
- les microorganismes transitoires (les «touristes») ne résident pas en permanence sur la peau, mais proviennent plutôt de l'environnement et persistent pendant des heures ou des jours avant de disparaître.

Autrement dit, le terme « résident » sera utilisé pour décrire une espèce microbienne capable de maintenir une population viable sur la peau. La colonisation persistante des pathogènes résidents résulte de la capacité des microorganismes à adhérer à l'épithélium cutané, à se développer dans un milieu relativement sec et acide et à ré-adhérer rapidement au cours du processus normal de desquamation (Feingold, 1986).

Inversement, une espèce transitoire est considérée comme un contaminant ayant une capacité faible, voire nulle, de croissance et de reproduction durables dans l'environnement cutané (Noble, 1981).

La microflore résidente se limite principalement aux espèces à Gram positif. Selon une étude du microbiote cutané, les bactéries appartenant aux genres *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Brevibacterium*, *Acinetobacterium* et *Pseudomonas* sont des bactéries résidentes de la peau humaine (Cogen et al, 2008). Parmi les autres microorganismes résidents, on trouve des levures appartenant aux genres *Malassezia*, *Candida* et diverses espèces de bactériophages (Gary et Noverre, 2013).

De part leur nature même, les contaminants transitoires sont mal définis et très variables. Habituellement, la microflore transitoire est constituée d'espèces résidant dans une autre niche du corps humain, comme le nez, la bouche ou les voies uro-génitales, ou provenant d'autres sources environnementales telles que le sol ou un produit cosmétique. Les espèces transitoires courantes comprennent *Escherichia coli*, les espèces de *Bacillus sp*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* (Noble, 1981).

I.2. Rôle de la microflore commensale

I.2.1. Homéostasie avec l'hôte

Les microorganismes commensaux sont en équilibre avec le système immunitaire inné de l'hôte et maintiennent l'homéostasie. Ils stimulent des mécanismes innés pour protéger l'hôte contre la colonisation pathogène.

Ils dirigent aussi les populations de cellules immunitaires adaptatives, en particulier les cellules T helper Th17 et T régulatrices Treg afin de former le système immunitaire à faire la distinction entre les commensaux inoffensifs et les agents pathogènes nuisibles, favorisant ainsi la tolérance aux antigènes dérivés du microbiote (Zeng et Chi, 2015 ; Furusawa et al, 2015). Par exemple, on a découvert que l'espèce intestinale *Bacteroides fragilis* (du phylum Bacteroidetes) activait le développement des cellules Treg et augmentait la production de cytokines immunorégulatrices via la molécule polysaccharide A (PSA) (Round et al, 2010 ; Ochoa-Reparaz et al, 2010 ; Mazmanian et al, 2008). En conséquence, cette molécule s'est avérée protectrice contre certaines maladies inflammatoires chez des modèles de souris (Round et Mazmanian, 2010 ; Ochoa-Reparaz et al, 2010 ; Mazmanian et al, 2008) en réprimant la signalisation inflammatoire. Certains autres microbes, notamment des espèces de *Lactobacillus* ont démontré des capacités similaires (Collier et

al, 2005 ; Tien et al, 2006).

En contrepartie, l'hôte eucaryote fournit à ses passagers microbiens une niche protégée et de nombreux éléments nutritifs.

L'homéostasie lorsqu'elle est modifiée, a un impact direct sur la santé de la peau. En effet, un déséquilibre microbien de la peau ou une diminution de l'abondance de certaines espèces microbiennes résidentes peut être un facteur déterminant conduisant à divers troubles (Grice et al, 2009 ; Grice et Segre, 2011 ; Hannigan et al, 2013). La modification de cet équilibre est appelée : dysbiose.

I.2.2. La surface cutanée : une barrière protectrice

La peau est une barrière essentielle entre l'organisme humain et le milieu extérieur comprenant une « barrière physique » (environnement, pH de nature acide,...) et une « barrière chimique » incluant les molécules de défense de l'hôte, tels que les peptides antimicrobiens (AMPs), les cytokines, les protéases, les lysozymes et les chimiokines (Christensen et Bruggemann, 2014 ; Belizario et Napolitano, 2015 ; Cogen et al, 2008 ; Gunzel et al, 2013). Ces substances conduisent à des réponses immunitaires adaptatives (Gallo et Nakatsuji 2011 ; Fyhrquist et al, 2016) protégeant l'hôte.

Ces barrières, dont l'intégrité est importante, protègent ainsi contre la colonisation par des agents pathogènes (Grice et Segre, 2011, 2012 ; Proksh et al, 2008).

I.2.3. Rôle protecteur du microbiote contre les agents pathogènes

La peau favorise la croissance des bactéries commensales, qui protègent elles-mêmes l'hôte des bactéries pathogènes à la fois directement et indirectement.

Les effets directs incluent la production de métabolites toxiques, l'épuisement des nutriments essentiels, l'inhibition de l'adhérence des bactéries concurrentes,... De plus, les bactéries commensales peuvent se disputer la place entre elles. Par exemple, *Staphylococcus epidermidis* inhibe l'adhérence de *S. aureus* (Bibel et al, 1983). Les commensaux peuvent libérer des substances antimicrobiennes spécifiquement actives contre certaines espèces, les bactériocines comptent parmi ces substances. Par exemple, *S. aureus* excrète des bactériocines qui inhibent d'autres staphylocoques pathogènes (Peterson et al, 1976).

Indirectement, les bactéries peuvent amener l'hôte à augmenter sa production d'anticorps, à stimuler la phagocytose et à augmenter la production d'interférons et de cytokines. Il a par exemple été

montré que *Propionibacterium acnes* libèrait des acides gras acidifiant le milieu et inhibant ainsi la croissance de *Streptococcus pyogenes* (Hentges, 1993).

Comme indiqué précédemment, le statut immunitaire est déterminant. En effet, lorsque l'état de santé général s'effondre, même les membres les plus inoffensifs de la microflore résidente peuvent devenir pathogènes (Jakab et al, 1996 ; Cogen et al, 2007). Les effets négatifs vont des problèmes mineurs tels que les odeurs corporelles et les irritations générales (acné et folliculite, par exemple) aux complications majeures telles que la colonisation de dispositifs internes et l'infection d'implants (valves cardiaques, prothèses) (O'Neill et al, 1988 ; Eady et Ingham, 1994 ; Stevenson, 1994 ; Holland et Bojar, 2001).

I.3. Composition du microbiote cutané

La composition de la microflore cutanée est très diverse. Elle comprend des bactéries, des virus, des champignons, des bactériophages, etc... Cette flore utilise le sébum superficiel de la peau comme substrat et donc comme élément nutritif et maintient son épaisseur, empêchant ainsi la croissance d'autres microorganismes sur la peau (Akiyama et Barger, 2000).

I.3.1. Flore commensale bactérienne

Les bactéries constituent la plus importante partie du microbiote cutané, et la plus diversifiée. Une étude sur vingt sites cutanés distincts de dix volontaires en bonne santé utilisant des méthodes moléculaires a identifié 19 phylums différents et 205 genres bactériens (Grice et al, 2009). Dans cette étude, les 3 phylums bactériens Actinobactéries, Firmicutes et d'autres Protéobactéries représentaient 94,6% des microorganismes (Grice et al, 2009).

Une étude plus complète menée sur 18 sites cutanés différents chez des adultes en bonne santé, a identifié les trois mêmes phylums représentant plus de 82% des séquences (Costello et al, 2009).

Les Actinobactéries comprennent entre autres les genres *Propionibacterium*, ou *Corynebacterium* et les Firmicutes comprennent entre autres les genres *Staphylococcus*, *Streptococcus*. Pour finir, les Protéobactéries comprennent entre autres des genres pathogènes tels que *Escherichia* et *Salmonella*.

I.3.2. Flore commensale virale

La plupart des virus ne résident pas sur la peau, mais certains peuvent proliférer à court terme dans l'épiderme vivant (Kampf et Kramer, 2004). En 2007, l'identification de groupes viraux

commensaux, tels que les anellovirus, a attiré l'attention sur la probabilité d'un virome humain plus important (Delwart, 2007). Des virus (par exemple, virus de l'hépatite C, rhinovirus, adénovirus et rotavirus) sur les mains ont toutefois été détectés, généralement dû à un portage manuel transitoire suite à une contamination ou à une transmission (Kampf et Kramer, 2004). Dans l'état des connaissances actuelles, ces communautés virales ne sont pas considérées comme faisant partie du microbiote de la peau humaine.

I.3.3. Autre flore commensale

La plupart des organismes fongiques appartiennent aux genres *Malassezia* et *Candida* (Paulino et al, 2006). Des acariens, tels que *Demodex folliculorum*, sont également considérés comme faisant partie du microbiote normal (Fredricks, 2001).

I.4. La flore commensale fongique : le mycobiote

I.4.1. Intérêt de l'étude du mycobiome

La terminologie a changé en 2010, lorsque le terme «mycobiome» (une combinaison des mots «mycologie» et «microbiome») a été utilisé pour la première fois par Ghannoum, pour désigner le microbiome fongique (Ghannoum et al, 2010).

Le mycobiote a réellement sa place au sein des autres « biotes » déjà décrits, et ce pour plusieurs raisons :

Tout d'abord, l'incidence des infections fongiques a fortement augmenté au cours des dernières décennies (Perfect et Casadevall, 2006). Deuxièmement, plusieurs maladies qui étaient auparavant considérées comme étant sans association avec des champignons, telles que l'hépatite B (Chen et al, 2011), la fibrose kystique (Nelson et al, 2010 ; Harrison et al, 2012) et la maladie inflammatoire de l'intestin (Kuehbach et al, 2006 ; Ott et al, 2008), sont à présent associées à des mycobiomes particuliers. Enfin, l'interaction entre les différents biomes (Deborah et Roberto, 2006), et entre l'hôte et le mycobiome (Cutler et al, 2007), est clairement impliquée dans l'évolution de certaines maladies (infections systémiques, pityriasis versicolor, maladie de Crohn...).

I.4.2. Rôle du mycobiote

Tout comme le microbiote dans son ensemble, les membres du mycobiote peuvent avoir un comportement commensal, être bénéfique ou être parasitaire de leur hôte.

Par leur présence sur la surface cutanée, ces microorganismes empêchent la colonisation par des agents pathogènes et maintiennent un état d'équilibre constant avec le système immunitaire de l'hôte.

Un déséquilibre de ce mycobiote (dysbiose), peut favoriser la colonisation par des agents pathogènes, favorisant une réaction immunitaire puis par suite, des pathologies plus ou moins conséquentes.

Les champignons *Malassezia* spp. et *Candida albicans* sont des exemples de commensaux qui co-évoluent continuellement avec le système immunitaire. Cependant dans certains cas de dysbiose notamment, ils peuvent passer d'une relation commensale envers l'hôte à une relation pathogène entraînant par exemple des infections cutanéomuqueuses (oropharynx, peau et ongles), des vaginites pour *Candida* et des infections cutanées pour *Malassezia* (pityriasis versicolor, dermatite séborrhéique...) (Romani, 2011). *C. albicans* est un pathogène opportuniste majeur de l'Homme.

I.4.3. Composition du mycobiote cutané

Les champignons les plus répandus sur la peau humaine appartiennent au genre *Malassezia*. En effet l'étude de Gao et collaborateurs, réalisée en 2010 montre que *Malassezia* sp représente 80% des champignons cutanés (Gao et al, 2010), et une étude plus récente, de 2016, montre qu'il représente plus de 57% de la communauté fongique de chaque échantillon (Leung et al, 2016).

Les principaux autres membres de la flore fongique appartiennent aux genres *Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida*, *Cryptococcus*, puis de façon moins fréquente, *Alternaria*, *Chaetomium*, *Chrysosporium*, *Cladosporium*, *Mucor*, *Rhodotorula*, et *Trichophyton* (Findley et al, 2013).

L'omniprésence de genres fongiques tels que *Malassezia*, *Candida*, *Aspergillus* et *Cryptococcus* a été mise en évidence à l'échelle mondiale (Findley et al, 2013 ; Adams et al, 2013 ; Oh et al, 2013 ; Underhill et Iliev, 2014), ce qui suggère qu'ils constituent réellement une partie importante du mycobiome commun au niveau mondial.

I.5. Variations du microbiote

I.5.1. Distribution, densité et localisation

La densité de microorganismes résidents varie considérablement d'un individu à l'autre et entre les sites corporels d'un même individu (Noble, 1981 ; Leeming et al, 1984 ; Kearney et al, 1984). Il a

été montré que la densité de colonisation et la diversité microbienne dépendent en grande partie du nombre des glandes sébacées et sudoripares de l'individu (Tableau 1) (Bojar, 2002).

Tableau 1 : Distribution schématique de certains microorganismes résidents majeurs à la surface de la peau humaine en fonction de la distribution des glandes sébacées, sudoripares et apocrines (Noble, 1981 ; Leeming et al, 1984 ; Kearney et al, 1984 ; Leyden et al, 1987 ; Marshall et al, 1987).

	Body site				
	Head/Body	Arms/Legs	Axilla/Groin	Feet	Hands
Glands					
Sebacous	+++	+	+++	+	-
Sweat	+++	-	+++	+++	+++
Apocrine	-	-	+++	-	-
Microorganisms					
Propionibacterium	+++	+	+++	++	-
Staphylococcus	+++	+	+++	+++	+++
Malassezia	+++	±	+++	±	-
Aerobic Corynebacteria	+	+	+++	+++	-

D'autres enquêtes sur les microbiomes démontrent que des habitats similaires, tels que les aisselles et les fosses poplitées, ont des compositions microbiennes similaires (Figure 1) (Grice et al, 2009 ; Costello et al, 2009). Cela confirme que la nature de l'habitat influence le type d'espèce colonisatrice.

Par exemple, chez tous les individus, les espèces du genre *Propionibacterium* dominent les zones sébacées telles que le front, le pli rétroauriculaire et le dos, tandis que les espèces des genres *Staphylococcus* et *Corynebacterium* dominent les zones humides, telles que les aisselles (Figure 1).

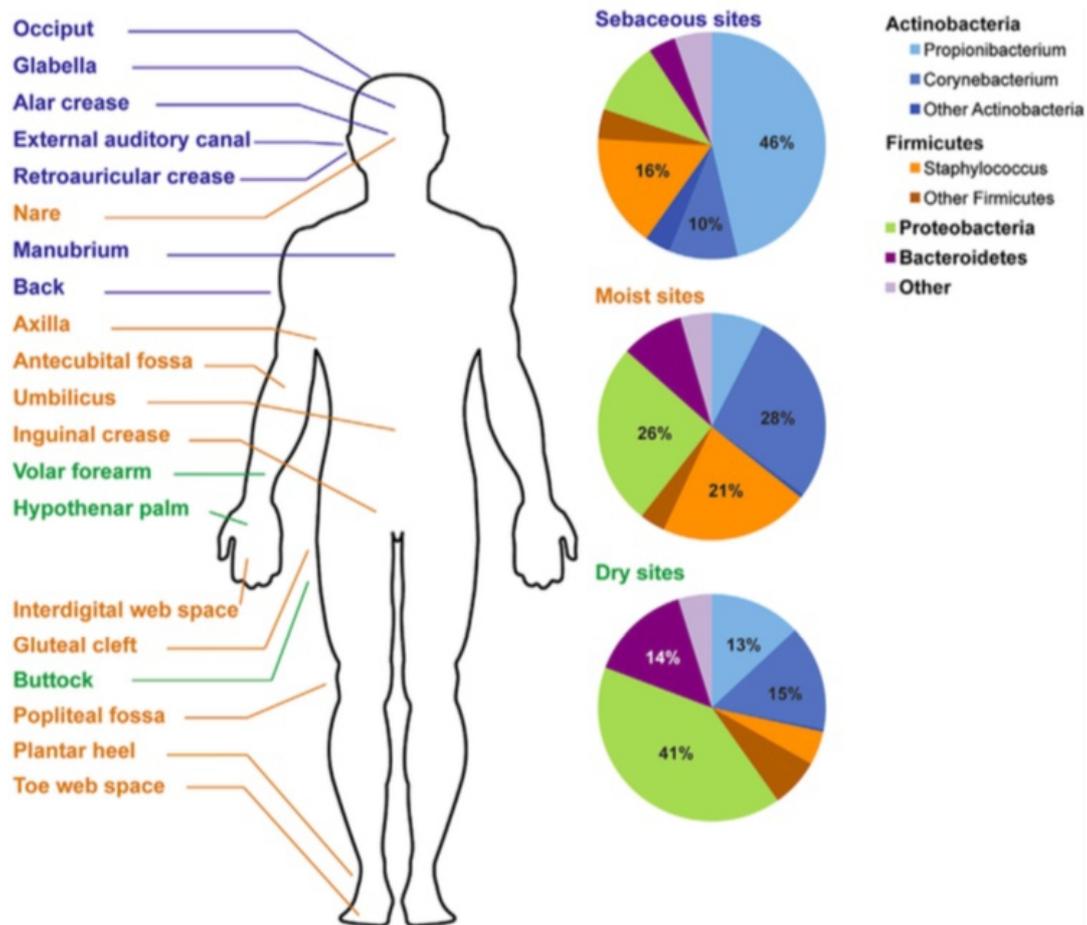


Figure 1: Composition du microbiote sur une peau humaine d'aspect normal (Grice et al, 2009). Les localisations sébacés (texte en bleu), humides (texte en orange) et secs (texte en vert) sont étiquetés de manière anatomique. La composition microbienne diffère selon les habitats (camemberts à droite).

Quatre principaux phylums sont présentés : Actinobactéries, Firmicutes, Protéobactéries et Bactéroïdes. Parmi ces phylums, les 3 genres les plus abondants sont également présentés : *Propionibacterium*, *Corynebacterium* et *Staphylococcus*.

I.5.2. Facteurs influençant la composition du microbiote

A l'image du microbiote global humain, le mycobiote est dynamique et présente une diversité au sein des individus. Cette variation est imputable aux propriétés génétiques et démographiques, aux caractères physiologiques (âge, sexe, appartenance ethnique, type de peau,...), au mode de vie (hygiène, alimentation,...), aux différences géographiques, au stress environnemental (température, humidité, variations saisonnières, rayonnement), etc... (Grice et al, 2009 ; Briggs et al, 2014 ; Chen et al, 2016 ; Leung et al, 2015 ; Song et al, 2013 ; Ying et al, 2015).

Etant donné que certains de ces facteurs peuvent changer avec le temps, le microbiote fluctue en conséquence.

La diversité et l'abondance de la flore microbienne cutanée varient aussi selon différents facteurs de stress et d'anxiété, favorisant des changements dans le microenvironnement cutané qui affectent directement la pathogénicité de divers microorganismes (Dreno et al, 2016).

Le pH et la température des différentes zones du corps humain jouent un rôle dans la croissance ou l'inhibition des microorganismes. En effet, en fonction des régions, le pH du corps varie de 4,2 à 7,9 et la température de 29,5 à 36,6 ° C (Wilson, 2005), les microorganismes étant plus ou moins sensibles à ces paramètres.

Le mode de vie, l'hygiène ou encore la nutrition peuvent impacter la composition du microbiote. La consommation excessive d'alcool engendre par exemple une diminution des apports en nutriments et vitamines, carences qui peuvent entraîner une perturbation de la barrière cutanée et en conséquence, une diminution de la résistance de l'hôte avec une possibilité d'infection (Rosenthal et al, 2011 ; Gueho et al, 2010 ; Choudhry et Chaudry, 2006).

Il a également été observé qu'un lavage trop fréquent perturbait la barrière cutanée, induisant une irritation de la peau et une dysbiose cutanée. Les cosmétiques et les produits d'hygiène peuvent également modifier le microbiote cutané (Grice et al, 2009 ; 2011 ; Costello et al, 2009 ; Cogen et al, 2008 ; Belkaid et Segre, 2014 ; Stingley et al, 2010 ; Holland et Bojar, 2002).

I.6. Interactions entre les différents biotes

Les biotes peuvent communiquer entre eux à proximité et à distance.

D'une part, les microorganismes communiquent les uns avec les autres à partir de sites corporels distincts. En effet, la translocation dans la circulation sanguine et la circulation subséquente de molécules provenant de microorganismes, tels que l'ARN, l'ADN ou les peptidoglycanes de champignons, peuvent déclencher des réponses immunitaires et engendrer une pathologie éloignée du site initial de l'infection (Brenchley et al, 2006 ; Morris et al, 2012).

D'autre part, sur des mêmes sites, les différents biotes peuvent aussi naturellement cohabiter entre eux de façon plus directe.

I.6.1. Les différents mécanismes d'interactions entre les microorganismes

Les bactéries et les champignons interagissent directement et indirectement de plusieurs manières (Figure 2). La virulence, la croissance ou la physiologie des bactéries (Cugini et al, 2007) ou des champignons (Peleg et al, 2008) peuvent être influencées par ces interactions polymicrobiennes.

Diverses interactions physiques entre bactéries et champignons ont été décrites, allant du contact de cellules bactériennes et de leur agrégation avec les cellules fongiques (Peleg et al, 2008 ; Tampakakis et al, 2009) à la formation de biofilms bactério-fongiques (Hogan et Kolter, 2002) (Figure 2a). Nombre de ces interactions cellulaires ont été associées à une diminution de la viabilité fongique, qui peut être due à divers mécanismes tels que la sécrétion bactérienne de molécules antifongiques, la sécrétion et le transfert de toxines directement dans la cellule fongique ou l'épuisement de nutriments.

En effet, des études indiquent que des molécules chimiques sécrétées par les microorganismes interviennent dans de nombreux types d'interactions entre bactéries et champignons (Figure 2b). Le quorum sensing est par exemple un mode de signalisation entre microorganismes reposant sur la production de petites molécules médiatrices. Ainsi, certaines toxines bactériennes comme les phénazines ont des propriétés antifongiques permettant de lutter contre la colonisation par les champignons (Gibson et al, 2009 ; Hogan et Kolter, 2002 ; Kerr, 1994).

D'autres mécanismes de communication chimique existent. Par exemple, lors de récents travaux, Li et collaborateurs ont montré que la levure *Malassezia globosa* sécrète une aspartyl protéase qui clive un facteur de virulence de *S. aureus* (protéine A) important dans la formation de biofilm et l'évasion immunitaire, protégeant ainsi l'environnement cutané contre la bactérie (Li et al, 2018).

Un autre mécanisme d'interaction bactério-fongique repose sur une modification de l'environnement, telle qu'une modification du pH par exemple (Figure 3d) (Fitzsimmons et Berry, 1994).

Outre les interactions antagonistes, des interactions mutuellement bénéfiques sont également possibles, les différentes espèces pouvant se protéger mutuellement contre une réponse immunitaire ou un agent antimicrobien agressif.

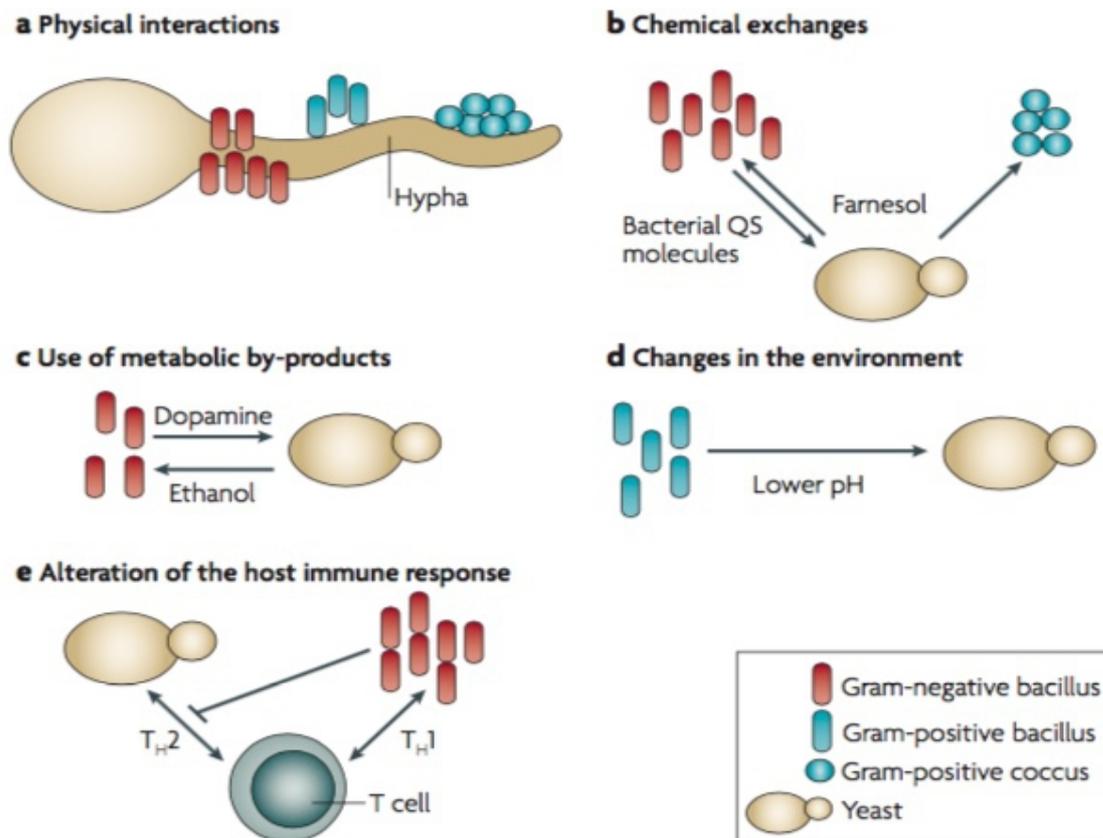


Figure 2 : Types d'interactions bactério-fongiques (Peleg et al, 2008)

a | **Interactions physiques.** Elles incluent l'adhérence bactérienne à la surface du champignon ou la coagrégation avec des cellules fongiques, la formation de biofilms bactériens à la surface des hyphes fongiques et la formation de biofilms mixtes sur une cellule hôte.

b | **Échanges chimiques.** Par exemple, diverses bactéries produisent de petites molécules qui affectent la morphologie de *C. albicans*, altérant ainsi la capacité du champignon à former des biofilms ou à envahir les tissus.

c | **Utilisation de produits métaboliques.**

d | **Changements de l'environnement.**

e | **Altération de la réponse immunitaire de l'hôte.**

QS : quorum sensing ; TH, Cellules T helper.

Ces relations inter-règnes peuvent être illustrées à travers l'exemple des interactions établies entre des lactobacilles et *C. albicans*. Les bactéries du genre *Lactobacillus* sont connues pour leurs relations antagonistes avec les espèces de *Candida*, en particulier dans le microbiote vaginal, où les espèces de *Lactobacillus* dominent fréquemment (Figure 3) (Huffnagle et Noverr, 2013 ; Morales et Hogan, 2010 ; Boris et al, 2000 ; Rowan-Nash et al, 2019).

Lactobacillus est capable de déplacer *Candida* des épithéliums et même de gêner son adhérence aux cellules épithéliales vaginales par exclusion, compétition ou déplacement (Donnarumma et al, 2014 ; Parolin et al, 2015). Une partie de cet effet peut être expliquée par la présence d'un polysaccharide

produit par certaines espèces de *Lactobacillus*, et de structure similaire à celle de *C. albicans* ; ce mécanisme est en soi suffisant pour contrarier la colonisation par *Candida* par le phénomène d'exclusion (Donnarumma et al, 2014).

Par ailleurs, toute une gamme d'espèces de *Lactobacillus* peut également inhiber la croissance, la morphogénèse et le développement du biofilm fongique (Wang et al, 2017). *Lactobacillus rhamnosus* peut même inhiber la production de facteurs de virulence et ralentir la formation du biofilm lorsqu'il cohabite avec *C. albicans*, tandis que les lactobacilles peuvent de façon plus générale rivaliser avec *Candida* via les nutriments, en particulier le glucose (Oliveira et al, 2016 ; Basson, 2000). Certaines espèces de *Lactobacillus* produisent aussi des molécules toxiques pour *Candida*, notamment des bactériocines, des défensines ou de la cathélicidine, qui bloquent la croissance fongique (Donnarumma et al, 2014 ; Zakaria, 2013 ; Bradford et Ravel, 2017).

Il convient de noter que bon nombre de ces mécanismes sont communs à d'autres membres du microbiote.

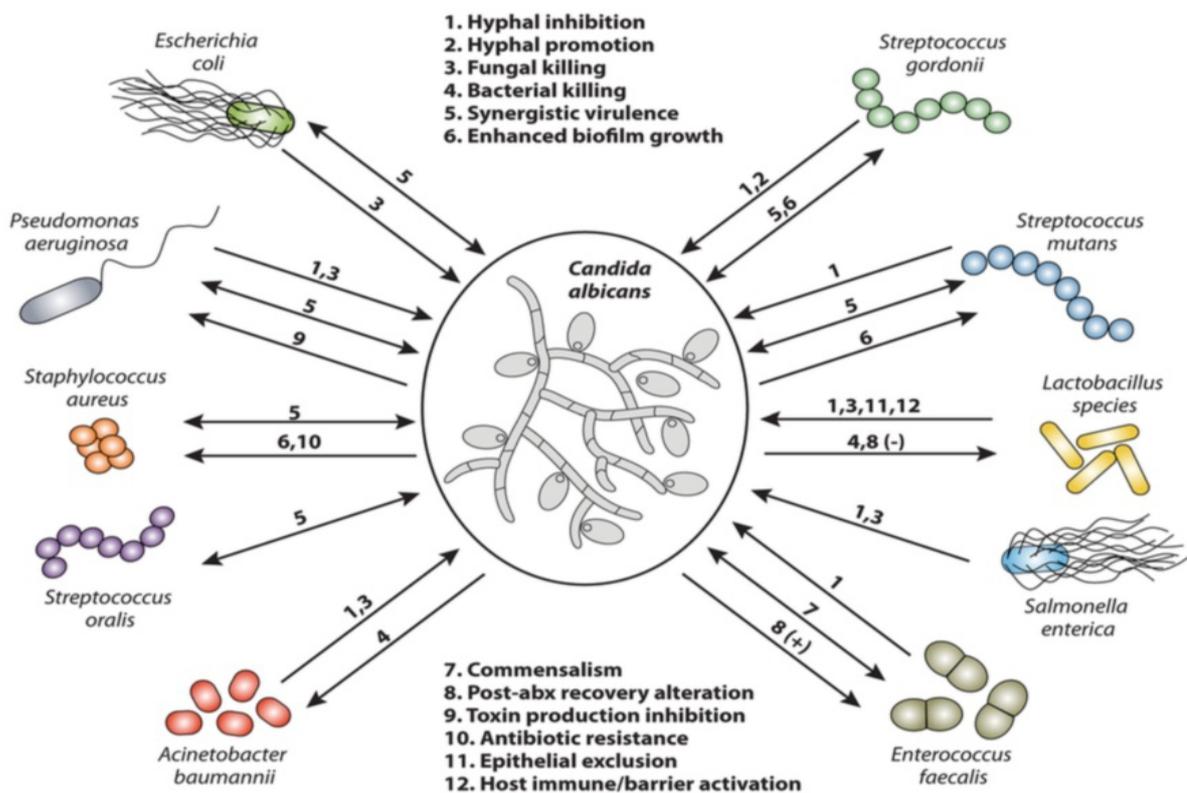


Figure 3 : Représentation schématisée des principales interactions entre diverses bactéries associées à l'Homme et le champignon *C. albicans*, allant de la coopération à l'antagonisme (Rowan-Nash et al, 2019)

I.6.2. Les conséquences de ces interactions inter-règnes

En l'absence de maladie, les bactéries et les champignons interagissent le plus souvent sur les surfaces cutanées et muqueuses telles que la peau, la cavité buccale, le tractus gastro-intestinal et au niveau vaginal chez la femme. Les brèches dans les barrières tissulaires (brûlures cutanées, mauvaise hygiène dentaire, ...) peuvent engendrer des maladies localisées de nature polymicrobienne (Baena-Monroy et al, 2005 ; Gupta et al, 2005 ; Hermann et al, 1999) (Figure 5) mais également conduire à l'invasion de sites normalement stériles comme la circulation sanguine, par ces organismes (Dyess et al, 1985 ; Verghese et al, 1988 ; Tchekmedyian et al, 1988).

De même, des traitements antimicrobiens ou des déficiences immunitaires de l'hôte peuvent entraîner un déséquilibre de la flore microbienne normale et conduire un organisme commensal à devenir parasitaire, comme par exemple dans le cas d'une candidose vaginale survenant après l'utilisation d'antibiotiques.

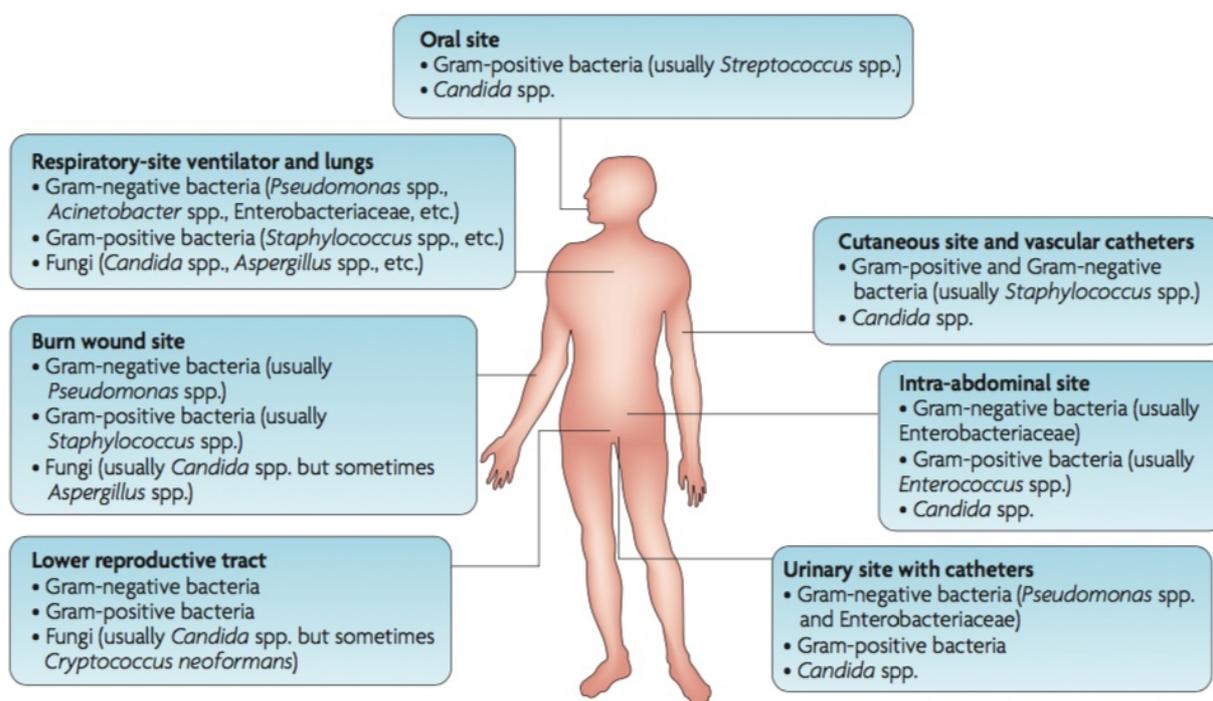


Figure 4 : Principaux sites d'interactions bactéries-champignons (Peleg et al, 2010). Les encadrés décrivent les organismes les plus couramment trouvés sur chaque site.

Une autre résultante possible de ces interactions concerne les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques et les patients sous ventilation mécanique, chez qui la colonisation des voies respiratoires par des bactéries et des champignons est particulièrement fréquente (Bauernfeind, 1987 ; McAlester et al, 2008 ; Rosenthal et al, 2006 ; Azoulay et al, 2006). La

formation de biofilms bactériens-fongiques fait très souvent suite à cette colonisation et entraîne secondairement une infection.

Les biofilms polymicrobiens peuvent aussi affecter de nombreux dispositifs internes (Tchekmedyan, 1986 ; Marrie et Costerton, 1984).

Le tableau 2 indique l'influence positive ou négative de l'interaction champignon-bactérie suivant les espèces considérées (Cui et al, 2013).

Tableau 2 : Effets des interactions entre le microbiome bactérien et le mycobiome (Cui et al, 2013)

Mycobiome	Bacterial microbiome	Positive or negative correlation	Body sites; disease
<i>Aspergillus</i> spp.	<i>Mycobacterium</i> spp.	Positive	Lung; aspergillosis
<i>Blastomyces</i> spp.			
<i>Candida</i> spp.	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterococcus</i> spp.	Positive	Not applicable; implant- and catheter-related infections
	<i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Fusobacterium periodontium</i> <i>Fusobacterium sulci</i> <i>Streptococcus gordonii</i> <i>Streptococcus mutans</i>	Positive	Oral cavity; healthy
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i>	Negative	Intestine; systematic candidiasis
	<i>Lactobacillus</i> spp.	Negative	Female reproductive tract; fungal vulvovaginitis
<i>Candida</i> spp.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Negative	Lung; CF
<i>Torulopsis glabrata</i>	<i>Pseudomonas cepacia</i>		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>			
<i>Aspergillus fumigatus</i>			

Par exemple, dans le cas de *Mycobacterium* et d'*Aspergillus*, la cohabitation des bactéries et des champignons peut renforcer leur résistance respective à l'environnement et entretenir leur pathogénicité (Adam et al, 2002).

I.6.3. Les espèces microbiennes interagissant avec *Malassezia*

En se penchant de plus près sur *Malassezia* sp, dès 1989, Leeming et collaborateurs ont décrit la relation entre *Malassezia* et certaines bactéries ; il s'est avéré que la répartition de *Malassezia* est d'avantage semblable à celle des propionibactéries que celle des staphylocoques et des bactéries aérobies (Leeming et al, 1989). Ces deux espèces colonisent les mêmes sites cutanés : la lumière des unités pilo-sébacées, riches en lipides (Wolff et Plewig, 1976 ; Noble, 1981 ; Leeming et al, 1984). La disponibilité des lipides, nutriments essentiels pour *Malassezia furfur* et *P. acnes*, est un facteur clé.

Concernant les interactions entre espèces fongiques, les résultats d'une étude de Zinkeviciene et collaborateurs en 2011, ont révélé que *Malassezia* et *Candida* n'ont été trouvés ensemble dans aucun des échantillons étudiés (Zinkeviciene et al, 2011). Pourtant, le fait que *Malassezia* et *Candida* partagent la même niche écologique laisse penser qu'une culture simultanée des deux genres serait possible.

L'une des explications possibles peut être liée aux différentes conditions de croissance : *Malassezia* a une croissance lente, certaines exigences de croissance et peut être facilement « concurrencé » par *Candida*, qui n'a pas d'exigences particulières pour sa croissance. Par ailleurs, la capacité à sécréter une substance létale pour d'autres espèces est largement répandue chez les levures, dont certaines espèces de *Candida*, qui ont démontré une activité néfaste envers *M. furfur* (Jawhara et al, 2012).

Pour conclure, le microbiote cutané est un écosystème complexe formé par une multitude de microorganismes, dont la composition varie en fonction de nombreux facteurs.

Ce microbiote cutané représente une sorte de filtre pour les agents provenant de l'environnement. Lorsque ce filtre est affecté, le dysfonctionnement qui en résulte peut induire des effets plus ou moins néfastes pour l'organisme.

Bien que dominé par des bactéries, le microbiote est reconnu comme étant une communauté riche comprenant des archées, des champignons et des virus. Les champignons tels que *Malassezia*, peuvent représenter une proportion relativement faible du microbiote humain, mais leurs relations avec leurs voisins bactériens et l'hôte ne sont pas négligeables.

II. Le microbiote du cuir chevelu

II.1. Généralités

Le cuir chevelu représente un environnement unique, avec des poils épais et terminaux, un grand nombre de glandes sudoripares et sébacées et une humidité relative élevée créant des conditions favorables à la colonisation microbienne (Kearney et al, 1984). La maturation du stratum corneum génère un apport constant d'acides aminés, les glandes sudoripares sécrètent des minéraux et les glandes sébacées fournissent du sébum, qui agissent ensemble pour fournir un environnement riche en nutriments (Jang et al, 2009).

Comme le montre la figure 5, au niveau du cuir chevelu, Xu et al, ont cartographié le microbiote résident et isolé trois groupes distincts :

- le 1er groupe est le réseau fongique, avec *Malassezia restricta* en tant que membre clé ;
- le 2ème regroupe *Staphylococcus* et *Propionibacterium*, qui sont les principaux genres bactériens commensaux du cuir chevelu ;
- le troisième groupe comprend des bactéries de faible abondance qui appartiennent à deux autres phylums (protéobactéries et actinobactéries).

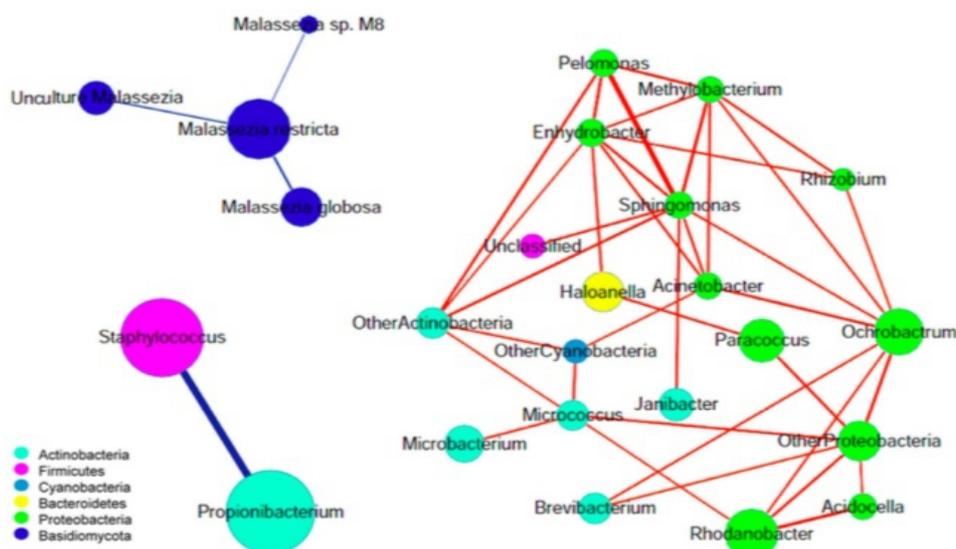


Figure 5 : Réseau des microbiotes résidents sur le cuir chevelu (Xu et al 2016).

Chaque nœud représente un genre bactérien ou une espèce fongique. La taille du nœud indique l'abondance relative du microbiote. La couleur des segments correspond à la relation positive (rouge) ou négative (bleu) entre les microorganismes.

NB : La longueur des segments n'a pas de signification.

Les résultats de l'étude de Xu et collaborateurs (2016) indiquent les principales espèces commensales du cuir chevelu. De plus, cette étude a montré que les bactéries et les champignons situés sur le cuir chevelu étaient indépendants et que les différents genres établissaient différentes relations entre eux allant de la compétition à la co-habitation.

II.2. Microbiote bactérien du cuir chevelu

Dès 2013, le clonage et le séquençage des régions unitaires ribosomiques (16S pour les bactéries et 28S-ITS pour les champignons), réalisés par Clavaud et collaborateurs, ont conduit aussi à l'identification de *Propionibacterium* et *Staphylococcus* comme étant les deux genres bactériens majeurs trouvés sur le cuir chevelu quelque soit l'état pelliculaire. *Propionibacterium* et *Staphylococcus*, représentaient respectivement 49% et 40% de toutes les séquences récupérées. Les séquences de *Propionibacterium* sp consistaient en *P. acnes* (99,7%) et *Propionibacterium granulosum* (0,3%); les séquences de *Staphylococcus* sp correspondaient principalement à *S. epidermidis* (99,1%) et *Staphylococcus caprae* (0,5%).

Les 11% restants des séquences identifiées comprenaient des espèces présentes en quantité mineure appartenant aux genres *Streptococcus*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium*, *Pseudomonas* et *Moraxella* (Clavaud et al, 2013).

Dans l'étude de Xu et collaborateurs (2016), parmi les 123 genres identifiés, *Propionibacterium* (Actinobacteria) et *Staphylococcus* (Firmicutes) constituaient plus de 95% des séquences totales (Figure 6) (Xu et al, 2016). De la même façon, 99,7% de *Propionibacterium* correspondaient à *P. acnes*, et 94,9% des *Staphylococcus* étaient des *Staphylococcus* sp (Xu et al, 2016).

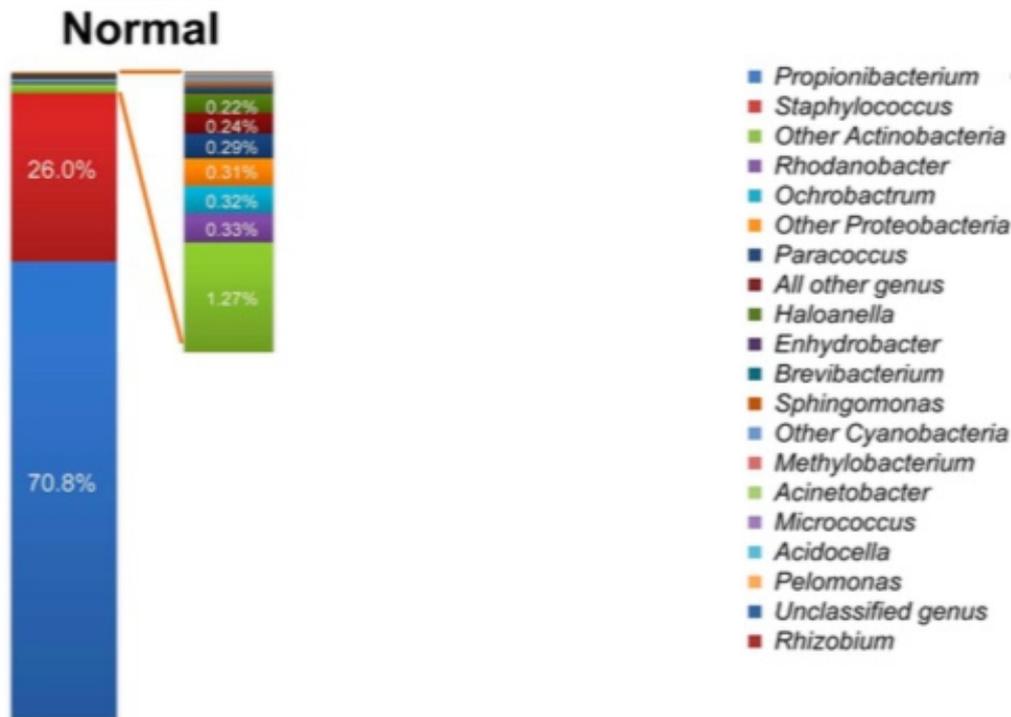


Figure 6 : Distribution des genres bactériens isolés de cuirs chevelus sains (Xu et al, 2016)

La même année, Soares et collaborateurs ont confirmé ces résultats : au niveau du cuir chevelu, *Propionibacterium* et *Staphylococcus* sont les deux genres les plus abondants chez les sujets sains (Soares et al, 2016).

II.3. Mycobiote du cuir chevelu

II.3.1. Prédominance d'un genre fongique

Au niveau fongique, une étude de Zomorodian et collaborateurs, a montré que 74% des 123 sujets étudiés, hébergeaient *Malassezia* sur le cuir chevelu sain (Zomorodian et al, 2008).

Quelques années plus tard, Soares et collaborateurs ont aussi majoritairement retrouvé *Malassezia* sp, présent dans 96% des échantillons (Figure 7) (Soares et al, 2016). Le reste des espèces fongiques étaient majoritairement des Ascomycètes comme *Candida*, *Aspergillus*, *Peyronellaea*.

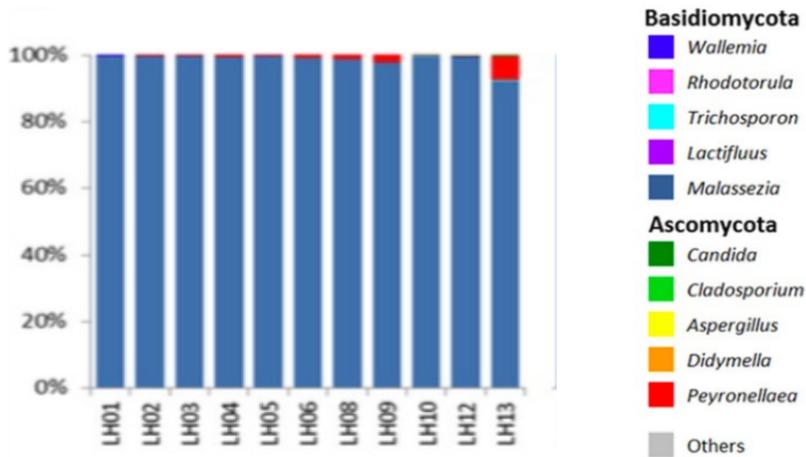


Figure 7 : Composition et abondance relative des genres fongiques issus d'échantillons de cuirs chevelus sains (Soares et al, 2016)

II.3.2. Répartition des espèces de *Malassezia*

Comme la plupart des études asiatiques, l'étude de Xu et collaborateurs (2016) ont démontré que la majorité des *Malassezia* sur le cuir chevelu appartenaient aux espèces *M. restricta* avec 88,5% des échantillons et 5,1% de *M. globosa*. Plusieurs autres espèces connues (*Malassezia sympodialis*, *Malassezia dermatis* et *Malassezia slooffiae*), et d'autres espèces de *Malassezia* représentaient moins de 4,0% des séquences totales (Figure 8).

Les 2,5% restants correspondaient à d'autres espèces non-*Malassezia*.

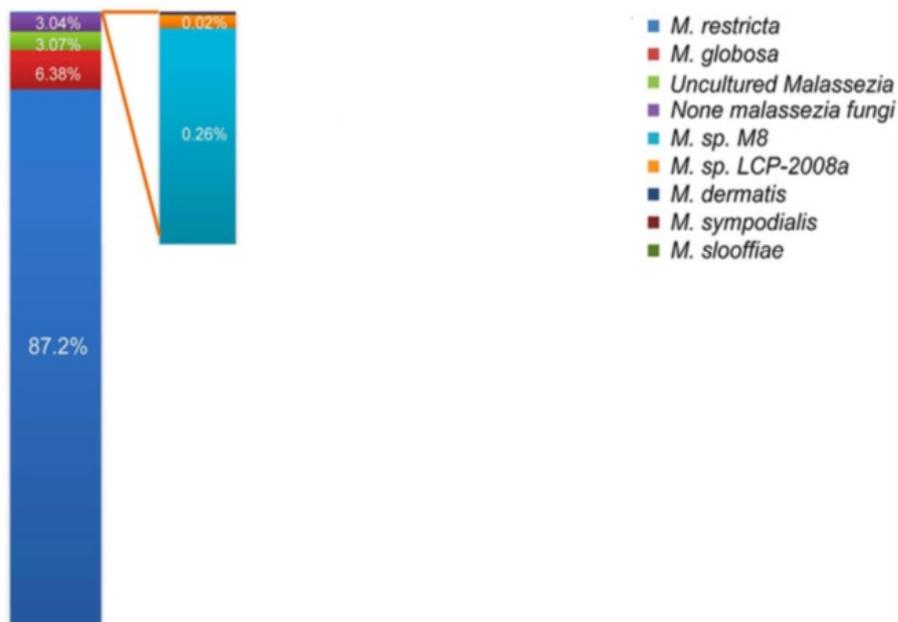


Figure 8: Distribution des espèces de *Malassezia* à partir d'échantillons de cuirs chevelus sains (Xu et al, 2016).

Ces résultats confirment ceux d'autres études (Crespo et al, 1999 ; Nakabayashi et al, 2000 ; Gupta et al, 2001 ; Prohic, 2003). Par exemple, l'étude de Prohic a également mis en avant le fait que *M. restricta* est l'espèce prédominante avec plus de 30% des cas. Les proportions des autres espèces étaient de 18% pour *M. globosa*, 10% pour *M. sympodialis*, 5% pour *M. slooffiae* et 2% pour *M. furfur* (Prohic, 2003). *Malassezia obtusa* et *Malassezia pachydermatis* n'ont été retrouvés dans aucun des échantillons de l'étude menée sur le cuir chevelu sain. A noter également que 35% des cultures restantes n'ont montré aucune croissance de colonies de *Malassezia* (Prohic, 2003).

Dans l'étude de Soares de 2016, neuf espèces formellement décrites de *Malassezia* ont été détectées (*M. restricta*, *M. globosa*, *M. sympodialis*, *M. dermatis*, *Malassezia japonica*, *M. obtusa*, *M. pachydermatis*, *M. slooffiae* et *M. furfur*). *M. restricta* est là encore l'espèce la plus abondante (Soares et al, 2016) (Figure 9).

D'autres organismes *Malassezia* non caractérisés ont été trouvés, correspondant à plus de 37% des lectures. Leurs séquences sont différentes de toutes les souches de *Malassezia* connues et n'ont donc pas été attribuées à des espèces formellement décrites.

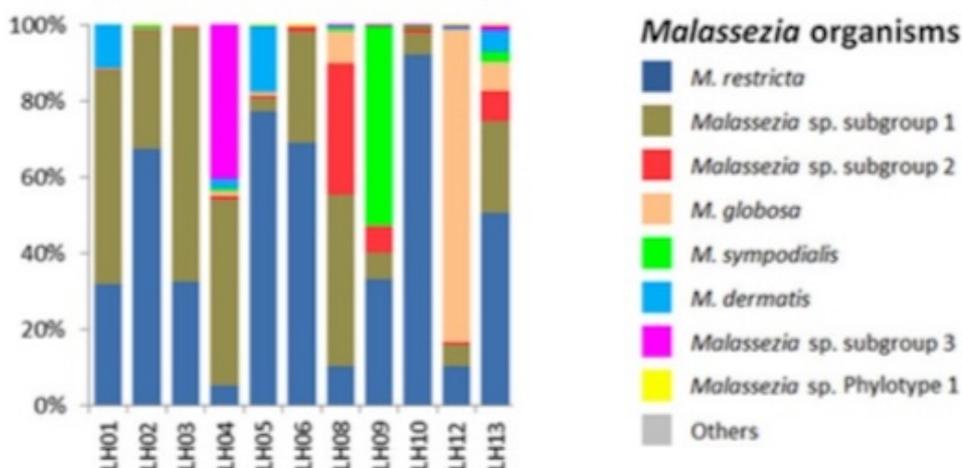


Figure 9 : Composition et abondance relative des espèces de *Malassezia* issues d'échantillons de cuirs chevelus sains (Soares et al, 2016)

Malgré toutes les variations (géographiques et culturelles) précédemment citées, les études concernant le mycobiome du cuir chevelu sain confirment que *Malassezia* est le genre fongique principal et *M. restricta* en est l'espèce prédominante (Prohic et al, 2003, 2014 ; Clavaud et al, 2013 ; Soares et al, 2016 ; Xu et al, 2016). Ces levures vivent sur le cuir chevelu en communauté avec d'autres microorganismes tels que *Propionibacterium* et *Staphylococcus*.

PARTIE 2 : La levure du genre *Malassezia*

I. Le genre *Malassezia*

Eichstedt fut, en 1846, le premier à décrire un champignon associé à des lésions du pityriasis versicolor mais il faudra attendre 1853 pour que cet organisme soit nommé *Microsporon furfur*.

En 1874, c'est Louis-Charles Malassez (1842-1909) qui attribua son nom à la levure. Puis, Henri Baillon, quelques années plus tard a suggéré le nom *Malassezia furfur*. L'ajout de "*furfur*" permet de décrire les pellicules dont il est responsable : *furfur* étant le diminutif de « scurf » signifiant pellicules (Baillon, 1889).

À l'origine, les espèces de *Malassezia* étaient considérées comme appartenant à différents genres distincts, une levure (*Pityrosporum*) et un champignon mycélien (*Malassezia*). Ce dimorphisme a finalement été résolu et depuis 1986, *M. furfur* est le nom qui a été accepté pour les deux morphologies citées.

En 1925, Weidman isola des levures de la peau d'un rhinocéros, *Pityrosporum pachydermatis*, et d'oreilles de chien, atteintes d'otite, appelée *Pityrosporum canis*. Ces levures avaient des morphologies similaires, et avaient également en commun de ne pas nécessiter de suppléments lipidiques pour leur croissance en culture. C'est pour ces raisons que *P. canis* a été accepté comme synonyme de *P. pachydermatis* (Weidman, 1925).

En 1951, Gordon isola *Pityrosporum orbiculare* à partir de lésions de pityriasis versicolor de la peau saine humaine (Gordon, 1951).

Plus tard, en 1990, Simmons et Gueho ont décrit *M. sympodialis*, isolée d'un patient atteint de SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) (Simmons et Gueho, 1990).

Le genre *Malassezia* a été révisé et élargi en 1996 pour inclure 7 espèces : *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta* et *M. slooffiae*.

En 2004, sur la base de données moléculaires, trois nouvelles espèces ont été décrites : *M. dermatis* et *M. japonica*, isolées de patients atteints de dermatite atopique japonaise (Sugita et al, 2002, 2003), et *Malassezia yamatoensis* (Sugita et al, 2004), isolée de peau humaine saine et d'un patient atteint de dermite séborrhéique.

De nouvelles espèces dépendantes des lipides, telles que *Malassezia nana* (Hirai et al, 2004), *Malassezia caprae* (Cabanès et Boekhout, 2007), *Malassezia equina* (Cabanès et Boekhout, 2007) et *Malassezia cuniculi* (Cabanès et Castella, 2011), provenant de la peau d'animaux ont également été décrites.

Pour résumer, il existe actuellement 14 espèces décrites susceptibles d'infecter ou coloniser des

épidermes humain ou animal (Tableau 3) : *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. equina*, *M. dermatis*, *M. japonica*, *M. nana*, *M. caprae*, *M. yamatoensis*, et plus récemment *M. cuniculi*, une nouvelle espèce de levure isolée de la peau de lapin (Cabanès et Castella, 2011)

Tableau 3 : Présentation des 14 espèces du genre *Malassezia* (Cabanès et Castella, 2011)

Malassezia species	Main host/others
<i>M. furfur</i> , (Robin) Baillon, 1889	Man/cow, elephant, pig, monkey, ostrich, pelican
<i>M. pachydermatis</i> , (Weidman) Dodge, 1925	Dog, cat/carnivores, birds
<i>M. sympodialis</i> , Simmons & Guého, 1990	Man/horse, pig, sheep
<i>M. globosa</i> , Midgley et al., 1996	Man/cheetah, cow
<i>M. obtusa</i> , Midgley et al., 1996	Man
<i>M. restricta</i> , Guého et al., 1996	Man
<i>M. slooffiae</i> , Guillot et al., 1996	Man, pig/goat, sheep
<i>M. dermatis</i> , Sugita et al., 2002	Man
<i>M. japonica</i> , Sugita et al., 2003	Man
<i>M. nana</i> , Hirai et al., 2004	Cat, cow/dog
<i>M. yamatoensis</i> , Sugita et al., 2004	Man
<i>M. caprae</i> , Cabañes & Boekhout, 2007	Goat/horse
<i>M. equina</i> , Cabañes & Boekhout, 2007	Horse/cow
<i>M. cuniculi</i> , Cabañes & Castellá, 2011	Rabbit

^aCited only those species confirmed by rDNA sequencing analysis.
doi:10.1371/journal.ppat.1003892.t001

I.1. Généralités sur *Malassezia*

I.1.1. Localisation

Depuis toujours, cette levure est connue chez l'Homme. Ces dernières années, les levures de *Malassezia* ont également été isolées sur presque tous les animaux domestiques, et aussi sur différents animaux sauvages. Au niveau de la surface cutanée, *Malassezia* se trouve préférentiellement dans les zones séborrhéiques, ce qui explique le fait que la plupart des *Malassezia* sp. dépendent des lipides (Ripert, 2013).

I.1.2. Structure cellulaire

La paroi cellulaire du genre *Malassezia* est épaisse par rapport aux autres levures (environ 0,12 µm) et constitue en moyenne 30% du volume cellulaire (Jagielski et Bielecki, 2013 ; Ashbee et Evans, 2002). Les principaux composants de la paroi cellulaire sont les sucres (70%), les protéines (10%) et les lipides (15 à 20%), ainsi que de petites quantités d'azote et de soufre (Ashbee et Evans, 2002).

La particularité de cette paroi est d'être hélicoïdale et pluri-lamellaire (Drouhet et al, 1980). En effet, des travaux anciens sur la paroi cellulaire ont confirmé la présence de plusieurs couches (Figure 10) :

- deux couches principales avec une face interne formant des crêtes auxquelles la membrane protoplasmique adhère (Nishimura et al, 1991) ;
- une couche lamellaire externe autour de la paroi cellulaire, riche en lipides, qui expliquerait son rôle dans l'adhérence de *Malassezia* à la peau humaine (Mittag, 1981).

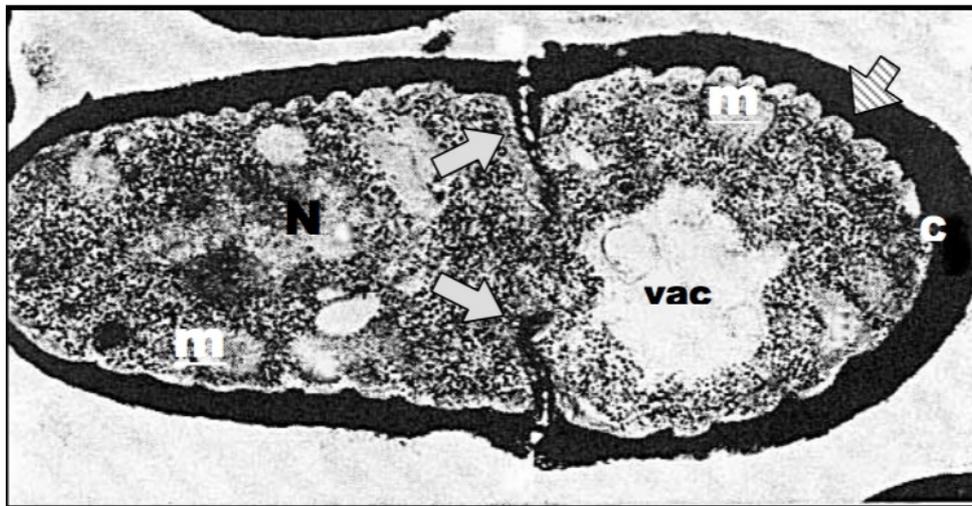


Figure 10: Ultrastructure de *M. pachydermatis* (grossissement x 20000) (Lauwerys-de-Nollin, 1975), [N] : noyau, [m] : mitochondrie, [vac] : vacuole, [C] : paroi cellulaire

A l'intérieur de cette levure, se trouvent certains organites (Figures 10 & 11), tels que des mitochondries de nombre et de forme variables, mais souvent décrites comme ayant un aspect granuleux (Abour-Gabal, 1979). Sont aussi observés des vacuoles contenant des corps gras (Abour-Gabal, 1979), ainsi qu'un noyau bien délimité d'environ 0,8 μm de diamètre (Kiss et al, 1996 ; Nishimura et al, 1991 ; Swift et Dumbar, 1965).

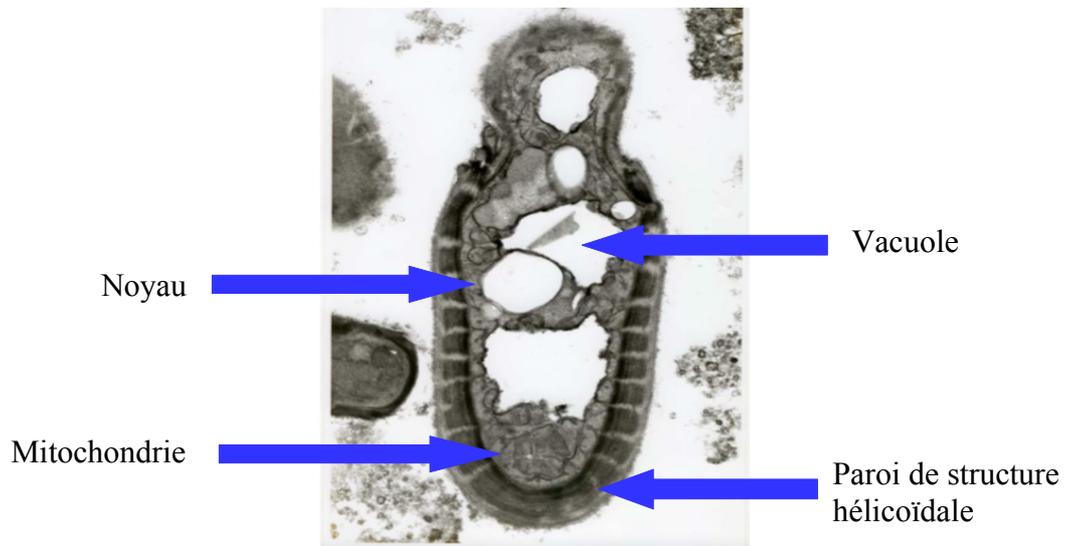


Figure 11 : Structure cellulaire d'une levure du genre *Malassezia* (infectiologie.org)

I.1.3. Reproduction du genre *Malassezia*

Les espèces de *Malassezia* se reproduisent de façon asexuée par bourgeonnement monopolaire (Ashbee et Evans, 2002) : les cellules mère et fille sont divisées par un septum, et la cellule fille se sépare de celle de la mère par fission, laissant une cicatrice ou une collerette (Figure 12) à travers laquelle émergent des cellules filles successives (Ahearn et Simmon, 1998).

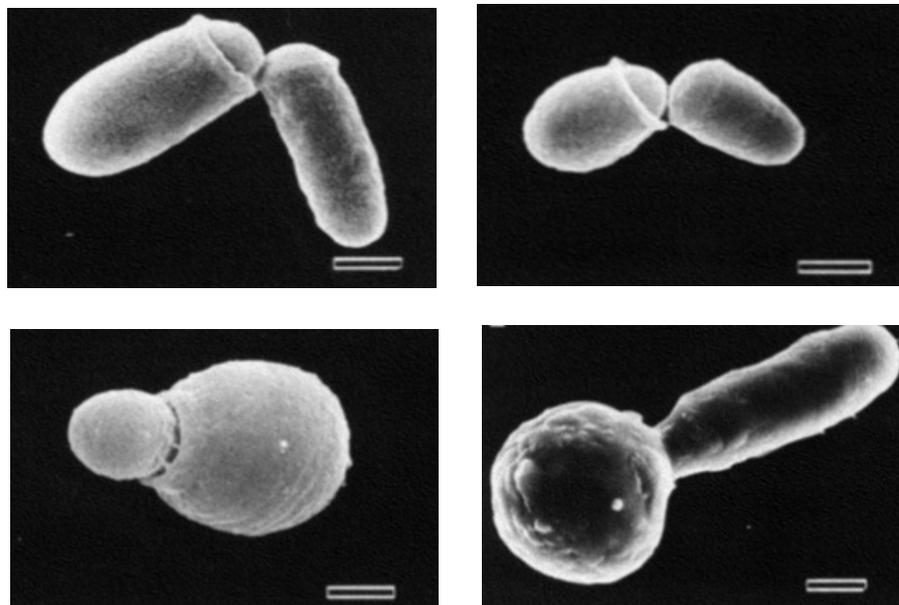


Figure 12 : Photographies en microscopie électronique à balayage de certaines espèces de *Malassezia*, en phase de bourgeonnement (Guillot et al,1996) [barre = 1 μ m]
De gauche à droite : *M. furfur* ; *M. pachydermatis* ; *M. furfur* ; *M. sympodialis*

I.1.4. Enzymes responsables du métabolisme des lipides

Le génome de *M. globosa* code pour de nombreuses protéines nécessaires au métabolisme.

Dawson et collaborateurs ont été identifiés plus de 50 protéines sécrétées par *Malassezia* (Dawson 2007), les plus abondantes étant des lipases. De nombreuses autres protéines sécrétées ont été identifiées, telles que des aspartyl protéases, des phospholipases C, certains allergènes connus de *Malassezia*, etc... (Chen et Hill, 2005). Ces protéines sécrétées, sont les plus susceptibles d'entrer en contact et d'interagir avec la peau.

I.1.4.1. La synthèse

Malassezia est le seul champignon actuel qui manque d'un gène de synthèse d'acides gras. En raison de leur incapacité à synthétiser des acides gras saturés, la levure obtient les lipides nécessaires par hydrolyse de triglycérides de sébum en utilisant une lipase (Xu et al, 2007).

En plus de son incapacité à synthétiser des acides gras, *M. globosa* et *M. restricta* manquent d'un gène D9 désaturase qui permet de placer une double liaison en position D9 sur les acides gras afin de les transformer en « acides gras D9 ». Ces derniers, tels que l'acide oléique, sont communément présents sur la peau humaine (Stewart et al, 1989), c'est pourquoi l'humain semble un hôte satisfaisant pour *M. globosa* et *M. restricta*.

I.1.4.2. La lipase

Les espèces de *Malassezia* produisent une lipase, aussi bien *in vitro* (Nazzarro et Passi, 1976 ; Weary et al, 1969) que *in vivo* (Catterall et al, 1978 ; Marples et al, 1972). Ran et collaborateurs ont trouvé que la production de lipase est maximale pendant la phase de croissance de la levure, démontrant ainsi l'importance de l'hydrolyse des lipides et le rôle de la lipase pour son développement (Ran et al, 1993).

I.1.4.3. La phospholipase

In vitro, les espèces de *Malassezia* produisent également une phospholipase (Riciputo et al, 1996). Cette activité phospholipasique est capable de provoquer la libération d'acide arachidonique (Plotkin et al, 1998). Étant donné que les métabolites de l'acide arachidonique sont impliqués dans l'inflammation de la peau (Greaves et Camp, 1988), il s'agit d'un mécanisme par lequel l'espèce *Malassezia* peut déclencher une inflammation.

I.1.4.4. La catalase

Cette enzyme a une activité lipoxygénase, comme en témoigne sa capacité à oxyder les acides gras insaturés, tels que le squalène et le cholestérol (Nazzarro et Passi, 1978). La production de lipoperoxydes peut endommager les membranes cellulaires et par conséquent interférer avec l'activité cellulaire (Luca et al, 1996), d'où sa pathogénicité.

Toutes les espèces lipide-dépendantes, à l'exception de *M. restricta*, présentent une réaction catalase positive.

I.2. Le diagnostic biologique du genre *Malassezia*

I.2.1. Prélèvement

Dans les infections superficielles, le grattage des lésions au vaccinostyle ou à la curette ramène des squames qui sont ensuite examinées entre lame et lamelle dans un produit éclaircissant comme la potasse. Pour les autres infections superficielles, on prélève des phanères (cils ou poils).

Le prélèvement du pityriasis versicolor peut se faire aussi avec un ruban de cellophane adhésive transparente (= scotch-test cutané) qui est ensuite collé sur une lame et coloré si besoin.

Dans les infections profondes, des hémocultures, des biopsies ou du matériel invasif comme les cathéters sont analysés.

I.2.2. Identification morphologique

I.2.2.1. Identification macroscopique après culture

Traditionnellement, l'identification du genre *Malassezia* était basée sur la culture en utilisant les caractéristiques morphologiques et biochimiques. Ces méthodes conventionnelles ont montré des limites en ce qui concerne la différenciation entre certaines espèces étroitement apparentées, le temps passé et le taux d'erreur élevé (Gupta et al, 2004). Actuellement, la mise en culture n'est pas indispensable pour le diagnostic ni pour le traitement, mais elle est d'avantage utilisée à des fins épidémiologiques, pour identifier les espèces. La culture peut aussi permettre d'augmenter la sensibilité de l'examen direct.

De nombreux milieux ont été développés pour la culture de *Malassezia*. Les plus communs sont au nombre de trois.

Le milieu le plus simple est l'agar de Sabouraud recouvert d'huile d'olive stérile, nécessaire à la

croissance des levures lipide-dépendantes. En l'absence d'huile d'olive, il permet uniquement l'isolement de *M. pachydermatis* (Gueho-Kellermann et al, 2010). L'autre inconvénient est la prolifération fréquente de contaminants.

L'agar de Dixon (DA) est couramment utilisé dans une version modifiée (agar Dixon modifiée, MDA) (Midgley, 1989) qui contient, entre autres, du *tween* 40 et du mono-oléate de glycérol. Avec seulement le *tween* comme corps gras, ce milieu a l'avantage de ne pas présenter la phase huileuse gênante pour l'observation. Il permet également de différencier *M. globosa* des autres espèces de *Malassezia* (Koenig, 1995).

Les couleurs et l'aspect des colonies sont variables en fonction des espèces (Figure 13 & Tableau 4). Le troisième milieu parmi les plus communs est la gélose Leeming et Notman qui contient entre autres du *tween* 60, du glycérol et du lait de vache entier. L'avantage de l'utilisation de l'agar Leeming-Notman est que la croissance est beaucoup plus rapide que dans les autres milieux. En effet, une identification des espèces peut être effectuée en moins de 3 semaines (Boekhout et al, 1994). Il permet aussi l'isolement de toutes les espèces connues de *Malassezia*.

Il reste néanmoins surtout utilisé pour l'étude *in vitro* de la sensibilité de ces levures aux antifongiques, en permettant de maintenir la survie et la culture des levures.

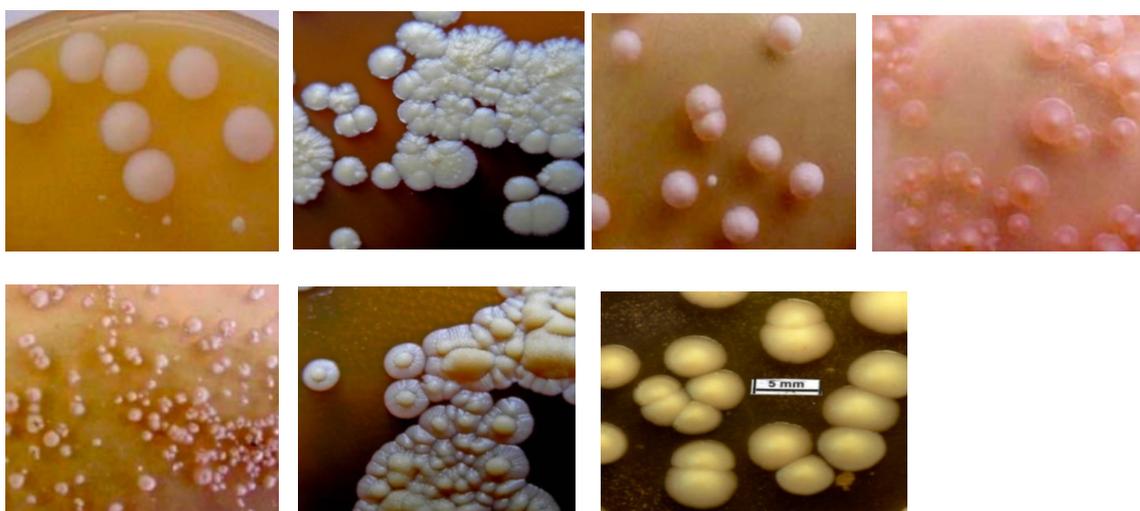


Figure 13 : Aspect morphologique des colonies après culture sur l'agar de Dixon
(www.infectiologie.org)

De gauche à droite, de bas en haut : *M. furfur*, *M. japonica*, *M. slooffiae*, *M. sympodialis*, *M. restricta*, *M. caprae*, *M. pachydermatis* (www.infectiologie.org).

Tableau 4: Aspect des colonies selon les espèces de *Malassezia*, après 7 jours d'incubation à 32°C sur milieu de Dixon modifié (Boekhout et al, 2010 ; Guého et al, 1996)

Espèces	Aspect des colonies
<i>Malassezia furfur</i>	Colonies assez plates ou avec une petite élévation centrale, plutôt opaques et ternes, de texture molle ou friable
<i>Malassezia sympodialis</i>	Colonies luisantes, lisses, plates ou avec une légère surélévation centrale, de texture molle
<i>Malassezia globosa</i>	Aspect rugueux, de texture grossière et sèche
<i>Malassezia obtusa</i>	Colonies plates et plutôt lisses
<i>Malassezia restricta</i>	Colonies ternes et lisses à rugueuses en périphérie, texture sèche et dure
<i>Malassezia slooffiae</i>	Texture grossière, rugueuse avec de fin sillons
<i>Malassezia nana</i>	Colonies convexes, aspect lisse brillant
<i>Malassezia pachydermatis</i>	Sur milieu de Sabouraud glucosé, à 32°C, les colonies apparaissent mates ou un peu brillantes, convexes de couleur crème et brunissant et prenant un aspect rugueux avec le temps, texture molle ou friable. les jeunes colonies sont souvent non adhérentes au milieu de culture (possibilité de glisser sur la gélose sans déformation)

I.2.2.2. Identification microscopique après examen direct

Elle peut se faire dans une solution de potasse, mais aussi à l'aide de colorations telle que le bleu de méthylène ou une solution de noir chlorazole ou de fluorochrome.

Les levures *Malassezia* sont décrites comme ayant une paroi épaisse et réfringente, caractérisée par un double contour, donnant un aspect en « grappes » (Figure 14) (Bassaid et al, 2016).

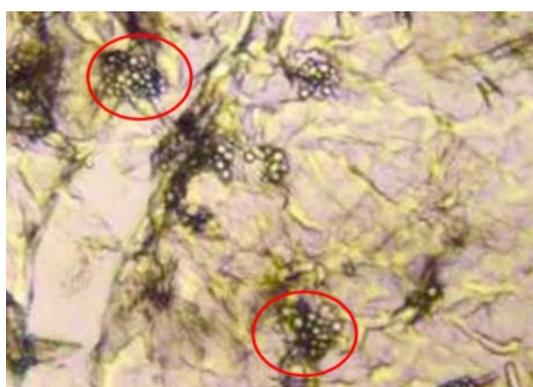


Figure 14 : Aspect dit « en grappe » de *Malassezia* sp (www.infectiologie.org)

La taille de ces levures est d'environ 2 à 5 micromètres (Koenig, 1995). On peut également observer plus ou moins de filaments courts et épais, rectilignes ou incurvés, parfois enchevêtrés, mesurant en

moyenne 8 à 40 microns de longueur et 3 à 4 microns de diamètre (Koenig, 1995).

I.2.3. Tests biochimiques

I.2.3.1. Assimilation du *tween*

Les *tweens*, aussi appelés polysorbates sont constitués d'une chaîne aliphatique hydrophobe et d'une «tête» éthoxylée hydrophile. Ce sont des molécules amphiphiles utilisées comme tensioactifs. Étant donné que les levures *Malassezia* sont lipophiles, le schéma d'assimilation des différents *tweens* permet ainsi d'identifier les différentes espèces.

En pratique, l'inoculum est réparti uniformément sur chaque gélose qui est divisée en quatre sections et un puits est réalisé au centre de chaque section. Une goutte d'un composé *tween* différent, à savoir *tween* 20, 40, 60 ou 80, est appliquée dans chaque puit. Ces géloses sont incubées à 32 ° C pendant 7 jours. La croissance est ensuite évaluée en analysant le niveau d'utilisation du *tween*. (Gupta et al, 2001). Ce test se base sur la capacité de *Malassezia* sp à métaboliser différents acides gras (Gueho et al, 1996 ; Guillot et Bond, 1996 ; Mayser et al, 2004), notamment sur l'hydrolyse des *tweens* avec précipitation d'acide gras insoluble. Ce test permet de distinguer la plupart des espèces de *Malassezia* (Figure 15).

Par exemple, *M. pachydermatis*, non dépendant des lipides peut croître sur toute la surface de la gélose (Figure 15A). Les espèces dépendantes de lipides, *M. furfur*, *M. sympodialis* et *M. slooffiae* métabolisent les quatre *tweens*. *M. slooffiae* présente une meilleure croissance avec le *tween* 20 qu'avec le *tween* 80 (Figure 15B). *M. furfur* présente une croissance similaire avec les *tweens* 20 et 80 (Figure 15C).

En revanche, les trois espèces *M. globosa*, *M. obtusa* et *M. restricta* ne peuvent utiliser aucun des quatre *tweens* comme source de lipides (Figure 15D).

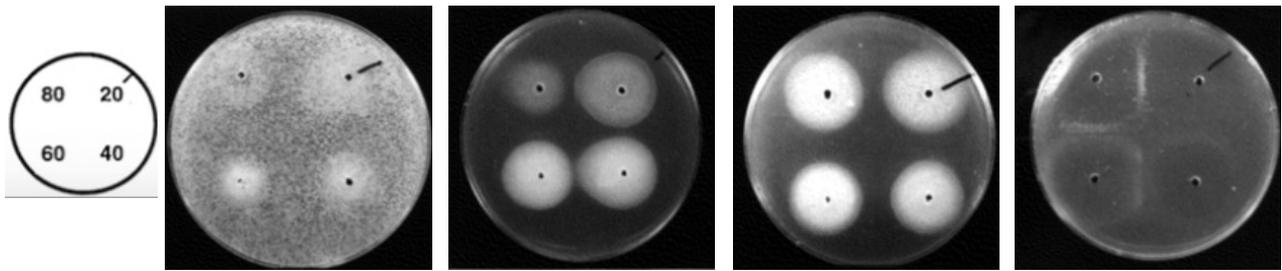


Figure 15 : Utilisation des *tweens* par les levures du genre *Malassezia* (Guillot et Bond, 1996)
 Le puit marqué d'un trait noir contient du *tween* 20 ; les autres puits contiennent des *tweens* 40, 60 et 80. A : *M. pachydermatis* ; B : *M. sloofflae* ; C : *M. furfur* ; D : *M. globosa*.

I.2.3.2. Réaction à la catalase

La présence de catalase est déterminée par application d'une goutte de peroxyde d'hydrogène sur un frottis de culture sur lame de verre. La production de bulles de gaz est considérée comme une réaction positive (Figure 16). Parmi les espèces de *Malassezia*, seul *M. restricta* manque d'activité catalase (Gueho et al, 1996).

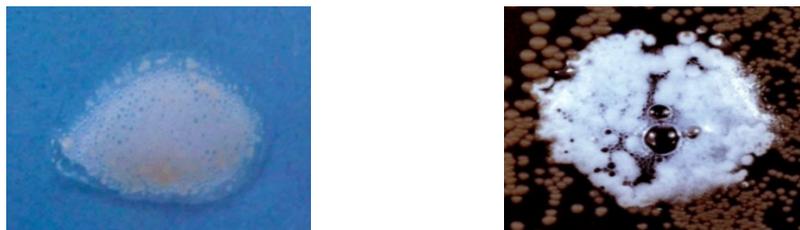


Figure 16 : Réactions à la catalase, négative (gauche) et positive (droite) (infectiologie.org)

I.2.3.3. Activité β -glucosidase : « esculine-test »

L'activité β -glucosidase des différentes espèces de *Malassezia* permet aussi leur identification. Le principe du test repose sur l'aptitude de *Malassezia* à hydrolyser l'esculine en rompant la liaison glucosidique libérant du glucose et de l'esculétine. Par sa fonction phénol, l'esculine donne, avec des sels de fer, une réaction colorée noire et ainsi un assombrissement du milieu (Figure 17). (Gupta et al, 2000).



Figure 17 : Test à l'esculine. *Mf* : *M. furfur* ; *My* : *M. yamatoensis* ; *Msy* : *M. sympodialis* ; *Md* : *M. dermatis* ; *Msl* : *M. sloffiae* ; *Mc* : *M. caprae* ; *Me* : *M. equina* ; *Mn* : *M. nana* ; *Mj* : *M. japonica* ; *Mo* : *M. obtusa* ; *Mg* : *M. globosa* (infectiologie.org)

Les espèces ayant une activité β -glucosidase sont les suivantes : *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. caprae*, *M. nana*, *M. japonica*, *M. obtusa*. Celles n'en n'ayant pas sont : *M. yamatoensis*, *M. dermatis*, *M. sloffiae*, *M. equina*, *M. globosa*.

I.2.3.4. Assimilation du Cremophor EL

La capacité des diverses espèces de *Malassezia* à se développer sur un milieu gélosé additionné de Cremophor EL comme seule source de lipides a été testée (Mayser et al, 1997). Ce tensioactif, le cremophor EL est de l'huile de ricin polyoxyéthylée ou huile de ricin-PEG-35.

Les plaques contenant les puits remplis de Cremophor EL ont été incubées pendant 10 jours à 37 ° C puis la croissance autour des puits a été analysée (Faergemann, 2002).

Midgley et collaborateurs, en 2000, ont observé que *M. furfur* était la seule espèce à se développer en présence de Cremophor EL (Midgley et al, 2000). Depuis, avec la découverte d'autres espèces, il a été montré que *M. sympodialis* et *M. pachydermatis* présentaient également une réaction positive au cremophor EL (Boekhout et al, 2010).

I.2.3.5. Résumé des caractéristiques biochimiques et de croissance

Le tableau 5 synthétise les principales caractéristiques réactionnelles des espèces de *Malassezia* aux différents tests présentés dans les paragraphes précédents.

Tableau 5 : Caractéristiques biochimiques et de croissance des espèces de *Malassezia* (Boekhout, et al, 2010 ; Cafarchia et al, 2011).

Espèces	Catalase	Uréase	Esculine	Température (°C)			Survie à la lyophilisation	Assimilation des Tweens				Cremophor EL
				32	37	40		Tween 20	Tween 40	Tween 60	Tween 80	
<i>M. furfur</i>	+	+	±	+	+	+	+	+	+	+	+	±
	(réaction forte)							[-]	[-]	[-]	[-]	[-]
<i>M. sympodialis</i>	+	+	+	+	+	+	+	- /±	+	+	+	±
<i>M. globosa</i>	+	+	-	+	±	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. obtusa</i>	+	+	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. restricta</i>	-	+	-	+	±	-	-	-	±	±	-	-
<i>M. slooffiae</i>	+	+	-	+	+	+	+	±	+	+	-	-
<i>M. nana</i>	+	?	±	+	+	±	+	-	+	+	±	-
<i>M. pachydermatis</i>	+	+	+	+	+	+	±	±	+	+	+	±
	[-]		[-]									

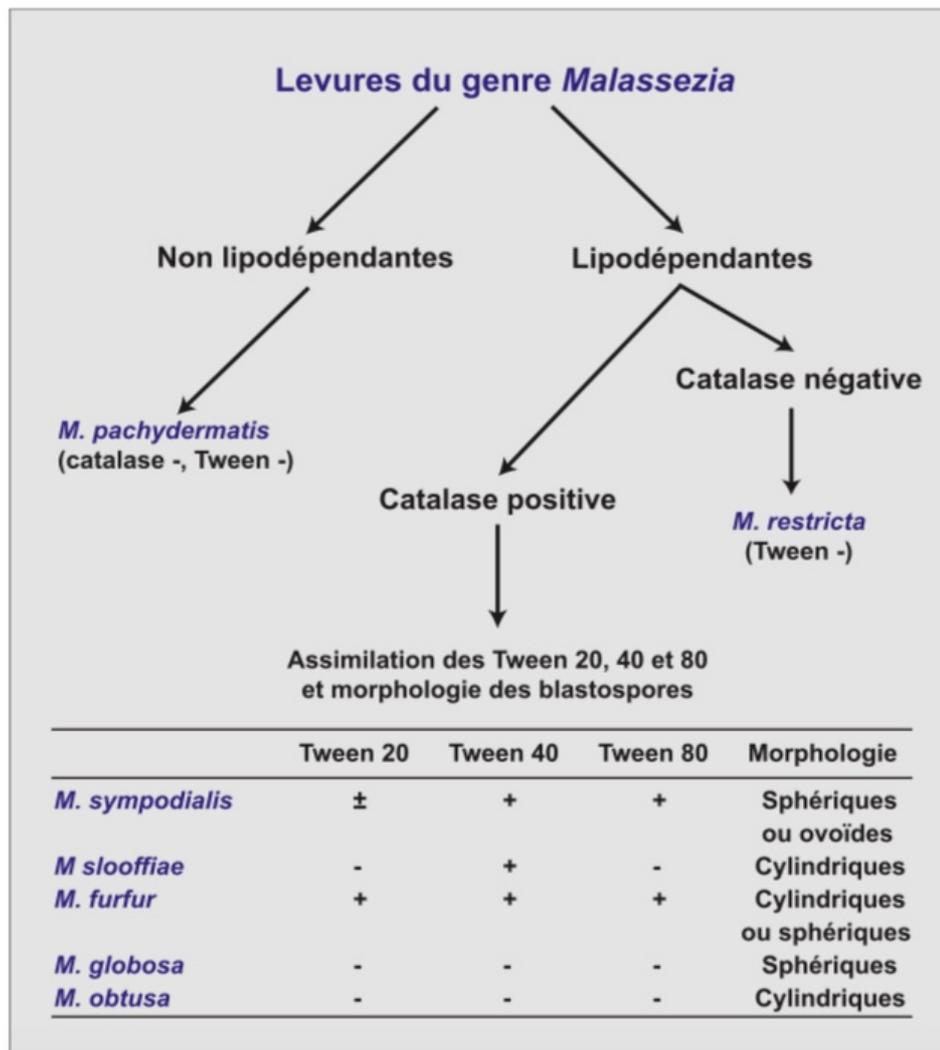
? : donnée non renseignée dans la littérature

[-] : résultat négatif chez certaines souches plus rares

± : réactions dépendantes des souches

Dans un prélèvement, l'analyse combinée des caractéristiques morphologiques et biochimiques des espèces de *Malassezia* permet d'identifier chacune d'entre elles. En effet, elles présentent toutes un ensemble de critères uniques conduisant à une identification certaine. L'arbre décisionnel de la figure 18 illustre le processus d'identification résultant (Figure 18).

Figure 18: Clefs d'identification des espèces de *Malassezia* (Bouchara et al, 2010).



I.3. Approches moléculaires et approches par spectroscopie de masse

Les limites des approches basées sur la culture pour étudier les mycobiomes ont conduit au développement, au cours des 20 dernières années, d'approches indépendantes. En effet un inconvénient majeur est que les espèces à croissance rapide masquent généralement les espèces à croissance lente comme *M. restricta*. Par conséquent, il est possible que plusieurs espèces soient mélangées et confondues dans des cultures primaires (Gupta et al, 2001 ; Gaitanis et al, 2002 ;

Morishita et al, 2006).

Parmi les autres techniques développées, on retrouve les approches moléculaires. Celles-ci correspondent à l'analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP) (Cheng et al, 2011 ; Korabecna et al ; 2003), l'empreinte oligonucléotidique des gènes ARNr (OFRG) (Scupham et al, 2006), l'électrophorèse sur gel à gradient dénaturant (DGGE) (Ott et al, 2008) et l'hybridation in situ (Ott et al, 2008).

La mise au point ces méthodes moléculaires a ainsi permis d'explorer de façon plus précise et spécifique les espèces de *Malassezia* présentes chez l'Homme (Gupta et al, 2002 ; Gemmer et al, 2002 ; Sugita et al, 2002 ; Nishikawa, 2003 ; Sugita et al, 2003)

Des approches diagnostiques par spectrométrie de masse (MALDI-TOF) ont également été développées ces dernières années. Ces approches ont été rendues possibles grâce au développement d'une base de données d'empreintes spectrales permettant l'identification des espèces de *Malassezia* (Denis et al, 2016).

II. Les différentes espèces du genre *Malassezia*

II.1. *M. furfur*

M. furfur fait partie de la flore habituelle de la surface cutanée de l'homme, mais aussi de nombreux mammifères et d'oiseaux (Bouchara et al, 2010).

Les levures *M. furfur* sont impliquées dans de nombreuses pathologies cutanées telles que le pityriasis versicolor et la folliculite à *Malassezia*. Les levures *M. furfur* sont aussi un des facteurs déclenchant de la dermatite atopique (Devos et Van der Valk, 2000). Dès 1985, Waersted et Hjorth avaient déjà montré que *M. furfur* pouvait induire des anticorps IgE spécifiquement dirigés contre *Malassezia*, en particulier chez les patients atteints de dermatite atopique (Waersted et Hjorth, 1985).

M. furfur peut être identifié par sa forte activité catalase, une absence ou une très faible activité β -glucosidase, et une croissance comparable en présence de crémophore EL et de *tweens* 20, 40, 60, 80 comme seules sources de lipides.

Concernant l'identification microscopique de *M. furfur*, il s'agit d'un microorganisme caractérisé par une paroi cellulaire multicouche épaisse. Il a été décrit comme étant une espèce morphologiquement hétérogène, caractérisée par des blastospores sphériques, ovales ou cylindriques (Gueho et al, 1996) (Figure 19). La culture de *M. furfur* n'est pas simple, car le milieu de Sabouraud standard ne

convient pas. Les autres milieux sont donc privilégiés (Dixon modifié...) (Ljubojevic et al, 2002).

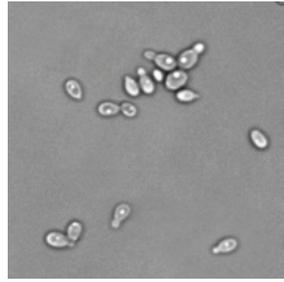


Figure 19 : Observation microscopique de *M. furfur* à partir de culture (Jagielski et Bielecki, 2013)

II.2. Autres espèces de *Malassezia*

II.2.1. *M. pachydermatis*

Cette espèce est majoritairement retrouvée comme commensale sur la peau des animaux. Elle est plus rarement retrouvée sur la peau de l'Homme (Guillot et Bond, 1999). Chez ce dernier, elle colonise principalement les propriétaires d'animaux de compagnie, ce qui suggère une transmission zoonotique (Guillot et Bond, 1999).

Cliniquement, elle provoque des épidémies septiques, en particulier chez les nouveau-nés recevant une supplémentation intraveineuse en lipides.

Chez les animaux, *M. pachydermatis* est bien connu en tant que pathogène opportuniste de nombreux animaux à sang chaud, vivant sur la surface cutanée et le canal auriculaire des chats et chiens (Guillot et Bond 1999 ; Chen and Hill 2005). La dermatite séborrhéique et l'otite associées à cette levure lipophile sont couramment reconnues, notamment chez le chien.

Sa caractéristique principale est qu'elle est la seule espèce dans le genre qui ne nécessite pas de supplémentation lipidique pour son développement.

II.2.2. *M. sympodialis*

Il s'agit d'une espèce dépendante des lipides, isolée sur la peau humaine, mais aussi plus récemment sur la peau des animaux.

Cette espèce apparaît très fréquemment sur la peau saine (Nakabayashi et al, 2000 ; Gupta et al, 2001 ; Rendic et al, 2003 ; Tarazooie et al, 2004 ; Sandstrom et al, 2005), en particulier sur le tronc (Gupta et al, 2004 ; Sandström et al, 2005 ; Crespo Erchiga et al, 2000 ; Nakabayashi et al, 2000).

En 2014, Prohic et collaborateurs ont aussi observé que *M. sympodialis* est l'espèce la plus

fréquente sur la peau saine du tronc, isolée dans 30% des cas (Prohic et al, 2014).

Elle est aussi considérée comme étant associée à la dermatite atopique. En effet plusieurs études ont montré que près de la moitié des patients atteints de dermatite atopique sont sensibilisés à *M. sympodialis* (Gupta et al, 2001 ; Sandstrom et al, 2005), comme en témoignent les IgE spécifiques des allergènes et la réactivité des lymphocytes T à la levure (Casagrande et al, 2006 ; Scheynius et al, 2002).

II.2.3. *M. globosa*

M. globosa se retrouve principalement chez l'Homme, mais il est également connu chez le chat (Bond et al, 1997).

Certaines études suggèrent que *M. globosa* est une espèce peu commune trouvée en moyenne chez 20% des personnes en bonne santé (Gupta et al, 2004 ; Kaur et al, 2013 ; Prohic et al, 2014). Ces résultats restent toutefois minoritaires.

En effet, dans la majorité des études réalisées, *M. globosa* a été signalée comme l'espèce la plus fréquemment isolée chez des individus sains (Aspiroz et al, 1999 ; Nakabayashi et al, 2000 ; Rendic et al, 2003 ; Tarazooie et al, 2004 ; Salah et al, 2005 ; Zomorodian et al, 2008 ; Tajima et al, 2008).

De nombreuses études convergent également sur le fait que *M. globosa*, membre de la flore commensale, soit l'agent principal du pityriasis versicolor (Nakabayashi et al, 2000 ; Aspiroz et al, 2002 ; Hernandez et al, 2003 ; Tarazooie et al, 2004 ; Rincon et al, 2005 ; Salah et al, 2005 ; Gaitanis et al, 2006 ; Prohic et Ozegovic 2007 ; Zomorodian et al, 2008) et du psoriasis (Gupta et al, 2001 ; Prohic, 2003).

Dawson et collaborateurs ont montré en 2007 que *M. globosa* et *M. restricta* prédominent sur le cuir chevelu. Ils ont observé que la lipase de *M. globosa* était exprimée sur le cuir chevelu humain et ont suggéré que *M. globosa* était l'organisme le plus susceptible d'être à l'origine des pellicules, notamment, en raison de cette forte activité lipasique (Dawson 2007).

Sugita et ses collaborateurs ont détecté *M. globosa* et *M. restricta* chez plus de 90% des patients atteints de dermatite atopique, ce qui suggère que ces deux espèces jouent un rôle important dans cette pathologie (Sugita et al, 2001).

II.2.4. *M. restricta*

Cette espèce n'est pas connue chez les animaux.

Chez l'Homme, *M. restricta* (ainsi que d'autres espèces), a été associé à des dermites pelliculaire et

séborrhéique respectivement du cuir chevelu et du visage (Bond et al, 1997). L'espèce est isolée presque exclusivement de la tête, y compris le cuir chevelu, le cou et le visage (Aspiroz et al, 1999). *M. restricta* ne possède pas d'activité catalase, ni de β -glucosidase et est fortement dépendante des lipides (Gueho et al, 1996).

II.2.5. *M. dermatis*

M. dermatis a été isolée, par Sugita et collaborateurs en 2002, sur des prélèvements de peau de patients atteints de dermatite atopique au Japon (Sugita et al, 2012). Elle a plus récemment été isolée de patients chinois et coréens (Kim et al, 2016). Son implication dans d'autres maladies de la peau ainsi que sa répartition géographique hors Asie ne sont pas documentées à l'heure actuelle.

II.2.6. *M. obtusa*

M. obtusa ressemble morphologiquement à *M. furfur* mais diffère physiologiquement car elle ne se développe pas à 37 ° C. C'est une espèce rare qui n'avait été isolée que dans des échantillons de la peau humaine saine jusque dans les années 90. Plus récemment, elle a également été isolée dans des prélèvements cutanés de chèvres, chevaux et chiens (Crespo et al, 2002 ; Shokri et Khosravi, 2016).

II.2.7. *M. equina*

Nell et collaborateurs ont signalé la présence d'une nouvelle espèce de *Malassezia* dans des échantillons de peau équine saine, qu'ils ont provisoirement nommée *M. equina* (Nell et al, 2002). Les blastospores de *M. equina* apparaissent principalement ovoïdes (Figure 20) (Cabanes et al, 2007).

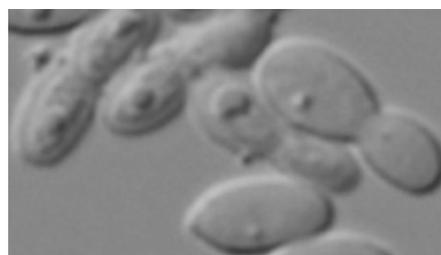


Figure 20: Blastospores de *Malassezia equina* (Cabanes et al, 2007)

II.2.8. *M. caprae*

M. caprae a été isolée principalement de prélèvements cutanés sains de chèvres (Cabanes et al, 2007). Les blastospores de *M. caprae* sont ellipsoïdales à subglobuleuses (Figure 21).

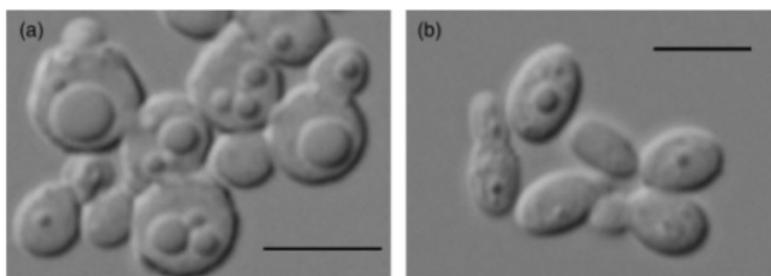


Figure 21: Blastospores de *M. caprae* (Cabanes et al, 2007)

II.2.9. *M. nana*

Hirai et al, en 2004, ont isolé une nouvelle espèce provenant de l'oreille des animaux et ont proposé le nom *M. nana* (Hirai et al, 2004).

M. nana, *M. equina* ou *M. caprae* sont les principales espèces composant le mycobiote lipophile sur la peau des chevaux et de divers ruminants (Hirai et al, 2004 ; Aldrovandi et al, 2016).

II.2.10. *M. japonica*

M. japonica, a été isolée pour la première fois de la surface de la peau d'un sujet japonais sain (Sugita et al, 2003).

M. japonica fait partie de la microflore cutanée chez des patients atteints de dermatite atopique et chez des sujets sains (Sugita et al, 2003).

II.2.11. *M. slooffiae*

M. slooffiae est régulièrement isolée de la surface cutanée humaine et se trouve principalement associée avec *M. sympodialis* ou *M. globosa* (Gueho et al, 1996). Il peut s'agir d'un pathogène humain mineur et semble mieux se développer chez les animaux, en particulier sur les porcs (Guillot et Bond, 1999).

II.2.12. *M. yamatoensis*

M. yamatoensis a été décrite chez un patient japonais atteint de dermatite séborrhéique (Sugita et al, 2004). L'espèce est physiologiquement proche de *M. furfur* et *M. dermatis*.

Batra et al, en 2005 ont analysé 268 échantillons de 89 sujets (62 échantillons de 31 patients souffrant de dermatite séborrhéique, 140 échantillons de 36 patients atteints de dermatite atopique, 66 échantillons de 22 sujets sains). *M. yamatoensis* a été détectée chez seulement 3 patients atteints de dermatite séborrhéique (9,7%), 5 patients atteints de dermatite atopique (13,9%) et 1 sujet sain (4,6%) (Batra et al, 2005). Comme *M. yamatoensis* est un membre mineur de la microflore de la peau humaine, il est supposé que ce microorganisme ne joue pas un rôle majeur dans les maladies de la peau.

II.3. Distribution des espèces de *Malassezia* sur les différents sites corporels

Gupta et collaborateurs, en 2001, ont noté que la distribution des espèces de *Malassezia* était influencée par les différences de concentrations lipidiques entre des sites corporels (Gupta et al, 2001).

Dans beaucoup d'études, dont celle de Jang et collaborateurs en 2009 et celle de Prohic et collaborateurs en 2014, les densités de population de *Malassezia* les plus élevées ont été observées au niveau de la poitrine, du haut du dos, du front (avec le cuir chevelu) et la joue. Ces zones du corps correspondent en effet globalement aux sites riches en glandes sébacées. (Tableau 6). (Jang et al, 2009 ; Prohic et al, 2014).

Tableau 6 : Identification des espèces de *Malassezia* selon les sites corporels (Jang et al, 2009).

Identified <i>Malassezia</i>	Body site						Total (%)
	Scalp	Forehead	Cheek	Chest	Upper arm	Thigh	
<i>M. restricta</i>	100 (56.8)	68 (39.8)	40 (24.0)	8 (4.6)	4 (2.5)	1 (0.6)	221 (22.0)
<i>M. globosa</i>	39 (22.2)	44 (25.7)	39 (23.4)	64 (36.8)	20 (12.3)	12 (7.7)	218 (21.7)
<i>M. sympodialis</i>	10 (5.7)	17 (9.9)	20 (12.0)	40 (23.0)	22 (13.6)	9 (5.8)	118 (11.7)
<i>M. furfur</i>	4 (2.3)	8 (4.7)	8 (4.8)	15 (8.6)	5 (3.1)	5 (3.2)	45 (4.5)
<i>M. dermatis</i>	5 (2.8)	1 (0.6)	4 (2.4)	8 (4.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	19 (1.9)
<i>M. slooffiae</i>	2 (1.1)	3 (1.8)	5 (3.0)	7 (4.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	18 (1.8)
<i>M. obtusa</i>	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.9)	6 (0.6)
No growth	16 (9.1)	30 (17.5)	50 (29.9)	30 (17.2)	109 (67.3)	126 (80.8)	361 (35.9)
Total	176 (100)	171 (100)	167 (100)	174 (100)	162 (100)	156 (100)	1,006 (100)

M.: *Malassezia*

Ainsi d'après les travaux de Jang et collaborateurs (2009), les principales espèces isolées sont :

- Cuir chevelu : *M. restricta* 56,8% et *M. globosa* 22,2% ;
- Front : *M. restricta*, environ 39,8% et *M. globosa*, 25,7% ;
- Joue : *M. restricta*, 24,0% et *M. globosa*, 23,4% ;
- Poitrine : *M. globosa*, 36,8% et *M. sympodialis*, 23,0% ;
- Bras supérieur : *M. sympodialis*, 13,6% et *M. globosa*, 12,3% ;
- Cuisse : *M. globosa*, 7,7%.

La distribution de *Malassezia* sp varie également avec l'âge du sujet (Tableau 7).

Il a été rapporté que le taux de colonisation de la peau néonatale par des levures du genre *Malassezia* était de 68,7% (Shattuck et al, 1996). Par analyse moléculaire, des chercheurs japonais ont mis en évidence l'ADN de *Malassezia* dans 89% et 100% des échantillons testés de nouveau-nés, respectivement aux jours J0 et J1 après la naissance (Nagata et al, 2012). Du fait d'un contact plus prolongé avec de multiples personnes, dont le personnel soignant, il a été montré que le taux de colonisation de *Malassezia* chez le nouveau-né est corrélé avec la durée de séjour dans le service de néo-natalité (Ashbee et Evans, 2002).

Selon Ro et Dawson (2005), l'activité des glandes sébacées chez le nouveau-né permet cette colonisation précoce. La population de *Malassezia* chute ensuite considérablement, pour réapparaître seulement à la puberté (Ro et Dawson, 2005). En effet, on note une accentuation du taux de colonisation par *Malassezia* vers l'âge de 20 ans, en lien avec la puberté et la sécrétion séborrhéique plus importante.

Selon les travaux de Jang et collaborateurs, *M. globosa* est l'espèce prédominante dans les tranches d'âges de 0 à 10 ans (32,8%), 11-20 ans (28,9%), 21-30 ans (32,3%). Dans la tranche d'âges de 31 à 40 ans, *M. sympodialis* est l'espèce la plus commune (24,6%). Dans le groupe d'âges de 51 à 60 ans, *M. restricta* et *M. globosa* sont retrouvés à un taux similaire (24,2%). *M. restricta* a été identifiée comme espèce prédominante aux intervalles d'âges de 41 à 50 ans (27,9%), de 61 à 70 ans (31,5%) et de 71 à 80 ans (24,0%) (Jang et al, 2009).

Une proportion plus élevée de *M. restricta* est décrite dans les groupes plus âgés (Lee et al, 2011), et une proportion plus élevée de *M. globosa* dans les groupes d'âge plus jeunes (Lee et al, 2011).

Tableau 7 : Identification des espèces de *Malassezia* selon les groupes d'âge (Jang et al, 2009)

Identified <i>Malassezia</i>	Age								Total (%)
	< 10 (%)	11~20 (%)	21~30 (%)	31~40 (%)	41~50 (%)	51~60 (%)	61~70 (%)	71~80 (%)	
<i>M. restricta</i>	1 (0.8)	30 (23.4)	25 (20.2)	29 (23.0)	36 (27.9)	31 (24.2)	39 (31.5)	30 (24.0)	221 (22.0)
<i>M. globosa</i>	40 (32.8)	37 (28.9)	40 (32.3)	24 (19.0)	17 (13.2)	31 (24.2)	14 (11.3)	15 (12.0)	218 (21.7)
<i>M. sympodialis</i>	7 (5.7)	12 (9.4)	19 (15.3)	31 (24.6)	15 (11.6)	3 (2.3)	14 (11.3)	17 (13.6)	118 (11.7)
<i>M. furfur</i>	17 (13.9)	4 (3.1)	3 (2.4)	4 (3.2)	5 (3.9)	0 (0.0)	3 (2.4)	9 (7.2)	45 (4.5)
<i>M. dermatis</i>	0 (0.0)	1 (0.8)	5 (4.0)	6 (4.8)	4 (3.1)	2 (1.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	19 (1.9)
<i>M. slooffiae</i>	3 (2.5)	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	4 (3.1)	1 (0.8)	7 (5.6)	18 (1.8)
<i>M. obtusa</i>	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.8)	6 (0.6)
No growth	54 (44.3)	41 (32.0)	31 (25.0)	31 (24.6)	51 (39.5)	57 (44.5)	50 (40.3)	46 (36.8)	361 (35.9)
Total	122 (100)	128 (100)	124 (100)	126 (100)	129 (100)	128 (100)	124 (100)	125 (100)	1,006 (100)

II.4. Activité pilosébacée et *Malassezia*

L'augmentation de la fréquence de cohabitation des espèces au cours de l'enfance est en partie attribuée aux pics de sécrétion d'androgènes observés pendant l'adolescence, et donc à l'augmentation de la sécrétion sébacée (Faergemann et Fredriksson, 1979). Bergbrant et Faergemann ont étudié la composition des lipides de la peau et le nombre de levures cutanées de sujets âgés de 29 à 81 ans. Ils ont mis en avant le fait que l'augmentation de l'âge induit une diminution de la quantité de lipides et donc entraîne une diminution de la quantité de levures (Bergbrant et Faergemann, 1989).

Les levures *Malassezia* se trouvent dans la couche cornée et dans les follicules pileux, où les acides gras libres et les triglycérides du sébum fournissent la source de lipides essentiels pour leur croissance. Plusieurs études ont d'ailleurs démontré que la répartition des espèces de *Malassezia* est corrélée à la densité et à l'activité des glandes pilo-sébacées dans ces zones corporelles, ainsi qu'à la teneur en lipides et aux différents composants lipidiques de chaque zone corporelle (Lee et al, 2006).

Sugita et collaborateurs ont analysé le microbiote cutané *Malassezia* de 770 Japonais en bonne santé et ont montré que le nombre de *Malassezia* est différent entre les sexes (Figure 22) (Sugita et al, 2010).

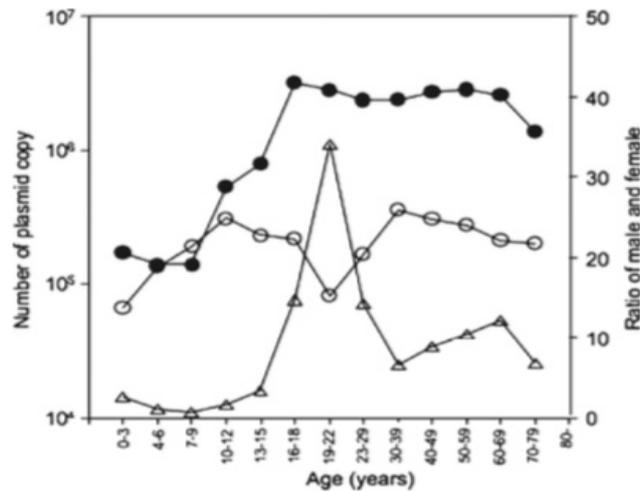


Figure 22: Variations des quantités d'ADN de *Malassezia* sp en fonction de l'âge chez les hommes et femmes (Sugita et al, 2010)

• hommes ; o femmes; Δ rapport entre la quantité d'ADN de *Malassezia* chez les hommes et les femmes

En effet, quelque soit l'âge, les sécrétions sébacées sont plus élevées chez les hommes que chez les femmes, expliquant ainsi une colonisation plus importante par *Malassezia* chez l'homme.

L'étude japonaise de Sugita et collaborateurs suggère une colonisation cutanée par *Malassezia* qui serait plus faible sur la tranche d'âge 19-29 ans, chez les femmes. Cette particularité pourrait être en lien avec les habitudes d'usage des cosmétiques. En effet, au Japon, les règlements scolaires interdisent généralement l'utilisation du maquillage jusqu'à la fin de l'école secondaire (c'est-à-dire jusqu'à l'âge de 18 ans). Les jeunes femmes commencent donc à se maquiller vers l'âge de 19 ans (pour preuve, le taux d'utilisation des cosmétiques était de 18,8% pour les femmes de 16 à 18 ans et de 94,7% pour celles de 19 à 22 ans). Il apparaît que presque toutes les femmes de moins de 49 ans utilisaient des produits cosmétiques (96-100%).

Les cosmétiques contiennent normalement des conservateurs chimiques, tels qu'un paraben, composé qui inhibe la croissance de *Malassezia in vitro* (Sugita et al, 2010) et, par conséquent, peut affecter la croissance de *Malassezia* au niveau cutané.

Dans cette étude, parmi les femmes de 50 ans et plus, à âge identique, celles qui n'avaient pas de maquillage présentaient environ 4 fois plus de levures *Malassezia* dans leur microbiote cutané que celles maquillées (Sugita et al, 2010).

III. Pathologies associées à *Malassezia*

Les levures du genre *Malassezia* sont impliquées dans les maladies de la peau humaine telles que des dermatoses sans inflammation mais avec une charge fongique lourde, comme le pityriasis versicolor. Elles sont également associées à d'autres troubles de la peau avec une inflammation caractéristique, comme la dermite séborrhéique, la dermatite atopique ou encore la folliculite (Crespo Erchiga et al, 2010).

III.1. Dermite séborrhéique

III.1.1. Aspect clinique de la dermite séborrhéique

La dermite séborrhéique est un trouble chronique, récidivant et inflammatoire de la peau. Elle est caractérisée par des plaques érythémateuses surmontées de squames grasses et jaunâtres. Elle présente une prédilection pour les régions riches en glandes sébacées comme : le cuir chevelu qui se caractérise par un état desquamatif diffus, les sillons nasogéniens, les ailes du nez, les sourcils, les paupières, la région rétroauriculaire et le conduit auditif externe.

Les lésions peuvent également s'étendre au tronc, plus précisément au niveau du sillon inter-mammaire chez les femmes, et s'accompagner de démangeaisons et d'inconforts légers. (Figure 23) (miconsultamedica.net).



Figure 23 : Différents aspects de la dermite séborrhéique (miconsultamedica.net)

III.1.2. Épidémiologie de la dermatite séborrhéique

La dermatite séborrhéique est une dermatose chronique dont la prévalence est estimée à 3% de la population générale (Mastrolonardo et al, 2003).

III.1.3. Implication de *Malassezia* dans la dermatite séborrhéique

Par PCR en temps réel, Tajima et collaborateurs ont montré que la population de *Malassezia* sp était augmentée d'un facteur 3 sur la peau de patients atteints de dermatite séborrhéique comparativement à la peau de patients sains (Tajima et al, 2008).

L'hypothèse actuelle soutient que la dermatite séborrhéique serait non seulement causée par une croissance exagérée de *Malassezia*, mais aussi par une réponse anormale de l'hôte à ces champignons. Il a été suggéré que certains hôtes présentent une prédisposition à cette dermatose, impliquant probablement un trouble immunitaire (Gupta et al, 2004 ; Faergemann et al, 2000).

Dans la dermatite séborrhéique, le mécanisme pathogénique exact est finalement peu clair, mais plusieurs facteurs permettent d'affirmer que les levures lipophiles de *Malassezia* sp jouent un rôle prépondérant.

En effet, il a été démontré que :

- la proportion de *Malassezia* est plus importante chez les personnes atteintes de dermatite séborrhéique par rapport à des personnes à la peau saine (Nakabayashi et al, 2000 ; Tajima et al, 2008) ;
- les traitements antifongiques diminuent efficacement les symptômes (Pierard Franchimont et al, 2002).

III.2. Pityriasis versicolor

III.2.1. Clinique du pityriasis versicolor

Cette mycose s'exprime cliniquement par des taches arrondies, au bord net, de quelques millimètres de diamètre et grandissant de façon centrifuge (Figure 24). Ces taches sont finement squameuses au grattage, parfois prurigineuses et peuvent confluer les unes vers les autres.



Figure 24: Taches arrondies du pityriasis versicolor (santescience.fr)

Il existe deux aspects de cette mycose (Crespo Erchiga et al, 2010) :

- la forme pigmentée avec apparition de taches allant du chamois au brun sur une peau non exposée au soleil (macules hyperchromiques) ;
- la forme dépigmentée avec des taches blanches sur une peau déjà hâlée (macules hypochromiques).

III.2.2. Epidémiologie du pityriasis versicolor

Cette pathologie est particulièrement fréquente en zones chaudes et humides. Par exemple, en zone tropicale, la prévalence varie de 12 à 40% (El-Hefnawi et al, 1971) ; dans les pays scandinaves, elle se situe à 1% (Hald et al, 2015).

Le déséquilibre dans la microflore cutanée commensale est à l'origine de l'infection. Ce déséquilibre se caractérise notamment par une prolifération anormale de levures, favorisée par différentes situations :

- physiologiques : peaux claires, grasses ou séborrhéiques, hyperhidrose et transpiration, malnutrition ;
- climatiques : chaleur, humidité, exposition fréquente au soleil, ... ;
- vestimentaires : port de vêtements occlusifs de nature synthétique ;
- iatrogènes : corticothérapie, contraceptifs oraux, immunodépresseurs, cosmétiques gras, huiles corporelles, crèmes hydratantes ;
- individuels : hypercorticisme (maladie de Cushing), grossesse, déficit de l'immunité cellulaire..

III.2.3. Implication de *Malassezia* dans le pityriasis versicolor

Dès 1975, l'étude de Mc Ginley montre que le taux d'isolement des *Malassezia* était de 100% à

partir des lésions du pityriasis versicolor alors que le taux d'isolement chez les personnes saines était inférieur à 10% (Mc Ginley et al, 1975). La PCR sur l'ADN fongique a révélé que l'espèce la plus fréquemment isolée dans le pityriasis versicolor était *M. globosa* (Morishita et al, 2006).

III.3. La dermatite atopique

III.3.1. Aspect clinique de la dermatite atopique

La dermatite atopique est un trouble inflammatoire de la peau fréquemment associé à d'autres troubles atopiques, tels que la rhinite allergique et l'asthme.

Les caractéristiques de la dermatite atopique sont une forme chronique et récurrente d'eczéma avec des démangeaisons sévères, un dysfonctionnement de la barrière cutanée se caractérisant par une peau sèche (Figure 25) et une sensibilisation à des allergènes environnementaux tels que les acariens, les microbes, le pollen...



Figure 25 : Aspect inflammatoire de la peau atteinte de dermatite atopique

III.3.2. Implication de *Malassezia* dans la dermatite atopique

Des approches moléculaires par PCR ont été utilisées pour analyser le microbiote cutané de *Malassezia* chez des patients atteints de dermatite atopique. Plusieurs de ces études ont révélé que l'ADN de *Malassezia* était présent dans environ 90% des échantillons d'éruptions cutanées issus de tissus atteints de dermatite atopique (Sugita et al, 2001 ; Amaya et al, 2007 ; Kaga et al, 2011).

L'analyse quantitative du microbiote de *Malassezia* a montré que chez les patients atteints de dermatite atopique sévère, la colonisation par *Malassezia* était augmentée d'un facteur d'environ 2 à 5 fois par rapport à celle observée chez des individus en bonne santé (Kaga et al, 2011). Ces organismes joueraient donc un rôle important dans l'exacerbation des symptômes de la dermatite.

Concernant les espèces : *M. globosa* et *M. restricta* ont été détectées dans environ 90% des

échantillons de patients atteints de dermatite atopique et *M. furfur* et *M. sympodialis* ont été détectées chez environ 40% des sujets (Sugita et al, 2001).

La dermatite atopique est une maladie multifactorielle dans laquelle les facteurs héréditaires et environnementaux jouent un rôle important. Le traitement par des agents antifongiques chez les patients affectés principalement au niveau des régions de la tête et du cou a diminué la colonisation par *Malassezia* et la sévérité des lésions, ce qui suggère que les espèces de *Malassezia* jouent un certain rôle dans la dermatite atopique (Botterel et al, 2001). Par conséquent, les espèces de *Malassezia* chez les patients atteints de dermatite atopique ne sont pas retrouvés uniquement en tant qu'organismes commensaux, mais aussi en tant que facteur exacerbateur.

III.4. Folliculite à *Malassezia*

III.4.1. Aspect clinique de la folliculite à *Malassezia*

La folliculite à *Malassezia* est une infection des follicules pileux. Elle présente de façon caractéristique des papules et des pustules érythémateuses, asymptomatiques ou plus fréquemment, prurigineuses (Harada et al, 2015) (Figure 26).

La folliculite à *Malassezia* apparaît principalement sur le tronc supérieur, c'est-à-dire sur les épaules, sur le dos et au niveau de la poitrine.

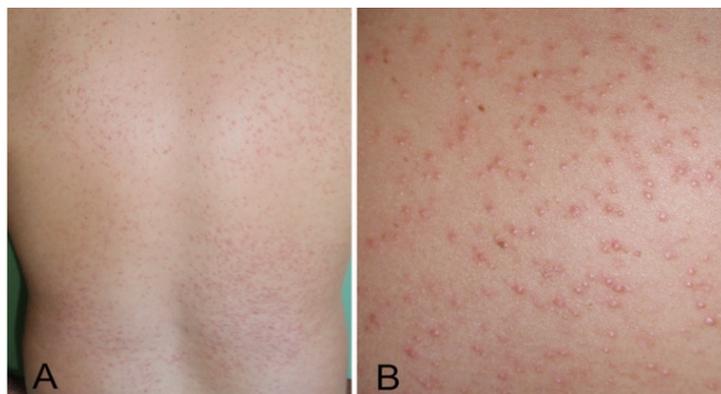


Figure 26 : Folliculite à *Malassezia* chez un homme de 34 ans (Gaitanis et al, 2012). L'état s'est développé après avoir travaillé dans un environnement chaud et humide pendant quelques jours. A : Dos du patient ; B : Vue rapprochée des lésions

III.4.2. Epidémiologie de la folliculite à *Malassezia*

L'occlusion des follicules est un facteur prédisposant commun (Baillon, 1989), en particulier chez les personnes sensibles (Goodfield et Saihan, 1987). Cette affection peut également être associée à une immunodépression (VIH, diabète sucré, utilisation de corticostéroïdes ou immunodépresseurs...) (Alves et al, 2000 ; Morrisson et Weisdorf, 2000 ; Rhie et al, 2000). Elle est aussi plus fréquente dans les environnements chauds et humides (Jacinto-Jamora et al, 1991).

Les coupes histopathologiques de patients atteints de folliculite révèlent des follicules pileux dilatés et partiellement détruits, qui contiennent du matériel kératinique, des débris et parfois un infiltrat de cellules inflammatoires (Gaitanis et al, 2012). La présence de levures *Malassezia* a été mise en évidence sur des coupes colorées à l'acide Schiff (PAS) (Potter et al, 1973).

III.4.3. Rôle de *Malassezia* dans la folliculite

La pathogenèse de la folliculite à *Malassezia* n'est pas complètement comprise, mais il est suggéré que la flore cutanée soit à l'origine de l'infection du follicule pileux conduisant au développement d'une folliculite (Akaza et al, 2009). Les espèces les plus communes identifiées sont *M. restricta*, *M. globosa* et *M. sympodialis*, soit seules, soit en association (Akaza et al, 2009). Jang et collaborateurs ont également constaté que *M. restricta* et *M. globosa* sont les espèces causales les plus courantes pour la folliculite *Malassezia* du visage et du tronc, respectivement (Jang et al, 2003).

III.5. Autres maladies associées à *Malassezia*

La septicémie à *Malassezia*, infection systémique, associée à la présence d'un cathéter a été rapportée dès 2002 chez des nourrissons de faible poids à la naissance qui ont été traités par nutrition parentérale (Ashbee et Evans, 2002). Les principaux ingrédients de ce système de nutrition (acides linoléique, oléique et palmitique) sont, en effet, des éléments nutritifs pour les espèces de *Malassezia* (Gaitanis et al, 2012).

Récemment, Kaneko et collaborateurs ont mis en avant des différences dans les séquences d'ADN entre les souches de *Malassezia* associées aux cathéters et d'autres souches. Ceci suggère que seules des souches de *Malassezia* spécifiques peuvent participer à l'initiation de la septicémie (Kaneko et al, 2012). D'après les connaissances actuelles, les espèces *M. furfur* et *M. pachydermatis*, sont les seules impliquées dans cette infection systémique (Tragiannidis et al, 2010).

Cependant, comme le suggère Takamasa en 2012, la plupart des cas rapportés ont été publiés avant l'adoption des nouvelles taxonomies, il est donc possible que d'autres espèces non reconnues à l'époque soient également impliquées (Takamasa et al, 2012).

Alors que le rôle pathogène de *Malassezia* dans la dermatite atopique et la dermatite séborrhéique est bien établi, la relation entre ces levures et le psoriasis reste incertaine. Amaya et collaborateurs ont analysé par PCR le microbiote de *Malassezia* chez les patients atteints de psoriasis et ont constaté que *M. globosa*, *M. restricta* et *M. sympodialis* étaient fréquemment détectées sur la peau lésionnelle et non lésionnelle (Amaya et al, 2007). Takahata a révélé que *M. restricta* était l'espèce dominante dans les lésions psoriasiques (Takahata et al, 2007).

L'otite externe est une maladie inflammatoire du canal auditif (bactérienne ou fongique selon l'étiologie). Shiota et collaborateurs ont isolé *M. slooffiae* à partir de squames de patients souffrant d'otite externe et ont démontré que les lésions dues à cette affection pouvaient être guéries par des antifongiques (Shiota et al, 2009).

L'otite externe est souvent associée à une dermatite séborrhéique, et le rapport de Tajima suggère que la pathogenèse de la dermatite séborrhéique est également liée à celle de l'otite externe. Les analyses moléculaires de squames chez les patients japonais, ont révélé que *M. obtusa* et *M. slooffiae* étaient les seules espèces de *Malassezia* présentes (Tajima, 2005).

La papillomatose confluyente et réticulée est une maladie de peau relativement rare qui affecte le tronc supérieur et se manifeste par des réseaux linéaires marrons de lésions écailleuses.

Bien que certains rapports aient attesté de la présence de *Malassezia* dans les biopsies cutanées (Tamraz et al, 2013), son implication en tant qu'agent causal de la papillomatose confluyente et réticulée n'est pas prouvée. De plus, le point clé du traitement de la papillomatose confluyente et réticulée est une application systémique de la minocycline, un agent antibactérien, ce qui indique que *Malassezia* ne joue sûrement pas un rôle majeur dans la pathogenèse de la maladie (Harada et al, 2015).

En ce qui concerne les onychomycoses, des cas à *Malassezia* ont été signalés (Zawar et Chuh, 2009 ; Zhao et al, 2010). Chowdhary et collaborateurs ont montré, par des analyses histopathologiques, la colonisation des ongles par les champignons *Malassezia* (Chowdhary et al, 2005). Cependant, le fait que *Malassezia* manque d'enzymes pour l'activité kératolytique, et que l'ongle ne contienne pas

les niveaux requis de lipides pour nourrir les populations de *Malassezia* impose une réserve sur le rôle de ce champignon dans l'onychomycose.

Selon Ljubojevic et collaborateurs, dans leur rapport de 2002, l'influence de *Malassezia* sur plusieurs maladies cutanées inflammatoires a permis de séparer ces pathologies en deux groupes. Le premier groupe comprend le pityriasis versicolor et la folliculite à *Malassezia* où la croissance de *Malassezia* déclenche directement le développement des lésions cutanées. Le deuxième groupe comprend la dermatite atopique, la dermatite séborrhéique et le psoriasis, où la croissance de *Malassezia* aggrave des lésions cutanées déjà existantes (Ljubojevic et al, 2002 ; Terui et al, 1999).

Ces pathologies sont résumées dans le tableau 1 de l'annexe 1.

PARTIE 3 : Le cheveu et son environnement

I. Le cuir chevelu

« Cuir chevelu » est le nom donné à la peau qui recouvre le crâne sur laquelle poussent les cheveux. Sa surface varie de 600 à 800 cm² avec une épaisseur de 6 mm environ. Le cuir chevelu comprend entre 100 000 et 200 000 cheveux selon les individus (Bouhanna et Reygagne, 2003).

Il se distingue de la peau du reste du corps par le fait qu'il contient un nombre très important de follicules pileux (entre 200 à 300 par cm²) et de glandes sébacées (Bouhanna et Reygagne, 2003). Comme sur le reste du corps, il comprend aussi des glandes sudoripares qui sécrètent la sueur et permettent le mécanisme de la transpiration.

Du fait de la forte densité en follicules pileux, le cuir chevelu est richement vascularisé. Il présente aussi de nombreuses terminaisons nerveuses ce qui explique sa forte sensibilité au contact et à l'environnement extérieur.

Le cuir chevelu est constitué de l'ensemble des tissus mous qui recouvrent le crâne. Il se divise en cinq couches tissulaires que sont la peau, le tissu conjonctif, l'aponévrose, l'aréolaire lâche et le péricrâne (Figure 27). Le rôle des cheveux et du cuir chevelu est de protéger la tête, en agissant comme une barrière protectrice physique, immunologique et thermique.

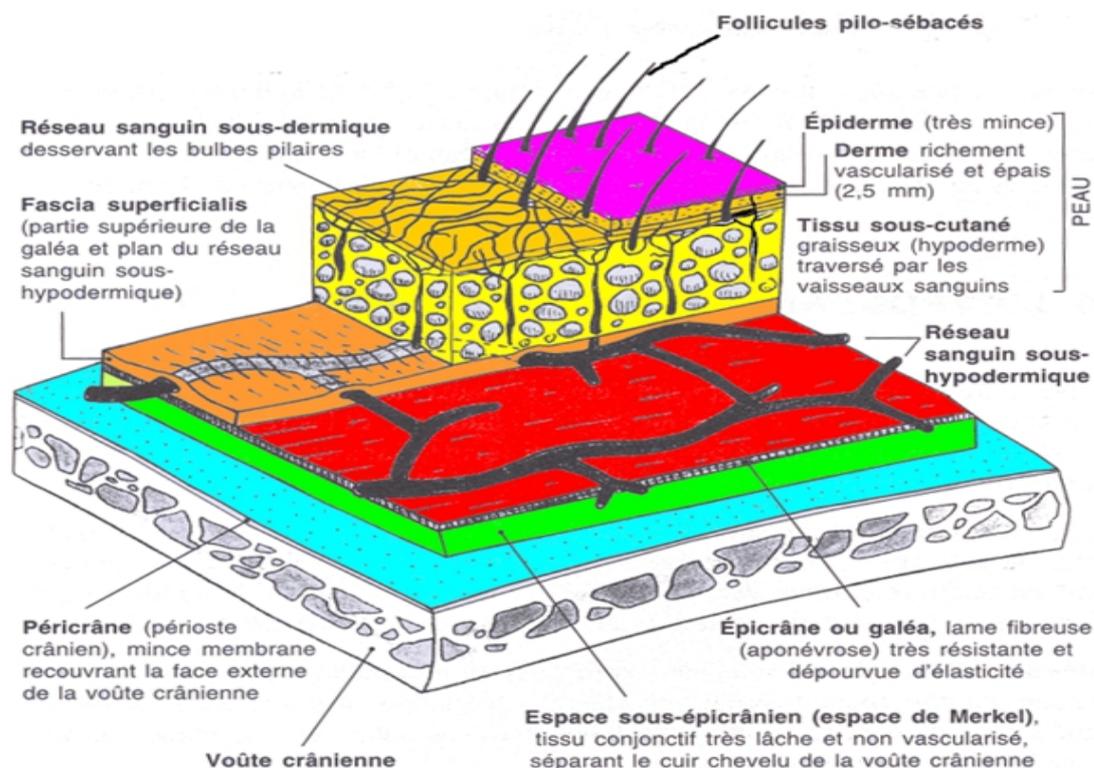


Figure 27 : Les différentes couches du cuir chevelu (Bouhanna et al, 1999)

C'est sur la première couche, à savoir la peau que poussent les cheveux. Elle est elle-même constituée de 3 couches : couche interne ou hypoderme, derme et couche externe dénommée épiderme (Figure 28) (Bouhanna et al, 1999).

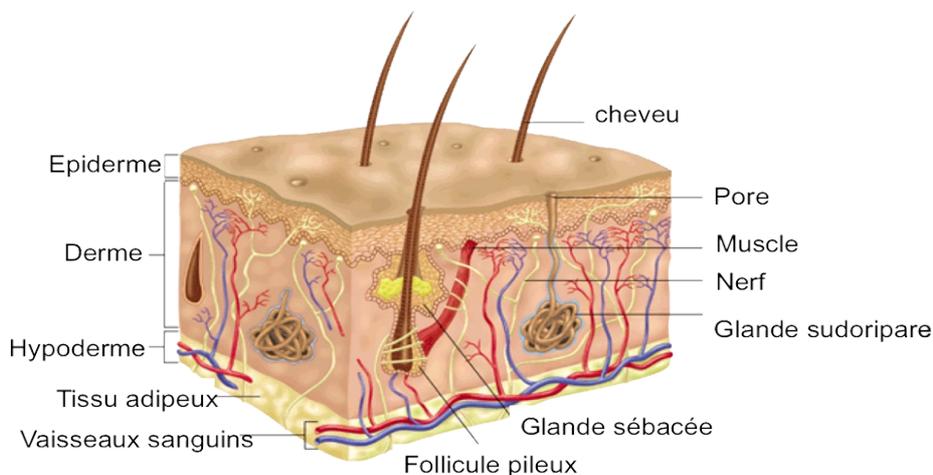


Figure 28 : Composition du cuir chevelu (Bouhanna et al, 1999)

I.1. L'épiderme (Dubois, 2001)

I.1.1. L'épiderme et la kératinisation épidermique ou kératogénèse

La fonction majeure de l'épiderme est la protection de l'organisme contre les agressions de l'environnement extérieur. Très mince, il est constitué de kératinocytes, et est en renouvellement constant : les kératinocytes se divisent, se différencient et migrent en permanence de la profondeur vers la surface de l'épiderme où ils meurent et sont éliminés.

Ce phénomène, appelé kératinisation, est l'ensemble des modifications biochimiques et morphologiques des kératinocytes lors de leur migration dans l'épiderme, de la couche la plus profonde (la couche basale) vers la couche superficielle (la couche cornée).

Comme le montre la figure 29, l'épiderme est lui-même formé de 4 strates cellulaires :

- couche basale (basal layer) ;
- couche épineuse (spinous layer) ;
- couche granuleuse (granulous layer) ;
- couche cornée (stratum corneum).

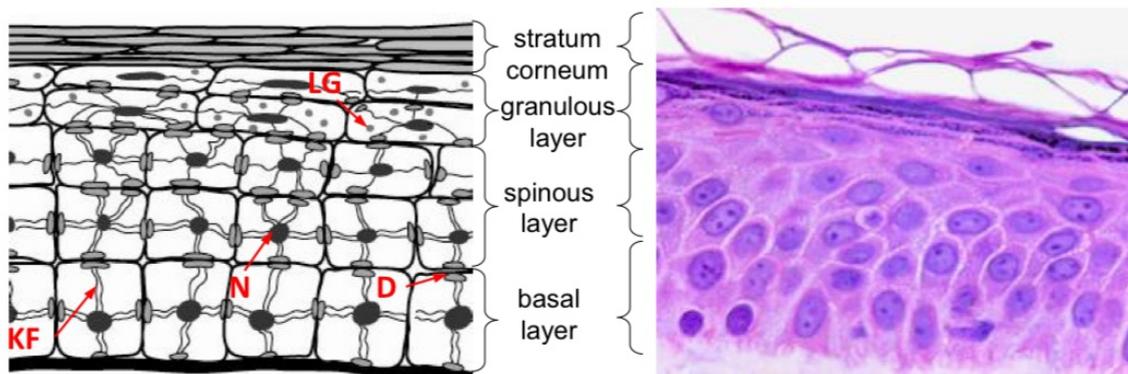


Figure 29 : Différentes couches de l'épiderme (Geerligts et al, 2009) et coupe histologique (Montagna et al, 1992)

N : Noyau; KF : Filaments de kératine ; D : Desmosomes ; LG : Granules lamellaires

I.1.2. La couche cornée et la desquamation

I.1.2.1. La couche cornée

La couche cornée (stratum corneum), est constituée de 15 à 20 couches de cornéocytes, qui sont des cellules complètement kératinisées (remplies de kératine) et anucléées. C'est la cohésion et le caractère hydrophobe de ces couches de cornéocytes incluses dans une structure lipidique, appelé ciment intercornéocytaire, qui leur permettent d'exercer leur fonction de barrière de perméabilité épidermique (EPB : Epidermal permeability barrier). Cette fonction EPB empêche la perte d'eau transcutanée et la pénétration de substances nocives provenant de l'environnement.

Les céramides (50%), le cholestérol (25%) et les acides gras (10-20%) en représentent les principaux éléments, tandis que d'autres lipides présents à des niveaux inférieurs (par exemple le sulfate de cholestérol) jouent également un rôle important. L'intégrité de la couche cornée est assurée grâce à un grand nombre de protéines intercellulaires spécialisées appelées cornéodesmosomes qui unissent les cornéocytes voisins ensemble à la fois dans le plan de la couche cornée et entre les couches cornées adjacentes.

Les différences dans la composition précise des lipides intercellulaires, la taille et la forme des cornéocytes, le nombre de cornéodesmosomes et l'épaisseur du stratum corneum expliquent les variations de perméabilité et de cohésion de la peau observées entre différents sites corporels.

I.1.2.2. La desquamation

La desquamation, consiste en un détachement d'une ou plusieurs couches de cornéocytes, qu'on

appelle couramment des squames. Par ce phénomène naturel, un adulte perd environ 10 grammes de peau morte par jour (Downing et Strauss, 1982). Schématiquement, à chaque fois qu'une cellule de la couche cornée est éliminée à la surface de l'épiderme, une cellule de la couche basale se divise en profondeur afin que le cornéocyte éliminé soit remplacé. Dans une peau saine, le processus de desquamation est donc contrôlé pour maintenir l'intégrité des tissus et l'épaisseur du stratum corneum.

Les cornéodesmosomes sont la principale force de cohésion qui doit être dégradée pour faciliter la desquamation. Une hydrolyse cornéodesmosomale incorrecte est une caractéristique de nombreuses pathologies cutanées, y compris les pellicules (Warner et al, 2001 ; Simon et al, 2001, 2008).

I.1.2.3. Fonctions du stratum corneum (SC)

Le stratum corneum joue principalement un rôle protecteur :

- *Protection du milieu intérieur* : la couche cornée constitue une barrière à la diffusion transépidermique de l'eau dans l'atmosphère (dessèchement de la peau). On parle de perspiration ou TEWL (transepidermal water loss ; perte d'eau transépidermique). Ce rôle de protection du milieu intérieur s'exerce aussi pour le CO₂. Les pertes transcutanées de CO₂ sont en partie responsables du pouvoir de neutralisation des alcalins par la peau, et par suite du pH acide de celle-ci.
- *Protection du milieu extérieur* : la kératine, composant majeur, est une des substances les plus résistantes aux agents chimiques externes.
- *Protection contre les UV* : les rayonnements UV sont absorbés en majorité (70%) par le stratum corneum. Cette absorption des UV est liée à la richesse de la kératine en acide urocanique (filtre solaire naturel) et à la présence de mélanine.
- *Protection contre les agents thermiques et le rayonnement infrarouge* : la conductivité thermique du stratum corneum est inférieure à celle du derme et du muscle.
- *Protection contre les agents microbiens* : le stratum corneum est constitué d'une flore résidente (germes saprophytes non pathogènes) empêchant ainsi la croissance de germes pathogènes.

Enfin le stratum corneum joue un rôle important dans la perméabilité de la peau.

I.1.3. Film hydrolipidique de surface

La couche cornée n'est pas en contact direct avec l'air ambiant : c'est le film hydrolipidique de surface qui est présent sur cette couche cornée qui est en contact avec l'air.

Ce film est un ensemble complexe formé par des substances provenant de la sueur, des substances provenant du sébum et les agrégats cellulaires provenant de la desquamation du stratum corneum. Il est normalement, étalé à la surface de la peau de façon relativement continue pour la protéger de l'air ambiant.

Le film hydrolipidique de surface est composé de deux parties :

- une partie hydrosoluble (aqueuse) : constituée de sels minéraux contenus dans la sueur (sodium, lactates, citrates...) et de substances organiques (ex : acides aminés). Ces éléments jouent un rôle dans le maintien du pH du film. C'est le cas en particuliers des citrates, des lactates et des acides aminés qui ont un pouvoir tampon ;
- une partie liposoluble (lipidique) : glycérides et acide gras (60% du film), squalène et cires estérifiées.

Le film hydrolipidique de surface a de multiples rôles (Figure 30), parmi lesquels :

- Protection contre les excès de dessiccation et d'humidification ;
- Protection contre les agressions bactériennes et fongiques.

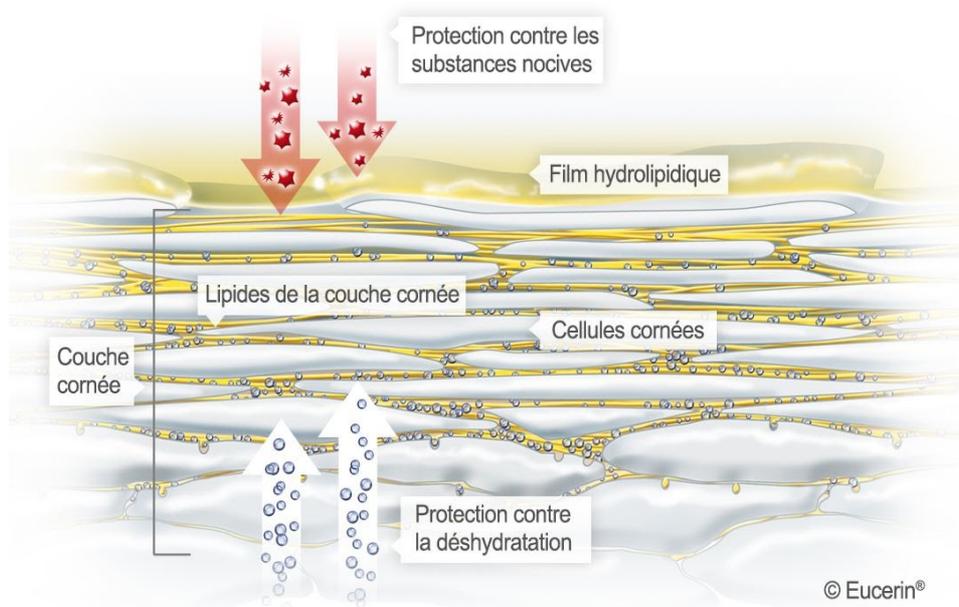


Figure 30: Rôles du film hydrolipidique de surface (Eucerin.fr)

I.2. Le derme

Le derme a une épaisseur approximative de 3 à 5 mm et il assure principalement 2 rôles :

- nourrir la peau grâce aux vaisseaux sanguins qui le parcourent ;
- participer à la constitution de la charpente cutanée grâce aux fibres de collagène et d'élastine qu'il contient.

Les fibres de collagène et d'élastine, dans leur environnement visqueux de glycoprotéines, confèrent à la peau des propriétés viscoélastiques à forte composante élastique. C'est-à-dire qu'elle se déforme instantanément. Cette propriété permet la majorité des mouvements et permet à la peau de revenir à sa forme initiale après un temps relativement court.

II. Le cheveu (Poelman, 1992)

Deux parties peuvent être distinguées dans le cheveu : la racine pileuse, située au niveau du derme dans laquelle le cheveu va pousser grâce à un mécanisme de division cellulaire, puis en surface, la tige pileuse (Figure 31).

II.1. Structure de la tige pileuse (Figure 31) :

La tige est la partie visible du cheveu. De forme cylindrique plus ou moins aplatie, elle est constituée de cellules mortes entièrement kératinisées.

Elle comporte la moelle au centre et autour de cette moelle se trouve le cortex, formé de cellules épithéliales contenant les pigments responsables de la couleur du cheveu. Ce cortex constitue la majeure partie du cheveu. Il est entouré du cuticule qui forme la couche externe. Cette cuticule est composée d'une seule assise de cellules non pigmentées, aplaties et imbriquées les unes dans les autres, à la manière des tuiles d'un toit, et que l'on appelle « écailles ». La cuticule protège le cheveu contre les agressions et lui donne sa brillance, sa souplesse et sa douceur.

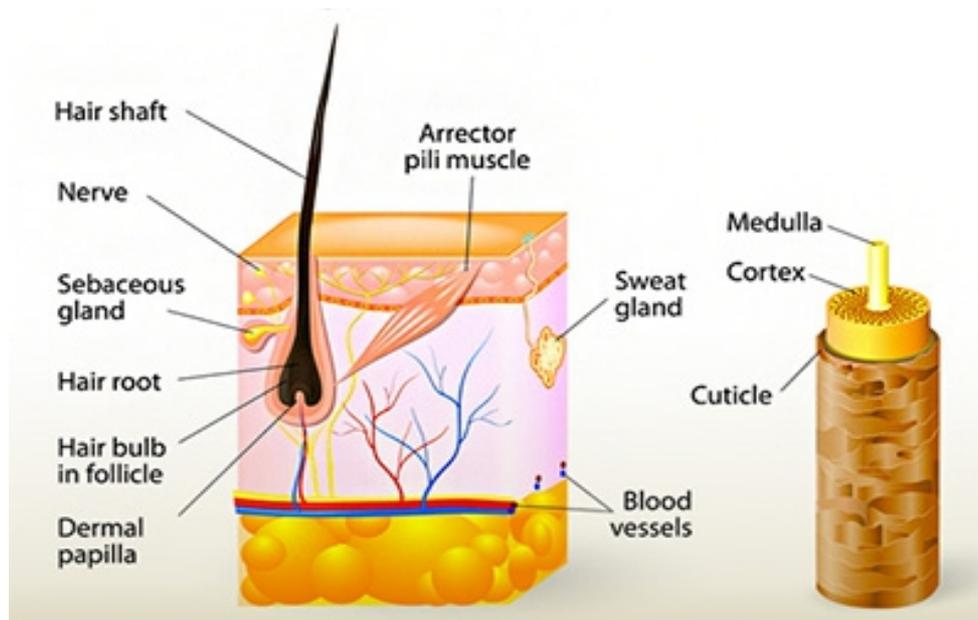


Figure 31 : Structure du cheveu (koreesa.co.uk)

II.2. Constitution chimique de la tige

La kératine est le constituant essentiel du cheveu. C'est une protéine fibreuse, résistante et souple. Les chaînes kératiniques allongées, sont disposées dans l'axe du cheveu, elles forment de véritables fibres qui adhèrent fortement les unes aux autres grâce en particulier à des ponts disulfures qui les relient. C'est ce qui donne au cheveu toute sa cohésion.

La mélanine est le second constituant principal du cheveu. Ce pigment est élaboré par les mélanocytes présents dans la partie supérieure du bulbe. La mélanine synthétisée passe ensuite dans le cortex et la moelle du cheveu.

Il existe différents types de mélanines :

- dans les cheveux bruns la mélanine élaborée est une eumélanine ;
- dans les cheveux blonds, une phéomélanine ;
- dans les cheveux roux, une erythromélanine.

II.3. Croissance : le cycle pilaire (Reygagne 2005)

Il y a environ 100 000 cheveux sur le cuir chevelu (Bernard et al, 2005), qui poussent en moyenne d'1/3 mm par jour (Goullé et al, 1996).

Le cheveu est une longue tige kératinisée qui évolue depuis sa naissance jusqu'à son élimination.

Les cycles pilaires se reproduisent indéfiniment pendant toute la vie, chaque follicule pileux est susceptible de donner naissance à une vingtaine de cheveux environ au cours de la vie. Le cycle pilaire comprend trois phases successives (Figure 32).

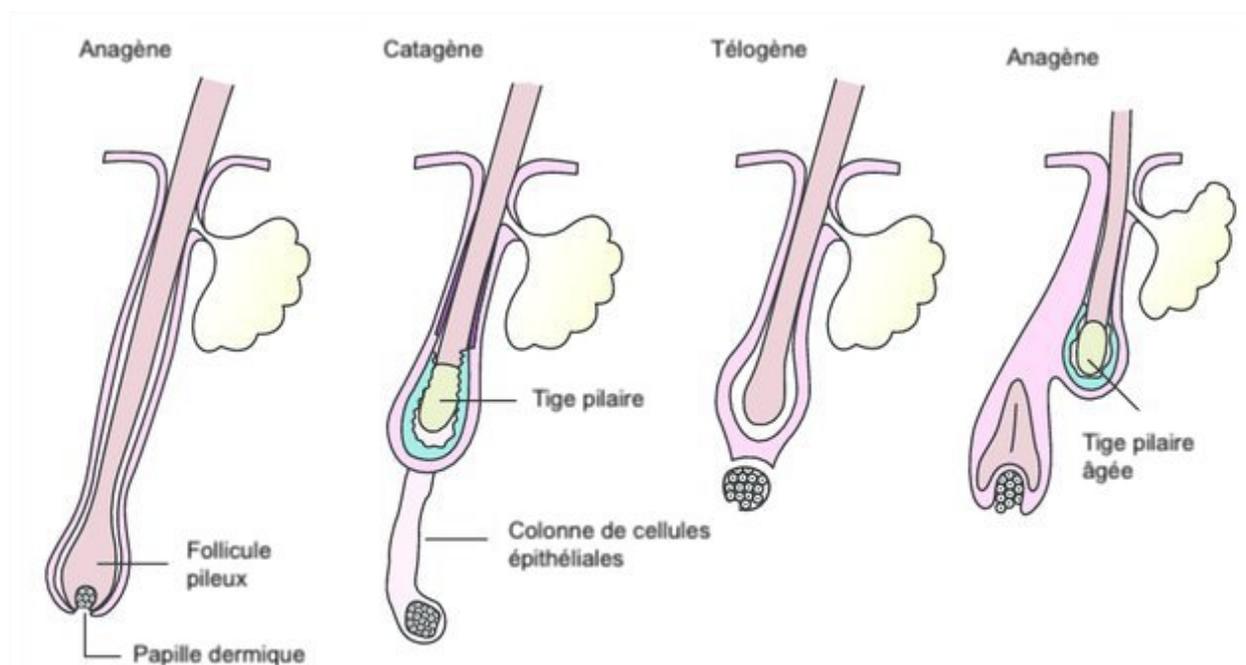


Figure 32: Représentation schématique du cycle du cuir chevelu (Sinclair, 1998)

La première phase, phase anagène (phase de pousse), correspond à une étape de formation active durant laquelle la tige s'allonge aussi longtemps que persiste l'activité kératogène de la racine. La durée de cette phase est en moyenne de 3 ans.

Elle est ensuite suivie de la catagène, phase de stabilité durant laquelle le cheveu est vivant mais non évolutif, puisque la kératogenèse s'interrompt. Le bulbe du follicule pileux se sépare de la papille dermique qui ne le nourrit plus, et remonte vers la surface de l'épiderme. Cette phase dure entre 2 et 3 semaines.

Le cycle se termine par la phase de chute, appelée téloène (phase d'élimination). Le cheveu mort reste implanté dans son site, puis il est repoussé petit à petit par le cheveu jeune qui s'est formé en dessous. Cette étape s'étale sur 2 à 3 mois, durée au bout de laquelle le cheveu mort est éliminé.

Les proportions de chaque phase par rapport à la durée globale du site sont réparties comme suit : anagène (80-85%), catagène (2%) et téloène (10-15%) (Richards et al, 1990). Les cycles de croissance et de chute sont influencés par certains facteurs notamment génétiques, hormonaux, cellulaires, nutritionnels ou émotionnels (Hughes, 1994).

III. Annexes du cheveu

III.1. Le follicule pilo-sébacé

Comme pour tous les poils de la peau, la croissance et l'évolution du cheveu sont orchestrés par le follicule pilo-sébacé. Ce système comprend le follicule pileux c'est à dire la cavité qui contient la racine pileuse à sa base, une glande sébacée, responsable de la production de sébum et un muscle piloarrecteur qui permet l'érection du cheveu.

On distingue plusieurs types de follicules pilo-sébacés sur la peau :

- les follicules pilo-sébacés terminaux, situés au niveau du cuir chevelu, de la barbe, des aisselles et du pubis. Ils produisent des poils de diamètre important et sont associés à des glandes sébacées de taille moyenne ;
- les follicules duveteux, situés principalement au niveau des membres. Ils produisent des poils de petite taille avec des glandes sébacées peu développées et une faible excrétion sébacée (zones non séborrhéiques) ;
- les follicules sébacés produisent des poils de petite taille (duvet) mais comprennent des glandes sébacées volumineuses. On les retrouve sur les zones dites séborrhéiques au niveau desquelles la production sébacée est la plus forte : visage, épaules, zones médianes de la poitrine et du dos.

III.2. La glande sébacée (Figure 33)

Une glande sébacée est suspendue sur chaque follicule pileux. Il s'agit d'une sorte de diverticule du canal pileux, qui est une glande exocrine sécrétant le sébum qu'elle va déverser dans le follicule pileux.

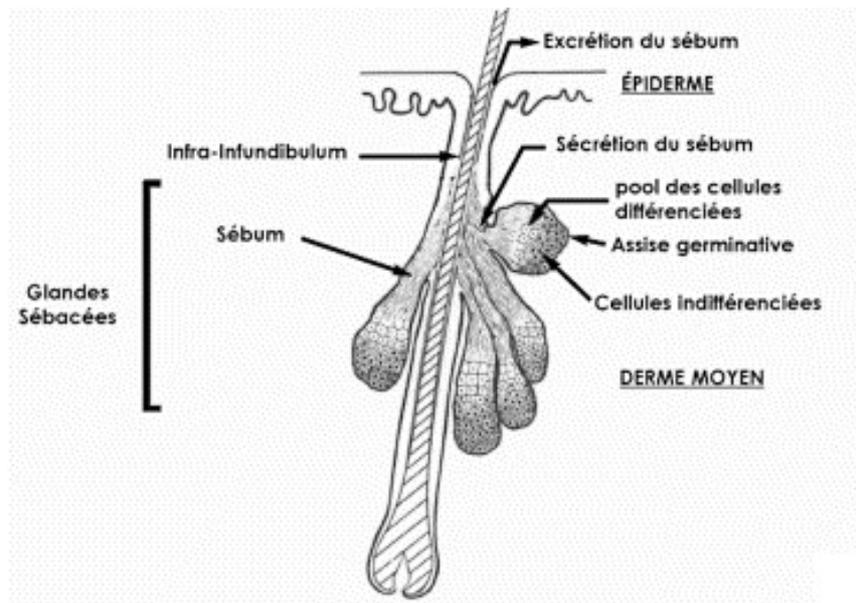


Figure 33 : Unité pilo-sébacée (Saint-Léger, 1993)

Les glandes sébacées les plus volumineuses et les plus productrices de sébum sont localisées au niveau de la tête, du cou, du haut du dos, et de la région pré-thoracique.

Le cuir chevelu est une zone dense en glandes sébacées (environ 200/cm²). Cette densité est supérieure à celles observées sur les paumes, la plante des pieds ou les zones non séborrhéiques (environ 100/cm²), mais demeure toutefois inférieure à celle du visage (de 300 à 900 /cm²) (Benfenati et Brillanti, 1939).

III.3. Le sébum

Les glandes sébacées produisent des cellules appelées les sébocytes qui elles mêmes fabriquent le sébum. Ce sébum et des débris cellulaires sont excrétés à la surface cutanée par le canal pileux : le sébum remonte le long du poil ou du cheveu jusqu'à la surface de la peau. Là, il enveloppe les tiges pileuses et s'étale à la surface du cuir chevelu en se mélangeant aux autres lipides de surface et à la phase aqueuse (eau, sueur) pour former le film hydrolipidique.

Le sébum est une graisse fluide composée de (Ro et Dawson, 2005) :

- 50 % de triglycérides et acides gras libres ;
- 25 % de cires estérifiées ;
- 15 % de squalène ;
- 5 % de cholestérol ;
- 5% Autres composants.

Le sébum joue un rôle très important. Il serait le véhicule de l'odeur corporelle permettant la reconnaissance individuelle, due à l'existence de substances volatiles : les phéromones (Kligman, 1963).

Il participe surtout à la cohésion de la couche cornée (Pilgram et al, 2001), et donc à l'hydratation de la peau en empêchant la perte d'eau par évaporation, grâce aux acides gras libres, aux monoglycérides et au glycérol. En effet, ces derniers vont constituer des microfilms moléculaires au-dessus des micro-gouttes de sueur et donc empêcher la déshydratation de la peau. Ils assurent également la souplesse de la peau et du cheveu en enroulant ce dernier d'une fine pellicule lipidique et confèrent une résistance vis à vis des agressions chimiques.

Le sébum a aussi un rôle bactériostatique grâce aux acides gras à chaîne courte saturée qui entrent dans sa composition et au pH acide de la peau (entre 4 et 6).

De même il possède un rôle fongistatique grâce à l'acide pélargonique (acide gras synthétisé seulement à partir de la puberté) et permet le transport d'antioxydants (Theile et al, 1999).

Pour finir, il fournit une protection de la peau contre les radiations UV (Thiboutot et al, 2003 ; Zouboulis, 2003).

III.4. Stimulation de la sécrétion séborrhéique

La sécrétion séborrhéique est stimulée par des facteurs hormonaux tels que les composés androgènes. Elle présente ainsi une dépendance hormonale qui s'illustre de la manière suivante :

- à la naissance, on constate une poussée séborrhéique qui se maintient pendant un mois puis décroît progressivement en six mois et devient très faible ;
- vers l'âge de 7-8 ans, les glandes sébacées sont progressivement activées sous l'influence des hormones sexuelles surrénaliennes puis gonadiques. La sécrétion séborrhéique atteint son maximum à l'âge de la puberté et va rester stable puis décliner au cours du vieillissement.

Chez l'adulte, la production normale de sébum sur le cuir chevelu est de l'ordre de 0,7g à 1g par 24h (Stewart et al, 1986).

PARTIE 4 : Les pellicules du cuir chevelu humain

I. Les pellicules

I.1. Epidémiologie

Les pellicules concernent plus de 50% de la population adulte mondiale et représentent 25% de tous les troubles du cuir chevelu (Franchimont et al, 2006 ; Herrera-Arellano et al, 2004 ; Selden et al, 2005).

En terme de coût, une étude de Manuel et Ranganathan a estimé les dépenses des américains en produits antipelliculaires et anti-démangeaisons à plus de 300 millions de dollars par an (Manuel et Ranganathan, 2011).

Les pellicules apparaissent le plus souvent chez les adolescents et les jeunes adultes, probablement en raison de l'augmentation de l'activité sébacée pendant la puberté (Ramasastry et al, 1970 ; Cotterill et al, 1972). Ces troubles sont rares chez les enfants.

D'une manière générale, les hommes sont davantage affectés que les femmes (Hill, 1978).

L'influence des hormones androgènes est suggérée et pourrait expliquer l'incidence plus élevée des pellicules chez les hommes que chez les femmes. Les personnes chauves n'étant pas affectées par les pellicules, cela indique que le follicule pileux est nécessaire à l'apparition de pellicules, et que les hormones jouent un faible rôle dans l'apparition des pellicules.

Bien que les troubles des cheveux et du cuir chevelu soient très généralement bénins, l'impact psychologique chez les personnes concernées par ces troubles peut être important. Dans la société actuelle, les cheveux jouent un rôle important dans l'apparence. Un cuir chevelu squameux et prurigineux peut sembler peu hygiénique et affecte souvent l'estime et la confiance en soi (Rippon, 1984).

Par ailleurs, la présence de pellicules peut exacerber une alopécie (Alexander, 1967 ; Pierard-Franchimont et al, 2006). Dans une étude, Saint-Léger et collaborateurs ont quantifié la perte de cheveux chez des individus souffrant de pellicules et chez des individus sains. Sur une collecte de 2 jours, les cuirs chevelus sains font état d'une perte de 50 à 100 cheveux alors que cette perte peut être de 100 à 300 cheveux pour les cuirs chevelus atteints de pellicules (Saint-Léger et al, 2005).

I.2. Aspects clinique et diagnostique des pellicules

I.2.1. Les symptômes

Les pellicules sont scientifiquement connues sous le nom de *Pityriasis capitis*. Les signes classiques qui les caractérisent sont de petits flocons blancs ou gris, faiblement adhérents, généralement non associés à une inflammation manifeste, et limités au cuir chevelu.

Les squames peuvent s'accumuler dans des zones localisées ou peuvent être distribuées de manière diffuse à la surface du cuir chevelu (Dawber, 1997). Les patients souffrant de pellicules présentent souvent un ou plusieurs symptômes en plus de la desquamation de la peau (Figure 34).

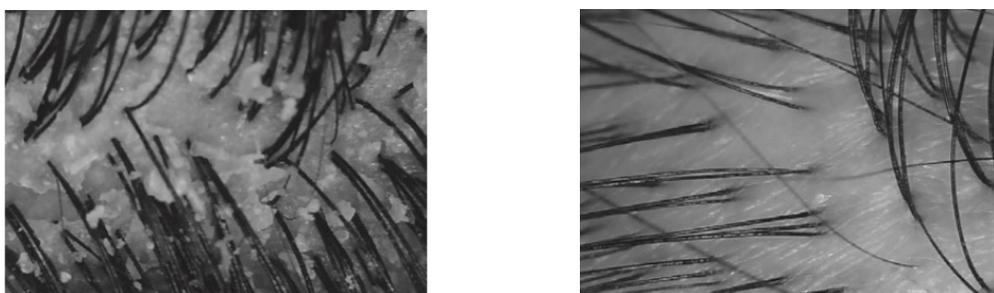


Figure 34 : Photo de cuir chevelu sain (droite) et cuir chevelu pelliculeux (gauche) montrant des squames caractéristiques (Turner et al, 2012)

Une étude récente de Ofonime a analysé et regroupé les principales plaintes des sujets atteints de pellicules. Les symptômes les plus fréquents sont des démangeaisons (28,9%), une desquamation (23,5%), une gêne sociale (16,6%) et une alopécie (15,2%). Les plaies du cuir chevelu (7,6%), des maux de tête (2,1%) et de l'érythème (6,2%) sont moins fréquents (Ofonime, 2016).

I.2.2. Ultra-structure des pellicules

En l'absence de pellicule, le cuir chevelu sain présente un stratum corneum d'ultrastructure relativement normale : les nombreux cornéocytes sont étroitement serrés et contiennent peu de gouttelettes lipidiques.

Au niveau de l'espace intercellulaire, à fort grossissement (Figure 35B), on trouve parfois de petites régions de lipides en excès. Mais en général, l'espace entre les cornéocytes présente une ultrastructure lipidique normale. Les desmosomes fréquents, sont normaux.

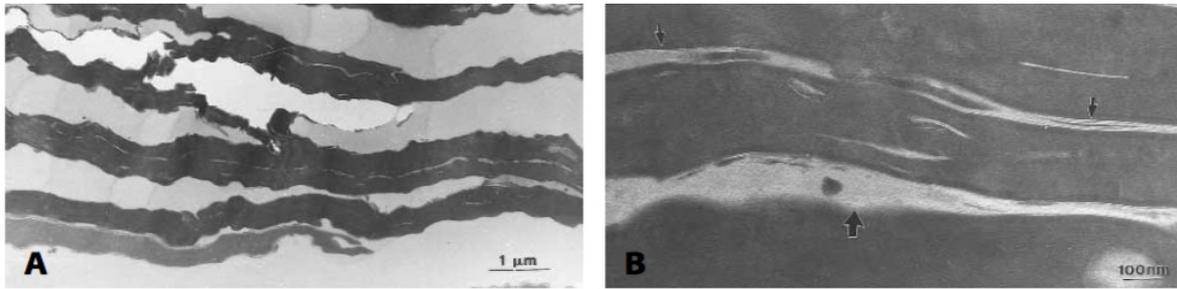


Figure 35 : Cuir chevelu d'apparence normale (absence de pellicules) (Warner et al, 2002).

A : Cornéocytes normaux (les grandes séparations entre certains cornéocytes sont probablement des artefacts provenant du strippage (décapage) de la bande).

B : Petites flèches : Ultrastructure lipidique intercellulaire normale ; Grande flèche : Régions avec un excès de lipides non structurés.

La couche cornée du cuir chevelu atteint de pellicules présente clairement une ultrastructure anormale. L'étude de Warner et collaborateurs a permis de caractériser certaines de ces anomalies structurales (Warner et al, 2002).

Pour commencer, il a été signalé que de nombreux cornéocytes perdent leur cohésion étroite, et deviennent plus ou moins séparés par une masse épaisse de lipides intercellulaires (Figures 36, A et B). Par ailleurs certains de ces cornéocytes se courbent sur eux-mêmes, et d'autres ont des membranes fortement invaginées, présentant une structure « épineuse » ou « effrayée » (Figure 36C) en raison du manque de synchronisation entre la prolifération et la différenciation.

La figure 36A montre par ailleurs une infiltration par *Malassezia* (Figure 36A).

Dans l'échantillon représenté sur la figure 36D, les principales structures anormales sont l'immense nombre de gouttelettes lipidiques dans les cornéocytes ainsi que la présence de nombreux noyaux parakératosiques. Les cellules parakératosiques sont dues à la nature hyper-proliférative de l'épiderme pelliculaire, entraînant un taux de renouvellement accru (Downing et al, 1986) et un épiderme plus épais (Shuster, 1984).

Pour finir, les desmosomes sont moins nombreux, voire complètement absents.

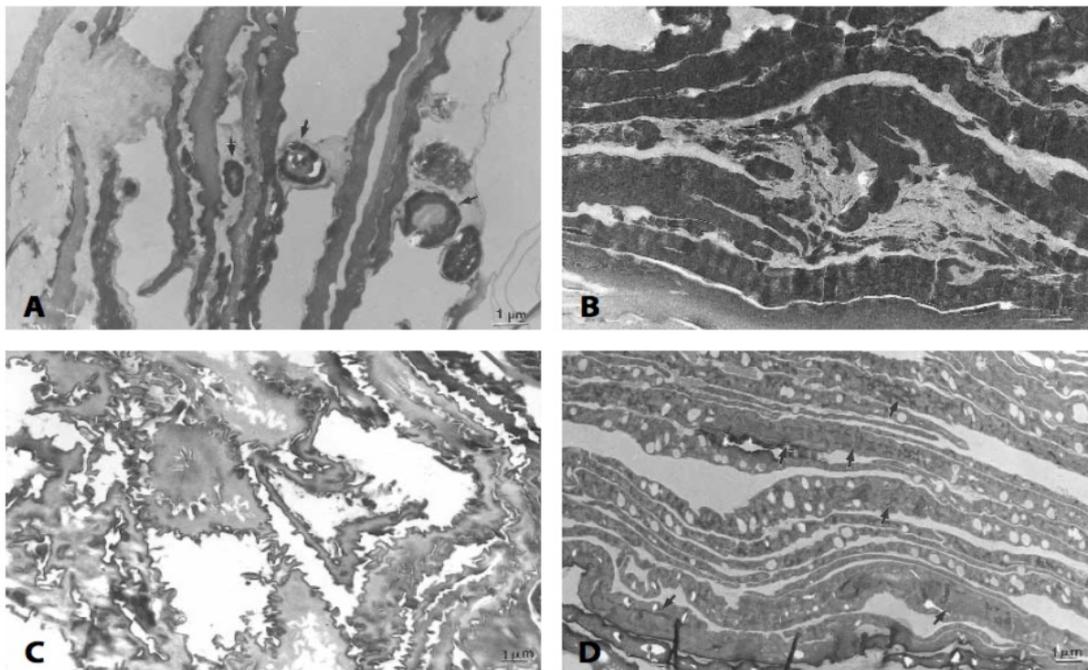


Figure 36 : Physiologie microscopique des pellicules (Warner et al, 2002).

A : Cornéocytes largement séparés par un excès de lipides intercellulaires. Les levures *Malassezia* sont fréquentes (flèches) et les desmosomes rares.

B : Présence massive de lipides intercellulaires non lamellaires, peu de desmosomes et présence de quelques cornéocytes incurvés.

C : Cornéocytes «effrayés»

D : Parakératose (flèches) et gouttelettes lipidiques intracellulaires omniprésentes.

Pour résumer, les principales caractéristiques qui décrivent le cuir chevelu atteint de pellicules sont :

- la présence de levures du genre *Malassezia* ;
- l'hyperprolifération de l'épiderme du cuir chevelu avec la présence de noyaux parakératosiques ;
- des gouttelettes lipidiques en quantité dans les cornéocytes (conséquence typique de la kératinisation pathologique des cellules épithéliales (Ackerman et Kligman, 1969 ; Lavker et Leyden, 1979)) ;
- une diminution des desmosomes ;
- des séparations plus importantes entre chaque cornéocyte (Ackerman et Kligman, 1969 ; Orfanos et Happle, 1989 ; McOsker et Hannon, 1967) ;
- la présence de cornéocytes « épineux » ;
- un excès de lipides intercellulaires totalement désorganisés.

Les séparations de cornéocytes et les cornéocytes se courbant sur eux-mêmes sont d'ailleurs,

probablement causés par l'invasion massive de lipides intercellulaires.

Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau 2 de l'annexe 2.

I.2.3. Méthodes d'analyse des pellicules

En clinique, la sévérité des pellicules est principalement mesurée visuellement par un expert qualifié à l'aide d'un protocole validé (Rogers et al, 2003). Le cuir chevelu est divisé en quadrants puis examiné dans des conditions d'éclairage standardisées. Chaque quadrant est analysé et un score lui est attribué en fonction de la description des pellicules (Tableau 8). Le score de chaque site est additionné, donnant un score de sévérité totale des pellicules, encore appelé TDSS (pour Total Dandruff Severity Score).

Tableau 8 : Score de sévérité totale des pellicules en fonction de l'aspect clinique des lésions (Turner et al, 2012)

Description	Score de sévérité
Cuir chevelu sain sans sécheresse ni pellicules	0
Légère sécheresse sur la surface du cuir chevelu	1
Petites pellicules poudreuses adhérant partiellement au cuir chevelu	2
Pellicules moyennement squameuses faiblement attachées au cuir chevelu	3
Desquamation prononcée crouteuse adhérente au cuir chevelu	4
Desquamation caractérisée par d'importantes croutes imbriquées dans des plaques collées au cuir chevelu	5

Une méthode alternative, colorimétrique (Chroma C *), appelée squamométrie, évalue la densité des squames obtenues sur des rubans D-squames prélevés dans la zone la plus sévèrement touchée (Pierard-Franchimont et al, 1992).

I.2.4. Diagnostic différentiel

Les principaux diagnostics différentiels des pellicules comprennent la dermatite séborrhéique, le psoriasis, la teigne et la rosacée (Sampaio et al, 2011 ; Clark et al, 2015 ; Naldi et Rebora, 2009).

Concernant le psoriasis, les lésions typiques sont plus épaisses et sont présentes sous forme de plaques délimitées (Naldi et Rebora, 2009 ; Boehncke, 2015).

La teigne montre typiquement des plaques délimitées, squameuses mais surtout associées à des cheveux cassés à leur extrémité distale ou totalement tombés (Meadows-Oliver, 2009).

La rosacée cible habituellement les zones malaires du visage et ne présente pas de squames (Clark et al, 2015 ; Naldi et Rebora, 2009 ; Tuzun et al, 2014).

La relation entre les pellicules et la dermite séborrhéique a parfois été controversée (Bulmer et Bulmer, 1999 ; Kligman, 1979 ; McGrath et Murphy, 1991 ; Pierard-Franchimont et al, 2000). Cependant, il existe une réelle différence symptomatologique entre ces deux pathologies. Dans la dermite séborrhéique, les squames sont de couleur jaune et de texture plus grasse. Ils sont très souvent adhérents au cuir chevelu et accompagnés de réaction inflammatoire, avec érythème (Amdt et Hsu, 2007 ; Ro et Dawson, 2005). Cette maladie diffère aussi des pellicules car ses symptômes apparaissent au delà du cuir chevelu, et peuvent toucher en particulier les sillons nasogéniens, les oreilles, les sourcils et la poitrine.

II. Physiopathologie du pityriasis capitis

II.1. Altération de la barrière épidermique

Dans l'homéostasie normale, les dommages mineurs de la barrière de perméabilité épidermique (BPE) sont rapidement corrigés. Une altération plus sévère ou chronique de la BPE peut stimuler des voies de signalisations inflammatoires plus profondes et ainsi entretenir ces dermatoses (Elias et al, 1996, 1999). Plusieurs études ont rapporté des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires (interleukine-1 (Kerr et al, 2011) et facteur de nécrose tumorale α (TNF- α (Perkins et al, 2001)) dans le stratum corneum du cuir chevelu pelliculaire. Ces cytokines reflètent les réponses inflammatoire et immunologique provoquées par l'altération de la fonction barrière.

La fonction de la BPE du stratum corneum du cuir chevelu est systématiquement altérée dans le processus d'initiation ou d'exacerbation des pellicules. En effet, dans le cuir chevelu pelliculaire, les lipides structuraux essentiels du stratum corneum tels que par exemple les céramides sont moins nombreux (Warner et al, 2001). En revanche, une arrivée massive de lipides intercornéocytaires mal organisés, tels que des triglycérides et des acides gras principalement d'origine sébacée, est problématique (Sheu et al, 1999). Le sébum peut alors nuire à l'organisation des lipides, en se répartissant de façon anarchique parmi les lipides intercellulaires du stratum corneum (Sheu et al, 1999). Ces changements lipidiques influent sur la qualité de la barrière telle que le montre l'élévation de la perte d'eau transépidermique (TEWL) dans le cuir chevelu atteint de pityriasis capitis par rapport au cuir chevelu sain.

La mauvaise hydratation de la couche cornée, conduit à une hydrolyse cornéodesmosomale

incorrecte (Warner et al, 2001 ; Simon et al, 2001, 2008) et entraîne ainsi une prolifération épidermique inappropriée (hyperprolifération) (Denda et al, 1998 ; Warner et al, 2001).

L'altération de la BPE engendre de ce fait, une réelle déstructuration du stratum corneum et perturbe ainsi le processus physiologique de desquamation (Warner et al, 2001). Toutes ces modifications cutanées peuvent expliquer certains symptômes du pityriasis capitis (Turner et al, 2012).

II.2. Activité des glandes sébacées et production de sébum

Le cuir chevelu humain est une région riche en sébum (Saint-Léger et Leveque, 1982 ; Pierard-Franchimont et al, 1998). Lorsque le sébum est sécrété, les triglycérides, esters et autres lipides qui le composent sont dégradés par la flore microbienne en diglycérides, en monoglycérides et en acides gras libres. Ces acides gras libres se répartissent profondément dans les lipides intercellulaires du stratum corneum (Sheu et al, 1999) pour en perturber l'organisation et entraîner une inflammation, une irritation et la desquamation du cuir chevelu.

De plus, le taux élevé de sécrétion de sébum associé aux cellules desquamées de la peau, constitue une source de nourriture pour les microorganismes. En effet, ce sont principalement les levures du genre *Malassezia*, dépendantes des lipides, qui contiennent des lipases et hydrolysent ces triglycérides, libérant des acides gras saturés spécifiques dont elles ont besoin pour se nourrir et proliférer.

Le rôle de la sécrétion sébacée sous-entend également l'impact du stress et des hormones. Il est bien connu que ceux-ci affectent la sécrétion de sébum et ont donc un impact sur l'apparition de pellicules (Cotterill et al, 1973 ; Downing et al, 1986 ; Saint-Leger, 2003).

II.3. Implication fongique de *Malassezia*

La perturbation du stratum corneum entraîne la perte de sa fonction barrière et augmente ainsi la sensibilité aux métabolites de la levure commensale *Malassezia*.

Tandis que ces levures cutanées sont présentes en surface chez tous les individus, elles sont aussi observées plus profondément dans la couche cornée chez les personnes souffrant de pityriasis capitis. (Hickman, 2008 ; Zouboulis, 2003 ; Strauss et al, 1983).

En plus de toutes les altérations structurelles, les acides gras libérés par l'activité lipasique de *Malassezia* (Cotterill et al, 1972) participent aussi à la production de peroxydes lipidiques (peroxydation lipidique) (Downing et al, 1986), qui peuvent être à l'origine de réactions

inflammatoires.

L'implication de la levure du genre *Malassezia* dans les pellicules est davantage développée dans les paragraphes associés ci-après.

II.4. Susceptibilité interindividuelle

Pour tester cette hypothèse, Ro et Dawson ont appliqué un métabolite d'acide gras de *Malassezia*, l'acide oléique, au niveau du cuir chevelu de patients qui ont été préalablement reconnus prédisposés ou non aux pellicules (Ro et Dawson, 2005). Tous les sujets de l'étude ont été traités par du shampoing contenant du zinc-pyrithione afin de réduire la colonisation initiale du cuir chevelu par *Malassezia*.

Les résultats montrent que même lorsque *Malassezia* a été enlevé du cuir chevelu, l'acide oléique a provoqué une desquamation chez les individus prédisposés aux pellicules (Figure 37A) (Ro et Dawson, 2005).

Comme le montre la figure 37 B, les sujets définis comme « non-prédisposés » aux pellicules ne développent pas plus de squames lorsqu'ils sont exposés à la même dose d'acide oléique qu'à un placebo (Figure 37 B).

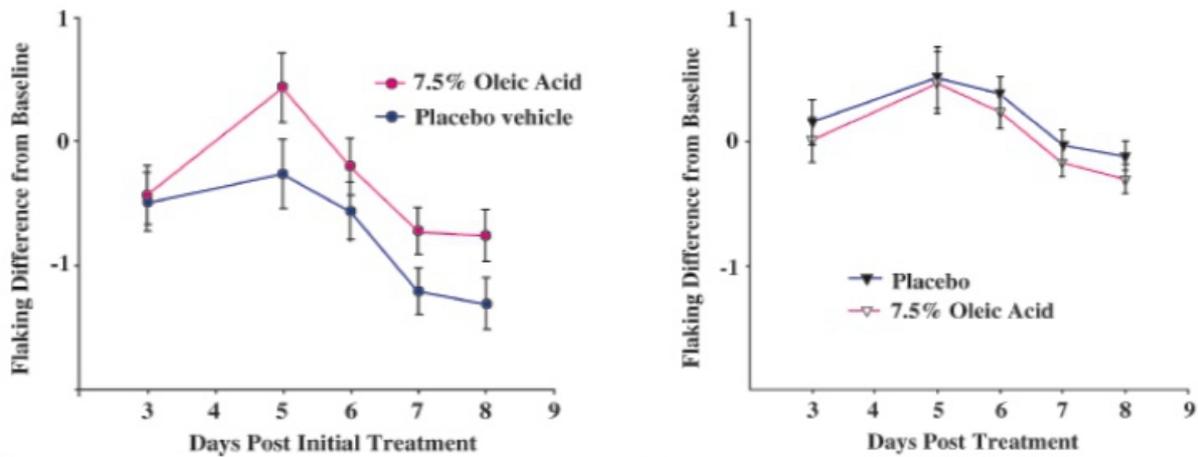


Figure 37 : Desquamation du cuir chevelu induite par l'acide oléique

A : Sujets préalablement identifiés comme étant prédisposés aux pellicules

B : sujets préalablement identifiés comme étant non-sensibles aux pellicules (Ro et Dawson, 2005).

Ces résultats permettent de conclure que l'acide oléique, administré au cuir chevelu humain, peut induire des squames chez des sujets prédisposés aux pellicules, mais pas chez des individus non-prédisposés.

De multiples explications existent, telles que des différences innées dans la qualité intrinsèque du stratum corneum du cuir chevelu, de la fonction de perméabilité de la peau, ou encore de la réponse immunitaire aux acides gras, protéines ou polysaccharides de *Malassezia* ou de la communauté microbienne globale.

Cette susceptibilité individuelle pourrait aussi expliquer le fait que *Malassezia* soit présent sur presque tous les humains, alors que seulement 50% à 75% des personnes souffrent de pellicules.

Pour conclure, l'étiologie des pellicules est donc une convergence de trois facteurs principaux (Borda et Wikramanayake, 2015) (Figure 38) :

- les sécrétions des glandes sébacées, qui fournissent le substrat pour la croissance de *Malassezia* ;
- le métabolisme de *Malassezia* libérant des acides gras insaturés irritants ;
- la susceptibilité individuelle à la pénétration des acides gras et à l'inflammation résultante.

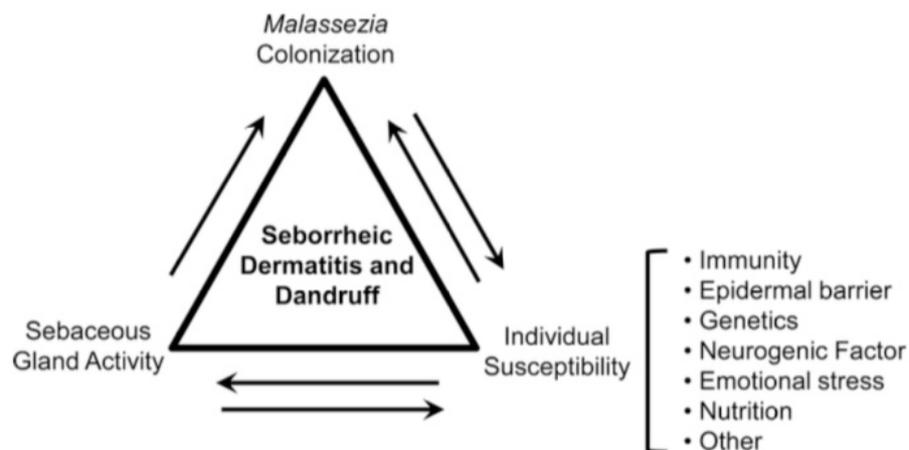


Figure 38 : Facteurs de prédisposition et interactions dans la pathogenèse des pellicules (Borda et Wikramanayake, 2015)

II.5. Autres facteurs

Les facteurs intrinsèques (maladies) et extrinsèques (température, faible humidité, radiations UV...) peuvent également altérer l'état de la barrière cutanée.

Un premier exemple concret, la variation saisonnière des niveaux de lipides de la barrière structurale qui peut exacerber la xérose hivernale et fragiliser la couche cornée (Rogers et al, 1996).

Le stress psychologique est un autre facteur clairement identifié. Associé à l'augmentation des hormones de stress, il peut aggraver la situation en retardant la réparation cutanée de la barrière de perméabilité épidermique (Choi et Maibach, 2005) et en augmentant la sécrétion de sébum.

Un ou plusieurs de ces facteurs peuvent rendre le stratum corneum davantage sujet à la perturbation, provoquant potentiellement la sécheresse, l'irritation et la démangeaison (Figure 39) (Turner et al, 2012).

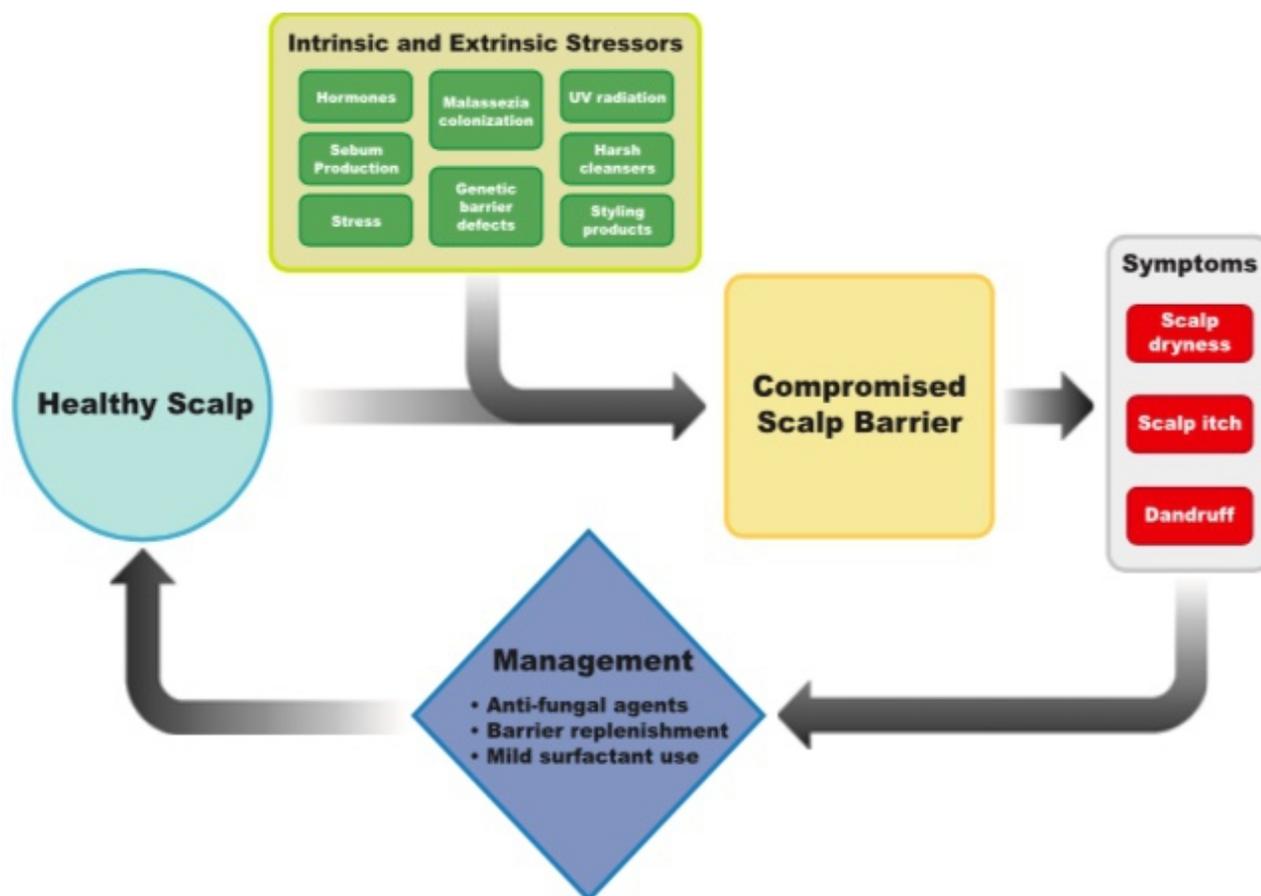


Figure 39 : Modèle de dysfonction de la barrière dans les pellicules (Turner et al, 2012)

III. Perturbation de la microflore associée à la survenue de pellicules

III.1. Introduction

Le cuir chevelu héberge de nombreux microorganismes tels que des staphylocoques, *Propionibacterium* sp et *Malassezia* sp d'une densité atteignant de 10^3 à 10^5 organismes par mm^2 (Pierard-Franchimont et al, 1998). Le bon équilibre entre les microorganismes résidents sur le cuir chevelu permet le maintien d'un cuir chevelu sain. L'étude de Saxena et collaborateurs a notamment rappelé le rôle bénéfique du microbiote dans l'apport de vitamines et d'acides aminés essentiels à la santé du cuir chevelu et à la structure du cheveu (Nisenson, 1969 ; Rushton, 2002 ; Saxena et al, 2018).

III.2. Influence du pityriasis capitis sur la diversité microbienne

Au niveau des genres, la diversité bactérienne et fongique est significativement plus élevée dans les échantillons de sujets ayant des pellicules comparativement aux échantillons issus de sujets sains

(Soares et al, 2016).

La figure 40 montre d'une part que les communautés bactériennes sont nettement plus nombreuses chez les personnes atteintes de pellicules, et d'autre part une différence des genres bactériens entre le sujet sain et le sujet pathologique (Soares et al, 2016).

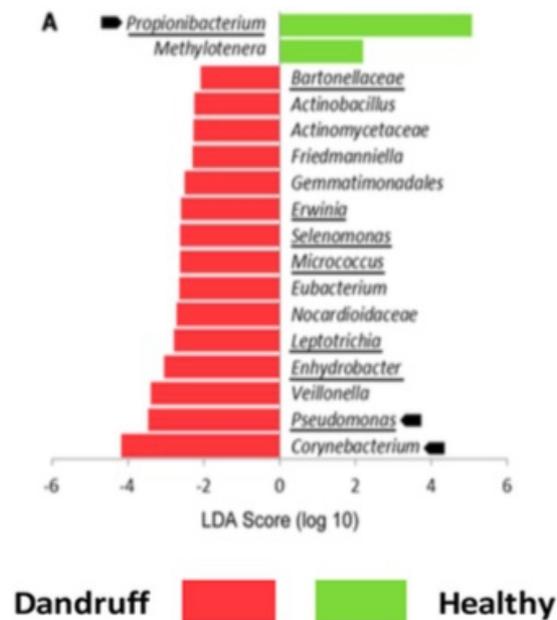


Figure 40 : Abondance des bactéries à partir d'échantillons de cuir chevelu en fonction de l'état de santé (Soares et al, 2016)

Les données présentées ici indiquent que les pellicules sont associées à une dysbiose bactérienne et fongique (Soares et al, 2016).

III.3. Perturbation de la microflore bactérienne

Plusieurs études ont montré une diminution de la fréquence de *Propionibacterium* dans le groupe des cuirs chevelus pelliculaires par rapport à celui de cuirs chevelus sains. Par exemple elle passe de 70,8% à 50,2% des colonies dans l'étude de Xu et collaborateurs ou encore de 74% à 15% dans celle de Clavaud et collaborateurs (Clavaud et al., 2013 ; Xu et al., 2016), tandis que la fréquence du staphylocoque augmentait de 26,0% à 43,5% (Xu et al, 2016) et de 25% à 60% (Clavaud et al, 2013) (Figure 41) (Clavaud et al, 2013 ; Soares et al, 2016 ; Xu et al, 2016).

D'autre part, *Pseudomonas nitroreducens* serait également significativement plus abondant dans le cuir chevelu sain (21,2%) qu'au niveau du cuir chevelu pelliculaire (9,9%) (Saxena et al, 2018). D'autres espèces de *Pseudomonas* ont également été retrouvées plus fréquemment au niveau du cuir

chevelu pelliculaire (Clavaud et al, 2013).

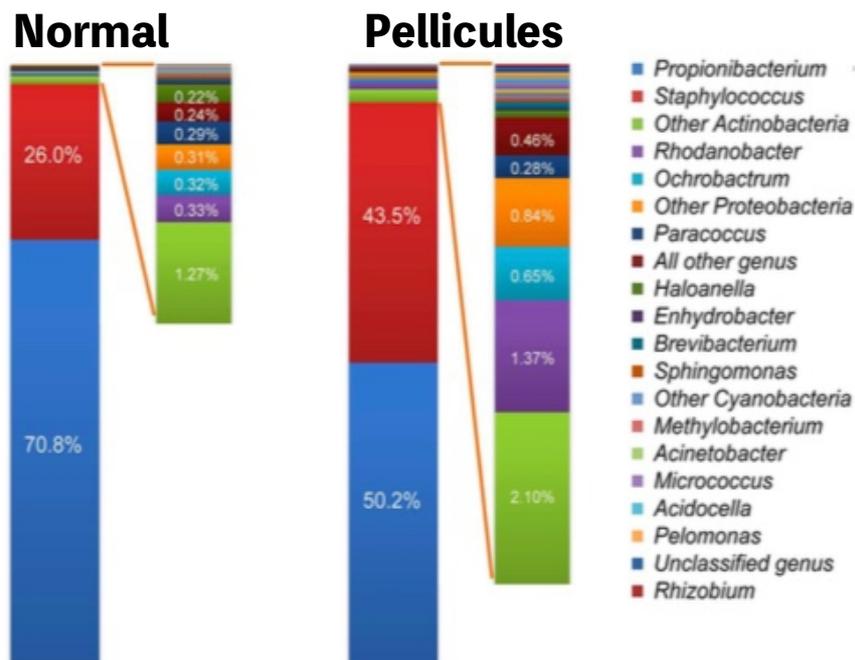


Figure 41 : Distribution schématique des genres bactériens dans des échantillons cutanés d'individus sains et pelliculaires (Xu et al, 2016)

Parmi la population bactérienne, *S. epidermidis* et plus globalement *Staphylococcus* sp ont montré une corrélation positive significative avec l'apparition de pellicules, la perte d'eau transépidermique et les démangeaisons (Xu et al, 2016). En revanche, malgré leur abondance, la corrélation entre *Propionibacterium* et les pellicules est quant à elle significativement négative (Xu et al, 2016).

Finalement, l'étude de Wang et collaborateurs (2015) permet de dire que le microbiote du cuir chevelu associé à des pellicules est caractérisé par (Figure 42) :

- une diminution de la population de *Propionibacterium* ;
- une flore staphylococcique plus importante et plus diversifiée, composée de trois espèces prédominantes: *S. caprae* (13%), *S. epidermidis* (12%) et *Staphylococcus capitis* (9%) ;
- une plus grande tendance à être colonisé par des microorganismes environnementaux transitoires (11% de toutes ces séquences) (Wang et al, 2015).

Ces changements au niveau du microbiote bactérien du cuir chevelu sont résumés dans le tableau 3 de l'annexe 3.

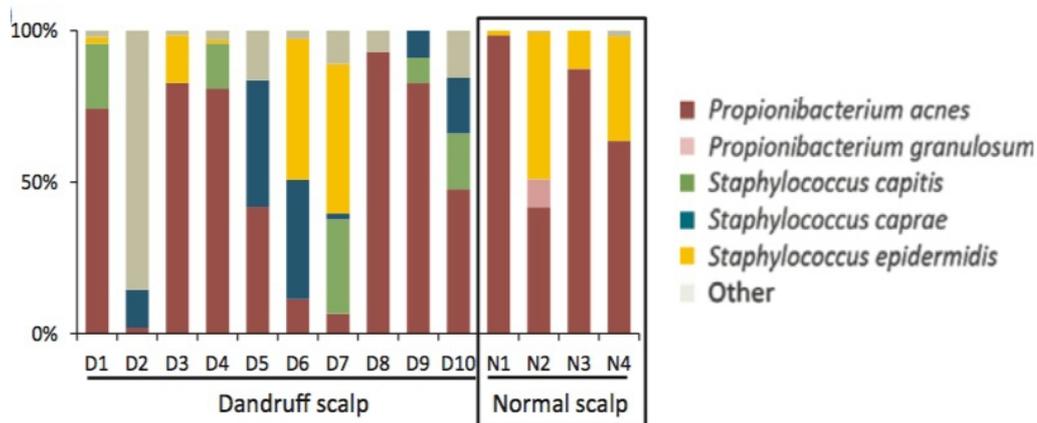


Figure 42 : Distribution des principales espèces bactériennes sur le cuir chevelu sain et pelliculaire (Wang et al, 2015)

Le rapport entre *P. acnes* et *S. epidermidis* ($P. acnes / S. epidermidis$) est plus élevé dans le cuir chevelu sain que dans le cuir chevelu pelliculaire (Saxena et al, 2018). Cette relation antagoniste entre *S. epidermidis* et *P. acnes*, déjà observée dans des études antérieures (Xu et al, 2016) s'explique par le fait que ces deux bactéries montrent une inhibition réciproque entre elles (Clavaud et al, 2013 ; Wang et al, 2015). En effet, *Propionibacterium* sécrète des bactériocines qui inhibent la croissance de *Staphylococcus*, tandis que *Staphylococcus* empêche la prolifération de *Propionibacterium* par son rôle dans la fermentation du glycérol (Wang et al, 2015).

Par conséquent, le ratio $P. acnes / S. epidermidis$ pourrait être un marqueur du diagnostic de l'état pelliculaire (Saxena et al, 2018).

IV. Implication de *Malassezia* au niveau cutané

IV.1. Répartition des espèces de *Malassezia* sur le cuir chevelu

L'espèce fongique prédominante (*M. restricta*) est davantage retrouvée sur le cuir chevelu des sujets atteints de pellicules que des sujets sains (Clavaud et al, 2013 ; Xu et al, 2016 ; Saxena et al, 2018). Dans l'étude de Saxena et collaborateurs, une corrélation positive a été mise en évidence entre la présence de *M. restricta* et la présence de symptômes associés aux pellicules (démangeaisons, perte d'eau transépidermique, desquamation du cuir chevelu) (Saxena et al., 2018).

La fréquence de *M. globosa*, deuxième représentant principal des levures du genre *Malassezia*, diminue significativement dans les échantillons de sujets atteints de pellicules (Figure 43) (Xu et al, 2016). Les résultats de l'étude de Saxena et collaborateurs, montrent d'ailleurs une corrélation négative entre les manifestations pelliculaires décrites et *M. globosa*, ce qui confirme son rôle dans

l'état de santé du cuir chevelu (Saxena et al, 2018). Cette observation avait déjà été faite par Xu et collaborateurs en 2016 (Xu et al, 2016).

M. furfur, *M. obtusa*, *M. pachydermatis* et *M. caprae* sont quant à eux également identifiés en plus faible abondance sur le cuir chevelu pelliculaire (Saxena et al, 2018 ; Xu et al, 2016) et leur présence n'est pas corrélée à l'apparition de pellicules (Saxena et al, 2018).

Pour finir, les espèces de *Malassezia* inconnues des bases de données, fréquemment retrouvées sur les cuirs chevelus (Xu et al, 2016 ; Saxena et al, 2018) sont significativement plus abondantes sur le cuir chevelu des sujets pelliculaires (25,26%) qu'au niveau du cuir chevelu sain (14,44%) (Saxena et al, 2018). Une forte proportion de *Malassezia* non caractérisés (> 37% du nombre total de lectures) a également été observée dans une étude réalisée sur une population brésilienne atteinte de pellicules (Soares et al, 2016).

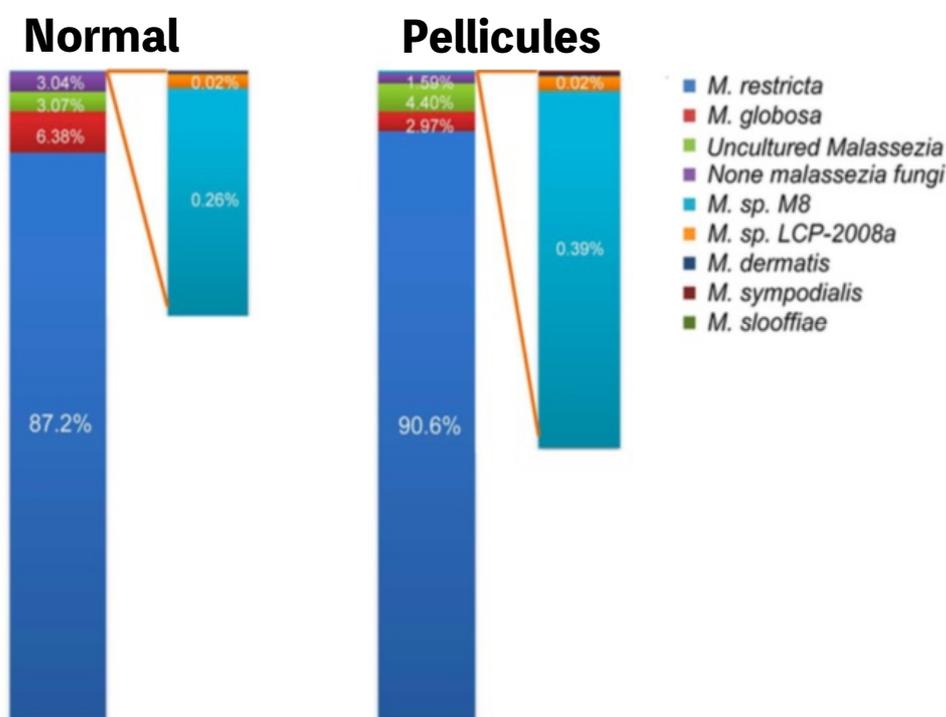


Figure 43 : Répartition des espèces fongiques dans des échantillons normaux et pelliculaires (Xu et al, 2016)

Une variation inter-individuelle est constamment observée dans les échantillons et est attribuable aux différences de conditions physiologiques chez l'hôte et à d'autres facteurs environnementaux, qui ont déjà été rapportés dans des études précédentes (Oh et al, 2014 ; Soares et al, 2016).

Les données actuelles suggèrent donc un rôle clé de *Malassezia* sp dans la physiopathologie des pellicules.

IV.2. Pathogénicité de *Malassezia*

La voie de biosynthèse des N-glycanes, essentielle à l'intégrité de la paroi cellulaire fongique et à la biosynthèse des glycoprotéines, est amplifiée dans les cellules du cuir chevelu pelliculaire (Mora-Montes et al, 2007). Ces glycoprotéines synthétisées sont utilisées par les cellules fongiques pour adhérer à la surface du cuir chevelu de l'hôte. L'enrichissement de cette voie suggère donc l'implication de *Malassezia* dans l'apparition d'un cuir chevelu pelliculaire (McDowell et al, 2013).

IV.2.1. Interactions de *Malassezia* avec l'hôte

Les effets bénéfiques pour l'hôte de l'hébergement de ces levures sur la peau ne sont pas connus. Si les champignons confèrent des avantages, ils sont certainement modestes ou localisés sur des sites autres que le cuir chevelu.

Les espèces de *Malassezia*, appartenant à la flore commensale cutanée, des immunoglobulines G (IgG) et immunoglobulines M (IgM) spécifiques de *Malassezia* sont généralement détectées chez les individus sains (Ashbee et al, 2010).

L'immunogénicité de *Malassezia* est variable et résulte de plusieurs facteurs associés tels que l'altération de la barrière cutanée et certains facteurs environnementaux (Akdis et al, 2006).

Selander et collaborateurs ont par exemple observé que la libération d'anticorps ciblés contre les allergènes de *M. sympodialis* était significativement plus élevée chez un patient atteint d'eczéma atopique que chez un patient avec une peau saine (Selander et al, 2006).

IV.2.2. Rôle des lipases de *Malassezia* dans les pellicules

L'absence de synthèse d'acide gras est probablement la raison pour laquelle la plupart des espèces de *Malassezia* dépendent des acides gras pour leur croissance. La nécessité pour *Malassezia* d'assimiler ces acides gras se reflète également dans l'important nombre de lipases et de phospholipases sécrétées, notamment sur le cuir chevelu humain (Dawson, 2007). Les lipases jouent un rôle clé dans le mode de vie des espèces *Malassezia* sur la peau (Figure 45).

Plotkin et collaborateurs ont montré que *Malassezia* produit la phospholipase A2 *in vitro*, suggérant ainsi qu'elle est capable de catalyser la production d'acide arachidonique suite à la sécrétion de

phospholipase A2, et d'induire indirectement une réponse inflammatoire via la voie des eicosanoïdes (Plotkin et al, 1996).

La consommation de triglycérides par *Malassezia* est mise en avant par le taux de triglycérides, moins élevé en présence du champignon (Ro et Dawson, 2005). Effectivement, les lipases sécrétées par les microorganismes cutanés hydrolysent les triglycérides en acides gras libres, qui deviennent des nutriments pour ces mêmes microorganismes, dont *Malassezia*.

À mesure que la glande sébacée augmente son activité, la population de *Malassezia* a donc une nouvelle source de nourriture et prolifère d'autant plus (Gupta et al, 2001; Gupta et al, 2004).

Le tableau 9, issu de l'étude de Ro et Dawson (2005) illustre l'effet de l'élimination de la microflore du cuir chevelu, dont fait partie *Malassezia* avec un shampooing antifongique. Ces résultats confirment une nouvelle fois qu'après exposition à *Malassezia*, les taux de triglycérides diminuent, et les taux d'acides gras augmentent. Quant à la composition du sébum, après exposition aux antifongiques, elle revient à des niveaux presque normaux de triglycérides et d'acides gras libres (Ro et Dawson, 2005).

Tableau 9 : Composition relative du sébum humain après exposition à *M. globosa* et après exposition à un traitement antifongique (Ro et Dawson, 2005).

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

La pathogénicité des levures du genre *Malassezia* s'explique majoritairement par l'action de leurs lipases. En effet, ces enzymes qui hydrolysent les triglycérides, libèrent des acides gras spécifiques dont la levure a besoin pour proliférer. Néanmoins, elles libèrent également des acides gras insaturés. Ces acides gras insaturés sont irritants et pénètrent dans le stratum corneum afin d'y perturber la fonction de barrière cutanée (Figure 44) (Schwartz et al, 2004). C'est cette agression au

niveau du cuir chevelu qui entraîne l'apparition de symptômes typiques des pellicules (DeAngelis et al, 2007 ; Troller, 1971). Ces acides gras libèrent aussi l'acide arachidonique, impliqué dans l'inflammation.

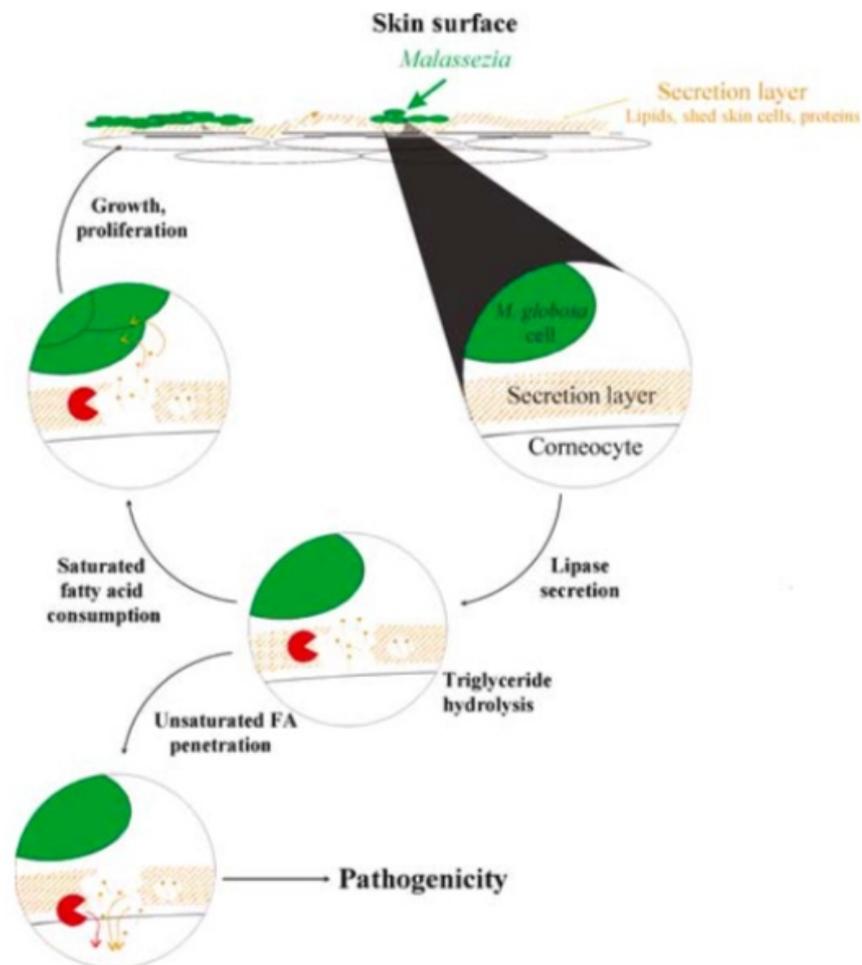


Figure 44 : Modèle schématique du rôle de l'hydrolyse des lipides du cuir chevelu, induite par la lipase de *Malassezia globosa* dans l'étiologie des pellicules (De Angelis et al, 2007)

Conclusion

Malgré certaines variabilités inter-individuelles, les différentes études réalisées convergent toutes vers des résultats similaires.

Elles confirment l'implication des levures du genre *Malassezia* dans la survenue des pellicules. Ce rôle avait déjà été suggéré depuis qu'il a été montré en 1874 que la fréquence de la levure est plus élevée sur les cuirs chevelus pelliculaires que sur les cuirs chevelus sains (McGinley et al, 1975).

Dans la continuité de ces observations, il a clairement été établi que les traitements antipelliculaires les plus efficaces sont les agents antifongiques (par exemple zinc pyrithione, sulfure de sélénium et kétoconazole) (Shuster, 1984). L'amélioration de l'état pelliculaire est ainsi corrélée à l'élimination de la levure *Malassezia* (Marks et al, 1985 ; Pierard-Franchimont et al, 1998 ; Gupta et al, 2004).

Toutefois, la nature commensale de *Malassezia* implique l'existence d'autres facteurs entrant en jeu dans l'apparition de pellicules (sécrétions séborrhéiques, stress, fatigue, nutrition...). Ces nombreux facteurs peuvent affecter l'état de santé du cuir chevelu, et une prédisposition individuelle à la maladie rend alors certaines personnes plus sensibles au développement des pellicules que d'autres.

Par ailleurs, les données actuelles montrent que les pellicules ne sont pas seulement associées à une incidence plus élevée d'une espèce particulière de *Malassezia* mais également à des déséquilibres entre les populations fongiques et bactériennes du cuir chevelu. C'est pourquoi, rééquilibrer le microbiote du cuir chevelu pourrait être une approche intéressante pour améliorer l'état du cuir chevelu.

Jusqu'à présent, les approches thérapeutiques courantes consistent à appliquer un traitement symptomatique (utilisation d'antifongiques par exemple). Cependant, il serait intéressant d'agir en amont de l'apparition du pytiriasis capitis en mettant en œuvre une approche prophylactique et non curative. Ce traitement étiologique pourrait consister par exemple à assurer une bonne santé capillaire en faisant en sorte de maintenir l'équilibre du microbiote.

Annexes

ANNEXE 1 :

Tableau 1 : Liste non exhaustive de pathologies associées à la levure du genre *Malassezia*

Implication directe de <i>Malassezia</i>	Aggravation de lésions pré-existantes par <i>Malassezia</i>	Implication incertaine de <i>Malassezia</i>
Pityriasis versicolor, Folliculite à <i>Malassezia</i> , ...	Dermite séborrhéique, Dermatite atopique, Psoriasis, ...	Papillomatose confluyente et réticulée, Onychomycose, Otite externe, ...

ANNEXE 2 :

Tableau 2 : Ensemble de caractéristiques des pellicules du cuir chevelu.

Principales caractéristiques qui décrivent le cuir chevelu atteint de pellicules
Présence de levures du genre <i>Malassezia</i>
Hyperprolifération de l'épiderme du cuir chevelu avec la présence de noyaux parakératosiques
Présence de gouttelettes lipidiques en quantité dans les cornéocytes
Diminution des desmosomes
Séparations plus importantes entre chaque cornéocyte
Présence de cornéocytes « épineux »
Excès de lipides intercellulaires totalement désorganisés

ANNEXE 3 :

Tableau 3 : Principaux changements au niveau du microbiote cutané bactérien du cuir chevelu pelliculaire.

Modifications dans la composition du microbiote bactérien associé au cuir chevelu pelliculaire
Diminution de la population de <i>Propionibacterium</i>
Flore staphylococcique plus importante et plus diversifiée, composée de trois espèces prédominantes : <i>S. caprae</i> , <i>S. epidermidis</i> et <i>Staphylococcus capitis</i>
Plus grande tendance à être colonisé par des microorganismes environnementaux transitoires

Tables des figures

Figure 1 : Composition du microbiote sur une peau humaine d'aspect normal.....	18
Figure 2 : Types d'interactions bactério-fongiques.....	21
Figure 3 : Représentation schématique des principales interactions entre diverses bactéries associées à l'Homme et le champignon <i>C. albicans</i> , allant de la coopération à l'antagonisme.....	22
Figure 4 : Principaux sites d'interactions bactéries-champignons.....	23
Figure 5 : Réseau des microbiotes résidents sur le cuir chevelu.....	26
Figure 6 : Distribution des genres bactériens isolés de cuirs chevelus sains.....	28
Figure 7 : Composition et abondance relative des genres fongiques issus d'échantillons de cuirs chevelus sains.....	29
Figure 8 : Distribution des espèces de <i>Malassezia</i> à partir d'échantillons de cuirs chevelus sains.....	29
Figure 9 : Composition et abondance relative des espèces de <i>Malassezia</i> issues d'échantillons de cuirs chevelus sains.....	30
Figure 10 : Ultrastructure de <i>M. pachydermatis</i>	33
Figure 11 : Structure cellulaire d'une levure du genre <i>Malassezia</i>	34
Figure 12 : Photographies en microscopie électronique à balayage de certaines espèces de <i>Malassezia</i> , en phase de bourgeonnement.....	34
Figure 13 : Aspect morphologique des colonies après culture sur l'agar de Dixon.....	37
Figure 14 : Aspect dit « en grappe » de <i>Malassezia</i> sp.....	39
Figure 15 : Utilisation des <i>tweens</i> par les levures du genre <i>Malassezia</i>	40
Figure 16 : Réactions à la catalase, négative (gauche) et positive (droite).....	40
Figure 17 : Test à l'esculine.....	41
Figure 18 : Clefs d'identification des espèces de <i>Malassezia</i>	43
Figure 19 : Observation microscopique de <i>M. furfur</i> à partir de culture.....	45
Figure 20 : Blastospores de <i>Malassezia equina</i>	47
Figure 21 : Blastospores de <i>M. caprae</i>	48
Figure 22 : Variations des quantités d'ADN de <i>Malassezia</i> sp en fonction de l'âge chez les hommes et femmes.....	52
Figure 23 : Différents aspects de la dermatite séborrhéique.....	53
Figure 24 : Taches arrondies du pityriasis versicolor.....	55
Figure 25 : Aspect inflammatoire de la peau atteinte de dermatite atopique.....	56
Figure 26 : Folliculite à <i>Malassezia</i> chez un homme de 34 ans.....	57
Figure 27 : Les différentes couches du cuir chevelu.....	61

Figure 28 : Composition du cuir chevelu.....	62
Figure 29 : Différentes couches de l'épiderme et coupe histologique.....	63
Figure 30 : Rôles du film hydrolipidique de surface.....	65
Figure 31 : Structure du cheveu.....	67
Figure 32 : Représentation schématique du cycle du cuir chevelu.....	68
Figure 33 : Unité pilo-sébacée.....	70
Figure 34 : Photo de cuir chevelu sain (droite) et cuir chevelu pelliculeux (gauche) montrant des squames caractéristiques.....	73
Figure 35 : Cuir chevelu d'apparence normale (absence de pellicules).....	74
Figure 36 : Physiologie microscopique des pellicules.....	75
Figure 37 : Desquamation du cuir chevelu induite par l'acide oléique.....	79
Figure 38 : Facteurs de prédisposition et interactions dans la pathogenèse des pellicules.....	80
Figure 39 : Modèle de dysfonction de la barrière dans les pellicules.....	81
Figure 40 : Abondance des bactéries à partir d'échantillons de cuir chevelu en fonction de l'état de santé.....	82
Figure 41 : Distribution schématique des genres bactériens dans des échantillons cutanés d'individus sains et pelliculaires.....	83
Figure 42 : Distribution des principales espèces bactériennes sur le cuir chevelu sain et pelliculaire.....	84
Figure 43 : Répartition des espèces fongiques dans des échantillons normaux et pelliculaires.....	85
Figure 44 : Modèle schématique du rôle de l'hydrolyse des lipides du cuir chevelu, induite par la lipase de <i>Malassezia globosa</i> dans l'étiologie des pellicules.....	88

Table des tableaux

Tableau 1 : Distribution schématique de certains microorganismes résidents majeurs à la surface de la peau humaine en fonction de la distribution des glandes sébacées, sudoripares et apocrines.....	17
Tableau 2 : Effets des interactions entre le microbiome bactérien et le mycobiome.....	24
Tableau 3 : Présentation des 14 espèces du genre <i>Malassezia</i>	32
Tableau 4 : Aspect des colonies selon les espèces de <i>Malassezia</i> , après 7 jours d'incubation à 32°C sur milieu de Dixon modifié.....	38
Tableau 5 : Caractéristiques biochimiques et de croissance des espèces de <i>Malassezia</i>	42
Tableau 6 : Identification des espèces de <i>Malassezia</i> selon les sites corporels.....	49
Tableau 7 : Identification des espèces de <i>Malassezia</i> selon les groupes d'age.....	51
Tableau 8 : Score de sévérité totale des pellicules en fonction de l'aspect clinique des lésions.....	76
Tableau 9 : Composition relative du sébum humain après exposition à <i>M. globosa</i> et après exposition à un traitement antifongique.....	87

Bibliographie

- Abou-Gabal M., Fagerland J.A. 1979 « **Electron microscopy of Pityrosporum canis "pachydermatis"** » *Mykosen*, 22, 3, 85-90.
- Abou-Gabal M., Chastain C.B., Hogle R.M. 1979. « **Pityrosporum pachydermatis "canis" as a major cause of otitis externa in dogs** » *Mykosen* 22, 6, 192-199.
- Ackerman AB, Kligman AM. 1969. « **Some observations on dandruff** » . *J Soc Cosmet Chem* 20:81–101
- Adam B, Baillie GS, Douglas LJ. 2002. « **Mixed species biofilms of Candida albicans and Staphylococcus epidermidis** » . *J Med Microbiol* 51:344–349
- Adams RI, Miletto M, Taylor JW, Bruns TD. 2013. « **The diversity and distribution of fungi on residential surfaces** » . *Plos One*.
- Ahearn DG, Simmon RB. 1998. « **The yeasts: a taxonomic study** » . *Amsterdam: Elsevier Science BV*. p. 782e4.
- Akaza N, Akamatsu H, Sasaki Y, Kishi M, Mizutani H et al. 2009. « **Malassezia folliculitis is caused by cutaneous resident Malassezia species** » . *Med Mycol.* 47: 618–624.
- Akdis C.A., Akdis M., Bieber T., Bindslev-Jensen C., Boguniewicz M., Eigenmann P., et al. 2006. « **Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults** »
- Akiyama, Steven Barger, et al. 2000. « **Inflammation and Alzheimer's disease** »
- Aldrovandi AL, Osugui L, Acqua Coutinho SD. 2016. « **Malassezia nana the main species in horses' ear canal microbiome ?** » *Braz J Microbiol.*; 47: 770–774.
- Alexander S. 1967. « **Loss of hair and dandruff** » . *Braz J. Dermatol.* 79, 549–552.
- Alves EV, Martins JE, Ribeiro EB, Sotto MN. 2000. « **Pityrosporum folliculitis: renal transplantation case report** » . *J Dermatol*; 27: 49–51.
- Amaya M, Tajima M, Okubo Y et al. 2007. « **Molecular analysis of Malassezia microflora in the lesional skin of psoriasis patients** » . *J Dermatol*; 34: 619–624.
- Amdt KA, Hsu JT. 2007. « **Manual of dermatologic therapeutics** » . *7th ed. Philadelphia*
- Arzumanian VG. 2001. « **The yeast Malassezia on the skin of healthy individuals and patients with atopic dermatitis** » . *Vestn Ross Akad Med Nauk* 29-31.
- Ashbee HR, Evans EGV. 2002. « **Immunology of diseases associated with Malassezia species** » . *Clin Microbiol Rev* 15:21–57
- Ashbee HR1, Gilleece MH. 2012. « **Has the era of individualised medicine arrived for antifungals? A review of antifungal pharmacogenomics** » .

- Aspiroz C, Moreno LA, Rezusta A, Rubio C. 1999. « **Differentiation of three biotypes of *Malassezia* species on normal human skin. Correspondence with *M. globosa*, *M. sympodialis* and *M. restricta*** ». *Mycopathologia*
- Aspiroz C, Ara M, Varea M, Rezusta A, Rubio C. 2002. « **Isolation of *Malassezia globosa* and *M. sympodialis* from patients with pityriasis versicolor in Spain** ».
- Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, de Lassence A, Darmon M, Zahar JR, Adrie C, Garrouste-Orgeas M. et al. 2006. « ***Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent *Pseudomonas* ventilator-associated pneumonia** ». *Chest*
- Baena-Monroy T, Moreno-Maldonado V, Franco-Martinez F, Aldape-Barrios B, Quindos G, Sanchez Vargas LO. 2005 « ***Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus mutans* colonization in patients wearing dental prosthesis** ». *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*.
- Baillon N. 1889. « **Traité de Botanique Médicale Cryptogamique** ». Octave Douin. 234-239.
- Bassaid A., Haiet Adjmi-Hamoudi, Khaled Abdelouahed, Lamine Lazri, Racha Boubekeur, Zina Bellahsene. 2016. « **Optimisation de la PCR et caractérisation moléculaire de deux espèces de *Malassezia* : *M. restricta* et *M. sympodialis*** ».
- Bassaid A., H.Adjmi-Hamoudi Z., Bellahsene. 2016 . « **Identification des levures du genre *Malassezia* isolées de patients atteints de pityriasis versicolor** ».
- Basson NJ. 2000. « **Competition for glucose between *Candida albicans* and oral bacteria grown in mixed culture in a chemostat** ». *J Med Microbiol*
- Batra R, Boekhout T, Gueho E, Cabanes FJ, Dawson TL & Gupta AK. 2005. « ***Malassezia* Baillon, emerging clinical yeasts** ». *FEMS Yeast Res* 5: 1101–1113.
- Bauernfeind, A., Bertele RM, Harms K, Hörl G, Jungwirth R, Petermüller C, Przyklenk B, Weisslein-Pfister C. 1987. « **Qualitative and quantitative microbiological analysis of sputa of 102 patients with cystic fibrosis** ». *Infection* 15, 270–277.
- Belkaid Y, Segre JA. 2014. « **Dialogue between skin microbiota and immunity** ». *Science*.
- Belizario J. & Napolitano M. « **Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches** ». *Front. Microbiol*.
- Benfenati A. and Brillanti F. 1939. « **Bulla distribuzione delle ghiantole sebace nella cute del ccorpo umano** ». *Arch. Ital. Di dermatol*.
- Bergbrant I-M, Faergemann J. 1988. « **Variations of *Pityrosporum orbiculare* in Middle-aged and elderly individuals** ». *Acta Derm Venereol* (Stockh); 68: 537 /540.
- Bernard, D., Méhul, B., Thomas-Collignon, A., Delattre, C., Donovan, M., and Schmidt, R. 2005. « **Identification and Characterization of a Novel Retroviral-Like Aspartic Protease Specifically Expressed in Human Epidermis** ». *J. Invest. Dermatol*. 125, 278–287.
- Bibel DJ, Aly R, Bayles C, Strauss WG, et al. « **Competitive adherence as a mechanism of**

bacterial interference ». *Can J Microbiol*

Boekhout, T., and R. W. Bosboom. 1994. « **Karyotyping of Malassezia yeasts: taxonomic and epidemiological implications** ». *Syst. Appl. Microbiol.*

Boekhout T, Mayser P, Gueho-Kellermann E, Velegraki. 2010. « **Malassezia and the Skin** », *1st edn. Berlin: Springer.*

Boekhout, Guého-Kellermann, and Begerow. 2010. « **Biodiversity, Phylogeny and Ultrastructure** ». *Springer Verlag Berlin Heidelberg*

Boehncke WH. 2015. « **Etiology and pathogenesis of psoriasis** ». *Rheum Dis Clin North Am.*

Bojar, 2002. « **The human cutaneous microflora and factors controlling colonisation** ».

Bond, R., Howell, S.A., Haywood, P.J. and Lloyd, D.H. 1997. « Isolation of *Malassezia sympodialis* and *Malassezia globosa* from healthy pet cats ». *Vet. Rec.*

Boon, C. et al. 2008. « **A novel DSF-like signal from *Burkholderia cenocepacia* interferes with *Candida albicans* morphological transition** ». *ISME J.*

Borda LJ and Wikramanayake TC. 2015. « Seborrheic dermatitis and dandruff: a comprehensive review ». *Journal of clinical and investigative dermatology.*

Boris S, Barbes C. 2000. « **Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens** ». *Microbes Infect* 2:543–546.

Botterel, F., C. Desterke, C. Costa, and S. Bretagne. 2001. « **Analysis of microsatellite markers of *Candida albicans* used for rapid typing** ». *J. Clin. Microbiol.* 39:4076–4081.

Bouchara, Pihet, De Gentile, Cimon, Bernard et al. 2010. « **Levures et levuroses** ».

Bouhanna P., Reygagne P. 1999. « **Pathologie du cheveu et du cuir chevelu. Traité médico-chirurgical et cosmétologique** ». *Ed. Elsevier / Masson*

Bouhanna P., Reygagne P. 2003. « **Pathologie du cheveu et du cuir chevelu. Traité médico-chirurgical et cosmétologique** ». *Ed. Elsevier / Masson*

Bradford LL, Ravel J. 2017. « **The vaginal mycobiome: a contemporary perspective on fungi in women's health and diseases** ». *Virulence* 8:342–351.

Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. 2006. « Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection ». *Nat Med.* 12:1365-1371.

Briggs, Brodie, Tom, et al. 2014. « **Seasonal patterns in microbial communities inhabiting the hot springs of Tengchong** », *Yunnan Province. Environ. Microbiol.* 16, 1579–1591.

Bruno A. Bernard. 2006. « **La vie révélée du follicule de cheveu humain** »

Bulmer AC, Bulmer GS. 1999. « **The antifungal action of dandruff shampoos** ».

Mycopathologia; 147:63–5.

Cabanes, Theelen, Castella & Boekhout. 2007. « **Two new lipid-dependent *Malassezia* species from domestic animals** ».

Cabanes FJ, Vega S, Castella G. 2011 « ***Malassezia cuniculi* sp. nov., a novel yeast species isolated from rabbit skin** ».

Capone, K. A., Dowd, S. E., Stamatias, et al. 2011. « **Diversity of the human skin microbiome early in life** ». *J. Invest. Dermatol.* 131, 2026–2032.

Cafarchia C, Gasser RB, Figueredo LA, Latrofa MS, Otranto D. 2011 « **Advances in the identification of *Malassezia*** ». *Mol Cell Probes.* 25: 1–7.

Casagrande BF, Fluckiger S, Linder MT et al. 2006. « **Sensitization to the yeast *Malassezia sympodialis* is specific for extrinsic and intrinsic atopic eczema** ». *J Invest Dermatol.*

Catterall, M. D., Ward, M. E. & Jacobs, P. 1978. « **A reappraisal of the role of *Pityrosporum orbiculare* in pityriasis versicolor and the significance of extracellular lipase** ». *J Invest Dermatol* 71, 398–401.

Celis, A. M., and M. C. Cepero de Garcia. 2005. « **Genetic polymorphism of *Malassezia* spp. yeast isolates from individuals with and without dermatological lesions** ». *Biomedica.*

Celis A. 2005. « ***Malassezia* yeast species isolated from patients with dermatologic lesions.** »

Cheng TL, Rovito SM, Wake DB, Vredenburg VT. 2011. « **Coincident mass extirpation of neotropical amphibians with the emergence of the infectious fungal pathogen *Batrachochytrium dendrobatidis*** ». *Proc Natl Acad Sci* 108: 9502 – 9507.

Chen TA, Hill PB. 2005. « **The biology of *Malassezia* organisms and their ability to induce immune responses and skin disease** ». *Vet Dermatol* 16:4–26

Chen Y., Li, Si, Wu et al. 2016. « **Changes of the Bacterial Abundance and Communities in Shallow Ice Cores from Dunde and Muztagata Glaciers** ». *Microbiol.* 7, 1716 .

Choi MJ, Maibach HI. 2005. « **Role of ceramides in barrier function of 49. healthy and diseased skin** ». *Am J Clin Dermatol.* 6:215–223.

Choudhry MA, Chaudry IH. 2006. « **Alcohol intoxication and post-burn complications** ». *Front Biosci* ; 11: 998–1005.

Chowdhary A, Randhawa HS, Sharma S et al. 2005. « ***Malassezia furfur* in a case of onychomycosis: colonizer or etiologic agent?** » *Med Mycol*; 43: 87–90.

Christensen GJ, Bruggemann H. 2014. « **Bacterial skin commensals and their role as host guardians** ». *Benef Microbes.*

Clark, Pope, Khalid A. Jabori. 2015. « **Diagnosis and Treatment of Seborrheic Dermatitis** ».

- Clavaud, C., Jourdain, R. et al. 2013. « **Dandruff is associated with disequilibrium in the proportion of the major bacterial and fungal populations colonizing the scalp** ».
- Cogen, A. L., V. Nizet, and R. L. Gallo. 2008. « **Skin microbiota: a source of disease or defence?** » *Br. J. Dermatol.* 158:442–455.
- Collier-Hyams LS, Sloane V, Batten BC, Neish AS. 2005. « **Cutting edge: bacterial modulation of epithelial signaling via changes in neddylation of cullin-1** ». *J Immunol* 175:4194–4198.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. 2009. « **Bacterial community variation in human body habitats across space and time** ».
- Cotterill JA, Cunliffe WJ, Williamson B, Bulusu L. 1972. « **Age and sex variation in skin surface lipid composition and sebum excretion rate** ». *Br J Dermatol* 87:333–40
- Cotterill JA, Cunliffe WJ, Williamson B. 1973. « **Variation in skin surface lipid composition and sebum excretion rate with time** ». *Acta Derm Venereol* 53:271–4
- Crespo Erchiga V, Ojeda Martos A, Vera Casano A, Crespo Erchiga A, Sanchez Fajardo F, Gueho E. 1999. « **Mycology of pityriasis versicolor** ». *J Mycol Med* ; 9: 143–148.
- Crespo Erchiga V, Ojeda Martos A, Vera Casano A, Crespo Erchiga A, Sanchez Fajardo F. 2000. « **Malassezia globosa as the causative agent of pityriasis versicolor** ». *Br J Dermatol*; 143:799-803.
- Crespo Erchiga, V. & Delgado Florencio, V. 2002. « **Malassezia species in skin diseases** ». *Curr Opin Infect Dis* 15, 133–142.
- Cugini C, Worth Calfee M, Farrow JM III, Morales DK, Pesci EC, Hogan DA. 2007. « **Farnesol, a common sesquiterpene, inhibits PQS production in Pseudomonas aeruginosa** ». *Mol Microbiol.*
- Cui L, Morris A, Ghedin E. 2013. « **The human mycobiome in health and disease** ». *Genome Med* 5: 63.
- Cutler JE, Deepe Jr GS, Klein BS. 2007. « **Advances in combating fungal diseases: vaccines on the threshold** ». *Nat Rev Microbiol*, 5:13-28.
- Darling WM. 1976. « **Co-cultivation of mycobacteria and fungus** ». *Lancet* 2:740.
- David N. Fredricks. 2006. « **Microbial Ecology of Human Skin in Health and Disease** ».
- Dawber R. 1997. « **Diseases of the Hair and Scalp** ». *Blackwell Science*, p 499– 504.
- Dawson TL. 2007. « **Malassezia globosa and restricta: breakthrough understanding of the etiology and treatment of dandruff and seborrheic dermatitis through whole-genome analysis** ». *J Invest Dermatol Symp Proc*; 12: 15–19.
- DeAngelis YM, Saunders CW, Johnstone KR et al. 2007. « **Isolation and expression of a Malassezia globosa Lipase Gene, LIP1** ». *J Invest Dermatol* 127:2138–2146

- Deborah AH, Roberto K. 2006. « **Fungal-bacterial interactions. In Molecular Principles of Fungal Pathogenesis** ». *ASM Press*; 261-269.
- Delwart, E.L., 2007. « **Viral metagenomics** ». *Rev. Med. Virol.* 17, 115–131.
- Denda, M., Sato, J., Tsuchiya, T., Elias, P.M. and Feingold, K.R. 1998. « **Low humidity stimulates epidermal DNA synthesis and amplifies the hyperproliferative response to barrier disruption: implications for seasonal exacerbations of inflammatory dermatoses** ». *J. Invest. Dermatol.*
- « **Développement et validation du diagnostic d'espèce de Malassezia par MALDI-TOF** ». 2016. *Journal de Mycologie Medicale*. Junior Denis, Marie Machouart, Florent Morio, V. Letscher.
- Devos SA, Van der Valk PG. 2000. « **The relevant of skin prick tests for *Pityrosporum ovale* in patients with head and neck dermatitis** ». *Allergy*; 55: 1056-1058.
- Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., Knight, R. 2010. « **Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns** ».
- Donnarumma, G., Perfetto, B., Paoletti, I., Oliviero, G., Clavaud, C., Del Bufalo, A., et al. 2014. « **Analysis of the response of human keratinocytes to *Malassezia globosa* and *restricta* strains** ». *Arch. Dermatol. Res.* 306, 763–768.
- Dowd SE, Capone KA, Stamatias GN, Nikolovski J. 2011. « **Diversity of the human skin microbiome early in life** ». *J Invest Dermatol* 131: 2026– 2032.
- Downing D.T. and Strauss J.S. 1982. « **On the mechanism of sebaceous secretion** ». *Arch. Dermatol. Res.*, 272, 343–349
- Downing DT, Stewart ME, Strauss JS. 1986. « **Changes in sebum secretion and the sebaceous gland** ». *Dermatol Clin* 4:419–23
- Dreno, E. Araviiskaia, E. Berardesca, G. Gontijo, M. Sanchez Viera, L.F. Xiang, R. Martin, T. Bieber. 2016. « **Microbiome in healthy skin, update for dermatologists** ».
- Drouhet E., Domp martin D., Papachristou A., Ravisse P. 1980. « **Dermatite expérimentale à *Pytirosporum ovale* et *Pytirosporum orbiculare* chez le cobaye et la souris** » *Sabouraudia*.
- Dubois J., 2001. « **La peau, de la santé à la beauté. Notions de dermatologie et de dermocosmétologie** ». *Ed. Privat*
- Dyess, D. L., Garrison, R. N. & Fry, D. E. 1985. « **Candida sepsis: Implications of polymicrobial blood-borne infection** ». *Arch. Surg.* 120, 345–348.
- Eady, E.A. & Ingham, E. 1994. « ***Propionibacterium acnes* - friend or foe?** » *Reviews in Medical Microbiology*.
- El-Hefnawi H, el-Gothamy Z, Refai M. 1971. « **Studies on pityriasis versicolor in Egypt. I. Incidence** ». *Mykosen* 14:225–231.

- Elias PM, Ansel JC, Woods LD, et al. 1996. « **Signaling networks in barrier homeostasis: the mystery widens** ». *Arch Dermatol*. 132:1505–1506.
- Elias PM, Woods LD, Feingold KR. 1999. « **Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses** ». *Am J Contact Dermat*. 10:119–126.
- Faergemann, J. 2000. « **Management of seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor** ».
- Faergemann, J. 2002. « **Atopic dermatitis and fungi** ». *Clin Microbiol Rev* 15, 545–563.
- Feingold DS. 1986. « **Bacterial adherence, colonization, and pathogenicity** ». *Arch Dermatol*.
- Findley, K.; Oh, J.; Yang, J.; Conlan, S.; Deming, C.; Meyer, J.A.; Schoenfeld, D.; Nomicos, E.; Park, M.; Kong, H.H.; et al. 2013. « **Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin** ». *Nature*. 498, 367–370.
- Fitzsimmons, N. & Berry, D. R. 1994. « **Inhibition of *Candida albicans* by *Lactobacillus acidophilus* : evidence for the involvement of a peroxidase system** ». *Microbios* 80, 125–133.
- Fredricks. 2001. « **Microbial ecology of human skin in health and disease** » . *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 6:167–169.
- Furusawa Y, Obata Y, Hase K. 2015. « **Commensal microbiota regulates T cell fate decision in the gut** ». *Semin Immunopathol*
- Fyrhquist, N., Salava, A., Auvinen, P., and Lauerma, A. 2016. « **Skin Biomes** ». *Curr. Allergy Asthma Rep.*
- Gaitanis G, Velegraki A, Alexopoulos EC, Chasapi V, Tsigonia A, Katsambas A. 2006. « **Distribution of *Malassezia* species in pityriasis versicolor and seborrhoeic dermatitis in Greece. Typing of the major pityriasis versicolor isolate *M. globosa*** ». *Br J Dermatol*.
- Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegraki A. 2012. « **The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases** ». *Clin Microbiol Rev* 25:106–141.
- Gallo, R. L., and Nakatsuji, T. 2011. « **Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin** ». *J. Invest. Dermatol*.
- Gao, G. I. Perez-Perez, Y. Chen, and M. J. Blaser. 2010. « **Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations** ». *Journal of Clinical Microbiology*.
- Gary B. Huffnagle and Mairi Noverre. 2013. « **The emerging world of the fungal microbiome** ».
- Gemmer, YM DeAngelis, B Theelen, T Boekhout, TL Dawson. 2002. « **Noninvasive method for molecular detection and differentiation of *Malassezia* yeast species on human skin and application of the method to dandruff microbiology** » . *J Clin Microbiol* 40, 3350- 3357.
- Geerligs M. 2009. « **Skin layer mechanics** ».
- Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A, et al. 2010.

« **Characterization of the oral fungal microbiome (mycobiome) in healthy individuals** ». *Plos Pathog.*

Gibson, Sood & Hogan. 2009. « ***Pseudomonas aeruginosa-Candida albicans* interactions: localization and fungal toxicity of a phenazine derivative** ». *Appl. Environ. Microbiol.*

Goodfield, M. J., and E. M. Saihan. 1988. « **Failure of isotretinoin therapy in *Pityrosporum folliculitis*** ». *J. Am. Acad. Dermatol.* 18:143–144.

Gordon MA. 1951. « **The lipophilic mycoflora of the skin. In vitro culture of *Pityrosporum orbiculare*** ». *Mycologia.* 43:524e35.

Goullé JP, J. Noyon, F. Bietry, P. Le Roux, M. Cron, J.-L. Fanon, J.-P. Rigaud, J. Nouveau, J.G. 1996. « **Anagnostides Analyse des cheveux: intérêt en pratique médicale hospitalière** ».

Gougerot et Carteaud. 2010. « **Papillomatose confluente et réticulée** ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie.*

Greaves, M. W., and R. D. R. Camp. 1988. « **Prostaglandins, leukotrienes, phospholipase, platelet activating factor and cytokines: an integrated approach to inflammation of human skin** ». *Arch. Dermatol. Res.* 280:S33–S41

Grice EA, Kong HH, Renaud G, Young AC, Bouffard GG, Blakesley RW, et al. 2008. « **A diversity profile of the human skin microbiota** ». *Genome Res.*

Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, et al. 2009. « **Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome** ». *Science* 324: 1190–1192.

Grice EA, Segre JA. 2011. « **The skin microbiome** ». *Nat Rev Microbiol.* 9: 244–253.

Grice EA, Segre JA. 2012. « **The human microbiome: our second genome** ».

Gueho, E., Midgley, G. & Guillot, J. 1996. « **The genus *Malassezia* with description of four new species** ». *Antonie Van Leeuwenhoek* 69, 337–355.

Gueho-Kellermann E, Boekhout T, Begerow D. 2010. « **Biodiversity, Phylogeny and Ultrastructure** ». *Malassezia and the Skin.* pp. 17–63.

Guillot J, Bond R. 1999. « ***Malassezia pachydermatis*: a review** ». *Med Mycol.* 37:295–306.

Gunzel D. & Yu A. S. 2013. « **Claudins and the modulation of tight junction permeability** ». *Physiol. Rev.* 93, 525–569.

Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC. 2000. « **Molecular differentiation of seven *Malassezia* species** ». *J Clin Microbiol*

Gupta, Kohli, Summerbell, Fegermann. 2001. « **Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses** ».

Gupta, Bluhm R, Summerbell R. 2002. « **Pityriasis versicolor** ». *J Eur Acad Dermatol Venereol.*

- Gupta, Aditya K., Kohli Y. 2004. « **Prevalence of Malassezia species on various body sites in clinically healthy subjects representing different age groups** ». *Med Mycol* 42:35–42.
- Gupta, N., Haque, A., Mukhopadhyay, G., Narayan, R. P. & Prasad, R. 2005. « **Interactions between bacteria and *Candida* in the burn wound** ». *Burns* 31, 375–378.
- Hald M, Arendrup MC, Svejgaard EL, Lindskov R, Foged EK, et al. 2015. « **Evidence-based Danish guidelines for the treatment of Malassezia-related skin diseases** ». *Acta Derm Venereol*.
- Hannigan GD, Meisel JS, Tyldsley AS, Zheng Q, Hodgkinson BP, et al. 2015. « **The human skin double-stranded DNA virome: topographical and temporal diversity, genetic enrichment, and dynamic associations with the host microbiome** ». *mBio*
- Harada, Saito, Sugita, Tsuboi. 2015. « **Malassezia species and their associated skin diseases** ».
- Harrison MJ, Twomey KB, McCarthy Y, O'Connell OJ, Alston M, Febrer M, Murphy DM, Ryan RP, Plant BJ. 2012. « **Fungal microbiota in the adult cystic brosis (CF) airway: characterization by second-generation sequencing and correlation with standard culture-based methods and clinical phenotype** ». *Ir J Med Sci*. 181:S369-S437.
- Hentges DJ. 1993. « **The anaerobic microflora of the human body** ». *Clin Infect Dis*
- Hermann, C., Hermann, J., Munzel, U. & Ruchel, R. 1999. « **Bacterial flora accompanying *Candida* yeasts in clinical specimens** ». *Mycoses* 42, 619–627.
- Hernández-Hernández F, Méndez-Tovar L, Bazán-Mora E, Arévalo-López A, Valera-Bermejo A, López-Martínez. 2003. « **Especies de *Malassezia* asociadas a diversas dermatosis y a piel sana en población mexicana** ». *Rev Iberoam Micol*. 20:141-4
- Herrera-Arellano, Jimenez-Ferrer, Vega-Pimentel, et al. 2004. « **Clinical and mycological evaluation of therapeutic effectiveness of *Solanum chrysotrichum* standardized extract on patients with Pityriasis capitis (dandruff): A double blind and randomized clinical trial controlled with ketoconazole** ». *Planta Medical*. 70: 483- 488.
- Hickman, J.G. 2008. « **Dandruff and seborrheic dermatitis: use of medicated shampoos. In: Hair and Scalp Diseases** ». *Informa Healthcare* pp. 73–90.
- Hill. 1978. « **Eczema and dermatitis** ». *Basics. Harrisons practice*.
- Hirai A, Kano R, Makimura K, et al. 2004. « ***Malassezia nana* sp. nov., a novel lipid-dependent yeast species isolated from animals** ». *Int J Syst Evol Microbiol*. 54 (Pt 2):623 – 627.
- Hogan, D. A. & Kolter, R. 2002. « ***Pseudomonas-Candida* interactions: an ecological role for virulence factors** ». *Science* 296, 2229–2232.
- Holland, K.T. & Bojar, R.A. 2001. « **The Cutaneous Propionibacteria** ». *In Molecular Medical Microbiology. ed. Sussman*.
- Holland KT, Bojar RA. 2002. « **Cosmetics: what is their influence on the skin microflora?** » *Am*

J Clin Dermatol. 3: 445–449.

Hrnčir, T., Stepankova, R., Kozakova, H., Hudcovic, T., Tlaskalova-Hogenova, H., 2008. « **Gut microbiota and lipopolysaccharide content of the diet influence development of regulatory T cells: studies in germ-free mice** ». *BMC Immunol.*

Huffnagle GB, Noverr MC. 2013. « **The emerging world of the fungal microbiome** ». *Trends Microbiol* 21: 334–341.

Hughes A.L. 1994. « **The evolution of functionally novel proteins after gene duplication** ». *Proc. R. Soc. Lond. B* 256: 119-124.

« **Human Microbiome Project Consortium** ». 2012.

Inoue, Y. et al. 2004. « **The antibacterial effects of terpene alcohols on *Staphylococcus aureus* and their mode of action** ». *FEMS Microbiol. Lett.* 237, 325–331.

Jabra-Rizk M. A., Meiller T. F., James C. E. & Shirtliff M. E. 2006. « **Effect of farnesol on *Staphylococcus aureus* biofilm formation and antimicrobial susceptibility** ». *Antimicrob. Agents Chemother.* 50, 1463–1469

Jacinto-Jamora, S., J. Tamesis, and M. L. Katigbak. 1991. « ***Pityrosporum* folliculitis in the Philippines—diagnosis, prevalence and management** ». *J. Am. Acad. Dermatol.* 24:693–696.

Jagielski and Bielecki. 2013. « **Characterization of fungi of the *Malassezia* genus** ». *I. Microbiological and immunological aspects.*

Jakab, E., Zbinden, R., Gubler, J., Ruef, C., von Graevenitz, A. & Krause, M. 1996. « **Severe infections caused by *Propionibacterium acnes*: an underestimated pathogen in late postoperative infections** ». *Yale Journal of Biology and Medicine*

Jang, S.-J., Lim, S.-H., Ko, J.-H. et al. 2009. « **The investigation on the distribution of *Malassezia* yeasts on the normal Korean skin by 26S rDNA PCR-RFLP** ». *Ann. Dermatol.*

Jang SJ1, Ham MS, Lee JM, Chung SK, Lee HJ, Kim JH, Chang HC, Lee JH, Chung DK. 2003. « **New integration vector using a cellulase gene as a screening marker for *Lactobacillus*** ».

Jawhara S, Mogensen E, Maggiotto F, Fradin C, Sarazin A, Dubuquoy L, Maes E, Guérardel Y, Janbon G, Poulain D. 2012. « **A murine model of dextran sulfate sodium-induced colitis reveals *Candida glabrata* virulence and contribution of β -mannosyltransferases** ». *J Biol Chem.*

Kaga M, Sugita T, Nishikawa A et al. 2011. « **Molecular analysis of the cutaneous *Malassezia* microbiota from the skin of patients with atopic dermatitis of different severities** ». *Mycoses.*

Kampf, G., Kramer, A., 2004. « **Epidemiologic background of hand hygiene and evaluation of the most important agents for scrubs and rubs** ». *Clin. Microbiol. Rev.* 17 (4), 863–893.

Kaneko T, Murotani M, Ohkusu K, Sugita T, Makimura K. 2012. « **Genetic and biological features of catheter-associated *Malassezia furfur* from hospitalized adults** ». *Med Mycol.*

Kaur M, Narang T, Bala M, et al. 2013. « **Study of the distribution of *Malassezia* species in**

patients with pityriasis versicolor and healthy individuals in Tertiary 74 ». *J Med Microbiol*

Kearney N., Incham E., Cunliffew J. et al. 1984. « **Correlations between human skin bacteria and skin lipids** ». *British Journal of Dermatology* 110,593-599.

Kerr, J. 1994. « **Inhibition of fungal growth by *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas cepacia* isolated from patients with cystic fibrosis** ». *J. Infect.* 28, 305–310.

Kerr, J. R. 1994. « **Suppression of fungal growth exhibited by *Pseudomonas aeruginosa*** ». *J. Clin. Microbiol.* 32, 525–527.

Kerr K, Darcy T, Henry J, Mizoguchi H, Schwartz JR et al. 2011. « **Epidermal changes associated with symptomatic resolution of dandruff: biomarkers of scalp health** ». *Int J Dermatol.*

Kim SY, Se Hyun Kim, Su Na Kim, Ah- Reum Kim, Yu Ri Kim, Min Jung Kim, Won- Seok Park, John Hwan Lee, Won Hee Jung, Yang Won Lee, Yong Beom Choe, Kyu Joong Ahn. 2016. « **Isolation and identification of *Malassezia* species from Chinese and Korean patients with seborrheic dermatitis and in vitro studies on their bioactivity on sebaceous lipids and IL- 8 production** ».

Kiss G., Radvanyi S., Szigeti G. 1996. « **Characteristics of *Malassezia pachydermatis* strains isolated from canine otitis externa** ». *Mycoses.* 39, 7-8, 313-321.

Kligman AM. 1959. « **The human hair cycle** ». *J Invest Dermatol.* Dec;33:307-16.

Kligman AM, Christophers E. 1963. « **Preparation of isolated sheets of human stratum corneum** ». *Arch Dermatol.* Dec;88:702-5.

Kligman AM. 1979. « **Perspectives and problems in cutaneous gerontology** ». *J Invest Dermatol.*

Koenig H. 1995 « **Guide de mycologie médicale** ». Édition marketing S.A. Paris.

Korabečná M, Liška V, Fajfrlik K. 2003. « **Primers ITS1, ITS2 and ITS4 detect the intraspecies variability in the internal transcribed spacers and 5.8 S rRNA gene region in clinical isolates of fungi** ». *Folia Microbiol.* 48:233-238.

Kordbacheh, P., F. Zaini, B. Tarazooie, K. Zomorodian, F. Saadat, H. Zeraati, Z. Hallaji and S. Rezaie. 2004. « **Study of the distribution of *Malassezia* species in patients with Pityriasis versicolor and healthy individuals in Tehran, Iran** ». *BMC Dermatology*, 4: 5.

Kuehbacher T, Ott SJ, Helwig U, Mimura T, Rizzello F, Kleessen B, Gionchetti P, Blaut M, Campieri M, Fölsch UR, Kamm MA, Schreiber S. 2006. « **Bacterial and fungal microbiota in relation to probiotic therapy (VSL# 3) in pouchitis** ». *Gut.* 55:833-841.

Latuga MS, Stuebe A, Seed PC. 2014. « **A review of the source and function of microbiota in breast milk** ». *Semin Reprod Med*

Lauwerys-de-Nollin S., Borgers M. 1975. « **Ultrastructure of yeast cells (*Candida*, *Pityrosporum*, *Cryptococcus*, *Saccharomyces*) and changes after in vitro treatment with miconazole** ».

- Lavker RM, Leyden JJ. 1979. « **Lamellar inclusions in follicular horny cells: a new aspect of abnormal keratinization** ». *J Ultrastruct Res* ;69:362-70.
- Lee YW, Lim SH, Ahn KJ. 2006. « **The application of 26S rDNA PCR-RFLP in the identification and classification of *Malassezia* yeast** ». *Kor J Med Mycol.* 11:141-153
- Lee, M.D., Hee Jin Byun, et al. 2011. « **Distribution of *Malassezia* species on the scalp in Korean seborrheic dermatitis patients** ».
- Leeming, J. P., K. T. Holland, and W. J. Cunliffe. 1984. « **The microbial ecology of pilosebaceous units isolated from human skin** ». *J. Gen. Microbiol.* 130:803–807.
- Leeming JP, Notman FH, Holland KT. 1989. « **The distribution and ecology of *Malassezia furfur* and cutaneous bacteria on human skin** ». *J Appl Bacteriol.* 67(1):47-52.
- Leung MHY, Wilkins D, Lee PKH. 2015. « **Insights into the pan-microbiome: skin microbial communities of Chinese individuals differ from other racial groups** ». *Sci Rep.* 5:11845.
- Leung, Kelvin C. K. Chan and Patrick K. H. Lee. 2016. « **Skin fungal community and its correlation with bacterial community of urban Chinese individuals** ».
- Leyden JJ, McGinley KJ, Holzle E, Labows JN, Kligman AM. 1981. « **The microbiology of the human axilla and its relationship to axillary odor** ». *J Invest Dermatol.* 77: 413–416.
- Leyden JJ, McGinley KJ, Nordstrom KM, Webster GF. 1987. « **Skin microflora** ». *J Invest Dermatol* 88:65s±72s,
- Li S, Yu X, Wu W, Chen DZ, Xiao M, Huang X. 2018. « **The opportunistic human fungal pathogen *Candida albicans* promotes the growth and proliferation of commensal *Escherichia coli* through an iron-responsive pathway** ». *Microbiol Res* 207:232–239.
- Ljubojević S, Skerlev M, Lipozencić J, Basta-Juzbasić A. 2002. « **The role of *Malassezia furfur* in dermatology** ». *Clin Dermatol.* 20:179-182.
- Luca, C., M. Picardo, A. Breathnach, and S. Passi. 1996. « **Lipoperoxidase activity of *Pityrosporum*: charactersiation of by-products and possible role in pityriasis versicolor** ». *Exp. Dermatol.* 5:49–56.
- Makimura, K., Y. Tamura, M. Kudo, K. Uchida, H. Saito, and H. Yamaguchi. 2000. « **Species identification and strain typing of *Malassezia* species stock strains and clinical isolates based on the DNA sequences of nuclear ribosomal internal transcribed spacer 1 regions** ». *J. Med. Microbiol.* 49:29–35.
- Man, Xin, Song et al. 2009. « **Variation of skin surface pH, sebum content and stratum corneum hydration with age and gender in a large Chinese population** ». *Skin Pharmacol. Physiol.*
- Manuel F, Ranganathan S. 2011. « **A new postulate on two stages of dandruff: a clinical perspective** ». *Int J Trichol.* 3:3-6.

- Marks, R. M., A. D. Pearse, and A. P. Walker. 1985. « **The effects of a shampoo containing zinc pyrithione on the control of dandruff** ». *Br. J. Dermatol.* 112:415–422.
- Marrakchi S. & Maibach H. I. 2007. « **Biophysical parameters of skin: map of human face, regional, and age-related differences** ». *Contact Dermatitis* 57, 28–34.
- Marples, R.R., Downing, D.T. and Kligman, A.M. 1972. « **The influence of *Pityrosporum* species in the generation of free fatty acids in human surface lipids** ». *J. Invest. Dermatol.* 58, 155–159.
- Marrie, T. J. & Costerton, J. W. 1984. « **Scanning and transmission electron microscopy of in situ bacterial colonization of intravenous and intraarterial catheters** ». *J. Clin. Microbiol.*
- Marshall, Leeming, Holland. 1987. « **The cutaneous microbiology of normal feet** ». *Journal of Applied Bacteriology.* 62, 139-146.
- Mastrolonardo M, Diaferio A, Logroscino G. 2003. « **Seborrheic dermatitis, increased sebum excretion, and Parkinson's disease: a survey of (im)possible links** ». *Med Hypotheses*
- Mayser P, Haze P, Papavassilis C, Pickel M, Gruender K, Gueho E. 1997. « **Differentiation of *Malassezia* species: selectivity of cremophor EL, castor oil and ricinoleic acid for *M. furfur*** ». *Br J Dermatol.* 137:208-13.
- Mayser, P., A. Tows, H. J. Kramer, and R. Weiss. 2004. « **Further characterization of pigment-producing *Malassezia* strains** ». *Mycoses* 47:34–39.
- Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. 2008. « **A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease** ». *Nature* 453:620–625.
- McAlester, G., O'Gara, F. & Morrissey, J. P. 2008. « **Signal-mediated interactions between *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*** ». *J. Med. Microbiol.* 57, 563–569.
- Mcdowell, A., Nagy, I., Magyari, M., Barnard, E., and Patrick, S. 2013. « **The opportunistic pathogen *Propionibacterium acnes*: insights into typing, human disease, clonal diversification and CAMP factor evolution** ». *PLoS ONE* 8:e70897.
- McGinley KJ, Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. 1975. « **Quantitative microbiology of the scalp in non-dandruff, dandruff, and seborrheic dermatitis** ». *J Invest Dermatol* 64: 401–405.
- McGrath J, Murphy GM. 1991. « **The control of seborrhoeic dermatitis and dandruff by antipityrosporal drugs** ». *Drugs* 41: 178–184.
- McOsker et Hannon. 1967. « **Ultrastructural studies of dandruff-involved scalp tissue** ». *Toilet Goods Assoc* 47, 5-8.
- Meadows-Oliver M. 2009. « **Tinea capitis: diagnostic criteria and treatment options** ». *Pediatr Nurs.* 35:53–57.
- Midgley G. 1989. « **The diversity of *Pityrosporum* (*Malassezia*) yeasts in vivo and in vitro** ». *Mycopathologia* 106: 143–153

- Mittag H. 1981. « **Fine structural investigation of *Malassezia furfur*** ». *The envelope of the yeast cells*.
- Montagna, M., Kligman, A.M. Carlisle K.S. 1992. « **Atlas of normal Human Skin** ». *Springer-Verlag Ed., New york, Inc.*
- Mora-Montes, H. M., Bates, S., Netea, M. G., Díaz-Jiménez, D. F., López-Romero, E., Zinker, S., et al. 2007. « **Endoplasmic reticulum α -glycosidases of *Candida albicans* are required for N glycosylation, cell wall integrity, and normal host-fungus interaction** ». *Eukaryot. Cell*
- Morales DK, Hogan DA. 2010. « ***Candida albicans* interactions with bacteria in the context of human health and disease** ». *PLoS Pathog.*
- Morishita N, Sei Y & Sugita T. 2006. « **Molecular analysis of *Malassezia* microflora from patients with pityriasis versicolor** ». *Mycopathologia*.
- Morris A, Hillenbrand M, Finkelman M, George MP, Singh V, Kessinger C, Lucht L, Busch M, McMahon D, Weinman R. 2012. « **Serum (1 \rightarrow 3)- β -D-Glucan levels in HIV-infected individuals are associated with immunosuppression, in ammation, and cardiopulmonary function** ». *J Acquir Immune*.
- Morrison VA, Weisdorf D. 2000. « **The spectrum of *Malassezia* infections in the bone marrow transplant population** ». *Bone Marrow Transplant*; 26: 645–8.
- Mukherjee, Mitra, Gupta et al. 2006. « **Sebum and hydration levels in specific regions of human face significantly predict the nature and diversity of facial skin microbiome** ». *Sci. Rep.* 6, 36062.
- Nagata R, Nagano H, Ogishima D, Nakamura Y, Hiruma M, Sugita T. 2012. « **Transmission of the major skin microbiota, *Malassezia*, from mother to neonate** ». *Pediatr Int.*; 54: 350–355.
- Nakabayashi A, Sei Y, Guillot J. 2000. « **Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrhoeic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects** ». *Med Mycol*, 38:337-341.
- Naldi L, Rebora A. 2009. « **Clinical practice. Seborrhoeic dermatitis** ». *Engl J Med.*; 360:387–396.
- Nazzaro-Porro, M., S. Passi, F. Caprilli, P. Nazzaro, and G. Morphogo. 1976. « **Growth requirements and lipidmetabolism of *Pityrosporum orbiculare*** ». *J. Invest. Dermatol.*
- Nazzaro-Porro M, Passi S. 1978. « **Identification of tyrosinase inhibitors in cultures of *Pityrosporum*** ». *J. Invest. Dermatol.* 71:205–208.
- Nell A, James SA, Bond CJ, Hunt B & Herrtage ME. 2002. « **Identification and distribution of a novel *Malassezia* species yeast on normal equine skin** ». *Veter Rec* 150: 395–398.
- Nelson A, De Soyza A, Bourke S, Perry J, Cummings S. 2010. « **Assessment of sample handling practices on microbial activity in sputum samples from patients with cystic brosis** ». *Lett Appl Microbiol*, 51:272-277.

- Nisenson, A. 1969. « **Seborrheic dermatitis of infants: treatment with biotin injections for the nursing mother** ». *Pediatrics* 44, 1014–1016.
- Nishikawa A. 2003. « **Molecular and quantitative analysis of Malassezia microflora on the skin of atopic dermatitis patients and genotyping of *M. globosa* DNA** ». *Jpn J Med Mycol* 44:61–64.
- Nishimura K. Asada Y., Tanaki S., Watanabe S. 1991. « **Ultrastructure of budding process of *Malassezia pachydermatis*** ». *J. Med. Vet. Mycol.* 29, 387-391.
- Noble W. 1981. « **Microbiology of Human skin** ». 2nd edn. *Major Problems in Dermatology*.
- Ochoa-Reparaz J, Mielcarz DW, Wang Y, Begum-Haque S, Dasgupta S, Kasper DL, Kasper LH. 2010. « **A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease** ».
- Ofonime 2016. « **Dandruff aetiology and the effects of edible lipids on the growth of isolates** ».
- Oh, M.D., Young Chan Song, M.D., Yang Won Lee, M.D., Ph.D., Yong Beom Choe, M.D., Kyu Joong Ahn, M.D., Ph.D. 2009. « **Comparison of nested PCR and RFLP for identification and classification of *Malassezia* yeasts from healthy human skin** ».
- Oliveira VM, Santos SS, Silva CR, Jorge AO, Leao MV. 2016. « ***Lactobacillus* is able to alter the virulence and the sensitivity profile of *Candida albicans*** ». *J Appl Microbiol* 121:1737–1744.
- O'Neill, T.M., Hone, R. & Blake, S. 1988. « **Prosthetic valve endocarditis caused by *Propionibacterium acnes*** ». *British Medical Journal Clinical Research ed.*
- Orfanos, R Happle. 1989. « **Hair and hair diseases** », *Springer-Verlag*
- Ott SJ, Kühbacher T, Musfeldt M, Rosenstiel P, Hellmig S, Rehman A, Drews O, Weichert W, Timmis KN, Schreiber S. 2008. « **Fungi and inflammatory bowel diseases: alterations of composition and diversity** ». *Scand J Gastroenterol.* 43:831-841.
- Parolin C, Marangoni A, Laghi L, Foschi C, Nahui Palomino RA, Calonghi N, Cevenini R, Vitali B. 2015. « **Isolation of vaginal lactobacilli and characterization of anti-Candida activity** ».
- Paulino, Tseng, Strober et al. 2006. « **Molecular Analysis of fungal microbiota in samples from healthy human skin and psoriatic lesions** ».
- Peleg AY, Tampakakis E, Fuchs BB, Eliopoulos GM, Moellering RC Jr, Mylonakis E. 2008. « **Prokaryote–eukaryote interactions identified by using *Caenorhabditis elegans*** ».
- Perkins M, osterhues M, Farage M, Robinson M. 2001. « **A noninvasive method to assess skin irritation and compromised skin conditions using a simple tape absorption of molecular markers of inflammation** ». *Skin Res Technol.* 7: 227–237.
- Peterson PK, Verhoef J, Sabath LD, Quie PG. 1976. « **Extracellular and bacterial factors in quencing staphylococcal phagocytosis and killing by human polymorphonuclear leukocytes** ». *Infect Immuno* 14:496±501.

- Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, et al. 2009. « **The NIH human microbiome project** ». *Genome Res*
- Perfect JR, Casadevall A. 2006. « **Fungal molecular pathogenesis: What can it do and why do we need it?** » eds. *Fungal pathogenesis*.
- Pierard, G.E., Pierard-Franchimont, C., Saint-Léger, D. and Kligman, A.M. 1992. « **Squamometry: the assessment of xerosis by colorimetry of D-Squame adhesive discs** ». *J. Soc. Cosmet. Chem.*
- Pierard-Franchimont, C., J. E. Arrese, G. Durupt, G. Ries, G. Cauwenbergh, and G. E. Pierard. 1998. « **Correlation between *Malassezia* spp. load and dandruff severity** ». *J. Mycol. Med.*
- Pierard-Franchimont C, Hermanns JF, Degreef H, Pierard GE. 2000. « **From axioms to new insights into dandruff** ». *Dermatology* 200: 93–98.
- Pierard-Franchimont, C., Goffin, V., Henry, F. et al. 2002. « **Nudging hair shedding by antidandruff shampoos. A comparison of 1% ketoconazole, 1% piroctone olamine and 1% zinc pyrithione formulations** ». *Int. J. Cosmet. Sci.* 24, 254–256.
- Pierard-Franchimont C, Xhaufaire-Uhoda E, Pierard GE. 2006. « **Revisiting dandruff** ». *Int J Cosmet Sci.* 28: 311–318.
- Pilgram GS, Meulen J, van der Gooris GS, Koerten HK, Bouwstra JA. 2001. « **The influence of two azones and sebaceous lipids on the lateral organization of lipids isolated from human stratum corneum** ». *Biochim Biophys Acta* 1511:244–254.
- Plotkin LI, Squiquera L, Mathov I, Galimberti R, Leoni J. 1996. « **Characterization of the lipase activity of *Malassezia furfur*** ». *J Med Vet Mycol* 34:43–8
- Plotkin, L.I., Mathov, I., Sguiquera, L. and Leoni, J. 1998 « **Arachidonic acid release from epithelial cells by *Malassezia furfur* phospholipase A2: a potential pathophysiologic mechanism** ». *Mycologia* 90, 163–169.
- Poelman. 1992. « **Initiation a la cosmétologie pratique** ». *edition Lavoisier tec et doc*
- Potter SB, Burgoon FC, Johnson CW. 1973. « **Pityrosporum folliculitis: report of seven cases and review of the Pityrosporum organism relative to cutaneous disease** ». *Arch Dermatol.*
- Prohic. 2003. « **Identification of Malassezia species isolated from scalp skin of patients with psoriasis and healthy subjects** ».
- Prohic A & Ozegovic L. 2007. « **Malassezia species isolated from lesional and non-lesional skin in patients with pityriasis versicolor** ». *Mycoses* 50: 58–63.
- Prohic, Dubravka Simic, Tamara Jovovic Sadikovic, Mersiha Krupalija-Fazlic. 2014. « **Distribution of Malassezia species on healthy human skin in Bosnia and Herzegovina: correlation with body part, age and gender** ».
- Proksch E., Brandner JM, Jensen JM. 2008. « **The skin: an indispensable barrier** ».

- Ramasasthy P, Downing DT, Pochi RE, Strauss JS. 1970. « **Chemical composition of human skin surface lipids from birth to puberty** ». *J Invest Dermatol* 54:139–44
- Ran Y, Yoshiike T, Ogawa H. 1993. « **Lipase of *Malassezia furfur*: some properties and their relationship to cell growth** ». *J Med Vet Mycol.* 31:77–85
- Rendic, E., C. Diaz, and F. Fich. 2003. « **Characterization of species of the gender *Malassezia* in patients with seborrheic dermatitis and subjects without skin lesions** ». *Rev. Med. Chile*
- Reygagne P, Mrowietz U, Decroix J, Waard- van der Spek FB, Acebes LO, Figueiredo A, et al. 2005. « **Clobetasol propionate shampoo 0.05% and calcipotriol solution 0.005%: a randomized comparison of efficacy and safety in subjects with scalp psoriasis** ». *Journal of Dermatological Treatment.*
- Rhie S, Turcios R, Buckley H, Suh B. 2000. « **Clinical features and treatment of *Malassezia folliculitis* with fluconazole in orthotopic heart transplant recipients** ». *J Heart Lung Transplant*
- Richards RN, Uy M, Meharg G. 1990. « **Temporary hair removal in patients with hirsutism: a clinical study** ». *Cutis.* 45: 199–202
- Riciputo RM, Oliveri S, Micali G & Sapuppo A. 1996. « **Phospholipase activity in *Malassezia furfur* pathogenic strains** ». *Mycoses* 39: 233–235.
- Rincón S., Celis A., Sopó L., Motta A., Cepero de Garcia M.C. 2005. « ***Malassezia* yeast species isolated from patients with dermatologic lesions** », *Biomedica*, 25, 189-195
- Ripert C. 2013. « **Mycologie médicale** ». *Lavoisier Tec et Doc.*
- Rippon JW. 1984. « **The pathogenic fungi and pathogenic actinomycetes** ». *Medical Mycology.*
- Ro and Thomas L. Dawson W. 2005. « **The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff** ».
- Rogers JS, Harding CR, Mayo AM, Rawlings AV. 1996. « **Stratum corneum lipids: the effect of ageing and the seasons** ». *Arch Dermatol Res* 288:765–770
- Rogers JS, Moore AE, Meldrum H et al. 2003. « **Increased scalp lipids in response to antidandruff treatment containing zinc pyrithione** ». *Arch Dermatol Res*; 295:127–9.
- Romani L. 2011. « **Immunity to fungal infections** ». *Nat Rev Immunol.* 11:275-288.
- Rosenthal VD. Maki DG, Salomao R, Moreno CA, Mehta Y, Higuera F, Cuellar LE et al. 2006. « **Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries** ». *Ann. Intern. Med.* 145, 582–591.
- Rosenthal M, Goldberg D, Aiello A, Larson E, Foxman B. 2011. « **Skin microbiota: microbial community structure and its potential association with health and disease** ». *Infect Genet Evol*

- Roth RR, James WD. 1988. « **Microbial ecology of the skin** ». *Annu Rev Microbiol.* 42:441–64.
- Round JL, Mazmanian SK. 2010. « **Inducible Foxp3 regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota** ».
- Rowan-Nash, Benjamin J. Korry, Eleftherios Mylonakis, Peter Belenkya. 2019. « **Cross-Domain and Viral Interactions in the Microbiome** ».
- Rushton D. H. 2002. « **Nutritional factors and hair loss** ». *Clin. Exp. Dermatol.* 27, 396–404.
- Saint-Léger D. 1982. « **Skin surface lipids in man. Evaluation and perspectives of research** ».
- Saint-Leger D, Leveque JL. 1982. « **A comparative study of refatting kinetics on the scalp and forehead** ».
- Saint-Leger D. 1993. « **Physiology of the pilosebaceous follicle** ». *Rev Prat.*
- Saint-Leger. 2003. « **Normal and pathologic sebaceous function: Research in a shallow milieu?** » *Pathol Biol* 51, 275-278.
- Saint-Leger D. 2005. « **Dandruff (pityriasis capitis simplex): of yeasts and men** ». *The Science of Hair Care*
- Salah, S., Makni, F.,Marrakchi, S., Sellami, H., Cheikhrouhou, F., Bouassida, S., Zahaf, A., Ayadi, A. 2005. « **Identification of Malassezia species from Tunisian patients with pityriasis versicolor and normal subjects** ». *Mycoses* 48, 242–245.
- Sampaio AL, Mameri AC, Vargas TJ, Ramos-e-Silva M, Nunes AP, et al. 2011. « **Seborrheic dermatitis** ». *An Bras Dermatol.* 86:1061–1071.
- Sandström Falk MH, Tengvall Linder M, Johansson C, Bartosik J, Bäck O, Särnhult T, Wahlgren CF, Scheynius A, Faergemann J. 2005. « **The prevalence of Malassezia yeasts in patients with atopic dermatitis, seborrhoeic dermatitis and healthy controls** ». *Acta Derm Venereol*; 85:17-23
- Saxena, Paru Mittal, Cecile Clavaud, Darshan B. Dhakan, Prashant Hegde, Mahesh M. et al. « **Comparison of healthy and dandruff scalp microbiome reveals the role of commensals in scalp health** »
- Scheynius A, Johansson C, Buentke E, Zargari A, Linder MT. 2002. « **Atopic eczema/ dermatitis syndrome and Malassezia** ». *Int Arch Allergy Immunol.* 127: 161–169.
- Schoch CL, et al. 2012. « **Nuclear ribosomal internal transcribed spacer (ITS) region as a universal DNA barcode marker for fungi** ».
- Schwartz JR, Cardin CW, Dawson TL. 2004. « **Textbook of Cosmetic Dermatology** », eds Baran
- Scupham AJ, Presley LL, Wei B, Bent E, et al. 2006. « **Abundant and diverse fungal microbiota in the murine intestine** ». *Appl Environ Microbiol.* 72:793-801.
- Selander C., Zargari A., Möllby R., Rasool O., Scheynius A. 2006. « **Higher pH level,**

corresponding to that on the skin of patients with atopic eczema, stimulates the release of *Malassezia sympodialis* allergens », *Allergy*, 61,1002-1008

Selden, S., Travers, R., Vinson, R.P., Meffert, J., Quirk, C. and James. W.D. 2005. « **Seborrhoeic dermatitis** ». *eMedicine world library*.

Shattuck KE, Cochran CK, Zabransky RJ et al. 1996. « **Colonization and infection associated with *Malassezia* and *Candida* species in a neonatal unit** ». *J Hosp Infect.* 34: 123–9.

Sheu, H.M., Chao, S.C., Wong, T.W., Lee, J.Y.Y. and Tsai, J.C. 1999. « **Human skin surface lipid film: an ultrastructural study and interaction with corneocytes and intercellular lipid lamellae of the stratum corneum** ». *Br. J. Dermatol.* 140, 385–391.

Shiota R, Kaneko T, Yano H et al. 2009. « **A study of otitis externa associated with *Malassezia*** ».

Shokri H, Khosravi AR. 2016. « **An epidemiological study of animals dermatomycoses in Iran** ». *J Mycol Med.* 26: 170–177.

Shuster S. « **The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents** ». *Br J Dermatol* 111:235–242, 1984

Silva V, Di Tilla C, Fischman O. 1995. « **Skin colonization by *Malassezia furfur* in healthy children up to 15 years old** ». *Mycopathologia.* 6; 132: 143 /145.

Simmons RB, Guého E. 1990. « **A new species of *Malassezia*** ». *Mycol Res* 94: 1146–1149.

Simon, M., Bernard, D., Minondo, A.M. et al. 2001. « **Persistence of both peripheral and non-peripheral corneodesmosomes in the upper stratum corneum of winter xerosis skin vs. only peripheral in normal skin** ». *J. Invest. Dermatol.* 116, 23–30.

Simon, M., Tazi-Ahnini, R., Jonca, N., Caubet, C., Cork, M.J. and Serre, G. 2008. « **Alterations in the desquamation-related proteolytic cleavage of corneodesmosin and other corneodesmosomal proteins in psoriatic lesional epidermis** ». *Br. J. Dermatol.* 159, 77–85.

Sinclair R. 1998. « **Male pattern androgenetic alopecia** ».

Soares, R. C., Camargo-Penna, P. H., De Moraes, V. C. S., De Vecchi, R., Clavaud, C., Breton, L., et al. 2016. « **Dysbiotic bacterial and fungal communities not restricted to clinically affected skin sites in dandruff** ». *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 6:157.

Song, S. J., Lauber, Costello et al. 2013. « **Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs** ». *Elife*.

Stecher B., Hardt W.D. 2008. « **The role of microbiota in infectious disease** ».

Stevenson, K.B. 1994. « **A pacemaker wire thrombus infected with *Propionibacterium acnes*** ». *Infectious Diseases in Clinical Practice*

Stewart ME, Grahek MO, Cambier LS, Wertz PW, Downing DT. 1986. « **Dilutional effect of increased sebaceous gland activity on the proportion of linoleic acid in sebaceous wax esters** ».

and in epidermal acylceramides ». *J Invest Dermatol.* 87:733–736

Stewart ME, Steele WA, Downing DT. 1989. « **Changes in the relative amounts of endogenous and exogenous fatty acids in sebaceous lipids during early adolescence** ».

Stingley RL, Zou W, Heinze TM, Chen H, Cerniglia CE. 2010. « **Metabolism of azo dyes by human skin microbiota** ». *J Med Microbiol*; 59(Pt 1): 108–114.

Strauss JS, Downing DT, Ebling FJ. 1983. « **Sebaceous glands** ». *Biochemistry and Physiology of Skin*.

Sugita, Hajime Suto, Tetsushi Unno, Ryoji Tsuboi, et al. 2001. « **Molecular analysis of *Malassezia* microflora on the skin of atopic dermatitis patients and healthy subjects** ».

Sugita T, Takashima M, Shinoda T, Suto H, Unno T, et al. 2002. « **New yeast species, *Malassezia dermatis*, isolated from patients with atopic dermatitis** ». *J Clin Microbiol* 40: 1363–1367.

Sugita T, Takashima M, Kodama M, Tsuboi R, Nishikawa A. 2003. « **Description of a new yeast species, *Malassezia japonica*, and its detection in patients with atopic dermatitis and healthy subjects** ». *J Clin Microbiol* 41: 4695–4699.

Sugita T, Tajima M, Takashima M, Amaya M, Saito M, et al. 2004. « **A new yeast, *Malassezia yamatoensis*, isolated from a patient with seborrheic dermatitis, and its distribution in patients and healthy subjects** ». *Microbiol Immunol* 48: 579–583.

Sugita, Miho, Suzuki, Goto et al. 2010. « **Quantitative analysis of the cutaneous *Malassezia* microbiota in 770 healthy Japanese by age and gender using a real-time PCR assay** ».

Sugita, Zhang, Tanaka et al. 2012. « **Atopic dermatitis and skin fungal microorganisms** ».

Swift J.A., Dumbar S.F. 1965. « **Ultrastructure of *Pityrosporum ovale* and *Pityrosporum canis*** » *Nature.* 206, 1174-1175.

Tajima M. 2005. « ***Malassezia* species in patients with seborrheic dermatitis and atopic dermatitis** ». *Jpn. J. Med. Mycol.* 45:137–142.

Tajima M, Sugita T, Nishikawa A, Tsuboi R. 2008. « **Molecular analysis of *Malassezia* microflora in seborrheic dermatitis patients: comparison with other diseases and healthy subjects** ». *J Invest Dermatol.* 128, 345-351.

Takahata Y., Sugita T., Kato H., Nishikawa A., Hiruma M., Muto M. 2007. « **Cutaneous *Malassezia* flora in atopic dermatitis differs between adults and children** » *Br J Dermatol.*

Takamasa Kaneko, Makiko Murotani, et al. 2012. « **Genetic and biological features of catheter-associated *Malassezia furfur* from hospitalized adults** ».

Tampakakis E., Peleg A.Y. & Mylonakis E. 2009. « **The interaction of *Candida albicans* with an intestinal pathogen; *Salmonella enterica* serovar Typhimurium** ». *Eukaryot. Cell*

Tamraz H, Raffoul M, Kurban M et al. 2013. « **Confluent and reticulated papillomatosis: clinical**

and histopathological study of 10 cases from Lebanon ». *J Eur Acad Dermatol Venereol*.

Tang J, Iliev ID, Brown J, Underhill DM, Funari VA. 2015. « **Mycobiome: approaches to analysis of intestinal fungi ».** *J Immunol Methods* 421: 112–121.

Tang C, Kamiya T, Liu Y, et al. 2015. « **Inhibition of dectin-1 signaling ameliorates colitis by inducing *Lactobacillus*-mediated regulatory T cell expansion in the intestine ».** *Cell Host Microbe* 18:183–197.

Tarazooie B, Kordbacheh P, Zaini F, et al. 2004. « **Study of the distribution of *Malassezia* species in patients with pityriasis versicolor and healthy individuals in Tehran, Iran ».** *BMC Dermatol*

Tchekmedyan N., Newman K, Moody MR, Costerton JW, Aisner J, Schimpff SC, Reed WP. 1986. « **Special studies of the Hickman catheter of a patient with recurrent bacteremia and candidemia ».** *Am. J. Med. Sci.* 291, 419–424.

Terui T, Kudo K, Tagami H. 1999. « **Cutaneous immune and inflammatory reactions to *Malassezia furfur* ».** *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 40:63–7.

Theile JJ, Weber SU, Packer L. 1999. « **Sebaceous gland activity is a major physiologic route of vitamin E delivery to the skin ».** *J Invest Dermatol* 113:1006–1010

Thiboutot D, Jabara S, McAllister JM, Sivarajah A, Gllilliland K, Cong Z et al. 2003. « **Human skin is a steroidogenic tissue: steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized sebocyte cell line »** 120:905–14.

Tien M-T, Girardin SE, Regnault B, Le Bourhis L, Dillies M-A, Coppée J-Y, Bourdet-Sicard R, Sansonetti PJ, Pédrón T. 2006. « **Anti-inflammatory effect of *Lactobacillus casei* on *Shigella*-infected human intestinal epithelial cells ».** *J Immunol*

Tlaskalova-Hogenova H., Stepankova R., Hudcovic T., et al. 2004. « **Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases ».**

Tragiannidis A, Bisping G, Koehler G et al. 2010. « ***Malassezia* infections in immunocompromised patients ».** *Mycoses.* 53: 187–195.

Troller JA. 1971. « **Model system for the investigation of dandruff ».** *J Soc Cosmet Chem.*

Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. 2007. « **The human microbiome project ».** *Nature*

Turner G. A., Hoptro M. & Harding C. R. 2012. « **Stratum corneum dysfunction in dandruff ».** *Int J Cosmet Sci* 34, 298–306.

Tuzun Y, Wolf R, Kutlubay Z, Karakus O, Engin B. 2014. « **Rosacea and rhinophyma ».** *Clin Dermatol.* 32:35–46.

Underhill DM, Iliev ID. 2014. « **The mycobiota: interactions between commensal fungi and the host immune system ».** *Nat Rev Immunol* 14:405–416.

- Verghese, A., Prabhu, K., Diamond, R. D. & Sugar, A. 1988. « **Synchronous bacterial and fungal septicemia. A marker for the critically ill surgical patient** ». *Am. Surg.* 54, 276–283.
- Waersted A, Hjorth N. 1985. « ***Pityrosporum orbiculare*, a pathogenic factor in atopic dermatitis of the face, scalp and neck?** » *Acta Derm Venereol Suppl.* 114: 146–148.
- Wang, Cecile Clavaud, Avner Bar-Hen, Meng Cui, et al. 2015. « **Characterization of the major bacterial–fungal populations colonizing dandruff scalps in Shanghai, China, shows microbial disequilibrium** ».
- Wang S, Wang Q, Yang E, Yan L, Li T, Zhuang H. 2017. « **Antimicrobial compounds produced by vaginal *Lactobacillus crispatus* are able to strongly inhibit *Candida albicans* growth, hyphal formation and regulate virulence-related gene expressions** ». *Front Microbiol* 8:564.
- Warner R, Schwartz J, Boissy Y, Dawson T. 2001. « **Dandruff has an altered stratum corneum ultrastructure that is improved with zinc pyrithione shampoo** ». *J Am Acad Dermatol.*
- Warner, James R., Schwartz, Ying Boissy and Thomas L. Dawson. 2002. « **Dandruff has an altered stratum corneum ultrastructure that is improved with zinc pyrithione shampoo** ».
- Weary PE, Russell CM, Butler HK, Hsu YT. 1969. « **Acneiform eruptions resulting from antibiotic administration** ». *Arch Dermatol*; 100: 179–83.
- Weidman FD. 1925. « **Exfoliative dermatitis in the Indian rhinoceros (*Rhinoceros unicornis*), with description of a new species: *Pityrosporum pachydermatis*** ». In: *Rep. Lab. Mus. Comp. Pathol. Zool. Soc.*
- Wilson M. 2005. « **Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and disease** ». *first ed. Cambridge University Press.*
- Wolff H. & Plewig. 1976. « **Ultrastruktur der mikroflora in follikeln und komedonen** ». *Der Hautarzt.*
- Xu J, Saunders CW, Hu P, Grant RA, Boekhout T, Kuramae EE, et al. 2007. « **Dandruff-associated *Malassezia* genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens** ». *Proc Natl Acad Sci.*
- Xu, Zongxiu Wang, Chao Yuan, Xiaoping Liu, Fang Yang et al. 2016. « **Dandruff is associated with the conjoined interactions between host and microorganisms** ».
- Ying, S., Chi, Zeng, et al. 2015. « **Influence of age and gender on skin-associated microbial communities in urban and rural human populations** ». *PLoS One* 10, e0141842.
- Zakaria Goma E. 2013. « **Antimicrobial and anti-adhesive properties of biosurfactant produced by lactobacilli isolates, biofilm formation and aggregation ability** ». *J Gen Appl Microbiol* 59:425–436.
- Zawar V, Chuh A. 2009. « **Case report on *Malassezia* infection of palms and fingernails—speculations on cause for therapeutic failure in pityriasis versicolor** ». *J Eur Acad Dermatol*

Venereol.

Zeng H, Chi H. 2015. « **Metabolic control of regulatory T cell development and function** ». *Trends Immunol* 36:3–12.

Zhao Y, Li L, Wang JJ, Kang KF, Zhang QQ. 2010. « **Cutaneous malasseziasis: four case reports of atypical dermatitis and onychomycosis caused by *Malassezia*** ». *Int J Dermatol*.

Zhijue Xu, Zongxiu Wang, Chao Yuan, Xiaoping Liu, Fang Yang, et al. 2016. « **Dandruff is associated with the conjoined interactions between host and microorganisms** ».

Zinkeviciene, Vaiciulioniene, Baranauskiene, Kvedariene, Emuzyte, Citavicius. 2011. « **Cutaneous yeast micro ora in patients with atopic dermatitis** ».

Zomorodian K, Mirhendi H, Tarazooie B, Zeraati H, Hallaji Z, Balighi K. 2008. « **Distribution of *Malassezia* species in patients with psoriasis and healthy individuals in Tehran** ». *J Cutan Pathol*. 35:1027–1031.

Zouboulis CC. 2003. « **Sebaceous gland in human skin – the fantastic future of a skin appendage** ». *J Invest Dermatol*.

Résumé

Les pellicules du cuir chevelu ou pityriasis capitis, sont un réel désagrément dans le quotidien des personnes concernées. Plus d'une personne sur deux serait impliquée dans le monde, ce qui fait de cette pathologie un combat non négligeable.

De nombreux facteurs interagissent et sont susceptibles d'affecter l'état de santé du cuir chevelu.

Tout d'abord, la détérioration de la couche cornée ou stratum corneum, couche cellulaire la plus superficielle de l'épiderme entraîne l'altération de sa fonction de barrière de perméabilité épidermique (BPE). L'intrusion anarchique d'acides gras issus du sébum et la perte d'eau transépidermique (déshydratation) qui en découle, perturbent l'organisation des lipides du stratum corneum et sont à l'origine d'inflammation, d'irritation et surtout d'un processus de desquamation désordonné. L'exacerbation de la sécrétion de sébum perturbe d'autant plus l'organisation des couches cellulaires épidermiques et fournit des acides gras supplémentaires pour nourrir le principal pathogène impliqué dans le pityriasis capitis : la levure du genre *Malassezia*.

Malassezia sp, par l'intermédiaire de ses lipases, est impliqué dans la physiopathologie des pellicules. En effet, ces lipases en hydrolysant les triglycérides issus du sébum, libèrent des acides gras saturés spécifiques dont la levure a besoin pour proliférer, et libèrent également des acides gras insaturés irritants qui pénètrent dans la couche cornée et perturbent eux aussi l'organisation cellulaire et la desquamation physiologique.

Malassezia fait parti du microbiote du cuir chevelu. Ce microbiote est composé d'espèces fongiques, bactériennes, virales etc... qui interagissent entre elles de façon plus ou moins synergique ou antagoniste. Le maintien d'un microbiote équilibré contribue à protéger l'hôte d'agressions pathogènes. En effet, un déséquilibre du microbiote, dysbiose, peut favoriser la colonisation par des agents pathogènes ou la prolifération excessive d'espèces commensales, favorisant ainsi des pathologies plus ou moins conséquentes.

Tous les facteurs externes ou internes à l'Homme qui pourraient rompre l'équilibre du microbiote, ont une réelle implication dans le développement du pityriasis capitis.

Toutefois, une susceptibilité individuelle est aussi à prendre en compte dans la survenue du pityriasis capitis ; ce facteur étant difficilement maîtrisable.

Cette thèse fait le point sur les connaissances actuelles en lien avec le microbiote cutané, le genre *Malassezia* et pityriasis capitis.

Serment de Galien

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.