

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2018

THÈSE N°

Hyperséborrhée : physiologie, facteurs impliqués, mécanismes et conséquences

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 29 mai 2018

par

Amaka ONYIRIMBA

née le 5 septembre 1989, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Mme le Professeur Marylène VIANA.....Président et directeur de thèse

Mme le Docteur Gaëlle GRIMAUD, Maître de conférences.....Juge

Mme le Docteur Françoise DARON, PharmacienJuge

La patience adoucit tout mal sans remède. - Horace

*Tous les hommes pensent que le bonheur se trouve au sommet de la montagne,
alors qu'il réside dans la façon de la gravir. - Confusius*

*Qu'importe que nous empruntions des itinéraires différents pourvu que nous
arrivions au même but. - Mahatma Gandhi*

Le plus beau voyage, c'est celui qu'on n'a pas encore fait. - Loïc Peyron

Liste des enseignants

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HEMATOLOGIE (renouvelé jusqu'au 01.11.2018)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (01.11.2016 pour 2 ans)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE

DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
FABRE Gabin	CHIMIE PHYSIQUE – PHYSIQUE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE
MUSUAMBA TSHINANU Flora	PHARMACOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BONNET Julien	PHARMACOLOGIE (01.10.2016 au 31.08.2018)
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALENIQUE (01.09.2016 au 31.08.2018)

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques (jusqu'au 30.09.2019)
DREYFUSS Gilles (jusqu'au 30.09.2019)
MOESCH Christian (01.01.2017 au 01.01.2019)

Remerciements

A Madame Marylène VIANA, Professeur de Pharmacotechnie,

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider, juger et encadrer cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre patience, vos conseils ainsi que pour le temps que vous m'avez accordé durant toute l'élaboration de ce travail. Recevez toute mon estime et mes plus sincères remerciements.

A Madame Gaëlle GRIMAUD, Maître de conférences en Chimie analytique,

Je vous remercie d'avoir eu la gentillesse d'accepter d'être membre du jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.

A Madame Françoise DARON, Pharmacien d'officine,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury. Merci pour la confiance et le soutien accordés, pour l'attention que vous me portez. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre officine lors mon stage de sixième année. Je vous témoigne ici mon plus profond respect et toute ma gratitude pour vos précieux conseils et votre savoir-faire officinal.

A Madame Karine BEAUBRUN-GIRY, Maître de conférences en Pharmacotechnie,

Je tiens à vous remercier pour votre accessibilité et pour votre aide dans le cadre de ce travail. Soyez ici remerciée de la qualité des enseignements donnés au cours de mes études de pharmacie.

A Madame Anne-Laure ROUDIER, Adjointe au responsable à la Bibliothèque Universitaire de Santé de Limoges,

Je vous remercie de votre disponibilité, votre gentillesse, votre patience. Merci pour le temps que vous m'avez accordé et pour vos précieux conseils, notamment pour la mise en page du manuscrit et la recherche documentaire. Cela m'a beaucoup aidée. Soyez assurée de ma reconnaissance.

A mes parents, ma famille, ma marraine, Amandine, mes amis,

Merci pour votre fidélité, votre soutien, votre écoute, vos encouragements et (bien sûr) votre incroyable patience toutes ces années durant. Vous allez enfin pouvoir respirer... ou pas ! Ce travail fut long mais je suis arrivée au bout !

Et enfin merci à toutes les personnes qui de près ou de loin m'ont aidée et conseillée, chacun à sa manière, durant la réalisation de ce travail.

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Table des matières

Introduction.....	15
1. Anatomie et physiologie cutanées.....	17
1.1. L'épiderme.....	18
1.1.1. Les kératinocytes (du grec keras, « corne »).....	18
1.1.1.1. La couche basale ou germinative (stratum germinatum).....	19
1.1.1.2. La couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi (stratum spinosum).....	20
1.1.1.3. La couche granuleuse (stratum granulosum).....	20
1.1.1.4. La couche claire (stratum lucidum).....	21
1.1.1.5. La couche cornée (stratum corneum ou SC).....	21
1.1.2. Les autres cellules de l'épiderme.....	23
1.2. Le derme et l'hypoderme.....	24
1.2.1. La jonction dermo-épidermique.....	24
1.2.2. Le derme.....	24
1.2.3. L'hypoderme.....	27
1.3. Les annexes cutanées.....	27
1.3.1. Les glandes sudoripares (ou sudorales).....	27
1.3.2. Le follicule pilo-sébacé.....	29
1.3.2.1. Structure.....	29
1.3.2.2. Généralités sur le follicule pileux.....	32
1.4. Les glandes sébacées : structure et fonctionnement.....	33
1.4.1. Les types de follicules pilo-sébacés.....	34
1.4.2. Répartition des glandes sébacées.....	36
1.4.3. Structure de la glande sébacée.....	37
1.4.4. Le fonctionnement holocrine de la sécrétion.....	40
1.4.5. Le canal pilo-sébacé.....	41
1.5. Le sébum.....	41
1.5.1. Composition chimique.....	41
1.5.1.1. Le sébum natif.....	42
1.5.1.2. Devenir du sébum.....	43
1.5.2. Les variations de la sécrétion sébacée.....	45
1.5.3. Le rôle du sébum.....	47
1.6. Flore et sébum.....	48
1.7. Les lipides cutanés de surface.....	51
1.7.1. Les lipides du sébum.....	51

1.7.2. Les lipides d'origine épidermique.....	51
1.7.2.1. Les principaux lipides.....	52
1.7.2.2. Les lipides du SC : fonction barrière et hydratation.....	53
1.7.3. Lipides d'origine sébacée et lipides d'origine kératinocytaire : quelles importances quantitative et qualitative ?.....	55
1.8. Le film hydrolipidique de surface.....	56
1.8.1. Composition.....	57
1.8.2. Rôles.....	58
1.8.3. Evolution.....	59
1.9. L'hydratation cutanée.....	59
1.9.1. La peau et l'eau.....	59
1.9.2. Les facteurs de régulation.....	60
2. Physiologie de la séborrhée.....	64
2.1. L'hypersécrétion sébacée.....	64
2.1.1. Définitions.....	64
2.1.2. Rappels anatomo-physiologiques.....	65
2.2. Les stimulateurs de la production de sébum.....	69
2.2.1. Les androgènes.....	70
2.2.1.1. Définitions, structures et nomenclatures.....	70
2.2.1.2. Métabolisme des androgènes.....	71
2.2.1.2.1. Biogénèse des androgènes.....	72
2.2.1.2.2. Transport des androgènes.....	79
2.2.1.2.3. Métabolisme intraglandulaire.....	80
2.2.1.3. Mécanisme d'action des androgènes et répercussions sur la glande sébacée.....	83
2.2.1.4. Conclusion.....	85
2.2.2. Les autres stimuli.....	85
2.2.2.1. Les stimuli hormonaux.....	86
2.2.2.2. Les stimuli non hormonaux.....	90
2.2.2.3. Les autres facteurs.....	91
2.2.3. Conclusion.....	92
2.3. Les mécanismes de la séborrhée.....	92
2.3.1. Rappels, caractéristiques et définitions.....	93
2.3.2. Mécanismes physiopathologiques.....	95
2.3.3. Quelques aspects particuliers de l'hyperséborrhée.....	96
2.3.3.1. Le nourrisson.....	96
2.3.3.2. La puberté.....	97

2.3.3.3. L'hyperandrogénie féminine.....	100
2.3.3.3.1. Définition, caractéristiques et sémiologie.....	100
2.3.3.3.2. Etiologies de l'hyperandrogénie.....	101
2.3.3.3.3. Description de deux causes majeures d'hyperandrogénie.....	103
2.3.4. Traitements hormonaux, physiopathologie et stratégies thérapeutiques : le cas de l'acné.....	106
3. Les pathologies associées à l'hyperandrogénie.....	110
3.1. L'acné, principale affection résultante.....	111
3.1.1. Description.....	111
3.1.1.1. Définitions.....	111
3.1.1.2. Physiopathologie de l'acné : les facteurs influant sur l'apparition de l'acné.....	112
3.1.1.3. Les signes cliniques : les lésions élémentaires de l'acné.....	116
3.1.2. L'hyperandrogénie : étude des perturbations métaboliques.....	119
3.1.3. Le cas de la femme acnéique.....	121
3.1.4. Quelques catégories d'acné : acnés suivant l'âge.....	122
3.1.4.1. L'acné néonatale.....	123
3.1.4.2. L'acné infantile.....	123
3.1.4.3. L'acné prépubertaire.....	123
3.1.4.4. L'acné péri-pubertaire ou acné polymorphe juvénile.....	124
3.1.4.5. L'acné de l'adulte.....	125
3.1.4.6. L'acné péri-ménopausique.....	127
3.1.4.7. L'acné post-ménopausique.....	127
3.2. Les autres pathologies.....	127
3.2.1. La dermatite séborrhéique.....	128
3.2.2. Les états pelliculaires.....	129
3.2.3. Les croûtes de lait.....	130
3.2.4. L'alopécie androgénétique ou androgénogénétique.....	130
Conclusion.....	132
Bibliographie.....	135
Table des annexes.....	140
Serment de Galien.....	151

Table des abréviations

ACTH : Adrenocorticotrophin Hormone

ADN : acide désoxyribonucléique

AMM : autorisation de mise sur le marché

ARN : acide ribonucléique

C21 : 21 atomes de carbone

CRH : Corticotropin Releasing Hormone

DHEA : déhydroépiandrostérone

DHT : dihydrotestostérone

DS : dermatite séborrhéique

E/H : eau dans huile

E1 : œstrone

E2 : œstradiol

FHL : film hydrolipidique

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GH : Growth Hormone

IGF : Insulin-like Growth Factors

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor 1

JDE : jonction dermo-épidermique

LH : Luteinizing Hormone

NaCl : chlorure de sodium

NMF : natural moisturizing factors

PIE : perte insensible en eau

POMC : pro-opiomélanocortine

PP : puberté précoce

PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

PRO : progestérone

SC : stratum corneum

SDHEA : sulfate de déhydroépiandrostérone

SHBG : Sex Hormone Binding Globulin

SNC : système nerveux central

SOPMK : syndrome des ovaires polymicrokystiques

T : testostérone

UPS : unité pilo-sébacée

α -MSH : α -Melanocyte Stimulating Hormone

Δ 4-A : Δ 4-androstènedione

3 β HSD : 3 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase

17 β HSD : 17 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase

17-OHP : 17-hydroxyprogestérone

Introduction

L'hypersécrétion de sébum ou séborrhée est responsable de la peau grasse, caractérisée par des pores dilatés, un aspect luisant, un teint brouillé. La séborrhée est également responsable des cheveux gras et elle peut favoriser des complications comme l'acné et la dermatite séborrhéique.

L'acné est l'affection de la peau la plus fréquemment rencontrée : elle concerne 15 à 20% des consultations dermatologiques et atteint la plupart des adolescents mais aussi près de 20 % des femmes adultes. La localisation des lésions, principalement au niveau du visage qui est la zone de présentation la plus importante chez une personne, peut entraîner des perturbations psychologiques non négligeables. Les adolescents et les femmes sont directement concernés du fait que l'apparence physique est particulièrement importante pour ces deux catégories de population. L'aspect social est également à prendre en compte si l'on considère qu'il existe deux fois plus de femmes au chômage chez les patientes acnéiques.

La compréhension des différents facteurs impliqués dans la physiopathologie de la séborrhée et de l'acné a beaucoup progressé ces dernières décennies grâce notamment à la culture cellulaire et aux progrès de la biologie moléculaire. Le sébum est excrété par des glandes cutanées particulières : les glandes sébacées. Environ 2 000 000 d'entre elles sont annexées à 6 000 000 de poils et cheveux. Ces différentes structures sont liées entre elles anatomiquement et de manière fonctionnelle puisque sensibles au même environnement hormonal. Par conséquent, il ne sera pas possible de considérer la glande sébacée uniquement comme une entité isolée et la séborrhée ainsi que diverses pathologies hormonodépendantes seront évoquées au cours de ce travail. De plus, l'endocrinologie prendra une place importante.

Le pharmacien d'officine est un professionnel de la santé, respecté, qui délivre bien entendu des médicaments mais qui est aussi un conseiller écouté et disponible, notamment pour des demandes de conseils en dermatologie. Il est d'autant plus sollicité dans ce domaine que la fréquence des désordres liés à la peau grasse est importante et par le fait qu'il dispose dans son officine d'une large gamme de produits cosmétiques adaptés. L'objectif de cette thèse est donc d'offrir au pharmacien une meilleure connaissance de la peau, de ses annexes et de la pathogénie de la séborrhée, afin de répondre au mieux à l'attente des patients et d'aider à l'élaboration de protocoles de soins. Dans la première

partie de ce travail, nous ferons un rappel sur la structure et la physiologie de la peau, apportant des informations théoriques mais indispensables pour aborder les parties suivantes. Dans la deuxième partie, quelques rappels de physiologie hormonale seront d'abord exposés, suivis ensuite d'une présentation des acteurs intervenant dans la stimulation de la glande sébacée, ce qui facilitera la description des mécanismes aboutissant à la séborrhée, avec une étude plus approfondie concernant les femmes. Enfin la dernière partie sera consacrée aux dermatoses qui impliquent ou du moins sont associées à un dérèglement de la sécrétion de sébum, avec évidemment l'acné comme exemple.

1. Anatomie et physiologie cutanées

Si la peau, appelée aussi tégument, représente le plus lourd et le plus vaste organe du corps, elle ne doit cependant pas être considérée comme une simple enveloppe de revêtement car complexe et vivante. Elle est en effet le siège de nombreuses fonctions vitales : thermorégulation, perception, échanges, métabolisme...dont la plus importante est la défense de l'organisme vis-à-vis des agressions extérieures.

La peau est formée de la superposition de trois tissus schématisés dans la figure suivante, avec chacun des caractéristiques et rôles spécifiques, qui sont de la superficie vers la profondeur :

- l'épiderme, tissu épithélial de revêtement non vascularisé dont la fonction principale est la protection,
- le derme, tissu conjonctif de soutien et de nutrition,
- l'hypoderme, tissu graisseux mais de nature conjonctive et vascularisé à l'image du derme.

Des annexes cutanées (glandes sébacées et sudoripares notamment) complètent cet ensemble et sont de même origine embryologique que l'épiderme (ectoderme). A contrario, derme et hypoderme dérivent eux, du mésoderme.

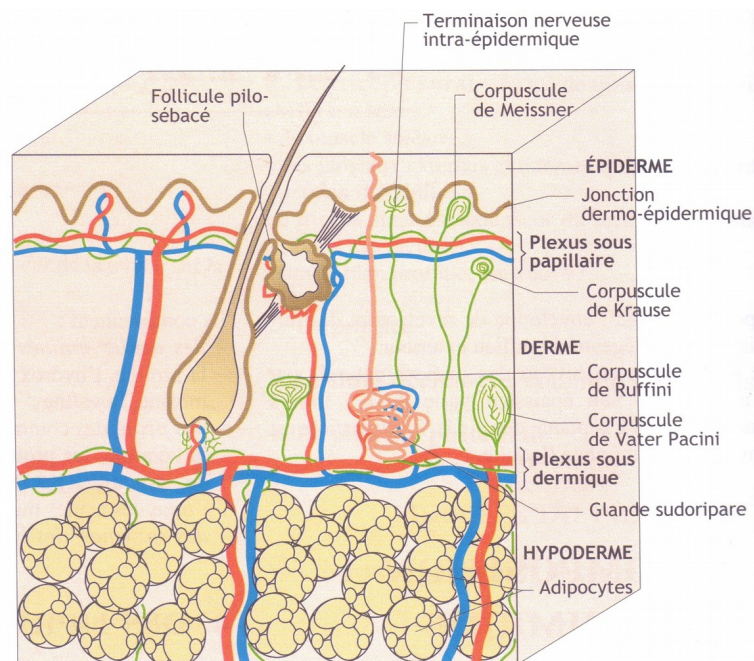


Figure 1: Coupe de la peau [9]

1.1. L'épiderme

Couche la plus externe de la peau, l'épiderme est un épithélium de revêtement cutané (voir figure 2) :

- pavimenteux en référence à la forme des cellules les plus superficielles ;
- stratifié car composé de plusieurs couches de cellules ;
- kératinisé car constitué de kératine ;
- innervé mais avasculaire.

C'est le tissu le plus mince de la peau (en moyenne 0,1 mm), contrairement au derme et à l'hypoderme ; son épaisseur varie néanmoins selon la zone du corps : la paume des mains et la plante des pieds possèdent l'épiderme le plus épais, d'où une meilleure résistance face aux traumatismes.

Quatre populations différentes de cellules composent cet épiderme : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. [1] [2]

1.1.1. Les kératinocytes (du grec *keras*, « corne »)

Cellules majoritaires de l'épiderme (80%), elles migrent de la profondeur vers la surface donnant ainsi à l'épiderme sa stratification en quatre couches cellulaires. Le processus métabolique selon lequel les cellules se divisent, se différencient puis meurent maintient l'homéostasie épidermique et permet à l'épiderme d'être en renouvellement constant.

Les quatre couches cellulaires représentent ainsi chacune un stade évolutif de cette différenciation, appelée kératinisation ou kératogénèse¹, transformant lors de son ascension le kératinocyte basal en kératinocyte corné selon d'importantes modifications morphologiques (voir Annexe A). Sont retrouvés communément :

- du matériel kératinique sous forme de tonofilaments, tonofibrilles ou kératine ;
- des desmosomes, structures d'ancrage permettant l'adhésion entre les kératinocytes, et sur lesquels s'attachent les tonofilaments. [1] [3] [4]

¹ Différenciation cellulaire spécifique en vue de former la kératine

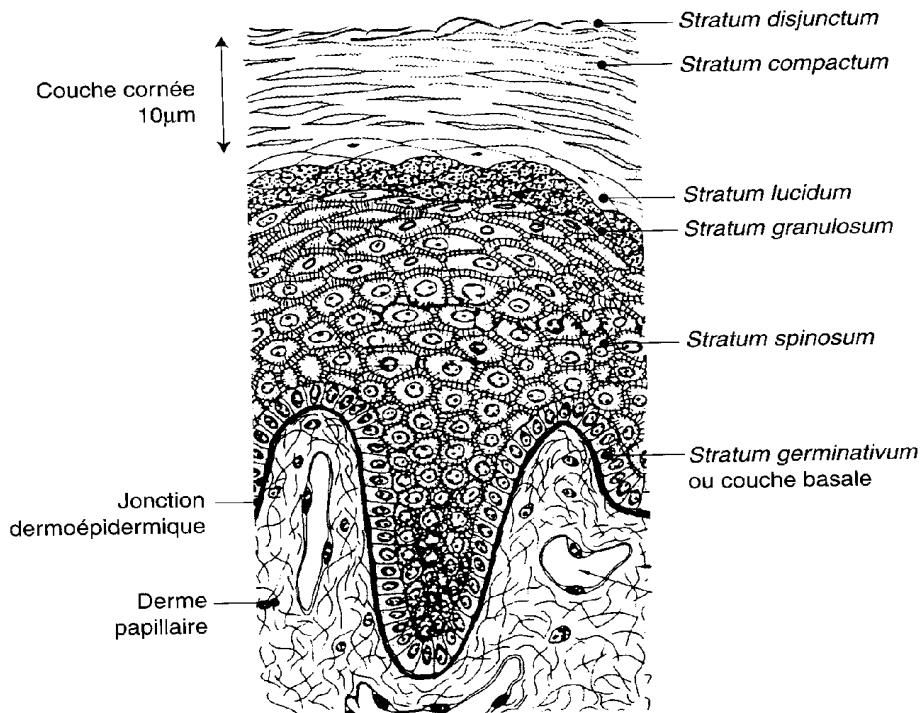


Figure 2: Représentation schématique des couches de l'épiderme [8]

1.1.1.1. La couche basale ou germinative (stratum germinatum) [1] [2] [3] [5]

Cette monocouche (épithélium simple) de cellules cubiques reposant sur la jonction dermo-épidermique (JDE) jouent un rôle capital dans la régénération épidermique. En effet, véritables cellules souches, ce sont les seules cellules capables de se diviser par mitoses pour donner des cellules filles, qui vont, soit, migrer vers les couches supérieures (pool en différenciation), soit, rester sur place pour se diviser à leur tour (pool prolifératif). Pourvues d'un grand noyau ovalaire, leur cytoplasme basophile est riche en organites cellulaires². Avec une tendance à se concentrer autour du noyau, les filaments intermédiaires, appelés tonofilaments, sont les précurseurs de la kératine fibreuse. Se groupant en tonofibrilles qui s'associent en faisceaux, ces filaments vont aller d'un point à un autre de la membrane cellulaire pour constituer le cytosquelette des kératinocytes conférant ainsi à l'épiderme sa structure. Ces faisceaux de filaments se fixent, d'une part aux desmosomes, permettant ainsi une connexion entre les filaments des cellules voisines, d'autre part aux héli-desmosomes, système de jonction reliant la cellule basale à la JDE. Enfin, sont retrouvés également dans ce cytoplasme, des mélanosomes, vésicules contenant la mélanine, phagocytés par le kératinocyte à partir des mélanocytes avoisinants.

² Réticulum endoplasmique, ribosomes, mitochondries, appareil de Golgi

1.1.1.2. La couche épineuse ou corps muqueux de Malpighi (stratum spinosum) [1] [2] [3] [6]

S'étendant sur trois à six rangées selon la région corporelle, les cellules épineuses à noyau arrondi et à cytoplasme éosinophile, sont plus volumineuses que les kératinocytes basaux. A l'origine cubiques, elles s'allongent progressivement en remontant vers les couches superficielles ; phénomène retrouvé tout au long des étages suivants de l'épiderme. Les trousseaux parallèles de tonofibrilles, toujours périnucléaires, sont plus nombreux et plus denses ; les desmosomes aussi se sont multipliés. Dans les espaces intercellulaires, on observe de très nombreux petits prolongements cytoplasmiques, qui, lorsqu'ils sont terminés par un desmosome, forment avec eux des ponts intercellulaires reliant solidement les cellules entre elles. Ces spicules à la périphérie des cellules leur donnent un aspect "épineux" caractéristique d'où le nom donné à ces cellules. Les mélanosomes sont toujours présents.

1.1.1.3. La couche granuleuse (stratum granulosum) [1] [2] [3] [4]

On observe trois à quatre assises d'éléments présentant d'importantes modifications par rapport aux deux couches précédentes. En effet, ces kératinocytes, fusiformes³ et aplatis, subissent un tassement expliquant leur disposition en bande compacte. Le cytoplasme devient moins dense avec une raréfaction des organites cellulaires et une dégénérescence progressive du noyau, devenu indenté. Le réseau de tonofilaments s'agglutine et s'oriente de façon aléatoire, donnant un aspect tigré au cytoplasme ; les desmosomes, eux, restent toujours nombreux.

De nouveaux organites cytoplasmiques, caractéristiques des cellules granuleuses apparaissent :

➤ les grains de kératohyaline.

A l'origine du nom de ces cellules, ces granules abondants, volumineux et dépourvus de membranes prennent l'aspect d'une substance amorphe, très dense, de forme irrégulière, traversée par des tonofilaments ou située au contact de ceux-ci. Ils sont de nature essentiellement protéique : la loricrine et la profilaggrine, constituant principal et précurseur de la filaggrine. Retrouvées

³ En forme de fuseau

dans les couches supérieures, la loricrine et la filaggrine sont deux protéines qui vont jouer un rôle dans la kératinisation.

➤ Les kératinosomes ou corps d'Odland.

Entourés d'une double membrane, ces petits corps ovoïdes ou ronds à structure lamellaire, migrent vers la périphérie de la cellule pour excréter leur contenu lipidique dans les espaces séparant cellules granuleuses et cellules cornées.

1.1.1.4. La couche claire (stratum lucidum) [1] [2] [3] [4]

Inconstante car n'apparaissant qu'au niveau palmo-plantaire⁴, c'est une couche cellulaire située juste au dessus de la couche granuleuse. Cette fine bande claire est formée de plusieurs assises de cellules de transition, dites cellules T, qui sont intermédiaires entre les cellules granuleuses et les cellules cornées puisque possédant les caractères morphologiques de ces deux types de cellules : organites cellulaires en voie de disparition, noyau encore présent bien que très petit, grains de kératohyaline, membrane plasmique épaissie.

1.1.1.5. La couche cornée (stratum corneum ou SC) [1] [2] [3] [4] [5] [7]

Partie la plus superficielle de l'épiderme, son nombre de couches cellulaires (de 4 à 20 en moyenne) et donc son épaisseur varient selon la localisation : de 15 à 20 couches au niveau abdominal ou dorsal, épaisseur infime au niveau des paupières, maximale en région palmo-plantaire. Les cellules anucléées, entièrement kératinisées, dépourvues de tout organite, forment des lamelles très plates, témoins de l'allongement complet de la cellule : ce sont les cornéocytes, cellules "mortes", comparé à l'épiderme vivant sous-jacent, renouvelé à partir des cellules basales.

On retrouve là l'aspect typique de la cellule cornée. En effet, la cellule est complètement remplie de kératine, dispersée en un réseau régulier de filaments par et dans une matrice faite de filaggrine issue de la transformation de la profilaggrine. Autre caractéristique : l'apparition d'une enveloppe cornée, épaississant la membrane plasmique sur sa face interne par accumulation de protéines, dont la principale est la loricrine.

⁴ Région correspondant à la paume des mains et à la plante des pieds

Deux sous-couches subdivisent la couche cornée :

- la couche compacte (stratum compactum)

Compartiment responsable de la fonction barrière, les cornéocytes y sont étroitement liés, d'une part, par des desmosomes modifiés et disjoints, les cornéodesmosomes, et d'autre part, par le matériel lipidique issu des kératinosomes constituant une sorte de ciment dans des espaces intercellulaires larges (voir figure 15).

- la couche desquamante (stratum disjonctum)

Cette zone de desquamation, superficielle, confère à la peau ses qualités esthétiques (aspect et toucher), en lien avec son état de surface. Cette couche fonctionne comme une éponge à sébum, comme nous le verrons plus tard. [8]

En conclusion : la fonction barrière [1] [3] [4] [5] [8]

Etant un feuillet stratifié, la fonction essentielle de l'épiderme est la protection de l'organisme contre les agressions de l'environnement extérieur et contre la fuite d'eau. C'est dans le SC que réside majoritairement la fonction barrière car c'est le résultat d'un processus complexe dénommé différenciation épidermique terminale permettant l'élaboration du SC et de ses structures morphologiquement individualisables :

- x la kératine, protéine fibreuse à la fois souple et résistante, produite grâce à la kératinisation ► barrière chimique, mécanique, microbienne...
- x le ciment intercellulaire imperméable hydrophobe ► barrière chimique, contre la pénétration et la fuite d'eau...
- x l'enveloppe cornée ► barrière chimique, mécanique...
- x les cornéodesmosomes : résistance mécanique apportée au SC par la cohésion des cornéocytes (cohésion cellulaire assurée par le cytosquelette, les desmosomes et les ponts intercellulaires au niveau de l'épiderme vivant) ► barrière mécanique
- x le Natural Moisturizing Factor (NMF) (voir sous-partie sur l'hydratation cutanée).

"L'effet barrière" du SC est maintenu grâce au phénomène physiologique indispensable et permanent de la desquamation compensée perpétuellement par un système cinétique hautement organisé : ainsi le temps du renouvellement entier de l'épiderme humain normal est de 30 à 45 jours.

1.1.2. Les autres cellules de l'épiderme [1] [2] [3] [4]

Dispersées entre les kératinocytes, les autres cellules sont en nombre plus restreint (environ 20%) et sont représentées dans la figure suivante :

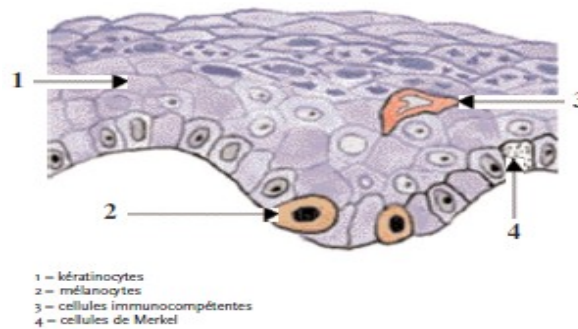


Figure 3: Les populations minoritaires de l'épiderme (d'après Structure de la peau, Ann. Dermatol. Vénérologie)

● Les mélanocytes (du grec melas, « noir »)

Situées dans la couche basale et de forme étoilée, ces cellules volumineuses contenant des mélanosomes insèrent leurs prolongements cytoplasmiques, les dendrites, entre les kératinocytes voisins pour qu'ils reçoivent les mélanosomes afin de les distribuer à travers l'épiderme au cours de leur évolution dans les différentes couches. Par ce processus, la mélanine est responsable de la couleur de la peau. Ce pigment joue un rôle important dans la photoprotection. Il n'y a que dans les peaux noires qu'on retrouve des mélanosomes jusqu'aux couches cornées les plus superficielles.

● Les cellules de Langerhans

Représentant environ 4 % des cellules épidermiques, ces cellules dendritiques sont trouvées préférentiellement dans la couche épineuse même si elles sont également disséminées au niveau basal. Ces cellules présentatrices d'antigènes sont des sentinelles du système immunitaire de la peau.

● Les cellules de Merkel

Cette population minoritaire de l'épiderme, située dans sa partie basse, est visible dans certaines régions de peau glabre (nez, lèvres, région palmo-plantaire...). Nommées « cellules du toucher », elles sont également des cellules neuro-sécrétrices.

1.2. Le derme et l'hypoderme

1.2.1. La jonction dermo-épidermique [1] [3]

Improprement dénommée membrane basale, c'est la zone qui marque la frontière entre l'épiderme et le derme. Elle prend un aspect sinusoïdal du fait des invaginations successives de l'épiderme dans le derme, appelées crêtes épidermiques, et du derme dans l'épiderme, nommées papilles dermiques. C'est à la fois :

- une zone d'amarrage de l'épiderme sur le derme, grâce aux structures d'ancrage (hémi-desmosomes) établies avec l'assise germinative ;
- une zone d'échanges métaboliques et nutritifs, d'une grande étendue de surface grâce au phénomène d'ondulations.

Elle comporte, de l'extérieur vers l'intérieur, quatre composantes : la membrane plasmique des cellules basales, la lamina lucida, la lamina basale, et le réseau fibreux de la lamina sous-basale.

La position stratégique de cette immense interface complexe lui confère également un rôle de support élastique de l'épiderme et de maintien du bon état cutané.

1.2.2. Le derme [1] [2] [3] [8] [9]

Élément de soutien et de nutrition de l'épiderme, mais aussi de protection biomécanique de la peau, le derme est un tissu conjonctif c'est à dire un tissu composé de cellules (ici les fibroblastes) dispersées dans une matrice inter-cellulaire (ici matériel fibreux

et substance fondamentale). Il est divisé en deux parties (voir figure 4), en allant vers la profondeur :

- ◆ le derme superficiel ou papillaire. Situé juste au contact de la jonction dermo-épidermique dans la région des papilles dermiques, il apparaît donc ondulé. Il est formé de tissu conjonctif lâche où les fibres sont fines et orientées perpendiculairement à la JDE. Il renferme la présence des terminaisons vasculaires et nerveuses.

- ◆ le derme profond ou réticulaire. Reposant sur l'hypoderme sous-jacent, c'est la véritable charpente de la peau. Représentant environ 80 % de l'épaisseur du derme total, il est formé d'un tissu conjonctif dense avec des fibres plutôt volumineuses et disposées parallèlement à la surface cutanée. Il constitue le sol d'implantation des annexes cutanées. En plus d'être bien innervé, sa richesse vasculaire assure la nutrition du derme mais aussi des annexes et de l'épiderme, qui est non irrigué. D'ailleurs, les nutriments sont fournis à ce dernier par diffusion à partir des capillaires du derme papillaire, puis à travers la membrane basale.

Composition du tissu conjonctif

- Les cellules

Ce sont principalement des fibroblastes ou fibrocytes, cellules fusiformes qui synthétisent elles-mêmes les éléments fibreux du derme, ceux de la JDE, ainsi que la substance fondamentale qui les baigne. Outre les fibroblastes qui sont des cellules dites fixes, il s'y trouve tout un ensemble de cellules mobiles qui les côtoient comme les macrophages, les cellules sanguines (lymphocytes...).

- La matrice extra-cellulaire

Quatre familles de macromolécules la composent, toutes synthétisées par les fibroblastes.

- x les fibres du derme : elles sont constituées de deux principaux types de fibres.

- les fibres de collagène. Molécule essentielle du derme, il en existe de nombreuses variétés avec une dominance des collagènes I et III. Organisées en réseau tridimensionnel, les fibres jouent un rôle de soutien

et contribuent à la résistance mécanique de la peau. Les fibres de réticuline, qui sont des fibres de collagènes très fines, résident principalement dans le derme papillaire.

- les fibres d'élastine. Moins nombreuses et plus fines, ces macromolécules s'entrecroisent avec les précédentes. Formant des faisceaux, ces fibres élastiques réalisent sur toute la hauteur du derme un maillage souple. Elles confèrent ainsi à la peau son élasticité.

x la substance fondamentale : c'est un gel principalement formé de protéoglycanes, de glycoprotéines et d'eau.

Les protéoglycanes sont constitués de protéines porteuses associées à des sucres particuliers, les glycosaminoglycanes dont les principaux représentants dans la peau sont l'acide hyaluronique et les chondroïtines sulfates.

Parmi les macromolécules de la matrice, l'eau se trouve liée surtout aux protéoglycanes, et en particulier aux glycosaminoglycanes, très hydrophiles, capables de fixer plusieurs centaines de fois leur poids d'eau. C'est grâce à ces molécules que l'hydratation du derme est assurée, avec un rôle fondamental de l'acide hyaluronique.

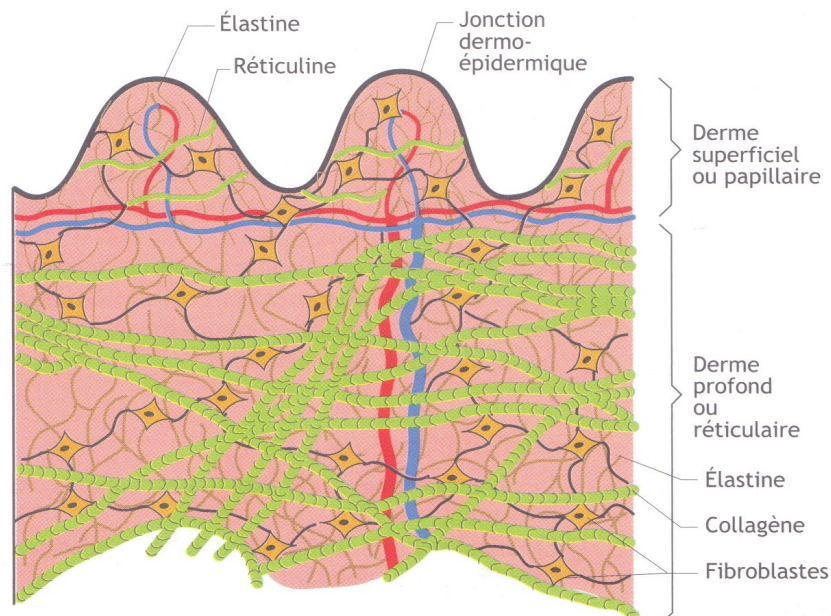


Figure 4: Le derme [9]

1.2.3. L'hypoderme [1] [2] [3] [4] [9]

C'est un tissu sous-cutané sur lequel repose le derme, sans qu'il y ait de délimitation nette entre les deux. Constituant la partie la plus profonde du revêtement cutané, il est très richement innervé et vascularisé. Il est formé d'un tissu conjonctif adipeux, variété de tissu conjonctif caractérisée par la présence d'adipocytes, cellules contenant des lipides (voir figure 1). Sa répartition diffère selon le sexe et la localisation. Les cellules adipeuses sont capables de stocker et de libérer des graisses, en fonction des besoins ; cette particularité fait du tissu adipeux le plus grand réservoir énergétique de l'organisme.

Même si sa fonction essentielle est avant tout métabolique, il exerce un rôle non négligeable dans d'autres domaines. En effet, c'est une sorte de coussin amortisseur protégeant la peau et les tissus profonds en cas de chocs. En plus de jouer le rôle d'isolant thermique, il confère à chaque individu une plasticité qui lui est propre.

1.3. Les annexes cutanées

Ces structures, implantées pour la plupart d'entre elles (sauf l'ongle) dans le derme voire l'hypoderme, regroupent le follicule pilo-sébacé, les glandes sudoripares et les ongles.

Les poils et les ongles font partie des phanères, c'est à dire des productions protectrices apparentes de l'épiderme. [2] [3] [10]

Cependant, les ongles ne seront pas évoqués dans notre sujet.

1.3.1. Les glandes sudoripares (ou sudorales) [1] [2] [3] [4] [9]

Ces glandes exocrines multicellulaires sont de deux types : les glandes eccrines et les glandes apocrines (voir figure ci-dessous).

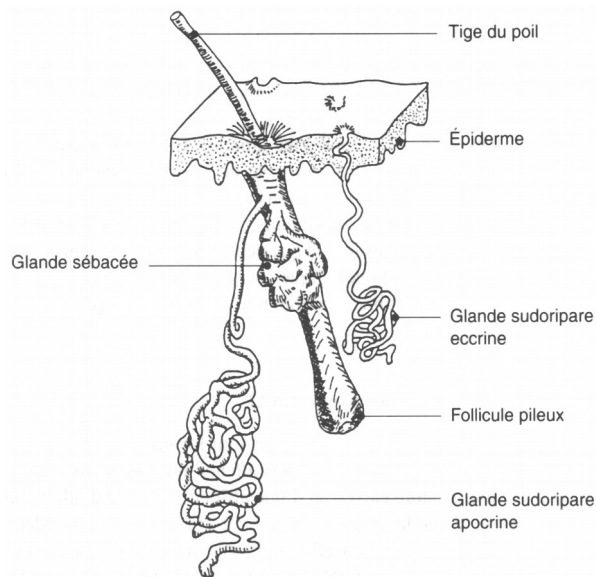


Figure 5: Follicule pilo-sébacé entouré d'une glande sudorale eccrine et d'une glande sudorale apocrine [8]

◆ Les glandes sudoripares eccrines

Indépendantes des poils, ce sont des glandes tubulaires constituées d'une partie sécrétrice (le glomérule) située dans la région profonde du derme, parfois dans l'hypoderme, et d'un canal excréteur traversant le derme et l'épiderme pour s'ouvrir directement à la surface de la peau par un pore. Présentes sur pratiquement toute la surface du corps, elles prédominent aux régions palmo-plantaires, aux aisselles, au front et à la poitrine. Responsables de la plus grande partie de la sécrétion sudorale, elles sécrètent une sueur limpide composée à 99 % d'eau. Outre son rôle essentiel dans la régulation de la température corporelle, la sueur participe également au maintien de l'hydratation cutanée par sa forte teneur en composants majeurs du NMF (acide lactique, urée, certains acides aminés, NaCl).

◆ Les glandes sudoripares apocrines (du grec apo, « loin de »)

De structure similaire aux précédentes, ces glandes tubulaires sont néanmoins plus profondes (derme profond, à la limite de l'hypoderme), plus volumineuses et débouchent dans l'entonnoir folliculaire, en aval de la glande sébacée ; elles sont systématiquement associées au follicule pilo-sébacé. De plus, elles sont situées dans des zones très précises

comme les régions pileuses (aisselles, aréoles mammaires, régions ano-génitales...), les paupières ou les conduits auditifs. Autre caractère distinctif : leur produit de sécrétion, visqueux et laiteux, est plus riche en lipides et en pigments. Leur rôle n'est pas clairement établi tant leur étude est gênée par les glandes eccrines avoisinantes, beaucoup plus aisément stimulables.

1.3.2. Le follicule pilo-sébacé

Encore appelée unité pilo-sébacée (UPS), cette structure anatomique et fonctionnelle comprend (voir figure suivante) :

- le follicule pileux et son poil
- le muscle arrecteur du poil
- la glande sébacée

L'appareil pilo-sébacé représente l'ensemble formant le follicule pilo-sébacé, auquel y est annexé la glande sudoripare apocrine. [3] [4]

1.3.2.1. Structure [1] [2] [3] [4] [5] [9] [10] [11]

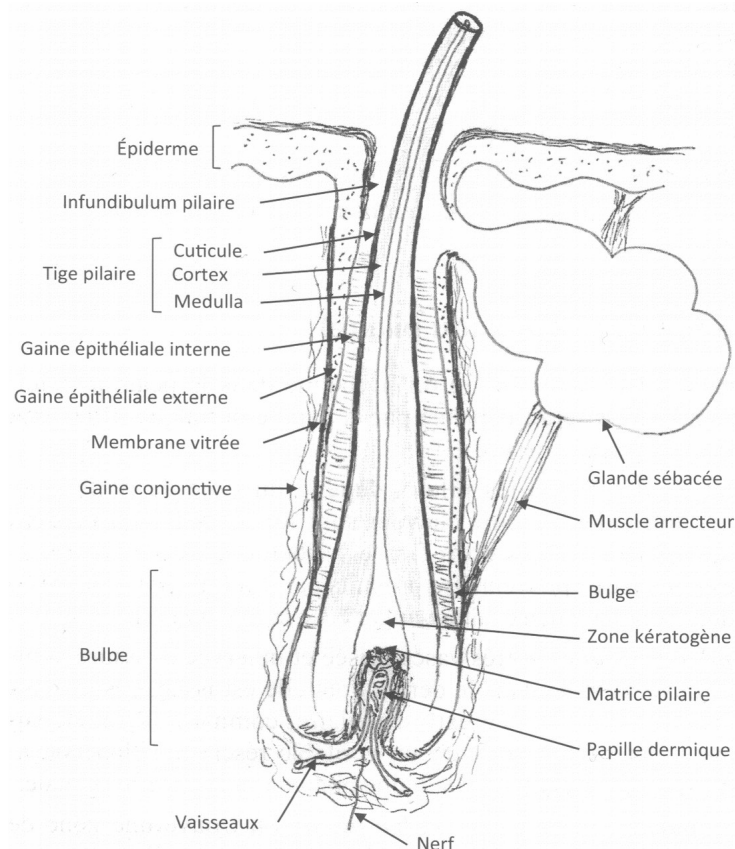


Figure 6: Structure schématique du follicule pilo-sébacé [4]

➤ Le follicule pileux (ou pileire) : incliné dans la peau, il constitue une invagination tubulaire de l'épiderme s'étendant profondément dans le derme, voire l'hypoderme, en forme de bouteille ou de petit sac allongé. Il comporte deux parties :

- ◆ une partie superficielle où le poil est non adhérent où l'on distingue :
 - l'ostium folliculaire ou ostium pileire ou orifice pilo-sébacé, orifice externe par lequel le sébum s'écoule à la surface de la peau,
 - l'infundibulum pileire ou infundibulum folliculaire ou entonnoir folliculaire, partie supérieure du canal pileire située au dessus de l'abouchement du canal sébacé ; l'isthme étant la zone du canal pileire correspondant à cet abouchement.
- ◆ une partie profonde, liée au poil, et enveloppée et maintenue par une épaisse gaine de tissu conjonctif.

A ce niveau, les parois du sac folliculaire sont constituées de deux gaines concentriques entourant le poil et le fond de ce sac forme le bulbe pileux, d'où trois parties, avec, du dehors en dedans :

- la gaine épithéliale externe ou sac externe

Entourée d'une membrane basale épaisse, la membrane vitrée, c'est l'enveloppe extérieure du follicule. Etant en continuité latérale avec l'épiderme de surface, elle s'amincit progressivement pour s'interrompre au niveau du bulbe. Il s'agit d'un épithélium kératinisant bordant l'infundibulum, qui se prolonge, en région sous-isthmique par un épithélium non kératinisant composé de cellules riches en glycogène et donc différentes des kératinocytes épidermiques.

- la gaine épithéliale interne ou sac interne

Située entre le poil et la gaine externe, elle est élaborée par la partie externe de la matrice pileaire. Formée de couches cellulaires concentriques kératinisées, cette gaine grandit avec le poil et l'accompagne dans sa croissance jusqu'à l'embouchure du canal sébacé. Ses cellules desquament dans la canal pileaire, au niveau de cet abouchement, laissant ainsi le poil libre.

- le bulbe pileaire (ou pileux)

Cette partie terminale du follicule, renflée et piriforme, est creusée par la papille dermique richement vascularisée et innervée assurant ainsi la nutrition du poil. Deux zones s'y côtoient :

- ✓ la matrice pileaire, à la partie inférieure du bulbe. Elle est composée d'une zone de division cellulaire qui va donner naissance au poil lui même et à ses gaines et d'une zone de mélanogénèse avec des mélanocytes dont le pigment tatoue les futures cellules corticales et médullaires du poil,
- ✓ une zone de kératogénèse, à la partie supérieure du bulbe, où se kératinisent les cellules qui donneront ultérieurement la tige pileaire.

➤ Le poil : implanté plus ou moins obliquement dans la peau, et logé dans le follicule, c'est une structure kératinique filiforme morte. La kératine pileaire, compacte et résistante, est dure, contrairement à la kératine épithéliale qui est une kératine molle. Le poil comprend lui aussi deux parties :

- ◆ la tige pileaire ou poil définitif

C'est la partie libre du poil composée de cellules mortes totalement kératinisées disposées en trois couches concentriques, avec de la périphérie au centre : la cuticule, donnant la brillance au poil, puis le cortex ou écorce, issu de la partie latérale de la matrice et donnant la couleur, et enfin, la moelle, issue de la partie centrale de la matrice et inconstante car présente seulement dans les poils terminaux.

◆ la racine pileuse

C'est la partie inférieure du poil entouré de ses gaines, située en région sous-isthmique. Se renflant à la base pour former le bulbe, elle est constituée de cellules vivantes qui se kératinisent.

➤ Le muscle arrecteur du poil (ou muscle pilo-arrecteur ou muscle horripilateur)

Ce muscle lisse tendu obliquement s'insère, d'une part, au niveau d'un petit renflement du follicule (le bulge) situé sur sa face inférieure, et d'autre part, dans le derme papillaire. Sa contraction induite par le froid ou la peur, redresse le poil, aboutissant au phénomène d'horripilation communément appelé la « chair de poule ».

➤ La glande sébacée

Au follicule viennent s'attacher latéralement une ou plusieurs glandes sébacées, constituant, au même titre que les glandes sudoripares apocrines, une annexe systématique du follicule pileux. Leur fonction essentielle est de sécréter le sébum, déversé dans le canal pileux. Au niveau de l'infundibulum, on retrouve le sébum mélangé aux débris kératiniques issus de la desquamation de la gaine interne et de la gaine externe et aux bactéries et levures proliférant à cet endroit. La tige pileuse baigne ainsi dans ce matériel complexe qu'elle contribue à drainer vers l'extérieur, ce qui explique l'absence d'acné dans les follicules contenant un poil terminal (voir section et sous-partie suivantes).

1.3.2.2. Généralités sur le follicule pileux [1] [3] [4] [5] [9] [10]

Les poils sont distribués sur toute la surface de la peau, à l'exception de certaines régions qui en sont totalement dépourvues, régions dites glabres : la région palmo-plantaire,

la face latérale des doigts et des orteils, les dermo-muqueuses buccales et génitales. Le nombre de poils, variable entre individus, est en moyenne de cinq millions chez l'adulte dont environ un million pour la tête et le visage (dont seulement 100 000 à 150 000 cheveux). Les populations à peau blanche sont les plus velues.

Les poils sont de deux natures principales (voir exemple figure 8) ; une troisième variété recouvrant le fœtus, ne sera pas évoquée dans ce document :

- les poils terminaux (ou poils matures) : longs, épais et souvent pigmentés, ils se rencontrent spécifiquement au niveau du cuir chevelu et des zones pileuses comme les aisselles, la barbe, le pubis...
- les poils duveteux ou vellus ou duvets : courts, minces et incolores, ils se répartissent sur presque toute la surface cutanée, hormis les régions glabres.

L'existence d'une différence de réaction aux stéroïdes selon les endroits du corps nous amène également à distinguer trois catégories de poils :

- les poils hormono-indépendants : cils, sourcils, cheveux, poils des jambes et des avant-bras ;
- les poils ambosexuels (présents dans les deux sexes) sensibles aux stéroïdes : aisselles, pubis ;
- les poils à caractère sexuel également stéroïdo-sensibles mais exclusivement masculins : barbe, moustache, poils abdominaux, thoraciques (voir figure 8)...

La structure des follicules pileux dépend du type de poil sécrété. En effet, les follicules produisant des poils terminaux sont longs et droits tandis que ceux produisant des duvets sont assez courts et renflés.

1.4. Les glandes sébacées : structure et fonctionnement

La plupart des glandes sébacées accompagnent le poil. Siégeant dans le derme moyen, ces glandes exocrines multicellulaires sont placées dans le même angle que le muscle pilo-arrecteur, angle obtus formé par le follicule pileux et l'épiderme. Ce sont des glandes cutanées qui résultent du creusement d'une ébauche sur la face postérieure du bourgeon folliculaire (dérivant lui même de la couche germinative de l'épiderme) au cours de

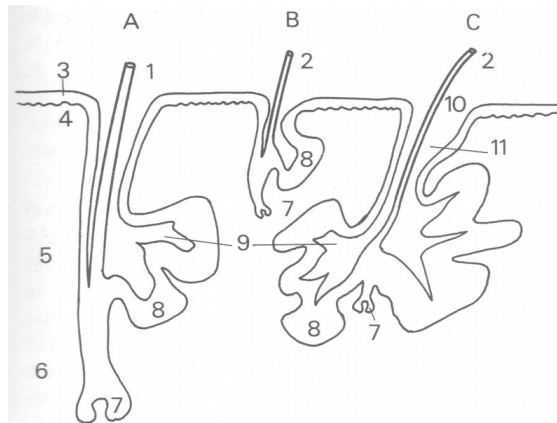
la vie embryonnaire. Cependant, certaines régions du corps possèdent des glandes indépendantes des poils, s'ouvrant directement à la surface cutanée : paupières, aréoles mammaires, muqueuse génitale et buccale et lèvre supérieure. Les glandes sébacées sont donc localisées sur tout le corps sauf au niveau de certaines zones glabres (région palmo-plantaire et lèvre inférieure). [1] [2] [3] [4] [5] [9]

1.4.1. Les types de follicules pilo-sébacés [1] [3] [4] [5] [8] [9] [10] [12] [13]

Différentes variétés de follicules pilo-sébacés sont individualisées selon le volume de la glande sébacée et la taille du poil (voir figure 7) :

- le follicule terminal (ou barbu) : son poil terminal, occupant toute la largeur de l'infundibulum, est associé à une glande d'importance moyenne. Profondément implanté, jusqu'à l'hypoderme, c'est le follicule des zones pileuses.
- le follicule duveteux (ou vellus ou lanugineux) : formé d'un pore et d'un infundibulum tous deux de petite taille, il possède une glande réduite annexée, à un duvet chez la femme, et à un poil plus long et plus épais chez l'homme. C'est le follicule le plus répandu : on le trouve sur les membres, le dos, le bas du tronc, le front.
- le follicule sébacé (ou follicule de Horner) : où un large infundibulum, très profond, terminé par un grand pore souvent visible à l'oeil nu, est traversé par un poil duveteux fréquemment invisible. La glande, volumineuse, s'évacue par deux ou même plusieurs canaux. Ce follicule est cinq fois moins abondant que le précédent : il est distribué au visage, et plus particulièrement au niveau du front, des ailes du nez, des joues et du menton ainsi que sur la partie haute de la poitrine, la nuque, les épaules et le dos.

Le type de peau est déterminé par la quantité de ces follicules. Un nombre important de follicules de Horner, où l'activité sébacée est forte, entraînera l'apparition d'une peau grasse ; l'acné qui peut en résulter n'est engendrée que par ce type de follicule.



- Les 3 types de follicules pilo-sébacés : follicule terminal (A); follicule duveteux (B); follicule sébacé (C).

1 : poil terminal; 2 : poil duveteux (vellus); 3 : épiderme; 4 : derme superficiel; 5 : derme moyen; 6 : derme profond; 7 : matrice du poil; 8 : glande sébacée; 9 : canal excréteur sébacé; 10 : acro-infundibulum; 11 : infra-infundibulum.

Figure 7: Les trois types de follicules pilo-sébacés [1]

Le volume glandulaire suit donc celui du poil, excepté au niveau du follicule sébacé. En considérant plutôt l'importance relative du poil et de la glande, on pourra dire qu'en général la taille de la glande est inversement proportionnelle à celle du follicule pileux qui lui est annexé, ce qui amène toujours aux trois associations pilo-sébacées citées au dessus.

La distribution des différents types de follicules sur le corps varie selon le sexe ; en effet, à la fin de la puberté, le développement d'une pilosité dans certains territoires anatomiques se traduit par des poils périmamelonnaires chez la femme et par la barbe, la moustache, etc., chez l'homme.

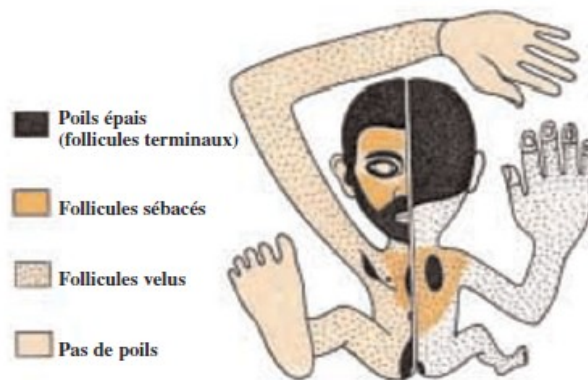


Figure 8: Répartition des différents types de follicules pilo-sébacés chez l'homme [10]

1.4.2. Répartition des glandes sébacées [1] [2] [3] [4] [5] [13] [14]

Environ deux millions de glandes sébacées sont distribuées sur l'ensemble du corps.

Leur taille et leur densité ne sont pas uniformes : elles varient en fonction de la localisation. Leur nombre et leur volume sont plus importants sur le visage. Cependant, le volume et la forme d'une glande ne sont pas fixes et peuvent évoluer dans le temps avec les variations de leur contingent cellulaire. Avec une moyenne de 50 à 900 par cm^2 selon les régions, elles sont particulièrement nombreuses sur le visage (notamment le front) et sur le cuir chevelu où l'on dénombre entre 300 et 900 glandes par cm^2 , sur le thorax et le dos. A titre d'exemple, on en décompte entre 50 et 100 par cm^2 sur les avant-bras.

Milieu du front	330 ± 16	Cunliffe, 1976
	400 à 700	Powell, 1970
Région préthoracique	60 ± 6	Cunliffe, 1976
Haut du dos	80 ± 4	Cunliffe, 1976

Tableau 1: Densités des orifices pilo-sébacés par cm^2 [1]

Avec l'âge, la taille des glandes augmente, surtout chez l'homme.

Enfin, elles sont plus volumineuses et plus nombreuses sur le visage, le cuir chevelu et les organes génitaux de l'homme.

Les zones hyperséborrhéiques le sont en raison de la production élevée de chaque glande et de la plus grande densité en glandes sébacées (voir section sur les variations de la sécrétion sébacée). Les glandes les plus volumineuses et les plus productrices sont situées dans le territoire de l'acné, aire représentée sur la figure suivante ; c'est dans cette zone que se trouvent également les follicules sébacés.

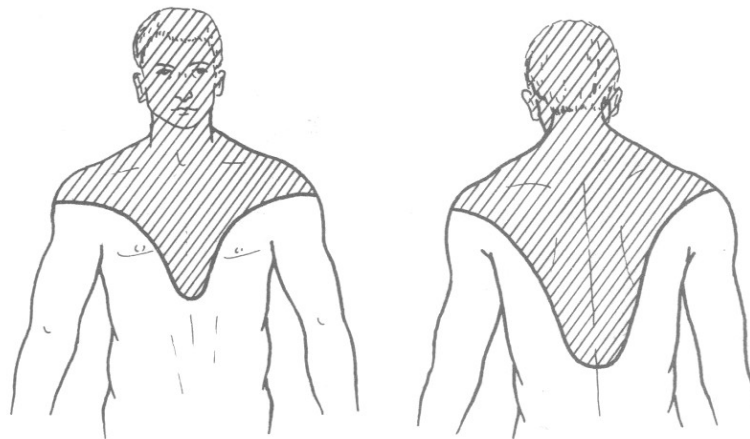


Figure 9: Zones à glandes sébacées très actives [1]

La sécrétion sébacée prédomine sur les zones médianes (voir Annexe C). Le sébum est abondant sur la tête et visage, avec une sécrétion maximale sur le front et le cuir chevelu, le cou, les épaules, le dos, le thorax antérieur (seins exclus). Son abondance persiste sur les organes génitaux, mais à un degré moindre. Le sébum est très pauvre sur les autres territoires, inexistant sur les paumes et plantes.

1.4.3. Structure de la glande sébacée [1] [3] [4] [5] [9] [10] [12] [13] [14] [15]

Deux à trois glandes sébacées peuvent être appendues au follicule pileux ; elles se jettent dans la partie inférieure du canal pileux par l'intermédiaire d'un canal excréteur court, le canal sébacé (voir figure 10). La glande sébacée est une glande acineuse en grappe : les cellules de l'unité sécrétrice forment de multiples lobules (ou alvéoles ou acini) dilatés en

sac, constituant ainsi une glande de forme typique, un peu à l'image d'une glande mammaire.

La glande sébacée est le siège d'une prolifération et d'une différenciation traduisant une intense activité cellulaire et métabolique ; processus également retrouvé dans le poil et l'épiderme, mais la résultante est ici la synthèse du sébum. Les nombreuses couches composant la glande sont constituées de cellules qui migrent de la périphérie vers le centre de celle-ci, en subissant cette différenciation.

1) Le compartiment germinatif

Deux groupes de cellules font partie intégrante de ce compartiment :

- les cellules germinatives indifférenciées, situées en périphérie, forment ainsi une couche bordant la glande : c'est l'assise basale, prolongement de celle de l'épiderme. Comme tous les épithéliums glandulaires, les cellules reposent sur une membrane basale identique à celle qui marque la séparation entre l'épiderme et le derme. Se divisant activement, ce sont des cellules cubiques ou aplaties à noyau arrondi.
- des feuillets de cellules indifférenciées, issues de la prolifération de la couche germinative et en continuité directe avec celle-ci, forment le compartiment germinatif suprabasal. On retrouve donc ces cellules en périphérie du sac sébacé, à l'intérieur des lobules, pénétrant au sein de la glande, mais également dans la paroi du canal excréteur où elles ne forment pas une couche continue.

Ce compartiment germinatif est soumis aux androgènes, augmentant le rythme des divisions cellulaires, comme nous le verrons dans le deuxième chapitre.

2) Le compartiment en différenciation

Il est également possible de distinguer deux types de cellules :

- les cellules différenciées centrales ou sébocytes. Encore dénommées cellules sébacées, elles naissent indifférenciées de l'assise basale et ont subi une

différenciation vers la production de lipides. En effet, les cellules-filles, produits de la division des cellules basales indifférenciées, poussées par les nouvelles générations cellulaires, migrent vers le centre de la glande. Ce voyage, de l'ordre de deux semaines, est une phase de différenciation visant à élaborer les enzymes nécessaires à la synthèse lipidique.

- les cellules matures, dans lesquelles la lipidisation est complète, constituent un amas de cellules, au centre, à proximité du canal sébacé. En effet, les sébocytes, équipés du matériel enzymatique adéquat, subissent pendant huit jours une phase de maturation tout en se rapprochant du canal excréteur du lobule sébacé : c'est une période d'intense activité de lipogénèse, durant laquelle les lipides synthétisés s'accumulent dans des grosses vacuoles.

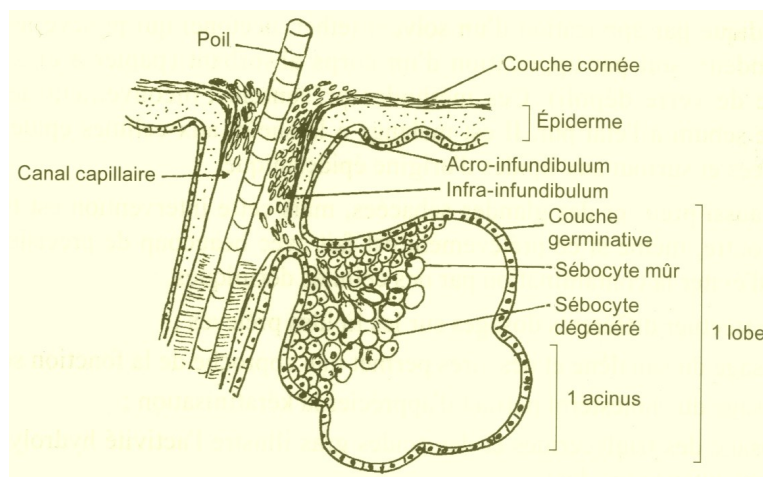


Figure 10: Structure de la glande sébacée [4]

Une fois qu'elles ont quitté la couche basale, les cellules-filles indifférenciées perdent le pouvoir de se diviser ou de former de la kératine, et se chargent progressivement de gouttelettes lipidiques intracytoplasmiques, augmentant ainsi leur volume. Ces gouttelettes fusionnent dans les couches supra-basales pour constituer des vacuoles. Au fur et à mesure de cette migration cellulaire, les cellules deviennent également polyédriques tandis que le noyau dégénère petit à petit. Témoins de ces évolutions, on a donc :

- des cellules basales contenant d'innombrables minuscules gouttelettes lipidiques ;

- des sébocytes polyédriques, clairs, assez volumineux, de morphologie alvéolaire, à petit noyau central, formant un contingent important de cellules qui viennent bourrer le sac, expliquant les glandes pleines et sans lumière que sont les glandes sébacées. La taille des vacuoles augmente au même titre que la charge en lipides ;
- une masse de cellules sébacées matures, dont les organites cellulaires, en particulier le noyau, ont disparu. Finalement, les vacuoles occupent presque toute la cellule.

La portion excrétrice des glandes sébacées, elle, est bordée par un épithélium en continuité à sa partie inférieure avec la gaine épithéliale du poil, à sa partie supérieure avec la paroi de l'infundibulum.

1.4.4. Le fonctionnement holocrine de la sécrétion [1] [2] [3] [4] [8] [9] [10] [13] [15] [16]

Au terme de sa maturation, le sébocyte chargé de graisse, parvenu aux abords du canal excréteur, libère son contenu lipidique en se désintégrant totalement. Ce mode de sécrétion assez original est typique des glandes sébacées : on parle de sécrétion holocrine (voir figure suivante). Si la rupture des sébocytes intervient hors du canal sébacé, à l'intérieur de la glande, pour les glandes volumineuses, elle se produit au sein même du canal, pour les petites glandes.

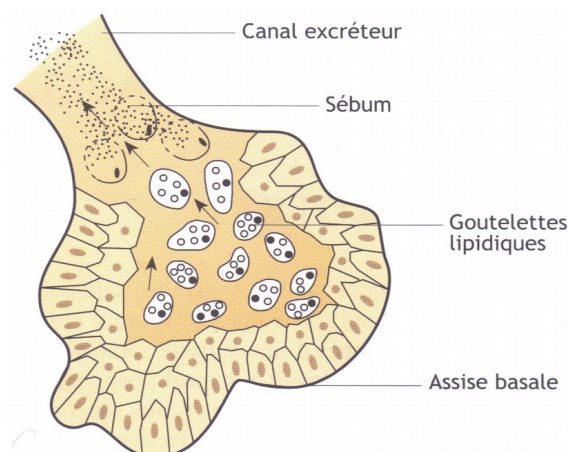


Figure 11: La sécrétion holocrine [9]

Les cellules sébacées matures désagrégées devenant elles-mêmes, et avec les lipides expulsés, le produit de sécrétion ou sébum, sont évacuées vers l'épiderme. Effectivement, le sébum est libéré dans le court canal excréteur de la glande qui rejoint le conduit pilo-sébacé. Il remonte ce dernier en engainant le poil et débouche hors du canal par son orifice, l'ostium folliculaire, qui n'est autre que le pore. Le sébum s'écoule ensuite à la surface de la peau.

Le remplacement des cellules glandulaires éliminées se fait par l'assise basale et ses mitoses, permettant ainsi de renouveler un cycle, propre à chaque glande.

1.4.5. Le canal pilo-sébacé [4] [9] [10] [13]

La structure du canal pilo-sébacé n'est pas identique sur toute sa longueur. En effet, sa paroi qui se kératinise comme l'épiderme, s'amincit au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la surface cutanée, ce qui amène à différencier deux régions (voir figure 10) :

- l'acro-infundibulum, partie distale et intraépidermique, qui produit un épithélium pluristratifié analogue à l'épiderme interfolliculaire (épiderme de surface) ;
- l'infra-infundibulum, partie proximale et intradermique, formé d'un épithélium kératinisant caractérisé par l'absence de couche granuleuse si bien que la kératinisation est incomplète. Il en résulte une couche de surface fine composée de cellules kératinisées peu adhérentes entre elles à l'état normal, et donc facilement éliminées avec le sébum par l'ostium pileaire.

Une kératinisation et une adhérence cellulaire accrues génèrent un bouchon infra-infundibulaire responsable de la formation du comédon acnéique (voir partie III).

1.5. Le sébum

1.5.1. Composition chimique

Le sébum n'est donc au final que le résultat de l'éclatement de cellules mûres. Vrai milieu complexe, c'est un produit huileux contenant principalement des lipides de composition caractéristique et spécifique. [1] [4] [5] [13]

1.5.1.1. Le sébum natif [1] [3] [4] [5] [7] [13]

Le sébum néoformé, tel qu'il sort de la glande et fait son entrée dans le supra-infundibulum est le sébum natif ou primitif. On y retrouve des cires (26%), des triglycérides (57%), du squalène (12%) et un peu de stérols (3%).

Triglycérides

Les glycérides, qui appartiennent, tout comme les stérols, aux lipides simples, sont des esters du glycérol (trialcool) et de l'acide gras. Les triglycérides, sont, eux, du glycérol estérifié par trois acides gras. Ce sont les composants les plus abondants du sébum humain.

Cires

Elles sont composées d'esters de l'alcool gras et de l'acide gras. Un alcool gras est un alcool à longue chaîne carbonée avec en général un nombre pair d'atomes de carbone (l'alcool est ici l'alcane 1,2 diol). Deux types de cires apparaissent selon le nombre de liaison esters : les monoesters, avec une estérification du dialcool par un acide gras, et les diesters, avec une estérification par deux acides gras. Cependant, seules des cires monoesters sont trouvées chez l'homme.

Squalène

Cet hydrocarbure linéaire polyinsaturé est un précurseur du cholestérol (voir Annexe B). Au sein du sébocyte, l'absence des enzymes nécessaires à la transformation du squalène en cholestérol, conduit donc à son accumulation, expliquant sa forte concentration dans le sébum, alors qu'il n'apparaît qu'à l'état de trace dans tous les autres tissus.

Stérols

Ces substances sont bien souvent considérées sous le vocable cholestérol, ce dernier étant le principal composé appartenant à cette classe de lipides. Sa synthèse (voir Annexe B) dans les glandes sébacées étant inhibée par blocage enzymatique, sa présence, bien qu'en très faible quantité, dans le sébum primitif, provient de la destruction des phospholipides membranaires des sébocytes au cours du processus holocrine de la sécrétion.

1.5.1.2. Devenir du sébum [2] [3] [4] [5] [7] [8] [13] [15] [17]

Le positionnement anatomique de l'unité pilo-sébacée fait d'elle une porte d'entrée qui l'expose à deux puissants agents transformateurs que sont d'une part, l'oxygène, malgré sa faible diffusion dans les lipides, et d'autre part, les espèces microbiennes, incarnées par la flore résidente et dotées d'une activité enzymatique lipophile (lipases, estérases, lipooxygénases). La conjugaison de ces deux éléments conduit à une transformation constante du sébum natif en dérivés estérifiés, oxydés, peroxydés, volatils (voir figure 12). Les classes lipidiques concernées sont :

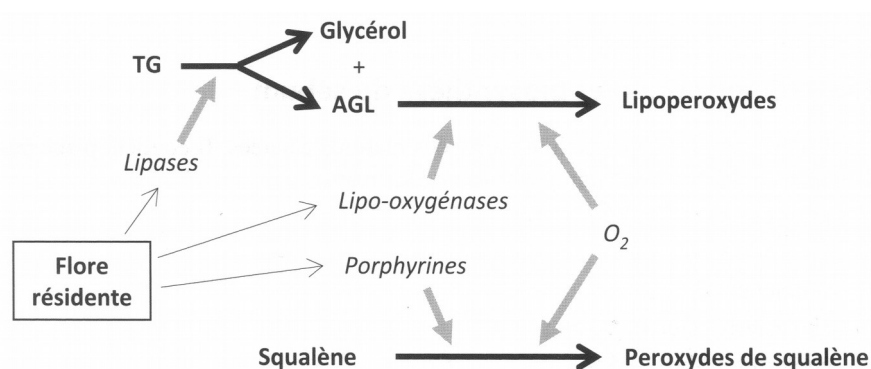
➤ les triglycérides : cible des enzymes des bactéries résidentes hébergées par le canal pilo-sébacé, une partie de ces triglycérides est hydrolysée en diglycérides, monoglycérides, glycérol et acides gras libres, eux mêmes oxydés chimiquement ou via d'autres enzymes de la flore.

Les glycérides, présents dans le sébum à hauteur de 50 %, lui confèrent sa fluidité. Mono ou polyinsaturés, les acides gras sont des acides organiques monocarboxyliques à longue chaîne carbonée. Parfois libérés en forte abondance, ils peuvent représenter jusqu'à 50 % des lipides sébacés totaux. De part la remarquable complexité et particularité de leur structure, les acides gras sont uniques dans l'organisme et ne se rencontrent donc que dans le sébum.

➤ le squalène : ses nombreuses doubles liaisons font de lui une molécule très sensible aux phénomènes oxydatifs ; les produits d'oxydation générés forment la partie foncée des comédons ouverts, traditionnellement appelés les « points noirs » (voir partie III).

➤ le cholestérol : une grande partie est estérifiée sous l'action des enzymes des micro-organismes résidant dans le canal folliculaire, de telle sorte que le sébum retrouvé à la surface cutanée contient de 2 à 3 % d'esters de cholestérol.

Seules les cires échappent à la métabolisation par la flore cutanée et s'avèrent peu réactives à l'oxydation.



TG : triglycérides ; AGL : acides gras libres.

Figure 12: Interrelations entre la flore résidente et certains composants du sébum humain [4]

Les caractéristiques du sébum sont donc la présence de cires, de squalène, et bien sûr, les chaînes d'acides gras libres entrant dans la composition des triglycérides et des cires. On observe néanmoins des variations dans la proportion de ces divers corps : en effet, les glandes de grande taille produisent plus de squalène au détriment des glycérides.

Au départ inerte, le sébum natif, produit de sécrétion de la glande sébacée, est donc différent de celui recueilli sur la peau, ou même dans l'entonnoir pileaire qui est un mélange lipidique complexe fait de sébum natif transformé auquel se sont rajoutés les éléments de la kératinisation du canal et des germes divers. Au niveau cutané, le sébum s'étale en surface, s'enrichissant en paraffines issues de l'environnement urbain et se contaminant aux lipides d'origine épidermique (voir sous-partie sur les lipides cutanés de surface). Il s'écoule ensuite dans les principaux sillons de la surface cutanée et dans les espaces intercellulaires du

stratum disjonctum, à la manière d'une éponge. Une partie du sébum disparaît par contact ou essuyage, une autre est éliminée dans l'environnement extérieur, une autre partie desquame avec le stratum corneum qu'il imprègne.

1.5.2. Les variations de la sécrétion sébacée [1] [2] [3] [4] [5] [8] [9] [12] [13] [14] [17]

Une fois fabriqué par la glande, le sébum est sécrété puis accumulé au sein du réservoir infundibulaire représenté par le canal pilo-sébacé, avant d'être finalement excrété : tels sont les principaux événements successifs scindant la physiologie sébacée. Dès lors, deux d'entre eux se produisent sur le long chemin entre la dernière cellule sébacée vivante et la surface cutanée, soulevant ainsi deux notions différentes à contraster : la sécrétion sébacée de la glande et l'excrétion sébacée, à la surface de la peau et des poils.

La sécrétion sébacée désigne le résultat exclusif de l'activité glandulaire, c'est à dire le débit de sébum produit transitant dans l'infundibulum par le canal sébacé. L'excrétion sébacée désigne, quant à elle, la quantité de sébum s'écoulant de l'orifice pilo-sébacé après stockage/modification dans le réservoir folliculaire. Une relation directe entre la phase de sécrétion et la phase d'excrétion existe donc bien : les variations de la sécrétion se reflètent dans l'excrétion, cette dernière étant le seul phénomène visible et mesurable.

Le sébum sort par le pore folliculaire, à raison de un à deux grammes par 24 heures ; cette production sébacée connaît toutefois des variations en fonction de plusieurs facteurs, physiologiques et environnementaux.

➤ l'âge

La sécrétion sébacée est sous influence hormonale notamment les androgènes, avec des répercussions notamment sur l'âge et le sexe⁵ (voir figure 13).

Durant la vie intra-utérine, les glandes sébacées sont fonctionnelles pendant le dernier trimestre de grossesse ; d'où une libération sur la peau du fœtus, de leur sécrétion lipidique constituant une partie du vernix caseosa, enduit destiné à l'isoler du milieu aqueux (liquide amniotique) qui l'entoure.

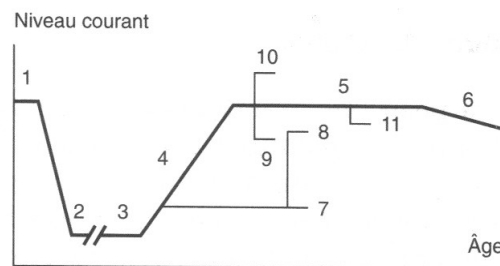
Chez le nourrisson, la sécrétion du sébum est relativement importante. En effet, à la naissance, l'activité glandulaire peut se poursuivre un certain temps et une

⁵ Voir le paragraphe correspondant, juste après

forte poussée séborrhéique apparaît, accompagnée de symptômes fréquents similaires à ceux, post-pubertaires (acné néonatale, voir partie III). Se maintenant un mois, cette poussée disparaît progressivement en six mois pour ainsi atteindre son niveau minimal.

Mise en sommeil entre le sixième mois et l'âge de 9/10 ans, la glande sébacée, de dimension réduite, ne produit que des taux infimes de sébum.

La reprise de la sécrétion se fait à la prépuberté ; elle s'accroît à la puberté sous l'afflux des hormones sexuelles et ne cessera d'augmenter jusqu'à l'âge adulte pour ensuite rester stable vers 25 ans et, enfin, ralentir à l'âge mûr, aux alentours de la cinquantaine. Cette chute de la sécrétion est plus marquée chez la femme ménopausée que chez l'homme, où elle est plus lente.



1 : premier mois de la vie. 2 : à 6 mois. 3 : de 6 mois à 7 ans. 4 : puberté. 5 : âge adulte. 6 : après 50 ans. 7 : castré avant la puberté (eunuque). 8 : eunuque ayant reçu de la testostérone. 9 : sujet normal + fortes doses d'œstrogènes. 10 : sujet normal + testostérone. 11 : castré après la puberté.

Figure 13: Evolution du niveau courant sébacé en fonction de l'âge (trait gras) et de situations particulières [5]

➤ le sexe

La sécrétion sébacée est plus abondante chez l'homme, et ce, dès la naissance. Néanmoins, cette différence est temporairement inversée durant la prépuberté, plus précoce chez la fille.

➤ la région du corps

Plus il y a de glandes sébacées, plus le sébum est présent. Les zones les plus garnies en glandes sébacées sont le cuir chevelu et la ligne médiane du visage, où le nombre de glandes est à son maximum, la partie haute du thorax et du dos. Les zones les moins garnies sont les membres. Les régions à forte

production, localisées au niveau des sites de l'acné (aire de la figure 9), possèdent donc aussi la plus importante densité en follicules sébacés.

➤ le cycle menstruel et la grossesse

On note une diminution de la sécrétion pendant la 1ère phase du cycle, et une augmentation pendant la 2ème phase et lors de la grossesse.

➤ l'élévation de la température cutanée/ambiante, la sudation prolongée, le stress prolongé, le jeûne prolongé

Tous ces facteurs augmentent l'excrétion sébacée sauf le jeûne qui la diminue.

➤ la race : les glandes sébacées sont plus nombreuses dans la race blanche.

➤ le moment de la journée, la saison...

1.5.3. Le rôle du sébum [1] [3] [4] [5] [9] [15] [17] [18]

- Le sébum est un moyen de reconnaissance olfactif entre individu ou en ce qui concerne la sexualité. En effet, c'est le véhicule de différentes odeurs, dont les phéromones, substances volatiles sécrétées par la peau des mammifères dont certaines sont issues des glandes sudoripares apocrines et des glandes sébacées. Ces phéromones donnent donc à chaque être humain une odeur spécifique. Ainsi, le nouveau-né reconnaît l'odeur de sa mère (et de son linge de corps) ; la réciproque est vraie mais seulement dans la première semaine de vie du bébé, période où la sécrétion sébacée est très importante.

- En participant à la formation du film hydrolipidique de surface (FHL), le sébum contribue, par son effet occlusif, à la lutte contre la déshydratation de la couche cornée maintenant donc l'hydratation cutanée.

- Le sébum constitue une barrière bloquant l'invasion bactérienne et fongique. Cette activité antimicrobienne est incombée au sébum directement (présence de certains éléments constitutifs comme les acides gras notamment), mais aussi à la population de micro-organismes noyés à l'intérieur et, sans doute, à des agents bactériostatiques épidermiques (peptides).

- Le sébum lubrifie le poil et la peau.
- Le sébum est un détergent naturel : il agit comme un savon surgras naturel, les acides gras libres étant responsable de "l'effet savon".
- La proportionnalité de la taille de la glande à celle du poil qui lui est solidaire (sauf follicules pilo-sébacés du visage) suggère un rôle du sébum dans les qualités fonctionnelles du poil et du cheveu ; l'inverse semble faux puisque des glandes sébacées se développent très bien en l'absence de follicule pileux (glandes indépendantes).

1.6. Flore et sébum [1] [2] [3] [4] [5] [8] [9] [13] [14] [17] [19]

Le sébum (et ses dérivés) constitue le "fuel" d'une micro-écologie cutanée. Etant une source de nutriments, c'est l'élément clé d'une sélection précoce amorcée dès les premiers mois, autorisant la survie et la multiplication d'une flore résidente commensale. En effet, ces micro-organismes vivant en colonies possèdent des systèmes enzymatiques catabolisant de nombreuses réactions chimiques, dont la plus intense est la lyse des triglycérides en acides gras libres par les lipases, préalable à l'exploitation par la flore du glycérol, seule source de carbone utilisable en conditions relativement anaérobies. En proportions et nature variables selon l'individu, la topographie et l'âge, cette flore s'établit progressivement dès la naissance pour montrer une grande stabilité au long de la vie.

Composée de germes saprophytes, de nature bactérienne et mycosique, habituellement non pathogènes mais pouvant le devenir dans certaines conditions chez les sujets prédisposés, il s'agit de la flore naturelle cutanée, présente en continu à la surface de la peau. Elle colonise les habitats gras, marqués par des fortes teneur en sébum ; ce sont donc les localisations préférentielles des espèces lipophiles de la flore résidente. Celle-ci forme une triade dont tous les membres sont Gram + et regroupe :

- ◆ des propionibactéries anaérobies strictes de type *acnes*, *granulosum* et *avidum*. Impliquées dans la pathogénie de l'acné, elles logent au niveau de l'infra-infundibulum du fait de leur caractère anaérobie (se développent sans

oxygène) [39]. Secrétant des porphyrines, elles sont également lipolytiques, ce qui leur permet de dégrader les triglycérides, composés indispensables non seulement à leur développement, mais aussi à celui des *Pityrosporon*. Enfin, tout comme ces derniers, elles sont lipophiles mais avec une prédilection supérieure pour les régions séborrhéiques (hors cuir chevelu).

◆ des staphylocoques blancs à coagulase négative avec des espèces comme *Staphylococcus epidermidis*, *S. hominis*, *S. capitis*...

Leur activité lipasique est moins intense que celle des bactéries précédentes. Siégeant au niveau du supra-infundibulum, c'est *S. epidermidis* qui est notamment responsable de l'estérification du cholestérol.

◆ des levures lipophiles du genre *Malassezia* (*Pityrosporum ovale* = *Malassezia furfur*, *P. orbiculare*). Agents majeurs des pellicules et de la dermatite séborrhéique (DS), elles sont présentes dans l'ostium folliculaire mais également sur la couche cornée interannexielle. Elles sont dotées de l'arsenal enzymatique le plus complet : lipases, estérases, lipoxygénases ; c'est d'ailleurs grâce à ces dernières que se produit l'oxydation des acides gras libérés dans le sébum.

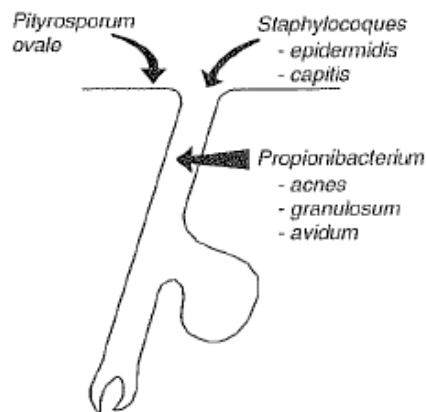


Figure 14: Flore cutanée résidente de l'entonnoir des follicules sébacés (d'après [13])

Enfin, on peut trouver de façon quasi-constante, des acariens tels les *Demodex folliculorum* et *D. brevis* responsables de folliculites diverses. Colonisant environ un follicule sur 10, ils vivent respectivement au sein de l'acro-infundibulum et des lobules sébacés.

Les habitats privilégiés ou "quartiers généraux" de cette flore microbienne saprophyte se situent donc dans les follicules sébacés : ils offrent, en plus du mélange de sébum natif et de débris de cellules kératinisées, des conditions favorables pour les micro-organismes comme la chaleur et un abri protecteur. Un second réservoir, plus accessoire, se localise lui, dans le stratum disjonctum, qui du fait de la desquamation, ménage des espaces libres où peuvent se loger aisément des colonies bactériennes, constituant ainsi un milieu propice à leur croissance, même si la température est moins élevée qu'au sein des entonnoirs folliculaires.

Cependant, cette flore cutanée résidente empêche l'implantation d'espèces pathogènes cause de survenue de pathologies cutanées, comme *Staphylococcus aureus* (Staphylocoque doré), *Pseudomonas*, *Candida albicans*... grâce à des mécanismes compétitifs mais aussi notamment grâce à l'émission de peptides antimicrobiens par *S. epidermidis*. La flore saprophyte est l'acteur principal dans la défense de l'organisme vis-à-vis de l'infection, renforcée dans ce rôle protecteur par le caractère infranchissable de la couche cornée et par son renouvellement toutes les deux semaines. Ces souches contaminantes, faites aussi de populations bactérienne et fongique, résident de façon anormale à la surface de la peau : ils constituent la flore transitoire, dont la présence, généralement temporaire, résulte d'une contamination (infections nosocomiales...) ou du déséquilibre de la flore résidente. Ils ne survivent pas plus de quelques heures sur les tissus riches en sébum.

Il existe un équilibre délicat entre ces deux types de flores, maintenu notamment par une hygiène et des soins appropriés et par l'acidité de la surface cutanée, mais dont la rupture (dysbiose) peut conduire à une prolifération excessive des bactéries commensales, génératrice de situations pathologiques.

1.7. Les lipides cutanés de surface

Les lipides présents à la surface de la peau sont issus de la sécrétion des glandes sébacées et de l'épithélium kératinisant. Selon ces deux sources, leurs compositions sont différentes. [13]

1.7.1. Les lipides du sébum

Le sébum prélevé en surface renferme des triglycérides, des acides gras libres, des cires, du squalène et du cholestérol sous forme libre et estérifiée ; tous sont d'origine sébacée puisque synthétisés et libérés par la glande. Représentants majeurs du sébum à la surface de la peau, les triglycérides sont des marqueurs de l'activité hydrolytique de la flore résidente, au même titre que les acides gras libres. Les cires et squalènes (à l'abri de tout catabolisme soit par la flore, soit par le sébocyte) reflètent, eux, l'activité des glandes sébacées, et donc la fonction sébacée. [4] [13]

1.7.2. Les lipides d'origine épidermique

Composants fondamentaux des membranes cellulaires et des espaces intercellulaires du SC, ils comportent environ 50 % de céramides, 25 % d'acides gras libres, 20 % de cholestérol libre, des esters de cholestérol et des triglycérides. Au niveau du stratum disjonctum desquamant, ces lipides intercellulaires et membranaires migrent passivement vers l'extérieur, poussés par une nouvelle génération cellulaire formée continuellement dans les profondeurs du SC.

Ces lipides épidermiques sont représentés par quatre grandes familles : les phospholipides, les sphingolipides, les acides gras et les stérols. Leurs proportions respectives évoluent selon le stade de maturation des kératinocytes. En effet, depuis la couche basale, ces derniers élaborent des lipides en quantité croissante tels des acides gras libres, du cholestérol, du cholestérol-sulfate, des sphingolipides, cet enrichissement allant de pair avec un appauvrissement progressif en phospholipides.

Ainsi, dans le SC, ces différentes familles de molécules vont s'auto-organiser en lamelles ou feuilletts intercornéocytaires disposés parallèlement aux membranes cellulaires, créant une sorte de ciment de nature lipidique, soudant les cellules et dont les principaux constituants proviennent des kératinosomes (voir figure 15 et Annexe D). Pour rappel, ces organites, générés dans le cytoplasme des cellules du stratum granulosum, remplis de lipides, extrudent leur contenu à l'extérieur de la cellule, au niveau de la zone de transition. A ce niveau là, des enzymes transforment respectivement les glucosylcéramides, les phospholipides et le cholestérol-sulfate en céramides, acides gras libres et cholestérol. En occupant les espaces intercellulaires, ces trois classes de lipides auront un rôle à jouer. Les enzymes citées sont les hydrolases extracellulaires de la couche cornée, sécrétées par les corps d'Odland en même temps que les lipides : tout au long de la couche cornée, elles procéderont au remodelage des lipides permettant ainsi leur maturation.

Concernant les membranes cornéocytaires, leur destructuration mise en jeu lors de la desquamation conduit aussi à la libération d'acides gras, de céramides et de cholestérol mais également de triglycérides. [3] [4] [5] [12] [20] [21]

1.7.2.1. Les principaux lipides [3] [5] [7] [9]

➤ les acides gras

Saturés ou insaturés, ils sont issus de la décomposition des phospholipides et des triglycérides. Les phospholipides sont des lipides complexes possédant un dérivé de l'acide phosphorique, et regroupent les phosphoglycérides, à base de glycérol, et les sphingomyélines, à base de sphingosine. Les phospholipides sont les lipides les plus abondants de la plupart des cellules ; leur taux continue de décroître au sein du SC, au profit des acides gras. Certains acides gras dit essentiels, sont incorporés dans les phospholipides de membrane de l'épiderme : ce sont des acides gras incapables d'être synthétisés par l'organisme et qui doivent donc être apportés par l'alimentation, tel l'acide γ -linoléique, acide gras polyinsaturé.

➤ les céramides⁶

D'une grande importance biologique, cette famille lipidique où l'on distingue six variétés dans l'épiderme représente la moitié des lipides intercellulaires. Ils sont

⁶ Il s'agit des céramides extracellulaires ; les céramides intracellulaires, qui eux, ont un rôle régulateur du turn over épidermique ne sont pas évoqués dans cet exposé

obtenus par deux voies métaboliques : à partir des glucosylcéramides et à partir des sphingomyélines membranaires, sous l'influence des hydrolases. Tous les deux non phosphorylés, les glucosylcéramides et les céramides appartiennent au groupe des sphingolipides, lipides complexes à base de sphingosine, un alcool aminé. Les céramides résultent de la condensation de la sphingosine avec un acide gras. Les glucosylcéramides, sont, eux, des céramides associés au glucose. A l'instar des acides gras, la concentration des céramides augmente dans la couche cornée au détriment des glucosylcéramides.

➤ le cholestérol (libre)

Du cholestérol libre est également retrouvé dans les corps d'Odland et excrété dans le milieu extracellulaire sans subir d'hydrolyse enzymatique. Dans l'épiderme, dont il est un des marqueurs, sa synthèse (voir Annexe B) s'effectue normalement, contrairement à la glande sébacée : sa présence à la surface de la peau permet donc d'apprécier la dynamique de la kératinisation et ceci est aussi valable pour sa forme estérifiée.

1.7.2.2. Les lipides du SC : fonction barrière et hydratation [3] [4] [5] [7] [9] [20] [21]

La différenciation des cellules épidermiques va de pair avec une importante activité métabolique permettant l'élaboration au niveau de la couche cornée d'une barrière imperméable ressemblant à un mur dont les briques seraient les cornéocytes, kératinocytes terminaux différenciés et le ciment, les lipides intercellulaires (voir figure 15). Cette propriété cutanée garantit ainsi la défense de l'organisme vivant vis-à-vis des agents chimiques (xénobiotiques...), physiques, thermiques, de la fuite du milieu intérieur... Si la mission principale des lipides intercellulaires est de réguler les flux hydriques grâce à leur imperméabilité, ce sont bien les céramides qui permettent au SC de jouer son rôle de barrière (et de lui apporter sa cohésion).

Premièrement, la fonction barrière du SC est liée à l'hydrophobie du ciment qui dépend de trois paramètres : la conformation des céramides, la nature des lipides intercornéocytaires et l'existence de rivetages moléculaires. En effet :

Contrairement aux lipides sébacés de surface, les céramides ont un haut degré d'organisation grâce à des propriétés structurales uniques et remarquables. Ils s'assemblent

en bicouches lamellaires superposées, formant au fur et à mesure du remplissage des espaces, des multicouches intercellulaires constituées d'intercalations de bandes hydrophiles et hydrophobes créant ainsi un réseau fonctionnel (voir Annexe D).

Même si ce film céramidique suffit à s'opposer à l'évaporation de l'eau interne, il faut y ajouter le caractère apolaire, et donc hydrophobe du cholestérol, des acides gras libres...résultat de la conversion enzymatique et cruciale des lipides apolaires à l'interface stratum granulosum-SC. Ainsi, les bicouches céramidiques sont elles-mêmes plus lipophiles que les bicouches glucocéramidiques constituant la structure interne lamellaire des corps d'Odland. En s'insérant dans les couches lipidiques essentiellement céramidiques, ces lipides, y compris le cholestérol sulfate, vont contribuer à les stabiliser. A noter enfin, le rôle capital des acides gras, qui, en enrichissant les lamelles de céramides, renforcent leur effet barrière ; c'est notamment le cas de l'acide linoléique.

En plus d'être davantage importants pour le maintien des strates lipidiques, certains céramides, grâce à la longueur de leur chaînes carbonées, agissent comme des rivets en s'ancrant dans les couches lamellaires voisines (et aux enveloppes cellulaires). Ceci contribue à la cohésion des bicouches entre elles et surtout, à la cohésion des cornéocytes. Les molécules impliquées sont les céramides 1 ou O-acyl-céramides, principales composantes de la barrière cornée.

De la sorte, toutes ces influences concourent à réaliser une couverture hydrophobe occlusive limitant la diffusion de l'eau dans les deux sens et l'introduction de molécules exogènes hydrophiles. La qualité de ce ciment, dépendant des trois facteurs cités, et l'intégrité des structures cellulaires sont à l'origine de l'efficacité de la fonction barrière et de la relative imperméabilité à l'eau de la couche cornée.

D'autre part, la modification du ciment intercellulaire par remaniement lipidique, durant la progression vers la partie superficielle du SC, intervient dans la desquamation, mécanisme régulateur de la barrière cutanée.

Deuxièmement, les lipides membranaires, quant à eux, participent aussi au contrôle de l'hydratation cutanée en limitant la fuite d'eau intracellulaire (voir sous partie sur l'hydratation cutanée).

En conclusion, l'enrichissement progressif de l'épiderme en céramides et acides gras conditionne de façon notable la fonction barrière et la desquamation. D'ailleurs, une carence de ces deux lipides provoque des perturbations importantes comme une perméabilité élevée du SC ou encore une desquamation anormale.

1.7.3. Lipides d'origine sébacée et lipides d'origine kératinocytaire : quelles importances quantitative et qualitative ? [4] [5] [7] [8] [12] [13] [15] [17] [18] [20]

A une baisse de la sécrétion sébacée, marquée par une quantité de sébum en surface plus limitée, correspond une augmentation de la proportion des lipides proprement épidermiques dans les lipides cutanés superficiels. Cela est illustré par le rapport squalène/cholestérol, témoin des activités relatives des glandes sébacées et de l'épiderme :

- Cette contribution épidermique est importante dans les endroits du corps faiblement pourvus (membres et bas du tronc) et dépourvus (paumes et plantes) en glandes sébacées mais aussi chez l'enfant ; d'où un rapport squalène/cholestérol faible.
- A contrario, cette contribution est mineure et le rapport est élevé à l'adolescence et sur les zones riches en glandes sébacées de l'adulte comme le front, site où le sébum fournit la quasi-totalité des lipides de la surface cutanée. Les valeurs habituelles du niveau courant du front sont comprises entre 100 et 600 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (voir exemple Annexe C), selon que l'adulte soit normoséborrhéique ou hyperséborrhéique.

Le niveau courant, ou NC ou casual level, représente la quantité totale de lipides cutanés de surface recouvrant les téguments d'un sujet à un instant donné. Ce paramètre, en bonne corrélation avec l'aspect clinique de la peau, varie selon la zone corporelle (voir exemple Annexe C).

Cependant, même s'il fait partie intégrante de la barrière épidermique, il est difficile d'attribuer un rôle bénéfique direct propre au sébum. En effet, pendant les premières années de la vie, l'épiderme des enfants, caractérisé par une déficience des sécrétions sébacées, est parfaitement développé, hormis une tendance à une sécheresse cutanée. Ce constat suggère notamment que la fonction essentielle du sébum est la constitution du film cutané de surface.

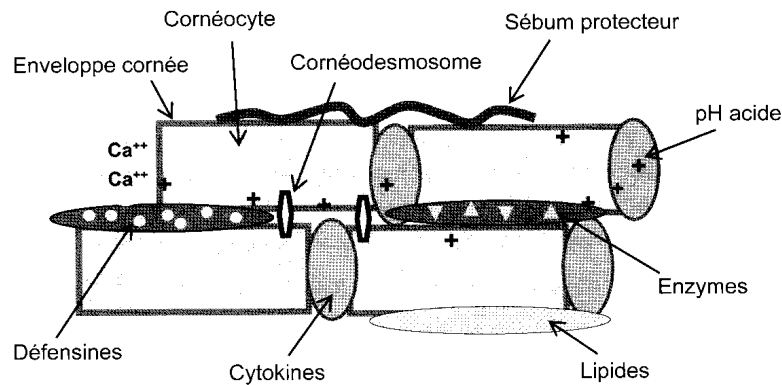


Figure 15: Modèle « briques et ciment » de la couche cornée :
positionnement du sébum parmi les éléments de la barrière
épidermique (d'après [4])

A l'abouchement du réservoir infundibulaire et à la surface de la peau, le sébum dit libre est ensuite collecté dans la partie supérieure du SC, lieu de localisation des autres lipides de surface avec lesquels il se mélange pour donner le fameux film hydrolipidique, s'insinuant dans les espaces intercornéocytaires les plus superficiels. Le sébum est qualifié de lié quand il pénètre dans la couche cornée.

1.8. Le film hydrolipidique de surface

Recouvrant la surface de la couche cornée, le film cutané de surface est une émulsion naturelle de type E/H (eau dans huile) composée d'un ensemble complexe de substances d'origines diverses :

- des produits de sécrétion, provenant respectivement des glandes sudorales et des glandes sébacées : l'un aqueux, la sueur et l'autre huileux, le sébum. C'est le film hydrolipidique à proprement parler ;
- des produits issus de la kératinisation épidermique : éléments cellulaires kératinisés (cornéocytes, kératine...) et issus de la matrice fibreuse (filaggrine, composants du NMF) mêlés à des fractions de lipides épidermiques.

En effet, le processus de desquamation, qui est une des étapes majeures de la différenciation finale du cornéocyte, fait intervenir plusieurs événements sous contrôle enzymatique : destruction des cornodesmosomes et des membranes plasmiques et dissolution des espaces intercellulaires. S'ensuit une perte de cohésion cellulaire

responsable du détachement des cellules cornées et d'une libération des lipides intercellulaires. [3] [4] [8] [9] [15] [20]

1.8.1. Composition [1] [3] [4] [9] [12]

Ce film comprend deux phases.

➤ une phase aqueuse ou hydrosoluble : elle est composée essentiellement de sueur.

◆ la sueur

Il s'agit de la sueur eccrine, salée et acide, renfermant des substances constitutives du NMF (voir sous-partie sur l'hydratation cutanée). On y retrouve :

- ✓ 99% d'eau. La sueur est une des sécrétions les plus aqueuses de l'organisme,
- ✓ des sels minéraux représentés par les chlorures, le sodium, le potassium, plus concentrés que les sulfates, les phosphates, le calcium, le magnésium, le fer...,
- ✓ des substances organiques telles que l'urée, l'ammoniaque, les acides lactique et pyruvique, des acides aminés, présents en fortes quantités contrairement aux acides urique et urocarique, aux vitamines, sucres, enzymes...

Parmi ces substances dissoutes, les acides lactique et pyruvique sont principalement responsables du pH acide de la peau, situé entre 4,2 et 6,8 selon la localisation, maintenu par les acides aminés du fait de leur fort pouvoir tampon dans la zone du pH cutané.

◆ les composants du NMF : issus de la désintégration des kératinocytes

➤ une phase lipidique ou liposoluble : elle a une double origine.

- ◆ le sébum : c'est un fournisseur de lipides et de débris cellulaires sébacés,
- ◆ l'épiderme : il produit aussi des lipides, issus des membranes des cornéocytes et issus du ciment intercellulaire.

1.8.2. Rôles [2] [3] [4] [5] [8] [9] [15]

Le film hydrolipidique assure essentiellement un rôle de protection. En effet :

- Il constitue une barrière contre les agressions extérieures avec le concours de la couche cornée, quoique c'est celle-ci qui tient une place primordiale dans cette fonction.

- Il permet de lutter contre les excès de dessiccation, ce qui contribue à la conservation de l'humidité cutanée, par l'intermédiaire :
 - x de la phase lipidique (lipides membranaires dérivés des cornéocytes inclus), qui exerce un effet occlusif,
 - x des composants du NMF.

- Il a un rôle dans la résistance à la contamination bactérienne et mycosique :
 - x grâce aux propriétés antiseptiques et antifongiques attribuées :
 - à son pH acide : il assimile ainsi la surface cutanée à un "manteau acide" protecteur et limite naturellement le développement des germes pathogènes tout en sauvegardant la flore microbienne résidente. Cette acidité, garantie par la fraction hydrosoluble du film mais aussi par les acides gras libres du sébum, participe ainsi en grande partie à l'équilibre de l'écosystème bactérien cutané,
 - à la présence directe de composés : par exemple certaines enzymes de la sueur et (encore !) les acides gras libres du sébum,
 - x grâce enfin, à son renouvellement permanent qui élimine de cette façon les micro-organismes adhérents.

Ce film intervient aussi dans les qualités de confort, de toucher (douceur/rugosité) de l'épiderme, bref, dans l'aspect esthétique de celui-ci.

Au vu de l'importance du film de surface dans le maintien de la santé et de la beauté de la peau, il doit être préservé.

1.8.3. Evolution [1] [3] [4]

Le composition qualitative et quantitative de ce film dépend de divers paramètres d'ordre externe et/ou interne liés à l'environnement, le mode de vie, la physiologie...Par exemple :

- température, vent, climatisation...

Les basses températures ralentissent la production de NMF ;

- composition de l'eau utilisée pour la toilette (eau calcaire, chlorée, eau de mer...), fréquence et conditions de la toilette (bains chauds prolongés) ;
- type de produits d'hygiène utilisés (savons, gommages, produits alcoolisés...) et leur fréquence d'utilisation ;
- abus de détergents trop agressifs, de produits contenant des antiseptiques ;
- utilisation de produits cosmétiques inadaptés, de certains médicaments topiques (antiacnéiques, corticoïdes...) ;
- âge, sexe, zones cutanées... ;

Chez les jeunes enfants, les activités sudorales et sébacées sont au repos d'où un film hydrolipidique quasi inexistant. Par ailleurs, d'autres facteurs cités ici influent aussi sur le niveau courant sébacé (voir section sur les variations de la sécrétion sébacé) ;

- régime alimentaire...

1.9. L'hydratation cutanée

1.9.1. La peau et l'eau [3] [4] [5] [8] [9] [20] [22]

La peau contient 70 % d'eau dont la plus grande partie est située dans le derme, qui renferme 80 % d'eau : c'est le véritable réservoir en eau de l'organisme, et en particulier de la peau. Ensuite, en remontant les différents étages épidermiques, il s'établit un gradient de teneur en eau pour atteindre dans le SC un degré optimal d'hydratation compris entre 10 et 15 %, avec un taux moyen d'environ 13 %. Cette fourchette de concentration étroite n'autorise que très peu de variations autour de cette valeur moyenne.

Une hydratation appropriée du SC confère à la peau ses qualités biomécaniques de protection (extensibilité, élasticité) et esthétiques, reflétées dans l'état de cette partie de l'épiderme. De plus, une teneur minimale en eau est essentielle au bon fonctionnement des enzymes nécessaires à la maturation correcte du SC (hydrolases) et à sa protection (enzymes antiradicalaires). Ainsi, une peau bien hydratée est résistante, souple, lumineuse, au toucher doux et lisse. Au contraire, une peau déshydratée (< 10 %), caractérisée par un épiderme cassant, prend un aspect sec et se fragilise ; un état d'hyperhydratation (> 15 %) aboutit au même résultat.

L'eau dermique, issue du réseau artériel, va, pour une partie, traverser l'épiderme, par un phénomène de diffusion passive pour venir humidifier les cornéocytes, et s'évaporer à la surface cutanée. Ce flux d'eau transépidermique correspond à la perte insensible en eau, ou PIE : c'est un phénomène passif non perceptible par l'individu. Représentative de la dynamique de l'hydratation cutanée, elle est l'un des paramètres les plus importants pour évaluer l'efficacité de la barrière cutanée, d'où le grand intérêt de sa mesure. Une perturbation de la fonction barrière est objectivée par l'augmentation de la PIE.

L'hydratation cutanée est le reflet de l'équilibre entre apports d'eau, par diffusion et absorption, et pertes d'eau par évaporation. L'état d'hydratation du SC, tributaire de ces échanges hydriques entre milieu intérieur et extérieur, est conditionné notamment par :

- la capacité de fixation et de maintien de l'eau par la couche cornée ;
- l'équilibre entre diffusion et évaporation.

1.9.2. Les facteurs de régulation [1] [3] [4] [5] [7] [8] [9] [21] [22]

Divers facteurs se combinent pour maintenir l'harmonie entre apports et pertes d'eau, de telle sorte que le SC soit toujours imprégné de la quantité d'eau nécessaire (aux alentours de 13 %). Le passage de l'eau vers l'extérieur est limité par la présence du stratum corneum. En effet, il fournit une couche imperméable uniforme qui représente la barrière principale contre la perte d'eau diffusionnelle (et contre la pénétration extérieure d'eau). C'est donc sans grand étonnement que l'on retrouvera majoritairement une implication des éléments constitutifs de cette couche cornée.

Les apports d'eau

Ceux ci doivent être suffisants pour compenser les pertes permanentes. Il s'agit essentiellement de l'eau endogène diffusant des couches profondes du tissu cutané jusqu'à la surface. Sans oublier l'eau exogène absorbée par la peau : eau extérieure fournie par l'hygrométrie de l'air, eau apportée par les produits cosmétiques...

Les cornéocytes

Le taux de diffusion de l'eau dépend du nombre de couches du SC : ce taux est donc d'autant plus faible que la couche cornée est épaisse, même si une perte de celle-ci conduit à une augmentation modérée de la PIE.

Les lipides intercellulaires

Le "mortier gras" formé par les structures multilamellaires lipidiques joue un rôle multiple dans la régulation de l'hydratation cutanée, grâce à son étanchéité relative à l'eau (voir Annexe D) :

- en limitant la perte d'eau transépidermique. Comme déjà vu, l'importance des domaines hydrophobes constitue un puissant frein à la progression de l'eau vers la surface lors de son transit dans le SC. Mais dans ce système, une capture et un maintien de cette eau au sein des zones hydrophiles des bicouches sont orchestrés par les céramides 2 ;
- en empêchant la pénétration de l'eau extérieure. Fort heureusement : nous ressemblerions à des éponges si notre organisme était inondé au moindre bain !

Les lipides membranaires

De par leurs qualités hydrophobes, ils protègent les NMF en les maintenant au sein des cellules cornées et empêchent une évaporation trop importante d'eau.

Le film hydrolipidique

Son effet occlusif, lié à ses propriétés d'émulsion E/H, confère également à ce film la capacité de réduire l'évaporation du flux de perte insensible. La partie aqueuse de ce film apporte également sa contribution (voir ci-dessous).

Les NMF ou facteurs naturels d'hydratation

C'est un mélange de substances hydrosolubles et hygroscopiques (voir tableau 2), regroupées sous le terme de « Natural Moisturizing Factors », en français « facteurs naturels d'hydratation » mais employé le plus souvent au singulier. Principalement formés d'acides aminés, d'acide pyrrolidone carboxylique (PCA), d'acides organiques tels les lactates, d'urée et d'ions (chlorure, sodium, potassium, calcium, magnésium), ils sont capables de fixer une grande quantité d'eau, tels des micro-éponges. Présent à l'intérieur des cornéocytes et à la surface de la peau dans la partie hydrosoluble du FHL, ce NMF est composé des sous-produits de la protéolyse de la filaggrine, protéine formée au cours du processus de kératinisation, constituant la matrice fibreuse intracornéocytaire et infiltrant la kératine.

Acides aminés libres (en particulier sérine et citrulline)	40,00% → dont sérine : 20 à 30 %
Acide pyrrolidone carboxylique (PCA)	12,00%
Urée	7,00%
Acide urique, glucosamines, créatinine	1,50%
Sodium, calcium, potassium, magnésium	12,00%
Phosphates	0,50%
Chlorures	6,00%
Lactates	12,00%
Citrates, formiates	0,50%
• Sucres : fructose, glucose, mannose, galactose • Fractions indéterminées	8,50%

Tableau 2: Composition du NMF (d'après [1] et [3])

Très hydrophiles, les facteurs naturels d'hydratation sont des éléments régulateurs physiologiques fondamentaux des échanges hydriques contrôlant ainsi la moiteur du SC. En effet, ils absorbent l'eau extérieure et captent puis retiennent l'eau qui traverse les couches cellulaires lors de la diffusion.

Ce sont donc bien les NMF qui donnent à la couche cornée la faculté de fixer l'eau, et non la kératine, incapable de le faire à cause de son caractère hydrophobe. Si bien que toute altération de la membrane cellulaire entraîne la fuite de ce facteur avec un retentissement sur l'état d'hydratation cutanée : une absence de NMF abaisse la teneur en eau du SC de 25 %.

Une totale intégrité du SC, témoignée par le bon état et la qualité des membranes cellulaires et du ciment intercellulaire, est nécessaire à un parfait état d'hydratation permettant aussi à cette couche de la peau d'assumer pleinement ses fonctions protectrices.

2. Physiologie de la séborrhée

Intracellulaire, le sébum préformé au sein des masses sacciformes que sont les glandes sébacées, va rejoindre, suite à la lyse des sébocytes au terme d'un cycle cellulaire d'environ quinze jours, le réservoir folliculaire, pool à partir duquel il sera régulièrement délivré vers l'extérieur. Il n'en demeure pas moins que des dérèglements de la sécrétion et de l'excrétion du sébum, peuvent conduire à une peau grasse par excès de sébum en surface, avec les désagréments esthétiques que l'on connaît. Mais, également, ces mêmes dérèglements seront impliqués ou au moins associés à des pathologies telles que la séborrhée, l'acné et la dermatite séborrhéique. [3] [5] [13] [15]

2.1. L'hypersécrétion sébacée

2.1.1. Définitions [1] [3] [8] [12] [13] [15] [17]

La sécrétion est un des aspects essentiels de la physiologie sébacée. Rappelons que plus le sébum est sécrété en quantité importante, plus grande sera la quantité excrétée. On peut alors parler de séborrhée. Elle est définie comme une hypersécrétion sébacée, conséquence d'un dysfonctionnement des glandes sébacées sans qu'il soit réellement pathologique. Ainsi les produits dits « antiséborrhéiques » ne sont pas des médicaments.

Or, diverses influences extérieures peuvent s'exercer sur le réservoir de l'infundibulum de l'UPS, siège de l'excrétion, sans que la glande elle-même y soit sensible de par sa profondeur, mais amenant à modifier le taux d'excrétion sébacé. C'est par exemple le cas de facteurs comme la température cutanée influençant la viscosité et donc l'écoulement vers l'extérieur du sébum, huile au sens physicochimique, avec des variations de son excrétion, pourtant produit en quantité normale.

Un état séborrhéique est donc inéluctablement lié à une hyperactivité des glandes sébacées caractérisée par une production exagérée de sébum. Ce dernier, synthétisé de façon extrêmement active, est sensible à un environnement hormonal, ce qui justifie les quelques rappels physiologiques suivants.

2.1.2. Rappels anatomo-physiologiques [23] [24] [25] [26] [27] [28]

Le système endocrinien

■ Qu'est-ce qu'une hormone ?

Une hormone est un messager chimique doté des caractéristiques suivantes :

- elle est synthétisée par un tissu glandulaire spécialisé ► exemple : gonades (testicules et ovaires), glandes surrénales ;
- elle est déversée directement dans le sang et exerce une action à distance de son site de production ;
- elle agit sur un organe cible dont elle excite ou inhibe le développement et le fonctionnement. Une même hormone peut agir sur des cellules cibles appartenant à des tissus différents.
 - exemple : action des androgènes au niveau de la glande sébacée mais aussi au niveau de la peau ;
- elle a une action spécifique sur une cellule cible ► exemple : production de sébum par la glande sébacée.

■ Nature chimique des hormones

Selon leur précurseur, on distingue trois catégories d'hormones :

- les hormones polypeptidiques, dérivées d'une prohormone. Il s'agit des hormones de l'hypothalamus, de l'hypophyse, du pancréas (insuline)...
- les hormones dérivées de la tyrosine. Ce sont d'une part, les catécholamines, adrénaline et noradrénaline, sécrétées par la médullosurrénale (voir figure 16), partie interne des glandes surrénales, et d'autre part, les hormones thyroïdiennes, produites par la thyroïde.
- les hormones stéroïdiennes, dérivées du cholestérol. Elles sont synthétisées par les corticosurrénales ou cortex surrénal, la partie externe des surrénales, qui présente trois zones fonctionnellement distinctes spécialisées chacune dans la production d'un type déterminé d'hormones (voir figure 16). Cette synthèse de stéroïdes se déroule

également dans les testicules, les ovaires, le placenta et même le cerveau. Les stéroïdes hormonaux sont regroupés en cinq catégories :

- x les glucocorticoïdes. Représentées par le cortisol, elles sont sécrétées par la zone fasciculée des corticosurrénales.
- x les minéralocorticoïdes. Spécialement produites dans la zone glomérulée des corticosurrénales, elles sont représentées par l'aldostérone.
- x les androgènes, les œstrogènes et les progestogènes. Les molécules type sont respectivement la testostérone (T), l'œstradiol (E2) et la progestérone (PRO).

Les trois derniers groupes de stéroïdes sont les hormones sexuelles. Leurs sites de sécrétion sont les gonades et les glandes surrénales (zone réticulée).

Cette classification, concerne, bien entendu, celle des hormones stéroïdes naturelles.

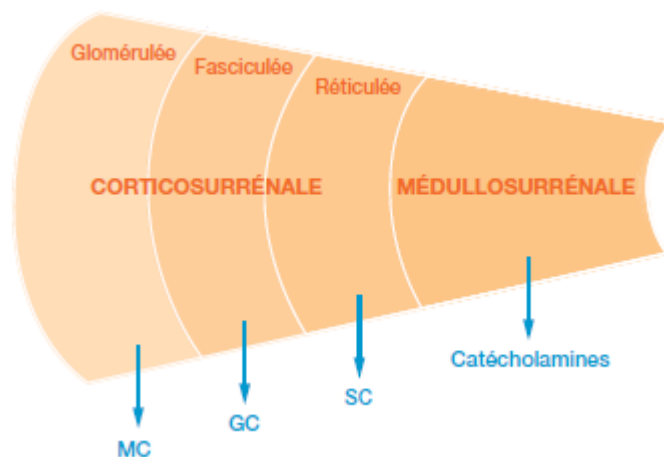


Figure 16: Organisation fonctionnelle de la surrénale (d'après [32])

MC = Minéralocorticoïdes

GC = Glucocorticoïdes

SC = Sexocorticoïdes

■ Biochimie et mécanisme d'action des hormones

- On distingue deux types d'hormones en fonction de leur solubilité :

x les hormones hydrosolubles, telles les hormones polypeptidiques. Circulant sous forme libre, elles ne peuvent traverser les membranes cellulaires lipidiques et se fixeront donc sur des récepteurs membranaires.

x les hormones hydrophobes : hormones stéroïdes et thyroïdiennes. Elles sont liées dans le plasma à des protéines et diffusent librement à travers la membrane plasmique des cellules-cibles pour être les ligands de récepteurs situés à l'intérieur du cytoplasme.

- Le récepteur, macromolécule ayant avec une hormone spécifique une liaison de très haute affinité, doit reconnaître l'hormone pour que celle-ci exerce son effet physiologique.

L'axe hypothalamo-hypophysaire

Ce système endocrinien assure, en coordination avec le système nerveux, la transmission d'informations entre différents tissus pour organiser une réponse harmonieuse de l'organisme face à des variations du milieu intérieur ou extérieur. Ceci amène à parler de deux structures anatomiques : l'hypothalamus et l'hypophyse.

L'hypothalamus est une structure entourant le troisième ventricule, une des cavités du cerveau. Il est situé entre le cortex (substance grise recouvrant la totalité du cerveau) et les circuits neuronaux sous-corticaux d'une part et l'hypophyse d'autre part, autre partie du cerveau avec laquelle il est relié par la tige pituitaire appelée infundibulum. Quant à elle, l'hypophyse ou glande pituitaire est une glande de la taille d'un petit pois, à la base du cerveau et logée dans une petite cavité osseuse. Elle se divise en deux lobes mais seul le lobe antérieur peut gérer le fonctionnement de la glande sébacée. Accolé au lobe postérieur, il constitue l'hypophyse antérieure, encore appelé anté-hypophyse ou adénohypophyse.

Cette partie antérieure est formée uniquement de cellules glandulaires endocrines sécrétant des hormones. L'hypothalamus, bien que constitué de cellules du système nerveux central (SNC) et non de cellules épithéliales glandulaires, assure néanmoins, également une fonction endocrine grâce à la présence de neurones neuro-sécrétoires, neurones particuliers siégeant dans l'hypothalamus, groupés en noyaux cellulaires, et synthétisant et sécrétant des neurohormones. Parmi celles-ci, il y a les hormones hypophysiotropes synthétisées en nombre important, dont le rôle sera de commander l'activité sécrétrice des cellules de l'adénohypophyse. Ainsi, les neurohormones hypothalamiques stimulant cette activité sont

appelées libérines. Les stimulines⁷ ou hormones antéhypophysaires sécrétées sont de six types principaux, impliquées plus ou moins directement dans la production sébacée. Elles vont généralement agir sur des cibles précises comme les glandes endocrines : glandes génitales (gonades), surrénales, thyroïde...

L'hypothalamus est connecté à différentes régions du cerveau, mais ce dernier n'a aucun lien anatomique avec l'hypophyse antérieure. La relation anatomique de cette antéhypophyse avec le SNC se fait via un système vasculaire spécifique localisé en partie dans l'infundibulum, mettant en relation hypothalamus et antéhypophyse et dans lequel sont relarguées les neurohormones hypophysiotropes.

Les activateurs peptidiques antéhypophysaires, eux-mêmes sous le contrôle direct des peptides émis par l'hypothalamus eux-mêmes dépendants de neuromédiateurs du cerveau, conditionnent la production des stéroïdes hormonaux. Ces derniers, comme une majorité d'hormones, exercent une autorégulation de leur propre biosynthèse en agissant sur la production de ces peptides antéhypophysaires et/ou hypothalamiques. On voit bien là le lien étroit entre l'axe hypothalamo-hypophysaire, la glande cible et l'hormone, vectrice de l'information du système endocrinien. Deux axes endocriniens en particulier vont nous intéresser dans ce sujet : l'axe gonadique et l'axe surrénal.

⁷ Hormone ayant pour tissu-cible une glande endocrine

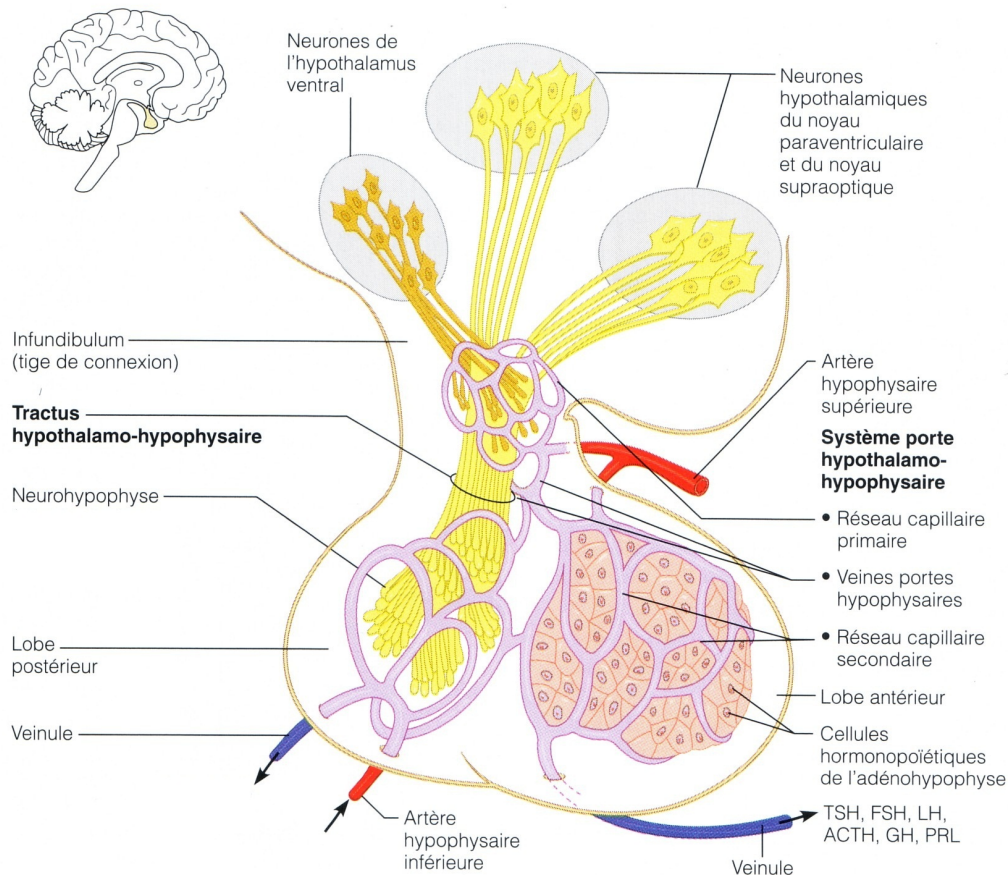


Figure 17: Représentation schématique du système hypothalamo-hypophysaire

Hormones de l'antéhypophyse : TSH, FSH, LH, ACTH, GH, PRL (Prolactin)

2.2. Les stimulateurs de la production de sébum

Hormis les glandes de Meibomius des paupières (non annexées au poil), les glandes sébacées ne sont pas innervées. Leur contrôle n'intervient donc pas par voie nerveuse, mais par voie sanguine. En effet, elles sont richement vascularisées grâce au réseau vasculaire dermique, ce qui favorise le contrôle hormonal de la sécrétion sébacée, du métabolisme et de l'activité des sébocytes. Le fait que les eunuques ne soient jamais atteints d'acné souligne l'importance des hormones sexuelles, et en particulier des androgènes, dans la régulation de l'activité glandulaire, également contrôlée par d'autres molécules. Ainsi, l'augmentation de la production du sébum, essentiellement sous les influences androgéniques, ne doit pas se résumer à ces seuls facteurs, comme nous allons le voir. [1] [3] [4] [9] [18] [29]

2.2.1. Les androgènes

Ils ont un rôle majeur : le développement de la glande sébacée ainsi que son activité sont directement sous leur dépendance. [30]

2.2.1.1. Définitions, structures et nomenclatures

Les androgènes sont les hormones mâles, par opposition aux œstrogènes et à la progestérone, qui sont les hormones femelles. S'ils sont responsables notamment de l'augmentation de la masse corporelle et de la taille, du développement des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires du garçon pubère (pilosité, voix...), et de la persistance de ces caractères à l'âge adulte, ils peuvent entraîner des signes de virilisation plus ou moins marqués chez la femme.

Les stéroïdes hormonaux sexuels et non sexuels, mais de façon plus globale les stéroïdes naturels, sont des métabolites des stérols, tout comme le sont également les vitamines D. Le stérol capital et commun impliqué dans ces biotransformations est bien entendu le cholestérol. Egalement engagé dans les structures membranaires, c'est le seul stérol présent chez les mammifères hormis certains dérivés.

Très largement répandus dans la nature, stérols et stéroïdes sont des composés caractérisés par un noyau perhydrocyclopentaphénanthrénique ou gonane ; c'est un système polycyclique à 17 atomes de carbone formé de trois cycles hexaniques, A, B, C et d'un cycle pentanique, D, accolés entre eux. Ces quatre cycles se retrouvent donc dans la structure des androgènes (voir exemples de molécules figure 19).

Diverses légères modifications sur ce squelette fondamental conduisent aux structures de base des stéroïdes (voir Annexe E) dont la dénomination découle notamment du nom de stéroïdes jouant un rôle biologique : androstérone, œstrone, pregnénolone... Ainsi, les androgènes, dérivent de l'androstane, squelette à 19 atomes de carbone, porteur de groupes méthyles en 10 et en 13. La fixation d'une chaîne carbonée en 17 fournit d'autres noyaux type : pregnane, à 21 atomes de carbone, à l'origine des progestogènes, cholestane et ses 27 atomes de carbone, à l'origine des stérols...

Ainsi de nombreuses classifications incluent les stérols dans les stéroïdes. Les noyaux de base précédemment cités vont intervenir dans la synthèse des stéroïdes androgènes qui n'est autre qu'une séquence réactionnelle de plusieurs étapes catalysées par des enzymes. [23] [25] [26]

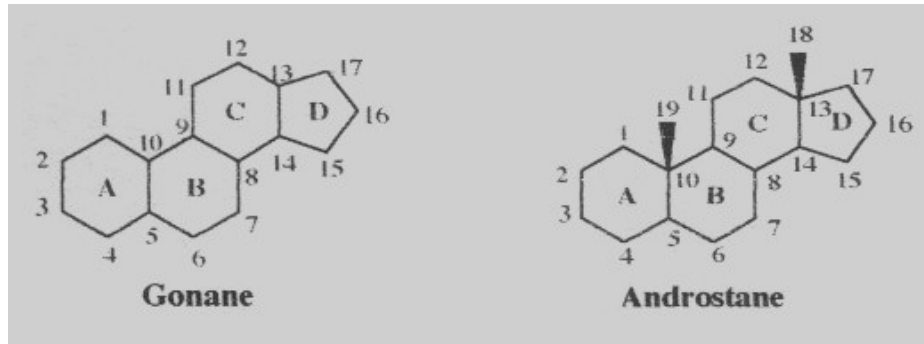


Figure 18: Structure de base des androgènes (d'après [26])

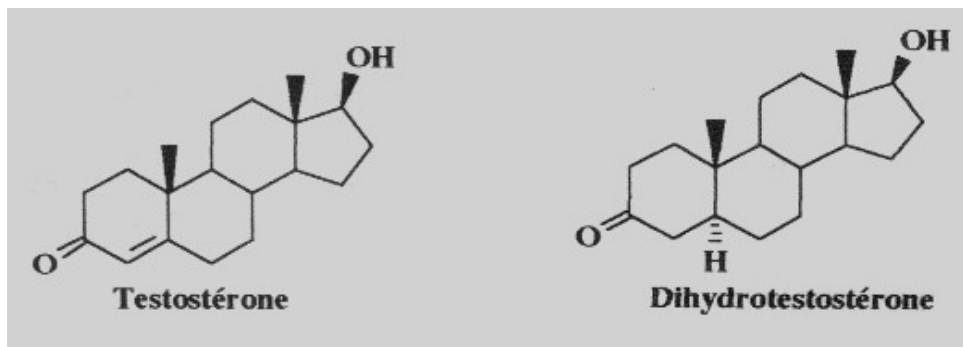


Figure 19: Exemples d'androgènes (d'après [26])

2.2.1.2. Métabolisme des androgènes

L'activité des androgènes dépend :

- de leur production, expliquant les taux circulants ;
- de leur transport dans le sang ;
- de leur conversion au niveau des tissus périphériques comme la peau, la prostate, le tissu adipeux, le foie...mais également la glande sébacée. Ce procédé conduit, en fonction de la localisation, à des dérivés plus actifs ou à des œstrogènes, modifiant ainsi les propriétés des androgènes ;
- de leur capacité de liaison aux récepteurs des androgènes des organes cibles : peau, prostate...

Les différents stades de cette transformation métabolique, aboutissant dans la glande sébacée, cible des androgènes, à la formation de sébum et à la stimulation du sébocyte vont être décrits sans oublier de mentionner à chaque fois, en parallèle, les facteurs d'accroissement de la production sébacée. [26] [31]

2.2.1.2.1. Biogénèse des androgènes [4] [12] [15] [23] [25] [26] [29] [30] [31] [32] [33]

Qu'elle soit testiculaire, ovarienne ou surrénalienne, le point de départ de cette synthèse est le cholestérol, qui comme tous les stérols, possède un groupe hydroxyle en 3. Néanmoins, les glandes productrices d'hormones se différencient par la nature des peptidiques hypophysaires leur parvenant pour activer les enzymes nécessaires aux transformations. L'approvisionnement de la glande en cholestérol se fait de deux façons : il est soit directement biosynthétisé in situ, soit d'origine hépatique, apporté par la circulation. Le sébocyte (et le kératinocyte) est également un lieu de synthèse d'androgènes, comme nous le verrons par la suite.

Quel que soit le site de production, la transformation du cholestérol en androgènes fait appel à des systèmes enzymatiques et à des intermédiaires (pregnénolone et progestérone) communs aux diverses hormones stéroïdes. Intervenant sur le noyau polycyclique et la chaîne latérale, les enzymes sont de plusieurs types :

- des desmolases : elles assurent la coupure de chaînes carbonées ;
- des hydroxylases : elles permettent l'addition de groupements hydroxyle ;
- des hydroxydéshydrogénases ou hydroxystéroïde-déshydrogénases : elles réalisent l'oxydation d'un hydroxyle en cétone ;
- une céto-réductase, à l'inverse, réduit une fonction cétonique ;
- une $\Delta 5$ -isomérase : la conjugaison de la double liaison en 4-5 se fait sous son action.

Schéma de biosynthèse

Elle nécessite deux étapes de transformations biochimiques, à suivre intégralement dans l'annexe F mais aussi dans la figure suivante qui propose une description simplifiée du schéma général de synthèse.

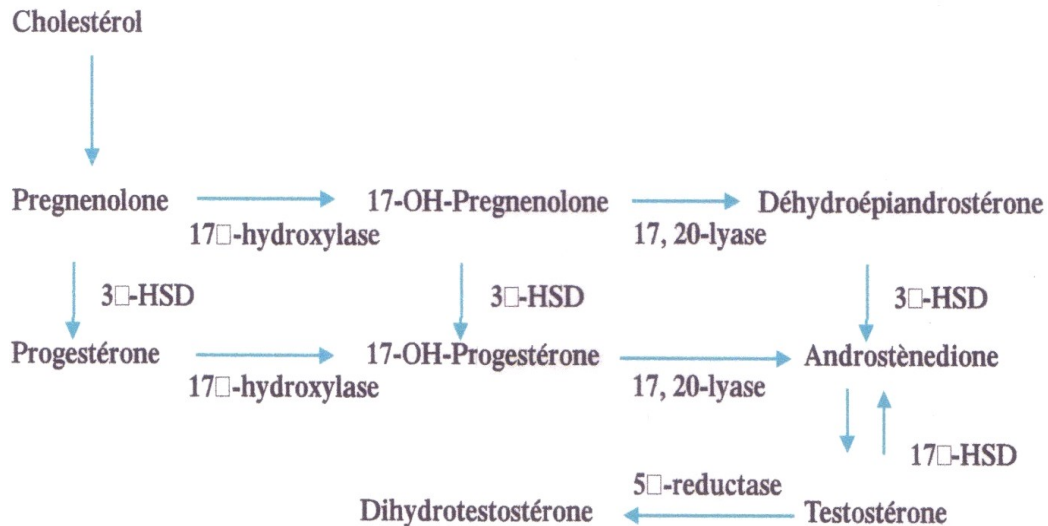


Figure 20: Synthèse des androgènes (d'après [15])

3 α -HSD : 3-hydroxystéroïde-déshydrogénase ; 17 α -HSD : 17-hydroxystéroïde-déshydrogénase

1) La dégradation de la chaîne latérale du cholestérol

Initialement à 8 atomes de carbone caractéristique des stérols, elle est écourtée en une chaîne à 2 atomes permettant la formation de pregnénolone (C 21). Ce mécanisme de dégradation, intervenant dans la biosynthèse de tous les stéroïdes hormonaux des mammifères est une phase primordiale. C'est le résultat de l'action d'une 20,22-desmolase faisant suite à la dihydroxylation de la chaîne par la 20,22-hydroxylase.

2) Le réarrangement du squelette pregnane par des réactions successives d'oxydation, de réduction...

Initiées sur la pregnénolone, les modifications occasionnées lors de cette deuxième phase de synthèse affectent les molécules en différents points aboutissant au final à la classe des hormones mâles.

● **Les étapes**

➤ phases communes aux glucocorticoïdes

Les principes généraux de ce début de synthèse sont similaires à ceux qui régissent la production de ce groupe d'hormones corticosurréaliennes. A partir de la pregnénolone, d'autres stéroïdes en C 21 sont accessibles : la progestérone et les dérivés hydroxylés de ces deux molécules. Ces transformations impliquent trois enzymes : la 3 β -hydroxy-déshydrogénase ou 3 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase (3 β HSD), la Δ 5-isomérase et la 17 α -hydroxylase.

➤ phases plus spécifiques aux androgènes

◆ formation des androgènes

Cette étape, sous la dépendance d'une 17,20-desmolase encore appelée 17,20-lyase, consiste en la disparition de la chaîne dicarbonée des stéroïdes à 21 carbones conditionnant ainsi le passage à la série de stéroïdes à 19 carbones.

La gamme de stéroïdes androgènes qui dérivent de cette métabolisation est la suivante :

- la déhydroépiandrostérone (DHA/DHEA),
- la Δ 4-androstènedione (Δ 4-A) ou androstènedione : c'est un précurseur à la fois des androgènes et des œstrogènes,
- la testostérone : il sert également de précurseur pour les œstrogènes,
- la 5- α -dihydrotestostérone (5- α -DHT) ou dihydrotestostérone (DHT),
- l'androstènediol. Même s'il est biosynthétisé comme tous les autres, il n'intervient pas dans la physiologie sébacée et ne sera donc pas évoqué dans la suite du sujet.

Le caractère réversible de la conversion androstènedione-testostérone sera un élément non négligeable pour comprendre le processus de l'acné dans certaines glandes sébacées du corps (voir sous-partie sur l'acné, partie III).

◆ transformation en œstrogènes

Cette unique voie de biosynthèse des œstrogènes fait intervenir une aromatasase qui est un complexe enzymatique qui catalyse l'aromatation du

cycle A du noyau stéroïdien, convertissant ainsi l'androstènedione et la testostérone respectivement en œstrone (E1) et œstradiol. Ces dernières possèdent un squelette estrane à 18 atomes de carbone, typique des œstrogènes. C'est une étape du métabolisme des androgènes qui a lieu dans certains tissus comme les ovaires évidemment, mais aussi, les testicules, le tissu adipeux, la prostate et l'UPS...tous dotés de l'équipement enzymatique nécessaire à cette conversion (voir exemples figure 21 et 22).

● Les voies différenciées

L'ordre d'intervention de chacune des transformations de ces étapes n'est pas fixe. En effet, à partir de la pregnénolone, intermédiaire initial et incontournable, deux séquences métaboliques sont possibles selon qu'elles débutent ou pas par l'hydroxylation en 17α nécessaire pour l'élimination totale de la chaîne :

- l'une, impliquant d'abord l'oxydation de l'hydroxyle en 3 par la 3β HSD, passe par la progestérone et son dérivé 17α -hydroxylé⁸ suivi d'une métabolisation en androstènedione, précurseur de la testostérone ;
- l'autre, met en jeu les mêmes enzymes, mais dans un ordre différent : hydroxylation préalable conduisant à la 17α -hydroxypregnenolone convertie en DHEA, et éventuellement en androstènedione puis en testostérone sous l'influence successive de la 3β HSD et de la 17β -hydroxystéroïde-déshydrogénase (17β HSD).

D'une manière analogue, l'élimination totale de la chaîne peut suivre, via la 17-OHP, l'oxydation de l'hydroxyle 3β lors de la biosynthèse de l'androstènedione. Il en résulte donc une troisième voie pour passer de la pregnénolone aux stéroïdes androgènes.

Spécificités tissulaires

⁸ 17α -hydroxyprogestérone encore appelée 17-hydroxyprogestérone (17-OHP)

- Dans la zone réticulée est également élaboré par sulfoconjugaison réversible, le dérivé sulfaté de la DHEA, qui est le sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA). Contrairement aux autres androgènes, il est spécifique de la surrénale⁹.

C'est donc aussi un précurseur de la testostérone, tout comme la DHEA et l'androstènedione. Tous trois pourvus d'une activité androgénique faible, voire très faible pour certains, ils pourront subir des conversions en périphérie.

La DHEA, est produite en majorité dans cette même glande, d'où elle est délivrée aussi bien sous forme libre que sous forme de sulfate.

- A l'intérieur de la glande sébacée comme dans la plupart des organes androgéno-dépendants, la testostérone est réduite en DHT, son dérivé dihydrogéné. Cette transformation essentielle sera vue dans une étape ultérieure du métabolisme androgénique.

- Assurant une double fonction endocrine et de reproduction, les gonades masculine et féminine connaissent quelques particularités (voir figures suivantes) :

x Dans la glande testiculaire, l'activité de production des androgènes est dévolue aux cellules de Leydig, dont l'équipement intracellulaire est adapté à la stéroïdogénèse. Cette population de cellules, qui élabore surtout de la testostérone, est hébergée dans le tissu interstitiel, un des compartiments glandulaires.

x Dans l'ovaire, toutes les cellules renferment les enzymes nécessaires aux biosynthèses. Cependant, les cellules du stroma et de la thèque, qui correspondent respectivement aux cellules du tissu interstitiel et de la couche externe du follicule ovarien, sont préférentiellement productrices d'androgènes dont le principal est l'androstènedione.

⁹ Le foie, même s'il ne s'agit pas d'une glande productrice d'androgènes, est l'autre organe où le SDHEA peut être produit, à partir de la DHEA surrénalienne

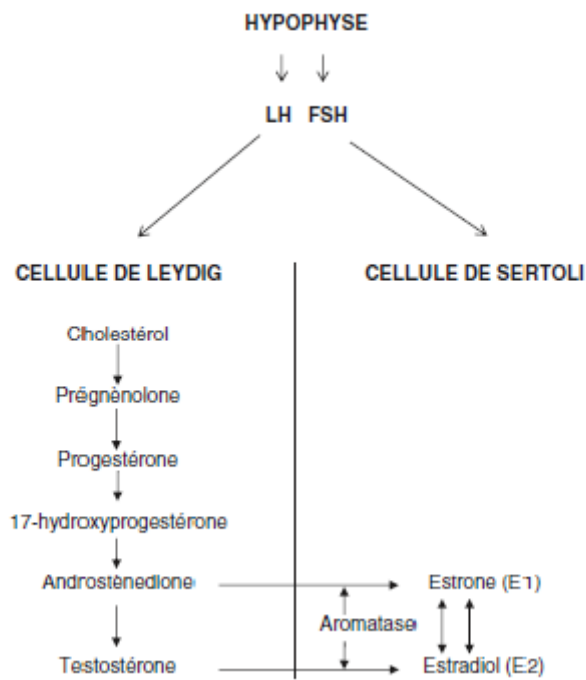


Figure 21: Synthèse hormonale au sein du testicule [32]

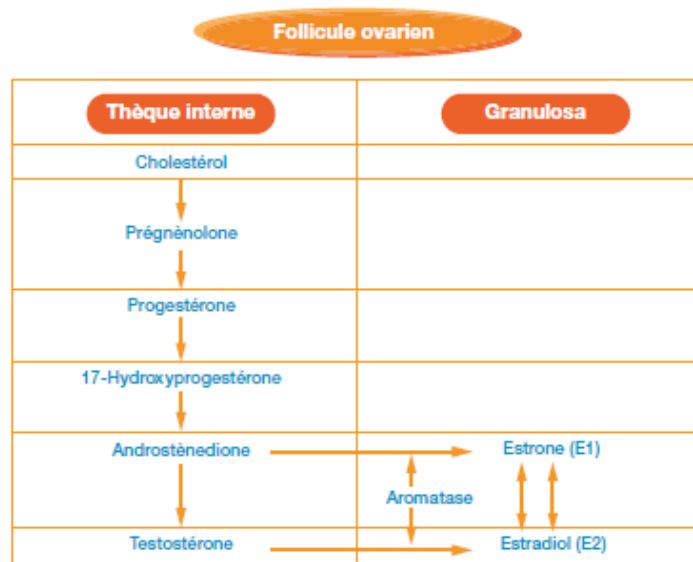


Figure 22: Synthèse hormonale au sein du follicule ovarien [32]

Variations de production et de sécrétion

Les gonades et les glandes surrénales produisent la majorité des androgènes circulants dont les principaux sont la testostérone, l'androsténedione, la DHEA et son sulfate. Ce dernier est

quantitativement plus abondant que la DHEA, avec des concentrations plasmatiques jusqu'à 400 fois supérieures.

Cependant, la sécrétion de ces androgènes connaît des variations selon le sexe, avec des différences tant sur le plan qualitatif que quantitatif, susceptibles de provoquer l'apparition d'une séborrhée :

➤ aspect qualitatif (voir figure 23)

◆ chez l'homme : l'androgène majeur est la testostérone sécrétée principalement par les cellules de Leydig du testicule, et pour une faible partie par la surrénale.

◆ chez la femme :

✓ Les principaux stimulants de la glande sébacée sont plutôt les précurseurs de la testostérone : androstènedione provenant surtout des ovaires, DHEA et son sulfate d'origine essentiellement surrénalienne.

✓ La testostérone circulante est, contrairement à l'homme, minime : synthétisée à un plus faible degré par les ovaires et les surrénales, elle est majoritairement issue de la conversion périphérique des précurseurs d'origine surrénalienne et ovarienne.

Les androgènes sécrétés par les surrénales, notamment DHEA et SDHEA, prennent une valeur particulière chez la femme puisque 40 à 60 % de la testostérone circulante proviennent de la conversion des androgènes surrénaliens.

➤ aspect quantitatif

◆ Chez la femme, les androgènes sont présents dans le sang à des taux beaucoup moins importants que chez l'homme, du à leur transformation, notamment dans les ovaires, en œstrogènes, hormones féminines pour rappel.

◆ La testostérone est une hormone aussi bien sécrétée par les testicules que les ovaires, mais la quantité produite et le taux plasmatique chez l'homme sont tous les deux dix fois plus élevés que chez la femme.

2.2.1.2.2. Transport des androgènes [1] [4] [12] [13] [23] [26] [29] [32] [33] [34] [35]

Comme tous les stéroïdes hormonaux, les androgènes sécrétés dans le sang sont véhiculés par des protéines de transport auxquelles ils se lient plus ou moins spécifiquement et de façon réversible. Cependant, l'hormone non liée, sera seule capable de rejoindre le tissu cible, selon un équilibre qui dépend de la quantité d'hormone, de la quantité de protéine porteuse et de l'affinité de la liaison hormone-protéine.

La testostérone circule dans le secteur plasmatique majoritairement sous forme liée : 60 % à la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG), 35 % à l'albumine et pour le reste à d'autres transporteurs protéiques comme la transcortine ou Cortisol Binding Globulin (CBG), de haute affinité pour le cortisol.

La SHBG, encore dénommée Testosterone estradiol Binding Globulin (TeBG) est une protéine spécifique présentant une grande affinité pour la testostérone mais une faible capacité de liaison. Cette β globuline fixe avec une affinité décroissante la DHT, la testostérone, l'œstradiol, puis finalement les stéroïdes non hydroxylés en 17β qui sont DHEA et androstédione. L'albumine, au contraire, a une affinité faible (1000 fois moindre que celle de la SHBG) et une capacité de liaison importante en raison d'une concentration plasmatique plus élevée. On remarque donc la faible affinité pour la testostérone des protéines autres que la SHBG.

Ainsi captée par cette SHBG, la testostérone est rendue inactive. Mais seule une faible fraction de testostérone (seulement 1 %) demeure libre, non combinée, dans le plasma : cette forme correspond à la testostérone biodisponible et donc biologiquement active, qui sera métabolisée dans la glande sébacée (voir figure 23).

Quant à eux, DHEA et $\Delta 4$ -A sont en grande partie liés à l'albumine et plus faiblement à la protéine vectrice spécifique des stéroïdes gonadiques, la SHBG ; tandis que le reste de leur forme circulante est libre (inférieur à 10 %).

Le transport et ses fluctuations : le taux de SHBG circulante

La quantité de SHBG est donc un élément important dans l'activité des androgènes au sein des tissus périphériques comme la cellule cible sébacée. Ainsi, les facteurs de réduction du taux plasmatique de SHBG, augmentent la fraction de testostérone libre active utilisable

dans la cellule avec comme résultante un accroissement de la séborrhée par un mécanisme indirect. Ces facteurs positifs sont :

- x les glucocorticoïdes en excès ;

- x les progestatifs de synthèse

Leur pouvoir androgénique, lié à l'effet sur la SHBG, varie selon la génération du progestatif utilisé ;

- x le sexe

Chez l'homme, le taux circulant de SHBG est inférieur à celui observé chez la femme, ce qui explique en partie les niveaux de testostérone libre beaucoup plus élevés. En comparaison, cette testostérone libre est à un niveau faible, voire insignifiant chez la femme. Chez le garçon pubère, les concentrations de la protéine porteuse sont moitié moindres par rapport à celles observées chez la fille, du fait d'une probable action inhibitrice des androgènes ;

- x l'obésité...

- les œstrogènes (naturels, associations oestroprogestatives...), les hormones thyroïdiennes, la maigreur, la grossesse...sont des facteurs qui au contraire, majorent la concentration de la protéine de liaison avec des effets inverses.

2.2.1.2.3. Métabolisme intraglandulaire [4] [12] [13] [14] [15] [17] [23] [26] [29] [30] [33] [36]

Ce métabolisme est détaillé dans le schéma suivant :

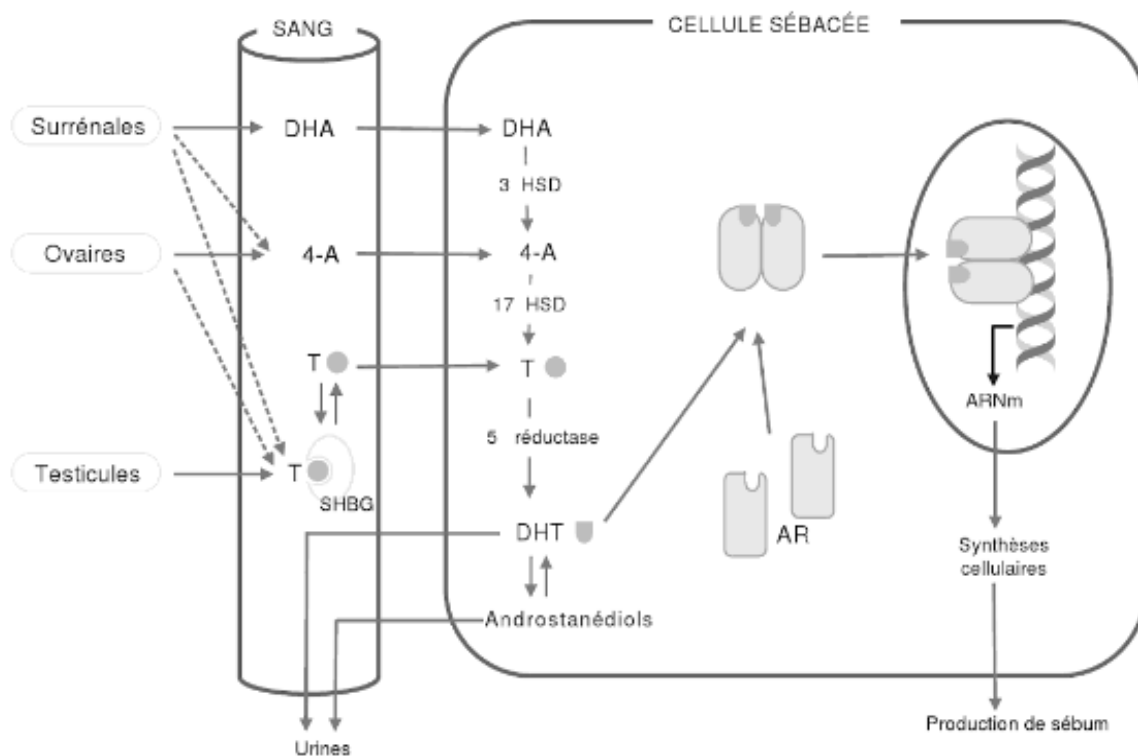


Figure 23: Interconversion et mode d'action des androgènes gonadiques et surrénaliens au niveau de la cellule sébacée (d'après [4])

DHA = dihydroépiandrostérone ; 4-A = $\Delta 4$ -A = $\Delta 4$ -androstènedione ; T = testostérone ; DHT = dihydrotestostérone ; SHBG = Sex Hormone Binding Globulin ; 3HSD = 3β HSD = 3β -hydroxystéroïde-déshydrogénase ; 17HSD = 17β HSD = 17β -hydroxystéroïde-déshydrogénase ; 5-réductase = 5α -réductase ; AR : récepteur aux androgènes

A l'instar des stéroïdes hormonaux, les androgènes libres circulants pénètrent par diffusion passive dans la cellule. Ils y subiront des conversions afin d'activer leurs récepteurs. En effet, la glande sébacée renferme l'équipement enzymatique pour prendre en charge les précurseurs de la testostérone et la testostérone et former de la DHT, qui est le stimulus électif de la synthèse de sébum. Ce sont la 3β HSD, la 17β HSD et la 5α -réductase. De façon plus globale, le sébocyte possède toutes les enzymes nécessaires aux biosynthèses de la testostérone à partir de la progestérone ce qui en fait un site de production hormonal à part entière tout comme les autres glandes productrices de stéroïdes androgènes.

Ainsi, dès son entrée dans la cellule réceptrice sébacée, la testostérone libre, androgène « faible », est convertie sous l'effet de la 5- α -réductase de type 1, en sa forme active, la DHT, androgène « fort ». L'activation en DHT est une étape majeure et décisive du métabolisme de la testostérone dans la mesure où celle-ci joue le rôle de prohormone, ne pouvant donc exercer ses effets sans transformation préalable. Les autres androgènes Δ 4-A, SDHEA et DHEA sont actifs après transformation enzymatique en testostérone.

La 5- α -réductase est une enzyme spécifique dont l'action sur sa molécule cible, la testostérone, est irréversible. Deux isotopes ont été mis en évidence :

- la 5- α -réductase de type 1 : c'est la principale enzyme responsable de la conversion T-DHT. Retrouvée en majorité dans la peau non génitale et dans le follicule pilo-sébacé, elle est particulièrement abondante dans la glande sébacée ;
- le type 2 : il est situé quant à lui de façon prépondérante dans les tissus génitaux comme la prostate et dans la peau génitale, même si certains travaux suggèrent également sa présence dans la glande sébacée.

La DHT ainsi produite est en partie utilisée pour l'action hormonale, puis subit ultérieurement des dégradations conduisant à des métabolites hydroxylés inactifs, les androstanediols, éliminés dans les urines (voir figure précédente).

- ➔ La 5- α -réductase a un rôle capital dans l'activité des androgènes. Mais leurs effets peuvent être fortement contrecarrés dans les tissus périphériques par la présence des aromatasés, impliqués dans la formation des œstrogènes, diminuant ainsi la proportion d'androgènes libres susceptibles d'être transformés en DHT. Ces aromatasés constituent donc en quelque sorte des facteurs de diminution de la sécrétion sébacée.

2.2.1.3. Mécanisme d'action des androgènes et répercussions sur la glande sébacée [1] [3] [4] [12] [13] [14] [15] [17] [23] [26] [30] [31] [33] [34]

Le mécanisme d'action des androgènes est une succession d'étapes débutant par la rencontre avec leur récepteur et se poursuivant par divers événements responsables de l'effet biologique observable dans le tissu sébacé cible.

En effet, comme tous les stéroïdes, la DHT agit par un mécanisme intracellulaire, en lien avec la localisation des récepteurs. Dans le cytoplasme du sébocyte (voir figure 23), la DHT aussitôt formée, se lie, de façon réversible, à un récepteur cytosolique protéique et spécifique ayant pour cette molécule l'affinité la plus forte. Il s'agit du récepteur aux androgènes ou androgen receptor (AR) qui appartient à la « superfamille » des récepteurs nucléaires comprenant notamment les autres récepteurs d'hormones stéroïdes, le récepteur de la vitamine D, le récepteur des hormones thyroïdiennes et les récepteurs de l'acide rétinoïque, liant les rétinoïdes, famille de molécules naturelles et synthétiques dérivées de la vitamine A [37] [38]. Situé au niveau des couches basales des glandes sébacées où pénètre la testostérone libre, ce récepteur des androgènes est aussi présent dans la gaine externe du follicule pileux.

Le récepteur se trouve activé suite à sa liaison avec l'androgène. Le complexe DHT-récepteur gagne le noyau cellulaire et favorise la transcription de certains gènes par fixation sur des séquences spécifiques d'ADN, puis la formation d'un ARN messager. S'ensuit une activation des synthèses cellulaires nécessaires à la production de sébum (voir figure 23).

La DHT est un androgène très actif pour plusieurs raisons. Son affinité pour le récepteur androgène est supérieure à celle de la testostérone, l'autre androgène principal à agir sur ce récepteur. De plus, même s'ils agissent sur les mêmes récepteurs, les effets engendrés par la DHT sont bien plus puissants. Enfin, elle est non aromatisable, à l'inverse de la T, ce qui fait que son activité est purement androgénique.

Résultat de l'action androgénique

La réponse des cellules sébacées cibles au message hormonal induite par l'interaction du couple DHT-récepteur avec l'ADN, se manifeste par plusieurs effets.

Il y a un déclenchement des activités mitotiques et de synthèse. En effet, la DHT provoque :

- une stimulation du taux de divisions cellulaires au niveau de l'assise basale de la glande. Le compartiment germinatif est très sensible aux androgènes notamment la DHT ;
- et une augmentation du nombre de sébocytes ;

Ces actions aboutissent à :

- ◆ une activation de la production de sébum responsable de l'accroissement de la sécrétion sébacée,
 - ◆ une hypertrophie de la glande, en parallèle.
-
- une augmentation de la taille des sébocytes, entraînant également une hypertrophie glandulaire.

Déjà évoquée dans la première partie, la relation entre l'activité de la glande, liée à la production de sébum pour rappel, et son volume est maintenant éclaircie. Le volume glandulaire permet donc d'apprécier l'activité, en cas de variation isolée de l'activité proliférative du compartiment germinatif.

Le véritable actif hormonal est donc la DHT : plus son taux intracellulaire sera élevé, plus la synthèse de sébum sera importante au sein de glandes sébacées volumineuses.

Les facteurs modulant la réponse androgénique par le biais des récepteurs

D'autres molécules ont la capacité de se fixer sur le récepteur aux androgènes mais bloquent de façon compétitive la liaison de la DHT au récepteur supprimant ainsi la réponse intracellulaire. Exerçant ainsi un effet anti-androgène direct, ces antagonistes, ont à des

degrés variables, un pouvoir inhibiteur sur l'activité des glandes sébacées. Parmi ces effecteurs négatifs, on peut citer :

- la progestérone et l'œstradiol

Ils jouent un rôle clé d'anti-androgènes naturels chez la femme. Si la concentration circulante en progestérone ne semble pas avoir d'effet sur la sécrétion sébacée, son action antagoniste sur les récepteurs est relativement modeste.

- les antiandrogènes

L'acétate de cyprotérone est à citer en exemple. Ce progestatif de synthèse dérivé de la 17 α -hydroxyprogestérone est pourvu d'une activité antiandrogénique importante justifiant son emploi dans des médicaments orales de l'hyperséborrhée, de l'acné...

De plus, le pourcentage de récepteurs androgéniques des cellules sécrétrices est beaucoup plus élevé chez l'homme. Ajouté à cela, il y a, rappelons le, une plus forte imprégnation en testostérone, qui explique (avec le taux de SHBG) le niveau conséquent de testostérone libre, d'où une stimulation des glandes sébacées qui n'en est que plus importante. L'ensemble de ces sollicitations conduisent à une sécrétion beaucoup plus abondante chez l'homme.

2.2.1.4. Conclusion

De nombreux facteurs, en agissant directement ou indirectement sur le métabolisme des androgènes, sont susceptibles de perturber la synthèse de sébum. L'extrême sensibilité de la glande sébacée aux androgènes, son important équipement en enzymes de conversion des stéroïdes lui permettant de métaboliser une grande variété d'androgènes de toutes origines, sa réponse aux anti-androgènes, permettent de l'assimiler à un organe sexuel secondaire. La physiologie sébacée ne dépend pas des seuls stéroïdes dans la mesure où d'autres substances sont capables de stimuler la glande sébacée : c'est l'objet de la suite de notre exposé.

2.2.2. Les autres stimuli

Les androgènes ne sont pas les seuls facteurs responsables de la régulation du sébum. En dehors des récepteurs à la dihydrotestostérone, d'autres récepteurs ont été

identifiés depuis plusieurs années, à la surface de la glande sébacée, capables également d'induire une hyperséborrhée. Ces récepteurs, représentés dans la figure ci-dessous, ont pour ligands des composés hormonaux ou non, de nature peptidique souvent. [29] [36] [39] [40]

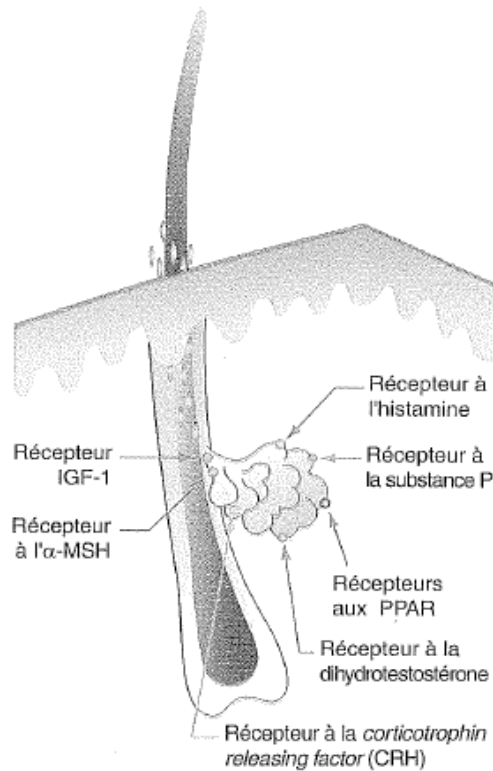


Figure 24: Différents récepteurs activant la production de sébum de la glande sébacée (d'après [36])

MSH : melanocyte stimulating hormone ; IGF-1 : insuline-like growth factor 1 ; PPAR : peroxisome proliferator-activated receptor

2.2.2.1. Les stimuli hormonaux [4] [12] [13] [23] [28] [31] [39] [40] [41] [42] [43] [44] [45] [46] [47]

■ La Corticotropin Releasing Hormone (CRH)

Encore appelée corticolibérine, cette hormone hypothalamique retrouvée aussi dans d'autres régions du cerveau est synthétisée sous l'effet du stress et de *Propionibacterium acnes* (*P.*

acnes). Sécrétée par un noyau¹⁰ de neurones projetant leurs axones à proximité du système porte hypothalamo-hypophysaire, la CRH diffuse dans ce dernier pour gagner les cellules corticotropes de l'adénohypophyse afin de stimuler la production de la pro-opiomélanocortine (POMC), qui est le précurseur de l' ACTH (Adrenocorticotrophin Hormone) ou corticostimuline, hormone active obtenue par maturation et reconnue par les cellules surréaliennes. Ainsi, hormis l'activation de l'axe hypophyso-surrénal nécessaire à la régulation des androgènes, la CRH est impliquée de façon plus directe dans la stimulation de la glande sébacée comme en témoigne la présence de récepteurs spécifiques à la CRH sur celle-ci (voir figure 24). En dehors du SNC, on trouve de la CRH dans le tractus digestif et dans le placenta.

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est considéré classiquement comme responsable des réponses neuro-endocrines de la glande sébacée au stress, grâce à ses interactions avec la signalisation androgénique (voir sous-partie sur les mécanismes de la séborrhée).

■ Les hormones hypophysaires

L'hypophyse est globalement sébotrophique et les états d'hypopituitarisme (insuffisance antéhypophysaire) ainsi qu'une hypophysectomie réduisent le débit sébacé. La testostérone elle-même restant peu active dans cette situation, cela démontre l'existence de « facteurs sébotrophiques hypophysaires », sécrétés au niveau du lobe antérieur. Parmi eux, on trouve d'une part l'hormone de croissance, d'autre part la prolactine et la α -MSH (α -Melanocyte Stimulating Hormone).

➤ La α -MSH ou hormone mélanostimulante

C'est un des peptides hormonaux issus du clivage de l'ACTH dans les cellules mélanotropes où se fixe également la CRH ; ces cellules ne font pas partie des principales variétés de cellules hormonopoiétiques de l'hypophyse antérieure. L' α -MSH est donc aussi un dérivé de la POMC (tout comme l'ACTH). La mélanostimuline, autre nom de la α -MSH, est libérée dans la circulation et agit sur la glande sébacée par l'intermédiaire de son récepteur (voir figure 24). Egalement synthétisée dans les kératinocytes, toujours à partir de la POMC,

¹⁰ Regroupement de neurones

elle joue notamment un rôle essentiel dans la pigmentation cutanée en contrôlant l'activité des mélanocytes, d'où l'appellation de cette hormone.

L'hormone mélanostimulante possède une action sébotrophique importante ainsi qu'une action inflammatoire : elle module la lipogénèse, le métabolisme des androgènes dans le sébocyte et la libération de cytokines. L'inflammation est une composante importante dans le processus de l'acné, comme nous le verrons dans la dernière partie.

→ Une hypersécrétion sébacée est observée lors de la grossesse, lors de l'allaitement et chez le patient parkinsonien, périodes et situations où le taux d' α -MSH est élevé.

➤ L'hormone de croissance ou GH (Growth Hormone)

L'hormone de croissance ou somatotrophine, est sécrétée par les cellules somatotropes, sous contrôle hypothalamique, stimulée par une neurohormone, la somatolibérine lors d'une hypoglycémie, d'un stress, ou lors de la puberté via les stéroïdes sexuels sécrétés à cette période. Contrairement aux autres hormones antéhypophysaires, la GH cible de multiples organes. Cette hormone somatotrope stimule la croissance, les métabolismes et la prolifération cellulaire via un mécanisme d'action directe passant par une fixation sur son récepteur spécifique membranaire. Cependant la GH agit également indirectement par la voie d'une synthèse et d'une sécrétion de facteurs de croissance circulants appelés somatomédines ou Insulin-like Growth Factors (IGF) dont le plus important est l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1). Par ailleurs, elle potentialise la stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose. Sous l'effet de la GH, presque tous les tissus s'hypertrophient.

L'activité sébotrophique de l'hormone de croissance est modérée. Quoi qu'il en soit, l'axe somatotrope formé par la GH et l'IGF-1, joue, à sa façon, un rôle dans la physiologie sébacée.

➤ La prolactine

Les cellules lactotropes sont les cellules antéhypophysaires sécrétrices de prolactine stimulée en fin de grossesse pour activer le développement de la glande mammaire et la production de lait. Bien que cette glande représente son

tissu cible spécifique, son action est associée à d'autres hormones. Deuxième hormone sécrétée par l'hypophyse, quantitativement parlant, juste après la GH, la prolactine a elle aussi un effet sébotrophique modéré.

Même si l'activité hormonale hypophysaire est sébotrophique, le mode d'action de l'hormone de croissance et de la prolactine reste cependant mal compris contrairement à la α -MSH.

■ L'IGF-1

Appelé somatomédine C, ce peptide basique bien caractérisé sécrété surtout par le foie est le principal effecteur de l'hormone de croissance dont il dépend majoritairement. L'IGF-1 est un facteur de croissance intervenant dans plusieurs processus cellulaires tels que les activités mitogéniques et de différenciation. En outre, cet activateur de croissance possède des activités mais aussi une structure semblables à celles de l'insuline, d'où sa dénomination *facteur de croissance 1 analogue à l'insuline*, en français. La plupart des actions de la GH favorisant la croissance sont générées par l'IGF-1. Cette somatomédine est reconnue par des récepteurs de la glande sébacée (voir figure 24).

- ➔ Une séborrhée abondante est présente dans l'acromégalie. Cette pathologie rare, de l'adulte, se caractérise par un syndrome dysmorphique touchant la face et les extrémités accompagné de troubles métaboliques. Elle est provoquée par une hypersécrétion permanente et élevée d'hormone de croissance liée le plus souvent à un adénome hypophysaire affectant les cellules somatotropes. Dans l'acromégalie associée à une séborrhée et une acné, le taux d'IGF est élevé. Par ailleurs, un pic de concentration d'IGF-1 est observé durant la puberté, période marquée par de profonds bouleversements hormonaux.
- ➔ L'IGF-1 est également sous le contrôle de l'insuline, son autre agent régulateur. L'insuline est sensible aux variations de la glycémie, l'hyperglycémie, pour rappel, étant un stimulateur de sa sécrétion. Insuline et IGF-1 sont deux hormones hypoglycémiantes. Ainsi le facteur de croissance IGF, dont la sécrétion est stimulée par l'insuline, augmente alors la production de sébum ; cela ouvre toute une recherche sur un possible lien entre alimentation et sécrétion sébacée. A ce propos, certaines études soupçonnent les aliments à forte charge glycémique d'induire une

hausse de la production d'IGF-1, souvent associée à l'acné, et une hausse de l'insulinémie.

2.2.2.2. Les stimuli non hormonaux [4] [13] [26] [29] [31] [36] [39] [40] [41] [48] [49] [50]

Les neuromédiateurs : la substance P

Impliquée dans les mécanismes de la douleur, la substance P a une fonction de neurotransmetteur ou neuromédiateur : produite par une cellule nerveuse, elle est sécrétée au niveau d'une synapse¹¹, et non pas dans la circulation sanguine à l'image d'une hormone. Cette substance neurosécrétoire appartient au groupe des neuropeptides, peptides bioactifs présents à la fois dans les neurones du système nerveux central et dans le système nerveux périphérique et reconnus par des cellules-cibles en dehors de ce système nerveux.

Ainsi la glande sébacée exprime des récepteurs pour des neuropeptides comme la CRH, et la substance P libérée par les fibres nerveuses périphériques notamment sous l'effet d'un stress induisant alors une production de sébum (voir figure 24). Par ailleurs, la substance P favorise la prolifération et la différenciation des sébocytes ; in vitro elle augmente notamment leur nombre de vacuoles de sébum et provoque le développement d'organelles cytoplasmiques. En outre, les cellules sébacées possèdent les systèmes enzymatiques nécessaires au métabolisme de ce neuromédiateur.

→ Le stress est souvent invoqué par les patients acnéiques et le rôle des neuromédiateurs est évoqué : leur activité est plus importante chez les sujets acnéiques. En effet, la substance P présente dans les terminaisons nerveuses entourant les glandes sébacées est exprimée de façon particulièrement importante et ces mêmes fibres nerveuses sont plus nombreuses en peau acnéique. [51]

¹¹ Espace de libération des neuromédiateurs situé entre deux neurones, ou entre un neurone et un autre type cellulaire

Les acides gras et leurs dérivés

D'autres récepteurs nucléaires de la glande sébacée (voir figure 24) participent au contrôle de la différenciation des sébocytes et de la lipogénèse tels que les Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR), capables de lier certains acides gras et dérivés de prostaglandines¹² et même le cholestérol, ce qui souligne leur rôle comme détecteurs de lipides de l'organisme.

Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes sont appelés ainsi en raison de leur pouvoir de stimuler la prolifération des peroxysomes, organelles des cellules eucaryotes, dans le foie des rongeurs. Appartenant à la grande famille des récepteurs nucléaires d'hormones (voir section sur les androgènes), les PPAR sont, comme ces derniers, des facteurs de transcription activables par des ligands (que l'on vient de citer). En effet, une fois activé, le PPAR subit une hétérodimérisation avec un récepteur de l'acide rétinoïque, le complexe formé influençant la synthèse de gènes cibles suite à la liaison avec des séquences d'ADN promotrices de ces mêmes gènes, mécanisme d'action similaire à celui du récepteur aux androgènes.

Il existe trois sous-types de PPAR : α , β et γ , le PPAR γ étant prédominant au niveau des glandes sébacées.

2.2.2.3. Les autres facteurs [4] [36]

- les hormones thyroïdiennes : la thyroxine (T4), l'une des deux principales hormones de la thyroïde dont la sécrétion est réglée par une stimuline hypophysaire, augmente la sécrétion sébacée, probablement en exerçant une action sur les synthèses intracellulaires étant donné qu'elle n'a pas d'effet sur les mitoses.

Une thyroïdectomie conduit à une baisse de sécrétion des glandes sébacées.

- l'histamine. Une hyperséborrhée peut intervenir par activation des récepteurs à l'histamine, présents sur la glande sébacée (voir figure 24).

- etc...

¹² Les prostaglandines sont des lipides synthétisés à partir de l'acide arachidonique, un acide gras saturé

2.2.3. Conclusion

Nous venons de voir que la physiologie sébacée était sous influence hypothalamique, hypophysaire, périphérique, impliquant des voies de signalisation qui subissent des régulations linéaires voire transversales. Par exemple : contrôle de la production d'IGF-1 (mais aussi celle des androgènes) par l'insuline....En effet, la glande sébacée se comporte comme un système endocrinien périphérique indépendant qui, par le biais de récepteurs spécifiques qu'elle exprime, reçoit des signaux portés par des corps chimiques de diverses classes : acides gras, peptides, stéroïdes...Ces molécules informationnelles, produites par des cellules vivantes type cellule neuronale ou glandulaire, agissent en tant qu'hormones ou neurotransmetteurs en vue de produire dans la cellule sébacée un effet prédéterminé, en réponse à leurs signaux : la production de sébum. La DHT est le principal effecteur positif assurant la régulation de cette production.

A contrario, d'autres molécules-signaux comme les rétinoïdes et leur chef de file, l'acide rétinoïque, métabolite naturel et actif de la vitamine A, exercent des effets inhibiteurs sur la synthèse lipidique du tissu sébacé, en se liant à leurs récepteurs identifiés dans les sébocytes notamment. Leur action pharmacologique, qui repose également sur des propriétés antiprolifératives, est mise à profit dans le traitement de l'acné (voir section sur les traitements hormonaux et les stratégies thérapeutiques). [37] [38]

Nous allons maintenant expliquer les raisons qui poussent la glande à accroître son activité.

2.3. Les mécanismes de la séborrhée

Un progrès est apparu, il y a plusieurs années, dans la compréhension des différents facteurs impliqués dans la physiopathologie de la séborrhée et de l'acné, ce qui a contribué à une meilleure prise en charge cosmétologique de ces affections étroitement liées. Les mécanismes que nous allons traiter aboutissent soit à une hyperséborrhée pure ou soit à de l'acné. En effet, l'hyperséborrhée ne s'accompagne pas toujours d'acné et peut évoluer isolément. A la différence de l'acné, il n'y a pas d'anomalies concernant l'anatomie du réservoir folliculaire dans la séborrhée. [13] [30]

2.3.1. Rappels, caractéristiques et définitions [1] [2] [3] [8] [9] [14] [30] [51] [52] [53]

Etant définie comme une hypersécrétion sébacée, la séborrhée est liée au dérèglement du fonctionnement de la glande sébacée et à sa régulation de type hormonal faisant appel aux androgènes. Cette production accrue de sébum résulte de l'activité hormonale locale de la DHT, métabolite actif des androgènes, produite en excès dans les cellules sébacées sous l'impulsion de la 5- α -réductase de type 1, à partir des androgènes circulants, d'origine gonadique et surrénalienne. A contrario, à l'état normal, cette même DHT assure une production physiologique de sébum, protégeant et lubrifiant la peau et les cheveux et maintenant leur souplesse.

Apparaissant dès l'âge prépubertaire chez certains individus, cet "emballement" de la sécrétion sébacée se manifeste principalement au moment de la puberté mais peut perdurer pendant l'âge adulte. D'autres phases de la vie peuvent être concernées comme la préménopause et la grossesse. Si les deux sexes sont touchés, la séborrhée affecte plus fréquemment (et plus sévèrement) les hommes que les femmes puisque, pour rappel, le flux sébacé est plus important chez les individus de sexe masculin. Elle se manifeste surtout au niveau du cuir chevelu, du visage et du haut du dos : tels sont ses sièges de prédilection.

L'hyperséborrhée donne à la peau et aux cheveux un aspect gras et luisant. Attention, erreur fréquente : la brillance, seule, n'est pas synonyme de peau grasse, cette dernière pouvant aussi être due à une hypersudation, à l'utilisation de crèmes trop riches...Et inversement, certaines peaux grasses ne brillent pas : dans ce cas le sébum, retenu par un bouchon corné (voir partie III), s'écoule sous la peau, s'accumulant dans le canal excréteur (séborrhée rétentionnelle).

Plusieurs termes peuvent qualifier l'hyperfonctionnement de la glande sébacée, selon le genre de sécrétion ou les facteurs incriminés. On peut mettre en parallèle ainsi :

◆ séborrhée physiologique et séborrhée pathologique

Dans le premier cas la sécrétion de sébum, en raison de l'augmentation du taux des hormones mâles, croît naturellement et demeure transitoire, la séborrhée s'arrêtant lorsque la sécrétion hormonale se stabilise. C'est ce qui se produit notamment en période de puberté. Au contraire, dans le second cas, il existe une sécrétion anormalement exagérée et permanente de

sébum, appelée séborrhée pathologique, due à des glandes sébacées qui restent hypersensibles aux hormones en place.

◆ séborrhée naturelle et séborrhée induite

La séborrhée physiologique peut être opposée à la séborrhée induite par des facteurs, internes ou externes :

- des traitements,
- des pathologies : l'acromégalie, la maladie de Parkinson, les troubles du métabolisme glucidique sont des pathologies où l'hyperséborrhée est de règle,
- des méthodes d'hygiène (voir ci-dessous), le stress, etc.

La séborrhée peut également devenir pathologique suite à l'écoulement en excès de sébum dans l'entonnoir folliculaire, et à la surface de la peau et du cuir chevelu causant des complications qui seront évoquées dans la troisième partie de ce sujet.

La sécrétion sébacée est soumise à une régulation hormonale mais peut être accentuée par des phénomènes irritatifs ; la séborrhée peut ainsi être due à deux types d'éléments, d'origine interne et externe.

1) Causes internes : il s'agit de facteurs hormonaux

Une hyperproduction de testostérone va engendrer une surproduction de sébum.

2) Causes externes : une hygiène trop agressive peut être en cause, responsable d'une séborrhée réactionnelle.

Les facteurs extérieurs peuvent provoquer ou aggraver une séborrhée.

Le principe d'une séborrhée réactionnelle est le suivant : la glande possède en effet un système d'auto-régulation déterminé par le taux de sébum qu'elle produit ; toute délipidation brutale déclenche une production accrue pour compenser le défaut de sébum en surface.

- ▶ séborrhées réactionnelles aux shampoings trop détergents, aux savons, aux nettoyages fréquents, au rinçage à l'eau lors de la toilette du visage...(voir sous-partie sur le film hydrolipidique)

✓ Une peau grasse peut subir une séborrhée réactionnelle, désagrément qui amplifie de la sorte la sécrétion, déjà en excès à la base.

✓ Des décapages intempestifs rendent la peau déshydratée, terne, provoquant ce type de séborrhée.

Les glandes sébacées du visage procurent au FHL une grande richesse : le film est plus protecteur et plus filmogène. A contrario la finesse du film au niveau du corps, zone marquée par une raréfaction des follicules sébacés et des glandes sudoripares, contribue à une sécheresse de la peau plus importante que sur le visage.

Il est donc important de ne pas décapier ce film, par la toilette et les soins, afin de respecter son intégrité.

Nous allons traiter de la séborrhée d'origine hormonale, qui correspond davantage à la logique de notre exposé.

2.3.2. Mécanismes physiopathologiques [2] [3] [4] [15] [31] [40] [51] [54]

(voir figure 23)

Des perturbations hormonales interviennent dans la physiopathologie de la séborrhée ; elle est associée à différentes altérations du métabolisme des androgènes. L'hypermétabolisme androgénique conduisant à une métabolisation accrue de DHT active avec comme conséquence une hyperproduction de sébum, peut apparaître à l'intérieur ou en dehors de la glande. La dysrégulation s'exerce ainsi à deux niveaux :

◆ au niveau intraglandulaire : anomalie dans la réception des androgènes au niveau de la glande sébacée ► cas n°1

◆ au niveau extraglandulaire : dysfonction hormonale traduisant une anomalie du taux plasmatique des androgènes ► cas n°2

Ce trouble est lié à une anomalie dans la production de ces hormones.

- **Cas n°1 : Hyperséborrhée par hyperréceptivité de la cellule-cible aux androgènes circulants**

L'hypersensibilité des glandes sébacées à un taux normal d'androgènes est génétiquement déterminée. C'est un phénomène lié notamment à la quantité ou à l'activité des systèmes enzymatiques assurant la production intracellulaire d'androgènes dans les sébocytes ainsi que des récepteurs hormonaux androgéniques présents sur ces cellules :

- Augmentation de la quantité de la 5- α -réductase de type 1 ;
- Hyperactivité de cette enzyme ;
- Augmentation du nombre de récepteurs cytosoliques de la DHT ;
- Augmentation de la sensibilité de ces récepteurs.

- **Cas n°2 : Hyperséborrhée par augmentation du taux des androgènes circulants**

On peut parler d'hyperandrogénisme, correspondant à un excès d'hormones masculinisantes. Cette séborrhée apparaît en raison d'une production excessive d'androgènes, ovarienne ou surrénalienne.

Une hyperséborrhée chez la femme est due, soit à une sécrétion exagérée d'androgènes, soit à une hyperactivité de la 5- α -réductase pour une sécrétion normale d'androgènes. Chez l'homme, il n'existe pas d'hypertestostéronémie et l'explication de l'hyperséborrhée tient plus à une hyperactivité de la 5- α -réductase.

2.3.3. Quelques aspects particuliers de l'hyperséborrhée

2.3.3.1. Le nourrisson [3] [4] [5] [17]

L'UPS est une structure établie tôt dans l'embryogénèse. Pendant la vie fœtale, les glandes sébacées se développent sous l'influence stimulante des hormones maternelles et du système endocrinien du fœtus (androgènes surrénaliens et surtout testostérone sécrétée dès la huitième semaine). Ces glandes sont totalement fonctionnelles in utero dès le sixième mois de grossesse bien que leur développement soit encore incomplet.

Ceci explique par la suite l'intense activité des glandes en période néonatale, très corrélée à la DHEA maternelle encore présente : il existe ainsi une sécrétion sébacée naturelle responsable de l'hyperséborrhée physiologique du nouveau-né.

2.3.3.2. La puberté [3] [4] [14] [15] [17] [23] [26] [35] [39]

Survenant plus précocement et plus vigoureusement chez les filles, la puberté représente une étape majeure du développement, caractérisée par un ensemble de changements signant l'entrée en adolescence du jeune individu :

- transformations morphologiques : pilosité, mue de la voix, développement mammaire, poussée de croissance...
- profondes modifications psychologiques (libido...), de son fonctionnement affectif et intellectuel, de son système relationnel et de ses comportements sociaux...

Sous les effets de la testostérone et des œstrogènes, la métamorphose pubertaire projette l'enfant en quelques années dans un corps d'adulte sexué apte à la procréation.

Les effets subis par l'adolescent au cours de cette période clé sont expliqués par l'influence directe et/ou indirecte d'autres systèmes hormonaux en dehors des hormones sexuelles pubertaires. Ces modifications hormonales à l'étage cérébral, surrénalien et sexuel précèdent de quelques années déjà les premiers signes cliniques de la puberté.

Au moment de la puberté, suite aux perturbations hormonales, en particulier l'augmentation des androgènes produits par les gonades et les surrénales dans les deux sexes sous l'influence activatrice de l'hypophyse, les récepteurs aux androgènes présents au niveau des glandes sébacées sont stimulés. Il s'en suit une augmentation de taille de ces glandes associée à une augmentation de production de sébum. Le réveil de la sécrétion sébacée induit souvent une séborrhée très importante : ce phénomène fait partie des modifications cutanées, observées à l'adolescence. En fait, les glandes sébacées se réactivent avec les sécrétions hormonales de la prépuberté (DHEA surrénalienne), après l'activité sébacée de la naissance.

La régulation de la sécrétion androgénique fait intervenir une cascade d'interactions entre diverses hormones, notamment celles de la fonction hypothalamo-hypophysaire, ce qui illustre l'influence organisatrice des structures du SNC sur la physiologie hormonale pubertaire.

La stimulation hypophysaire, qui aboutit à l'activation de la glande sébacée, commence à la puberté ; elle intervient à la fois sur plusieurs organes-cible grâce à divers activateurs peptidiques :

- sur les testicules et les ovaires : par l'intermédiaire de la Follicle Stimulating Hormone (FSH) et de la Luteinizing Hormone (LH).

Ces deux gonadotrophines sont sécrétées à partir de la puberté par les cellules gonadotropes, appartenant aux principales populations de cellules glandulaires adéno-hypophysaires, afin de permettre aux glandes génitales féminine et masculine de sécréter leurs hormones sexuelles respectives (voir figure 21).

- x La LH ou hormone lutéinisante stimule la production d'androgènes mais aussi de progestérone ;
- x La FSH, encore dénommée hormone folliculo-stimulante induit, elle, la maturation des gamètes et la synthèse d'œstrogènes ;
- x La sécrétion des gonadostimulines LH et FSH est sous la dépendance d'un peptide hypothalamique, la Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) ou gonadolibérine, sécrétée de façon pulsatile et libérée dans le système portal veineux, comme toutes les neurohormones hypophysiotropes ;
- x LH et FSH font ainsi augmenter en quelques années, le niveau de testostérone circulant de 15 fois chez le garçon.

- sur les corticosurrénales : par l'intermédiaire de l'ACTH.

Soumise à la CRH hypothalamique, la corticostimuline favorise à la fois la production d'androgènes surrénaliens, et de cortisol en agissant sur la zone fasciculée.

- ✓ Si l'acné n'est pas due à des facteurs émotionnels, le stress peut néanmoins jouer un rôle dans la mesure où il entraîne une décharge de cortisol, donc d'androgènes. Ainsi, les états psychologiques perturbés fréquents à l'adolescence sont des facteurs aggravants de l'acné à cette période critique du développement, les stress professionnels remplaçant ultérieurement le « mal-être » de la jeunesse.

Les mécanismes neurohormonaux essentiels dans l'activation gonadotrope et corticotrope sont responsables de la puberté sébacée.

Pour des raisons évidentes, les garçons sont davantage touchés par la séborrhée que les filles ; durant la puberté, les glandes sébacées deviennent hyperactives, produisant deux fois plus de sébum chez le garçon sachant que chez ce dernier à cette période, les hormones mâles sont sécrétées en quantités importantes.

Au delà de 10 ans environ et avant la puberté sexuelle, la même DHEA semble préparer à nouveau le futur développement de la glande sébacée, finalisé par le flux pubertaire intense des hormones testiculaires et ovariennes. Glandes sébacées, poils spécifiques (pubis, moustache, aisselles) vont alors atteindre leur plein développement.

Au niveau du poil, le rôle des hormones stéroïdes est aussi important que celui exercé au niveau de la glande sébacée annexe, et de plus, le mode d'action général des androgènes y est du même type. En effet, la 5- α -réductase et le récepteur aux androgènes sont exprimés dans la plupart des compartiments du follicule pileux, notamment la gaine épithéliale externe et la papille dermique. Le développement du système pileux est logiquement plus réduit chez la femme, étant donné la faible production d'androgènes notamment, sauf dans les cas d'hirsutisme résultant justement d'un déséquilibre hormonal en faveur des androgènes (voir paragraphe sur l'hirsutisme ci-dessous).

L'imprégnation androgénique à la puberté est responsable d'une différenciation sexuelle pilosébacée irréversible, ou réversible que très partiellement. C'est à cette période que se développent chez l'homme les poils disposés sur les membres mais également les poils sexuels, durs et épais, sensibles uniquement à un taux hormonal important tels les poils des régions de la barbe, de l'abdomen, du thorax (voir sous-partie sur les glandes sébacées notamment la figure 8)... A contrario, les follicules pileux générateurs des pilosités des aisselles et du pubis réagissent à des sollicitations hormonales minimales et apparaissent donc à la puberté chez les deux sexes. Enfin, en ce qui concerne les poils non stéroïdo-sensibles comme les cils et les sourcils, la croissance du follicule est assurée chez les deux sexes durant l'enfance, voire dès la naissance, période où le cheveu, indépendant de tout contenu hormonal, est déjà présent.

2.3.3.3. L'hyperandrogénie féminine

2.3.3.3.1. Définition, caractéristiques et sémiologie [2] [33] [34] [55] [56] [57]

Définie comme une sécrétion excessive d'androgènes, l'hyperandrogénie se manifeste cliniquement par plusieurs symptômes qui comprennent :

- l'hirsutisme : souvent au premier plan, c'est la manifestation la plus fréquente et la plus voyante.

Il se définit par une pilosité dure et pigmentée développée dans des territoires masculins (lèvre supérieure, visage, menton, dos, thorax, ligne blanche, creux inguinaux, face internes et postérieures des cuisses, voir Annexe G et figure 8), c'est à dire sur des zones normalement dépourvues de poils chez la femme. Il s'agit donc d'une pilosité anormale par sa localisation. L'hirsutisme est évalué à l'aide d'un score, sur neuf zones du corps (voir Annexe G).

L'hirsutisme doit être différencié de l'hypertrichose, affection non androgénodépendante, correspondant à un accroissement anormal de la pilosité féminine normale dont elle ne partage ni la localisation, ni les causes, et donc pas la prise en charge.

- l'acné et/ou la séborrhée

Dans le cadre de l'hyperandrogénie, l'acné est souvent d'apparition précoce avant même le démarrage pubertaire et touche plusieurs zones. Cependant, une acné présente sur une seule zone ne peut être considérée à elle seule comme un signe d'hyperandrogénie clinique.

- des troubles du cycle menstruel,
- d'autres symptômes de virilisation, plus rares : alopecie androgénique, raucité de la voix, sudation importante...

L'alopecie ou calvitie correspond à une chute des cheveux (voir partie III). Dans le cadre d'une hyperandrogénie, c'est principalement le vertex (sommet du crâne) qui est touché mais là encore, une alopecie isolée n'est pas toujours le signe d'une hyperandrogénie et peut révéler d'autres causes (nutritionnelles, auto-immunes...).

C'est un motif fréquent de consultation en gynécologie, dermatologie, médecine générale ou endocrinologie. Le type de signe clinique dépend bien sûr, de la cause de l'hyperandrogénie, mais également de son moment d'apparition (vie intra-utérine, enfance,

adolescence, âge adulte, ménopause). En outre, la cause varie avec, une fois de plus, l'âge d'apparition.

La clinique et la biologie font partie de la stratégie diagnostique : ils permettent de distinguer ce qui n'est qu'une variante de la normale, ce qui relève d'un dérèglement fonctionnel ovarien et/ou surrénalien, et ce qui résulte d'une affection organique préoccupante comme une tumeur androgénosécrétante ; d'où l'orientation vers plusieurs causes d'hyperandrogénie, basées sur la date d'apparition et le mode d'évolution des symptômes. Ainsi des signes cliniques francs, d'apparition récente, rapidement progressifs, s'accompagnant fréquemment de signes de virilisme, doivent faire suspecter une hyperandrogénie tumorale tandis qu'une hyperandrogénie d'apparition ancienne avec une évolution lente est plutôt évocatrice d'une origine fonctionnelle et oriente vers un syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) ou un déficit enzymatique surrénalien (voir Annexe H). Les examens radiologiques sont plus spécifiques à un cadre étiologique.

2.3.3.3.2. Etiologies de l'hyperandrogénie [23] [34] [55] [56] [57]

L'hyperandrogénie peut être de différentes origines chez la femme : ovarienne et surrénalienne principalement, mais aussi iatrogène et idiopathique.

➤ Hyperandrogénie d'origine ovarienne

Deux types de pathologies ovariennes s'accompagnent d'une hypersécrétion d'androgènes.

- ◆ le syndrome des ovaires polymicrokystiques (voir prochaine section)
- ◆ les tumeurs ovariennes virilisantes

Leur classification est histologique et comprend trois entités : les tumeurs germinales, les tumeurs non germinales et les tumeurs non endocrines.

Des quantités importantes d'androgènes actifs sont sécrétées provoquant une virilisation intense et d'installation rapide. Préférentiellement, l'androgène sécrété est la testostérone.

➤ Hyperandrogénie d'origine surrénalienne

On distingue deux principales causes :

◆ l'hyperplasie congénitale des surrénales

Trois déficits (ou blocs) enzymatiques surrénaux sont à l'origine d'une hyperandrogénie chez la femme (voir figure 25). Ce sont :

- le déficit en 21-hydroxylase : observé dans 95 % des cas, c'est de loin le plus fréquent,
- le déficit en 11-hydroxylase : beaucoup plus rare que le précédent, il représente au maximum 5 % des cas,
- le déficit en 3 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase, exceptionnel.

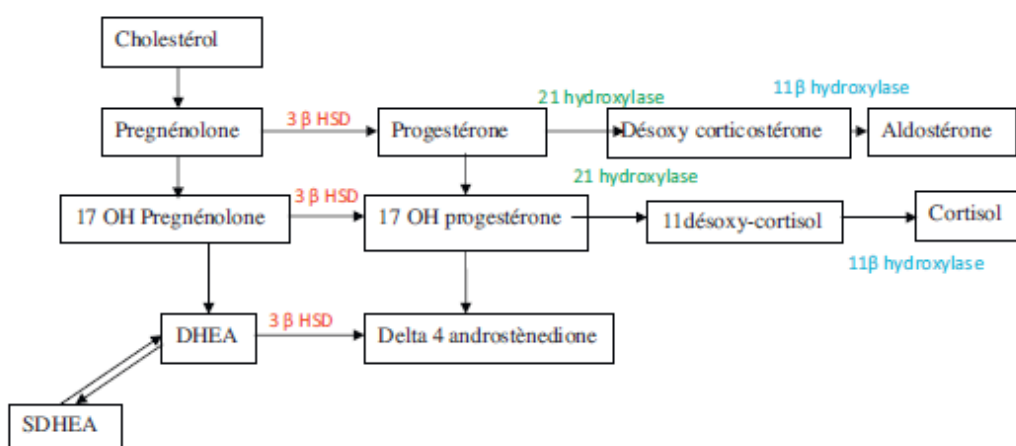


Figure 25: Biosynthèse des stéroïdes surrénaux (d'après [34])

◆ les tumeurs virilisantes surrénales

Le diagnostic est en général beaucoup plus tardif que pour les tumeurs de l'ovaire, du fait d'une hyperproduction de stéroïdes à faible pouvoir androgénique, mais en quantité massive cependant.

Ces tumeurs sont suspectées devant des signes cliniques d'hyperandrogénie et/ou d'hypercorticisme (voir le syndrome de Cushing, ci-dessous). En effet, la production hormonale de ces tumeurs pouvant concerner les trois zones du cortex surrénalien, il existe une production isolée ou combinée de corticostéroïdes, d'androgènes et de minéralocorticoïdes.

➤ Autres causes d'hyperandrogénie

- ◆ l'hirsutisme idiopathique : hyperutilisation périphérique des androgènes liée à une hypersensibilité du follicule pilo-sébacé aux androgènes sécrétés à un taux normal. [58]

- ◆ les hyperandrogénies iatrogènes. Traitements androgéniques bien sûr, mais aussi stéroïdes anabolisants, progestatifs de synthèse dérivés de la nortestostérone, anticonvulsivants, analogues de l'ACTH et la Métopirone® sont autant de classes thérapeutiques responsables d'hyperandrogénie.
- ◆ les hyperandrogénies associées à une autre endocrinopathie
 - le syndrome de Cushing : hypersécrétion de glucocorticoïdes éventuellement associée à d'autres stéroïdes surrénaliens avec des étiologies ACTH-dépendantes (adénome hypophysaire) ou ACTH-indépendantes (tumeurs primitivement surrénaliennes),
 - l'hyperprolactinémie : en stimulant directement la sécrétion surrénalienne d'androgènes, l'excès chronique de prolactine peut engendrer une hyperandrogénie,
 - l'acromégalie : l'hyperinsulinisme associé à l'acromégalie, pourrait, en théorie, favoriser l'hyperproduction androgénique.

Une analyse de la fréquence des diverses causes d'hirsutisme ou hyperandrogénie clinique a été menée : le SOPMK est de loin la cause la plus fréquente (71 % des cas), suivent l'hyperplasie congénitale des surrénales (3 à 10 % des cas), les causes tumorales et l'hirsutisme idiopathique. Parmi ces pathologies, les tumeurs sont des causes rares et graves d'hyperandrogénie alors que le SOPMK, l'hyperprolactinémie, l'hirsutisme idiopathique, les causes iatrogènes sont des étiologies d'hyperandrogénies modérées.

2.3.3.3. Description de deux causes majeures d'hyperandrogénie [26] [34] [55] [56] [59]

A côté de causes fréquentes d'hyperandrogénie que sont le SOPMK et les blocs surrénaliens en 21-hydroxylase, tous deux impliqués dans des cas d'acné, les autres pathologies sont beaucoup plus rares. Ces raisons vont nous amener à traiter un peu plus en détail ces deux étiologies.

1) Le syndrome des ovaires polymicrokystiques

Première cause d'hyperandrogénie féminine, cette pathologie est beaucoup plus fréquente qu'on ne le pense puisqu'elle affecte une femme sur 15 dans le monde. La physiopathologie de ce syndrome, qui repose sur une base génétique, demeure complexe et controversée. Il est lié à une dysrégulation intrinsèque des cellules stéroïdogènes de la thèque interne ; il en résulte une production basale et excessive d'androgènes par l'ovaire sous l'influence de facteurs intra-ovariens, élément fondateur et essentiel du SOPMK. Provoquant hyperséborrhée, perte de cheveux, etc., ce phénomène pourrait être secondairement majoré par des facteurs extra-ovariens qui participeraient ainsi à entretenir le syndrome, tels :

- la LH, dont la sécrétion hypertonique serait liée à l'action des androgènes en excès au niveau hypothalamo-hypophysaire,
- et l'insuline. En effet, ses effets sur le métabolisme des androgènes sont multiples : production directe d'androgènes en stimulant l'ovaire, indirecte en stimulant la LH antéhypophysaire, perturbation du taux de SHBG. L'élévation de l'insuline et de l'IGF-1 est toujours présente et contribue ainsi à l'acné.

Autre trouble métabolique entraîné par des ovaires polykystiques : une surcharge pondérale observée dans 50 % des cas.

L'hyperandrogénie clinique associe d'autres symptômes comme une acné hyperséborrhéique associée à un hirsutisme démarrant à la puberté et des cycles souvent perturbés. Biologiquement, il existe des taux plasmatiques hauts de testostérone et surtout d'androstènedione.

Un excès de follicules et un défaut de sélection du follicule dominant sont deux autres phénomènes associés à l'hyperandrogénie intraovarienne avec des conséquences qui sont respectivement un aspect d'ovaires multifolliculaires à l'échographie et un trouble d'ovulation pouvant entraîner un problème d'infertilité. Lors de la découverte de cette maladie, les nombreux follicules observés dans le ventre des femmes ont été confondus avec des kystes, d'où la dénomination du syndrome.

2) Le déficit surrénalien en 21-hydroxylase

Cette enzymopathie surrénalienne est une maladie génétique autosomique récessive. Selon l'anomalie génique, le déficit est variable ainsi que le moment d'apparition des signes cliniques par conséquent. Il s'agit le plus souvent des formes non classiques de bloc en 21-

hydroxylase, avec une incidence de 1/1000. En effet, il faut distinguer deux formes de cette maladie :

- la forme classique ou sévère où le déficit enzymatique, complet, se révèle précocement, dès la naissance, voire dans la petite enfance en l'absence de diagnostic périnatal.
- la forme non classique ou modérée, à révélation tardive, qui correspond quant à elle à un déficit partiel. Cette forme se rencontre dans les hirsutismes à début para- ou post-pubertaire mais peut aussi rester totalement asymptomatique.

Pour rappel, la stéroïdogénèse surrénalienne se divise en trois axes pour former les hormones essentielles suivantes : cortisol, aldostérone et testostérone (voir figures 25 et 26). La transformation en gluco- et minéralocorticoïdes, dans le début de la biosynthèse, met en jeu les mêmes voies métaboliques et intermédiaires de synthèse qui régissent la formation des androgènes (cholestérol, le précurseur commun, progestérone et 17-OHP). Au delà de ces étapes communes, la 21-hydroxylase permet la formation spécifique d'aldostérone et de cortisol par l'intermédiaire des précurseurs stéroïdes, notamment la 17-OHP située immédiatement en amont de cette enzyme sur la voie de synthèse du cortisol. En ralentissant la sécrétion de cortisol, et à moindre degré, celle d'aldostérone, les déficits en 21-hydroxylase vont induire un état d'hyperandrogénie surrénalienne. En effet, l'hypersécrétion d'ACTH en réaction au défaut de cortisol, entraîne une accumulation de 17-OHP (et une hyperplasie des surrénales) directement responsable de l'hypersécrétion d'androgènes dont le principal est l'androstènedione. A contrario, la sécrétion surrénalienne de testostérone reste peu importante et la majeure partie de la T provient de la transformation périphérique de précurseurs, comme chez la femme normale.

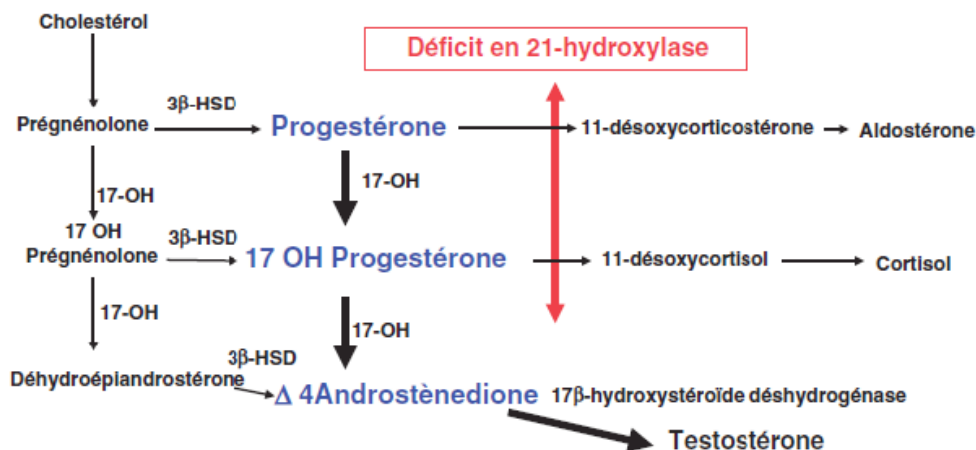


Figure 26: Le déficit surrénalien en 21-hydroxylase (d'après [56])

17-OH : 17 α -hydroxylase/17,20-lyase ; 3 β -HSD : 3 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase

2.3.4. Traitements hormonaux, physiopathologie et stratégies thérapeutiques : le cas de l'acné [33] [34] [36] [51] [60] [61]

Etant donné l'hormono-dépendance de l'acné, les traitements à visée hormonale ont aussi une très bonne efficacité sur l'acné. En effet, leur action sur un ou plusieurs éléments du métabolisme des androgènes, en fonction des molécules, permet d'améliorer l'acné. Ils sont indiqués en cas d'échec du traitement dermatologique ou en présence d'autres signes d'hyperandrogénie. Ils constituent également des traitements de l'hyperandrogénie.

■ Les traitements hormonaux

Destinée à traiter l'acné liée à une hyperandrogénie chez la femme, l'hormonothérapie réduit la sécrétion sébacée par effet antiandrogénique. On distingue :

- les associations oestroprogestatives

Il s'agit d'une association contenant un progestatif et un œstrogène. Par leur effet antigonadotrope, les estroprogestatifs freinent la sécrétion des androgènes ovariens en bloquant la LH grâce à une action centrale et permettent aussi d'assurer un effet contraceptif. Par ailleurs, en abaissant le taux de testostérone biodisponible, les œstrogènes renforcent l'effet anti-acnéique de la pilule. La mise au repos des ovaires,

par cette action antigonadotrope, est intéressante, surtout dans les tableaux de SOPMK.

Cependant, il faut faire attention à l'activité androgénique, plus ou moins marquée, des progestatifs. En effet, ils peuvent contrecarrer les effets positifs des œstrogènes sur l'acné et l'aggraver en déplaçant la testostérone liée à sa protéine porteuse. Ainsi, les pilules de première génération sont androgéniques.

Le choix d'un contraceptif oral chez une femme acnéique doit se porter sur un progestatif non androgénique, comme le gestodène, le désogestrel ou le norgestimate, tous les trois de troisième génération. Seules deux associations possèdent une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le cadre de l'acné féminine :

x éthinyloestradiol-norgestimate (Triafemi®) : elle est indiquée chez la jeune femme présentant une acné légère à modérée et ayant un souhait de contraception.

x acétate de cyprotérone-éthinyloestradiol (Diane 35® et ses génériques). Pour rappel, cette association contient comme progestatif un antiandrogène, au très fort pouvoir anti-gonadotrope d'où son effet double. L'action antigonadotrope est amplifiée par celle de l'éthinyloestradiol.

Après une suspension d'AMM en 2013 pour cause de risque thromboembolique veineux, Diane 35® et ses génériques ont de nouveau été commercialisés début 2014, mais dans un cadre plus restreint [62]. En effet, ils sont dorénavant réservés au traitement de seconde intention de l'acné modérée à sévère dans un contexte d'hyperandrogénie.

Attention car la seule association ayant une AMM dans l'indication « contraception de la femme acnéique » est le Triafemi® ; Diane 35® est souvent utilisée comme pilule ce qui n'est pas conforme à son usage officiel limité strictement à l'acné (aucune efficacité contraceptive n'a été prouvée). Ainsi le pharmacien doit rappeler aux patientes que Diane 35® doit être considérée avant tout comme un traitement contre l'acné et non pas comme une pilule contraceptive.

➔ Il n'est évidemment pas recommandé de prescrire un oestroprogestatif dans le but de traiter l'acné en l'absence de besoin contraceptif.

- les anti-androgènes

Pour rappel, ils agissent par blocage des récepteurs de la DHT des cellules cibles. Ils constituent un traitement de l'acné liée à une sensibilité aux androgènes (associée ou non à une séborrhée) et/ou de l'hirsutisme chez les femmes en âge de procréer. Ainsi, les traitements antiandrogènes semblent être les plus appropriés à la physiopathologie de l'acné de la femme adulte (voir section sur les catégories d'acné, partie III).

Parmi ceux-ci, l'acétate de cyprotérone (Androcur®), est le plus connu et le plus efficace des traitements anti-androgéniques. Ayant l'AMM uniquement en cas d'hirsutisme, il peut, par son effet anti-gonadotrope, traiter les patientes présentant une acné dans le cadre d'un hirsutisme. Dans tous les cas, il faut associer à l'Androcur® un oestrogène, naturel ou de synthèse, sous forme de Diane 35® ou d'une autre association oestroprogestive.

■ Autre traitement systémique mais non hormonal : la spironolactone

Antagoniste de l'aldostérone, la spironolactone est un diurétique utilisé dans l'hypertension artérielle. Possédant également des propriétés antiandrogéniques périphériques qui s'exercent au niveau des récepteurs, il est ainsi proposé dans l'acné mais cette indication n'est pas officielle. De ce fait, le traitement ne sera pas remboursé, comme toute prescription hors AMM. Il constitue néanmoins un traitement efficace dans l'acné de la femme adulte. En France, la spironolactone n'a également pas l'AMM dans le traitement de l'hirsutisme, mais elle est, par contre, très utilisée aux Etats-Unis où l'acétate de cyprotérone n'est pas disponible. La spironolactone est un antiandrogène au même titre que l'acétate de cyprotérone.

Cependant, les traitements hormonaux ont leur limite : ils ne traitent pas la cause, ce qui explique le risque important de rechute de l'acné à l'arrêt du traitement. Mais la diminution progressive de la séborrhée chez la jeune femme peut permettre d'obtenir des guérisons durables.

Quoi qu'il en soit, le traitement de l'acné est avant tout dermatologique, spécifique de l'acné, à type de topiques locaux (peroxyde de benzoyle, rétinoïdes et antibiotiques topiques...), d'antibiothérapie générale (cyclines) ou d'isotrétinoïne orale. D'ailleurs, dans un contexte d'hyperandrogénie, ce type de traitement peut être associé, dans certains cas d'acné. L'isotrétinoïne, rétinoïde naturel dérivé de la trétinoïne (ou acide rétinoïque) est l'anti-

acnéique le plus puissant [38]. Parfois, c'est l'association de l'isotrétinoïne avec un traitement antiandrogène qui permettra seule de faire disparaître l'acné.

3. Les pathologies associées à l'hyperséborrhée

La relation entre la présence de sébum et les affections associées est mise en évidence dans le graphe ci-dessous, qui se focalise sur les premières années de vie. Le tracé indique les valeurs d'excrétion durant cette période. La phase d'inactivité des glandes sébacées, entre 6 mois et 9 ans, correspond à une quasi-absence de tableau clinique particulier : en effet l'épiderme des enfants de ces âges est vierge de tout désordre. Ainsi, la logique binaire et brutale des événements suivants : sébum présent/problèmes et sébum absent/état normal, plaide en faveur d'un rôle essentiellement négatif du sébum.

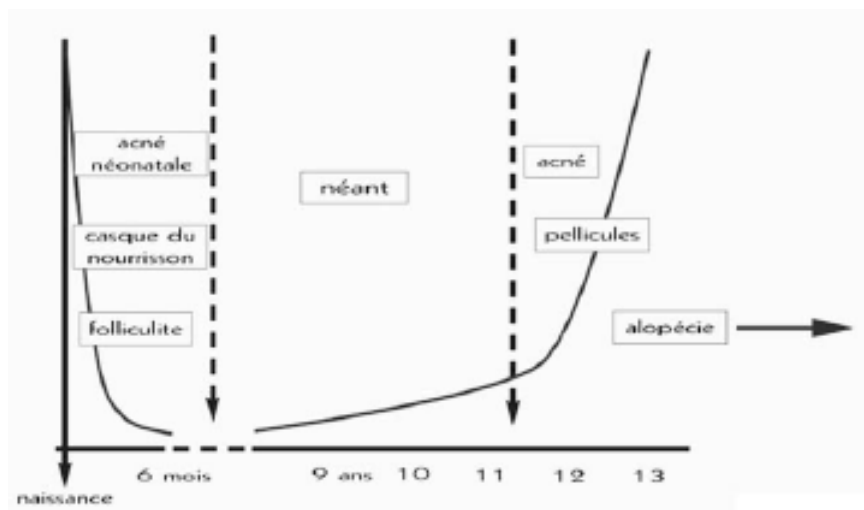


Figure 27: Illustration schématique des principaux événements liés à la présence de sébum (ou son absence) durant les 15 premières années de la vie (d'après [17])

Les problèmes de peau incriminés sont la peau grasse et un certain nombre de désagréments associés du type acné, alopécie, dermatite séborrhéique, les états pelliculaires...Parce que certaines affections dermatologiques sont conditionnées par la présence des hormones mâles, elles sont :

- soit plus spécifiques de la peau masculine : l'apparition de l'acné et de l'alopécie est plus fréquente chez l'homme dont la peau est plus souvent grasse ou mixte ;
- soit essentiellement rencontrées à partir de la puberté : c'est le cas de la peau grasse, mixte et des problèmes de type acnéique.

x la peau grasse est un type de peau dont la cause est évidemment, une hypersécrétion sébacée. Lorsque le sébum peut s'écouler librement, à la surface

de l'épiderme (séborrhée fluente), le résultat est une peau luisante qui n'a pas d'autre inconvénient que celui d'être inesthétique,

x la peau mixte est une variante : c'est une peau présentant simultanément des zones grasses localisées dans la partie médiane du visage (front, nez, menton ou zone T) et des zones latérales sèches (joues).

Ces pathologies liées à la fonction sébacée et au sébum dérivent aussi du milieu complexe que représente ce dernier. En effet pour rappel, initialement inerte et natif, le milieu devient réactif tant par les molécules libérées que la flore directement. Ainsi, le sébum constitue le « fuel » de deux grands désordres : ce sont typiquement les désordres décrits au plus jeune âge tel que l'acné, et les désordres levure dépendants comme la dermatite séborrhéique ou les pellicules.

Nous allons voir, notamment, que la sécrétion sébacée a un impact plus ou moins direct sur la survenue de ces affections, qui sont ni plus ni moins des complications de l'hyperséborrhée. Naturellement, notre exposé se concentrera sur l'acné, ceci pour deux raisons : c'est la dermatose de loin la plus fréquente et le pharmacien d'officine dispose d'un vrai rôle de conseil dans la prise en charge de cette maladie. Mais surtout, parmi les pathologies précitées, c'est l'acné qui est la plus dépendante de la séborrhée. [2] [3] [4] [8] [9] [14] [17] [30] [51]

3.1. L'acné, principale affection résultante

3.1.1. Description

3.1.1.1. Définitions [3] [8] [36] [51] [63] [64]

Touchant près de 15 millions de personnes en France, l'acné est une affection de la peau androgénodépendante caractérisée par un dysfonctionnement du follicule pileux et de la glande sébacée qui lui est accolée. Extrêmement fréquente, cette dermatose inflammatoire chronique se développe le plus souvent à la puberté, débutant généralement plus tôt chez les filles. Elle atteint environ 80 % des adolescents mais seulement 15 % d'entre eux présentent des formes sévères difficiles à classer qui doivent être traitées avec précaution. L'acné disparaît plus tardivement pour les jeunes femmes et peut persister à l'âge adulte. En outre, l'acné de l'adulte et plus particulièrement de la femme devient de plus

en plus fréquente avec des spécificités cliniques et thérapeutiques. Elle peut reprendre épisodiquement chez la femme après la ménopause.

Pour rappel, seul le follicule pileux de type sébacé est à l'origine de l'acné (voir partie I), expliquant les localisations préférentielles de l'acné : l'acné siège au niveau des régions séborrhéiques du visage, de la face antérieure du thorax et de la partie supérieure du dos. C'est une affection héréditaire qui n'ignore aucune race. A la différence de la séborrhée, l'acné est définie comme une maladie de la peau caractérisée par des comédons. Les produits revendiquant une activité antiacnéique sont donc des médicaments.

Rattachée au groupe des maladies auto-inflammatoires car liée à l'immunité innée, l'acné peut avoir des répercussions cutanées et psychologiques importantes, notamment si elle est non traitée. Selon son importance et son degré de gravité, elle nécessite des soins cosmétiques ou des traitements médicamenteux appropriés devant être assortis de conseils d'hygiène adaptés. L'apparition de cicatrices est la principale complication de l'acné mais aussi la plus affligeante, posant de difficiles problèmes thérapeutiques. L'intensité et la durée de l'acné semblent directement liées au terrain génétique. [29]

3.1.1.2. Physiopathologie de l'acné : les facteurs influant sur l'apparition de l'acné [3] [4] [14] [29] [30] [31] [33] [36] [51]

L'acné est une maladie du follicule pilo-sébacé dépendant de nombreux facteurs, dont trois principaux essentiels à l'apparition et au développement de l'acné : l'hyperséborrhée, l'hyperkératinisation de la partie profonde du canal pilo-sébacé et la prolifération de germes anaérobies. Tous les trois sont étroitement imbriqués et se succèdent de manière fluctuante dans le temps. Toutefois, l'ordre chronologique d'intervention de ces facteurs est encore peu clair. Ainsi la pathogenèse de l'acné suit une trajectoire en trois étapes, ce qui suppose la réunion de trois acteurs intervenant dans la formation de la lésion acnéique : la glande sébacée, l'épithélium du canal infundibulaire et l'agent infectieux représenté par la bactérie Gram + *Propionibacterium acnes*. Ce dernier joue également un rôle majeur dans le maintien et la pérennisation de la maladie. [40]

La figure suivante présente de façon globale et schématique ces événements physiopathologiques, intervenant dans la constitution de la lésion acnéique.

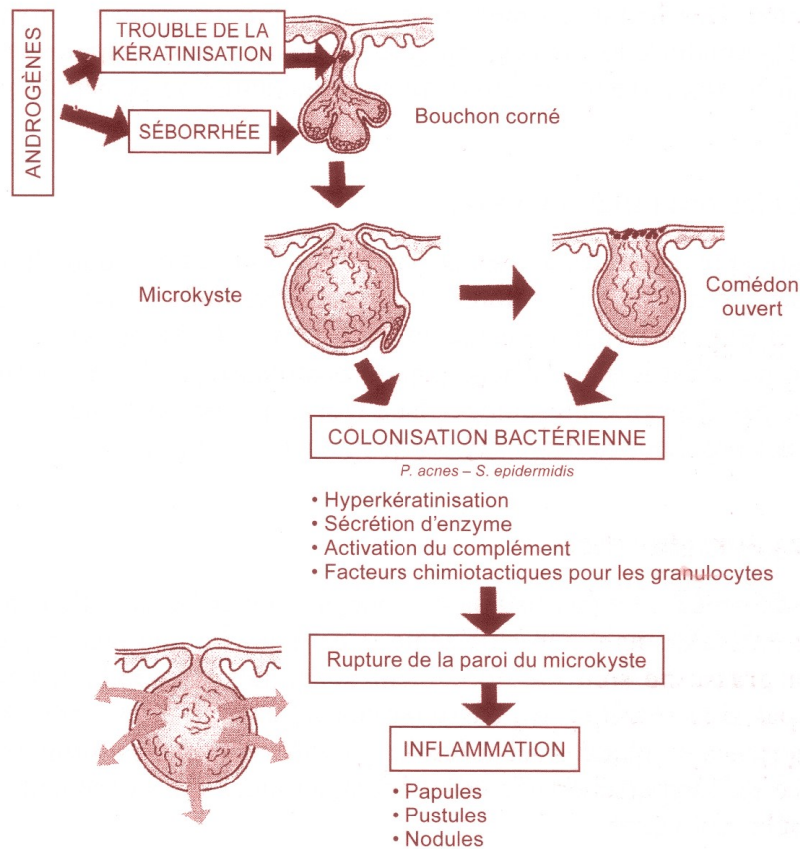


Figure 28: Les différentes étapes de l'acné (d'après [4])

1) l'hypersécrétion sébacée, élément clé

Au cours de l'acné, la sécrétion de sébum par la glande sébacée est augmentée ; elle est essentiellement induite par les androgènes. Pour certains, la surrénale semble intervenir davantage que les gonades dans la pathogénie de l'acné. Etant très souvent la première manifestation de l'acné, l'hyperséborrhée induit un aspect brillant du visage dans la région médiofaciale, sans hypersudation. Il s'y associe souvent un aspect de pores dilatés. Cet excès de sébum s'accumule dans le follicule pilo-sébacé avec alors l'apparition d'une acné dite rétentionnelle qui peut devenir inflammatoire (voir section sur les signes cliniques). S'il constitue une condition nécessaire, ce facteur sébacé n'est cependant pas suffisant pour provoquer l'acné. Ainsi :

- il n'y a pas d'acné sans excès de sébum : l'hyperséborrhée est retrouvée chez tous les patients acnéiques,

- les sujets porteurs d'une peau grasse ne sont pas forcément acnéiques ; un état hyperséborrhéique peut persister toute la vie alors que l'acné a disparu. [63]

Néanmoins, l'acné ne se développe pas si la sécrétion est basse comme c'est le cas de l'enfant ou du castrat.

Il existe une relation de proportionnalité entre la sévérité de l'acné et l'importance de la séborrhée : cette dernière est d'autant plus intense que la maladie est plus grave. Chez le sujet acnéique, les glandes sébacées sont dans la plupart des cas plus volumineuses et hypertrophiées par rapport à celles des patients non acnéiques [65]. La composition du sébum est identique chez les patients acnéiques et chez les sujets normaux à l'exception d'une teneur élevée en certains constituants lipidiques (voir ci-dessous).

2) l'hyperkératinisation infundibulaire

L'hyperkératinisation des parois du follicule pileux conduit à la formation d'un bouchon corné, sorte de masse compacte et dure faite de lamelles cornées qui entraîne l'obstruction du pore sébacé. Le sébum, qui ne peut plus s'écouler normalement à la surface de la peau, est retenu à l'intérieur du follicule. Le bouchon de kératine est à l'origine de la formation des comédons. Cet épaissement de l'infra-infundibulum à l'origine de l'obstruction du follicule est lié à des anomalies de la prolifération, de la différenciation et de l'adhésion des kératinocytes. En effet, il existe deux phénomènes conjugués dans cette portion du canal excréteur :

- une prolifération accrue de l'épithélium folliculaire responsable de l'augmentation du nombre de cellules cornées,
- une augmentation de la cohésion des cornéocytes, normalement minces et lâches : ainsi l'épithélium bordant le canal est formé de cellules cornées fermes et très adhérentes entre elles, incapables de se séparer les unes des autres, s'éliminant difficilement.

En partie sous contrôle des androgènes et sous influence directe de *P. acnes* lui-même, ce trouble de la kératinisation est également dû à l'irritation causée par les composés du sébum plus ou moins oxydé, notamment les acides gras produits par l'hydrolyse des triglycérides du sébum sous l'influence des lipases de *P. acnes*. Ce processus constitue d'une certaine façon la lésion primitive de l'acné parce qu'en absence d'hyperkératose, le

sébum même produit de façon excessive peut s'évacuer normalement, donnant alors une peau grasse à séborrhée fluente.

La peau masculine est plus épaisse, ce qui, parallèlement à une sécrétion plus importante, explique que les garçons présentent des lésions acnéiques plus sévères, plus nombreuses, et qu'ils soient plus exposés aux complications de cette acné.

Enfin, certains produits cosmétiques comédogènes, en bloquant les pores de la peau, peuvent constituer un facteur aggravant et une forme d'acné [63]. Les produits topiques incriminés sont à base d'huiles végétales, de vaseline, de paraffine, de lanoline notamment, mais sont maintenant une cause plus rare depuis la mise en place de tests de comédogénicité. [9]

3) la prolifération bactérienne

La peau et les entonnoirs folliculaires abritent de façon tout à fait physiologique et nécessaire une flore saprophyte constituée de divers micro-organismes (voir partie I). Parmi ces germes commensaux est présente la bactérie aérobie *Staphylococcus epidermidis* dont le rôle exact dans l'acné n'est pas établi. Le rôle majeur est joué par *Propionibacterium acnes*, bactérie anaérobie se développant dans le fond du follicule pilo-sébacé et gagnant la surface épidermique par le sébum. C'est principalement cet agent bactérien, très lipophile, qui prolifère en présence d'une hyperséborrhée. D'ailleurs, il est retrouvé en plus grand nombre chez les sujets acnéiques que chez les sujets normaux. Au cours de l'acné, l'accumulation anormale de cornéocytes et l'excès de sébum dans l'infundibulum ainsi que le milieu clos, anaérobie du comédon représentent un environnement idéal au développement et au métabolisme de *P. acnes*.

Mais plus que le nombre absolu de germes, c'est surtout les produits de leur métabolisme qui jouent un rôle essentiel dans l'inflammation observée dans l'acné, dans un milieu riche en protéines et en lipides favorable à la flore microbienne. En effet, *P. acnes* n'a pas de pouvoir pathogène direct comme les autres bactéries, mais c'est un acteur clé dans le déclenchement et le maintien de la réaction inflammatoire grâce à différents mécanismes directs et indirects (cellules immunitaires de l'hôte...) :

- la sécrétion d'enzymes :
 - x activité lipolytique des lipases, avec formation d'acides gras qui s'oxydent facilement, deviennent irritants d'où phénomènes inflammatoires [8],

x diverses autres enzymes participent à la fragilisation et à la rupture de la paroi folliculaire distendue dans le derme (voir ci-dessous).

- la production de molécules inflammatoires : histamine, cytokines pro-inflammatoires...,
- la libération de facteurs chimiotactiques

Diffusant à travers la paroi du follicule pileux, ces substances attirent les polynucléaires. Une fois qu'ils ont pénétré dans le comédon, ces derniers attaquent chimiquement l'épithélium folliculaire et entraînent sa destruction massive, diffusant ainsi l'inflammation au derme avoisinant : c'est ainsi que se constitue le granulome inflammatoire qui se traduit cliniquement par l'apparition de papules, pustules et nodules.

- l'activation du complément, etc.

Evidemment, *P. acnes* n'est pas la seule bactérie du canal folliculaire dotée des multiples activités précitées. La réaction inflammatoire de l'acné est donc multifactorielle et est variable d'un sujet à l'autre et d'un follicule à l'autre, peut être en lien avec une inégalité de sensibilité des follicules vis-à-vis de *P. acnes*.

Ainsi le sébum, de part sa composition, favorise au même titre que les androgènes, le développement de la lésion acnéique. Le sébum des acnéiques est plus riche en peroxydes de squalène, cires¹³ et acides gras libres, substances connues pour être comédogènes, irritantes et pro-inflammatoires. L'hypermétabolisme androgénique est comédogène en raison d'une action sur la sécrétion sébacée, évidemment, sur la kératinisation folliculaire ou d'une stimulation des lipases.

3.1.1.3. Les signes cliniques : les lésions élémentaires de l'acné [3] [4] [8] [14] [30] [33] [36] [51]

On distingue deux sortes de lésions cutanées chez l'acnéique : les lésions d'origine rétentionnelles et les lésions d'origine inflammatoires. La plupart du temps, l'acné associe ces différentes lésions créant un polymorphisme caractéristique de l'affection, expliquant

¹³ Seules les cires sont dépourvues de propriétés inflammatoires

l'appellation donnée à l'acné juvénile. Considéré comme la lésion élémentaire de l'acné, le comédon est indispensable au diagnostic d'acné.

- **Les lésions initiales**

- Les lésions rétentionnelles : le comédon

Consécutif à l'hyperséborrhée et à l'hyperkératinisation infundibulaire, le comédon prend naissance dans l'infra-infundibulum. Trois types de comédons sont observés :

- ◆ le microcomédon : c'est la lésion première de l'acné.

Apparaissant très rapidement, c'est une lésion invisible à l'oeil nu qui se développe par accumulation lente du sébum au niveau de l'infra-infundibulum suite au blocage de l'ostium folliculaire par le bouchon corné. Au stade initial du microcomédon les glandes sébacées ne sont pas altérées mais deviennent plus petites avec l'augmentation de taille du comédon. L'évolution conduit à des lésions plus grosses : comédon ouvert ou comédon fermé.

- ◆ le comédon fermé ou point blanc ou microkyste

Constitué d'un sac de matériel corné, de lipides et de bactéries, le comédon fermé, blanchâtre, est dû à l'accumulation de sébum et de kératine dans un infundibulum fermé, empêchant ainsi le contenu de s'évacuer à l'extérieur. Il en résulte une dilatation du canal pilo-sébacé. Le comédon peut subir une inflammation, évoluant donc vers la papule ou la pustule.

- ◆ le comédon ouvert ou point noir

A un moment donné, la masse cornée force le canal et il y a alors expulsion à l'extérieur du contenu du comédon. L'extrémité externe est colorée en noir car elle est chargée de graisses oxydées et de dépôts de mélanine.

- Les lésions inflammatoires

Elles sont favorisées par la prolifération bactérienne locale de *P. acnes* ou parfois par des irritations mécaniques comme la manipulation.

- ◆ la papule

Pouvant également apparaître de novo, la papule est une accumulation en profondeur du sébum avec destruction de l'épithélium folliculaire et extrusion

du contenu dans le derme. C'est une lésion inflammatoire dans laquelle il n'y a pas d'ouverture sur l'extérieur : la papule est fermée. Parfois, elle se durcit pour former un microkyste qui reste inclus sans possibilité de résorption ou d'évacuation : dans ce cas seule une petite chirurgie peut éliminer la lésion.

◆ la pustule

C'est une papule qui se liquéfie progressivement, avec à son sommet un contenu purulent. Elle peut s'ouvrir pour libérer pus, kératine et sébum. En réalité, il s'agit d'une papulo-pustule et elle laissera toujours une cicatrice.

◆ le nodule

Les nodules sont des papulo-pustules plus profondes, plus grosses que les précédentes, rouges et douloureuses, témoins d'une inflammation dermique prolongée et profonde.

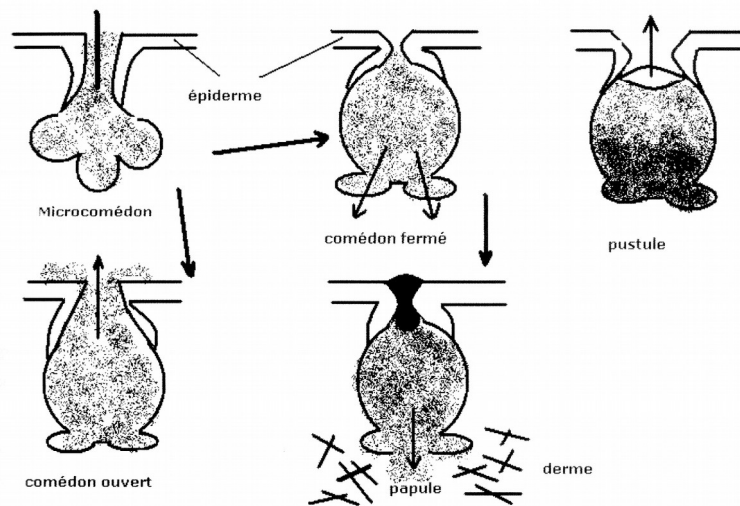


Figure 29: Evolution de microcomédon [14]

● **Les lésions secondaires : les cicatrices d'acné**

Ce sont des lésions secondaires qui représentent l'évolution finale des lésions inflammatoires de l'acné. Elles sont principalement de deux types : les cicatrices atrophiques et les cicatrices hypertrophiques.

3.1.2. L'hyperséborrhée : étude des perturbations métaboliques [3] [4] [29] [31] [40] [51] [54] [65]

Les perturbations hormonales impliquées dans l'acné varient d'un individu à l'autre. Cependant, l'augmentation de la production de sébum notée chez l'acnéique est liée à divers désordres métaboliques ; ce sont exactement les mêmes mécanismes physiopathologiques que ceux décrits dans la partie II. Le dysfonctionnement hormonal s'exerce donc aux mêmes niveaux :

- la sécrétion
- et le métabolisme intracellulaire (enzymes de transformation et récepteurs aux androgènes de la glande sébacée).

Les particularités qui s'appliquent au sujet acnéique sont les suivantes :

1) réceptivité des androgènes :

- l'activité de la 5- α -réductase de type 1 est augmentée de 2 à 20 fois,
- l'augmentation du nombre de récepteurs à la DHT est constatée aussi bien sur la peau lésée que sur la peau normale.

2) transport des androgènes : une diminution de la SHBG circulante peut être observée, augmentant la concentration d'hormone libre susceptible d'activer la glande sébacée. Les facteurs, dont certains ont déjà été cités, qui occasionnent une diminution quantitative de la protéine porteuse sont ainsi acnéigènes.

3) taux d'androgènes plasmatiques : une augmentation des androgènes circulants, souvent d'origine surrénalienne, est fréquemment accompagnée d'une élévation du taux de prolactine. Cette hypersécrétion d'androgènes est due soit à une hyperactivité surrénalienne, soit à un déficit partiel surtout en 21-hydroxylase.

L'augmentation du taux des androgènes circulants ne peut à elle seule expliquer l'acné

Les hormones androgéniques circulantes peuvent être parfois augmentées mais cela est loin d'être la règle habituelle dans l'acné : l'acné témoigne d'un problème de réception du

message hormonal. En effet, dans l'acné, ce n'est pas tant la quantité d'androgènes qui est incriminée, mais la consommation périphérique d'androgènes, c'est à dire la capacité pour la cellule sébacée de convertir la testostérone en DHT. Cette hyperréceptivité des glandes sébacées aux androgènes a été mise en évidence notamment par des données de la littérature :

- au cours de l'acné, le taux de testostérone est normal dans la majorité des cas : la production de sébum ne peut donc s'expliquer par un trouble hormonal. Néanmoins, une augmentation de la testostérone libre ou d'un de ses précurseurs a été observée au cours de certains cas d'acné.
- la production de sébum connaît une grande variabilité individuelle pour un taux donné d'androgènes.

➔ Les anomalies se situant donc dans la peau au niveau des sébocytes et/ou des kératinocytes, l'acné est considérée comme « une maladie hormonale périphérique ».

Quelques remarques concernant la sensibilité cutanée aux androgènes

■ Il existe une variation individuelle de la réceptivité aux androgènes

L'activité enzymatique semble être programmée génétiquement, aboutissant à une variation de la production de sébum d'un individu à l'autre : ceci explique l'inégalité des sujets devant l'acné. En effet, grâce à une étude, l'étroite identité du sébum de vrais jumeaux, non retrouvée chez de faux jumeaux, a été montrée. De plus, la concordance de la présence d'acné est observée chez 98 % des jumeaux, attestant également ce rôle de l'hérédité. On peut ainsi considérer le sébum comme une « signature chimique ».

■ Il existe une variation régionale de la réceptivité aux androgènes

Les différences de sensibilité des glandes sébacées vis-à-vis des androgènes, en fonction de leur localisation, sont à l'origine de différences de production locale de DHT qui expliquent que l'acné ne se développe qu'à certains endroits spécifiques du corps (voir figure 9, les localisations préférentielles de l'acné).

En effet, l'acné se localise sur le visage, le décolleté, le dos, alors que les androgènes sériques exercent une action large, sur l'ensemble des glandes sébacées de l'organisme.

L'explication se trouve encore une fois à l'intérieur des glandes sébacées, où deux enzymes nous intéressent en particulier :

- la 5- α -réductase de type 1 au rôle déterminant ; les glandes sébacées en présentent une très forte concentration,
- la 17 β HSD de type 2, au rôle plus minime : elle produit de l'androstènedione à partir de la testostérone (voir figure 20). Cette enzyme est retrouvée dans les zones du corps épargnées par l'acné.

Ainsi au niveau des glandes sébacées situées dans les régions prédisposées au développement de l'acné, on constate :

- la présence de 5- α -réductase de type 1 en quantité bien plus importante par rapport au reste du corps. Elle prédomine dans les glandes sébacées du visage et du cuir chevelu,
- l'absence de 17 β HSD de type 2, ce qui empêche la testostérone formée d'être métabolisée en androstènedione, androgène moins actif.

Le lien entre la grande productivité des glandes de ces régions séborrhéiques et le développement de l'acné, lien évoqué dans la partie I, devient plus clair.

Cette sensibilité régionale explique également la prédominance de la séborrhée du cuir chevelu au niveau des régions frontale, fronto-temporale et au sommet du crâne.

3.1.3. Le cas de la femme acnéique [4] [31] [56]

Les anomalies dans la production ou le transport d'androgènes sont évidemment plus faciles à mettre en évidence chez la femme que chez l'homme acnéique. S'il existe en moyenne une hyperproduction d'androgènes chez la femme acnéique, les femmes hyperandrogéniques n'ont pas toutes une hyperséborrhée et d'autre part, les patientes acnéiques ne sont pas toutes atteintes d'hyperandrogénie.

Les acnés sévères sont souvent associées à une augmentation des taux sériques d'androgènes. L'hyperandrogénie doit être recherchée en cas d'hirsutisme, de perturbations des règles, en cas de récurrence d'acné, notamment après des cures bien conduites

d'isotrétinoïne orale, afin de ne pas passer à côté d'un SOPMK ou d'un déficit enzymatique incomplet. Dans le cadre d'une hyperandrogénie, l'acné est volontiers inflammatoire et sévère, à topographie masculine (menton, cou, thorax).

3.1.4. Quelques catégories d'acné : acnés suivant l'âge [14] [31] [33] [35] [36] [51] [60]

L'acné n'est pas une maladie monomorphe : il existe plusieurs types d'acnés caractérisés par des aspects cliniques, des évolutions, des terrains différents, conduisant à des prises en charges thérapeutiques diverses. Acnés sévères, acnés révélatrices d'une désordre hormonal...sont ainsi des formes d'acnés. Nous allons prendre en exemple les acnés en fonction de l'âge, en particulier chez les femmes, car cela illustre au mieux les mécanismes pathologiques que nous avons décrits.

L'acné peut être considérée comme le résultat d'une dysfonction hormonale influencée par le développement et les modifications de la vie génitale chez la femme, par certaines affections endocriniennes, ainsi que par les thérapeutiques associées en particulier les traitements hormonaux contraceptifs ou substitutifs :

- les effets des androgènes, de la progestérone et des œstrogènes expliquent les liens étroits qui existent entre certaines périodes de l'activité génitale chez la femme et l'acné.

En effet, les modifications du climat hormonal à l'origine des bouleversements au niveau de la peau sont liées aux sécrétions hormonales féminines, œstrogènes et progestérone, mais également masculines (androgènes). Il existe ainsi une balance œstrogènes-androgènes qui peut subir des perturbations selon les époques de la vie sexuelle. Toute fluctuation hormonale provoquant un déséquilibre de cette balance au profit des androgènes favorise l'acné : c'est le cas d'une augmentation de la sécrétion des androgènes non compensée par celle des œstrogènes, dotés d'une action antiandrogénique.

- les progestatifs androgéniques utilisés seuls ou combinés au sein des pilules et des traitements substitutifs péri-ménopausiques peuvent soit potentialiser une acné préexistante, soit provoquer des lésions acnéiformes. [3] [30]

3.1.4.1. L'acné néonatale

Postnaissance, l'UPS apparaît mature et la crise sébacée néonatale souvent observée durant cette période est parfois accompagnée d'une poussée d'acné. Cette forme bénigne et transitoire d'acné, liée à l'activité androgène résiduelle d'origine maternelle, survient environ chez 20 % des nouveau-nés, et plus fréquemment chez le garçon. Elle peut être entretenue par l'application de corps gras. Atteignant rarement le thorax, sa présentation est souvent banale, sous forme de comédons fermés. Elle régresse spontanément, sans séquelles dans la plupart des cas, dans un délai court, deux à trois mois en moyenne, pouvant cependant être prolongé si l'hyperandrogénie transitoire du nouveau-né entraîne une production de gonadotrophines hypophysaires et d'ACTH. Mais l'acné du nourrisson après 3 mois est rare.

3.1.4.2. L'acné infantile

La présence d'une acné chez un enfant de plus de trois ans n'a en revanche pas de raison d'être physiologique et doit impérativement faire rechercher une maladie hormonale, notamment s'il existe des signes de puberté précoce (PP) comme une avance staturale, une pilosité et un développement des organes génitaux androgénodépendants. Les étiologies sont : une hyperplasie congénitale des surrénales notamment par déficit en 21-hydroxylase, une tumeur ovarienne ou surrénalienne. L'acné de l'enfant est à distinguer de l'acné néonatale : son début est plus tardif mais survient bien avant la puberté.

La puberté précoce correspond à toute apparition des caractères sexuels secondaires accompagnés d'une accélération de la croissance avant l'âge de 8 ans chez la fille, et de 9-10 ans chez le garçon. De façon générale, il s'agit soit d'une PP d'origine centrale, dépendante de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, soit d'une PP d'origine périphérique. Dans ce dernier cas, la puberté affecte autant les garçons que les filles et peut être secondaire à une pathologie endocrinienne fonctionnelle ou tumorale, ou à une administration d'androgènes.

3.1.4.3. L'acné prépubertaire

En période prépubertaire, le taux de DHEA est souvent élevé chez la jeune fille, témoin d'une adrénarchie précoce expliquant cette acné. Demeurant rare, c'est une acné précoce qui peut être le témoin d'une maladie endocrinienne responsable de l'anomalie hormonale :

un bloc enzymatique partiel, ou de façon très exceptionnelle, une tumeur de la surrénale. Ces étiologies sont à rechercher s'il existe d'autres signes d'imprégnation androgénique comme l'apparition d'une pilosité. Avant la puberté, la peau devient plus grasse au niveau de la région médio-faciale, endroit du visage où se développent en même temps comédons et microkystes (front, joues, nez). Il a été montré que le développement ultérieur d'une acné grave concernait les patientes prépubères qui présentaient un nombre élevé de comédons et un taux de SDHEA à la limite supérieure à la norme.

3.1.4.4. L'acné péri-pubertaire ou acné polymorphe juvénile

L'acné péri-pubertaire est extrêmement fréquente. Il s'agit de l'acné polymorphe juvénile, forme d'acné la plus commune et la plus fréquente, mais de nombreuses formes cliniques existent. Elle apparaît à la puberté, touchant brutalement la plupart des adolescents, à des degrés variables ; elle débute en général vers l'âge de 12-13 ans chez la fille, un ou deux ans plus tard chez le garçon. Les sujets présentent soit des lésions rétentionnelles, soit des lésions papulopustuleuses, soit des formes mixtes, sachant que le visage est d'abord atteint avec une extension possible des lésions au dos et à la poitrine. La durée de l'acné est plus longue chez l'adolescent ; l'évolution se fait par poussées pour se terminer en général vers vingt ans, mais plus rarement l'acné peut perdurer jusqu'à vingt-cinq ans et parfois plus, atteignant un maximum entre 30 et 40 ans. La peau devient plus grasse chez les adolescents et les adultes jeunes sous l'afflux des androgènes. L'acné juvénile est une forme clinique d'acné à part entière.

A la puberté, l'acné est quasiment physiologique chez la fille du fait de l'hyperandrogénie relative pratiquement constante et physiologique à cette période, surtout lors des premiers cycles. L'élévation de la DHEA et de son sulfate à la puberté a été montrée dans de nombreuses études. Témoignée par un rapport déséquilibré entre les androgènes et les anti-androgènes naturels que sont la PRO, l'E2 et l'E1, cette hyperandrogénie est induite par :

- la production d'androgènes par les surrénales (adrénarche) suivie de la production par les ovaires (pubarche),
- une carence en progestérone et en œstrogènes lors des premiers cycles

Les premiers cycles sont en effet anovulatoires avec une production de PRO et d'E2 n'augmentant que de façon progressive. D'ailleurs les patientes acnéiques ont des taux de PRO et d'E2 moins élevés que ceux des patientes non acnéiques.

Un autre facteur peut jouer un rôle sur le développement de l'acné à ce stade de la vie : le SOPMK, plus fréquent chez les patientes acnéiques que chez les non acnéiques, peut commencer à apparaître. Le caractère pathologique de la production d'androgènes est difficile à établir dans la période péripubertaire en raison de l'androgénisation physiologique à ce moment là et de l'irrégularité des cycles lors des deux premières années. Enfin, l'acné de l'adolescente peut aussi être reliée à une contraception non adaptée. [53] [66]



Figure 30: Acné polymorphe juvénile
[33]

3.1.4.5. L'acné de l'adulte

L'acné de la femme peut être une acné apparaissant de novo chez la jeune femme de plus de 25 ans, une acné se situant dans le prolongement d'une acné de l'adolescent, ou encore la reprise d'une acné ayant guéri après la puberté. Près de 20 % des femmes adultes restent concernées. C'est une acné caractérisée par des lésions prédominant à la partie inférieure du visage ; essentiellement inflammatoires, elles sont souvent en nombre modéré. Il faut

rechercher d'autres signes en faveur d'un trouble hormonal sous-jacent avec possibilité d'un SOPMK ou plus rarement d'un bloc surrénalien congénital à révélation tardive : hirsutisme, alopecie, troubles menstruels, surpoids, stérilité, hyperséborrhée du visage et/ou du cuir chevelu. L'existence de ces acnés, surtout si elles sont associées à ces autres signes d'hyperandrogénisme, peuvent donc sous-entendre une endocrinopathie et c'est un des rares cas où un bilan complémentaire se justifie. Chez les patientes, ce sont, en particulier, les androgènes surrénaliens (DHEA et SDHEA) qui sont augmentés. L'acné de la femme adulte serait causée par une hyperactivité des enzymes impliquées dans le métabolisme des hormones comme la 5- α -réductase et une hypersensibilité des récepteurs aux androgènes.



Figure 31: Acné de la femme adulte [33]

Ce type d'acné se distingue par sa présentation clinique, son caractère chronique et son évolution : il existe en effet une aggravation prémenstruelle liée au déséquilibre des hormones féminines la semaine précédant les règles [67]. Dans tous les cas, un surpoids est à rechercher car il s'agit d'un facteur acnéigène, au vu de son action sur le taux de SHBG (voir section sur les androgènes, partie I). Cette surcharge pondérale est aussi un facteur aggravant de l'acné sur le plan psychologique et social, domaines où l'acné possède un fort retentissement. Enfin, stress et cosmétiques non adaptés jouent également probablement un rôle favorisant.

L'acné de l'homme adulte est moins fréquente et revêt surtout une forme inflammatoire. Comme elle est en général localisée au niveau du dos et est souvent associée à une hyperséborrhée, l'acné est plus difficile à estimer.

3.1.4.6. L'acné péri-ménopausique

Avec la diminution physiologique de la séborrhée avec l'âge, l'acné est plus rare à cette période de la vie. Cependant, à l'image de ce qui se passe à la puberté, il existe, au moment de la ménopause, une hyperandrogénie relative liée à une disparition des anti-androgènes naturels et à la persistance des sécrétions androgéniques ovariennes et surtout surrénaliennes, pouvant induire une acné. En effet, cette activité sécrétoire de l'ovaire résulte d'une stimulation persistante des gonadotrophines. De plus, la production surrénalienne d'androgènes chute très progressivement depuis l'âge de 40 ans, mais beaucoup moins rapidement que la production ovarienne.

Enfin, il faut insister sur le rôle fréquemment aggravant des traitements substitutifs, en particulier ceux à base de progestatifs androgéniques. Efficaces, ces thérapeutiques sont utilisées pour traiter les troubles des règles et les mastodynies liées à la carence en PRO courante à cet âge. Mais il est préférable d'utiliser à la place des progestatifs dérivés de la 17-OHP, dénués d'effet androgénique.

3.1.4.7. L'acné post-ménopausique

L'acné est beaucoup plus rare après la ménopause mais au même titre que les autres signes d'hyperandrogénie, elle peut révéler une cause tumorale.

3.2. Les autres pathologies

Tout comme l'acné, elles ont pour point commun de survenir au niveau des régions séborrhéiques, avec un certain préjudice esthétique.

3.2.1. La dermatite séborrhéique [3] [4] [8] [13] [17] [64] [68]

La dermatite séborrhéique est une dermatose chronique très fréquente (prévalence de 1 à 3%). Une desquamation importante de la couche cornée, par une inflammation, une rougeur, une irritation, des démangeaisons sont les manifestations de la DS, caractérisée par des plaques érythémateuses recouvertes de squames jaunâtres plus ou moins grasses et épaisses. La DS siège au niveau des régions riches en glandes sébacées et en kératine (cuir chevelu, visage, haut du tronc) mais la localisation la plus fréquente est le visage et le cou. Cette dermatose à prédominance masculine évolue par poussées, déclenchées par divers facteurs tels :

- les facteurs de l'environnement,
- des pathologies sous-jacentes : la DS est particulièrement associée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH),
- le stress,
- la prolifération d'une levure bien particulière déjà évoquée : *Malassezia furfur*, levure permanente saprophyte des régions séborrhéiques (oreilles comprises).

Appelée *Pityrosporum ovale* en raison de sa forme en bouteille ventrue, son rôle a été suspecté car son habitat coïncide étroitement avec les sites concernés par la DS et les pellicules, régions cutanées où la densité de la flore levurique est plus forte, voire maximale.

Malgré sa dénomination, l'intervention de la séborrhée dans cette affection n'est pas clairement démontrée et est actuellement contestée, notamment :

- aucune différence qualitative ou quantitative des lipides de la surface cutanée n'a été trouvée entre des malades et des témoins,
- il existe des dermatites séborrhéiques sèches.

Le terme de dermatite séborrhéique n'est donc pas synonyme d'hypersécrétion sébacée ; le sébum ne joue probablement qu'un rôle accessoire, favorisant le développement de *Malassezia*.

Bénigne et non contagieuse, cette affection nécessite une prise en charge bien menée. Le traitement le plus approprié n'est pas l'action antisébacée, mais antifongique, l'étiologie étant liée à la présence des levures du genre *Malassezia* spp., comme dans l'état pelliculaire. Le traitement est essentiellement local, shampooings le plus souvent, à base de molécules

antifongiques tels que le kétoconazole, l'octopyrox, le zinc pyrithione, le sulfure de sélénium...

3.2.2. Les états pelliculaires [3] [14]

Le cuir chevelu est un épiderme analogue à celui du reste du corps. La desquamation, phénomène normal comme nous l'avons vu, est invisible vu la petite taille des agrégats cellulaires ; dans les états normaux, ces derniers sont éliminés sur la peau par les lavages quotidiens, par le brossage...

Encore appelés pityriasis capitis, les états pelliculaires se traduisent par une desquamation excessive et chronique du cuir chevelu correspondant à un dérèglement de la kératogénèse ; les cellules cornées s'éliminent par gros agrégats, visibles à l'œil nu. De plus, des démangeaisons sont souvent ressenties. Exceptionnels chez l'enfant avant la puberté, ils se rencontrent essentiellement à l'adolescence et chez l'adulte jeune, les deux sexes étant touchés avec la même fréquence. Les pellicules sont davantage abondantes en automne et en hiver. Deux types d'états pelliculaires existent selon que le cuir chevelu est gras ou sec.

La séborrhée du cuir chevelu, problème capillaire rencontré par bon nombre d'hommes, fait partie des facteurs susceptibles de faciliter la survenue d'un tel état. En effet, dans ce cas, les cellules cornées libérées sont agglutinées par le sébum sécrété constituant un excellent milieu de culture (kératine + lipides) propice au développement de *Malassezia furfur*, lui conférant ainsi un certain pouvoir pathogène. Sous l'action des lipases du micro-organisme, les acides gras libres sécrétés dans le sébum, sont responsables de l'hyperkératose favorable à la prolifération de la population fongique... Ces deux phénomènes s'auto-entretiennent donc et un cercle vicieux se crée par ailleurs rapidement. Il s'agit alors d'un état pelliculaire gras ou pityriasis stéatoïde : il correspond aux « pellicules » évoquées dans la plupart des cas. Jaunâtres, les squames produites sont collantes, grasses et épaisses car agglomérées dans le sébum produit en trop grande quantité, et elles sont en général accompagnées d'un érythème du cuir chevelu. Adhérent au cuir chevelu pour former un amas cireux, les squames se déposent sur les cheveux, les vêtements, donnant à l'individu un aspect peu soigné. Si elles atteignent l'ensemble du cuir chevelu, les pellicules grasses prédominent toutefois au niveau du front, de la nuque et à l'arrière des oreilles.

Ce type de pellicules peut apparaître d'emblée à la puberté ou succéder à un état pelliculaire sec ou peut être accompagné d'une DS dans des cas plus sévères. En outre, les cheveux peuvent être gras dans le cas où l'excès de sébum sur le cuir chevelu envahit la tige pileuse sur une longueur plus ou moins importante.

3.2.3. Les croûtes de lait [3] [8] [64]

Observées sur le crâne de certains nourrissons dans les semaines suivant la naissance, les croûtes de lait se présentent comme des squames, jaunâtres, grasses et très adhérentes. Liées au transfert d'hormones de la mère à l'enfant, elles sont (comme l'acné néonatale) une des manifestations de l'hypersécrétion sébacée après l'accouchement, très momentanée, la sécrétion se tarissant rapidement chez le nourrisson. Il s'agit en fait d'une forme de dermatite séborrhéique du nouveau-né, avec des zones d'hyperséborrhée colonisées par *Malassezia furfur*. Bien que bénignes, les croûtes de lait sont disgracieuses et inconfortables mais nécessitent seulement des soins de toilette pour les éliminer. Il est préférable d'utiliser un lait de toilette un peu gras dans le but d'éliminer les croûtes en douceur sans graisser davantage le cuir chevelu, le lait de toilette étant rincé au moment du bain.

3.2.4. L'alopecie androgénétique ou androgénogénétique [3] [4] [8] [14]

Si au niveau du corps la DHT déclenche la croissance des poils, elle exerce un effet opposé au niveau du follicule pileux des cheveux puisqu'elle est responsable de son involution progressive. L'alopecie vient du grec *alopex*, « renard », car cet animal perd brutalement ses poils tous les ans.

Plusieurs types d'alopecies existent. L'alopecie androgénétique, la forme la plus fréquente, est liée tout comme l'hyperséborrhée, à l'influence des androgènes chez les individus qui y sont génétiquement prédisposés. Les poils terminaux sont remplacés progressivement par des cheveux plus fins et plus courts puis par du duvet. Surtout répandue chez les Européens et les Nord-Américains, c'est une pathologie essentiellement masculine, bien qu'on en observe également chez les femmes, et ce, de façon beaucoup plus courante et plus sévère depuis plusieurs décennies. Débutant généralement entre 17 et

20 ans, les manifestations cliniques diffèrent selon le sexe. Si le comportement du follicule pilo-sébacé dépend bien de la présence des androgènes, il n'est pas dose-dépendant. En fait, seul intervient une réactivité exacerbée, génétiquement programmée, des follicules pileux de certaines zones du cuir chevelu, chez une même personne. On assiste ici au même phénomène que celui impliqué dans la sécrétion des glandes sébacées. Ainsi, l'alopecie androgénétique se manifeste principalement sur le sommet du crâne, les tempes et le front alors que les zones non prédéterminées, les parties latérales, demeurent garnies.

Chez la femme, cette alopecie ne prend jamais un aspect aussi complet que celui qu'elle revêt chez l'homme ; c'est le vertex qui est atteint comme pour une alopecie liée à une hyperandrogénie. En outre, contrairement à un homme, une femme présente ce type d'alopecie si son père et sa mère lui transmettent tous deux le gène en cause.

L'alopecie androgénétique est également dénommée alopecie séborrhéique car ces deux facteurs sont souvent liés, bien que cela ne soit pas systématique :

- il peut y avoir alopecie sans séborrhée et séborrhée sans alopecie,
- tout en n'étant pas directement due à la séborrhée du cuir chevelu, cette alopecie est aggravée par la présence constante d'un excès de sébum : en envahissant le canal folliculaire, le sébum, à la longue, atrophie le cheveu, accélérant sa chute. En effet, les régions atteintes électivement par l'alopecie correspondent aux localisations préférentielles de la séborrhée, les glandes sébacées de ces zones ayant une sensibilité particulière à la DHT (voir section sur l'hyperséborrhée, dans la sous-partie précédente).

L'alopecie androgénétique est améliorée ou parfois stoppée par un certain nombre de traitements, le plus souvent médicamenteux, nécessitant ou pas une prescription. Le minoxidil est un principe actif de référence, utilisé initialement pour traiter l'hypertension. La calvitie n'étant pas une maladie, son traitement n'est donc remboursé par la Sécurité sociale. Chez l'homme, la calvitie est une atteinte à l'esthétique du sujet et est généralement mal acceptée quel que soit l'âge d'apparition.

Conclusion

Annexe indissociable du follicule pileux avec lequel elle forme le follicule pilo-sébacé, la glande sébacée est une glande multilobée située dans le derme moyen. Elle produit et sécrète le sébum à la suite d'une intense activité cellulaire et métabolique. Liquide huileux riche en triglycérides, acides gras, squalène et cires, le sébum est une sécrétion holocrine résultant de la prolifération et de la différenciation des cellules sébacées. A l'état normal, le sébum est sécrété juste ce qu'il faut pour protéger et rendre la peau souple, lubrifier le cheveu. Malgré sa composition lipidique caractéristique et spécifique, la fonction essentielle du sébum est de constituer le film hydrolipidique de surface, rôle partagé avec les lipides épidermiques.

Si plusieurs facteurs, d'origine centrale ou périphérique, peuvent stimuler la glande sébacée, celle-ci est l'objet d'une régulation et d'une sensibilité hormonales très fines, ce qui se traduit notamment par des variations d'excrétion sébacée survenant avec l'âge et le sexe. L'hyperséborrhée, modification biologique essentiellement androgénodépendante, correspond à une production exagérée de sébum associée à une augmentation du volume des glandes sébacées. Le principal effecteur est la dihydrotestostérone, métabolite actif des androgènes, provenant de la transformation de la testostérone par une enzyme clé, la 5- α -réductase, très abondante dans la glande sébacée. Le développement de la glande sébacée et du poil, les deux structures principales de l'UPS, et plus globalement le développement de l'UPS elle-même, sont sous le contrôle direct des androgènes, et cela est très important si l'on veut comprendre les mécanismes de l'hyperséborrhée mais aussi de l'acné, de l'hirsutisme, et de certaines alopecies. D'origine testiculaire, ovarienne ou surrénalienne, les androgènes existent aussi bien chez l'homme que chez la femme. L'activité des androgènes dépend de leur production, de leur quantité, de leur transport, de la liaison à leurs récepteurs et de leur conversion au niveau des tissus périphériques.

Apparaissant le plus souvent à la puberté, la séborrhée a pour sièges de prédilection le cuir chevelu, la face et le haut du dos : ce sont les zones de peau grasse en raison d'une forte densité en glandes sébacées et d'une activité glandulaire élevée. Si la cause de la séborrhée est hormonale, son développement est influencé par divers facteurs : stress, maladies, traitements, règles, grossesse, facteurs extérieurs... D'ailleurs parmi eux, on retrouve des facteurs de risque de l'acné, notamment les médicaments contenant des progestatifs androgéniques susceptibles d'induire ou d'aggraver une acné. L'emballement de

la sécrétion sébacée, qu'il soit anormal ou pas, se produit soit sous l'effet d'une hypersensibilité génétique des glandes sébacées, soit sous l'effet d'une hypersécrétion d'androgènes. Dans le second cas, on peut parler d'hyperandrogénisme et la séborrhée, dans cette situation, fait partie d'un tableau clinique global incluant une virilisation chez la femme avec prise de poids, alopecie, hirsutisme, perturbations des règles, etc. Le caractère physiologique ou pathologique de l'hyperandrogénie, sa symptomatologie clinique ainsi que son étiologie varient avec l'âge, en particulier chez la femme, sujette à la production anormale d'androgènes. Les traitements à visée hormonale, par leur action sur le métabolisme des androgènes, peuvent être proposés dans l'hyperséborrhée, l'hirsutisme, mais aussi l'acné en cas d'échec du traitement dermatologique ou en présence d'autres signes d'hyperandrogénie. A ce propos, la contraception hormonale, utilisée notamment dans le traitement de l'acné, doit évidemment être dénuée de progestatifs à effet androgénique.

Si la séborrhée existe en tant que telle et peut évoluer isolément, elle peut également être à l'origine de complications au niveau de la peau et des phanères, parfois dépendantes des androgènes, dans lesquelles le sébum est incriminé tant au point de vue quantitatif que qualitatif. En effet, le sébum représente également un milieu très complexe potentiellement pathogène de par les espèces moléculaires présentes et la colonisation naturelle d'une flore microbienne saprophyte. Parmi les complications on retrouve logiquement l'acné, maladie de la peau androgénodépendante et la dermatite séborrhéique, deux affections extrêmement fréquentes. En réalité, affection cutanée et séborrhée sont souvent liées, d'une façon plus ou moins étroite, bien que cela ne soit pas systématique. Par exemple, acné et séborrhée sont deux problèmes étroitement liés : ce facteur sébacé est une condition nécessaire et obligatoire au développement de l'acné, c'est un facteur déclenchant. A contrario, dans l'alopecie, les états pelliculaires, voire la dermatite séborrhéique, la séborrhée constitue plutôt un facteur aggravant et fait alors partie d'un ensemble de facteurs susceptibles de faciliter la survenue de tels états. Ainsi, notre travail nous a fait comprendre qu'il faut considérer cet ensemble de dermatoses comme des complications, plutôt que des conséquences de l'excrétion de sébum, malgré leur point commun d'apparaître sur des territoires séborrhéiques.

A travers plusieurs exemples ce sujet a mis en évidence deux populations, les adolescents et les femmes, particulièrement affectés par des modifications du climat hormonal.

En conclusion, si des avancées décisives ont été réalisées concernant la compréhension du fonctionnement de la glande sébacée et du rôle du sébum, certaines

incertitudes et questions restent non résolues. En effet, si le sébum sécrété en excès est associé à des maladies dermatologiques, quel est son rôle exact dans la physiologie cutanée normale, hormis une contribution à la barrière épidermique ? Selon certaines études, la glande sébacée peut être vue comme un moyen de photoprotection, mais aussi comme une partie du système immunitaire puisque le sébum serait source de cytokines pro-inflammatoires. Gageons que le développement de méthodes d'investigation comme la mise en culture de sébocytes puisse permettre, dans les années à venir, une meilleure compréhension des divers aspects de la biologie des glandes sébacées...

Bibliographie

- [1] PRUNIERAS M. *Précis de cosmétologie dermatologique*. Paris : Masson, 1981. 214 p. ISBN : 978-2-225-68354-1.
- [2] DUBOIS J. *La peau, de la santé à la beauté : notions de dermatologie et de dermocosmétologie*. Toulouse : Editions Privat, 2007. 208 p. (« Privat-Santé »). ISBN : 978-2-7089-3723-9.
- [3] ESTRADÉ M.-N. *Guide pratique du conseil cosmétologique à l'officine*. Rueil-Malmaison : Pro-Officina, 1998. 107, 230, 219, 289 p.
- [4] MÉLISSOPOULOS A., LEVACHER C. *La peau : structure et physiologie*. 2ème édition. Paris : Lavoisier, 2012. 272 p. ISBN : 978-2-7430-1369-1.
- [5] AGACHE P. *Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées*. Cachan : Editions médicales internationales, 2000. 706 p. (Explorations fonctionnelles humaines). ISBN : 978-2-7430-0360-9.
- [6] LIGNON S. *Systèmes transdermiques et patchs cosmétiques : le point en 2003*. Thèse d'exercice en pharmacie. Nantes : Université de Nantes, 2003. 137 p.
- [7] CLAUDY A. « Les lipides cutanés : de la physiologie à la clinique ». *Pathol. Biol.* [En ligne]. Juillet 2003. Vol. 51, n°5, p. 260-263. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0369-8114\(03\)00067-1](https://doi.org/10.1016/S0369-8114(03)00067-1) >
- [8] MARTINI M.-C. *Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie*. Paris : Lavoisier, 2003. 401 p. ISBN : 978-2-7430-0591-7.
- [9] HERNANDEZ M., MERCIER-FRESNEL M.-M. *Le nouveau précis d'esthétique cosmétique : préparation aux examens d'État*. 6ème édition. Paris : Vigot, 2003. 347 p. ISBN : 978-2-7114-1625-7.
- [10] « Structure des annexes cutanées ». *Ann. Dermatol. Vénérologie* [En ligne]. novembre 2005. Vol. 132, n°11, Part 2, p. 33-46. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(05\)79532-6](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(05)79532-6) >
- [11] « Epiderme et phanères ». In : *Doss. Sci. Sagascience* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doscel/decouv/xtxt/zvie/epidNiv2_1.htm > (consulté le 21 mars 2016)
- [12] PIÉRARD G.-E., PIÉRARD-FRANCHIMONT C., HERMANNNS-LÊ T. « Sécrétions sudorale et sébacée ». *Encycl Méd Chir Dermatol.* [En ligne]. août 2014. Vol. 9, n°3, p. 1-8. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0246-0319\(14\)44280-8](https://doi.org/10.1016/S0246-0319(14)44280-8) >
- [13] BERNARD B. A., SAINT-LÉGER D. « Sécrétion sébacée ». *Encycl Méd Chir Cosmétologie Dermatol. Esthét.* 2000. p. 1-6.
- [14] MARTINI M.-C. *Cosmétologie masculine*. Paris : Lavoisier, 2009. 401 p. ISBN : 978-2-7430-1020-1.
- [15] « Fonction sébacée ». *Ann. Dermatol. Vénérologie* [En ligne]. novembre 2005. Vol. 132, n°11, Part 2, p. 57-58. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(05\)79538-7](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(05)79538-7) >

- [16] LÜLLMANN-RAUCH R. *Histologie*. Bruxelles : De Boeck, 2008. 679 p. (1er cycle des études médicales). ISBN : 978-2-8041-5692-3.
- [17] SAINT-LÉGER D. « Fonction sébacée normale et pathologique. Des recherches au milieu du gué ? ». *Pathol. Biol.* [En ligne]. Juillet 2003. Vol. 51, n°5, p. 275-278. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0369-8114\(03\)00074-9](https://doi.org/10.1016/S0369-8114(03)00074-9) >
- [18] SCHNEIDER M. R., PAUS R. « Sebocytes, multifaceted epithelial cells: Lipid production and holocrine secretion ». *Int. J. Biochem. Cell Biol.* [En ligne]. février 2010. Vol. 42, n°2, p. 181-185. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.11.017> >
- [19] DUNYACH-REMY C., SOTTO A., LAVIGNE J.-P. « Le microbiote cutané : étude de la diversité microbienne et de son rôle dans la pathogénicité ». *Rev. Francoph. Lab.* [En ligne]. Février 2015. Vol. 2015, n°469, p. 51-58. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(15\)72821-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(15)72821-2) >
- [20] CARO D. « Stratum corneum, une barrière protectrice à ménager ». *Cosmétologie*. 2000. n°28, p. 10-12.
- [21] HAFTEK M. « Données structurales et ultrastructurales sur les lipides cutanés humains ». *Pathol. Biol.* [En ligne]. Juillet 2003. Vol. 51, n°5, p. 264-266. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0369-8114\(03\)00075-0](https://doi.org/10.1016/S0369-8114(03)00075-0) >
- [22] HUMBERT P. « Conséquences fonctionnelles des perturbations des lipides cutanés ». *Pathol. Biol.* [En ligne]. Juillet 2003. Vol. 51, n°5, p. 271-274. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0369-8114\(03\)00073-7](https://doi.org/10.1016/S0369-8114(03)00073-7) >
- [23] HAZARD J., PERLEMUTER L. *Endocrinologie*. 4ème édition. Paris : Masson, 2000. 484 p. (Abrégés). ISBN : 978-2-225-85638-9.
- [24] TOUITOU Y. « Hormones Peptidiques et Hormones Stéroïdes ». In : *Pharmacol. Diplôme Etat Infirm. Prof.* [En ligne]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2007. p. 284-292. Disponible sur : < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294700545500351> > (consulté le 17 novembre 2016) ISBN : 978-2-294-70054-5.
- [25] « Hormones sexuelles stéroïdiennes ». In : *Pharmacorama* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 2016. Disponible sur : < <http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones-cytokinesantigenes-anticorps/hormones-sexuelles-steroidiennes/> > (consulté le 18 novembre 2016)
- [26] GAIGNAULT J.-C., BIDET D., GAILLARD M., PERRONNET J. *Stérols et stéroïdes*. Paris : Ellipses-Marketing, 1997. 318 p. ISBN : 978-2-7298-9710-9.
- [27] « Histologie : les tissus ». In : *FMPMC Pitié-Salpêtrière* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.3.3.4.html> > (consulté le 18 novembre 2016)
- [28] CHAILLOUS L. « Hypophyse ». In : *CHU Nantes* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.chu-nantes.fr/endocrinologie-maladies-metaboliques-et-nutrition-hypophyse-14117.kjsp> > (consulté le 18 novembre 2016)
- [29] DRÉNO B. « Physiopathologie de l'acné ». *Presse Médicale* [En ligne]. Avril 2005. Vol. 34, n°7, p. 537-539. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0755-4982\(05\)83968-5](https://doi.org/10.1016/S0755-4982(05)83968-5) >

- [30] LEHUCHER-CEYRAC D. « Séborrhée, acné ». *Encycl Méd Chir Cosmétologie Dermatol. Esthét.* 2000. p. 1-6.
- [31] AUFFRET N. « Quoi de neuf en physiopathologie dans l'acné ? ». *Ann. Dermatol. Vénérologie.* janvier 2003. Vol. 130, p. 101-106.
- [32] WÉMEAU J.-L., VIALETES B., SCHLIENGER J.-L. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien* [En ligne]. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2014. 534 p.(Pour le praticien). Disponible sur : < <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=1746465> > (consulté le 24 février 2017)|ISBN : 978-2-294-71584-6.
- [33] VEXIAU P., CHIVOT M. « Acné féminine : maladie dermatologique ou maladie endocrinienne ? ». *Gynécologie Obstétrique Fertil.* [En ligne]. janvier 2002. Vol. 30, n°1, p. 11-21. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S1297-9589\(01\)00255-7](https://doi.org/10.1016/S1297-9589(01)00255-7) >
- [34] PEIGNÉ M., VILLERS-CAPELLE A., ROBIN G., DEWAILLY D. « Hyperandrogénie féminine ». *Presse Médicale* [En ligne]. novembre 2013. Vol. 42, n°11, p. 1487-1499. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.07.016> >
- [35] ALVIN P. « Puberté normale et pathologique : aspects médicaux et psychologiques ». *Encycl Méd Chir Gynécologie.* 2006. p. 1-11.
- [36] DRÉNO B. « Acné ». *Encycl Méd Chir Dermatol.* 2009. p. 1-13.
- [37] DESPOUY G., DARSIN D., CHOMIENNE C. « Récepteurs de l'acide rétinoïque et pathologies ». *Médecine Thérapeutique Médecine Reprod.* mars 2005. Vol. 7, n°2, p. 119-125.
- [38] LE DOZE F., DEFER G. « Pharmacologie des rétinoïdes ». *Lett. Pharmacol.* Avril 2000. Vol. 14, n°4, p. 90-93.
- [39] DRÉNO B. « Les grandes avancées médicales et l'acné ». *Ann. Dermatol. Vénérologie* [En ligne]. Avril 2013. Vol. 140, Supplément 1, p. S14. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.annder.2013.01.353> >
- [40] AUFFRET N. « Avancées physiopathologiques dans l'acné ». *Ann. Dermatol. Vénérologie* [En ligne]. novembre 2010. Vol. 137, Supplément 2, p. S52-S56. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70025-9](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70025-9) >
- [41] « Molécules informationnelles ». In : *FMPMC Pitié-Salpêtrière* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/MIbioch/index.html> > (consulté le 22 juin 2017)
- [42] « Histologie : organes, systèmes et appareils ». In : *FMPMC Pitié-Salpêtrière* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/hypothalamus.html> > (consulté le 22 juin 2017)
- [43] LE BOUC Y. « Facteurs de croissance GH et IGF : physiologie de cet axe somatotrope ». In : *Fr. Olymp.* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://franceolympique.com/files/File/actions/sante/documentation/2008/8ecolloque/16.pdf> > (consulté le 22 juin 2017)
- [44] « Hormone de croissance ou somatotropine ». In : *Pharmacorama* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/hormones->

cytokinesantigenes-anticorps/hormones-antehypophysaires/hormone-croissance-somatotropine-effets/ > (consulté le 21 juin 2017)

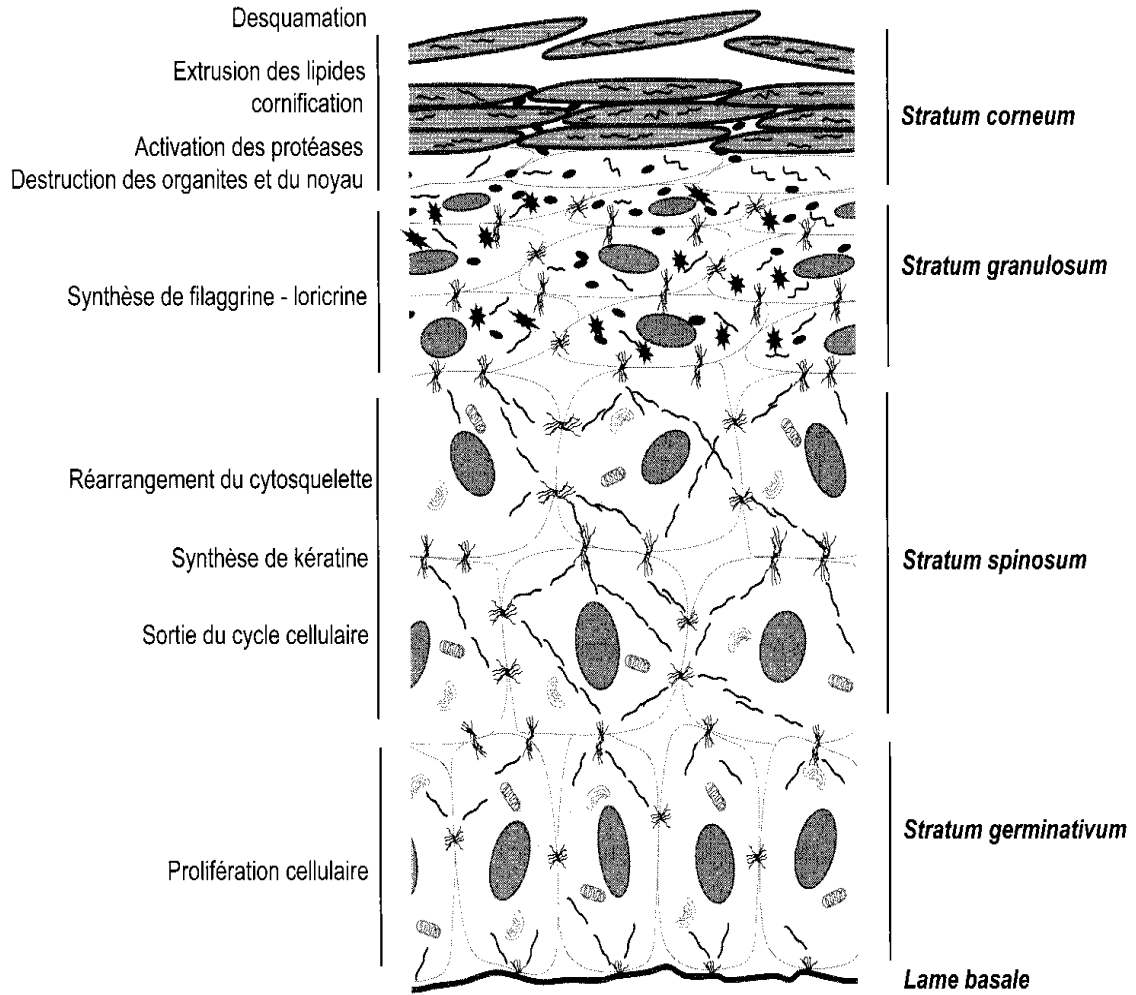
- [45] « Facteur de croissance IGF-I ». In : *CHU Rouen CISMef* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.chu-rouen.fr/page/facteur-de-croissance-igf-i> > (consulté le 22 juin 2017)
- [46] « IGF-1 ». In : *Lab. CERBA* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.lab-cerba.com/index.php/fr/espace-biologiste/guide-des-examens> > (consulté le 22 juin 2017)
- [47] HOLT R. « Hormone de croissance : une option de traitement potentielle pour le diabète ? ». *Diabetes Voice*. septembre 2003. Vol. 48, n°2, p. 22-24.
- [48] ANDRÉEVA-GATÉVA P. « Récepteurs activables par les proliférateurs des peroxysomes (PPAR) : leur implication dans le métabolisme des hydrates de carbone et des lipides ». *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. mai 2003. Vol. 61, n°3, p. 295-303.
- [49] GERVOIS P., FRUCHART J.-C. « PPAR γ : un récepteur nucléaire majeur de l'adipogenèse ». *MS Médecine Sci.* [En ligne]. janvier 2003. Vol. 19, n°1, p. 20-22. Disponible sur : < <https://doi.org/10.7202/000751ar> >
- [50] BORDET R., OUK T., GAUTIER S., LAPRAIS M., DEPLANQUE D., GELÉ P., BASTIDE M. « Les récepteurs nucléaires PPAR : une nouvelle cible en neuropharmacologie ? ». *Lett. Pharmacol.* Avril-Mai-Juin 2006. Vol. 20, n°2, p. 55-59.
- [51] « L'acné ». *Monit. Pharm. Cah. Form. Ordonnance*. 27 avril 2013. n°181, p. 1-16.
- [52] « Séborrhée ». In : *Docteurclik* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.docteurclik.com/maladie/seborrhee.aspx> > (consulté le 25 janvier 2018)
- [53] LEDRENEY-GROSJEAN L. *ABC ... du conseil dermocosmétique en pharmacie*. Rueil-Malmaison : Editions Le Moniteur des pharmacies, 2012. 234 p. ISBN : 979-10-90018-18-1.
- [54] LAZAROVICI C. « Comprendre et traiter les acnés ». In : *SanteWeb* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.santeweb.com/article-f0l4ib1gphkthashpj4k-comprendre-et-traiter-les-acnA-s.html> > (consulté le 25 janvier 2018)
- [55] DENEUX C., KUTTENN F. « Hyperandrogénie et fertilité ». *Ann. Endocrinol.* novembre 1998. Vol. 59, n°4, p. 311-318.
- [56] LETOMBE B. E., JONARD S. E., ROBIN G. E. *Endocrinologie en gynécologie et obstétrique*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2012. 284 p. (Collection Pratique en gynécologie-obstétrique). ISBN : 978-2-294-70154-2.
- [57] DEWAILLY D., DEROUBAIX D., DECANter C., CORTET-RUDELLI C. « Hyperandrogénie et syndrome de virilisation chez la femme ». *Encycl Méd Chir Gynécologie* [En ligne]. 1999. Disponible sur : < <http://www.em-premium.com.ezproxy.unilim.fr/article/1863/resultatrecherche/114> > (consulté le 15 septembre 2016)
- [58] TOURAINE P. « Diagnostic d'un hirsutisme ». *Médecine Thérapeutique Endocrinol.* octobre 1999. Vol. 1, n°2, p. 207-214.

- [59] CURTAY J.-P. « Acné : ce qu'il faut faire pour s'en débarrasser ! » *Doss. Santé Nutr.* janvier 2016. n°52, p. 1-16.
- [60] « Les antiacnéiques ». *Monit. Pharm. Cah. Form. Iatrogénie.* 28 mai 2016. n°258, p. 1-16.
- [61] FAURE S. « Médicaments de l'acné ». *Actual. Pharm.* [En ligne]. septembre 2014. Vol. 53, n°538, p. 57-61. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2014.06.012> >
- [62] « Les traitements de l'acné par voie orale ». In : *EurekaSanté Par VIDAL* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/peau-cheveux-ongles/acne.html> > (consulté le 25 janvier 2018)
- [63] CLERE N. « L'acné et ses traitements ». *Actual. Pharm.* [En ligne]. 1 septembre 2008. Vol. 47, n°477, p. 31-33. Disponible sur : < [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(08\)70133-2](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(08)70133-2) >
- [64] MOREDDU F. *Le conseil associé. Tome 2, A une demande spontanée.* 3ème édition. Rueil-Malmaison : Le Moniteur des pharmacies, 2011. 173 p.(Pro-officina). ISBN : 979-10-90018-02-0.
- [65] LABBÉ C. *Acné et qualité de vie.* Thèse d'exercice en pharmacie. Nantes : Université de Nantes, 2006. 163 p.
- [66] CATTEAU-JONARD S., PROUST-RICHARD C., ROBIN G., DEWAILLY D. « Hyperandrogénie chez l'adolescente ». *Encycl Méd Chir Gynécologie.* 2013. Vol. 9, n°1, p. 1-8.
- [67] CASAMAYOU A. « Acné : comment y échapper (même adolescent !) ». *Altern. Bien Être.* juin 2016. n°117, p. 10-14.
- [68] « Item 232 – Dermatoses faciales : dermatite séborrhéique ». *Ann. Dermatol. Vénérologie* [En ligne]. octobre 2012. Vol. 139, n°11, p. A201-A203. Disponible sur : < <https://doi.org/10.1016/j.annder.2012.06.022> >

Table des annexes

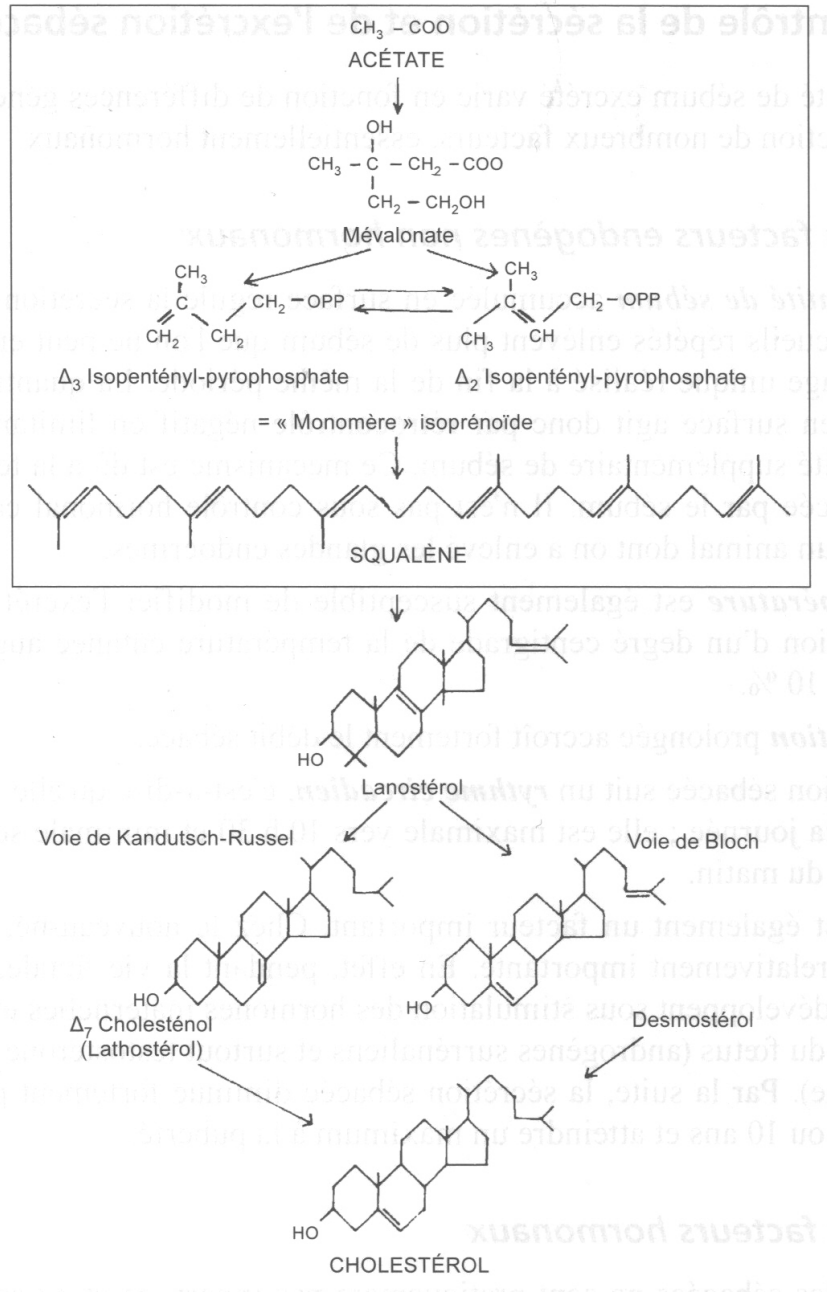
Annexe A. changements morphologiques au cours de la kératinisation (épidermique)	141
Annexe B. voies de biosynthèse du squalène et du cholestérol.....	142
Annexe C. niveau courant des lipides de la surface cutanée en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (population scandinave).....	143
Annexe D. organisation lamellaire des lipides intercellulaires du stratum corneum.	144
Annexe E. squelette de base des stéroïdes.....	145
Annexe F. schéma détaillé de la biosynthèse des androgènes.....	146
Annexe G. score d'hirsutisme de Ferriman et Gallwey.....	147
Annexe H. arbre d'orientation étiologique devant une hyperandrogénie.....	148

Annexe A : changements morphologiques au cours de la kératinisation [4]



● Corps lamellaire (kératinosome)	▽ Hémidésmosome	⊞ Mitochondrie
★ Granule de kératohyaline	✕ Desmosome	⊞ Appareil de Golgi
~ Tonofilament (cytokératine)		

Annexe B : voies de biosynthèse du squalène et du cholestérol [4]

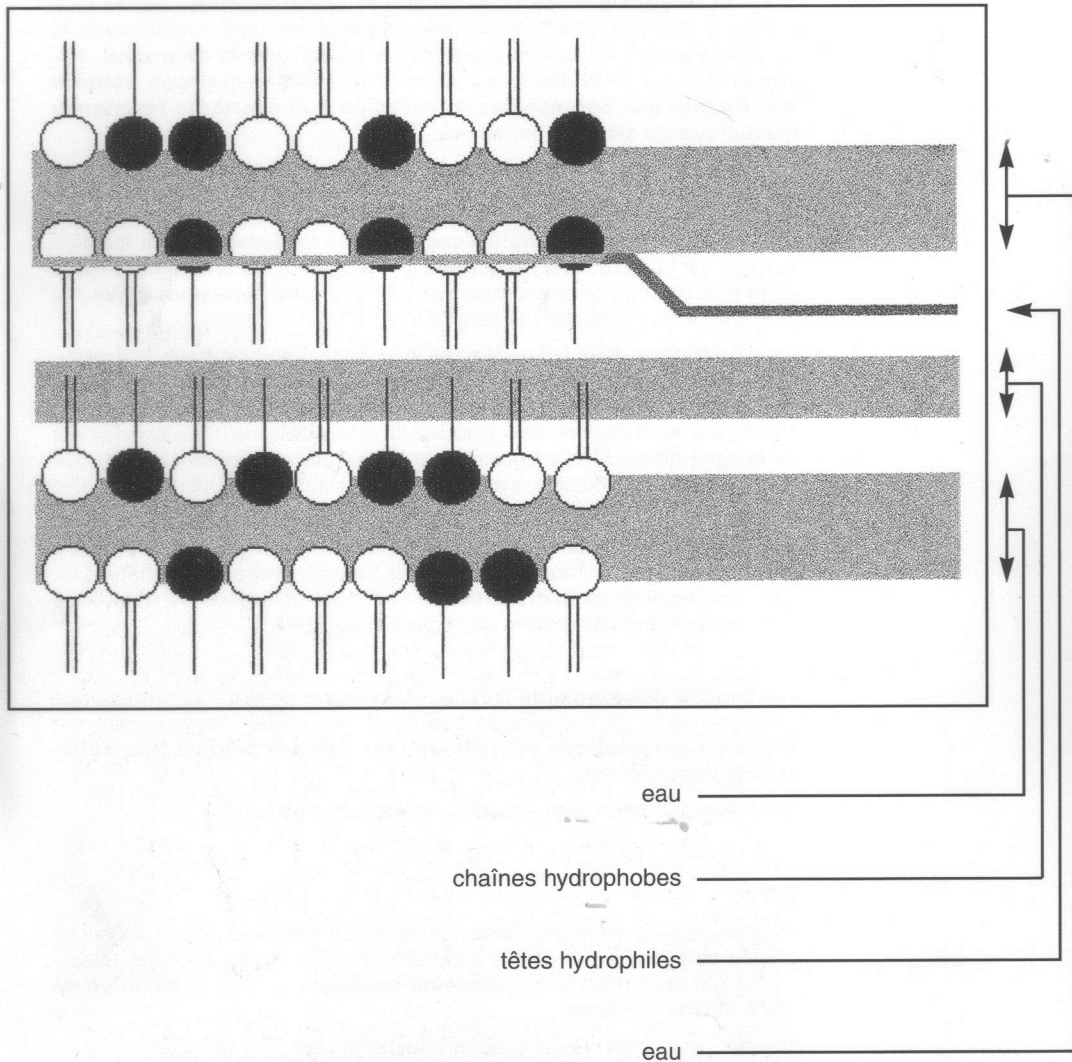


A partir du lanostérol, le cholestérol est accessible, selon le tissu considéré, par deux voies de transformation passant par des intermédiaires principaux de synthèse différents (lathostérol et desmostérol). La voie de Kandutsch-Russel est utilisée par la glande sébacée alors que la voie de Bloch prédomine dans l'épiderme.

**Annexe C : niveau courant des lipides de la surface cutanée en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
(population scandinave) [5]**

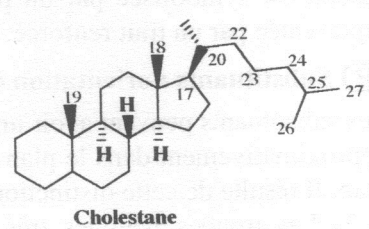
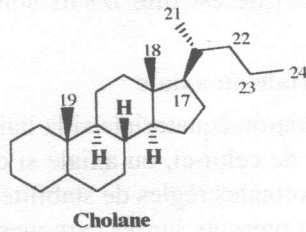
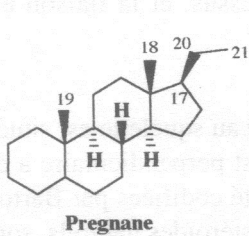
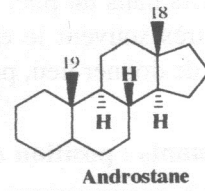
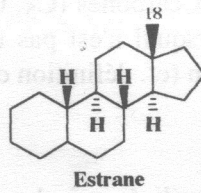
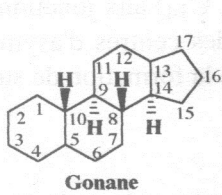
Front		155		
Poitrine haut	Centre	130	Côté	80
id milieu	Centre	130	Côté	70
id bas	Centre	130	Côté	35
Abdomen sus-ombilical	Centre	85	Côté	25
Abdomen sous-ombilical	Centre	40	Côté	30
Abdomen sus-pubien	Centre	60	Côté	15
Haut du dos	Centre	70	Côté	60
Milieu du dos	Centre	75	Côté	75
Bas du dos	Centre	60	Côté	35
Région lombaire	Centre	25	Côté	15
Bras	ant	40	post	40
Coude	ant	25	post	10
Avant-bras	ant	10	post	5
Aine		15		
Fesse		10		
Cuisse	ant	10	post	5
Jambe	ant	5	post	5
Paumes et plantes		0		

Annexe D : organisation lamellaire des lipides intercellulaires du stratum corneum [3]

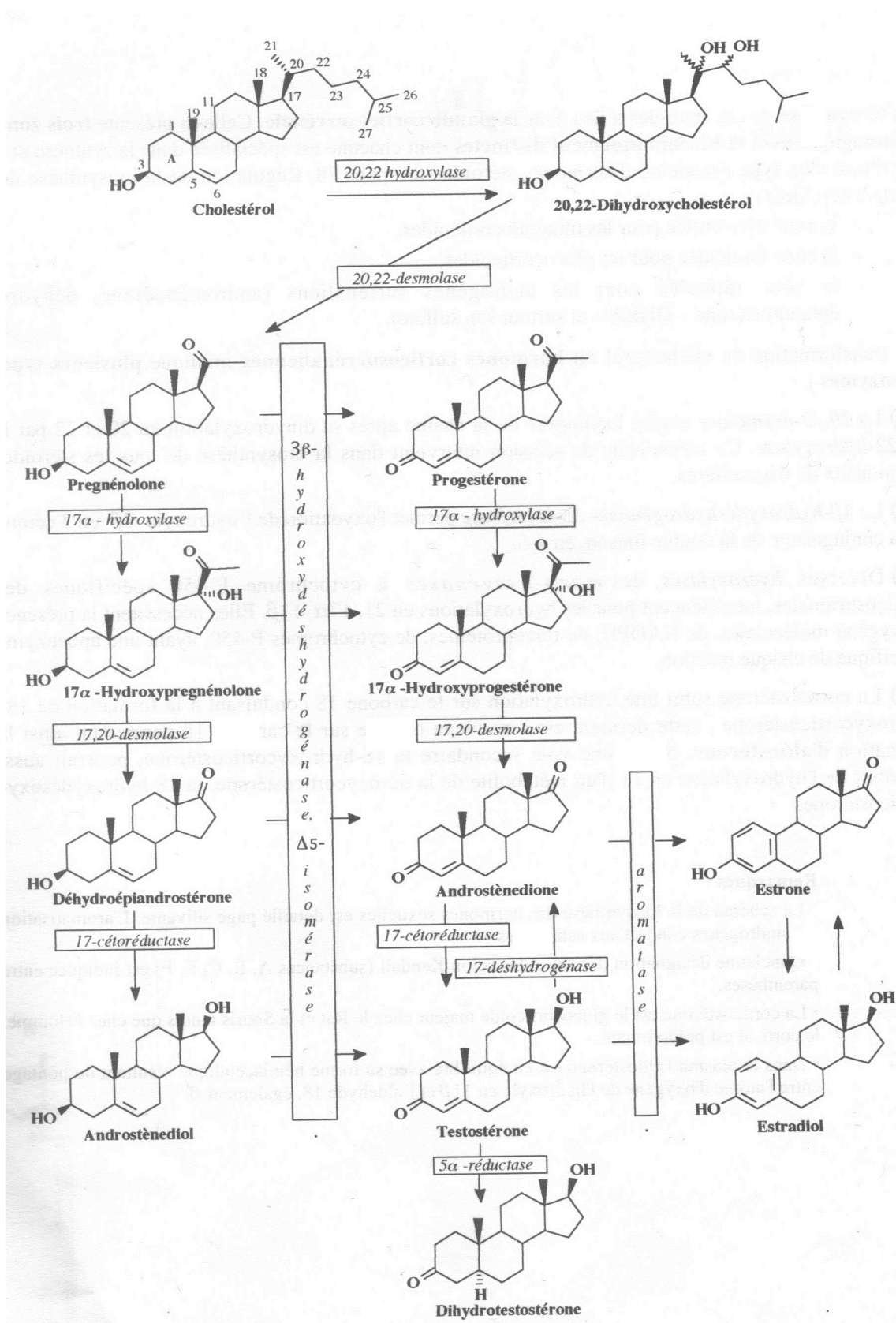


Annexe E : squelette de base des stéroïdes [26]

Principales structures de base



Annexe F : schéma détaillé de la biosynthèse des androgènes [26]



Annexe G : score d'hirsutisme de Ferriman et Gallwey [34]

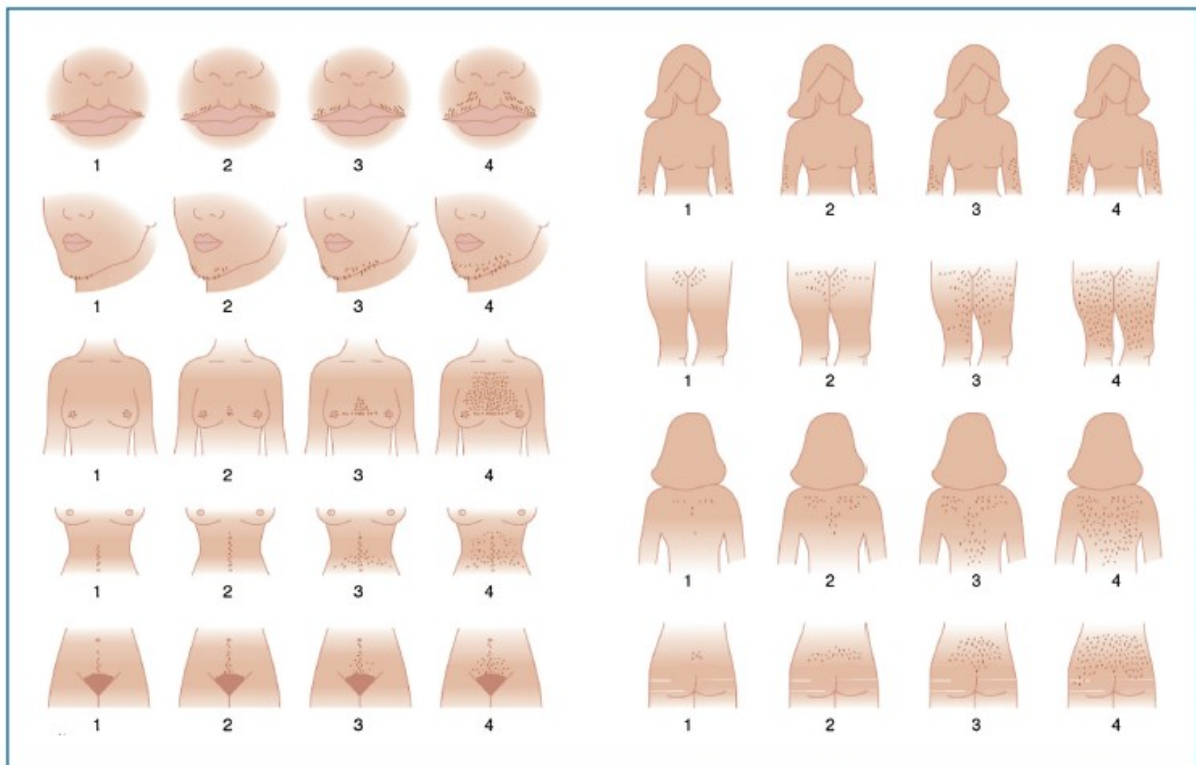


FIGURE 1
Score de Ferriman et Gallwey modifié

Annexe H : arbre d'orientation étiologique devant une hyperandrogénie [34]

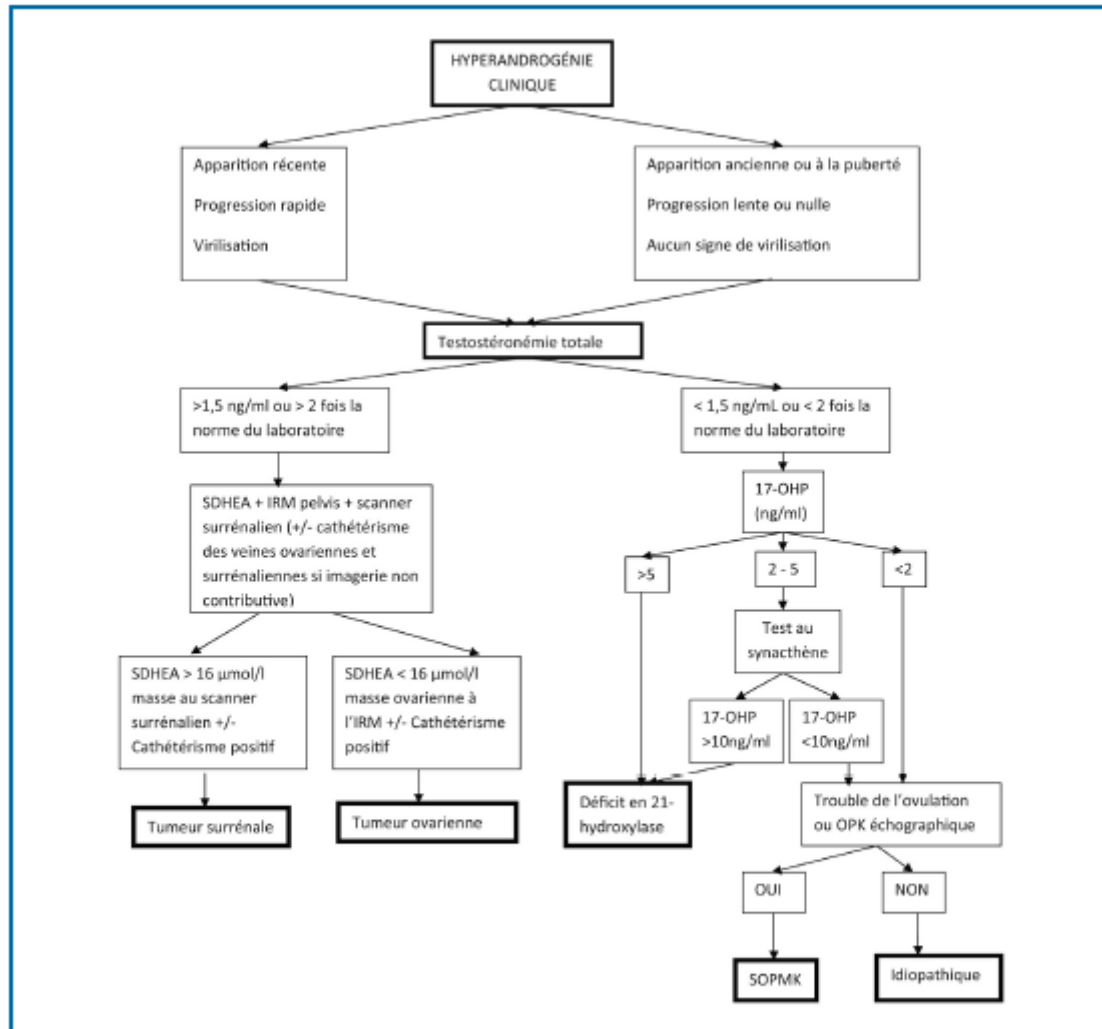


FIGURE 3

Orientation étiologique devant une hyperandrogénie

IRM : imagerie par résonance magnétique ; OPK : ovaires polykystiques ; SDHEA : sulfate de déhydroépiandrostérone ; SOPMK : syndrome des ovaires polymicrokystiques ; 17-OHP : 17-hydroxy-progesterone.

Table des figures

Figure 1: Coupe de la peau.....	17
Figure 2: Représentation schématique des couches de l'épiderme.....	19
Figure 3: Les populations minoritaires de l'épiderme.....	23
Figure 4: Le derme.....	26
Figure 5: Follicule pilo-sébacé entouré d'une glande sudorale eccrine et d'une glande sudorale apocrine.....	28
Figure 6: Structure schématique du follicule pilo-sébacé.....	30
Figure 7: Les trois types de follicules pilo-sébacés.....	35
Figure 8: Répartition des différents types de follicules pilo-sébacés chez l'homme.....	36
Figure 9: Zones à glandes sébacées très actives.....	37
Figure 10: Structure de la glande sébacée.....	39
Figure 11: La sécrétion holocrine.....	40
Figure 12: Interrelations entre la flore résidente et certains composants du sébum humain.	44
Figure 13: Evolution du niveau courant sébacé en fonction de l'âge (trait gras) et de situations particulières.....	46
Figure 14: Flore cutanée résidente de l'entonnoir des follicules sébacés.....	49
Figure 15: Modèle « briques et ciment » de la couche cornée : positionnement du sébum parmi les éléments de la barrière épidermique.....	56
Figure 16: Organisation fonctionnelle de la surrénale.....	66
Figure 17: Représentation schématique du système hypothalamo-hypophysaire.....	69
Figure 18: Structure de base des androgènes.....	71
Figure 19: Exemples d'androgènes.....	71
Figure 20: Synthèse des androgènes.....	73
Figure 21: Synthèse hormonale au sein du testicule.....	77
Figure 22: Synthèse hormonale au sein du follicule ovarien.....	77
Figure 23: Interconversion et mode d'action des androgènes gonadiques et surrénaliens au niveau de la cellule sébacée.....	81
Figure 24: Différents récepteurs activant la production de sébum de la glande sébacée.....	86
Figure 25: Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens.....	102
Figure 26: Le déficit surrénalien en 21-hydroxylase.....	106
Figure 27: Illustration schématique des principaux événements liés à la présence de sébum (ou son absence) durant les 15 premières années de la vie.....	110
Figure 28: Les différentes étapes de l'acné.....	113
Figure 29: Evolution de microcomédon.....	118
Figure 30: Acné polymorphe juvénile.....	125
Figure 31: Acné de la femme adulte.....	126

Table des tableaux

Tableau 1: Densités des orifices pilo-sébacés par cm ²	36
Tableau 2: Composition du NMF.....	62

Serment de Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

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

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

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

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

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

Résumé :

Présent à la surface de la peau de tous les mammifères, le sébum est un mélange lipidique très complexe produit et sécrété par la glande sébacée, annexe systématique et prééminente du follicule pileux. La synthèse du sébum est sensible à divers facteurs, essentiellement hormonaux, les chefs de file étant les hormones sexuelles mâles ou androgènes, et en particulier, la dihydrotestostérone.

La sécrétion du sébum peut connaître des perturbations, comme la séborrhée, définie comme étant une hypersécrétion sébacée, conséquence d'une hyperactivité des glandes sébacées. La séborrhée se localise sur les zones riches en glandes sébacées du cuir chevelu, du visage, et du haut du dos.

Si des dérèglements de la sécrétion et de l'excrétion du sébum sont parfois le résultat de dérèglements plus profonds, physiologiques ou pas, et d'ordre hormonal, ils peuvent favoriser un certain nombre de manifestations cliniques telles que la peau grasse, l'acné, la dermatite séborrhéique, la chute de cheveux, les états pelliculaires, certains de ces désagréments ayant un caractère androgénodépendant. Les pathologies liées à la fonction sébacée résultent également des multiples interrelations lipides/flore/environnement.

Ces désordres sont banals et sans gravité le plus souvent, mais leurs fréquences, les préjudices esthétiques, moraux ou sociaux parfois engendrés justifient de comprendre les facteurs physiopathologiques qui participent au développement de la séborrhée afin de mieux accompagner les patients.

Dans ce travail l'acné, dermatose la plus fréquente, et les populations adolescente et féminine, sensibles à de nombreux bouleversements hormonaux et particulièrement touchés par cette affection, font l'objet d'un intérêt particulier.

Mots clés : séborrhée, sébum, glande sébacée, follicule pilo-sébacé, physiologie, androgènes, acné, peau grasse, puberté

Hyperseborrhea : physiology, factors involved, mechanisms and consequences

Abstract :

Found on the skin surface of all mammals, sebum is a very complex lipid mixture produced and secreted by the sebaceous gland which is the systematic and preeminent appendage of the hair follicle. Sebum synthesis is sensitive to various, mostly hormonal factors, at the forefront of which are the male sexual hormones or androgens, particularly dihydrotestosterone.

Sebum secretion may be disturbed, as is the case with seborrhea, defined as a hypersecretion of sebum resulting from sebaceous gland hyperactivity. Seborrhea is observed in skin areas with a high density of sebaceous glands, such as the scalp, face and the upper back.

While dysregulations of sebum secretion and excretion are sometimes caused by profound hormonal dysregulations, whether physiological or not, they can induce several clinical signs such as oily skin, acne, seborrhoeic dermatitis, hair loss, dandruff, some of those discomforts being under androgenic control. Conditions related to sebaceous function are also the result of multiple interrelations between lipids, flora and the environment.

Although those disorders are ordinary and mostly minor, they may be frequent and at time induce aesthetic, moral and social consequences. This finding calls for a better understanding of the pathophysiological factors involved in seborrhea development so as to better guide patients.

Particular attention is paid to acne which is the most common dermatosis, and to adolescent and female populations who are particularly affected by hormonal changes and by acne.

Keywords : seborrhea, sebum, sebaceous gland, pilo-sebaceous follicle, physiology, androgens, acne, oily skin, puberty