

L'IATROGÉNIE PSORIASIQUE

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

RESUME : Le psoriasis est une maladie génétique commune qui peut être induite ou exacerbée par certaines prises médicamenteuses. Les β -bloquants, le lithium, certains antimalariques, des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens et des tétracyclines sont reconnus pour l'influence qu'ils exercent sur le décours clinique du psoriasis. D'autres médicaments sont probablement ou occasionnellement impliqués dans ce processus.

MOTS-CLÉS : *Psoriasis - Réaction médicamenteuse - Iatrogénie - β -bloquant - Lithium - Antimalarique - AINS*

DRUG-RELATED PSORIASIS

SUMMARY : Psoriasis is a common genetic disorder that may be initiated (drug-induced psoriasis) or exacerbated (drug-triggered psoriasis) by some drug intakes. β -blockers, lithium, some antimalarial drugs, non steroidal anti-inflammatory agents and tetracyclines are recognized to influence the clinical course of psoriasis. Other drugs are likely or possibly involved in this process.

KEYWORDS : *Psoriasis - Drug reaction . β -blocker - Lithium - Antimalarial drug - NSAID drug*

Le psoriasis est une affection au déterminisme génétique qui est caractérisée par une atteinte cutanée parfois associée à des arthropathies et à d'autres comorbidités (1). Cette pathologie est fréquente, touchant 1 à 3% de la population. Son diagnostic repose généralement sur l'aspect clinique des lésions incluant les plaques typiques et autres signes sémiologiques (papules, pustules).

La survenue des lésions de psoriasis est favorisée par certains facteurs cliniques :

- un facteur héréditaire est retrouvé dans un tiers des cas environ;
- certaines poussées sont déclenchées ou aggravées par le stress;
- chez l'enfant, une angine streptococcique précède fréquemment la poussée initiale;
- l'infection par le VIH influence négativement l'évolution du psoriasis;
- certains médicaments sont reconnus être des inducteurs ou des exacerbateurs des poussées.

IATROGÉNIE PSORIASIQUE

La prise de certains médicaments affecte le décours du psoriasis par des voies diverses (2-4). Il peut s'agir d'une exacerbation de lésions psoriasiques préexistantes. Par ailleurs, des lésions de psoriasis peuvent être induites en peau appa-

remment saine chez un patient porteur d'un psoriasis à d'autres endroits du corps. Enfin, le psoriasis peut se déclencher *de novo* chez un patient ayant ou non des antécédents familiaux de psoriasis (3).

Deux catégories principales d'iatrogénie psoriasique sont distinguées selon que les médicaments sont inducteurs («drug-induced psoriasis») ou exacerbateurs («drug-triggered psoriasis»). Dans la première catégorie, l'arrêt de la prise médicamenteuse stoppe la progression de la maladie. Dans la seconde catégorie, la maladie continue sa progression malgré l'arrêt du médicament (5).

L'impact d'un médicament induisant ou aggravant un psoriasis doit être évalué en documentant 6 aspects majeurs :

- évaluation fouillée de l'imputabilité de chaque médicament administré;
- début et durée d'administration du médicament et son dosage;
- absence d'autres facteurs influençant le psoriasis;
- relation temporelle entre la prise du médicament et le début des manifestations cutanées;
- effet du retrait du médicament sur le psoriasis;
- présentation dermatopathologique.

Tant le niveau d'imputabilité du ou des médicaments que le diagnostic précis doivent être établis (Tableau I). L'arrêt immédiat de la prise médicamenteuse suspecte est recommandé, voire impératif. Parfois cependant, la situation clinique initiale qui avait requis le traitement suspect est tel que le problème posé par la toxidermie est négligé car considéré comme accessoire. Un test

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

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

(3) Chargé de Cours honoraire, Université de Liège, Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Hôpital Saint-Jacques, Besançon, France.

TABLEAU I. MÉDICAMENTS ET PSORIASIS

Relation	Médicaments
Certaine	β -bloquants, lithium, antimalariques de synthèse, AINS.
Possible	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, interférons, terbinafine, tétracyclines.
Occasionnelle	Antagonistes du TNF- α , clonidine, digoxine, amiodarone, quinidine, dihydropyridine, antagonistes du calcium, carbamazépine, acide valproïque, fluoxétine, acétazolamide, sulfonamides, pénicilline, amoxicilline, ampicilline, morphine, procaïne, cimétidine, ranitidine, or, mercure, oxandrolone, progestérone, iodure de potassium, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

de provocation en réintroduisant le médicament n'est pas éthiquement acceptable.

Tout comme dans d'autres iatrogénies, l'imputabilité d'un médicament est évaluée d'une manière structurée (6-8). Elle envisage distinctement (a) l'imputabilité intrinsèque qui envisage exclusivement la possibilité de relation de cause à effet de chaque médicament en regard des critères cliniques et/ou paracliniques et (b) l'imputabilité extrinsèque, uniquement basée sur l'information bibliographique.

L'imputabilité intrinsèque repose sur des critères chronologiques et sémiologiques (6, 7). L'appréciation des données ressortant de l'analyse du cas est faite à la lumière des connaissances générales sur la pathologie induite et éventuellement sur l'événement en tant qu'effet médicamenteux. Par convention, l'imputabilité intrinsèque doit être établie pour chaque médicament pris par le patient, sans tenir compte du degré d'imputabilité des médicaments associés. Le score d'imputabilité intrinsèque est évalué sur cinq niveaux, allant de 10 à 14.

L'appréciation de l'imputabilité extrinsèque est orientée par des données bibliographiques sur l'effet iatrogène soupçonné. Une cotation en quatre niveaux est établie, allant de B0 à B3. Cette échelle repose sur l'analyse systématique des données des centres de pharmacovigilance. Un niveau B0 est attribué lorsqu'une revue bibliographique exhaustive est restée négative.

La période de latence s'étendant entre l'initiation du traitement causal et le début des modifications de la dermatose est très variable (9). Par convention, elle peut être courte (moins de 4 semaines), intermédiaire (entre 4 et 12 semaines) ou longue (plus de 12 semaines).

L'aspect histopathologique d'un psoriasis induit ou exacerbé est identique à celui du psoriasis idiopathique. Les dermatites psoriasiformes s'en écartent par l'absence de certains critères pathognomoniques du psoriasis.

β -BLOQUANTS

Les β -bloquants exercent ou non une cardio-sélectivité. Ce sont les médicaments le plus souvent impliqués dans l'induction d'un psoriasis ou son aggravation (10). Parmi eux, le métoprolol (11) et l'aténolol (12) ont été tenus pour responsables de l'induction ou de l'aggravation du psoriasis. Une éruption psoriasiforme est la présentation la plus fréquente (13). La distinction avec un psoriasis est parfois difficile et repose principalement sur l'examen histopathologique et l'évolution de la dermatose. L'apparition d'un psoriasis pustuleux sur les paumes et les plantes (2), voire sur le corps entier (14, 15) est possible.

L'application topique de timolol pour le traitement du glaucome a été rapportée induire un psoriasis ou favoriser le passage d'un psoriasis en plaques en une forme érythrodermique (16).

Le mécanisme d'action liant le psoriasis à la prise de β -bloquants reste hypothétique. Le blocage des récepteurs β -adrénergiques pourrait diminuer l'AMP cyclique intra-épidermique, ce qui diminuerait la concentration intracellulaire en calcium et augmenterait le renouvellement des kératinocytes (4, 17). La période de latence s'étend de quelques jours à 12 mois. Elle est la plus courte pour l'initiation d'un psoriasis pustuleux et l'exacerbation de lésions préexistantes.

LITHIUM

Le psoriasis et la dermite psoriasiforme sont les effets indésirables les plus fréquents suivant un surdosage en sels de lithium (4). Ce composé présent dans la lithosphère et certaines sources d'eau minérale pourrait exercer le même effet en dehors de toute prise médicamenteuse. La période de latence est souvent longue, atteignant 20 semaines en moyenne, mais elle peut être considérablement plus courte en cas d'induction d'un psoriasis pustuleux palmo-plantaire (4).

Le lithium peut initier de nouvelles lésions de psoriasis, exacerber un psoriasis préexistant ou provoquer des lésions unguéales, un psoriasis pustuleux ou érythrodermique (4). L'aspect histopathologique de ces lésions induites est similaire à celui du psoriasis idiopathique. En revanche, la dermite psoriasiforme a un aspect moins spécifique (18). Le mode d'action du

lithium dans la pathogénie du psoriasis reste hypothétique (4, 19). Le retrait du médicament entraîne la rémission complète de la dermatose ou le retour vers le statut initial en 6 mois environ. La réadministration du lithium est typiquement suivie d'une récurrence du psoriasis. Comme ces réactions au lithium ne sont pas fréquentes, ce traitement ne doit pas être considéré comme une contre-indication chez les patients psoriasiques. Une surveillance clinique minutieuse doit néanmoins être exercée pendant les mois qui suivent son instauration.

ANTIMALARIQUES DE SYNTHÈSE

Les antimalariques de synthèse sont responsables d'exacerbations du psoriasis, alors qu'ils ne favoriseraient pas son apparition *de novo* (4). Près de 20 à 30% des patients psoriasiques voient s'aggraver leur psoriasis par ce traitement (20). Des formes érythrodermiques ou pustuleuses peuvent apparaître (20, 21). Comme les antimalariques sont utilisés dans le traitement de certaines dermatoses induites par la lumière incluant le lupus érythémateux, un psoriasis peut être induit à cette occasion chez ces patients.

La structure moléculaire des antimalariques ressemble à celle de la dansylputrescine qui est un inhibiteur puissant de transglutaminases impliquées dans la prolifération des kératinocytes. Ceci pourrait représenter la clé de la pathogénie (22).

Le temps de latence, de l'ordre de 3 semaines en général, place ces médicaments dans la classe intermédiaire pour ce critère, mais des périodes plus longues allant jusqu'à 40 semaines ont été documentées.

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourraient exacerber un psoriasis ou induire un psoriasis vulgaire, voire une forme pustuleuse généralisée (23-26). La phénylbutazone et l'indométacine ont été impliquées. Les AINS influencent le métabolisme de l'acide arachidonique par inhibition enzymatique. Les prostaglandines et les leucotriènes ainsi formés sont susceptibles d'aggraver le psoriasis.

En général, la période de latence est courte, car elle ne porte que sur une ou deux semaines en moyenne.

AUTRES MÉDICAMENTS INDUCTEURS OU AGGRAVATEURS DU PSORIASIS

Divers médicaments ont été rapportés être responsables d'un psoriasis avec une fréquence relativement faible (Tableau I). Parmi eux, il convient de retenir l'interféron α (27, 28) et des inhibiteurs du TNF- α (1, 29-32). Les tétracyclines, en particulier la doxycycline ont été tenus pour responsables d'exacerbations du psoriasis (33). Les tétracyclines pourraient provoquer un psoriasis par la réduction de l'AMP cyclique dans les kératinocytes. Aucune information relative à la période de latence n'est disponible.

CONCLUSION

De nombreux médicaments peuvent induire et/ou exacerber un psoriasis. La relation n'est fermement établie que pour un petit nombre d'agents pharmacologiques. Pour tous les autres, les cas rapportés sont rares et des études cliniques contrôlées additionnelles sont attendues. Face à la possibilité d'un psoriasis iatrogène, il convient d'évaluer l'imputabilité de chaque médicament administré et d'arrêter, si possible, l'administration de l'agent présumé causal.

BIBLIOGRAPHIE

1. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Szepeituk G, et al.— The therapeutic potential of TNF α antagonists for skin psoriasis comorbidities. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, **10**, 1197-1208.
2. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J.— Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol*, 2000, **1**, 159-165.
3. Dika E, Varotti C, Bardazzi F, et al.— Drug-induced psoriasis : an evidence-based overview and the introduction of psoriatic drug eruption probability score. *Cutan Ocul Toxicol*, 2006, **25**, 1-11.
4. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, et al.— The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol*, 2010, **49**, 1351-1361.
5. Wolf R, Ruocco V.— Triggered psoriasis. *Adv Exp Med Biol*, 1999, **455**, 221-225.
6. Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, et al.— Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie*, 1985, **40**, 111-118.
7. Moore N, Biour M, Paux G, et al.— Adverse drug reaction monitoring : doing it the French way. *Lancet*, 1985, **326**, 1056-1058.
8. Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Reginster MA, et al.— Imputabilité médicamenteuse dans les iatrogénies cutanées. *Rev Med Liège*, 2011, **66**, 474-477.
9. Gupta A, Sibbald RG, Knowles S, et al.— Terbinafine therapy may be associated with the development of psoriasis *de novo* or its exacerbation : four case reports and a review of drug-induced psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1997, **36**, 858-862.

10. Cohen AD, Bonne D, Reuveni M, et al.— Drug exposure and psoriasis vulgaris : case-control and case-crossover studies. *Acta Derm Venereol*, 2005, **85**, 299-303.
11. Neumann HAM, van Joost T.— Adverse reactions of the skin to metoprolol and other beta-adrenoreceptor blocking agents. *Dermatologica*, 1981, **162**, 330-335.
12. Gawkrödger DJ, Beveridge GW.— Psoriasiform reaction to atenolol. *Clin Exp Dermatol*, 1984, **9**, 92-94.
13. Heng MCY, Heng MK.— Beta-adrenoreceptor antagonist-induced psoriasiform eruption. *Int J Dermatol*, 1988, **28**, 619-627.
14. Hu CH, Miller CM, Pepperkorn R, et al.— Generalized pustular psoriasis provoked by propranolol. *Arch Dermatol*, 1985, **121**, 1326-1327.
15. Wakefield PE, Berger TG, James WD.— Atenolol induced pustular psoriasis. *Arch Dermatol*, 1990, **126**, 968-969.
16. Puig L, Goni FJ, Roque AM, et al.— Psoriasis induced by ophthalmic timolol preparations. *Am J Ophthalmol*, 1989, **108**, 455-456.
17. O'Brien M, Koo J.— The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol*, 2006, **5**, 426-432.
18. Abel E, Di Cicco L, Orenberg E, et al.— Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1986, **15**, 1007-1022.
19. Knijff EM, Kupka RW, Ruwhof C.— Evidence that the immunopathogenic mechanism of lithium-induced psoriasis differs from that of regular psoriasis. *Bipolar Disorders*, 2005, **7**, 388-389.
20. Slagel GA, James WD.— Plaquenil induced erythroderma. *J Am Acad Dermatol*, 1985, **12**, 857-862.
21. Friedman SS.— Pustular psoriasis associated with hydroxy chloroquine. *J Am Acad Dermatol*, 1987, **16**, 1256-1257.
22. Wolf R, Schiavo AL.— Is transglutaminase the mediator between antimalarial drugs and psoriasis ? *Int J Dermatol*, 1997, **36**, 10-13.
23. Ellis CN, Fallon JD, Heezen JL, et al.— Topical indomethacin exacerbates lesions of psoriasis. *J Invest Dermatol*, 1983, **80**, 362.
24. Reshod H, Hargreaves GK, Vickers CF.— Generalized pustular psoriasis precipitated by phenylbutazone and oxyphenylbutazone. *Br J Dermatol*, 1983, **109**, 111-113.
25. Powles AW, Griffiths CEM, Seifert MH, et al.— Exacerbation of psoriasis by indomethacin. *Br J Dermatol*, 1987, **117**, 799-800.
26. Lazarova A, Tsankov N, Zlatkov NB.— Psoriasis induced by topically applied indomethacin. *Clin Exp Dermatol*, 1989, **14**, 260-261.
27. Hartmann F, von Wussow P, Deicher H.— Exacerbation of psoriasis during alpha-interferon therapy. *Dtsch Med Wochenschr*, 1989, **114**, 96-98.
28. Kartal ED, Colak H, Ozgunes I, et al.— Exacerbation of psoriasis due to peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment of chronic active hepatitis C. *Chemotherapy*, 2005, **51**, 167-169.
29. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, et al.— Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy : a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*, 2008, **59**, 996-1001.
30. Cuchacovich R, Espinoza CG, Virk Z, et al.— Biologic therapy (TNF-alpha antagonists)-induced psoriasis : a cytokine imbalance between TNF-alpha and IFN-alpha? *J Clin Rheumatol*, 2008, **14**, 353 -356.
31. Wendling D, Balblanc JC, Briançon D, et al.— Onset or exacerbation of cutaneous psoriasis during TNF-alpha antagonist therapy. *Joint Bone Spine*, 2008, **75**, 315-318.
32. Piérard-Franchimont C, Henry F, Szepekiuk G, et al.— Comment je traite... des comorbidités du psoriasis par la biothérapie anti-TNF α de type adalimumab (Humira®). *Rev Med Liège*, 2010, **65**, 545-548.
33. Tsankov N, Botev-Zlatkov N, Lazarova A, et al.— Psoriasis and drugs : influence of tetracyclines on the course of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1988, **19**, 629-632.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. C. Piérard-Franchimont, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : claudine.franchimont@ulg.ac.be