

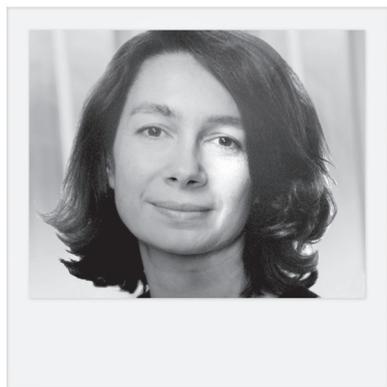
REVUES GÉNÉRALES

Psoriasis

Médicaments inducteurs de psoriasis

RÉSUMÉ : L'appréhension des divers facteurs capables d'induire ou d'exacerber les poussées de psoriasis est nécessaire à la bonne prise en charge du patient. Certaines prises médicamenteuses peuvent aggraver un psoriasis préexistant ou le révéler, mais il reste très difficile de déterminer le rôle propre du médicament dans l'évolution d'une maladie complexe et imprévisible comme celle-ci. La littérature regorge de cas cliniques ou de séries de cas, mais seules les études contrôlées ou l'éclaircissement des mécanismes physiopathologiques impliqués peuvent tenter de répondre à la question de l'imputabilité.

A l'issue de cette analyse de la littérature, seuls le lithium et les anti-TNF- α peuvent être incriminés dans les éruptions psoriasiformes induites. Les APS ont probablement un rôle aggravant. Le rôle des bêtabloquants, longtemps accepté, n'a été réfuté que récemment (en dehors du timolol).



→ **M. KEMULA**
Hôpital Tenon,
Service de Dermatologie,
PARIS.
Hôpital Henri Mondor,
Service de Dermatologie,
CRETEIL.

Le psoriasis est une maladie fréquemment rencontrée en pratique quotidienne par le dermatologue. Elle nécessite une prise en charge à long terme, en particulier du fait de son impact sur la qualité de vie des patients. Son origine multifactorielle et sa symptomatologie extrêmement variée la rendent intéressante à plusieurs titres. L'appréhension des divers facteurs capables d'induire ou d'exacerber les poussées de la maladie est nécessaire à la bonne prise en charge du patient. A cet égard, les prises médicamenteuses doivent rester à l'esprit du clinicien comme de potentiels facteurs aggravants, et la liste des médicaments influençant l'évolution du psoriasis ne fait que s'accroître.

Le psoriasis étant une maladie complexe à évolution souvent imprévisible, il est très difficile de déterminer le rôle propre du médicament dans la survenue des modifications sémiologiques. S'agit-il d'un effet "indirect" tel qu'un effet Köbner survenant secondairement à une réelle toxidermie, à une dermite irritative ou à une réaction de photosensibilité? D'une poussée liée au syndrome infectieux pour lequel le médicament a été prescrit? D'un

effet direct mais paradoxal, car induit par une molécule habituellement connue pour améliorer le psoriasis?

Plusieurs tableaux imputables à une prise médicamenteuse ont été décrits: aggravation d'un psoriasis préexistant, apparition de plaques dans des zones antérieurement non atteintes, ou encore: survenue de la maladie de novo chez une personne indemne de psoriasis jusque-là.

La preuve d'une relation causale entre médicament et poussée de psoriasis est donc difficile à établir. Nos connaissances dans ce domaine reposaient majoritairement sur des séries de cas... de peu de validité scientifique. Toutefois, des études épidémiologiques plus récentes et de grande envergure permettent d'y voir plus clair.

Nous verrons successivement les médicaments ayant les meilleurs arguments pour supporter ou infirmer une relation causale.

Lithium

Une étude observationnelle cas-témoin utilisant le registre du *General Practice*

REVUES GÉNÉRALES

Psoriasis

Research Database (GPRD) en Grande-Bretagne a analysé l'association entre l'utilisation de lithium et le risque de voir survenir un psoriasis. Quelque 36 702 cas ayant un diagnostic récent de psoriasis ont été identifiés entre 1994 et 2005 et appariés avec des contrôles. Il existe un risque augmenté de voir apparaître un psoriasis chez les patients ayant reçu au moins cinq ordonnances de lithium comparé à ceux n'en ayant jamais reçu (OR = 1,68 IC 95 % 1,18-2,39) $p < 0,01$ [1].

Il est plus fréquent d'observer une aggravation du psoriasis chez une personne antérieurement atteinte, qu'une induction de psoriasis chez un patient antérieurement indemne lors d'un traitement par lithium, et l'incidence va de 3,4 % à 45 %. La période de latence entre l'introduction du médicament et la modification du psoriasis est longue : 20 semaines en moyenne pour l'exacerbation, et 48 semaines en cas d'induction. Ces poussées semblent plus difficiles à juguler par un traitement standard [2, 3].

Une étude sur 26 cas rapporte que la supplémentation en inositol est significativement bénéfique sur les psoriasis liés à la prise de lithium, alors qu'elle n'a pas d'effet sur les patients atteints de psoriasis et ne prenant pas de lithium [4].

Bêtabloquants et inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

C'est en 1974 qu'ont été décrits 48 patients présentant une éruption cutanée dans un délai de trois semaines à deux ans de prise de Practolol. Ces éruptions psoriasiformes étaient typiquement palmaires avec atteinte des bords latéraux des doigts, associées à des plaques aux genoux et des lésions érythémateuses avec desquamation périphérique plus éparses du corps

[5]. Par la suite, des éruptions psoriasiformes ont été rapportées sous forme de séries de cas, avec de nombreuses autres molécules de la classe des bêtabloquants. L'histologie, lorsqu'elle était pratiquée, ne confirmait pas toujours le diagnostic de psoriasis.

Une étude cas-*crossover* a été menée sur 98 patients atteints de psoriasis étendu. Dans ce modèle, on compare les expositions médicamenteuses survenues dans la période de trois mois précédant l'apparition du psoriasis (période à risque) aux expositions survenues dans une ou plusieurs périodes antérieures de même durée chez le même patient (périodes témoins). Il s'agit donc d'une analyse appariée dans laquelle chaque cas est son propre témoin. Ici, la prise de bêtabloquants n'est fortement associée à l'apparition du psoriasis (OR = 9,9; IC 95 % : 1,9-47,6) que dans l'analyse multivariée. Cette association disparaît dans l'analyse univariée (OR = 2,3; IC 95 % : 0,9-5,7), ainsi que dans l'analyse multivariée de la partie cas-témoins de ce même travail. Aucune conclusion ne peut donc être tirée quant au rôle des bêtabloquants. Concernant les IEC, leur association à l'apparition du psoriasis n'est également significative que dans l'analyse multivariée cas-*crossover* (OR = 9,9; IC 95 % : 2-7,6) [6].

Plus récemment, l'étude cas-témoins de Brauchli, utilisant toujours le registre du GPRD, est venue battre en brèche les idées reçues. Quelque 36 702 nouveaux cas de psoriasis survenus entre 1994 et 2005 ont été identifiés et appariés avec des patients sans psoriasis de même âge, sexe, date de recueil des données et temps passé dans le registre. Dans ce travail, le risque de survenue d'un psoriasis est fonction du temps passé sous bêtabloquants (nombre d'ordonnances ≥ 20), mais reste minime : pour 1 à 4 ordonnances, OR = 0,93 (IC 95 % : 0,76-1,13); pour 5 à 19 ordonnances, OR = 1,10 (IC 95 % : 0,97-1,24),

> 20 ordonnances, OR = 1,10 (IC 95 % : 1,01-1,20). Toutefois, le sous-groupe traité par Timolol (≥ 20 ordonnances, 25 cas exposés/10 témoins exposés) semble avoir un risque significatif : OR = 2,44 (IC 95 % : 1,16-5,14). Concernant les IEC, même après 20 ordonnances, le risque de développer un psoriasis reste proche de 1 : OR = 0,96 (IC 95 % : 0,74-1,26) [7].

Une étude italienne multicentrique cas-témoins compare 560 patients ayant un psoriasis depuis moins de deux ans et 690 témoins ayant un autre diagnostic dermatologique. La prise de bêtabloquants ne représente pas un risque de survenue du psoriasis du fait d'un intervalle de confiance comprenant 1 : OR = 2,1 (IC 95 % : 0,9-5,1). Toutefois, seules les associations fortes (OR ≥ 3) pouvaient être documentées de façon fiable dans ce travail, du fait du petit nombre de témoins sous bêtabloquants (8/682) [8].

Ces études épidémiologiques ne corroborent donc pas l'imputabilité des bêtabloquants ni des IEC dans le déclenchement ou l'aggravation du psoriasis. Seul le timolol (en collyre) mérite d'être suspecté.

Anti-TNF- α

L'utilisation récente et large de cette classe thérapeutique a mis en évidence des effets indésirables paradoxaux définis par la survenue ou l'aggravation de symptômes habituellement améliorés par les anti-TNF- α . L'induction d'un psoriasis de novo est plus fréquente que son aggravation sous traitement, elle peut survenir avec toutes les molécules, mais le risque semble supérieur pour l'adalimumab [9]. Les femmes sont plus souvent affectées, les formes pustuleuses sont très fréquentes (**fig. 1**) et le délai d'apparition est extrêmement variable. Rémission ou amélioration partielle sont observées dans la majorité



FIG. 1: Survenue en zone antérieurement saine d'une éruption pustuleuse palmaire sous adalimumab, alors que le reste du tégument répond parfaitement au traitement.

des cas, que le traitement incriminé soit arrêté ou non [10].

La pathogénie s'explique par un déséquilibre du milieu cytokinique avec production d'interféron de type I, comme en témoigne l'augmentation de l'expression des protéines MxA (induites par l'IFN- α) dans la peau lésée [11].

Antipaludéens de synthèse (APS)

A l'inverse des cas rapportés avec le lithium ou les bêtabloqueurs, le psoriasis n'est pas déclenché de novo par les APS, mais uniquement aggravé par cette classe thérapeutique. Cette aggravation est estimée se produire chez 18 % à 42 % des patients ayant un psoriasis et traités par APS, elle survient dans un délai de 4 à 12 semaines. La chloroquine est plus souvent impliquée que l'hydroxychloroquine. Des formes graves érythrodermiques ou pustuleuses ont été rapportées. Le mécanisme pharmacologique impliqué serait lié à une modulation de l'activité transglutaminase cutanée régulant la prolifération épidermique. L'arrêt du médicament ne permet une amélioration que dans 30 % des cas [12].

Corticoïdes par voie systémique

Leur arrêt trop rapide peut aggraver le psoriasis, voire induire une poussée érythrodermique ou pustuleuse.

POINTS FORTS

- ➔ Les psoriasis induits par les médicaments sont parfois atypiques, psoriasiformes ou lichénoïdes. Il peut s'agir de l'aggravation d'un psoriasis préexistant ou d'une apparition de novo.
- ➔ Lithium et anti-TNF- α sont les médicaments inducteurs les mieux documentés.
- ➔ Le rôle des médicaments anti-hypertenseurs, y compris les bêtabloquants, reste controversé.
- ➔ Latence avant l'apparition et mécanismes inducteurs sont très variables.
- ➔ Toujours se poser la question du rôle d'un médicament si le psoriasis s'aggrave ou répond mal au traitement bien conduit.

Autres médicaments dont le rôle est suspecté mais non prouvé

Il s'agit des sartans, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II: ARA II. Une petite série de 9 patients, décrivant la survenue de cinq cas de psoriasis de novo, avec six guérisons à l'arrêt du médicament, a fait suspecter leur rôle aggravant ou déclencheur [13], mais l'étude de Brauchli n'a pas confirmé cette hypothèse: OR = 1,05 (IC 95 % : 0,86-1,28) [7].

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Leur rôle est très controversé, car bien qu'il existe une association statistique entre poussée de psoriasis et prise d'AINS OR = 2,0 (IC95 % : 1,1-3,6), un biais évident est lié au fait que poussées cutanées et articulaires peuvent être concomitantes et conduire à la prise d'AINS par le patient... [6]

Tétracyclines

Une seule étude (rétrospective) sur questionnaire interrogeant 462 patients

atteints de psoriasis en retrouve 19 qui se sont aggravés après prise de tétracyclines [14]. Un phénomène de Koebner survenant sur réaction de photosensibilité ne peut être éliminé dans ce contexte.

Interférons (IFN)

La plupart des cas rapportés sont liés à l'IFN- α plus qu'à l'IFN- β , et la gravité de la dermatose semble dose-dépendante. Induction et aggravation d'un psoriasis sont possibles, y compris au site d'injection, entre une semaine et six mois après l'initiation du traitement. Ce psoriasis peut persister malgré l'arrêt du traitement incriminé [2].

Divers autres

Imiquimod, cimétidine, gemfibrozil, fluoxétine, inhibiteurs calciques et d'autres ont également été rapportés comme ayant un rôle dans l'aggravation du psoriasis.

En conclusion

Bien que les données de la littérature restent incomplètes ou débattues, il

REVUES GÉNÉRALES

Psoriasis

convient de rester vigilant dans le suivi des patients psoriasiques lorsque la maladie s'aggrave ou répond mal à un traitement bien conduit. En effet, les comorbidités associées au psoriasis font que ces patients sont souvent polymédicamentés. Pour l'instant, seuls le lithium, les antipaludéens de synthèse et les anti-TNF- α semblent pouvoir être incriminés dans les éruptions psoriasiformes induites. Temps de latence et mécanismes d'induction sont très variables d'un patient à l'autre ainsi que d'une molécule à l'autre, rendant l'interprétation clinique difficile. Le rôle des bêtabloquants, longtemps accepté, n'a été réfuté que récemment (en dehors du timolol). Des études prospectives contrôlées, basées sur des registres de grande envergure, devraient dans l'avenir apporter des réponses concrètes.

Bibliographie

1. BRAUCHLI YB, JICK SS, CURTIN F *et al.* Lithium, antipsychotics, and risk of psoriasis. *Br J Dermatol*, 2008; 158: 1299-1307. Epub 2008 Apr 10.
2. RONGIOLETTI F, FIORUCCI C, PARODI A. Psoriasis induced or aggravated by drugs. *J Rheumatol Suppl*, 2009; 83: 59-61.
3. FRY L, BAKER BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medication. *Clin Dermatol*, 2007; 25: 606-615.
4. ALLAN SJ, KAVANAGH GM, HERD RM *et al.* The effect of inositol supplements on the psoriasis of patients taking lithium: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*, 2004; 150: 966-969.
5. FELIX R, IVE FA. Letter: Skin reactions to praxitol. *Br Med J*, 1974; 2: 333.
6. COHEN AD, BONNEH DY, REUVENI H *et al.* Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies. *Acta Derm Venereol*, 2005; 85: 299-303.
7. BRAUCHLI YB, JICK SS, CURTIN F *et al.* Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control study. *Br J Dermatol*, 2008; 158: 1299-1307. Epub 2008 Apr 10.
8. NALDI L, CHATENOUD L, BELLONI A *et al.* Medical history, drug exposure and the risk of psoriasis. Evidence from an Italian case-control study. *Dermatology*, 2008; 216: 125-130.
9. HARRISON MJ, DIXON WG, WATSON KD *et al.* Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor a therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register Control. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 209-215.
10. WOLLINA U, HANSEL G, KOCH A *et al.* Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol*, 2008; 9: 1-14.
11. SENESCHAL J, MILPIED B, VERGIER B *et al.* Cytokine imbalance with increased production of interferon-alpha in psoriasiform eruptions associated with anti-tumour necrosis factor-alpha treatments. *Br J Dermatol*, 2009; 161: 1081-1088.
12. WOLF R, RUOCCO V. Triggered psoriasis. *Adv Exp Med Biol*, 1999; 455: 221-225.
13. MARQUART-ELBAZ C *et al.* Sartans, angiotensin II receptor agonists, can induce psoriasis. *Br J Dermatol*, 2002; 147: 617-618.
14. TSANKOV N, BOTEV-ZLATKOV N, LAZAROVA AZ *et al.* Psoriasis and drugs: influence of tetracyclines on the course of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1988; 19: 629-632.

L'auteur a déclaré être consultant pour Abbott et Pfizer qui commercialisent des biothérapies.