

EFFETS CUTANÉS INDÉSIRABLES DU LITHIUM

P. PAQUET (1), N. CLAESSENS (2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3), G.E. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : Le lithium utilisé par voie orale en thérapeutique psychiatrique induit fréquemment des effets secondaires cutanés sous forme d'éruptions acnéiformes ou maculo-papuleuses, de psoriasis et de folliculites. Les hommes en sont plus fréquemment atteints que les femmes. Ces manifestations ont pour point commun la collection de polynucléaires neutrophiles dans la peau. Une alopecie et une toxidermie classique peuvent aussi survenir. Le lithium utilisé par voie topique dans quelques dermatoses n'entraîne pas les mêmes effets indésirables, probablement parce que les doses sont beaucoup plus faibles.

INTRODUCTION

Le lithium est un cation présent à l'état de traces dans le corps humain et dont l'action physiologique est peu connue. Par sa nature chimique, il est proche d'autres ions tels que le sodium, le potassium, le calcium et le magnésium. C'est un composant de l'eau de boisson à des doses très faibles et variables. Le lithium est également prescrit à titre thérapeutique dans la psychose maniaco-dépressive (1) sous forme de sels (carbonate, succinate, bromure, citrate ou gluconate).

En dermatologie, les indications du lithium sont uniquement topiques dans la dermatite séborrhéique et l'herpès (2-9). Les spécialités topiques européennes sont à base de gluconate de lithium à 8 % et de succinate de lithium à 8 % associé à 0,5 % de sulfate de zinc.

En cas d'élévation sérique anormale du lithium après prise orale, des signes de neurotoxicité peuvent apparaître (10). Cependant, des effets secondaires cutanés peuvent déjà survenir aux doses thérapeutiques. Un rash maculo-papuleux attribué au lithium a été rapporté pour la première fois en 1968 (11). Dans les années qui suivirent, des papules acnéiformes (12), et une aggravation du psoriasis (13) ont aussi été attribuées à ce médicament. Beaucoup de ces manifestations se caractérisent par une accumulation de polynucléaires neutrophiles dans la peau. D'autres correspondent à des formes plus classiques de toxidermies.

PRÉVALENCE DES TOXIDERMIES AU LITHIUM

La prévalence des altérations cutanées secondaires à la prise orale de lithium varie de 3,4 %

(1) Chercheur qualifié, (2) Assistant de Recherche, (3) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie.

CUTANEOUS ADVERSE EFFECTS OF LITHIUM

SUMMARY : Oral administration of lithium is used as treatment in psychiatry. The drug frequently induces cutaneous side effects corresponding to acneiform or maculo-papular eruptions, psoriasis and folliculitis. Men are more frequently affected than women. These manifestations are characterized by the accumulation of neutrophils in the skin. Alopecia and classical drug reactions are also possible. Topical applications of lithium used to treat some dermatoses do not induce similar side effects, probably because dosages are much lower.

KEYWORDS : Acne - Folliculitis - Lithium - Psoriasis - Drug reaction

à 45 % (14-16). Les dermatoses induites ou aggravées seraient 2 à 6 fois plus fréquentes lors d'un traitement par lithium qu'avec d'autres médicaments psychotropes (15, 16). Les éruptions acnéiformes et le psoriasis sont les plus fréquemment rapportés (17). Ces effets indésirables touchent le plus souvent les hommes.

ACNÉ, ÉRUPTION ACNÉIFORME, FOLLICULITE ET HIDRADÉNITE

Le lithium peut exacerber une acné préexistante ou induire une acné *de novo*. Les lésions se développent habituellement chez l'homme jeune, dans les premières semaines du traitement (Fig. 1).

Les éruptions acnéiformes sont formées de pustules folliculaires monomorphes et persistantes. Il n'y a pas de comédons, ni de kystes. Les lésions prédominent sur les membres, et parfois le tronc, alors qu'elles tendent à épargner le visage. Un aspect de kératose pileaire peut être présent. Ces folliculites surviennent habituellement plusieurs mois après l'initiation du traitement. Un autre tableau clinique associe des folliculites à une hidradénite suppurative (18).



Fig. 1 : Acné induite par le lithium

La réduction du dosage du lithium aide à résoudre le problème cutané. La trétinoïne topique n'est efficace que dans certains cas (19). Par suite d'une interaction avec le lithium, les tétracyclines sont contre-indiquées, car une néphrotoxicité peut se manifester, ce qui amène la concentration sérique du lithium à un niveau toxique (20).

PSORIASIS

Le psoriasis est un des effets secondaires le plus fréquemment rapporté à la suite de la prise de lithium (13, 16, 17). Il affecte plus particulièrement des individus dans la cinquantaine, la moitié étant des patients psoriasiques connus, et les autres développant un psoriasis de novo. La latence d'apparition est de l'ordre d'un mois en cas d'exacerbation du psoriasis, et d'une dizaine de mois en cas d'induction de la dermatose (21). Ce psoriasis iatrogène débute habituellement sur le cuir chevelu; il progresse sous forme de placards extensifs et devient souvent réfractaire aux traitements usuels (22). Parfois aussi, le psoriasis prend une forme pustuleuse, unguéale, palmo-plantaire ou arthropathique (23-25). L'intervention du lithium dans la pathologie du psoriasis semble se situer au niveau de la réaction inflammatoire (26-29).

Il semble exister une relation entre la dose de lithium administrée et le développement du psoriasis, de sorte que la réduction de la dose peut aider au contrôle des lésions cutanées. La prise orale de rétinoïdes peut être efficace dans la prise en charge de la dermatose (17).

ALOPÉCIE

Une perte accrue de cheveux se manifeste chez 12 à 19% des patients recevant du lithium au long cours (30, 31). Les femmes en seraient plus fréquemment affectées. L'alopecie qui en résulte est habituellement réversible. Une aggravation d'une pelade peut survenir (14) et aboutir à une alopecie totale. Une mucinose folliculaire est également possible (32).

TOXIDERMIES MACULEUSES ET EXFOLIATIVES

Des rashes maculo-papuleux (9) ainsi que des formes plus graves de toxidermie exfoliative (33) ont été rapportés au cours d'un traitement par lithium. Leur pathogénie semble être similaire à celle des toxidermies aux autres médicaments (34).

CONCLUSION

Le lithium a deux visages en dermatologie. Par voie topique, il peut être utile dans le traitement de la dermite séborrhéique et de l'herpès. Par voie orale, le lithium entraîne fréquemment des effets secondaires cutanés. Il peut s'agir d'une toxidermie classique, d'une alopecie, d'une facilitation de l'expression du psoriasis ou de lésions entrant dans le cadre hétérogène des dermatoses neutrophiliques non psoriasiques.

RÉFÉRENCES

1. Cade JF.— Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*, 1949, **36**, 349-352.
2. Horrobin DF.— Lithium, fatty acid and seborrheic dermatitis : a new mechanism of lithium action and a new treatment for seborrheic dermatitis. *Lithium*, 1990, **1**, 149-155.
3. Rybabowki JK, Gwiedzinski Z, Urbanowski S.— Lithium succinate ointment in topical treatment of herpes simplex infections. *Lithium*, 1991, **2**, 117-118.
4. Cuelenaere C, De Bersaques J, Kint A.— Use of topical lithium succinate in the treatment of seborrheic dermatitis. *Dermatology*, 1992, **184**, 194-197.
5. Efalith Multicenter Trial Group.— A double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of lithium succinate ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 1992, **26**, 452-457.
6. Nenoff P, Haustein UF, Munzberger C.— In vitro activity of lithium succinate against *Malassezia furfur*. *Dermatology*, 1995, **190**, 48-50.
7. Langtry JA, Rowland Payne CM, Staughton RC, et al.— Topical lithium succinate ointment (Efalith) in the treatment of AIDS-related seborrheic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*, 1997, **22**, 216-219.
8. Dreno B, Moyse D.— Lithium gluconate in the treatment of seborrheic dermatitis : a multicenter, randomized, double-blind study versus placebo. *Eur J Dermatol*, 2002, **12**, 549-552.
9. Sparsa A, Bonnetblanc JM.— Lithium. *Ann Dermatol Venerol*, 2004, **131**, 255-261.
10. El-Mallakh RS.— Acute lithium neurotoxicity. *Psychiatr Dev*, 1986, **4**, 311-328.
11. Callaway CL, Hendrie HC, Luby ED.— Cutaneous conditions observed in patients during treatment with lithium. *Am J Psychiatr*, 1968, **124**, 1124-1125.
12. Kusumi Y.— A cutaneous side effect of lithium carbonate : report of two cases. *Dis Nerv Syst*, 1971, **32**, 853-854.
13. Carter TN.— The relationship of lithium carbonate to psoriasis. *Psychosomatics*, 1972, **13**, 325-327.
14. Vestergaard P, Amdisen A, Schou M.— Clinically significant side effects of lithium treatment : a survey of 237 patients in long-term treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 1980, **62**, 193-200.
15. Sarantidis D, Waters B.— A review and controlled study of the cutaneous conditions associated with lithium carbonate. *Br J Psychiatry*, 1983, **143**, 42-50.

16. Chan HH, Wing Y, Su R, et al.— A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *J Affect Disord*, 2000, **57**, 107-113.
17. Keung Yeung C, Hin Lee Chan H.— Cutaneous adverse effects of lithium. Epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol*, 2004, **5**, 3-8.
18. Gupta AK, Knowles SR, Gupta MA, et al.— Lithium therapy associated with hidradenitis suppurativa : case report and a review of the dermatologic side effects of lithium. *J Am Acad Dermatol*, 1995, **32**, 382-386.
19. Remmer HI, Falk WE.— Successful treatment of lithium-induced acne. *J Clin Psychiatry*, 1986, **47**, 48.
20. Malt U.— Lithium carbonate and tetracycline interaction. *Br Med J*, 1978, **2**, 502.
21. Skoven I, Thormann J.— Lithium compound treatment and psoriasis. *Arch Dermatol*, 1979, **115**, 1185-1187.
22. Deandrea D, Walker N, Mehlmauer M, et al.— Dermatological reactions to lithium : a critical review of the literature. *J Clin Psychopharmacol*, 1982, **2**, 199-204.
23. Lowe NJ, Ridgway HB.— Generalized pustular psoriasis precipitated by lithium carbonate. *Arch Dermatol*, 1978, **114**, 1788-1789.
24. Evans DL, Martin W.— Lithium carbonate and psoriasis. *Am J Psychiatry*, 1979, **136**, 1326-1327.
25. Rudolph RI.— Lithium-induced psoriasis of the fingernails. *J Am Acad Dermatol*, 1992, **26**, 135-136.
26. Bloomfield FJ, Young MM.— Enhanced release of inflammatory mediators from lithium-stimulated neutrophils in psoriasis. *Br J Dermatol*, 1983, **109**, 9-13.
27. Kucharz EJ, Sieralowski S, Staite ND, et al.— Mechanisms of lithium-induced augmentation of T cells proliferation. *Int J Immunopharmacol*, 1988, **10**, 253-259.
28. Paduart O, Heenen M.— Pharmacological action of lithium in the pathogenesis of psoriasis. *Eur J Dermatol*, 1995, **5**, 413-415.
29. Ockenfels HM, Wagner SN, Keim-Maas C, et al.— Lithium and psoriasis : cytokine modulation of cultured lymphocytes and psoriatic keratinocytes by lithium. *Arch Dermatol Res*, 1996, **288**, 173-178.
30. Mortimer PS, Dawber RP.— Hair loss and lithium. *Int J Dermatol*, 1984, **23**, 603-604.
31. Mercke Y, Sheng H, Khan T, et al.— Hair loss in psychopharmacology. *Ann Clin Psychiatry*, 2000, **12**, 35-42.
32. Francis GJ, Silverman AR, Saleh O, et al.— Follicular mycosis fungoides associated with lithium. *J Am Acad Dermatol*, 2001, **44**, 308-309.
33. Kuhnley EJ, Granoff AL.— Exfoliative dermatitis during lithium treatment. *Am J Psychiatry*, 1979, **136**, 1340-1341.
34. Paquet P, Piérard GE.— Synopsis des mécanismes pathogéniques des toxidermies graves. *Dermatol Actual*, 2004, **85**, 22-24.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège