

Fait clinique

Urticaire chronique associée à des œdèmes de Quincke révélant un déficit familial en alpha-1-antitrypsine. Efficacité de la dapsonsone

N. RAISON-PEYRON¹, L. MEUNIER¹, P. PERNEY², F. BLANC², J. MEYNADIER¹

RÉSUMÉ

Nous rapportons le cas d'un patient ayant une urticaire chronique, associée à des œdèmes de Quincke, pour laquelle le bilan étiologique a mis en évidence un déficit en alpha-1-antitrypsine sérique. Un de ses frères souffrait également depuis plusieurs années d'œdèmes de Quincke et avait un taux bas d'alpha-1-antitrypsine. Chez notre patient, l'association antihistaminique anti-H1-dapsonsone a permis un contrôle des manifestations cutanéomuqueuses. La dapsonsone qui a parfois été essayée avec succès dans les panniculites avec déficit en alpha-1-antitrypsine a sa place dans l'arsenal thérapeutique des urticaires associées à un déficit en alpha-1-antitrypsine. Elle peut être utilisée après échec des traitements classiques.

MOTS-CLÉS: Alpha-1-antitrypsine. – Génétique. – Urticaire. – Dapsonsone.

SUMMARY

Chronic urticaria associated with angioneurotic oedema revealing familial alpha-1-antitrypsin deficiency. Efficacy of dapsonsone. – The authors report the case of a patient with chronic urticaria associated with angioneurotic oedema, in whom the aetiological assessment demonstrated serum alpha-1-antitrypsin deficiency. One of the patient's brothers had also suffered from angioneurotic oedema for several years and presented a low alpha-1-antitrypsin level. In our patient, combined treatment with H1 histamine receptor inhibitor and dapsonsone allowed control of the mucocutaneous manifestations. Dapsonsone, which has sometimes been tried successfully in panniculitis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency, has a place in the therapeutic armamentarium for urticaria associated with alpha-1-antitrypsin deficiency and can be used after failure of conventional treatment.

KEY-WORDS: Alpha-1-antitrypsin. – Genetic. – Urticaria. – Dapsonsone.

INTRODUCTION

La pathogénie de l'urticaire chronique n'est toujours pas élucidée. Parmi les multiples hypothèses physiopathogéniques, celle d'un déficit en anti-protéases a été avancée il y a déjà une vingtaine d'années. Depuis, les études publiées, souvent anté-

rieures aux concepts récents concernant le système protéasique mastocytaire et l'action des différents inhibiteurs des protéases, ont été discordantes, rendant difficile toute conclusion quant au rôle exact des déficits en anti-protéases dans l'urticaire. Nous rapportons le cas d'un patient ayant une urticaire chronique associée à des œdèmes de

1. Service de Dermatologie, Allergologie et Photobiologie,

2. Service de Médecine Interne E,

Hôpital Saint-Éloi, 2, avenue Bertin-Sans, 34295 MONTPELLIER Cedex 5.

Tirés à part: Dr N. Raison-Peyron, adresse ci-dessus.

Reçu le 25 mai 1998. Accepté le 2 juin 1998.

RAISON-PEYRON N., MEUNIER L., PERNEY P., BLANC F., MEYNADIER J. – Urticaire chronique associée à des œdèmes de Quincke révélant un déficit familial en alpha-1-antitrypsine. Efficacité de la dapsonsone. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (6), 551-555.

Quincke chez qui a été mis en évidence un déficit en alpha-1-antitrypsine (A1AT). Le taux était également abaissé chez un de ses frères qui avait des œdèmes de Quincke à répétition depuis plusieurs années ainsi que chez un autre frère et une sœur, tous deux asymptomatiques.

Sur le plan thérapeutique, seule la dapsonne associée à un antihistaminique anti-H1 s'est révélée efficace. La dapsonne peut donc être une solution thérapeutique après échec des traitements antihistaminiques classiques isolés.

CAS CLINIQUE

Monsieur P., 63 ans, a depuis 10 ans une urticaire commune associée à des œdèmes de Quincke, sans signe systémique ni de gravité. Les différents traitements antihistaminiques atténuent les poussées, sans les faire disparaître totalement. La recherche de facteurs étiologiques physiques, alimentaires, infectieux ou médicamenteux à l'interrogatoire et au bilan allergologique est négative. L'histologie d'une lésion urticarienne est en faveur d'une urticaire commune. Il n'y a pas de signe de vascularite. Le bilan paraclinique (NFS, VS, bilan hépatique, anticorps antinucléaires, complément et ses fractions, inhibiteur de la C1estérase, TSH, radiographies pulmonaire et des sinus) est normal. En revanche, l'électrophorèse des protides sériques retrouve une légère diminution des α -1 et α -2 globulines et le taux sérique de l' α -1-antitrypsine (A1AT) est nettement abaissé à plusieurs reprises, variant entre 0,7 et 0,82 g/l (VN 2-4 g/l). Le phénotypage de la protéine montre qu'il s'agit d'un hétérozygote PiMZ.

Par analogie avec les panniculites associées à un déficit en A1AT où les cyclines ont parfois été utilisées avec succès, un premier traitement par doxycycline est essayé mais se révèle inefficace. Le patient est alors traité par la dapsonne qui est parfois efficace dans les panniculites avec déficit en A1AT. La posologie initiale de 100 mg/j sera progressivement diminuée jusqu'à 50 mg 1 jour/2. La dapsonne ne sera efficace qu'associée à la terfé-nadine 120 mg/j, ce dernier antihistaminique anti-H1 étant inactif seul, à cette même dose.

Monsieur P., nous apprend par ailleurs que, parmi ses 4 frères et sœurs, un de ses frères, âgé de 55 ans, a des épisodes fréquents d'œdèmes de Quincke depuis 8 ans. Le dosage de l'A1AT sérique chez ce frère révèle un taux bas à 0,95 g/l.

Ce dosage est réalisé par la suite dans toute la fratrie : une sœur et un frère asymptomatiques ont

un taux abaissé respectivement à 1,09 g/l et 0,68 g/l. Il s'agit d'un déficit partiel hétérozygote de type PiMZ. Ces personnes n'ont pas de pathologie liée à un déficit en A1AT tel un emphysème pulmonaire, une hépatopathie ou une panniculite.

Nous n'avons pas pu obtenir le résultat du dosage de l'A1AT chez son autre sœur.

DISCUSSION

L'A1AT ou alpha-1-inhibiteur protéasique est un des inhibiteurs les plus puissants des protéases plasmatiques. Il inhibe notamment l'activité des enzymes protéolytiques des polynucléaires neutrophiles comme l'élastase leucocytaire, ainsi que celle de la cathepsine G, de la collagénase, de la trypsine, de la chymotrypsine, du facteur XIa et de l'urokinase. Il appartient à la famille des inhibiteurs des sérines protéases ou serpins tels l'inhibiteur de la C1estérase, l'alpha-2-antiplasmine, l'alpha-1-antichymotrypsine, l'antithrombine III...

Il existe un équilibre entre les enzymes protéolytiques et leurs inhibiteurs physiologiques. Celui-ci peut être rompu par l'augmentation de l'activité protéasique ou par l'existence d'un déficit acquis ou congénital en inhibiteurs physiologiques.

En effet, l'activation des protéases en l'absence de contrôle intrinsèque par les antiprotéases crée un état permissif à l'origine d'une cascade de réactions inflammatoires. L'absence d'A1AT, antiprotéase la plus abondante, favoriserait la survenue de processus dysimmunitaires ou inflammatoires [2].

Le diagnostic d'un déficit en A1AT se fait par le dosage sérique de l'A1AT en immuno-diffusion radiale ou par immuno-précipitation. Il peut être suspecté sur un pic des alpha-globulines à l'électrophorèse des protides sériques.

Structure, synthèse et fonction de l'alpha-1-antitrypsine [18]

L'A1AT est une glycoprotéine synthétisée par le foie et à un moindre degré par les monocytes et les macrophages alvéolaires. Elle comporte 394 acides aminés avec 3 chaînes latérales d'hydrates de carbone rendant ainsi compte de l'hétérogénéité électrophorétique. Son poids moléculaire est de 52 kDaltons.

Son taux sérique varie entre 200 et 400 mg/dl et sa demi-vie est de 3 à 6 jours. Des variations du taux peuvent être observées chez la femme enceinte ou sous œstrogénostatifs, ainsi que dans les états inflammatoires aigus.

Son activité antiprotéasique passe par la formation d'un complexe élastase-A1AT qui se lie spécifiquement à des récepteurs localisés à la surface des hépatocytes et des macrophages permettant alors le catabolisme intracellulaire de ce complexe et le contrôle de l'expression du gène de l'A1AT. L'A1AT est aussi une protéine de régulation intervenant dans la suppression d'un certain nombre de processus immunologiques et inflammatoires. En effet, elle inhibe l'activation des lymphocytes B, module celle des lymphocytes T et diminue la fonction « natural killer » [1, 2].

Elle joue un rôle important dans la protection du tissu pulmonaire vis-à-vis de l'élastase leucocytaire, d'où la survenue d'emphysème panlobulaire en cas de déficit congénital sévère, surtout si le patient est fumeur [14, 16]. Son déficit a été également associé à des hépatopathies chroniques et à des panniculites, beaucoup plus rarement à du psoriasis, des vascularites, des pemphigus auto-immuns, de l'urticaire commune chronique, de l'urticaire au froid et à des angio-œdèmes acquis [3-6, 8, 10, 11, 13, 15, 22, 23].

Génétique [12]

L'A1AT est caractérisée par un polymorphisme génétique avec 2 allèles indépendants sur un seul locus. La transmission d'un déficit sera donc codominante autosomique. Le gène est situé sur le bras long du chromosome 14. Le codage se fait dans les monocytes, les macrophages alvéolaires et dans les hépatocytes.

L'identification du phénotype Pi (proteinase inhibitor) se fait en fonction de la mobilité électrophorétique des molécules d'A1AT au point iso-électrique.

Il existe quatre catégories principales de variants :

- Les variants dits normaux (90 % de la population générale) dont l'allèle le plus fréquent est Pi M. La protéine synthétisée est fonctionnelle et à des taux normaux (200-400 mg/dl).

- Les variants déficitaires ont pour allèles les plus fréquents Pi Z et Pi S.

Le taux de l'A1AT est abaissé (15-200 mg/dl). L'allèle Pi S s'accompagne d'un déficit léger, de l'ordre de 20 % et l'allèle Pi Z d'un déficit important (90 %).

La protéine peut être ou ne pas être fonctionnelle.

- Les variants nuls sont très rares. Ils n'expriment pas l'A1AT. Le taux sérique de la protéine n'est pas détectable d'où un risque majeur d'emphysème pulmonaire.

- Enfin, les variants non fonctionnels où il existe un déficit fonctionnel de la protéine. Celle-ci est synthétisée en quantité normale mais a une activité anti-élastasique remplacée par une activité antithrombine, d'où des risques hémorragiques importants.

L'association de ces différents allèles deux à deux chez un même sujet révèle des phénotypes complexes, par exemple MZ, MS, SS.

Le phénotype PiMZ existe chez 3 % des européens alors que 7 % d'entre eux portent le mutant S (PiMS).

Pathologies liées au déficit en alpha-1-antitrypsine

Les hépatopathies [6]

Le risque de développer une maladie hépatique (cirrhose, hépatocarcinome) se voit dans les phénotypes où il existe une accumulation intrahépatocytaire d'A1AT comme le phénotype PiZZ. Pour certains, le déficit hétérozygote ne détermine pas de cirrhose. Pour d'autres, il y aurait un risque réduit, mais certain, de cirrhose.

Les maladies pulmonaires [14, 16]

Le risque de développer un emphysème pulmonaire est maximal chez les sujets ayant un taux sérique inférieur à 80 mg/dl, c'est-à-dire chez les phénotypes PiZZ (95 % des cas) et Pi nul-nul. Il est majoré chez les fumeurs. Chez les sujets de phénotype PiMZ ou PiSZ, les résultats sont contradictoires mais des études récentes laissent à penser que le risque est faible ou nul. Chez ces sujets, le risque de survenue d'un emphysème n'est pas supérieur à celui de la population générale sauf si des facteurs de risque environnementaux s'ajoutent (tabac, pollution atmosphérique).

Les atteintes cutanées

Nous ne ferons que citer les panniculites dont une trentaine d'observations ont été publiées bien que cette affection soit certainement plus fréquente que ce nombre ne pourrait le laisser penser [10, 13, 22]. Le phénotype ZZ est le plus souvent retrouvé. Les thérapeutiques les plus efficaces sont la dapson et les perfusions d'A1AT (l'A1AT est obtenue par recombinaison génétique). Les stéroïdes anabolisants de synthèse comme le danazol et surtout le stanozolol – qui a moins d'effets indésirables androgéniques – agissent en augmentant la synthèse d'A1AT [7]. La doxycycline grâce à ses propriétés anti-inflamma-

toires et anticollagénasiques a parfois été essayée avec succès [13]. D'autres dermatoses ont été rapportées en association avec un déficit en A1AT: le psoriasis, les vascularites, le pemphigus auto-immun, la maladie d'Ehlers-Danlos, le lupus érythémateux [8, 11, 12, 20, 23].

C'est en 1969 et 1971 que Juhlin et Michaelsson, d'autre part, ont émis l'hypothèse du rôle éventuel d'un déficit en inhibiteurs protéasiques plasmatiques dans l'urticaire [17]. Ainsi, Doeglas et coll., en 1975, objectivent une diminution de l'A1AT dans l'urticaire de contact au froid acquis et dans l'œdème angioneurotique acquis, et l'absence d'anomalie dans 10 cas d'urticaire cholinergique [3]. Cette étude a été reprise dix ans plus tard avec le même constat [4]. En revanche, d'autres travaux ont mis en évidence une baisse du taux sérique de l'A1AT dans trois cas d'urticaire cholinergique avec angio-œdèmes [5].

Le rôle du déficit en A1AT dans la pathogénie de l'urticaire n'est pas très clair. Il reposerait sur la capacité relative de l'A1AT à inhiber les kinines et les substances kinine-like au niveau tissulaire [5]. Pour certains, ces déficits en inhibiteurs enzymatiques pourraient favoriser la dégranulation des mastocytes cutanés riches en tryptase et en chymase [19]. Les études *in vivo* des taux plasmatiques de tryptase ont montré qu'il existait, au cours des réactions anaphylactiques accompagnées ou non d'urticaire ou d'angio-œdèmes, une libération précoce d'histamine (5 à 10 minutes) et un pic de tryptase en 1 à 2 heures, avec une disparition respectivement en 15-60 minutes et 2 heures de ces deux molécules [21].

En 1985, Doeglas et coll. ont étudié le profil phénotypique et génotypique du complexe protéinase-inhibiteur chez 358 patients ayant une

urticaire chronique [4]. Le génotype Z et le phénotype MZ sont plus fréquents chez les sujets atteints d'urticaire chronique que chez les sujets sains, le gène Z prédominant dans le groupe de patients ayant une urticaire au froid ou un angio-œdème acquis. De façon globale, l'A1AT sérique est diminuée de façon significative au cours de l'urticaire chronique. Le déficit d'autres antiprotéases (inhibiteur de la C1estérase, inhibiteur de la kallikréine, de l'alpha-1-chymotrypsine...) peut y être associé.

Cependant, toutes ces études sont anciennes; elles ne comportent pas de dosage cinétique et ne prennent pas en compte les concepts plus récents concernant le système protéasique mastocytaire et l'action des différents inhibiteurs protéasiques. De nouvelles études basées sur les données de la biochimie récente permettront de définir le rôle exact des déficits en antiprotéases dans l'urticaire.

Sur le plan thérapeutique, le stanozolol a été proposé en deuxième intention après échec des traitements classiques [9].

A notre connaissance, la dapson n'a jamais été utilisée dans les urticaires avec déficit en A1AT. Elle a parfois été prescrite avec succès dans les panniculites avec déficit en A1AT, à des doses variant entre 50 et 400 mg/j [10]. Chez notre patient, elle n'a été active qu'en association avec la terféndine à 120 mg/j, qui, prescrite de façon isolée, était inefficace. Certes, cette dernière, fut retirée du marché en 1997 en raison de ses risques cardiaques mais il est vraisemblable que les autres antihistaminiques anti-H1 auraient eu les mêmes effets. Ainsi, la dapson mérite d'être prescrite lorsque les antihistaminiques ne suffisent pas à faire disparaître l'urticaire associée à un déficit en A1AT.

RÉFÉRENCES

- Breit S.N., Luckhurst E., Penny R. – The effect of alpha-1-antitrypsin on the proliferative response of human peripheral blood lymphocytes. *J. Immunol.*, 1983, 130, 681-686.
- Breit S.N., Wakefield D., Robinson J.P., Luckhurst E., Clark P., Penny R. – The role of alpha-1-antitrypsin deficiency in the pathogenesis of immune disorders. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1985, 35, 363-380.
- Doeglas H.M.G., Bleumink E. – Protease inhibitor deficiencies in plasma of patients with chronic urticaria. *Arch. Dermatol.*, 1975, 111, 979-985.
- Doeglas H.M.G., Klasen E.C., Bleumink E. – Alpha-1-antitrypsin deficiency and Pi typing in patients with chronic urticaria. *Br. J. Dermatol.*, 1985, 112, 381-385.
- Eftekhari N., Ward A.M., Allen R., Greaves M.W. – Protease inhibitor profiles in urticaria and angio-oedema. *Br. J. Dermatol.*, 1980, 103, 33-39.
- Feldmann G. – Foie et déficit héréditaire en alpha-1-antitrypsine. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1993, 17, 83-93.
- Gadek J.E., Fulmer J.D., Gelfand J.A., Frank M.M., Petty T.L., Crystal R.G. – Danazol-induced augmentation of serum alpha-1-antitrypsin levels in individuals with marked deficiency of this antiprotease. *J. Clin. Invest.*, 1980, 66, 82-87.
- Guerot E., Pechnick B., Guillemin L., Kemeny J.L., Sadoun D., Valeyre D., Battesti J.P. – Vasculitis and severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur. J. Intern. Med.*, 1989, 1, 161-163.
- Hellfman T. – Stanozolol as a novel therapeutic agent in dermatology. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1995, 33, 254-258.
- Hendrick S.J., Silverman A.K., Solomon A.R., Headington J.T. – Alpha-1-antitrypsin deficiency associated with panniculitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1988, 18, 684-692.
- Heng M.C.Y., Moy R.L., Liberman J. – Alpha-1-antitrypsin deficiency in severe psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 1985, 112, 129-133.

12. Humbert P., Dupond A.S., Agache P. – Les déficits en inhibiteurs des protéases en dermatologie. *Ann. Derm. Vénérol.*, 1993, 120, 401-406.
13. Humbert P., Faivre B., Gibey R., Agache P. – Use of anticollagenase properties of doxycycline in treatment of alpha-1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Acta. Derm. Venereol.* (Stockh), 1991, 71, 189-194.
14. Hutchison D.C.S. – The epidemiology of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lung*, 1990, suppl.: 535-542.
15. Imai S. – Serum alpha-1-protease inhibitor levels in patients with chronic idiopathic urticaria. *Acta. Derm. Venereol.* (Stockh), 1993, 73, 10-11.
16. Janus E.D., Philips N.T., Carrel R.W. – Smoking lung function and alpha-1-antitrypsin function. *Lancet*, 1985, 1, 152-154.
17. Juhlin L., Michaelsson G. – Cutaneous reactions to kallikrein, bradykinin and histamine in healthy subjects and in patients with urticaria. *Acta. Derm. Venereol.* (Stockh), 1969, 49, 26-36.
18. Kalsheker N. – Alpha-1-antitrypsin : structure, function and molecular biology of the gene. *Biosci. Rep.*, 1989, 9, 129-138.
19. Lindmark B., Wallengren J. – Heterozygous alpha-1-antichymotrypsin deficiency may be associated with cold urticaria. *Allergy*, 1992, 47, 456-458.
20. Reiner M. – Alpha-1-antitrypsin deficiency and Ehlers-Danlos syndrome. *Lung*, 1977, 154, 135-136.
21. Schwartz L.B., Yunginger J.W., Miller J., Bokhari R., Dull D. – Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J. Clin. Invest.*, 1989, 83, 1551-1555.
22. Smith K.C., Su W.P.D., Pittelkow M.R., Winkelmann R.K. – Clinical and pathologic correlations in 96 patients with panniculitis including 15 patients with deficient levels of alpha-1-antitrypsin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1989, 21, 1192-1196.
23. Vaillant L., Weisbecker M.C., De Muret A., Lorette G. – Pemphigus auto-immun associé à un déficit en alpha-1-antitrypsine. *Ann. Derm. Vénérol.*, 1988, 115, 1017-1021.



Communiqué

BOURSE LILLY D'ÉTUDE EN INFECTIOLOGIE

L'Institut LILLY, pour développer et partager la connaissance médicale en partenariat avec la **SPILF** (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), a créé en 1994 :

LA BOURSE LILLY D'ÉTUDE EN INFECTIOLOGIE

Cette **bourse d'un montant de 50 000 F** est attribuée chaque année à un étudiant inscrit en quatrième année de DES ou en DESC ou à un médecin pour lui permettre d'effectuer au minimum six mois d'étude dans un centre de son choix, situé en France ou à l'étranger.

Cette action favorise la formation de haut niveau de médecins, désireux de se consacrer ensuite en France, à la Recherche, à l'Enseignement ou à la Santé Publique.

DATE LIMITE DE DÉPÔT DES CANDIDATURES : 15 OCTOBRE 1998

Pour toute demande d'information complémentaire, s'adresser à :

Institut LILLY - 327, Bureaux de la Colline, 92213 SAINT-CLOUD - Tél. 01 49 11 34 39 - Fax 01 49 11 33 08.

E-mail : MHS@lilly.com