

LA DAPSONE : UNE ÉCONOMIE DE CORTICOÏDES DANS LE TRAITEMENT DU PURPURA RHUMATOÏDE ? à propos d'un cas observé

M.C. PAROTTE (1), C. BOVY (2), J.M. KRZESINSKI (3)

RÉSUMÉ : La dapsone est une sulfone utilisée principalement dans le traitement de la lèpre. Nous allons décrire ici une de ses utilisations plus rare qui est l'épargne des corticoïdes dans le traitement de certaines formes de purpura rhumatoïde (Henoch-Schönlein).

MOTS-CLÉS : Dapsone - Henoch-Schönlein - Epargne corticoïde

DAPSONE : AN OPPORTUNITY TO SPARE CORTICOID USE FOR HENoch-SCHÖNLEIN TREATMENT ? A CASE REPORT

SUMMARY : Dapsone is a sulfone essentially used to treat leprose. We describe, here, a somewhat rare indication of dapsone : corticoid sparing in the treatment of particular forms of Henoch-Schönlein.

KEYWORDS : Dapsone - Henoch-Schönlein - Corticoid sparing

INTRODUCTION

Le purpura rhumatoïde ou maladie de Henoch-Schönlein est une vasculite des petits vaisseaux caractérisée par des dépôts vasculaires cutanés et/ou rénaux d'IgA. Les principales manifestations cliniques sont une éruption purpurique prédominant au niveau des membres, des arthralgies, des symptômes gastro-intestinaux et une atteinte rénale pouvant être sévère, allant de l'hématurie microscopique asymptomatique à la glomérulonéphrite rapidement progressive avec insuffisance rénale aiguë (1). Les lésions purpuriques prédominent nettement au niveau des zones déclives (membres inférieurs) du fait de leur déclenchement par l'orthostatisme (2).

La maladie touche rarement les adultes, l'atteinte rénale varie suivant les individus et va de l'hématurie microscopique avec protéinurie à une glomérulonéphrite chronique qui reste cependant rare (1). La néphropathie du purpura de Henoch-Schönlein compte pour 0,6 à 2% des cas de néphropathie de l'adulte (3). Certains cas nécessitent la dialyse. Chez 50 % des patients, un facteur déclenchant peut être retrouvé (viral, bactérien, médicamenteux, maladie de système, cancer) (1).

PRÉSENTATION DU CAS

Il s'agit d'un homme de 39 ans qui présente après un épisode de syndrome grippal, des lésions purpuriques au niveau des cuisses, des chevilles et des avant-bras, accompagnées d'arthralgies touchant principalement les chevilles et les poignets et de douleurs abdominales crampiformes avec épigastralgies. Dans ses antécédents, on

note des angines à répétition dans l'enfance et, il y a une dizaine d'années, un épisode de purpura cutané accompagné de douleurs abdominales et articulaires, mais sans manifestation rénale, résolutif sous corticothérapie.

Les analyses biologiques révèlent l'absence de protéinurie ou d'hématurie et une fonction rénale normale. Les différentes sérologies virales réalisées sont négatives (CMV, hépatite B et C, parvovirus B 19, HIV) de même que le bilan immunologique et les antistreptolysines (ASL). La biopsie des lésions cutanées met en évidence une vasculite leucocytoclasique à IgA. Une gastrite érosive avec lésions pétéchiales est objectivée à la gastroscopie et le patient est placé sous inhibiteur de la pompe à protons.

Le patient est alors traité par corticothérapie orale à raison de 1 mg/kg/jour, avec amélioration progressive de la symptomatologie cutanée, articulaire et digestive. Après 3 semaines de ce traitement sans modification thérapeutique, les lésions purpuriques, les arthralgies et les douleurs abdominales récidivent. Une corticothérapie pulsée intensive pendant trois jours avec relais *per os* permet un amendement des symptômes.

Après deux semaines de traitement *per os*, le patient développe une nouvelle poussée de lésions purpuriques et d'arthralgies invalidantes. Après une nouvelle cure de corticothérapie intensive, un traitement complémentaire par dapsone et corticoïdes est introduit sous couvert d'une méthémoglobinémie normale et de l'absence de déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase. La dapsone (diaminodiphényl sulfone) est prescrite à raison de 50 mg /jour durant les deux premiers jours, puis 100mg/jour en une prise le matin. A cette dose, la corticothérapie a pu être réduite passant progressivement, en 4 semaines, de 64 mg à 32 mg (par paliers de 16 mg), sans signe de récurrence.

(1) Assistante, DES en Médecine Interne, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Chef de Clinique, (3) Chargé de cours, ULg, Chef de service, Département de Néphrologie, CHU Sart Tilman, Liège.

LA DAPSONE

La dapsonne ou diaminodiphénylsulfone est une sulfone active contre de nombreuses bactéries, mais elle est principalement utilisée pour son action contre le *Mycobacterium leprae*, agent responsable de la lèpre. La dapsonne est aussi utilisée comme une alternative au cotrimoxazole dans le traitement et la prophylaxie de *Pneumocystis pneumoniae* et, avec la pyriméthamine, pour la prophylaxie de la malaria. On l'utilise dans le traitement de dermatites herpétiformes et d'autres dermatoses; elle a également été utilisée en prophylaxie de la toxoplasmose et pour le traitement des leishmanioses cutanées et actinomycétomes (4).

Son mécanisme d'action est probablement similaire à celui des sulfonamides et agit par inhibition de la synthèse d'acide folique auprès des microorganismes sensibles.

La dapsonne est complètement résorbée par le tractus gastro-intestinal avec un pic de concentration plasmatique atteint 2 à 8 heures après l'administration de la dose; 50 à 80 % de la dapsonne est liée aux protéines plasmatiques. La dapsonne est métabolisée par le cycle entéro-hépatique. Elle est largement distribuée, on la retrouve dans la salive, le lait maternel et elle traverse le placenta. Sa demi-vie est de l'ordre de 10 à 80 heures. La dapsonne est acétylée en monoacétyldapsonne, métabolite majeur, et en autres mono- et diacétyl-dérivés. L'hydroxylation est la voie de métabolisme principale de laquelle résulte l'hydroxylamine dapsonne, qui peut être responsable de la méthémoglobinémie et de l'hémolyse associées à la dapsonne. La dapsonne est principalement excrétée par l'urine dont 20% sous forme inchangée (4).

EFFETS SECONDAIRES PRINCIPAUX

Les effets secondaires les plus fréquents sont des nausées et vomissements (4). La dapsonne peut occasionner un certain degré d'hémolyse et de méthémoglobinémie, principalement quand on dépasse des doses de 200 mg par jour. Les doses inférieures à 100 mg par jour ne provoquent, en général, pas d'hémolyse, mais les patients souffrant de déficit en glucose-6-phosphate – déshydrogénase sont affectés pour des doses quotidiennes de 50 mg par jour (4).

On a rapporté des cas rares d'agranulocytose, principalement en association avec des anti-malariques. Enfin, la dapsonne peut donner un rash maculo-papulaire, une dermatite exfoliative, voire rarement un syndrome de Stevens-Johnson.

LA DAPSONE DANS LE PURPURA RHUMATOÏDE

La dapsonne est utilisée dans le purpura rhumatoïde pour ses propriétés anti-inflammatoires à la dose de 50 à 150 mg/jour pendant 3 à 6 mois. Son efficacité est inconstante et n'a, jusqu'à présent, pas été confirmée par un essai thérapeutique randomisé (5). Les risques d'anémie hémolytique et de méthémoglobinémie sont dose-dépendants et imposent un bilan pré-thérapeutique (sang complet, recherche d'un déficit en G6PD, fonctions hépatique et rénale); le sang complet est à répéter toutes les semaines le premier mois, puis une fois par mois. La méthémoglobinémie est mesurée au huitième jour du traitement (diminution de la posologie si elle est supérieure à 10 %), ou en cas de symptômes (dyspnée, cyanose) (5).

La dapsonne permet d'obtenir des rémissions cliniques chez les patients atteints de purpura de Henoch-Schönlein traités par de multiples approches thérapeutiques incluant les stéroïdes, l'azathioprine et chez qui les symptômes sont insuffisamment contrôlés (6, 7).

D'AUTRES ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES

Pour traiter le purpura rhumatoïde, on a recours, en cas d'échec de la corticothérapie orale, à l'administration intraveineuse en bolus pulsés de méthylprednisolone. En cas d'atteinte sévère de la fonction rénale, on utilise des agents immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide (Endoxan®), en association à la corticothérapie, à la dose de 1 à 2 mg/kg/jour ou en bolus mensuel de 0,7 à 1 mg/m² pendant 2 à 6 mois (7). Le mycophénalate mofétil (Cellcept®) a été récemment essayé chez 4 malades, avec une bonne efficacité et une tolérance acceptable (8). Les échanges plasmatiques ou immunoglobulines intraveineuses (3) sont parfois bénéfiques dans les cas où la fonction rénale est compromise (1). Chez certains patients résistant aux immuno-suppresseurs traditionnels, on rapporte l'efficacité de la thalidomide et de la tonsillectomie (3).

En cas d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, la transplantation est aussi une option, mais la maladie récidive chez 35 % des patients, avec une perte de greffon estimée à 11 %, cinq ans après la transplantation (3).

CONCLUSION

La dapsonne permet d'obtenir des rémissions cliniques chez les patients atteints de purpura rhumatoïde en cas de corticorésistance. Elle permet également une épargne en corticoïdes

dans les cas de cortico-dépendance. Chez notre patient, la dapsonsone a permis d'obtenir une rémission clinique prolongée après plusieurs épisodes de rechute clinique sous corticothérapie seule, par voie orale ou par voie intraveineuse pulsée. Il faut cependant veiller, au début du traitement par dapsonsone, à exclure un déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase et suivre régulièrement la formule hématologique et la méthémoglobémie. Le but est de maintenir une dose de 100mg de dapsonsone par jour pendant deux mois puis de réduire progressivement la dose administrée sur plusieurs semaines.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rostoker G.— Schönlein Henoch purpura in children and adults : diagnosis, pathophysiology and management. *Biodrugs*, 2001, **15**, 99-138.
2. Francès C.— Purpura orientation diagnostique et conduite à tenir. *Dermatologie revue pratique*, 1992, **42**, 2087-2091.
3. Kellerman PS.— Henoch Schönlein purpura in adults. *Am J Kidney Dis*, 2006, **48**, 1009-1016.

4. Sweetman SC.— Martindale. *The complete Drug Reference*. 34^{ème} Ed, Pharmaceutical Press, Londres, 2005, 202-204.
5. Tancrede-Behin E.— *Thérapeutique dermatologique*. Médecine-Science, Flammarion, Paris, 2001, 284-288.
6. Albrecht J, Mempel M, Hein R, et al.— Henoch Schönlein purpura : successful treatment with Dapsonsone. *Hautarzt*, 1999, **50**, 809-811.
7. Iijima K, Kariya S, Nakamura H, et al.— Multiple combined therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis in children. *Pediatric Nephrology*, 1998, **3**, 244-248.
8. Nowack R, Birck R, Van der Woude FJ.— Mycophenolate mofetil for systemic vasculitis and IgA nephropathy. *Lancet*, 1997, **349**, 774.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. JM. Krzesinski, Service de Néphrologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.
Email : jm.krzesinski@chu.ulg.ac.be