

MASTITE NÉCROTIQUE AU COURS D'UNE POLYARTHRITE RHUMATOÏDE TRAITÉE PAR LÉFLUNOMIDE

NECROTIC MASTITIS IN A RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH LEFLUNOMIDE

A. Boudjelida, M. Boucelma, D. Hakem, A. Berrah

Médecine interne, hôpital Dr-Mohammad-Lamine-Debaghine, CHU Bab El Oued, Alger, Algérie

Email : boudja65@yahoo.fr

Introduction.

Le Léflunomide est un immunosuppresseur utilisé notamment dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique. Les effets indésirables du Léflunomide sont essentiellement hépatiques et hématologiques ; les nécroses cutanées imputées à cette molécule sont rares. Nous rapportons la première observation de mastite nécrotique imputable au Léflunomide chez une patiente présentant une polyarthrite rhumatoïde.

Observation.

Une femme de 65 ans suivie pour polyarthrite rhumatoïde active évoluant depuis 10 ans est traitée initialement par du méthotrexate, ce traitement est arrêté après 8 semaines suite à une toxicité hépatique, et vu l'activité de la maladie, un relais par Léflunomide est décidé à la dose de 20 mg/jour. Au bout de 2 semaines de traitement, la patiente remarque l'apparition de placards rouges indurés, puis ulcérés au niveau des deux seins.

L'examen des seins retrouve des ulcérations profondes, douloureuses en carte de géographie bilatérales et symétriques té-moignant d'une mastite nécrotique. Les données histologiques concluent à une mastite nécrotique non spécifique. L'arrêt de la thé-rapeutique amende les lésions qui disparaissent, laissant des cicatrices disgracieuses. Le bilan à la recherche d'une cause infectieuse (tuberculose, leishmaniose), néoplasique (sein), vascularite de Wegener (TDM des sinus, des poumons, exploration reins, ANCA...) est négatif et renforce de ce fait la cause iatrogénique. Une mastite granulomateuse idiopathique a été aussi éliminée (âge, bilatéralité et histologie sont en défaveur).

Conclusion.

Les nécroses cutanées imputées au Léflunomide sont rares, et leur localisation mammaire n'a jamais été décrite dans la littérature. Cependant, il semble légitime d'écarter les causes classiques de mastite nécrotique : néoplasiques, infectieuses (surtout tuberculeuses), mastite granulomateuse idiopathique, et vascularites nécrosantes avant de retenir le diagnostic de mastite nécrotique à Léflunomide..

Mots clés : mastite nécrotique ; Léflunomide

Background.

Leflunomide is an immunosuppressive agent used especially in rheumatoid and psoriatic arthritis. Adverse effects of Leflunomide are predominantly hepatic and haematological. Skin necrosis attributed to this molecule are rare. We report the first observation of necrotic mastitis caused by Leflunomide in a patient with rheumatoid arthritis.

Observation:

A 65 years old women is followed for active rheumatoid arthritis evolving since 10 years; she was initially treated by methotrexate, which was discontinued after 8 weeks because of liver toxicity.

A Leflunomide relay is decided at a dose of 20 mg/day. After 2 weeks of treatment, the patient noticed the appearance of red indurated and ulcerated closets in both breasts. Breasts examination found deep and painful ulcerations in bilateral and symmetrical geographical map showing a necrotic mastitis. Histological data conclude that it's a nonspecific necrotic mastitis. Treatment interruption causes lesions disappearance leaving unsightly scars. Check-up in search of an infectious cause (tuberculosis, leishmaniasis), neoplastic (breast), Wegener vasculitis (CT sinuses, lungs, kidneys, exploration, ANCA...) was negative and thus strengthens the iatrogenic cause. Idiopathic granulomatous mastitis was also eliminated (age, bilaterality and histology are against).

Conclusion.

Skin necrosis caused by Leflunomide are rare, and their mammary location has never been reported in the literature. However, it seems legitimate to remove the classic causes of necrotic mastitis : neoplastic, infectious (especially tuberculosis), idiopathic granulomatous mastitis, and necrotizing vasculitis before retaining the diagnosis of mastitis necrotic Leflunomide.

Keywords: Necrotic mastitis, Leflunomide.

Introduction :

Le Léflunomide est un immunosuppresseur utilisé notamment dans la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique. Les effets indésirables du Léflunomide sont essentiellement hépatiques et hématologiques ; mais les nécroses cutanées imputées à cette molécule sont rares. Nous rapportons la première observation de mastite nécrotique imputable au Léflunomide chez une patiente présentant une polyarthrite rhumatoïde (PR).

Observation :

Une femme de 65 ans, est suivie pour une polyarthrite rhumatoïde très inflammatoire et séropositive (antiCCP2 :300 U/ml) évoluant depuis 10 ans, cette patiente a été traitée il y a 2 ans par du méthotrexate à la dose de 10mg par semaine associée à une corticothérapie de 10 mg/j. Au 6ème mois de traitement, elle a développé une hépatite médicamenteuse avérée avec une cytolysé 6 fois la normale et une cholestase 3 fois la normale, obligeant l'arrêt du méthotrexate.

Trois mois après, vue l'évolutivité de la PR, un traitement par Léflunomide (Arava) à la dose de 20 mg /j associée au Precortyl 10 mg/j a été instauré. Au bout de 12 semaines de traitement, la patiente remarquait l'apparition de placards rouges indurés, puis ulcérés au niveau des deux seins.

L'examen clinique retrouvait des signes cliniques d'activité de la PR avec multiples déformations des mains, genoux, coudes et chevilles (DAS 28 :5.6). L'examen des seins relevait des ulcérations profondes, douloureuses en coupe de géographie bilatérales et symétriques témoignant d'une mastite nécrotique (fig.1, 2,3). Les examens para cliniques : échographie mammaire, mammographie, éliminent un processus néoplasique, et la biopsie des ulcérations montre un aspect de mastite nécrotique non spécifique, les autres causes de mastites nécrotiques (tuberculose et leishmaniose sont écartées sur les résultats de la biopsie des ulcérations). Une vascularite à ANCA (Wegener) est évoquée, mais écartée sur la négativité des ANCA, la normalité du scanner des sinus et l'absence d'atteinte rénale. On évoque aussi une mastite granulomateuse, mais on l'écarte sur le caractère bilatéral de l'atteinte, et les données histologiques.

Une vascularite cutanée entrant dans la cadre de la PR est soulevée, mais non retenue devant la normalité des bilans immunologiques : FAN, complément sérique et la négativité de la cryoglobulinémie.

La responsabilité du Léflunomide dans la survenue de ces ulcérations mammaires a alors été évoquée.

Ce médicament a été interrompu, et un traitement local (antiseptiques et pommade cicatrisante) a été entrepris.

Dès lors, nous avons constaté une amélioration nette des nécroses. La cicatrisation était obtenue 8 semaines après l'arrêt du Léflunomide laissant place à de disgracieuses cicatrices (fig.4, 5, 6,7).

Discussion :

Le Léflunomide est un immunosuppresseur utilisé notamment dans la PR (11). Ces effets indésirables sont essentiellement hématologiques et hépatiques. Cependant, les nécroses cutanées imputables à cette molécule sont extrêmement rares, nous avons répertorié quelques cas dans la littérature (1-5.), et les localisations mammaires engendrant une mastite nécrotique n'ont jamais été décrites avec le Léflunomide, alors que des cas similaires ont été publiés avec d'autres immuno-suppresseurs (azathioprine) (12).

La disposition préférentielle des nécroses cutanées sous Léflunomide est au niveau des membres (bras, jambes, acrale) (1). Les aspects cliniques de ces nécroses sont : ulcères nécrotiques (le cas de notre patiente), purpura palpable, macule livédoïde. L'examen histopathologique montre une vascularite des petits vaisseaux avec dépôt de complément C3 et fibrinogène (1,6).

L'hypothèse physiopathologique serait une inhibition de l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'épidermal growth factor (EGF) par le métabolite actif du Léflunomide (10).

Ce métabolite actif inhibe aussi une enzyme clef du métabolisme des bases pyrimidiques, la déshydrogénase dihydro-orotate.

Ceci entraînerait une prolifération des lymphocytes T, sensibles à la synthèse de novo des bases



Fig 1



Fig 2



Fig 3



Fig 4



Fig 5



Fig 6



Fig 7

pyrimidiques, il pourrait avoir un effet inhibiteur sur certaines cytokines inflammatoires.

Le Léflunomide est donc par ces deux biais à l'origine d'une immunomodulation entravant la phase de cicatrisation d'ulcères chroniques par inhibition de la prolifération cellulaire (8).

Avant de retenir le diagnostic de mastite nécrotique à Léflunomide, il est nécessaire d'éliminer les autres causes classiques : mastites infectieuses (en particulier tuberculeuses, leishmaniose et syphilitiques), les causes néoplasiques et les vascularites à ANCA telles que la granulomatose de Wegner. Quant à la mastite granulomateuse idiopathique, elle est éliminée par l'étude anatomopathologique qui objective une infiltration des canaux galactophores par des cellules lymphoplasmocytaires, et des cellules géantes plurinuclées spumeuses et épithélioïdes.

Le traitement de cette mastite nécrotique à Léflunomide repose sur l'arrêt immédiat de cette thérapeutique, la guérison est obtenue dans des délais variables allant de 3 semaines (9) à 18 mois (8), la variabilité de ces délais étant liée au demi de vie du métabolite qui est en moyenne de 2 semaines, mais pouvant être détecté dans le sérum des patients après plusieurs mois (11).

Conclusion :

Bien qu'il s'agisse de cas rares, des nécroses cutanées mammaires survenant chez un malade traité par Léflunomide doivent évoquer la responsabilité de cette molécule. Un retard diagnostique peut aboutir à une aggravation des lésions pouvant aboutir à une véritable gangrène de la glande mammaire.

Conflits d'intérêt

Tous les auteurs attestent qu'il n'existe aucun conflit d'intérêt relatif à la conception et à la rédaction de ce travail.

Références bibliographiques:

1. C.Gros, F Delasale, S.Gautier, F.Delaporte: nécroses cutanées induites par léflunomide. Ann Dermatol Venerologie 2008; 135, 205-208
2. Chan SK, Hazleman BL, Mc Nally J.Subacute cutaneous lupus erythematous precipitated by leflunomide.Clin Exp Dermatol 2004; 29: 319-20
3. Shastri V, Bekeur J,Kushalapa PA, Savita TG, Parthasarathi G.Severe cutaneous adverse drug reaction to leflunomide: a report of five cases Indian J.Dermatol Venereol Leprol 2006; 72, 286-9
4. Holm EA, Balslev E, Jemec GB, Vasculitis occurring during leflunomide therapy. Dermatology 2001; 203, 258-9.
5. Mc Coy CM. Leflunomide associated skin ulceration.Ann pharmacother 2002; 36, 1009-11
6. Chan AT, Bradlow A, Mc Nally J. Leflunomide induced vasculitis -a dose-response relationship. Rheumatol 2003; 41:116-7
7. Mac Donald J, Zhong T, Lazarescu A, Gan BS, Harth M. Vasculitis associated with the use of leflunomide. J Rheumatol 2004; 31, 2076-8
8. Jakob A, Porstmann R, Rompel R. Skin ulceration after leflunomide treatment in two patients with rheumatoid arthritis. J Dtsch Dermatol Ges 2006; 4:324-7
9. Knab J, Goos M, Dissemond J. Successful treatment of a leg ulcer occurring in a rheumatoid arthritis patient under leflunomide therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 275; 19:243 6.
10. Mattar T, Kochhar K, Sartlett R, Bremer EG, Finnegan A. Inhibition of the <Néant>epidermal growth factor receptor tyrosine kinase activity by leflunomide. FEBS Lett 1993; 334:161-4.
11. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Arch intern Med 1999; 159:2542 50.
12. Hakem D, Berrah. A.Mastite nécrotique sous azathioprine. La revue de médecine interne. 2009, 30 N° S2, S124-S125