POLYCHONDRITE ATROPHIANTE

Jérémie DION, CCA

Service de médecine Interne, Hôpital Cochin, APHP, Paris







Introduction

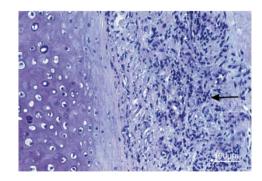
- « polychondropathie » en 1923 par Rudolf Jaksch von Wartenhorst.
- Episodes répétés d'inflammation des tissues cartilagineux et manifestations systémiques.
- Maladie très rare : prévalence estimée entre 3,5 et 20 par million
- Ratio Femme/Homme 1,2-1,5.
- Age moyen de début : 42-44 ans
- Très peu étudiée
- Délai diagnostique +++ 65 % > 5 ans dans une étude US récente (questionnaires patients)

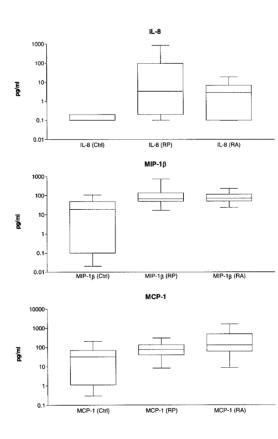




Physiopathologie

- Infiltrat inflammatoire périchondral puis cartilagineux et enfin destruction tissulaire.
- Infiltrat lymphocytaire T CD4+ prédominant, HLA-DR+
- Dépôt d'IgG et de C3 inconstant au sein des lésions.
- Pas de « signature » TH1 ou TH2 mais augmentation des chimiokines recrutant la lignée monocyte/macrophage et PNN.





D'apres Stabler & al. A&R 2004

Facteurs de prédisposition génétique

- Etude allemande 1993 sur 62 PCA / 204 contrôles
 - HLA classe II DR4 (56% vs 25%, p =0.001)
 - Mais pas de variant allélique particulier en genotypage
- Etude Japonaise 2016 genotypage 102 patients /1000 contrôles
 - HLA-DRB1*16:02, (4% vs 0,4%, p <0.0001)
 - HLA-DQB1*05:02, (8,6% vs 2,1%, p <0.0001)
 - HLA-B*67:01, (3% vs 1%, p =0.0002)

Lang, A&R 1993 Terrao, Rheumatology 2016

Immunisation anti collagène de type II ?

- Modèles murins (CIAPED)
 - Cremer 1981 : immunisation de rats avec C-II natif→ polyarthrite puis chondrite auriculaire intense avec dépôt IgG et C3
 - Taneja JCI 2003 : souris TG NOD-DQ8-Aβo après immunisation CII→ Atteinte oreille/articulaire>tracheale, importance de l'expression HLA-II DQ8 TG

Chez l'homme :

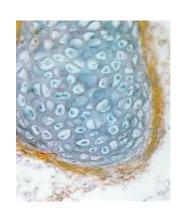
- Anticorps anti collagène de type II présents chez 15-50% des patients, corrélation à l'activité
- Non spécifique + dans 15 % des PR et OA% mais epitopes différents [Terato 1990]

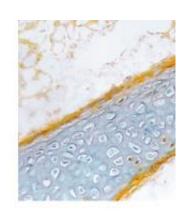
Table 1. Incidence of antibodies to homologous and heterologous type II collagen in sera from patients with rheumatic diseases and from controls*

	Total no. of sera positive for type II	No. of sera positive for		
Group (n)	collagen	HII	BII	CII
RA patients (202)	31	23	21	17
Relapsing polychondritis patients (26)	13	11	ND	13
OA patients (19)	3	1	j	1
Gout patients (54)	4	0	0	4
Other, nonrheumatic disease patients (19)	0	0	0	0
Normal controls (200)	5	0	4	1

Immunisation anti-Matrillin 1?

- Hansson et al 1999 → 2004
 - 15% des PCA, 60 % des patients avec atteinte respiratoire ont des anti-M1
 - Modèle murin immunisation anti-M1 : phénotype purement respiratoire et nasal.
 - Injection de serum de patients reproduit la maladie chez le rat
 - Rôle du HLA de la collaboration T-CD4/LB, de l'immunité humorale et du complément
- Lamoureux 2008 souris TG HLA-DQ6α8β
 - PCA avec PR spontanée, surtout femelles, évoluant par poussée mais PAS d'anti-CII ET anti-MI +



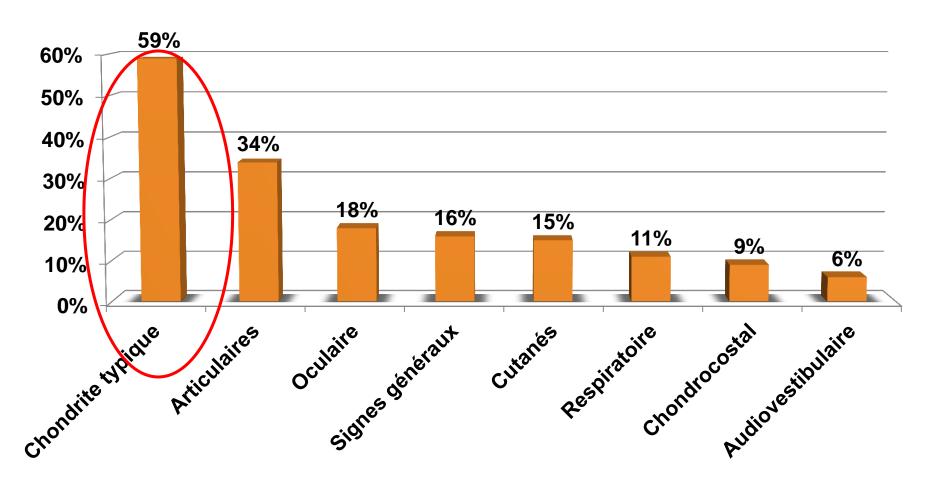


Diagnostic/Critères de classification

	Critères majeurs	Critères mineurs	Biopsies	Diagnostic
Michet 1986 McAdam 1976	1. Inflammation du cartilage nasal 2. Inflammation du cartilage auriculaire 3. Inflammation du cartilage laryngo-trachéal 1 Chondrite auriculaire bilatérale 2 Polyarthrite séronégative non érosive 3 Chondrite nasale 4 Inflammation oculaire 5 Chondrite las le de arbre asplatoire 6 A teint cochléoves auriculaire	4. Inflammation oculaire 5. Surdité 6. Dysfonction vestibulaire 7. Polyarthrite séronégative	non	1 majeur + 2 mineurs ou critères rs 3/6 critères
Damiani et Levine 1979	tères cliniques de McAdam	Réponse aux corticoïdes ou Dapsone	oui	3 critères cliniques ou 1 critère clinique avec histologie ou

- 1. Chondrite clinique / imagerie
- 2. Manifestations systémiques
- 3. Absence de diagnostic différentiel
 - Surtout GPA ++
 - Atteinte rénale
 - Atteinte parenchyme pulmonaire
 - Atteinte sinusienne destructrice

Présentation initiale



Manifestations cliniques (1)

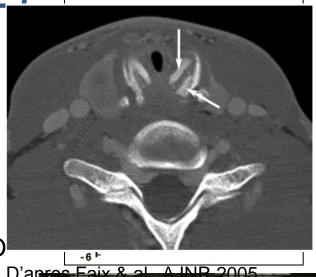
- Chondrites auriculaires: 83 à 95 %
 - > Episode inflammatoire douloureux épargnant le lobule.
 - > Evolution possible vers l'atrophie cartilagineuse.
- Chondrites nasales: 35 à 72%
 - Inflammation de la racine du nez pouvant passer inaperçue.
 - > Evolution possible vers l'ensellure nasale.
- Atteinte articulaire : 55 à 82%
 - Poly- ou oligoarthrite asymétrique, arthralgies, non destructrice.
- Chondrites sterno-costales: 40%
 - > Douleur thoracique antérieure



Manifestations cliniques (2)

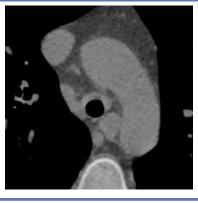
Atteinte laryngée : 37 à 50%

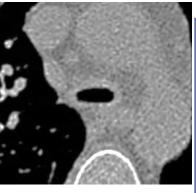
- Episodes de dysphonie (voix rauque) ou d'aphonie douloureuse
- Dyspnée inspiratoire rare
- Atteinte trachéo-bronchique : 21 à 56%
 - > Toux, dyspnée expiratoire.
 - Evolution vers trachéo-bronchomalacie et IRCO avec infections à répétition.
 - ➤ EFR:
 - > TVO non reversible
 - Aspect pathologique de la courbe débit volume, inspi (extrathoracique), expi (intrathoracique) avec applatissment courbe, diminution VIMS (proximal).
 - > TDM dynamique inspi/expi:
 - épaississements pariétaux (épargne le mur postérieur, calcifications.
 - sténoses ou diminution de la taille du calibre sur les coupes en expiration (malacie), trapping.



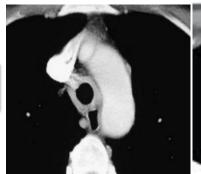


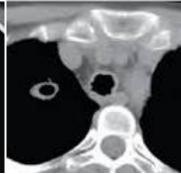
PCA



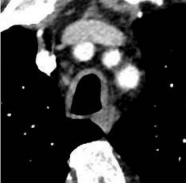


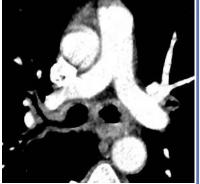
GPA





Amylose

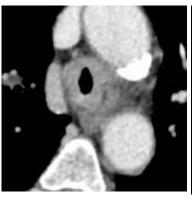


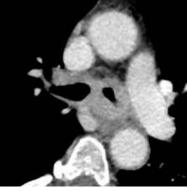


Tracheobronchopathieosteochondroplastique



lgG4





Sarcoidose

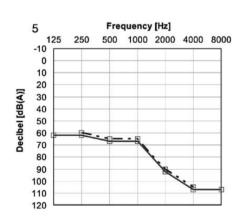
Crohn

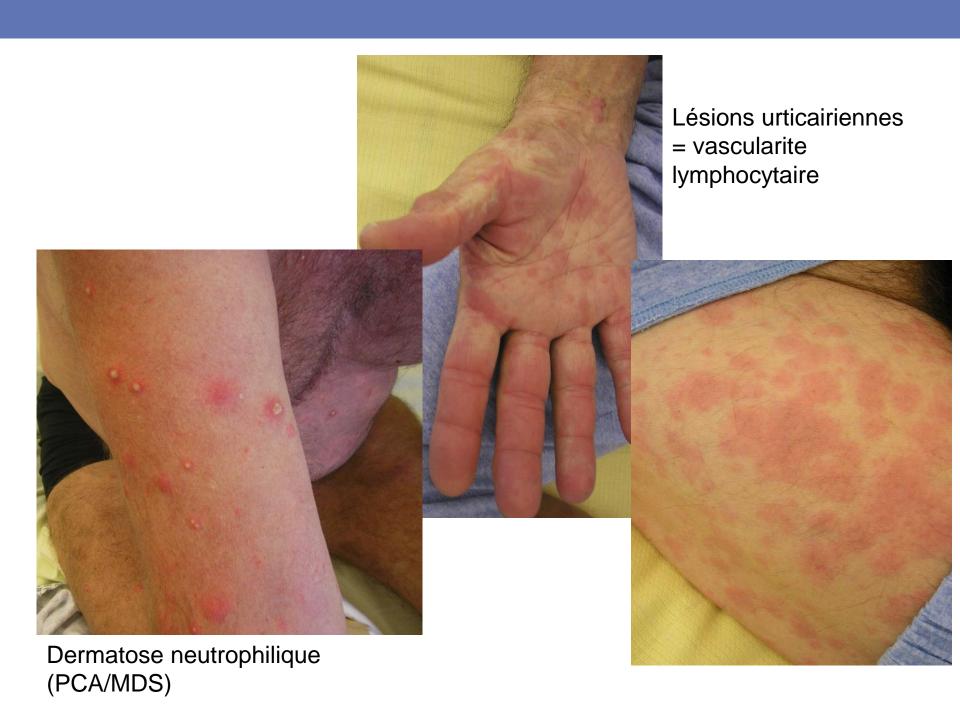
Manifestations cliniques (3)

- Atteinte cutanée : 17 à 46%
 - Nodules des membres inférieurs, purpura, aphtose, EN, autres...
 - > Histologie: vascularite, panniculite septale.
 - >90% des patients avec myélodysplasie (Dermatose Neutrophilique fréquente dans ce cas) [Francès et al. Medicine 2000].



- Atteinte audio-vestibulaire : 19 à 46%
 - Surdité de transmission « mécanique » (Chondrite conduit ou eustache)
 - surdité de perception par atteinte cochléaire, prédominante dans les aigus, idem surdité « AI »
 - > Parfois surdité brusque
 - Syndrome vestibulaire associé fréquent





Atteinte oculaire : 44 à 65%

Table 1. Clinical Manifestations in 112 Patients With Relapsing Polychondritis

	Manifestation at Presentation (%)	Manifestation Developing Later (%)
Ophthalmologic disease Eyelid/periorbita	21 (19)	57 (51)
Lid edema		9
Tarsitis		2
Orbital inflammation	1	4
Muscle paresis		5
Dacryocystitis		1
Episclera/sclera		
Episcleritis	15	39
Scleritis	6	14
Conjunctiva		
Keratitis sicca		10
Nonspecific		6
Cornea		
Peripheral corneal thinning and		
pannus		4
Peripheral infiltrates		4
Nonspecific		7
livea		
Iritis	1	9
Retina		
Retinopathy		9 2
Vein occlusion		2
Choroiditis		1
Optic nerve		_
Optic neuritis	1	5 2 4
Ischemic optic neuropathy		2
Papilledema		4
Other visual field defects		3
Lens		
Cataracts		11

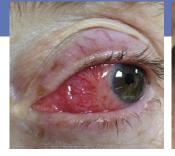




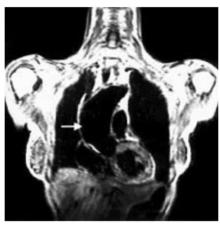
Table 1 Statistical associations between scleritis associated with RP and scleritis associated with other SIMD

p Value
NS
(0.691)
NS (0.63)
0.001
0.02
0.001
0.012
NS (0.924)
NS (0.959)
NS (0.073)

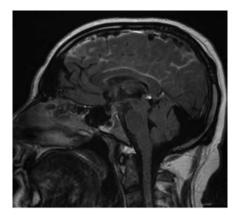
Sainz-de-la-Maza M, et al. Br J Ophthalmol 2016

Manifestations cliniques (4)

- Atteinte cardiaque : 2 à 27%
 - Atteinte valvulaire : lA par dilatation de l'anneau aortique, autres valvulopathies possibles.
 - > Atteinte ECG : classique BAV, autres anomalies possibles.
 - Péricardites parfois décrites
 - > Parfois tardive: dépistage
- Autres atteintes rares :
 - Atteinte neurologique 8-9%: méningites/méningoencéphalites lymphocytaires, paires crâniennes, encéphalites limbiques...
 - Atteinte rénale : décrite dans les séries datant d'avant l'ère des ANCA avec une fréquence jusqu'à 20%, principalement glomérulonéphrites nécrosantes, de moins en moins décrites.



D'après Selim & al. 2001



D'après Maillet & al. 2016

Atteinte aortique

- 2 à 6,4 %
- Etude récente (3 centres) retrouvant 11 cas sur 172 patients [Le Besnerais- Joint Bone Spine 2017]

Table 2. Aortic Helical CT*-scan findings in 11 patients with RP* and aortic involvement

Feature	Present report (n=11) n(%)
•Isolated aortitis**	2 (18.2%)
-Median thickening of the aortic wall, mm	5 [range: 3-6]
-Thickening of the thoracic aorta	0 (0%)
-Thickening of the abdominal aorta	1 (9.1%)
-Thickening of both thoracic and abdominal aorta	1 (9.1%)
•Aortitis** and aneurysm	2 (18.2%)
-Thoracic and abdominal	1 (9.1%)
-Abdominal aorta	1 (9.1%)
•Aortitis** and ectasia	1 (9.1%)
-Thoracic and abdominal aortitis with thoracic ectasia	1 (9.1%)
•Isolated aneurysm of the thoracic aorta	4 (36.4%)
•Isolated ectasia of the thoracic aorta	2 (18.2%)

5 aortites vraies (3%) 6 ectasies ou anévrysmes isolés

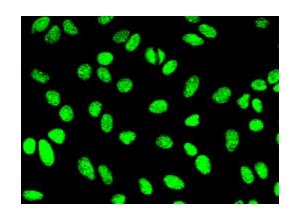
Except were indicated, values are median

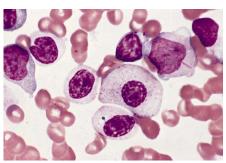
^{*}CT: computed tomography, RP: relapsing polychondritis

^{**}Aortitis: presence of regular and circumferential aortic wall thickening ≥3mm.

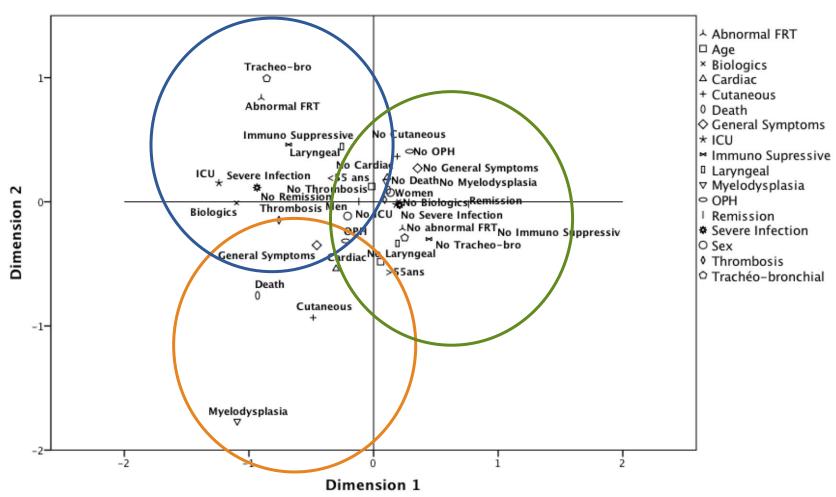
Maladies associées

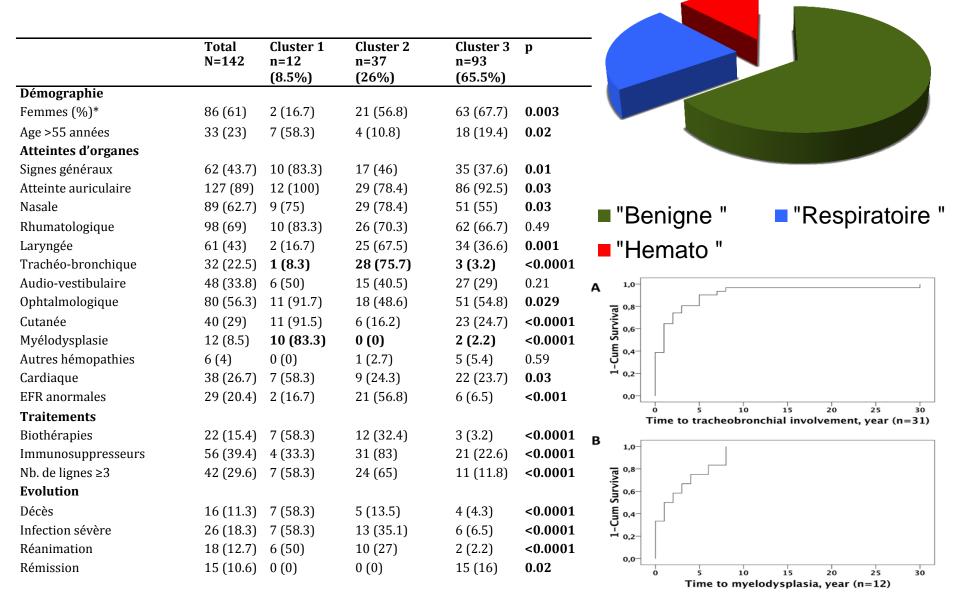
- Maladies auto-immunes :
 - > Syndrome de Gougerot-Sjögren 3 à 12%
 - ► LES 1 à 5%
 - > PR 5 à 7%
 - ➤ Thyroïdite 5%
 - > Autres
- Hémopathies :
 - Syndrome myélodysplasique 6 à 11%, hommes âgés principalement, atteinte cutanée, dermatoses neutrophiliques fréquentes.
 - ➤ Pas de caryotype particulier (NGS non étudié)
 - Autres hémopathies lymphoïdes et myéloïdes décrites, probablement fortuites.



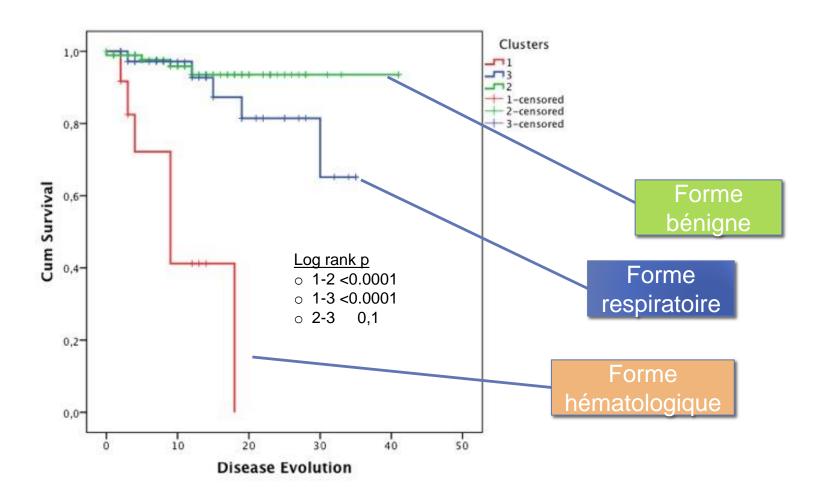


Phénotypes cliniques ? (1): analyse de 142 patients

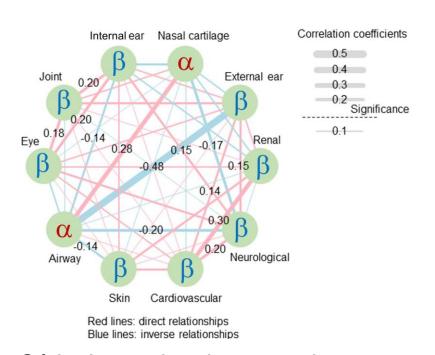




Dion et al. A&R 2016

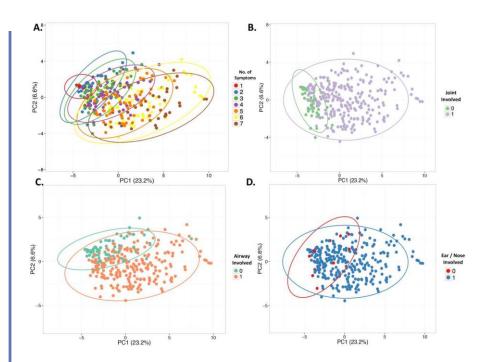


Phénotypes cliniques ?: autres séries



Série Japonaise de 236 patients 2 groupes selon la correlation entre atteintes d'organes :

- -Patients avec atteinte respi et nasale
- -Patients avec atteinte oreille et autre atteintes



Série US 304 patients / Questionnaires Sous groupes selon :

- -Nombre d'atteinte
- -Atteinte articulaire
- -Atteinte respiratoire

Evolution

- Survie:
 - > 1986: survie à 5 et 10 ans: 74 et 55%
 - > Actuellement: nette amélioration avec survie à 5 ans entre 88% et 96% et survie à 10 ans entre 81% et 91%.
- Principales causes de décès:
 - ➤ Infections +++
 - Evolution d'une maladie hématologique
 - L'atteinte respiratoire n'est plus une cause fréquente de décès contrairement aux série historiques.

Dion et al. 2016 Horvath et al. 2016 Michet et al. 1986

Facteurs pronostics

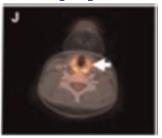
	Analyse univariée HR (95% CI) ; P	Analyse multivariée HR (95% CI) ; P	Analyse multivariée (sans SMD) HR (95% CI) ; P
Sexe masculin	12 (3-43) ; P = 0,0002	6,5 (1,6–28) ; P=0,01	6,5 (1,5-28) ; P=0,01
Age > 55 ans ^c	8 (2.7-22) ; P = 0,0002	-	
Cardiopathie	4 (1.5-11); P = 0,006	3,4 (1,1–11); P=0,03	4,7 (1,1-19,6); P=0,03
Signes généraux	4.5 (1.5-14); P = 0,009	-	
Myélodysplasie	17 (6-50) ; P<10 ⁻⁴	6 (1,8–20) ; P=0,004	NA
Autre hémopathie	4 (0,9-18) ; P=0,067	9 (1,7–49) ; P=0,01	10,2 (1,8-58) ; P=0,008
Neuropathie	4.5 (1,2-16) ; P=0,021	-	
Biothérapie	3.6 (1,3-10); P=0,014	-	

PCA et grossesse?

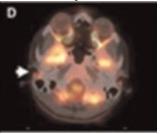
Papo et al. A&R 1997

- >25 grossesses chez 11 patientes (aucune avec atteinte respiratoire)
- > 54% sous corticoïdes
- Aucune poussée dans (16) 66% des grossesses
- > Poussée nécessitant une modification thérapeutique dans 2 cas
- Complications obstétricales dans 10 (42)% des cas (3 GEU, 3 FCSP, 3 Prématurité)
- > 18 grossesses menées à terme.
- ▶ Peu d'influence sur l'évolution de la maladie

Apport de la TEP?



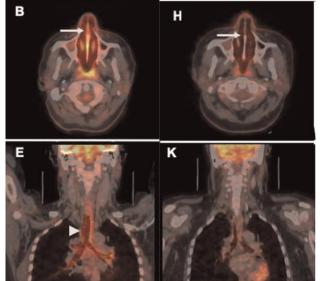
Larynx



Oreille



Eustache



	PET +	PET -	kappa
Ear tenderness (n=21)	14	7	0.39
No ear tenderness(n=4)	0	4	
Nasal tenderness (n=10)	4	6	0.14
No nasal tenderness (n=15)	4	11	
Laryngeal tenderness (n=8)	3 ^a	5	0.08
No laryngeal tenderness(n=17)	5	12	
Patients with stridor (n=5)	5 ^b	0	0.42
Patients without stridor (n=20)	7 ^b	13	

SUVm = 4.1

Sharma et al Rheumatol 2019

- Utile si diagnostic difficile ou démasquer atteintes asymptomatiques
- Surtout formes respiratoires :

Post Ttnt

- Démontrer le caractère inflammatoire si diagnostic difficile
- Différentier maladie active et séquelle si manifestations respiratoires isolée
- Evaluer la réponse thérapeutique ?



Aorte

Thérapeutique

- Aucune étude prospective
- Extrêmement peu de séries rétrospectives
- Aucune recommandations
- Empirique et avis d'expert uniquement

Thérapeutique

- Formes mineures et/ou intermittentes :
 - > AINS, Colchicine, Corticothérapie courte
- Formes chroniques :
 - Corticothérapie générale souvent prolongée : complications+++
 - Immunosuppresseurs : MTX, AZA, MMF, EDX dans les formes « sévères »
 - ➤ Biothérapies ? : anti TNF, anti IL6...
- Cas particulier :
 - Surdité brusque: Bolus de solumédrol précoces ?
 - >Anti-IL1 dans sclérites réfractaires ?
 - >5-Azacytidine pour les formes associées à une MDS? [Fraison et al. 2016]

Rituximab?

- Etude rétrospective de 9 patients, évaluation à M6 :
 - >0 réponse complête
 - > 2 améliorations partielles
 - >4 maladies stables
 - >3 aggravations
- Evaluation à M12 (6 patients):
 - ➤ 2 Stables (nouvelle perfusion à M12)
 - >4 aggravation

Biothérapies ?

Downloaded from http://ard.bmj.com/ on March 13, 2018 - Published by group.bmj.com

ARD Online First, published on March 13, 2018 as 10.1136/annrheumdis-2017-212705

Clinical and epidemiological research

EXTENDED REPORT

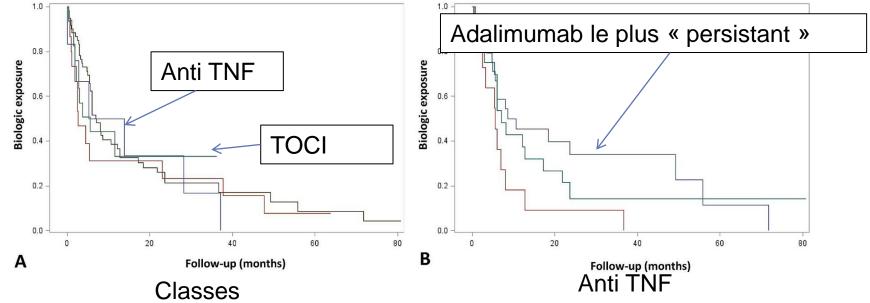
Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study

Guillaume Moulis, ^{1,2,3} Grégory Pugnet, ^{1,2} Nathalie Costedoat-Chalumeau, ^{4,5} Alexis Mathian, ⁶ Gaëlle Leroux, ^{7,8} Jonathan Boutémy, ⁹ Olivier Espitia, ¹⁰ Laurence Bouillet, ¹¹ Sabine Berthier, ¹² Jean-Baptiste Gaultier, ¹³ Pierre-Yves Jeandel, ¹⁴ Amadou Konaté, ¹⁵ Arsène Mékinan, ¹⁶ Elisabeth Solau-Gervais, ^{17,18} Benjamin Terrier, ⁴ Daniel Wendling, ¹⁹ Fanny Andry, ¹¹ Camille Garnier, ² Pascal Cathébras, ¹³ Laurent Arnaud, ^{20,21} Aurore Palmaro, ^{1,3} Patrice Cacoub, ^{7,8} Zahir Amoura, ⁶ Jean-Charles Piette, ^{7,8} Philippe Arlet, ² Maryse Lapeyre-Mestre, ^{1,3,22} Laurent Sailler ^{1,2,3}

Table 1. Efficacy and adverse drug reactions of biologics prescribed for relapsing polychondritis in 41 patients.

Biologics	PR or CR at 6	CR at 6	Variation in CS dose at M6,	Follow-up, months,	Discontinuation of biologic				
	months, n (%)	months, n (%)	mg PEQ, median (range)	median (range)	Overall	Insufficient	Loss of	ADR	Stable
						efficacy	efficacy		CR
Overall (n=105)	66 (62.9%)	20 (19.0%)	-5.0 (-72.5; +70.0)	6.0 (0.1-80.8)	77 (73.3%)	36 (34.3%)	19 (18.1%)	22 (20.9%)	1
TNF antagonists (n=60)	38 (63.3%)	14 (23.3%)	-5 (-53; +70)	6.0 (0.4-80.8)	47 (78.3%)	23 (38.3%)	15 (25.0%)	8 (13.3%)	1
Infliximab (n=20)	12 (60.0%)	7 (35.0%)	-5 (-50; +70)	6.5 (0.4-80.8)	16 (80.0%)	7 (35.0%)	6 (30.0%)	3 (15.0%)	0
Adalimumab (n=25)	16 (64.0%)	5 (20.0%)	-7.5 (-53; +10)	8.0 (0.4-71.7)	18 (72.0%)	6 (24.0%)	7 (28.0%)	5 (20.0%)	1
Etanercept (n=11)	8 (72.7%)	0	-5 (-50; +0)	5.5 (0.7-36.7)	11 (100%)	8 (72.7%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	0
Golimumab (n=3)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	-20	3.8 (3.4-7.2)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0
Certolizumab (n=1)	0	0	-	2.9	1 (100%)	1 (100%)	0	1 (100%)	0
Tocilizumab (n=17)	12 (70.6%)	2 (11.8%)	-1 (-72.5; +0)	3.7 (0.4-36.2)	10 (58.8%)	4 (23.5%)	2 (11.7%)	4 (23.5%)	0
Anakinra (n=15)	8 (53.3%)	2 (13.3%)	-12.5 (-20; +0)	2.6 (0.3-63.8)	13 (86.7%)	5 (33.3%)	0	7 (46.7%)	0
Rituximab (n=7)	5 (71.4%)	1 (14.3%)	-3 (-30; +5)	6.0	3 (42.8%)	3 (42.8%)	0	0	0
Abatacept (n=6)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	-16 (-40; +0)	9.5 (0.1-37.1)	6 (100%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0

Abbreviations: ADR, adverse drug reaction; CR, complete response; PR, partial response.

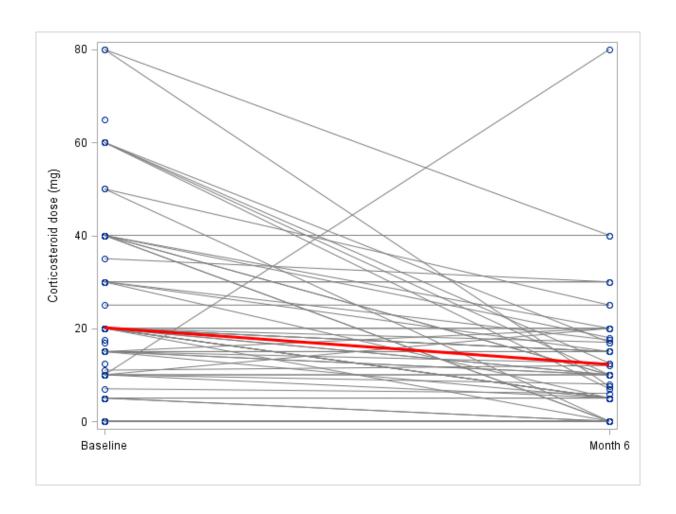


Moulis et al. ARD 2018

Exposures to biologics	Nasal or auricular chondritis, n (%)	Joints, n (%)	Sternal chondritis, n (%)	Ocular inflammation, n (%)	Vestibular or cochlear manifestation, n (%)	Respiratory manifestations, n (%)
Overall (n=105)	31/57 (54.4)	28/74 (37.8)	31/57 (54.4)	12/17 (70.6)	6/9 (66.6)	27/38 (71.0)
TNF antagonists (n=60)	15/34 (44.1)	17/43 (39.5)	16/24 (66.7)	6/8 (75.0)	5/8 (62.5)	17/24 (70.8)
Infliximab (n=20)	4/9 (44.4)	4/14 (28.56)	2/7 (28.6)	4/4 (100)	1/3 (33.3)	6/8 (75.0)
Adalimumab (n=25)	6/12 (50.0)	8/16 (50.0	9/10 (90.0)	2/4 (50.0)	3/4 (75.0)	7/10 (70.0)
Etanercept (n=11)	3/9 (33.3)	4/10 (40)	5/5 (100)	-	1/1 (100)	4/4 (100)
Golimumab (n=3)	2/3 (66.7)	1/2 (50.0)	0/1 (0)	-	-	0/1 (0)
Certolizumab (n=1)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	-	_	0/1 (0)
Tocilizumab (n=17)	7/9 (77.8)	4/11 (36.4)	7/8 (87.5)	3/4 (75.0)	-	6/6 (100.0)
Anakinra (n=15)	4/8 (50.0)	4/10 (40.0)	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)	1/1 (100.0)	1/3 (33.3)
Rituximab (n=7)	2/2 (100)	1/4 (25.0)	1/1 (100)	2/2 (100)	_	1/3 (33.3)
Abatacept (n=6)	3/4 (75.0)	2/6 (33.3)	2/2 (100)	_	_	2/2 (100)

TNF, tumour-necrosis factor.

Donc efficacité modérée et souvent transitoire : Anti-TNF (IFX et ADA) en premier puis TOCILIZUMAB prometteur



Mais épargne cortisonique très modeste ...

Prise en charge non pharmacologique

- Atteinte respiratoire :
 - Evaluation dans un centre de bronchoscopie interventionnelle et discussion endoprothèses, dilatation, stent...
 - ➤ Bronchoscopie souple parfois utile mais prudence ++
 - ➤ Dépister SAOS +- PPC voire BiPAP
- Atteinte cardiaque :
 - Dépister (survenue parfois tardive)
 - ➤ Prise en charge et suivi spécialisée: chirurgie valvulaire
 - >Risque de désinsertion de prothèse si inflammation persistante.
- Association de malades: APCA

Conclusion

- Maladie rare et très/trop peu étudiée
- Présentation parfois trompeuse : interrogatoire ++
- 3 phénotypes cliniques stables
 - 2/3 ont une forme bénigne
 - 1/4 une forme respiratoire
 - 1/10 une forme hématologique
- Pronostic en amélioration.
- Facteurs de mauvais pronostic: hommes, atteinte cardiaque, hémopathie.
- Modalités de suivi et de traitement non codifiés.