

Polychondrite chronique atrophiante

C. FRANCÈS et J.-C. PIETTE

La polychondrite atrophiante, aussi dénommée polychondrite récidivante par les Anglo-Saxons, est une connectivite caractérisée par l'inflammation récidivante des cartilages de l'oreille, du nez, du larynx et de l'arbre trachéo-bronchique, parfois suivie d'une atrophie définitive. De nombreuses manifestations systémiques (notamment rhumatologiques, ophtalmologiques, audio-vestibulaires, hématologiques, dermatologiques, macro- et microvasculaires) sont souvent présentes, parfois liées à une affection associée [4,5,7,8]. La polychondrite atrophiante survient le plus souvent chez l'adulte, avec une certaine prédominance féminine, mais elle est aussi connue aux âges extrêmes de la vie. Elle n'est plus considérée comme une affection exceptionnelle, et notre expérience dépasse aujourd'hui 200 cas. La polychondrite atrophiante résulte probablement d'une réaction auto-immune dirigée contre le cartilage, mais la cible de cette réaction demeure débattue, notamment entre le collagène de type II ou la matriline 1.

Le *diagnostic* de polychondrite atrophiante, souvent établi trop tardivement, repose généralement sur les critères empiriques proposés par Michet et al. (Tableau I) [5]. Ces critères n'exigent pas de confirmation histologique. Si une biopsie du pavillon est néanmoins jugée utile dans une forme débutante ou atypique, elle doit être pratiquée lors d'une chondrite aiguë, avant toute corticothérapie.

L'*évolution* de la polychondrite atrophiante se fait par poussées dont la fréquence et la sévérité sont extrêmement variables d'un malade à l'autre. Les formes mineures sont rares, et la majorité des patients sont porteurs d'une affection extrêmement durable, douloureuse, entraînant divers handicaps auxquels viennent s'ajouter les effets secondaires de thérapeutiques lourdes. Bien que le pronostic s'améliore, il demeure sévère, le taux de survie à 5 ans ne dépassant guère 80 p. 100 [5,7,8]. La mort résulte alors le plus souvent d'une atteinte spécifique (respiratoire ou vasculaire), d'une dysmyélopoïèse associée ou d'une infection favorisée par le traitement.

INFORMATION AUX MALADES

La physiopathologie de l'affection étant incertaine et les causes des poussées inconnues, les informations délivrées concernent essentiellement la nécessité d'un suivi régulier, les dangers d'un éventuel tabagisme surajouté, les risques de l'arrêt intempestif de la corticothérapie et la diététique que celle-ci impose. L'urgence thérapeutique constituée par une surdité brutale et surtout une atteinte laryngée ou trachéo-bronchique doit être expliquée au malade, celui-ci devant prendre contact immédiatement dans ces circonstances. Néanmoins, il est souvent difficile en pratique de distinguer une surinfection bronchique bactérienne ou virale d'une poussée de la maladie, les deux pouvant d'ailleurs co-exister.

Les informations positives indiquées au malade portent sur l'amélioration progressive du pronostic, la possibilité de rémissions parfois très prolongées, l'absence d'influence délétère de la grossesse et l'extrême rareté des formes familiales. L'obtention d'un avis spécialisé nous paraît indispensable, au moins dans les formes graves, atypiques ou intriquées.

OBJECTIFS GÉNÉRAUX DU TRAITEMENT

La prise en charge se fixe plusieurs objectifs :

– à *court terme* : assurer le confort quotidien, restaurer l'audition en cas de surdité de perception brutale, « décapiter » les poussées d'angéite systémique associée ;

– à *moyen terme* : raréfier les accès inflammatoires, éviter la constitution de lésions irréversibles sténotiques ou malaciques de l'arbre laryngo-trachéo-bronchique, préserver l'insertion socio-professionnelle ;

– à *long terme* : limiter les séquelles respiratoires ou cardio-vasculaires de la maladie et les effets délétères différés des traitements. La mise en extinction de la polychondrite atrophiante ne constitue pas, malheureusement, aujourd'hui un objectif réaliste.

SURVEILLANCE

Les modalités empiriques de surveillance tiennent compte du profil individuel de l'affection et de son évolutivité. Un inventaire complet de référence doit être pratiqué lors du diagnostic. La surveillance clinique ultérieure accordera une grande importance à la pression artérielle, en raison des probables conséquences néfastes d'une HTA systémique sur le développement des ectasies aortiques.

Le suivi biologique comporte essentiellement des examens usuels, notamment l'hémogramme (très régulièrement surveillé en cas de traitement par dapsone), les paramètres inflammatoires (ces derniers demeurant cependant normaux lors des poussées de la polychondrite atrophiante chez 5 à 10 p. 100 des malades) et la surveillance métabolique d'une corticothérapie prolongée. Chez les malades traités par dapsone, l'hémoglobine glyquée est abaissée en raison de l'hémolyse induite, et elle ne peut donc pas servir au dépistage d'un éventuel diabète cortico-induit.

La réalisation d'une échocardiographie trans-thoracique et d'épreuves fonctionnelles respiratoires nous semble souhaitable tous les deux ans, même en l'absence d'anomalies documentées. En cas d'atteinte laryngée et/ou trachéo-bronchique, l'étude tomodensitométrique thoracique suivie d'une reconstruction tridimensionnelle endo-luminale (endoscopie virtuelle) permet parfois d'éviter une endoscopie réelle, non dénuée de risques.

PRINCIPAUX TRAITEMENTS DISPONIBLES

TRAITEMENT MÉDICAL

Les salicylés, le piroxicam ou l'indométacine ne sont efficaces que chez une minorité de patients [4,5,7]. La colchicine peut parfois aider au contrôle des chondrites ou des symptômes cutanés dans certaines formes mineures, mais le nombre de cas rapportés est faible. Quelques observations isolées font état de résultats favorables obtenus avec la D-pénicillamine, la sulfasalazine, la minocycline [7]. En revanche, les antipaludéens de synthèse et les sels d'or ne sont guère efficaces.

L'effet préventif des sulfones sur l'affaissement de l'oreille du lapin provoqué par la vitamine A est à l'origine de leur emploi dans la polychondrite atrophiante. Les premiers résultats, très encourageants, rapportés avec une posologie de *dapsone* (Disulone[®]) comprise entre 100 et 250 mg/j ont été contredits par les publications ultérieures signalant de nombreux échecs ou des arrêts pour intolérance. Dans la série de la Mayo Clinic, la dapsone n'a été employée que chez quatre patients, sans efficacité probante chez deux, alors qu'une anémie hémolytique imposait son arrêt chez les deux autres [5]. L'expérience de Trentham et Le n'est guère plus encourageante : neuf échecs sur quatorze patients traités [7]. La dapsone entraîne régulièrement une hémolyse non immune, parfois majeure chez les sujets déficients en glucose-6-phosphate déshydrogénase, et une méthémoglobinémie dose-dépendantes ; la survenue d'autres effets secondaires, notamment un syndrome d'hypersensibilité, une toxidermie, des céphalées, une neuropathie périphérique ou une agranulocytose, est rare (voir chapitre Dapsone).

Les *corticoïdes* sont indispensables dans la majorité des cas [7] : 71 p. 100 dans la série de Michet et al. [5], davantage dans notre expérience. Bien que non prouvée scientifiquement, leur efficacité est hautement probable sur la régression des chondrites [2,7], des arthrites, des atteintes rénales et des lésions oculaires sévères. La corticothérapie ne peut cependant permettre l'extinction de la polychondrite atrophiante, et il n'est pas établi qu'elle prévienne la constitution des lésions aortiques ectasiantes. En outre, elle est totalement inactive sur les dysmyélopoïèses souvent associées aux polychondrites

masculines survenant après 60 ans.

Le haut niveau de corticodépendance et/ou la gravité de certaines polychondrites atrophiantes peuvent justifier l'emploi d'un immunosuppresseur. L'analyse de la littérature et notre expérience montrent que l'efficacité du cyclophosphamide (Endoxan[®]), administré par voie orale ou en perfusions mensuelles, semble plus régulière que celle de l'azathioprine (Imurel[®]), bien que des échecs aient été signalés [8]. L'activité de la ciclosporine est inconstante, parfois partielle ou transitoire [2] et toujours suspensive ; celle du chlorambucil (Chloraminophène[®]) semble très aléatoire. Le méthotrexate paraît beaucoup plus intéressant : il est crédité par Trentham et Le de 23 succès chez 31 patients traités à la dose hebdomadaire moyenne de 17,5 mg, la posologie de prednisone étant parallèlement réduite de 19 à 5 mg/j [7]. Bien que son efficacité soit inconstante, le méthotrexate constitue actuellement le traitement des formes cortico-résistantes de gravité intermédiaire. À la différence des agents alkylants, il semble dépourvu de risques onco-hématologiques différés, cet avantage théorique n'étant pas négligeable dans une affection caractérisée par la fréquente survenue spontanée d'états myélodysplasiques.

Enfin, chez les malades porteurs d'une ectasie de l'aorte ascendante, un traitement *bêta-bloquant* peut être proposé pour tenter d'en ralentir la progression, par analogie avec la maladie de Marfan où l'intérêt d'un tel traitement a été démontré.

CHIRURGIE ET TRAITEMENTS LOCAUX

Une *trachéotomie* de sauvetage est parfois indispensable devant une sténose sous-glottique mal tolérée, éventuellement après l'échec de l'administration locale d'éphédrine racémique sous forme nébulisée. Cette intervention n'est cependant pas dénuée de risques, notamment lors de l'intubation [2,6]. Le bon contrôle de l'affection permet parfois d'envisager ultérieurement sa fermeture, éventuellement après la réalisation d'une laryngoplastie [2,6]. La résection chirurgicale d'une sténose sous-glottique suivie d'une anastomose termino-terminale n'a été qu'exceptionnellement tentée. L'injection intralésionnelle de corticoïdes, pratiquée avec succès dans les sténoses sous-glottiques de la maladie de Wegener, n'a pas été évaluée dans la polychondrite atrophiante. Une insuffisance respiratoire aiguë secondaire à des sténoses ou un collapsus trachéo-bronchiques peut également nécessiter une trachéotomie, suivie de la pose d'une canule suffisamment longue pour dépasser la zone sténosée, les bénéfices immédiats du geste étant ici plus limités [2]. Le traitement des atteintes respiratoires majeures comporte parfois, outre une ventilation en pression positive, la mise en place ultérieure d'une endoprothèse trachéale permettant la récupération de la voix ; divers matériaux sont employés, allant du classique tube de Montgomery aux stents métalliques [2,6]. Une kinésithérapie respiratoire assidue est indispensable. Les résultats des dilatations trachéales itératives ou des tentatives de désobstruction bronchique par laser [6] semblent aléatoires. Enfin, une plastie trachéale chirurgicale, visant à restaurer la rigidité de l'arbre respiratoire via des techniques très diverses utilisant des tissus biologiques ou du matériel synthétique, a été pratiquée dans quelques cas, souvent avec un bon résultat immédiat [2,6]. Le pronostic ultérieur de tous ces gestes demeure cependant très réservé [2,6].

La réalisation d'une *plastie nasale* est classiquement déconseillée [7] en raison des résultats défavorables rapportés : effondrement secondaire de la cloison, rejet du greffon osseux ou de la prothèse. Notre expérience est beaucoup plus positive : chez les malades opérés en période de rémission durable, le résultat local est excellent avec un recul moyen de 7 ans.

La *chirurgie cardio-vasculaire* concerne surtout les valvulopathies aortiques majeures, dont 30 cas ont été opérés avec ou sans geste aortique associé [3], plus rarement les ectasies artérielles isolées voire certaines sténoses artérielles. Le résultat immédiat est souvent favorable, qu'il s'agisse d'une insuffisance aortique, mitrale ou d'une double valvulopathie mitro-aortique. Aucun argument solide ne permet de choisir entre la prothèse mécanique ou la bioprothèse [3]. Le pronostic ultérieur demeure en revanche très médiocre, seuls 62 p. 100 des patients étant en vie un an après l'intervention dans une récente revue de la littérature [3]. Les nombreuses complications observées à moyen terme après une chirurgie cardio-vasculaire résultent de causes diverses : anévrisme anastomotique ou d'autre siège, souvent révélé par sa rupture, thrombose d'un dispositif de revascularisation, désinsertion valvulaire secondaire aux remaniements du tissu aortique liés à la maladie, enfin mort subite dont l'origine cardio-vasculaire est fortement suspectée [3,4].

INDICATIONS

L'évaluation de l'efficacité des traitements est rendue très délicate au cours de la polychondrite atrophiante en raison de sa

rareté, de son hétérogénéité et du caractère spontanément fluctuant et peu prévisible de son évolution. La polychondrite atrophiante n'ayant fait l'objet d'aucun essai thérapeutique contrôlé, les recommandations qui suivent sont à l'évidence empiriques.

Les rares *formes mineures* caractérisées par la survenue très intermittente de chondrites du pavillon ou d'arthralgies sont traitées soit par AINS ou colchicine à la demande, soit par dapsons (Disulone[®]). Nous n'employons celle-ci que chez des malades indemnes de myélodysplasie, en lui associant systématiquement une supplémentation en acide folique. Une vérification préalable de l'absence de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase est pratiquée quand le sexe et l'ethnie le justifient. La posologie de départ (50 ou 75 mg/j) est progressivement augmentée, sous couvert d'une surveillance fréquente de l'hémogramme ; en revanche, l'information du malade sur la signification d'une cyanose avec ou sans dyspnée nous paraît plus utile que les dosages répétés de méthémoglobinémie. Quand l'introduction de la dapsons semble nettement bénéfique, éventualité peu fréquente, son administration est poursuivie pendant quelques années, la survenue ultérieure de nouvelles manifestations chondritiques ou arthritiques pouvant conduire à majorer transitoirement la posologie.

La *corticothérapie générale* est en fait indispensable chez plus de 80 p. 100 des malades. La posologie de départ est modérée (0,3 à 0,5 mg/kg/jour de prednison [Cortancyl[®]]) devant une polyarthrite ou une chondrite du pavillon rebelles aux AINS ou à la dapsons, ou encore une atteinte oculaire réfractaire aux traitements locaux. En revanche, la corticothérapie est volontiers entreprise sous forme de bolus de 1 g de méthylprednisolone (Solu-Médrol[®]) relayés par une forte dose quotidienne (1 mg/kg/j de prednison) devant une chondrite aiguë laryngo-trachéale, une surdité de perception d'installation récente, une atteinte oculaire ou rénale menaçante, un trouble conductif de haut degré et/ou une vascularite systémique associée [7]. Après quelques semaines, la corticothérapie est progressivement réduite pour tenter de garder le contrôle de la polychondrite atrophiante avec une dose d'entretien journalière inférieure à 0,25 mg/kg/j. L'opportunité d'un traitement immunosuppresseur complémentaire est discutée quand cette posologie ne peut être atteinte. L'administration des corticoïdes tous les deux jours à dose double, rarement bien tolérée dans notre expérience, mérite d'être essayée chez l'enfant pour tenter de préserver la croissance.

Plusieurs circonstances peuvent motiver l'association d'un *traitement immunosuppresseur* : d'emblée devant une atteinte respiratoire grave ou une microvascularite systémique sévère (en particulier quand le doute subsiste avec une maladie de Wegener), secondairement en cas de forte corticodépendance et/ou de survenue d'effets secondaires cortico-induits. Schématiquement, le choix se porte sur le cyclophosphamide ou parfois l'azathioprine dans la première situation, et sur le méthotrexate dans la seconde. L'absence de cytopénies induites fait choisir la ciclosporine, voire les échanges plasmatiques ou les perfusions d'immunoglobulines à fortes doses, quand une immunosuppression est jugée nécessaire dans une polychondrite atrophiante associée à une dysmyélopoïèse. Quelques formes rebelles à tous les traitements conventionnels ont été contrôlées – au moins transitoirement – par l'administration d'un anticorps monoclonal anti-CD4. Ces formes pourraient faire discuter la pratique d'une intensification thérapeutique myélo-ablative, suivie d'une autogreffe de moelle.

À l'exception des rares trachéotomies de sauvetage, les indications chirurgicales se discutent en milieu spécialisé. Une valvulopathie aortique ou mitrale sévère nécessite un remplacement valvulaire. Devant une ectasie de l'aorte initiale, la décision opératoire prend en compte la taille de la lésion, son évolutivité et l'importance de l'insuffisance aortique associée, mais la date optimale de l'intervention est difficile à déterminer. Une sténose artérielle demeurant symptomatique malgré un traitement corticoïde et immunosuppresseur peut également justifier un geste chirurgical. Un inventaire cardiaque et artériel complet doit toujours être réalisé, en raison de la fréquente multiplicité des lésions vasculaires [3]. L'évaluation pré-anesthésique de l'arbre respiratoire est évidemment capitale [1]. L'estimation individuelle du rapport bénéfice/risque conduit parfois à discuter un geste de radiologie interventionnelle, dilatation ou mise en place d'une endoprothèse aortique. Une surveillance cardio-vasculaire clinique et imagerie prolongée est indispensable dans tous les cas [3]. La sévérité du pronostic vital de ces polychondrites atrophiantes compliquées d'atteintes macro-artérielles nous semble justifier l'emploi systématique d'une immunosuppression dans les deux ans suivant l'intervention, mais cette pratique non validée n'est pas toujours couronnée de succès.

Enfin, les *myélodysplasies* acquises associées à la polychondrite atrophiante sont rebelles à toutes les thérapeutiques curatives. Après mise en œuvre d'un programme transfusionnel régulier, et malgré la prévention de la surcharge martiale et le traitement précoce des complications infectieuses liées à la neutropénie chronique, la survie ne dépasse guère quelques années.

Bibliographie

1. BIRO P, ROHLING R, SCHMID S et al. Anesthesia in a patient with acute respiratory insufficiency due to relapsing polychondritis. *J Clin Anesth*, 1994, 6 : 59-62.
2. ENG J, SABANATHAN S. Airway complications in relapsing polychondritis. *Ann Thorac Surg*, 1991, 51 : 686-692.
3. Lang-Lazdunski L, Hvass U, Paillole C et al. Cardiac valve replacement in relapsing polychondritis : a review. *J Heart Valve Dis*, 1995, 4 : 227-235.
4. MCADAM LP, O'HANLAN MA, BLUESTONE R, PEARSON CM. Relapsing polychondritis. Prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1976, 55 : 193-215.
5. MICHET CJ Jr, MCKENNA CH, LUTHRA HS, O'FALLON WM. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med*, 1986, 104 : 74-78.
6. SPRAGGS PD, TOSTEVIN PM, HOWARD DJ. Management of laryngotracheobronchial sequelae and complications of relapsing polychondritis. *Laryngoscope*, 1997, 107 : 936-941.
7. TRENTHAM DE, LE CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med*, 1998, 129 : 114-122.
8. VINCENEUX P, POUCHOT J, PIETTE JC. Polychondrite atrophiante. In : MF Kahn, AP Peltier, O Meyer, JC Piette. *Maladies et syndromes systémiques*. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2000 : 623-649.

Tableau I

Critères proposés par Michet et al. pour le diagnostic de polychondrite atrophiante [5]. Le diagnostic est considéré comme acquis lorsqu'il existe au moins deux critères majeurs, ou un critère majeur et deux critères mineurs

<i>Critères majeurs</i>	<i>Critères mineurs</i>
Chondrite auriculaire	Inflammation oculaire (conjonctivite, kératite, épisclérite, uvéite)
Chondrite nasale	Hypo-acousie
Chondrite laryngo-trachéale	Syndrome vestibulaire
	Arthrite séronégative