

Protocole National de Diagnostic et de Soins

Polychondrite Chronique Atrophiante Argumentaire scientifique



Ce PNDIS a été rédigé sous la coordination des :

- Pr Laurent ARNAUD
- Pr Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU
- Dr Alexis MATHIAN
- Pr Laurent SAILLER

Sous l'égide du



Centre de référence des maladies systémiques rares de l'Est et du Sud-Ouest



Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares d'Ile de France



Centre de référence du lupus, SAPL et autres maladies auto-immunes rares



Centre de compétence des maladies auto-immunes systémiques rares de Toulouse

Et de la

Filière des maladies auto-immunes

Liste des personnes ayant collaboré à la rédaction du PNDS « Polychondrite Chronique Atrophiante »

Laurent ARNAUD¹, Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU², Alexis MATHIAN³, Laurent SAILLER⁴, Alexandre BELOT⁵, Jérémie DION², Nathalie MOREL², Guillaume MOULIS⁴ et collaborateurs*

1 Service de Rhumatologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et Centre National de Références des Maladies Auto-immunes et Systémiques Est Sud-Ouest (RESO), Strasbourg, France

2 Service de Médecine Interne, Centre de référence maladies auto-immunes et systémiques rares d'île de France, Hôpital Cochin, Paris, France; Université de Paris, Paris, France; INSERM U1153, Centre de Recherche en Épidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité (CRESS), Paris, France

3 Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Groupement Hospitalier Pitié–Salpêtrière, Centre de référence du lupus, syndrome des anticorps antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares, Service de Médecine Interne 2, Institut E3M, Inserm UMRS, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI-Paris), Paris, France

4 Service de Médecine interne Pavillon URM C.I.C. 1436 - Module Plurithématique adulte Hôpital Purpan CHU TOULOUSE

5 Service de pédiatrie, Lyon, France

*Collaborateurs : BADER-MEUNIER Brigitte, Service d'Immunologie et Rhumatologie pédiatrique Hôpital Necker, APHP, Centre de référence RAISE, Institut Imagine; BODAGHI Bahram, Chair and Professor of Ophthalmology Sorbonne University IHU FOReSIGHT Pitié-Salpêtrière Hospital UMR 7211 UPMC/CNRS, U972 INSERM Transimmunom Laboratory of Excellence Sorbonne University ; BURA RIVIERE Alessandra, médecine vasculaire, Toulouse ; CASADEVALL Marion, médecine générale, Paris ; FAIN Olivier, Sorbonne Université, service de médecine interne, AP-HP, Hôpital Saint Antoine, F-75012 Paris , France ; FRANCES Camille, dermatologie, Sorbonne université, AP-HP, service de Dermatologie et Allergologie, Hôpital Tenon 75020 Paris, France ; HACHULLA Eric, médecine interne, Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares du Nord et Nord-Ouest de France, Hôpital Claude Huriez, Université Lille Nord-de-France, Lille, France.; HAMIDOU Mohamed, Service de

PNDS Polychondrite Chronique Atrophiante

Médecine Interne, CHU NANTES ; KARAKOGLU Christiane, association AFPCA ; LAMBERT Marc, Unité Médicochirurgicale Vasculaire, hôpital HURIEZ CHU de Lille, France ; LERBOURS Fleur, Département de neurologie, CHU Pierre Paul Riquet, Toulouse, France ; LEROUX Gaele, Service de médecine interne, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris ; MARIETTE Xavier, Université Paris-Saclay, AP-HP, Hôpital Bicêtre, INSERM UMR1184, Le Kremlin Bicêtre, France; MARQUETTE Charles Hugo Pneumologie, Oncologie Thoracique, Allergologie et Soins Intensifs Respiratoires Hôpital Pasteur, CHU de Nice ; MARTIN Thierry, Service d'Immunologie Clinique, Centre de Référence des Maladies Autoimmunes Systémiques Rares Est Sud-Ouest (RESO) Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France ; MEKINIAN Arsène, Sorbonne Université, Service de Médecine Interne, Hôpital Saint Antoine, APHP, DMU i3D, 75012, Paris, France ; PAPO Thomas, Médecine Interne, Hôpital Bichat, Université de Paris ; PIETTE Jean-Charles, GH Pitié-Salpêtrière, Département de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique, Centre de Référence maladies auto-immunes systémiques rares de l'Île de France, Université Paris 6, Paris ; PUECHAL Xavier, Centre de Référence d'Île de France, Maladies Systémiques Auto-Immunes rares, Département de Médecine Interne, Hôpital Cochin ; RICHEZ Christophe, Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares RESO, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin et UMR-CNRS 5164, ImmunoConcept, Université de Bordeaux, France ; SARAUX Alain, Service de rhumatologie, CHU Brest, INSERM 1227, Université de Bretagne Occidentale, LabEx IGO, Brest, France ; SEVE Pascal, Service de Médecine Interne, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France et Université de Lyon ; TANKERE Frédéric, Service d'ORL et de CCF –GH Sorbonne Université, APHP, ICM (UMR 7225/ U 1127, SU / CNRS / INSERM) ; TERRIOU Louis, hématologie, Lille ; VARIN Patricia, association AFPCA.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de la filière FAI²R.

Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de PCA. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités nécessaires à la prise en charge des patients non remboursées habituellement.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de polychondrite chronique atrophiante. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Méthode de travail

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Une réunion de mise en place en visioconférence avec les coordinateurs a permis de déterminer le plan du PNDS, la liste des rédacteurs pour chacune des parties/spécificités du PNDS ainsi que la liste des relecteurs.

Durant la phase de rédaction, chaque rédacteur a réalisé une analyse de la littérature en langue anglaise et française avant de rédiger la partie du PNDS correspondante.

A l'issue de la rédaction, toutes les parties du PNDS ont été assemblées puis homogénéisées par les coordinateurs.

Durant la phase de relecture, chacun des rédacteurs et relecteurs a commenté la première version du PNDS.

A l'issue de la relecture, les coordinateurs ont pris en compte tous les commentaires pour produire la deuxième version du PNDS.

Deux journées de finalisation se sont enfin tenues (en visioconférence), où tous les rédacteurs et relecteurs étaient conviés, afin de refaire une revue complète et collégiale du texte pour en produire une version finalisée à publier.

ANALYSE CRITIQUE DE LA LITTERATURE

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Recueil de l'avis des professionnels (Oui / Non ; Lesquels)	Recueil de l'avis des patients (Oui / Non)	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Il n'existe aucune publication de recommandations pour la PCA						

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Arnaud L, 2012, (1), France	Mise au point d'un score d'activité de la PCA	Non		Détermination des items par méthode Delphi par un panel d'experts		Un score consensuel de mesure de l'activité de la PCA utilisable en routine ou lors d'études cliniques a été mis au point.
Arnaud L, 2014, (2), France	Mise au point sur les dernières données étiologiques et de pathogénèse de la PCA, dont le rôle de la susceptibilité génétique et les données obtenues chez des modèles animaux.	Non	Non	NA	Non renseignés	<p>La PCA est une maladie systémique inflammatoire affectant les cartilages des oreilles, du nez, de la trachée et des bronches</p> <p>C'est une maladie à médiation auto-immune dont les cibles antigéniques restent méconnues</p> <p>Les données des études cliniques et des modèles animaux suggèrent un rôle du collagène de type II et de la matrilin-1 comme candidats potentiels mais les anticorps correspondant ont une spécificité et une</p>

PNDS Polychondrite Chronique Atrophiante

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						<p>sensibilité faible et ne sont donc pas utilisés en pratique clinique</p> <p>De nombreuses cytokines sont impliquées dans le recrutement cellulaire au sein des lésions de PCA. L'utilisation de molécules agissant sur les cytokines comme les anti-TNFα, le rituximab, l'anakinra, le tocilizumab et l'abatacept ont montré récemment une efficacité dans certains cas mais des données ultérieures sont nécessaires.</p>
Dion J, 2018, (6), France	Mise au point sur les dernières données sur la PCA	Non	Non	NA	Non renseignés	<p>La PCA est une maladie rare et peu étudiée. Néanmoins des données récentes mettent en avant une amélioration du pronostic vital autrefois très péjoratif. La survie reste cependant diminuée chez les patients de sexe masculin, avec une atteinte cardiaque ou une maladie hématologique associée. La séparation des patients selon trois phénotypes cliniques, à savoir la forme bénigne, la forme respiratoire et la forme hématologique, pourrait s'avérer intéressante dans les futures études physiopathologiques et thérapeutiques. La place des techniques d'imagerie moderne comme la TEP et l'IRM reste à préciser dans le diagnostic et le suivi.</p>

PNDS Polychondrite Chronique Atrophiante

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui / Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits étudiés)	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						Faute d'essais thérapeutiques le traitement reste empirique.
Mertz P, 2019, (12), France	Mise au point d'un score de séquelles de la PCA	Non		Détermination des items par méthode Delphi par un panel d'experts		Un score consensuel de mesure de séquelles de la PCA utilisable en routine ou lors d'études cliniques a été mis au point.
Rednic S, 2018, (16), Europe	Revue systématique des recommandations publiées pour la PCA et détermination des besoins non satisfaits au cours de la PCA	Oui	Oui	Consensus d'experts pour déterminer les domaines et les points nécessitant des recommandations	NA	Il n'existe aucune publication de recommandations pour la PCA, en raison de la rareté de cette pathologie.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Beck DB, 2020, (3), UK	Décrire une nouvelle entité causée par une mutation de UBA1 : le syndrome VEXAS	Synthèse de cas similaires avec mutation de UBA1	25 hommes avec mutation UBA1	Etude observationnelle	Aucun	Description d'une nouvelle pathologie grâce à une approche génétique : le syndrome VEXAS, dû à une mutation dans UBA1, affectant des hommes, de > 50 ans, avec un tableau inflammatoire réfractaire.
Cao X, 2021 (4), Chine	Décrire les caractéristiques des patients avec atteinte neurologique centrale d'une PCA	Etude rétrospective, multicentrique	181 patients admis entre décembre 2015 et février 2019	Etude observationnelle	Aucun	L'atteinte neurologique centrale de la PCA peut prendre de multiples formes, la plus fréquente étant l'encéphalite. L'atteinte neurologique centrale de la PCA est indépendamment associée à l'hypertension, l'atteinte ophtalmologique et cardiaque.
Dion J, 2018, (5), France	Décrire les caractéristiques cliniques et évolutives des patients avec une PCA ; déterminer les facteurs pronostiques ; déterminer des phénotypes	Etude rétrospective, monocentrique	142 patients admis entre 2000 et 2012	Etude observationnelle	Aucun	Les facteurs de mortalité sont le sexe masculin, l'atteinte cardiaque et une hémopathie maligne associée. Trois phénotypes cliniques distincts de PCA peuvent être identifiés : la forme hématologique, la forme respiratoire et la forme bénigne.

PNDS Polychondrite Chronique Atrophiante

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	cliniques de patients					
Ernst A, 2018, (7), USA	Evaluer la prévalence et les caractéristiques de l'atteinte respiratoire de la PCA	Etude rétrospective monocentrique	145 patients admis entre 2004 et 2008	Etude observationnelle	Aucun	L'atteinte symptomatique respiratoire est fréquente au cours de la PCA, la trachéomalacie étant la plus retrouvée. Une intervention sur les voies respiratoires est souvent nécessaire, avec de bons résultats quand elle est réalisée par des praticiens expérimentés.
Ferrada M, 2021, (8), USA	Description des atteintes cliniques au cours du VEXAS	Etude prospective de cohorte	7 patients avec mutation UBA1	Etude observationnelle	Aucun	Le VEXAS se caractérise par un début après 50 ans, le sexe masculin, des chondrites ORL et une atteinte trachéo-bronchique. Un algorithme décisionnel basé sur le sexe masculin, un VGM > 100 et des plaquettes < 200000 permet de différencier le VEXAS de la PCA avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 96 %.
Frances C, 2001, (9), France	Description des atteintes cutanées de la PCA	Etude rétrospective monocentrique	200 patients admis entre 1974 et 2000	Etude observationnelle	Aucun	Les manifestations cutanées de la PCA sont fréquentes, surtout en cas de myélodysplasie associée. Elles ne sont pas spécifiques, similaires à celles observées au cours du Behçet ou des MICI. Leur présence chez un sujet âgé au cours de la PCA

PNDS Polychondrite Chronique Atrophiante

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						nécessite une surveillance répétée de l'hémogramme.
Leroux G, 2009, (10), France	Description de l'efficacité du rituximab au cours de la PCA	Etude rétrospective monocentrique	9 patients admis entre 2003 et 2007 ayant reçu du Rituximab pour une PCA sévère et réfractaire	Etude observationnelle	Activité de la PCA (clinique, biologique et scannographique)	Pas d'amélioration significative des patients après Rituximab
Mekinian A, 2017, (11), France	Description de l'efficacité des biothérapies au cours des syndromes auto-inflammatoires/auto-immuns associés aux myélodysplasies	Etude rétrospective multicentrique	29 patients (registre national)	Etude observationnelle	Activité de la maladie (clinique et biologique)	En dehors de l'azacitidine et du rituximab, la réponse aux biothérapies de ces syndromes semble peu encourageante.
Michet CJ, 1986, (13), USA	Description de l'histoire naturelle de la PCA	Etude rétrospective multicentrique	112 patients	Etude observationnelle	Aucun	Description de l'évolution de la PCA dans une grande cohorte (clinique, facteurs pronostiques...). Détermination de critères de classification, toujours utilisés.

PNDS Polychondrite Chronique Atrophiante

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Moulis G, 2018, (14), France	Description de l'efficacité des biothérapies au cours de la PCA	Etude rétrospective multicentrique	41 patients (registre national)	Etude observationnelle	Activité de la maladie (clinique et biologique)	Le nombre de réponses complètes aux biothérapies au cours de la PCA est faible. Une attention particulière doit être portée sur le risque infectieux.
Papo T, 1997, (15), France	Description de l'évolution maternelle et fœtale au cours de la PCA	Etude rétrospective monocentrique	11 femmes (25 grossesses)	Etude observationnelle	Non renseignés	La grossesse ne semble pas modifier l'évolution de la PCA et des grossesses aboutissent sans complication chez des femmes ayant une PCA. Aucun cas de PCA chez un nouveau-né de mère PCA n'a été observé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Arnaud L, Devilliers H, Peng SL, Mathian A, Costedoat-Chalumeau N, Buckner J, et al. The Relapsing Polychondritis Disease Activity Index: Development of a disease activity score for relapsing polychondritis. *Autoimmunity Reviews*. déc 2012;12(2):204-9.
2. Arnaud L, Mathian A, Haroche J, Gorochov G, Amoura Z. Pathogenesis of relapsing polychondritis: A 2013 update. *Autoimmunity Reviews*. févr 2014;13(2):90-5.
3. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic Mutations in *UBA1* and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med*. 31 déc 2020;383(27):2628-38.
4. Cao X, Zhu L, Li H, Jiang L, Xu D, Zhao J, et al. Comparison of relapsing polychondritis patients with and without central nervous system involvement: A retrospective study of 181 patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. janv 2021;35:205873842110005.
5. Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Sène D, Cohen-Bittan J, Leroux G, Dion C, et al. Relapsing Polychondritis Can Be Characterized by Three Different Clinical Phenotypes: Analysis of a Recent Series of 142 Patients: RP CAN BE DIVIDED INTO THREE CLINICAL PHENOTYPES. *Arthritis & Rheumatology*. déc 2016;68(12):2992-3001.
6. Dion J, Leroux G, Mouthon L, Piette J-C, Costedoat-Chalumeau N. Polychondrite atrophiante: actualités en 2017. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2018;39(6):400-7.
7. Ernst A, Rafeq S, Boiselle P, Sung A, Reddy C, Michaud G, et al. Relapsing Polychondritis and Airway Involvement. *Chest*. avr 2009;135(4):1024-30.
8. Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, Wells KV, Patel B, Groarke EM, et al. Somatic Mutations in *UBA1* Define a Distinct Subset of Relapsing Polychondritis Patients with VEXAS Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 28 mars 2021;art.41743.
9. Francès C, El Rassi R, Laporte JL, Rybojad M, Papo T, Piette J-C. Dermatologic Manifestations of Relapsing Polychondritis: A Study of 200 Cases at a Single Center. *Medicine*. mai 2001;80(3):173-9.
10. Leroux G, Costedoat-Chalumeau N, Brihaye B, Cohen-Bittan J, Amoura Z, Haroche J, et al. Treatment of relapsing polychondritis with rituximab: A retrospective study of

- nine patients. *Arthritis Rheum.* 15 mai 2009;61(5):577-82.
11. Mekinian A, Dervin G, Lapidus N, Kahn J-E, Terriou L, Liozon E, et al. Biologics in myelodysplastic syndrome-related systemic inflammatory and autoimmune diseases: French multicenter retrospective study of 29 patients. *Autoimmunity Reviews.* sept 2017;16(9):903-10.
12. Mertz P, Belot A, Cervera R, Chuah TY, Dagna L, Damian L, et al. The relapsing polychondritis damage index (RPDAM): Development of a disease-specific damage score for relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine.* mai 2019;86(3):363-8.
13. Michet CJ. Relapsing Polychondritis: Survival and Predictive Role of Early Disease Manifestations. *Ann Intern Med.* 1 janv 1986;104(1):74.
14. Moulis G, Pugnet G, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, Leroux G, Boutémy J, et al. Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 13 mars 2018;annrheumdis-2017-212705.
15. Papo T, Wechsler B, Bletry O, Piette AM, Godeau P, Piette JC. Pregnancy in relapsing polychondritis: twenty-five pregnancies in eleven patients. *Arthritis Rheum.* 1997 Jul;40(7):1245-9.
16. Rednic S, Damian L, Talarico R, Scirè CA, Tobias A, Costedoat-Chalumeau N, et al. Relapsing polychondritis: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open.* nov 2018;4(Suppl 1):e000788.