

Polychondrite récurrente : meilleures pratiques cliniques en rhumatologie

Phillip Mertz ^a, Joshua Sparks ^b, Dale Kobrin ^c,
Sandra Amara Ogbonnaya ^c, Ecem Sevim ^c, Clément Michet ^d,
Laurent Arnaud ^a, Marcela Ferrada ^c, *

^a Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Centre National de Référence RESO-Lupus, 67000 Strasbourg, France

^b Département de pédiatrie, Université de Louisville, Louisville, Kentucky, États-Unis

^c Instituts nationaux de l'arthrite et des maladies musculo-squelettiques et cutanées, Bethesda, MD, États-Unis

^d Mayo Clinic School of Medicine, Division de rhumatologie, États-Unis

RESUME

La polychondrite récidivante (RP) est un trouble inflammatoire rare qui cible principalement les structures cartilagineuses. La maladie affecte fréquemment le nez, les oreilles, les voies respiratoires et les articulations, mais elle peut également avoir un impact sur des organes qui ne sont pas principalement basés sur le cartilage, tels que les vaisseaux sanguins, la peau, l'oreille interne et les yeux. Compte tenu de son apparition rare et de ses symptômes récurrents, les patients présentent souvent des retards dans un diagnostic approprié. Dernièrement, sur la base des organes impliqués, les diverses manifestations de la maladie ont été classées en groupes cliniques spécifiques, sur la base de l'atteinte à un organe la plus probable, y compris l'auriculaire, nasal, pulmonaire et musculosquelettique. Plus récemment, la découverte d'une nouvelle maladie, appelée (Vacuoles, enzyme E1, X-linked, Auto-inflammatoire, Somatic) syndrome de VEXAS, due à des mutations dans le gène UBA1, a identifié la cause de 8 % des patients avec un diagnostic clinique de RP. Le VEXAS est probablement la cause d'un « sous-groupe hématologique » décrit précédemment dans la RP. Cette découverte est la preuve d'un concept selon lequel le RP est probablement plus d'une maladie (Beck et al., 31 décembre 2020 ; Ferrada et al., 2021).

Les personnes diagnostiquées avec le RP font face à de nombreux obstacles, la qualité de leur vie et le pronostic général étant affectés. Le diagnostic de la maladie est particulièrement difficile en raison de ses symptômes fluctuants, de l'absence de marqueurs spécifiques et de l'absence de critères de classification universellement reconnus. Pour un diagnostic correct, il est impératif que les professionnels de la santé identifient ses modèles cliniques uniques. De plus, il n'existe pas de paramètres de mesure approuvés pour évaluer la gravité de la maladie, ce qui complique la prise en charge des patients. Cette revue vise à doter les cliniciens des informations pertinentes pour mieux diagnostiquer et s'occuper de ces patients complexes.

Introduction

La polychondrite récidivante (RP) est une maladie inflammatoire systémique rare qui affecte principalement les structures cartilagineuses du corps. Les organes couramment impliqués comprennent le nez, les oreilles, les voies respiratoires et les articulations. Cependant, il peut également affecter les organes non riches en cartilage, tels que le système vasculaire, la peau, l'oreille interne et les yeux. En raison de sa rareté et de sa nature récurrente, le diagnostic et le traitement de la RP peuvent être difficiles, ce qui entraîne des retards dans le cadre de soins appropriés. Récemment, l'hétérogénéité phénotypique de la maladie a été catégorisée en sous-groupes cliniques basés sur les systèmes d'organes affectés, tels que l'oreille, le nez, les poumons, le sang. Ces classifications aident à déterminer l'histoire naturelle unique et les résultats associés avec ces sous-types.

Le diagnostic de la RP repose sur les connaissances du clinicien et la reconnaissance du modèle d'implication des organes qui peut être difficile en raison de la rareté de la maladie et de son caractère systémique. Par conséquent, les patients atteints de RP peuvent demander d'abord l'aide de divers spécialistes, notamment des rhumatologues, des oto-rhino-laryngologistes et des pneumologues. Il est essentiel que tous les spécialistes se familiarisent avec les caractéristiques de RP pour assurer des diagnostics opportuns et précis. Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé par la FDA (Food and Drug Administration -US-) pour la RP, et les essais cliniques pour guider la prise en charge sont limités. En raison des variations de la gravité de la maladie et de l'atteinte des organes, les approches thérapeutiques doivent être adaptées à chaque patient, en tenant compte des organes spécifiques touchés et de l'ampleur de l'inflammation. Avec cette revue, nous espérons fournir des connaissances générales sur la maladie, l'évaluation des organes et recommandations de traitement.

Épidémiologie

Les données épidémiologiques de la RP sont quelque peu limitées par rapport aux maladies plus courantes. Quoique la RP a été décrite dans le monde entier, comme pour de nombreuses maladies rares, la prévalence peut être sous-déclarée dans les zones où l'accès aux soins de santé ou aux services médicaux spécialisés est limité. Par conséquent, la prévalence exacte de la RP dans le monde n'est pas bien établie.

Les données de la clinique Mayo dans les années 1980 ont révélé que l'incidence de la RP était de 3,5 cas par million au États-Unis [3]. Bien que largement citée, l'étude épidémiologique originale générant ces données n'a pas pu être identifiée après un examen approfondi de la littérature [4 - 6]. Des études plus récentes ont démontré une incidence beaucoup plus faible, Cependant, ceux-ci ont été effectués dans différentes populations. Une étude du Royaume-Uni a signalé une incidence de 0,71 cas par million de patients par an de 1990 à 2012 à l'aide des données du Clinical Practice Research Datalink, un échantillon représentatif à l'échelle nationale de patients [6]. Des codes de lecture ont été utilisés pour identifier 117 patients RP et une validation limitée a été effectuée à l'aide d'un questionnaire dont 50 des 61 réponses ont été confirmées [6].

L'étude épidémiologique la plus importante réalisée a consisté en une analyse des dossiers de facturation hongrois de 2002 à 2013 qui a permis d'identifier 256 cas sur 124 millions patients/ année [7].

Bien qu'ils n'aient pas fourni d'incidence, ils peuvent être estimés à 1,8 cas par million de patients par an d'après les données publiées. Les patients de cet échantillon ont été identifiés à l'aide des codes de diagnostic de la CIM-10 et des achats de médicaments. Aucune étude de validation post-hoc n'a été réalisée [7].

D'autres séries de cas provenant des États-Unis, du Japon, de la Chine et de l'Inde ont fourni des informations en fonction de l'âge, de l'origine ethnique et du sexe. L'âge moyen d'apparition dans toutes les études se situait entre 40 et 60 ans. Cependant, des cas pédiatriques ont été signalés et la tranche d'âge au début de la maladie serait de 4 à 93 ans. Il n'y a pas de préférence claire pour un groupe ethnique spécifique. Des études menées dans différentes populations font état d'une prévalence à peu près similaire. Cependant, il manque des études épidémiologiques complètes sur différents groupes ethniques.

Il y a une légère prédominance féminine, la plupart des études indiquant qu'environ 60 à 70 % des patients RP sont des femmes [8,9].

Le taux de mortalité des patients atteints de RP varie. Certaines études ont suggéré que la survie à 5 ans est d'environ 90 %, mais cela peut varier en fonction de facteurs tels que la gravité de l'atteinte respiratoire ou cardiaque et l'accès au traitement [8].

Les principales causes de décès chez les patients atteints de RP comprennent les complications liées à l'atteinte des voies respiratoires, complications cardiovasculaires, infections (peut-être liées à un traitement immunosuppresseur) et autres complications du système organique.

Manifestations cliniques

Les patients atteints de polychondrite récurrente peuvent présenter une combinaison de manifestations cliniques en fonction des organes affectés. La maladie étant rare, il a été difficile de détailler l'ensemble des manifestations cliniques. Les organes les plus fréquemment impliqués dans la maladie sont les structures cartilagineuses telles que les oreilles, le nez, les voies respiratoires et les articulations. Cependant, l'éventail des symptômes associés à ces organes ne sont pas bien définis.

Nous diviserons les manifestations cliniques en deux catégories, les structures cartilagineuses et les structures non cartilagineuses.

Structures cartilagineuses

Oreilles

La caractéristique la plus distinctive de la RP est la chondrite auriculaire et celle-ci est présente dans environ 90 % des patients atteints de RP bien qu'elle puisse ne pas être présente au début de la maladie [10]. Lorsqu'il se présente seul ou unilatéralement, il est important de le distinguer des diagnostics alternatifs. La différence pour une « oreille rouge » est large et comprend les infections, les troubles cutanés courants et rares et les découvertes cutanées en association avec une néoplasie.

L'infection de l'oreille externe, l'otite externe, peut résulter d'une infection fongique, virale ou infection bactérienne telle que la syphilis, la lèpre, la tuberculose, le zona. Il est important de noter que les pseudomonas qui peuvent être nécrosants et progresser rapidement devraient être suspectés chez les patients ayant récemment été exposés à l'eau, comme les piscines, et chez les patients présentant des facteurs de risque associés, notamment des antécédents de diabète sucré [11].

Alternativement, les causes non infectieuses comprennent des maladies tout aussi rares telles que la chondrodermatite nodularis helioides et le syndrome de l'oreille rouge, [12,13], les causes déclenchées telles que les coups de soleil et les engelures peuvent être facilement identifiées. Pour décider si un patient souffre d'une chondrite de l'oreille, il est important d'en connaître l'apparition, les symptômes associés ainsi que l'exposition. Par exemple, les patients atteints du syndrome de l'oreille rouge ont des maux de tête associés, tandis que l'infection doit être suspectée chez les patients ayant déjà été exposés.

Nez

Une chondrite nasale est observée chez environ 60 % des patients au cours de la maladie [14], caractérisé par une douleur de la zone du pont nasal. Cela se produit généralement sans autres signes visibles dans les signes faciaux. La chondrite nasale peut entraîner la destruction du cartilage conduisant à la déformation classique du nez. Le diagnostic différentiel inclut la vestibulite, et elle peut être différenciée de la chondrite par l'emplacement. La vestibulite est généralement située autour des narines, en conjonction avec un érythème et un gonflement et parfois pustule ou écoulement. Les patients chez qui l'on soupçonne une vestibulite auront besoin d'une évaluation d'un ORL et éventuellement d'une imagerie telle que l'IRM ou la tomodensitométrie pour exclure une atteinte des tissus profonds.

Cartilage du cou

Différentes structures cartilagineuses sont présentes dans le cou, y compris le cartilage thyroïde, qui est une grande structure cartilagineuse située dans la partie antérieure du cou, entraînant une cervicalgie antérieure aggravée par palpation, qui peut être confondue avec la thyroïdite de De Quervain. Ces attaques peuvent être graves et entraîner une consultation à un service d'urgence [15,16].

Ces cartilages peuvent être affectés chez les patients atteints de RP et sont difficiles à évaluer en raison de l'emplacement à l'extérieur des voies respiratoires, donc pas facilement visualisables et les études radiologiques ont également des difficultés à détecter l'inflammation en raison de la minceur de cette structure anatomique.

Système respiratoire.

Le cartilage est présent dans de multiples structures respiratoires et les manifestations respiratoires sont fréquentes dans la RP en raison d'une inflammation ou de dommages cartilagineux. Il y a du cartilage dans le tissu ferme mais flexible le long des voies respiratoires, de la cavité nasale jusqu'aux bronchioles respiratoires. La chondrite le long de l'arbre respiratoire est une cause importante de morbidité et de mortalité dans la RP, affectant environ 30 à 50 % des patients au cours de la maladie [14]. Chondrite laryngée se manifeste par une toux sèche, avec dysphonie ou même aphonie secondaire à un œdème et/ou à une paralysie des cordes vocales. Un stridor peut survenir en cas d'inflammation glottique ou de sténose sous-glottique.

L'atteinte trachéobronchique est associée à certaines des complications les plus graves de la RP, et le dépistage est essentiel lorsque l'on soupçonne une RP. Il peut être un symptôme présent jusqu'à 10 % des patients, mais se développe finalement dans environ la moitié de tous les patients diagnostiqués avec RP [10,17]. Les lésions des voies respiratoires dues à une inflammation récurrente non traitée peuvent entraîner un épaississement ou un effondrement de la trachée et/ou des bronches. Étant donné que les symptômes des patients présentant une atteinte des voies respiratoires inférieures peuvent être non spécifiques, y compris la toux sèche, dyspnée et des épisodes intermittents de respiration sifflante, ces patients ont très souvent un diagnostic d'asthme difficile à traiter chez l'adulte au moment du diagnostic de PR.

Les indications de bronchoscopie, de biopsie ou d'intubation doivent être soigneusement étudiées, car il existe un risque accru de perforation ou de déclenchement d'une flambée en cas d'intervention invasive.

Bien que des infiltrats pulmonaires puissent être observés chez les patients atteints de RP, ils sont plus fréquents chez les patients atteints d'un diagnostic de VEXAS [18].

Cage thoracique

Le cartilage de la paroi thoracique se trouve dans le tissu situé entre les côtes et le sternum ainsi que les extrémités de la cotes flottantes.

L'inflammation des tissus cartilagineux des côtes, connue sous le nom de costochondrite, est extrêmement douloureuse et peut provoquer un défaut ventilatoire restrictif.

Cette manifestation est fortement évocatrice de la RP et doit être considérée en cas de syndrome de Tietze récidivant, décrit par NORD « comme un trouble inflammatoire rare caractérisé par des douleurs thoraciques et un gonflement du cartilage d'une ou plusieurs côtes supérieures (jonction costochondrale) ».

La costochondrite peut être si grave qu'elle incitera les patients à se rendre aux urgences.

Articulations

L'atteinte articulaire est fréquente dans la RP (65 % des patients) et peut souvent être confondue avec une zéro-RA négative. L'arthralgie inflammatoire est plus fréquente que l'arthrite vraie, mais l'Oligo arthrite inflammatoire et rarement la polyarthrite peuvent être vues. Les symptômes articulaires sont souvent présents avec un schéma asymétrique intermittent impliquant de petites et de grandes articulations, apparaissant parfois migratoires. En l'absence de polyarthrite rhumatoïde concomitante, l'implication articulaire dans la RP est séronégative, non érosive et Non-déformante.

L'articulation la plus fréquemment touchée chez les enfants est le genou et la cheville [19].

L'atteinte axiale, en particulier de la colonne cervicale ou lombaire, peut se produire avec la RP, mais cela devrait soupçonner une spondylarthrite associée, en particulier, s'il y a des résultats radiologiques compatibles chez un patient HLAB27⁺. D'autres manifestations rhumatologiques telles que tendinite, ténosynovite ou autre atteinte périarticulaire peuvent survenir.

Atteinte d'organes non cartilagineux

Yeux

L'atteinte oculaire est fréquente (survenant chez environ 50 % des patients) et peut précéder l'apparition de l'affection chondrite de plusieurs années [20]. Les manifestations les plus fréquentes sont l'épisclérite et la sclérite [21,22]. Cette dernière est le diagnostic oculaire le plus grave car il peut entraîner une scléromalacie et augmenter le risque de perforation du globe. Les autres affections rencontrées sont, par ordre de fréquence, simples ou ulcérées kérato-conjonctivite sèche (parfois associée au syndrome de Sjögren), uvéite, atteinte de la rétine, et des lésions du nerf optique, qui peuvent évoluer vers une véritable atrophie du nerf optique.

Système cardiovasculaire

L'atteinte cardiaque est moins fréquente, survenant chez environ 7,1 % des patients [23]. L'atteinte cardiaque survient principalement chez les patients de sexe masculin, tard dans l'évolution de la maladie, et peut être associée à une maladie plus sévère [24]. Elle représente aujourd'hui l'une des causes majeures de la mortalité. Le tissu de l'endocarde ainsi que les parois des vaisseaux peuvent être impliqués en se manifestant comme une vascularite. La valvulopathie, survenant chez environ 10 % des patients au cours de la maladie, implique la valve aortique à l'origine d'une insuffisance due à une dilatation de l'anneau (chez 4 à 6 % des patients). L'insuffisance mitrale est moins fréquente (2 à 4 % des patients). L'insuffisance valvulaire suit généralement une évolution clinique progressive nécessitant une valvuloplastie ou un remplacement valvulaire. La valvulopathie devrait inciter un dépistage plus approfondi d'un anévrisme de l'aorte associée. Les anévrismes s'étendent très rarement aux vaisseaux artériels distaux et à l'aorte abdominale [25 à 27].

D'autres complications cardiovasculaires peuvent inclure une péricardite ou une vascularite du milieu (y compris les artères coronaires) et les petits vaisseaux. D'après Michet et al. [24], 5 à 14 % des patients présentent une vascularite leucocytoclasique cutanée et 10 % une atteinte microvasculaire systémique et sont responsables de complications neurologiques périphériques et centrales. Plus rarement, une vascularite des gros vaisseaux a été signalée [28,29]. L'utilisation croissante de la TEP/TDM pourrait faciliter le diagnostic précoce de cette manifestation rare associée à une morbidité et une mortalité importantes [30].

Une vascularite des gros vaisseaux doit être suspectée chez les patients présentant des symptômes associés à la maladie de Bechet, tels que les ulcères buccaux et génitaux, qui sont actuellement reconnus comme la bouche, et les ulcères génitaux avec le syndrome du cartilage enflammé (MAGIC) [31].

Peau

L'atteinte cutanée est polymorphe et non spécifique [32], survenant chez environ 1/3 des patients au cours de la maladie. Ulcères aphteux oraux, nodules des membres supérieurs ou inférieurs, purpura, papules, pustules aseptiques, phlébite superficielle, réticulite de livedo, ulcérations des membres, nécrose des extrémités, dermatoses neutrophiles, y compris le syndrome de Sweet ou les lésions érythémateuses du diluvium, l'urticaire et l'œdème de Quincke ont tous été décrits [32].

L'atteinte cutanée, et plus particulièrement la dermatose neutrophile, semble être associée à des patients atteints de VEXAS et à un diagnostic clinique de polychondrite récidivante (VEXAS-RP) [18,33], par conséquent, l'implication de la peau en présence de chondrites devrait inciter à une investigation systématique de la myélodysplasie sous-jacente et du VEXAS, en particulier chez les patients âgés.

Systeme neurologique

Les manifestations neurologiques sont rares et touchent principalement le système nerveux central sous la forme de lésions des nerfs crâniens. D'autres manifestations ont été décrites et sont semblables à celles rencontrées chez les vascularites cérébrales (troubles focaux, épilepsie, méningite lymphoïde aseptique, encéphalite limbique). Une neuropathie périphérique peut être observée dans certains cas avec une vascularite associée [34].

Atteinte rénale

L'atteinte rénale spécifique à la RP reste vraiment exceptionnelle (<2 % des patients au cours de la maladie) et controversée et devrait inciter à envisager un autre diagnostic, comme la GPA ou la polyangéite (MPA) [35,36].

Diagnostic

Puisque la pathogénèse sous-jacente et les mécanismes inflammatoires restent inconnus pour RP, il n'y a aucun test pathognomonique, sensible, ou spécifique pour confirmer le diagnostic de RP. Par conséquent, le diagnostic reste basé sur des résultats cliniques, avec le soutien d'études de laboratoire et d'imagerie. Les critères diagnostiques de la RP, tels qu'établis par McAdam [10] et modifiés par Damiani et Levine [37], impliquent l'évaluation de l'implication de plusieurs systèmes d'organes.

Pour répondre aux critères de McAdam, les patients doivent avoir trois des six organes suivants :

1. Chondrite auriculaire bilatérale
2. Non érosif, séronégatif dans la polyarthrite inflammatoire
3. Chondrite nasale
4. Inflammation oculaire (conjonctivite, kératite, sclérite/épisclérite, uvéite)
5. Chondrite des voies respiratoires (cartilages laryngés et/ou trachéaux)
6. Dysfonctionnement cochléaire et/ou vestibulaire (perte auditive neurosensorielle, acouphènes et/ou vertiges)

Ces critères ont été modifiés par Damiani et Levine pour tenir compte de la variabilité du moment et des résultats de la présentation et inclure la confirmation histologique, qui n'est pas couramment utilisée dans la pratique clinique. Les critères de Damiani et Levine sont les suivants :

1. Avoir 3 critères ou plus
2. Un ou plusieurs des résultats cliniques inclus dans les critères McAdam, avec confirmation histologique positive.
3. Chondrite à deux ou plusieurs localisations anatomiques distinctes avec une réponse aux glucocorticoïdes et/ou Dapsone.

Bien que ces critères fournissent un cadre, le diagnostic de RP est principalement posé sur la base de données cliniques, et d'autres études de laboratoire et d'imagerie peuvent être utilisées pour étayer le diagnostic. C'est important de consulter un professionnel de la santé pour une évaluation approfondie et gestion appropriée. Il est essentiel que les prestataires de soins et les patients comprennent que, lors de la première évaluation, la maladie peut être présentée de façon incomplète et qu'un suivi rapproché continu est justifié en tenant compte d'un essai avec des corticoïdes.

Une biopsie auriculaire est d'un bénéfice limité dans l'évaluation de routine, mais peut dans certaines circonstances, par exemple pour les patients présentant des symptômes unilatéraux de l'oreille, l'absence de et/ou une mauvaise réponse aux stéroïdes. L'avantage étant de « statuer » sur d'autres diagnostics plutôt que RP.

Examen physique

La nature intermittente de la polychondrite récurrente (RP) rend difficile le diagnostic basé sur une seule rencontre clinique. Étant donné que les épisodes inflammatoires peuvent être transitoires, le fait d'avoir une chronologie des symptômes par le biais de la documentation et des photographies du patient peuvent être extrêmement précieux. Les photographies de chondrite de l'oreille prises par le patient lors des examens peuvent être particulièrement utiles. Ils peuvent montrer l'évolution de l'inflammation, des rougeurs et d'éventuelles déformations au fil du temps. De la même façon des photos de gonflements articulaires, surtout s'ils sont intermittents, peuvent aider au processus de diagnostic et à l'évaluation de l'activité de la maladie.

Compte tenu de la nature récurrente de la maladie, une anamnèse détaillée, y compris la chronologie des symptômes, La fréquence des poussées et des déclencheurs remarqués par le patient peut être inestimable.

Les propres notes, journaux ou registres de symptômes du patient peuvent fournir un contexte et des détails supplémentaires qui peuvent être manqués lors de rencontres cliniques de routine.

Bien que la chondrite auriculaire soit souvent le résultat d'examen clinique le plus courant dans la RP, survenant dans jusqu'à 90 % des cas tout au long de la progression de la maladie, il est important de noter qu'il n'existe actuellement pas de définition claire de la chondrite de l'oreille [14,38,39]. De plus, il convient de mentionner que ce symptôme peut se manifester plus tard dans l'évolution de la maladie. Par conséquent, en se fiant uniquement à la chondrite de l'oreille pour le diagnostic peut potentiellement entraîner des retards dans le diagnostic de la RP.

Compte tenu de l'absence d'une définition claire de la chondrite de l'oreille, l'attention portée à la description de leurs symptômes devient cruciale. La douleur est un symptôme important, souvent révélateur de l'inflammation. L'expérience de la douleur est subjective et varie d'une personne à l'autre. Ce qui pourrait être décrite comme un léger inconfort par un patient peut être une douleur intense pour un autre. Les patients qui vivent avec une RP deviennent souvent à l'écoute des réponses de leur corps et peuvent fournir des informations précieuses sur l'apparition, la progression et la résolution de leurs épisodes de chondrite. Celles-ci peuvent durer d'une heure à des jours et des semaines et peuvent régresser spontanément.

Puisque la définition de la chondrite de l'oreille n'est pas disponible, nous suggérons d'interpréter les symptômes du patient comme le principal outil pour décider si l'étiologie est inflammatoire.

Les ulcères nasaux, en particulier ceux situés sur la partie antérieure et autour de la cloison nasale, peuvent être Indicateur d'un cartilage nasal inflammatoire. Ils peuvent également servir de marqueur de l'activité de la maladie.

L'évaluation respiratoire, y compris l'écoute des poumons et l'évaluation du stridor, peut fournir des indices pour d'autres évaluations émergentes, y compris ORL

Test en laboratoire

Une surveillance systématique en laboratoire des complications de la maladie, incluant un hémogramme sanguin complet pour évaluer les changements du nombre de globules blancs tels que la leucocytose, la neutropénie, la lymphopénie, ainsi que l'anémie et la thrombopénie. Divers types d'anémie peuvent être associés à une RP plus fréquemment une anémie de maladie chronique et une carence en fer. En outre, des numérations sanguines complètes sont essentielles dans le suivi et l'évaluation du dysfonctionnement de moelle osseuse qui peut se produire en raison de la thérapie

immunosuppressive ou dans les patients avec Vacuoles, E1 enzyme, X lié, auto-inflammatoire, somatique (VEXAS) syndrome.

Une évaluation en laboratoire de chimie standard pour évaluer les électrolytes, la fonction rénale, la fonction hépatique et les preuves d'hémolyse est systématiquement effectuée en fonction de la présentation clinique. L'inflammatoire des marqueurs, tels que la protéine C-réactive (CRP) et le taux de sédimentation érythrocytaire (ESR) peuvent être mesurés. Cependant, de nombreux patients présentant une inflammation cliniquement significative ont des valeurs normales. Les niveaux normaux de CRP et de VS ne sont pas suffisants pour exclure la maladie active et peuvent ne pas être utiles pour diagnostiquer la RP.

Autres tests de diagnostic

Bien que le diagnostic soit clinique, les modalités des tests auxiliaires sont importantes pour déterminer l'étendue de l'atteinte des organes, surveiller la réponse au traitement et surveiller le développement des complications.

Test de la fonction pulmonaire : La principale raison d'obtenir des tests de la fonction pulmonaire (TFP) chez les patients atteints de RP est d'exclure d'autres conditions associées, telles que l'asthme. Les TFP ne doivent pas être utilisés pour diagnostiquer une maladie des voies aériennes ou suivre l'activité de la maladie, car des changements dans des voies aériennes sont observés dans les maladies avancées.

Tomodensitométrie pulmonaire dynamique : Les patients présentant une RP suspectée ou diagnostiquée doivent être évalués par tomodensitométrie pulmonaire dynamique pour l'atteinte des voies respiratoires, y compris la trachéomalacie, l'épaississement trachéal (> 2 mm) ou la calcification. Des tomodensitogrammes du thorax avec images inspiratoires et expiratoires doivent être obtenus pour diagnostiquer la trachéomalacie.

Laryngoscopie : Les patients avec la maladie suspectée de voie aérienne devraient être évalués par un Oto-Rhino-Laryngologiste expérimenté si possible. Si le patient a un stridor, une évaluation ORL urgente est justifiée.

Audiologie : Tout patient avec RP suspecté ou diagnostiqué doit subir une audiométrie. Des évaluations audiométriques doivent être effectuées périodiquement lors des visites de suivi et en cas de nouveaux symptômes.

Échocardiogramme : Les patients atteints de RP peuvent rarement développer une valvulite. L'échocardiogramme étant un test non invasif, il est prudent de réaliser cette étude à des fins de dépistage.

Tomographie par émission de positons de fluorodésoxyglucose / tomodensitométrie (FDG-PET/CT)

Chez les patients présentant des affections associées comme le syndrome MAGIC (ulcères buccaux et génitaux avec cartilage enflammé), le risque d'atteinte vasculaire augmente et le FDG-PET/CT peut servir d'outil précieux. Bien que FDG-PET/CT puisse être inestimable, il n'est pas sans limites. L'absorption physiologique du FDG dans certains tissus, artefacts ou absorption non spécifique peut parfois remettre en question l'interprétation. C'est également une modalité plus coûteuse avec l'exposition au rayonnement. Par conséquent, son utilisation devrait être basée sur les besoins individuels du patient, la présentation clinique et l'étendue suspectée de l'implication de la maladie.

Biopsie de l'oreille : Les données provenant des biopsies de l'oreille sont fondées sur des rapports de cas et, bien qu'elles puissent fournir une compréhension générale de l'immunopathologie de la RP, elles sont difficiles à appliquer à la pratique clinique. Compte tenu de la nature invasive des biopsies et des risques potentiels, couplés au fait que le diagnostic peut souvent être effectué sur la base de manifestations cliniques, de tests de laboratoire et d'imagerie, une biopsie est généralement réservée aux cas peu clairs ou lorsqu'un diagnostic différentiel doit être exclu. Il est également

intéressant de mentionner que bien que la biopsie offre des informations précieuses sur le processus de la maladie, elle ne change pas nécessairement la gestion ou le pronostic de la RP de manière significative pour la plupart des patients.

Groupement phénotypique

Différents groupes étudiant la RP ont reconnu l'hétérogénéité de la maladie et utilisé différentes méthodologies pour identifier les sous-groupes cliniques. Il est intéressant de noter qu'un sous-type respiratoire a été identifié dans toutes les études, démontrant que les patients avec une atteinte des voies respiratoires peuvent être distincts des autres patients. Un autre aspect important de l'identification de ces sous-groupes est les différents résultats, la réponse au traitement et les complications.

Cohorte RP française de Dion et al.

Dion et al. ont analysé rétrospectivement une cohorte française de 142 patients RP sur une période de 12 ans et ont décrit 3 phénotypes différents à l'aide d'une analyse en grappes [14]. Le premier et plus fréquent phénotype (65 %) était principalement caractérisé par des épisodes de chondrites mineures récidivantes, tandis que le second (26 %) était caractérisé par une atteinte respiratoire, et le troisième (9 %) par des manifestations hématologiques (récemment associé dans la plupart des cas au syndrome VEXAS) [8].

Premier phénotype : « phénotype léger »

Le phénotype le plus fréquent de la RP se caractérise par des épisodes récurrents de chondrites mineures du cartilage auriculaire et du pont nasal et laisse présager un meilleur pronostic. La chondrite classique observée dans ce phénotype facilite le diagnostic de la RP.

Second phénotype : atteinte respiratoire prédominante.

Ce phénotype est caractérisé par une chondrite de l'arbre laryngo-trachéo-bronchique, l'une des manifestations les plus graves de la maladie pouvant entraîner la mort dans certains cas.

Troisième phénotype : atteinte hématologique et syndrome VEXAS

L'analyse de patients atteints de RP a isolé un phénotype particulier avec le pire pronostic, dans lequel les hommes de plus de 60 ans étaient surreprésentés et présentaient des anomalies hématologiques (syndrome myélodysplasique dans la plupart des cas). L'atteinte cardiaque était également plus fréquente dans ce phénotype. Ce phénotype a été identifié plus récemment comme syndrome VEXAS.

Cohorte NIH RP de Ferrada et al.

Ferrada et al. ont analysé prospectivement 73 patients de la cohorte RP des NIH [40] et ont identifié trois phénotypes différents. Le premier sous-groupe a été diagnostiqué plus rapidement en raison d'un « phénotype classique » avec une chondrite de l'oreille et des lésions étendues du cartilage du nez et des voies aériennes supérieures (RP de type 1). Les autres phénotypes ont été définis par la maladie prédominante des voies aériennes inférieures (RP de type 2) ou l'absence de lésions cartilagineuses (RP de type 3). Quelques patients classés comme RP de type 3 présentaient une atteinte cartilagineuse limitée (oreille, nez et articulations) et des anomalies hématologiques, y compris une anémie et un MCV élevé, mais aucun ne répondait aux critères diagnostiques du syndrome myélodysplasique (SMD). L'atteinte cutanée n'a également été décrite que dans la RP de type 3. Contrairement à Dion

et al., il n'y avait pas de différences dans ces caractéristiques épidémiologiques des patients (origine géographique, sexe, âge au moment de l'apparition des symptômes, âge au moment du diagnostic) et la durée de la maladie entre les sous-groupes identifiés dans cette série.

Cohorte japonaise RP de Shimizu et al.

Shimizu et al. [41] ont comparé les caractéristiques cliniques chez 239 patients atteints de RP. Les sous-groupes ont été définis avant l'analyse. Les sous-groupes comprenaient l'atteinte auriculaire (groupe A) définie comme l'inflammation de l'oreille externe, l'atteinte respiratoire (groupe R) définie comme la déformation du nez de selle et la maladie des grandes voies respiratoires, et la maladie progressive et le chevauchement de l'atteinte auriculaire et des voies respiratoires (groupe O). Ces trois sous-groupes présentaient des caractéristiques associées et une progression de la maladie différentes.

RP-VEXAS

Le syndrome de VEXAS (vacuoles, enzyme E1, X liée, auto-inflammatoire, somatique) est un nouveau syndrome auto-inflammatoire décrit pour la première fois en décembre 2020 [1]. C'est due à des mutations somatiques du gène UBA1 limitées aux progéniteurs myéloïdes. VEXAS est caractérisé par une inflammation systémique myéloïde et associée à une insuffisance de la moelle osseuse. La prévalence estimée des variants pathogènes de l'UBA1 était de 1 sur 13591 dans tous les groupes d'âge dans une récente étude observationnelle rétrospective de la cohorte de Geisinger, une cohorte américaine de patients [42]. Avant l'identification de cette nouvelle maladie, les patients maintenant connus pour avoir le syndrome de VEXAS ont été diagnostiqués avec de nombreuses maladies inflammatoires et ont été caractérisés par la résistance au traitement conventionnel et le mauvais pronostic. Dans la description initiale du syndrome VEXAS, 60 % des patients répondaient aux critères diagnostiques établis pour la RP [1]. Les chondrites dans VEXAS pourraient être moins fréquentes qu'on ne le croyait initialement, car une étude récente n'a révélé aucune manifestations RP dans la cohorte américaine de Geisinger [42]. Rétrospectivement, les patients du troisième phénotype de la cohorte française de Dion et al. [14] peuvent avoir eu une RP associée au syndrome VEXAS (VEXAS-RP) et cela peut également être le cas pour le sous-groupe de patients atteints de RP de type 3 dans la cohorte américaine de RP au NIH [40]. Dans une étude plus récente, Ferrada et al. [33] ont effectué un dépistage prospectif de 92 patients de la cohorte NIH RP pour détecter des mutations somatiques d'UBA1 et ont détecté une mutation chez 7,6 % des patients. Ces patients présentaient une atteinte cartilagineuse moins sévère limitée à l'oreille et au nez sans aucune atteinte cartilagineuse ni atteinte des grandes voies respiratoires, et présentaient généralement une maladie inflammatoire infiltrante des poumons et des complications thromboemboliques. Ces résultats ont été confirmés par Khitri et al. [18] qui ont comparé les caractéristiques cliniques de VEXAS-RP et de RP idiopathique chez les patients de la cohorte française rétrospective et ont constaté une maladie plus inflammatoire (prévalence plus élevée de la fièvre et taux médians plus élevés de protéines C-réactives) avec une prévalence plus élevée d'atteinte oculaire, lésions cutanées, infiltrats pulmonaires et atteinte cardiaque. Dans les deux études, les patients étaient plus souvent réfractaires au traitement RP standard conduisant à d'autres complications et décès. Le dépistage des mutations UBA1 doit être fortement envisagé si le patient est de sexe masculin et a une MCV >100 fL ou une numération plaquettaire <200 k/uL [2].

Syndrôme MAGIQUE

Les ulcères buccaux et génitaux avec syndrome du cartilage enflammé (MAGIC) sont une entité extrêmement rare décrite pour la première fois en 1985 chez les patients présentant un chevauchement

clinique des manifestations de la RP et de la maladie de Behçet (BD) [31]. L'existence du syndrome MAGIC en tant que maladie distincte ou syndrome de chevauchement reste controversée en partie en raison de l'absence d'une définition bien caractérisée.

En 2022, Luo et al. [31] ont décrit 13 patients (14 %) atteints du syndrome MAGIC sur 96 patients dans une cohorte prospective de RP aux NIH. MAGIC a été défini en fonction de la présence d'ulcères buccaux et génitaux récurrents et de chondrites. Fait intéressant, aucun patient atteint de VEXAS-RP n'a reçu de diagnostic clinique de syndrome MAGIC. Ces 13 patients ont été regroupés avec 27 autres patients identifiés à partir d'une revue systématique dans 4 bases de données différentes. Sur les 40 patients identifiés, la plupart des brevets étaient de sexe féminin (n/4 28 ; 70 %) et l'âge médian au diagnostic était de 38 ans (IQR 29e43 ans). Il n'y avait pas de différence significative en termes de prévalence des manifestations des chondrites, des résultats cliniques, du décès et de l'exposition au traitement entre les patients atteints de RP avec et sans syndrome MAGIC. Par rapport à la RP, les patients atteints du syndrome MAGIC avaient une prévalence plus élevée d'ulcères cutanéomuqueux, de maladies oculaires inflammatoires (uvéite antérieure, panuvéite, vascularite rétinienne, 28 % vs 4 %, $p < 0,01$), Les manifestations cutanées (érythème noueux, pseudo-folliculite et pathergie, 35 % vs 1 %, $p < 0,01$), les manifestations (thrombo-embolie veineuse; et caractéristiques plus systémiques telles que l'aorte (23 % vs 1 %, $p < 0,01$) (au lieu de l'anévrisme de l'artère pulmonaire), maladie gastro-intestinale (23 % vs 4 %, $p < 0,01$) et l'implication du SNC (8 % vs 0, $p < 0,04$). Le phénomène de Raynaud a été décrit chez 54 % des patients de la cohorte NIH.

La définition du syndrome MAGIC a été proposée pour inclure le respect des critères de McAdams ou de Damiani pour la RP et des critères internationaux pour la maladie de Behçet (ICBD) pour la BD (sensibilité de 100 % et 100 %) spécificité de classification du syndrome MAGIC dans la cohorte NIH, excellente sensibilité dans les cas rapportés dans la littérature (96 %) et dans la cohorte mutualisée de 40 patients atteints du syndrome MAGIC (98 %). La validation de cette définition dans les études prospectives pourrait aider à réduire le délai diagnostique des patients atteints du syndrome MAGIC, qui semble être un sous-ensemble clinique courant, mais actuellement sous-reconnu, au sein de la population RP.

Traitements

Les approches thérapeutiques optimales en RP restent mal définies. Outre les recommandations thérapeutiques françaises réalisées avec l'aide du réseau français de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI2R) [13] et des guides de pratique clinique rédigés dans le cadre du réseau européen de référence sur les maladies rares et complexes du tissu conjonctif et de l'appareil locomoteur (ERN ReCONNET) [43], aucune autre recommandation officielle n'a été publiée à ce jour.

La plupart des thérapies actuelles découlent de la recherche et des recommandations pour d'autres maladies auto-immunes et comprennent l'utilisation d'AINS, de glucocorticoïdes, de ARMM et d'anticorps monoclonaux biologiques ciblant un milieu de récepteurs moléculaires tels que TNF-alpha et IL-6. Les principaux objectifs du traitement de la PR sont de contrôler l'activité de la maladie et d'éviter l'accumulation de dommages, qui est associée à une altération importante de la qualité de vie. L'efficacité du traitement doit être évaluée par rapport aux effets indésirables et aux complications liés au traitement.

Les glucocorticoïdes systémiques sont souvent très efficaces et sont indiqués comme traitement de première ligne en cas d'atteinte grave ou potentiellement mortelle d'un organe (ophtalmologique, laryngée/trachéale/bronchique, cardiaque, atteinte récente de l'oreille interne ou vascularite systémique associée de gros à petits vaisseaux).

Selon l'étendue de l'implication, la dose de stéroïde peut varier de 0,25 à 1 mg/kg/jour prednisone équivalent. Dans les cas les plus graves, des perfusions intraveineuses de glucocorticoïdes (500e1000 mg de méthylprednisolone pendant 3 jours) peuvent être administrées. Il n'y a aucune recommandation concernant le régime de traitement d'induction ou la durée de la thérapie stéroïde.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être utilisés dans des formes très limitées de RP comme l'épisclérite (gouttes pour les yeux) ou des épisodes d'arthrite ou de chondrite auriculaire / nasale de gravité mineure. La colchicine [7] et la Dapsone [44] peuvent être efficaces dans les chondrites auriculaires/nasales de gravité mineure. La Dapsone nécessite un dépistage de la carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase avant de commencer le traitement et de surveiller la méthémoglobinémie [45].

Les DMARDs classiques (cDMARDs) sont indiqués dans les cas de cortico-dépendance ou dans les manifestations graves ou potentiellement mortelles ; cependant, il y a une pénurie de preuves de haute qualité pour guider dans le choix entre différents agents. Les cDMARDs les plus utilisés sont le méthotrexate, le Léflunomide, l'Azathioprine Mycophénolate Mofétil et la Ciclosporine d'après l'expérience acquise dans d'autres maladies inflammatoires ou auto-immunes. Le cyclophosphamide est recommandé pour les cas graves où d'autres agents moins toxiques ont échoué.

Les DMARDs biologiques sont fréquemment utilisés en cas de dépendance aux glucocorticoïdes ou dans des manifestations graves ou potentiellement mortelles et peuvent être associés à une réduction de certaines manifestations graves, notamment l'atteinte des voies respiratoires selon certaines séries récentes [46]. Les antagonistes du TNF sont le traitement biologique le plus fréquemment utilisé, l'Infliximab étant le traitement de premier choix en raison de son efficacité chez environ 50 % des patients; cependant, le traitement est fréquemment arrêté pour perte d'efficacité secondaire due à l'immunisation et aux effets indésirables infectieux [47,48]. Le blocus du TNF avec Etanercept semble également être efficace en RP [49].

Plus récemment, le tocilizumab, un agent anti-IL-6, a été signalé comme efficace chez les patients présentant des manifestations sévères ou réfractaires [47,50 à 52]. Selon certains rapports de cas, l'anakinra (un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1) peut être efficace chez certains patients [53,54]. Abatacept (un analogue de CTLA-4 Ig) a également montré l'efficacité dans un cas de maladie qui était réfractaire à trois différents TNF-antagonistes et anti-IL1 (32). Cependant, cet agent doit être utilisé avec prudence, car certains patients atteints de RP ont signalé une aggravation de la maladie [55]. Le rituximab (un médicament appauvrissant anti-CD20) semble moins efficace, avec seulement une amélioration partielle chez deux patients sur neuf dans une petite étude rétrospective [54,56].

Une revue récente de la littérature sur la polychondrite récidivante [57] a inclus des données de 117 patients ayant 250 lignes de traitement différentes. Les résultats ont suggéré que le méthotrexate avait les données les plus solides avec un taux de réponse combiné dans les études de 56 % [IC à 95 % : 37 à 73]. Parmi les traitements biologiques, les plus efficaces étaient l'abatacept (taux de réponse combiné : 72 % [IC à 95 % : 42 à 95]), le tocilizumab (64 % [IC à 95 % : 53 à 74]), les antagonistes du TNF (infliximab, 59 % [IC à 95 % : 42 à 75]), l'anakinra (47 % [IC à 95 % : 26 à 68]) et le rituximab (43 % [IC à 95 % : 20 à 68]).

L'atteinte laryngée, trachéale ou bronchique peut être traitée par des thérapies locales ou interventionnelles, y compris les infiltrations de stéroïdes, l'endoprothèse, la trachéotomie, la dilatation mécanique de la sténose, la résection chirurgicale trachéale ou la reconstruction. Les patients nécessitant une manipulation des voies respiratoires doivent être surveillés de près, en tenant compte de l'observation de nuit. Les auteurs recommandent fortement que ces patients soient traités par des médecins très expérimentés, car les interventions procédurales peuvent être associées à des complications graves [58,59].

Dans la plupart des cas, la RP a une évolution de la maladie chronique avec une fréquence variable de poussées [60 à 62]. Le traitement consiste largement en une gestion aiguë des éruptions et un traitement supprimeur de fond pour réduire la fréquence des poussées, réduire la gravité des poussées, prévenir les dommages aux organes et faciliter le dosage plus faible des stéroïdes. La prise en charge des éruptions peut inclure une prise en charge purement symptomatique, une augmentation des stéroïdes et/ou des changements dans d'autres agents immunosuppresseurs.

Programme de recherche et biomarqueurs

Le manque de compréhension plus complète de la physiopathologie de la RP a limité les progrès en ce qui concerne l'accélération du diagnostic et l'identification de traitements efficaces. Compte tenu de son phénotype hétérogène et de sa présentation variée, la découverte d'un lien pathophysiologique commun continue d'être insaisissable. Cependant, les recherches en cours sur l'histologie tissulaire et les biomarqueurs de la RP permettent de mieux comprendre la cause et la progression de la maladie.

La recherche sur les biomarqueurs potentiels et les déclencheurs antigéniques de la RP est en cours, et de nouvelles données continuent d'émerger. Très tôt, il y avait un grand intérêt pour le collagène anti-type II, le collagène le plus abondant trouvé dans le corps, comme un déclencheur antigénique potentiel pour la maladie. Les anticorps de collagène anti-type II ont été étudiés chez des patients atteints de RP et d'autres maladies auto-immunes. Foidart et al. ont évalué 15 patients avec un diagnostic préalable de RP. Parmi ces patients, 5 ont été testés positifs pour la présence d'anticorps de collagène de type II. Pour ces patients, les anticorps sont apparus tôt dans le cours de la maladie et le titre d'anticorps corrélé avec la gravité de la maladie et le traitement immunosuppresseur. Les auteurs ont émis l'hypothèse que les 10 autres patients étaient négatifs pour les anticorps parce qu'ils recevaient déjà un traitement immunosuppresseur [63]. D'autres études ont montré que les anticorps de collagène anti-type II peuvent être positifs, mais principalement au début de l'évolution de la maladie [31,64,65]. De plus, des anticorps dirigés contre d'autres types de collagènes moins abondants, en particulier les types IX et XI, ont été identifiés chez les patients atteints de RP. Les anticorps anti-collagènes ne sont pas spécifiques aux patients atteints de RP et ont été identifiés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde [66], d'arthrite idiopathique juvénile [67] et d'arthrite goutteuse chronique [68].

Nous ne recommandons pas l'utilisation d'anticorps anti-collagène II pour diagnostiquer la RP.

Les chercheurs ont également commencé à examiner le potentiel antigénique de la matrice de soutien du collagène spécifiquement matriline-1, également connue sous le nom de protéine de matrice de collagène, car elle est fortement exprimée dans le cartilage trachéal et auriculaire et les protéines de matrice oligomérique de cartilage de sérum (autrement connu sous le nom de COMP). Les anticorps à la matriline-1 sont associés à une atteinte respiratoire dans la RP et ont été notés chez 13 % des patients dans une étude suédoise de 2001. Les anticorps, cependant, ont également été identifiés chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique et de granulomatose avec polyangéite (7 et 12 % respectivement) [69]. Des niveaux anormaux de COMP ont été détectés chez les patients atteints de RP. Les taux sériques de COMP se sont avérés faibles pendant la maladie active et augmentent pour revenir à des niveaux normaux lorsque l'activité de la maladie s'améliore. Cette relation inverse avec l'activité de la maladie suggère que les niveaux de COMP peuvent jouer un rôle dans la réparation des tissus après les éruptions [70]. La maladie suggère que les niveaux de COMP pourraient jouer un rôle dans la réparation des tissus après les poussées [70]. Il est intéressant de noter qu'ils se sont également révélés pathogènes chez la souris, induisant l'arthrite, et l'on a émis l'hypothèse que ces protéines pourraient jouer un rôle causal dans la destruction des articulations chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde [69,71]. Une étude rétrospective plus récente portant sur 21 patients atteints de RP a démontré que des niveaux élevés de COMP peuvent être un biomarqueur utile de l'activité de la maladie [48].

D'autres biomarqueurs potentiels ont été envisagés, notamment le neuropeptide urinaire de collagène de type II. Ce peptide a été étudié à l'origine comme biomarqueur potentiel dans l'arthrose (OA) et la polyarthrite rhumatoïde (RA). Kraus et al. ont trouvé une corrélation avec le nouveau peptide urinaire de collagène de type II et l'activité de la maladie de RP chez un patient. Les niveaux se sont améliorés pendant le traitement avec un inhibiteur du TNF, l'Etanercept, mais ont augmenté à nouveau lorsque l'inhibiteur du TNF a été arrêté, et les symptômes respiratoires. De plus, les taux urinaires de nouveaux peptides de collagène de type II étaient beaucoup plus élevés chez les patients

atteints de RP que les valeurs associées à l'arthrose et à la polyarthrite rhumatoïde [72]. Cependant, ces données sont limitées à quelques patients et n'ont pas été validées.

Enfin, Sato et al. ont identifié des niveaux élevés de récepteurs déclenchants solubles (STR) exprimés sur les cellules myéloïdes-1 comme biomarqueur potentiel d'intérêt pour la RP, avec une CRP élevée associée à une maladie active [73]. Cependant, comme les autres marqueurs discutés, les résultats anormaux n'étaient pas uniques à RP et CRP également élevés dans les patients avec SLE et RA indiquant un manque de spécificité. Bien que la recherche soit en cours, aucun biomarqueur ou test de laboratoire n'a été validé pour le diagnostic de la polychondrite récidivante ; cependant, certains biomarqueurs peuvent être utiles pour évaluer la maladie active et la réponse à la thérapie.

Activité de la maladie : le RPDAI (Relapsing polychondritis Disease Activity Index)

Malheureusement, il n'y a pas de consensus sur les mesures des résultats dans la RP, ce qui entrave le développement des études cliniques. En 2012, Arnaud et al. ont élaboré l'indice d'activité de la maladie de la polychondrite récidivante (RPDAI) [74] avec l'aide d'un groupe mondial de médecins experts comprenant 27 éléments différents avec des poids individuels. À ce jour, le RPDAM manque encore de validation clinique. Une étude récente de Cao et al. [75] a montré une corrélation positive entre le RPDAM et trois marqueurs d'inflammation différents (rapport de la protéine C-réactive à l'albumine, rapport neutrophile-lymphocyte et rapport plaquette-lymphocyte) chez 170 patients RP.

Domages : le RPDAM (Relapsing polychondritis Damage Index)

La distinction entre l'activité de la maladie et les dommages est un défi crucial dans la pratique clinique quotidienne pour évaluer avec précision la maladie et cette distinction est particulièrement importante dans la RP où les symptômes peuvent être liés à la maladie active et / ou à des dommages antérieurs. En 2018, Mertz et coll.[76] ont élaboré un indice spécifique conçu pour évaluer les dommages chez les patients atteints de PR, l'indice de dommages causés par la polychondrite récidivantes (RPDAM), avec l'aide d'un panel international multicentrique d'experts impliqués dans les soins aux patients atteints de PR. Le RPDAM a inclus un total de 17 éléments faisant référence à des dommages spécifiques à la maladie (tels que le nez et la gorge de l'oreille, les yeux, les manifestations hématologiques respiratoires, cardiovasculaires et associées) ainsi que les dommages spécifiques traités. À ce jour, le RPDAM manque également de validation clinique formelle

Conclusion

En conclusion, la RP est une maladie rare et difficile en raison de sa présentation variée, de ses phénotypes cliniques et de son histoire naturelle. La reconnaissance précoce des symptômes et une approche multidisciplinaire des soins sont essentielles pour améliorer la qualité de vie et le pronostic des patients atteints de RP. Le diagnostic est clinique et est souvent retardé en raison du chevauchement des symptômes avec d'autres maladies plus courantes. Les traitements devraient être individualisés. La recherche continue sur la physiopathologie de la maladie ainsi que les analyses de cohortes prospectives fourniront des données indispensables pour améliorer la vie et les résultats des patients atteints de RP

Points en pratique

- La polychondrite récidivante va au-delà de la simple inflammation de l'oreille ; c'est une maladie systémique.
- Les patients avec l'asthme adulte-début qui ne répond pas au traitement peuvent d'abord manifester des symptômes isolés de voie aérienne de cette maladie.
- Entre 40 et 60 % des personnes diagnostiquées avec VEXAS ont également une RP. Le VEXAS devrait être pris en considération pour les patients âgés présentant des symptômes de chondrite, associés à une anémie macrocytaire et à un faible nombre de plaquettes.
- L'approche du traitement est principalement influencée par les manifestations cliniques spécifiques et l'intensité de la maladie.
- Les recherches à venir pourraient se concentrer sur l'identification d'indicateurs cliniques uniques, qui pourraient paver la voie à suivre pour les études visant à découvrir l'origine moléculaire de la maladie

Declaration of competing interest

None.

References

- [1] Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med* Dec 31 2020;383(27):2628e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026834>.
- [2] Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, et al. Somatic mutations in UBA1 define a distinct subset of relapsing polychondritis patients with VEXAS. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(10):1886e95. <https://doi.org/10.1002/art.41743>.
- [3] Chopra R, Chaudhary N, Kay J. Relapsing polychondritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2013;39(2):263e76. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2013.03.002>.
- [4] Hs L. Relapsing polychondritis. In: *Rheumatology*. second ed. Harcourt Publishers Limited; 2000. p. 5.
- [5] Relapsing Polychondritis CJ:M. *Arthritis and allied conditions: a text-book of rheumatology*. Williams & Wilkins; 1997.
- [6] Hazra N, Dregan A, Charlton J, et al. Incidence and mortality of relapsing polychondritis in the UK: a population-based cohort study. *Rheumatology* Dec 2015;54(12):2181e7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev240>.
- [7] Horvath A, Pall N, Molnar K, et al. A nationwide study of the epidemiology of relapsing polychondritis. *Clin Epidemiol* 2016 2016;8:211e30. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S91439>.
- [8] Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Sene D, et al. Relapsing polychondritis can Be characterized by three different clinical phenotypes: analysis of a recent series of 142 patients. *Arthritis Rheumatol* Dec 2016;68(12):2992e3001. <https://doi.org/10.1002/art.39790>.
- [9] Ananthakrishna R, Goel R, Padhan P, et al. Relapsing polychondritis—case series from South India. *Clin Rheumatol* 2009; 28(Suppl 1). <https://doi.org/10.1007/s10067-008-1016-8>. S7-10.
- [10] McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, et al. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltim)* 1976;55(3):193e215.
- [11] Sander R. Otitis externa: a practical guide to treatment and prevention. *Am Fam Physician* 2001;63(5). 927-936, 941-936.
- [12] Coen M, Serratrice J. Leukemia cutis: an atypical case. *Am J Med* Dec 2016;129(12):e341e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.08.004>.
- [13] Walker JL, Cohen LM, Kroumpouzou G. Bilateral auricular involvement: a rare presenting sign of chronic lymphocytic leukemia, and successful treatment with electron beam therapy. *Acta Derm Venereol* May 2015;95(5):616e7. <https://doi.org/10.2340/00015555-2012>.
- [14] Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Sene D, et al. Relapsing polychondritis can Be characterized by three different clinical phenotypes: analysis of a recent series of 142 patients. *Arthritis Rheumatol* 2016 2016;68(12):2992e3001. <https://doi.org/10.1002/art.39790>.
- [15] de Montmollin N, Dusser D, Lorut C, et al. Tracheobronchial involvement of relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev* 2019;18(9):102353. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102353>.
- [16] Hamdan AL, Saredidine D. Largeal manifestations of relapsing polychondritis. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis* 2013; 3(2):108e12. <https://doi.org/10.4236/ojra.2013.32016>.
- [17] Chang SJ, Lu CC, Chung YM, et al. Laryngotracheal involvement as the initial manifestation of relapsing polychondritis. *J Chin Med Assoc*. Jun 2005;68(6):279e82. [https://doi.org/10.1016/s1726-4901\(09\)70151-0](https://doi.org/10.1016/s1726-4901(09)70151-0).
- [18] Khitri M-Y, Guedon AF, Georgin-Lavialle S, et al. Comparison between idiopathic and VEXAS-relapsing polychondritis: analysis of a French case series of 95 patients. *RMD Open* 2022/07//2022;8(2):e002255. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002255>.
- [19] Rimland CA, Ferrada MA, Sinaii N, et al. Patient-perceived burden of disease in pediatric relapsing polychondritis. *J Rheumatol* Dec 2019;46(12):1627e33. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181456>.
- [20] Lahmer T, Treiber M, von Werder A, et al. Relapsing polychondritis: an autoimmune disease with many faces. *Autoimmun Rev* 2010/06//2010;9(8):540e6. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.02.016>.
- [21] Isaak BL, Liesegang TJ, Michet CJ. Ocular and systemic findings in relapsing polychondritis. *Ophthalmology* 1986/05//1986; 93(5):681e9. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(86\)33695-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(86)33695-9).
the way for studies aimed at uncovering the disease's molecular origins.

- [22] Yoo JH, Chodosh J, Dana R. Relapsing polychondritis: systemic and ocular manifestations, differential diagnosis, management, and prognosis. *Semin Ophthalmol* 2011;26(4e5):261e9. <https://doi.org/10.3109/08820538.2011.588653>.
- [23] Shimizu J, Oka H, Yamano Y, et al. Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan. *Rheumatology* 2016;55(3):583e4. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev320>.
- [24] Michet Jr CJ, McKenna CH, Luthra HS, et al. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 1986;104(1):74e8. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-104-1-74>.
- [25] Sasirekha D, Meenakshi NA, Thomas JM, et al. Multiple cardiovascular involvement in a case of relapsing polychondritis. *J Assoc Phys India* Oct 2006;54:817e9.
- [26] Del Rosso A, Petix NR, Pratesi M, et al. Cardiovascular involvement in relapsing polychondritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26(6):840e4. [https://doi.org/10.1016/s0049-0172\(97\)80028-5](https://doi.org/10.1016/s0049-0172(97)80028-5).
- [27] Sugrue G, Durcan L, Bell L, et al. Unsuspected cardiovascular involvement in relapsing polychondritis: a case of aortitis with critical coronary artery stenosis secondary to relapsing polychondritis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7(2):409e11. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.001290>.
- [28] Le Besnerais M, Arnaud L, Boutemy J, et al. Aortic involvement in relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine* 2018/05//2018;85(3):345e51. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.05.009>.
- [29] D'Cruz DP, Ferrada MA. Relapsing polychondritis and large-vessel vasculitis. *J Rheumatol* 2020/12/01/2020;47(12):1732e3. <https://doi.org/10.3899/jrheum.200083>.
- [30] Erdogan M, Esatoglu SN, Hatemi G, et al. Aortic involvement in relapsing polychondritis: case-based review. *Rheumatol Int* 2021/04//2021;41(4):827e37. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04468-5>.
- [31] Luo Y, Bolek EC, Quinn KA, et al. A prospective observational cohort study and systematic review of 40 patients with mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC) syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2022;52:151924. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.10.007>.
- [32] Frances C, el Rassi R, Laporte JL, et al. Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine* 2001;80(3):173e9.
- [33] Ferrada MA, Sikora KA, Luo Y, et al. Somatic mutations in UBA1 define a distinct subset of relapsing polychondritis patients with VEXAS. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(10):1886e95. <https://doi.org/10.1002/art.41743>.
- [34] Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998;129(2):114e22. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-2-199807150-00011>.
- [35] Chang-Miller A, Okamura M, Torres VE, et al. Renal involvement in relapsing polychondritis. *Medicine (Baltim)* 1987;66(3):202e17. <https://doi.org/10.1097/00005792-198705000-00004>.
- [36] Dalal BI, Wallace AC, Slinger RP. IgA nephropathy in relapsing polychondritis. *Pathology* 1988;20(1):85e9. <https://doi.org/10.3109/00313028809085207>.
- [37] Damiani JM, Levine HL. Relapsing polychondritis—report of ten cases. *Laryngoscope* 1979;89(6 Pt 1):929e46.
- [38] Bachor E, Blevins NH, Karmody C, et al. Otologic manifestations of relapsing polychondritis. Review of literature and report of nine cases. *Auris Nasus Larynx* 2006;33(2):135e41. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2005.11.020>.
- [39] Smylie A, Malhotra N, Brassard A. Relapsing polychondritis: a review and guide for the dermatologist. *Am J Clin Dermatol* 2017;18(1):77e86. <https://doi.org/10.1007/s40257-016-0226-0>.
- [40] Ferrada M, Rimland CA, Quinn K, et al. Defining clinical subgroups in relapsing polychondritis: a prospective observational cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(8):1396e402. <https://doi.org/10.1002/art.41270>.
- [41] Shimizu J, Yamano Y, Kawahata K, et al. Relapsing polychondritis patients were divided into three subgroups: patients with respiratory involvement (R subgroup), patients with auricular involvement (A subgroup), and overlapping patients with both involvements (O subgroup), and each group had distinctive clinical characteristics. *Medicine (Baltim)* Oct 2018;97(42):e12837. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012837>.
- [42] Beck DB, Bodian DL, Shah V, et al. Estimated prevalence and clinical manifestations of UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in a clinical population. *JAMA* 2023/01/24/2023;329(4):318. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.24836>.
- [43] Rednic S, Damian L, Talarico R, et al. Relapsing polychondritis: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open* 2018/11//2018;4(Suppl 1):e000788. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000788>.
- [44] Barranco VP, Minor DB, Soloman H. Treatment of relapsing polychondritis with dapsone. *Arch Dermatol* 1976/09//1976;112(9):1286e8.
- [45] Yoshida T, Nishimura K, Murabe H, et al. Dapsone-induced methaemoglobinaemia in relapsing polychondritis. *BMJ Case Rep* 2022/09/15/2022;15(9):e252431. <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-252431>.
- [46] Shimizu J, Yamano Y, Kawahata K, et al. Nationwide cross-sectional survey of patients with relapsing polychondritis in 2019 demonstrates reduction of airway involvement compared with that in 2009. *Sci Rep* 2022/01/10/2022;12(1):465. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04493-0>.
- [47] Moulis G, Sailler L, Pugnet G, et al. Biologics in relapsing polychondritis: a case series. *Clin Exp Rheumatol* 2013 2013;31(6):937e9.
- [48] Kemta Lekpa F, Kraus VB, Chevalier X. Biologics in relapsing polychondritis: a literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41(5):712e9. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.08.006>.
- [49] Carter JD. Treatment of relapsing polychondritis with a TNF antagonist. *J Rheumatol* 2005/07//2005;32(7):1413.
- [50] Stael R, Smith V, Wittoek R, et al. Sustained response to tocilizumab in a patient with relapsing polychondritis with aortic involvement: a case based review. *Clin Rheumatol* 2015;34(1):189e93. <https://doi.org/10.1007/s10067-014-2670-7>.
- [51] Farhat R, Clavel G, Villeneuve D, et al. Sustained remission with tocilizumab in refractory relapsing polychondritis with ocular involvement: a case series. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;29(1):9e13. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1763405>.
- [52] Liao H-T. Efficacy of tocilizumab for refractory relapsing polychondritis with tracheal stenosis and respiratory distress. *Rheumatology* 2022/03/02/2022;61(3):1293e4. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab442>.
- [53] Vounotrypidis P, Sakellariou GT, Zisopoulos D, et al. Refractory relapsing polychondritis: rapid and sustained response in the treatment with an IL-1 receptor antagonist (anakinra). *Rheumatology* 2006;45(4):491e2. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ke1041>.

- [54] Wendling D, Govindaraju S, Prati C, et al. Efficacy of anakinra in a patient with refractory relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine* 2008;10(2008);75(5):622e4. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2008.02.011>.
- [55] Moulis G, Sailler L, Astudillo L, et al. Abatacept for relapsing polychondritis. *Rheumatology* May 2010;49(5):1019. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep436>.
- [56] Leroux G, Costedoat-Chalumeau N, Brihaye B, et al. Treatment of relapsing polychondritis with rituximab: a retrospective study of nine patients. *Arthritis Rheum* 2009;05/15/2009;61(5):577e82. <https://doi.org/10.1002/art.24366>.
- [57] Petitdemange A, Szejtkowski C, Damian L, et al. Treatment of relapsing polychondritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2022;05/18/2022;40(5):81e5. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/h9gq1o>.
- [58] Sarodia BD, Dasgupta A, Mehta AC. Management of airway manifestations of relapsing polychondritis: case reports and review of literature. *Chest* 1999;116(6):1669e75. <https://doi.org/10.1378/chest.116.6.1669>.
- [59] Nakajima T, Sekine Y, Yasuda M, et al. Long-term management of polychondritis with serial tracheobronchial stents. *Ann Thorac Surg* 2006;06/2006;81(6):e24e6. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.02.031>.
- [60] Wallace ZS, Stone JH. Refractory relapsing polychondritis treated with serial success with interleukin 6 receptor blockade. *J Rheumatol* 2013;40(1):100e1. <https://doi.org/10.3899/jrheum.120381>.
- [61] Yang H, Peng L, Jian M, et al. Clinical analysis of 15 patients with relapsing auricular polychondritis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2014;271(3):473e6. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2422-3>.
- [62] Hong G, Kim H. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with relapsing polychondritis with airway involvement. *Clin Rheumatol* 2013;32(9):1329e35. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2279-2>.
- [63] Foidart JM, Abe S, Martin GR, et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. *N Engl J Med* 1978;299(22):1203e7. <https://doi.org/10.1056/NEJM197811302992202>.
- [64] Yang CL, Brinckmann J, Rui HF, et al. Autoantibodies to cartilage collagens in relapsing polychondritis. *Arch Dermatol Res* 1993;285(5):245e9. <https://doi.org/10.1007/BF00371591>.
- [65] Alsalameh S, Mollenhauer J, Scheuplein F, et al. Preferential cellular and humoral immune reactivities to native and denatured collagen types IX and XI in a patient with fatal relapsing polychondritis. *J Rheumatol* 1993;20(8):1419e24.
- [66] Beard HK, Ryvar R, Skingle J, et al. Anti-collagen antibodies in sera from rheumatoid arthritis patients. *J Clin Pathol* 1980;33(11):1077e81. <https://doi.org/10.1136/jcp.33.11.1077>.
- [67] Araujo GR, Fonseca JE, Fujimura PT, et al. Anti-type II collagen antibodies detection and avidity in patients with oligoarticular and polyarticular forms of juvenile idiopathic arthritis. *Immunol Lett* 2015;165(1):20e5. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.03.006>.
- [68] Kim HA, Seo YI, Lee J, et al. Detection of anti-type II collagen antibodies in patients with chronic gouty arthritis: findings from a pilot study. *J Clin Rheumatol* 2016;22(7):360e3. <https://doi.org/10.1097/rhu.0000000000000438>.
- [69] Hansson AS, Heinegard D, Piette JC, et al. The occurrence of autoantibodies to matrilin 1 reflects a tissue-specific response to cartilage of the respiratory tract in patients with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(10):2402e12. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200110\)44:10<2402::aid-art405>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200110)44:10<2402::aid-art405>3.0.co;2-1).
- [70] Saxne T, Heinegård D. Serum concentrations of two cartilage matrix proteins reflecting different aspects of cartilage turnover in relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(2):294e6. <https://doi.org/10.1002/art.1780380224>.
- [71] Ge C, Tong D, Léonblom E, et al. Antibodies to cartilage oligomeric matrix protein are pathogenic in mice and may be clinically relevant in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(6):961e71. <https://doi.org/10.1002/art.42072>.
- [72] Kraus VB, Stabler T, Le ET, et al. Urinary type II collagen neopeptide as an outcome measure for relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(10):2942e8. <https://doi.org/10.1002/art.11281>.
- [73] Sato T, Yamano Y, Tomaru U, et al. Serum level of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a biomarker of disease activity in relapsing polychondritis. *Mod Rheumatol* 2014;24(1):129e36. <https://doi.org/10.3109/14397595.2013.852854>.
- [74] Arnaud L, Devilliers H, Peng SL, et al. The Relapsing Polychondritis Disease Activity Index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. *Autoimmun Rev* 2012;12/2012;12(2):204e9. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.005>.
- [75] Cao X, Zhao M, Li H, et al. Three new inflammatory markers C reactive protein to albumin ratio, neutrophil to lymphocyte ratio, and platelet to lymphocyte ratio correlated with relapsing polychondritis disease activity index. *Clin Rheumatol* 2021;11/2021;40(11):4685e91. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05827-z>.
- [76] Mertz P, Belot A, Cervera R, et al. The Relapsing Polychondritis Damage Index (RPDAM): development of a disease-specific damage score for relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine* 2018;11/15/2018. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.11.0>