

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)  
Pemphigus**

Argumentaire

**Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes**

**Mai 2018**

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS Pemphigus  
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence  
<http://www.chu-rouen.fr/crnmba/>

# Sommaire

<b>Argumentaire</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Généralités et objectif de l'actualisation du pnds</b> .....	<b>5</b>
<b>2 Matériel et méthodes</b> .....	<b>5</b>
2.1 Identification des informations	5
2.2 Sélection des publications-lecture critique	5
<b>3 Généralités : classification du pemphigus</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Signes cliniques</b> .....	<b>6</b>
4.1 Pemphigus profonds	6
4.2 Pemphigus superficiels (PS)	7
4.3 Pemphigus paranéoplasique	7
4.4 Autres formes de pemphigus	7
<b>5 Physiopathologie</b> .....	<b>8</b>
<b>6 Examens paracliniques</b> .....	<b>9</b>
6.1 Examen histologique	9
6.2 Immunofluorescence directe (IFD)	9
6.3 Examens sérologiques	9
6.3.1 Immunofluorescence indirecte (IFI)	9
6.3.2 Le test elisa	9
<b>7 Prise en charge thérapeutique</b> .....	<b>10</b>
7.1 Objectifs du traitement	10
7.2 Molécules utilisées	11
7.2.1 Corticothérapie systémique orale (ctc)	11
7.2.2 Dapsone	11
7.2.3 Immunosuppresseurs (is)	11
7.2.4 Immunomodulateurs	11
<b>8 Rituximab</b> .....	<b>12</b>
8.1 GENERALITES	12
8.2 RESULTATS DE LA RECHERCHE	13
8.2.1 Etude de Joly <i>et al.</i> , 2017, France (5)	13
8.2.2 Etude de SANCHEZ <i>et al.</i> , 2018, France (118)	13
8.2.3 Etude de Ahmed <i>et al.</i> , 2016, États-Unis (40)	13
8.2.4 Etude de Gregoriou <i>et al.</i> , 2014, Grèce (60)	14
8.2.5 Etude de Craythorne <i>et al.</i> , 2011, Royaume-Uni (61)	14
8.2.6 Etude de Ahmed <i>et al.</i> , 2006, États-Unis (56)	14
8.2.7 Etude de Craythorne <i>et al.</i> , 2011, Royaume-Uni (62)	15
8.2.8 Etude de Gregoriou <i>et al.</i> , 2015, Grèce (63)	15
8.2.9 Etude de Leshem <i>et al.</i> , 2013, Israël et États-Unis (64)	15
8.2.10 Etude de Chianchini <i>et al.</i> , 2012, Italie (65)	16
8.2.11 Etude de Currimbhoy <i>et al.</i> , 2016, États-Unis(66)	16
8.2.12 Etude de Faurichou <i>et al.</i> , 2008, Danemark (68)	16
8.2.13 Etude de Barrera <i>et al.</i> , 2007, Espagne (69)	16
8.2.14 Etude de Greenblatt <i>et al.</i> , 2016, Royaume-Uni (70)	17
8.2.15 Etude de Sinistro <i>et al.</i> , 2015, Italie (112)	17
8.2.16 Etude de Lunardon <i>et al.</i> , 2012, États-Unis (72)	17
<b>9 Synthèse des données de la littérature</b> .....	<b>18</b>

9.1	RITUXIMAB EN 1 <sup>ère</sup> INTENTION	18
9.2	TRAITEMENT D'ENTRETIEN	19
9.3	gestion des traitements associés	21
9.4	tolérance/effets secondaires	21
<b>10</b>	<b>Traitement des rechutes par rituximab.....</b>	<b>24</b>
10.1	modalités du traitement des rechutes	24
<b>11</b>	<b>Surveillance biologique .....</b>	<b>25</b>
	<b>Liste des participants.....</b>	<b>26</b>
	<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>27</b>

# Argumentaire

## 1 Généralités et objectif de l'actualisation du pnds

Le pemphigus est une maladie auto-immune spécifique d'organe touchant la peau et les muqueuses. Cette maladie bulleuse est caractérisée par la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre les constituants du système de jonction inter kératinocytaire, le desmosome. La fixation de ces auto-anticorps est responsable de la perte d'adhésion entre les kératinocytes et de la formation de bulles intra-épidermiques.

Il s'agit d'une maladie rare avec une incidence variable selon les auteurs et les pays, allant de 1 à 16 nouveaux cas par million d'habitants et par an (1,2). Elle touche préférentiellement les sujets d'âge moyen (40-60 ans)(3) sans prédilection de sexe (sexe ratio 1/1). C'est une maladie chronique potentiellement grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

Le diagnostic est évoqué par l'examen clinique et confirmé par l'aspect histologique, l'immunofluorescence directe (IFD) et les examens sérologiques (immunofluorescence indirecte (IFI) ou méthode ELISA, mettant en évidence les auto-anticorps dirigés contre la membrane cytoplasmique des kératinocytes (4)).

Le traitement dépend de l'étendue des lésions et de leur gravité et est prolongé. Une corticothérapie systémique seule ou associée à des immunosuppresseurs était jusqu'alors de rigueur en première intention. Plus récemment, le rituximab a été utilisé et sa place dans l'arsenal thérapeutique est devenue prépondérante, avec un avantage clair en première ligne (5).

L'objectif de cet argumentaire en vue d'une nouvelle actualisation du PNDS (dernière version actualisée en avril 2016) est, à l'aide d'une revue de la littérature, de définir les indications et modalités du traitement par rituximab dans le pemphigus.

## 2 Matériel et méthodes

### 2.1 Identification des informations

Une recherche automatisée d'articles scientifiques publiés a été effectuée en interrogeant les bases de données informatiques Medline et Embase sans limite d'antériorité jusqu'en avril 2017. Les mots clés sélectionnés étaient « pemphigus, pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus » associés à « rituximab ». Une recherche manuelle a également été effectuée à partir des sommaires des journaux suivants, sur 10 ans : « Archives of Dermatology », « British Journal of Dermatology », « Journal of American Academy of Dermatology », « Dermatology », « The Lancet », « The New England Journal of Medicine » et « Acta Dermato-venereologica ».

### 2.2 Sélection des publications-lecture critique

La sélection des articles a été réalisée selon les recommandations du guide d'analyse de la littérature de la Haute Autorité de Santé. Les critères d'inclusions étaient un diagnostic confirmé de pemphigus et un traitement d'attaque par rituximab en 1<sup>ère</sup> ligne ou en cas d'échec ou de contre-indication au traitement par corticoïdes (CTC) ou immunosuppresseur (IS). Les critères d'exclusion étaient un article de langue non anglaise, un suivi inférieur à 12

mois après le début du traitement par rituximab et certains types d'étude (revues de la littérature, correspondances et recommandations).

Une première sélection des articles a été réalisée sur le titre de l'article et une seconde sur le type d'article. Une troisième sélection a été faite sur le résumé de l'article en excluant les articles ne détaillant pas le suivi et les articles non en anglais. La dernière étape de sélection a été faite sur le texte complet et a permis d'exclure les articles sans données sur le suivi. Les cas cliniques étaient également inclus lorsqu'ils étaient informatifs sur le suivi des patients après traitement par rituximab.

En raison d'un faible nombre d'articles sur l'utilisation du rituximab en 1<sup>ère</sup> intention, nous avons inclus l'ensemble des observations portant sur l'utilisation du rituximab dans le cadre de la prise en charge du pemphigus. Chaque article sélectionné était ensuite analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide des grilles de lectures ce qui permettait d'affecter un niveau de preuve scientifique.

### 3 Généralités : classification du pemphigus

Il existe trois formes principales de pemphigus se distinguant sur le plan clinique, histologique et immunologique(3) :

- **les pemphigus profonds**, regroupant le pemphigus vulgaire (PV) et le pemphigus végétant, se caractérisent par la prédominance des lésions muqueuses, un clivage supra-basal et des auto-anticorps dirigés contre la desmogléine 3 (Dsg 3, molécule transmembranaire de structure des desmosomes de masse moléculaire de 130 kDa, prédominant dans les couches basales de l'épiderme de la peau et des muqueuses) +/- la desmogléine 1 (Dsg 1, masse moléculaire 160 kDa, prédominant dans les couches superficielles de l'épiderme de la peau et absent des muqueuses).
- **les pemphigus superficiels (PS)** regroupant le pemphigus séborrhéique et le pemphigus foliacé, se caractérisent par des lésions cutanées exclusives, un clivage sous-corné et des auto-anticorps dirigés contre la Dsg 1
- **le pemphigus paranéoplasique** est caractérisé par son association fréquente à une hémopathie lymphoïde, une image histologique associant un clivage supra-basal, des nécroses kératinocytaires et un infiltrat lichénoïde du derme, et la production d'anticorps dirigés contre la Dsg1, la Dsg3 et plusieurs protéines de la famille des plakines (desmoplakine I et II, envoplakine, périplakine et plakoglobine).

D'autres formes qui échappent à cette classification ont été décrites : le pemphigus herpétiforme, le pemphigus induit par des médicaments et le pemphigus à IgA.

## 4 Signes cliniques

### 4.1 Pemphigus profonds

Le PV est la forme la plus fréquente de pemphigus (> 70% des cas). Le début est souvent insidieux avec une atteinte muqueuse faite d'érosions trainantes et douloureuses. Dans plus de 50% des cas, il s'agit d'une atteinte de la muqueuse buccale (face interne des joues, trigone rétromolaire, palais et collets dentaires). En raison du caractère douloureux des lésions, il existe souvent une odynophagie ou une dysphagie pouvant être à l'origine d'une dénutrition. L'atteinte laryngée et pharyngée est également non rare responsable d'une dysphonie, d'une odynophagie et d'une dysphagie. Une atteinte génitale et rectale peut également exister. L'atteinte oculaire, cornéenne ou conjonctivale, est rare. L'atteinte cutanée apparaît souvent dans un deuxième temps plusieurs semaines/mois après les lésions muqueuses. La lésion élémentaire est une bulle flasque à contenu clair siégeant sur une peau non érythémateuse. Cette lésion se rompt rapidement et laisse place à une érosion bordée d'une collerette épidermique. Le signe de Nikolsky (qui correspond à

l'induction d'un décollement par la pression en peau péri bulleuse ou en zone saine) est positif. Cette éruption est peu prurigineuse et se distribue sur tout le tégument avec une prédominance pour les zones de pression, les plis et la région pelvienne. Le cuir chevelu peut également être atteint. Les lésions sont souvent douloureuses et cicatrisent lentement. L'atteinte unguéale n'est pas rare et est très polymorphe avec des atteintes péri unguéales, matricielles ou du lit unguéal (6).

Le pemphigus végétant ne représente que 1 à 2% des pemphigus. Il s'agit d'une variante de pemphigus profond caractérisée par des placards hypertrophiques végétants humides qui siègent dans les grands plis. Il existe deux formes historiques de pemphigus végétant : la forme de Neumann et la forme d'Hallopeau.

## 4.2 Pemphigus superficiels (PS)

Les PS représentent environ 20% des cas de pemphigus.

Le *pemphigus séborrhéique* (ou érythémateux) est une forme localisée de la maladie caractérisée par la présence de plaques érythémato-squameuses distribuées sur les zones photo exposées et sur les zones séborrhéiques : région pré-sternale, médio-faciale, cuir chevelu. Ces lésions font suite à des bulles superficielles et éphémères. Un prurit est souvent décrit ainsi qu'un signe de Nikolsky. Les muqueuses sont habituellement respectées.

Le *pemphigus foliacé*, forme de PS disséminé, peut être divisé en deux sous-types : le pemphigus sporadique et le pemphigus endémique (ou fogo selvagem). Les bulles fugaces sont rapidement remplacées par des plaques squameuses et croûteuses qui peuvent confluer et réaliser un tableau d'érythrodermie suintante. Les muqueuses sont respectées. La forme sporadique est très rare, exceptionnelle en Europe, et affecte des sujets de 40 à 60 ans. Le pemphigus endémique diffère du pemphigus sporadique par sa distribution géographique, l'âge moyen d'apparition, et sa haute incidence familiale. Initialement décrit au Brésil, il est aussi présent en Colombie, au Pérou et en Tunisie. Il affecte les enfants et les adultes jeunes de 20 à 30 ans.

## 4.3 Pemphigus paranéoplasique

Le pemphigus paranéoplasique a été décrit pour la première fois en 1990 par Anhalt(7). Il s'agit d'une entité très rare et de mauvais pronostic. Il se manifeste par une éruption extrêmement polymorphe associant des signes de pemphigus, d'érythème polymorphe, de pemphigoïde bulleuse à des lésions lichénoïdes. Il est toujours associé à une néoplasie, le plus souvent une hémopathie lymphoïde mais aussi un thymome, une maladie de Castlemann et plus rarement une tumeur solide. La symptomatologie débute le plus souvent par des érosions buccales traînantes, douloureuses responsables d'une dysphagie. Les érosions buccales peuvent s'accompagner de lésions érosives du versant externe des lèvres proches de celles observées dans le syndrome de Stevens-Johnson. Une atteinte des autres muqueuses est également possible. Une atteinte conjonctivale à type de conjonctivite pseudomembraneuse peut aussi être associée. L'atteinte respiratoire à type de bronchiolite oblitérante est un élément caractéristique qui l'intègre au syndrome multi-organique auto-immun paranéoplasique (8) et peut conduire à une défaillance respiratoire et au décès.

## 4.4 Autres formes de pemphigus

- Le *pemphigus herpétiforme* est une variante rare de pemphigus caractérisée par des lésions urticariennes et papulo-vésiculeuses intensément prurigineuses à disposition

herpétiforme. Le tableau clinique peut être trompeur et peut faire évoquer initialement une dermatite herpétiforme ou une dermatose à IgA linéaire. L'atteinte muqueuse est exceptionnelle.

- Plus de 200 cas de *pemphigus induits par des médicaments* ont été rapportés dans la littérature médicale correspondant à deux catégories distinctes :
  - les pemphigus induits pour lesquels le médicament induit directement une acantholyse par différents mécanismes sans présence d'auto-anticorps (interactions avec des enzymes kératinocytaires, activation des enzymes protéolytiques, perturbation de la fonction de cohésion des desmoglénines en se liant à ces antigènes(9)). La maladie régresse alors à l'arrêt du traitement imputable.
  - les pemphigus déclenchés ou aggravés par une prise médicamenteuse où le mécanisme de l'acantholyse est immunologique. La maladie suit une histoire naturelle identique aux pemphigus idiopathiques.

Une enquête médicamenteuse doit être réalisée chez tout malade atteint de pemphigus. Si cela est possible, il convient d'arrêter tout médicament imputable. Les médicaments inducteurs peuvent être séparés en deux groupes : les médicaments thiolés (pénicillamine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion : captopril, enalapril) et les médicaments non thiolés (pénicilline, céphalosporines) (10).

- Le *pemphigus à IgA* est rare se caractérise par la présence d'anticorps anti-substance intercellulaire «en mailles de filet» de classe IgA en immunofluorescence directe. L'individualisation de cette entité est controversée. Des auto-anticorps circulants de classe IgA dirigés soit contre les desmoglénines (Dsg1 et Dsg3), soit contre un autre composant des desmosomes, la desmocolline 1, peuvent être mis en évidence. Les diagnostics différentiels sont la pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson et le psoriasis pustuleux.

## 5 Physiopathologie

La mise en évidence de dépôts d'immunoglobulines (Ig) à la surface des kératinocytes a été faite pour la première fois en 1964 par Beutner(4). Ces anticorps sont essentiellement de classe IgG et de sous-classes IgG1 et IgG4. Des dépôts concomitants de complément C3 sont observés dans 50% des cas. Ces anticorps reconnaissent des épitopes conformationnels localisés essentiellement sur les domaines extracellulaires (EC) des antigènes cibles, principalement les domaines EC1 et EC2 (12,13).

Plusieurs études ont mis en évidence qu'il existe une corrélation entre l'activité de la maladie et le titre des anticorps (14–16). Après rémission, le risque de récurrence est plus élevé chez les patients pour lesquels persistent des anticorps circulants détectables (17). Toutefois, plus récemment plusieurs équipes ont montré que le taux d'anticorps anti-Dsg 3 peut rester élevé même en cas de rémission clinique (17–19).

Chez les femmes atteintes de PV, il existe un risque de pemphigus néonatal par passage transplacentaire des IgG maternelles (20,21). Trente-quatre observations de pemphigus néonatal sont décrites dans la littérature (22).

Les modèles *in vitro* ont permis d'étudier le pouvoir pathogène des anticorps sur les kératinocytes et de détailler l'organisation ultra structurale des modifications cellulaires induites par la fixation des anticorps sur la surface des kératinocytes(23). Plusieurs modèles expérimentaux *in vivo* ont permis de montrer le rôle pathogène des anticorps (24-30).

Les LT jouent un rôle crucial maintenant bien connu dans la physiopathologie du pemphigus. L'interaction entre les LB et les LT module le développement de la maladie. En effet, les LT CD4+mémoires impliqués dans le pemphigus sécrètent des cytokines de type Th2 (IL4, IL6, IL10) qui sont impliquées dans la commutation des immunoglobulines vers la classe IgG4, principaux anticorps pathogènes dans le pemphigus(31,32).

Plusieurs arguments ont fait suspecter une susceptibilité génétique à la maladie. Des cas de pemphigus familiaux ont été décrits(33). La présence fréquente d'Ac pathogènes chez les apparentés de patients atteints de pemphigus a également été rapportée. Par ailleurs, le pemphigus est plus fréquent chez certaines origines ethniques comme les juifs ashkénazes

ou dans certaines zones géographiques (pemphigus endémique). Il existe une forte association entre le pemphigus et certains antigènes des leucocytes humains (HLA : Human Leukocyte Antigen) en particulier de classe II (34,35). Différents allèles de susceptibilité au pemphigus vulgaire ont été identifiés : DRB1\*0402 chez les juifs ashkénazes(35), DR14 (DRBA\*1401 et \*1404) chez les européens, les américains et les Indiens.

D'autres facteurs génétiques et environnementaux tels que les médicaments, les virus, l'exposition aux rayonnements ultraviolets, l'association à d'autres maladies auto-immunes ou à des néoplasies sont nécessaires à la production des auto-anticorps pathogènes(11). Le modèle du pemphigus endémique brésilien en est un exemple. En effet la zone d'endémie correspond à l'habitat d'une mouche piqueuse (black fly). Le fogo selvagem, qui apparaît chez des sujets porteurs d'allèles HLA II prédisposant, serait donc la conséquence d'une réaction croisée entre l'agent infectieux transmis par l'insecte et la Dsg1 (36).

## 6 Examens paracliniques

### 6.1 Examen histologique

Une biopsie cutanée est réalisée sur une bulle intacte et récente pour examen histologique standard. Il est mis en évidence une acantholyse avec un clivage intra-épidermique.

En cas de pemphigus profond, le clivage est supra-basal. Les kératinocytes sont séparés les uns des autres, prenant un aspect en « pierre tombale ». Un infiltrat dermique modéré et mixte (polynucléaires neutrophiles et éosinophiles) est souvent observé. En cas de pemphigus superficiel, le clivage se fait sous la couche cornée ou dans la couche granuleuse. Pour le pemphigus paranéoplasique, l'acantholyse est le plus souvent supra-basale. Des signes de souffrance kératinocytaire ainsi qu'un infiltrat dermique fait de polynucléaires éosinophiles et de lymphocytes sont observés.

### 6.2 Immunofluorescence directe (IFD)

La positivité de cet examen est indispensable au diagnostic de pemphigus. La biopsie cutanée est réalisée en zone péri-bulleuse. Cet examen objective des dépôts le plus souvent d'IgG et de C3 à la surface des kératinocytes prenant un aspect en « maille de filet ou « en résille » dans les pemphigus superficiels et profonds. Dans les pemphigus paranéoplasiques, il existe en plus un marquage de la jonction dermo-épidermique ou chorio-épithéliale

### 6.3 Examens sérologiques

#### 6.3.1 Immunofluorescence indirecte (IFI)

Il s'agit d'une méthode qui permet de détecter les Ac sériques. La recherche d'Ac par IFI est positive dans environ 80% des cas. L'IFI est moins sensible que l'IFD. Les anticorps anti-substance intercellulaire détectés sont essentiellement d'isotype IgG1 et IgG4. En cas de suspicion de pemphigus paranéoplasique, une IFI sur vessie de rat est réalisée.

#### 6.3.2 Le test elisa

Les techniques ELISA (*Enzyme-linked-immunosorbent-assay*) utilisant des Dsg1 et Dsg3 recombinantes ont été développées. Les tests actuellement commercialisés ont une sensibilité et une spécificité de 95%. Ces tests constituent un outil rapide de détection des Ac anti-Dsg et un outil pour le suivi des malades. En effet, plusieurs études ont montré qu'il existe une bonne corrélation entre le taux des anticorps anti-Dsg1 et l'activité de la maladie(37). La corrélation entre les anticorps anti-Dsg3 et l'activité de la maladie semble

quant à elle moins bonne(17,18). Au cours de pemphigus profond, on détecte la présence d'Ac anti-Dsg3 associés à des Ac anti-Dsg1 s'il existe une atteinte cutanée associée. En cas de pemphigus superficiel, des Ac anti-Dsg 1 sont détectés. Au cours du pemphigus paranéoplasique, des Ac anti-Dsg et anti-envoplakine pourront être mis en évidence par la technique ELISA. Les Ac anti-périplakine ne pourront être eux mis en évidence qu'à l'aide de la technique de l'immunoblot (cf ci-dessous).

### VI.3.3 Immunoblot (ou immunotransfert)

L'immunoblot n'est réalisé qu'en deuxième intention, pour la recherche d'anticorps rares pour lesquels l'identification par le technique ELISA n'est pas possible ou non contributive (Ac dirigées contre les plakines), en cas d'isotype particulier (IgA) ou en cas de discordance entre la clinique et les résultats immunologiques. Il s'agit d'une technique de biologie moléculaire reconnaissant la spécificité des anticorps circulants à partir du poids moléculaire des antigènes reconnus. Cette analyse n'est réalisée que dans certains laboratoires spécialisés.

## 7 Prise en charge thérapeutique

### 7.1 Objectifs du traitement

L'objectif principal du traitement est l'obtention et le maintien de la rémission. Cela implique l'arrêt de formation des bulles, la cicatrisation des érosions cutanées et/ou muqueuses et le sevrage du traitement. Les objectifs secondaires sont le contrôle de la maladie, le taux de rechute, la dose cumulée de glucocorticoïdes, la réduction du titre des anticorps circulants, les effets secondaires, la qualité de vie. Les définitions suivantes sont basées sur un consensus international de 2008 (38) :

-Le **contrôle** de la maladie est défini par l'intervalle de temps entre le début du traitement et l'arrêt de formation de nouvelles lésions et le début de cicatrisation des lésions présentes.

-La **rémission complète sans traitement (RC off)** est définie par l'absence de lésions depuis au moins deux mois alors que le patient est sevré de tout traitement.

-La **rémission complète sous traitement minimal (RC on)** est définie par l'absence de lésions alors que le patient est sous traitement minimal. Le traitement minimal est défini par une corticothérapie orale de posologie inférieure ou égale à 10mg/j ou un traitement adjuvant minimal.

-La **rémission partielle (RP)** est définie par la présence de nouvelles lésions transitoires qui guérissent en moins d'une semaine.

-La **rechute** est définie par l'apparition de plus de 3 nouvelles lésions par mois qui ne guérissent pas spontanément en une semaine, la récurrence par l'extension des lésions préexistantes chez un sujet dont la maladie était contrôlée.

Le traitement s'articule en deux phases (38,39):

- **le traitement d'attaque**, destiné à contrôler la maladie, qui correspond à un traitement intensif. Il dépend de la sévérité de la maladie. Une escalade thérapeutique et le recours à des traitements d'action rapide est parfois nécessaire afin d'atteindre un seuil où la maladie est contrôlée. En l'absence d'un contrôle rapide de la maladie en quelques semaines, la décroissance thérapeutique secondaire est retardée et semble plus difficile. La phase d'attaque se mesure en semaines.

- **le traitement d'entretien**, qui vise à maintenir une rémission complète. L'objectif de cette phase est le sevrage thérapeutique. Il est divisé en deux phases : *la phase de consolidation* où le traitement est maintenu à dose pleine jusqu'à la guérison de la plupart des lésions (la durée de cette phase est habituellement de quelques semaines) et *la phase d'entretien* où le traitement va être progressivement diminué. Si plusieurs traitements ont été nécessaires pour contrôler la maladie, ils sont diminués successivement les uns après les autres jusqu'à leur posologie minimale afin d'éviter la réapparition de nouvelles lésions. L'objectif de cette phase est le sevrage thérapeutique. Il convient de rechercher un schéma de décroissance optimal. En effet une décroissance trop rapide des traitements accentue le risque de rechute.

A l'inverse si la décroissance est trop lente le patient est inutilement exposé aux effets délétères liés aux traitements. Le recours à certains agents adjuvants semble permettre d'optimiser cette phase de décroissance.

Le choix du traitement dépend de plusieurs variables : le terrain (âge, comorbidités), le type de pemphigus et la sévérité de la maladie (étendue des lésions cutanées, intensité des lésions muqueuses, gêne fonctionnelle). Le groupe des **pemphigus de « sévérité modérée »** comprend les PS peu étendus (lésions cutanées de moins de 5% de la surface cutanée) et les PV avec atteinte buccale isolée et lésions cutanées peu étendues (<5%). Le pemphigus modéré est défini par un score PDAI (Pemphigus Disease Area Index) < 45 et un score ABSIS (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score) < 53 (50). Le groupe des « **pemphigus sévères** » comprend les pemphigus ayant une atteinte buccale étendue avec dysphagie intense, une atteinte plurimuqueuse ou une atteinte cutanée étendue (>5% de la surface cutanée). Ils sont définis par un score PDAI > 45, un score ABSIS > 53 (50).

Le suivi du traitement repose sur l'évolution des signes cliniques et paracliniques, en particulier le taux des auto-anticorps qui suit habituellement l'activité de la maladie (15-16) et constitue un bon indicateur de la réponse au traitement et du risque de récurrence. En fin de traitement, la persistance d'un taux résiduel d'anticorps anti-substance intercellulaire fait craindre la survenue d'une rechute, surtout si ce taux est élevé. Il est alors prudent de ne pas interrompre le traitement pour éviter la survenue d'une rechute.

## 7.2 Molécules utilisées

### 7.2.1 Corticothérapie systémique orale (ctc)

Il s'agit du traitement de base du pemphigus qui est utilisé depuis les années 1950. Les corticoïdes sont utilisés principalement pour leur effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur. Leur utilisation prolongée à forte dose est responsable d'effets secondaires sévères. L'avènement des CTC a révolutionné le pronostic de la maladie en faisant chuter la mortalité de 75 à 30% (51). Aujourd'hui la mortalité est estimée entre 5 et 10% et est paradoxalement davantage liée aux effets secondaires des traitements utilisés, en particulier à l'utilisation prolongée et à forte dose de la CTC (51,52).

### 7.2.2 Dapsone

La dapsonne (disulone®) est un dérivé sulfoné. Elle a des propriétés anti-inflammatoires par différentes actions sur les polynucléaires neutrophiles. Elle possède aussi une action antibactérienne par interférence avec la production des folates. Son utilisation est réservée aux pemphigus superficiels peu étendus.

### 7.2.3 Immunosuppresseurs (is)

Le bénéfice de l'utilisation d'un traitement adjuvant immunosuppresseur en première intention en association à la CTC est suggéré mais sur des arguments faibles. Une étude iranienne à 4 bras (bras CTC seule et 3 bras CTC+IS) semble montrer un bénéfice à l'adjonction systématique d'un IS en termes d'épargne cortisonique (53). Cet effet bénéfique n'est cependant montré qu'en poolant les patients inclus dans les 3 bras avec IS par rapport aux patients traités par CTC seule. Deux autres études concernant le mycophénolate mofétil (MMF) montrent des bénéfices secondaires à l'utilisation de cette molécule (meilleure tolérance, épargne cortisonique) mais ne montrent pas de supériorité sur le taux de RC (54,55). Les IS pouvant être utilisés sont l'azathioprine (imurel®), le MMF (cellcept®), le cyclophosphamide (endoxan®), la ciclosporine (neoral®), le methotrexate.

### 7.2.4 Immunomodulateurs

Les immunoglobulines IV (Ig IV) agissent par plusieurs mécanismes : induction d'apoptose des lymphocytes T, neutralisation des auto-anticorps pathogènes, action contre le BAFF

(facteur activateur des LB qui appartient à la famille du TNF (tumor necrosis factor)) et interaction avec la voie d'activation du complément. Elles sont utilisées par certains auteurs en complément du rituximab avec comme objectifs de potentialiser l'action du rituximab et de réduire le risque infectieux en diminuant la réduction des Ig endogènes(40). Font également partie des traitements immunomodulateurs : les plasmaphérèses (échanges plasmatiques), la photochimiothérapie extracorporelle, l'immunoadsorption.

## 8 Rituximab

### 8.1 GENERALITES

Le rituximab (mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. La protéine CD20 est un antigène transmembranaire très spécifique des LB. Il s'agit d'une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Il n'est pas exprimé par les cellules souches hématopoïétiques, par les précurseurs les plus précoces ni par les plasmocytes normaux. Le rôle du CD20 est encore mal connu, mais on considère que son rôle principal est celui d'un régulateur des flux de calcium. Il intervient dans la transduction d'un signal au cours de l'activation et de la différenciation du LB.

Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des LB, et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Le rituximab induit la déplétion lymphocytaire B par trois mécanismes principaux : apoptose par la voie mitochondriale (cytochrome C) en utilisant l'activation de la Caspase 3, cytotoxicité dépendante du complément, cytotoxicité médiée par l'anticorps(41). Plus récemment une action de régulation négative sur les LT auxiliaires ou helper spécifiques des desmoglénines a été mise en évidence(14).

L'utilisation croissante du rituximab dans les pathologies auto-immunes découle de l'action centrale du LB dans la synthèse des auto-anticorps. Le rituximab induit une déplétion lymphocytaire B profonde et durable (6 à 12 mois) avec une modification du répertoire des LB c'est-à-dire une disparition des cellules auto-réactives et reconstitution d'un répertoire normal B ce qui expliquerait la possibilité de rémissions prolongées voire de guérisons définitives chez certains malades (5). Le rituximab semble avoir une action plus spécifique sur les cellules B auto-réactives comme le suggère l'absence de modification des taux d'anticorps dirigés contre le pneumocoque et contre les antigènes de la toxine tétanique (42,43). La déplétion des LB survient dans les 3 jours après l'administration du rituximab et concerne environ 90 % des LB circulants. Le taux de LB reste bas, voire indétectable pendant 6 mois, et la reconstitution débute habituellement entre 9 et 12 mois après le traitement (44).

Le traitement d'attaque par rituximab peut être administré selon deux protocoles :

- **le protocole rhumatologique** consistant en 2 perfusions de rituximab à la dose de **1g à J1 et J15**
- **le protocole hématologique** avec administration de rituximab à **375mg/m<sup>2</sup> de façon hebdomadaire pendant 1 mois**

Son utilisation est contre-indiquée en cas d'infection sévère évolutive, d'insuffisance cardiaque évoluée ou de pathologie cardiaque non contrôlée et chez les femmes enceintes ou allaitantes. Le rituximab entraîne une lymphopénie profonde et prolongée mais reste relativement bien toléré. Les principaux effets secondaires décrits sont les réactions lors des perfusions, les infections et les événements cardio-vasculaires. Une méta-analyse récente mettait en évidence 3,3% d'effets secondaires graves chez les patients traités par rituximab pour un pemphigus (45). D'autres effets secondaires sévères sont rapportés sous rituximab comme les leuco encéphalopathies multifocales progressives (46) et les réactivations virales (hépatite B et C). Ils ont été principalement décrits dans des indications hématologiques (47)

ainsi que rhumatologiques (48). Néanmoins, ces effets secondaires rares n'ont jamais été rapportés lors du traitement du pemphigus.

## **8.2 RESULTATS DE LA RECHERCHE**

Cinquante articles répondaient aux critères d'inclusion dans cette revue de la littérature (soit 860 patients au total).

Le traitement d'entretien par rituximab était défini comme toutes les perfusions supplémentaires réalisées après le premier cycle de rituximab (15 publications faisaient état d'un traitement d'entretien par rituximab dont 6 étaient des cas cliniques ou des séries de cas).

### **8.2.1 Etude de Joly *et al.*, 2017, France (5)**

Cet essai prospectif multicentrique en groupes parallèles portant sur 90 patients naïfs (74 PV et 16 PS) est l'étude la plus récente confirmant le bénéfice d'un traitement par rituximab en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique chez les patients présentant un pemphigus sévère. Le protocole utilisé dans cette étude consistait en l'administration de 1g de rituximab à J1 et J15 associé à une CTC à 0.5 ou 1mg/kg/jour (selon la sévérité du pemphigus) avec décroissance rapide (sur 3 à 6mois) chez 46 patients. Le traitement d'entretien consistait en 2 perfusions de rituximab de 500mg administrées à M12 et M18. Le groupe contrôle (44 patients) bénéficiait d'un traitement par CTC seule à plus forte dose (1 ou 1,5mg/kg/jour selon la sévérité du pemphigus) avec décroissance prolongée sur 12 à 18 mois. Le bénéfice du traitement par rituximab était clair avec une différence correspondant à un risque relatif de RC de 2,61 (95% CI 1,71-3,99,  $p < 0,0001$ ). A 24 mois, 89% des patients du groupe rituximab étaient en rémission complète (RC off) contre 34% dans le groupe CTC seule. Le délai médian d'obtention d'une RC était de 277 jours (contre 677 jours) et la durée médiane de la rémission était 7 fois plus importante dans le groupe rituximab (446 jours contre 62 jours). L'épargne cortisonique était non négligeable avec une dose cumulée 3 fois moindre dans le groupe rituximab. Des rechutes sont survenues chez 24% des patients dans le groupe rituximab (contre 45%) et la survie sans rechute à 2 ans était de 75% (contre 38% dans le groupe contrôle). Dans le groupe rituximab 8/11 rechutes survenaient entre M6 et M12, avant la première perfusion d'entretien. Les effets secondaires sévères étaient moins fréquents sous rituximab que sous CTC seule (27 versus 53). Peu de pemphigus « mild »/modérés étaient inclus (11 au total) ce qui rend les conclusions chez ces patients plus difficiles. On notait une diminution importante et prolongée du taux de LB et des anticorps anti-Dsg.

### **8.2.2 Etude de SANCHEZ *et al.*, 2018, France (118)**

Dans cette série rétrospective, 11 patients présentant un pemphigus sévère (9 PV et 3 PF) et ayant reçu au moins un cycle de rituximab (car corticodépendance, corticorésistance ou effets secondaires de la CTC) ont été inclus. Un traitement d'entretien par rituximab seul (1g tous les 6 mois, sans CTC associée) a été administré chez ces patients qui étaient en RC. De 3 à 12 perfusions d'entretien ont été réalisées. Tous les patients étaient en RC off à la fin de la période de suivi (suivi médian de 78 mois, allant de 42 à 147 mois), 10 patients avaient arrêté le rituximab et il n'y a pas eu d'effet secondaire au cours du traitement d'entretien. Les conditions devant être réunies pour arrêter le traitement d'entretien dans cette étude étaient la RC clinique et un taux d'Ac anti Dsg 1 et 3  $< 14U/mL$  pendant au moins 1 an.

### **8.2.3 Etude de Ahmed *et al.*, 2016, États-Unis (40)**

Cette étude récente porte sur l'utilisation du rituximab en première ligne thérapeutique. Elle concerne 10 cas de PV modérés à sévères qui présentaient des contre-indications à la CTC ou aux IS. Le protocole thérapeutique proposé était composé de 3 phases. La 1<sup>ère</sup> phase comportant une première cure d'Ig à 2g/kg, un traitement d'attaque par rituximab à

375mg/m<sup>2</sup> administré de façon hebdomadaire pendant 8 semaines puis un traitement d'entretien avec une perfusion mensuelle de rituximab pendant 4 mois associées à la poursuite des Ig. La deuxième phase consistait en une poursuite des cures mensuelles d'Ig (2g/kg/cycle) jusqu'à un taux de LB CD20+ ≥ 15%. Lors de la troisième phase, les Ig étaient poursuivies avec un espacement progressif (intervalle entre les cures de 6, 8, 10, 12, 14 et 16 semaines). La durée moyenne d'évolution de la maladie avant l'introduction du rituximab était de 4 mois. La durée moyenne du traitement par rituximab et Ig était respectivement de 6,1 mois et 23,7 mois. La dose cumulée de rituximab était de 7,6g. Le contrôle de la maladie et la RC étaient obtenus chez tous les patients, respectivement 3,2 et 7,4 semaines en moyenne après le début du rituximab. La déplétion des LB CD20+ se faisait en 1,5 semaine. La durée moyenne de repopulation des LB à 15% était de 22,7 mois. Il existait une décroissance rapide et prolongée du taux d'anticorps anti-Dsg. Durant le long suivi après arrêt du rituximab (de 79,3 mois), aucune rechute ni aucun effet secondaire n'ont été rapportés.

#### **8.2.4 Etude de Gregoriou *et al.*, 2014, Grèce (60)**

Cette étude prospective a inclus 19 patients suivis pour un pemphigus réfractaire (17 PV, 1 PS et 1 pemphigus végétant) entre 2008 et 2012. Les indications à débiter le rituximab étaient un pemphigus corticorésistant, corticodépendant ou une contre-indication à poursuivre la CTC systémique. Le rituximab en traitement d'attaque était administré selon le protocole hématologique (375mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 1 mois). Lors de l'inclusion, les patients étaient randomisés en 2 groupes : un groupe (10 patients) avec traitement d'attaque seul et un groupe (9 patients) avec traitement d'entretien par rituximab (correspondant à une perfusion à la dose de 375mg/m<sup>2</sup> à M6). Il ne semblait pas y avoir de différences entre les deux groupes en termes de nombre de lignes thérapeutiques ni de durée de prise en charge. La maladie semblait plus sévère dans le groupe traitement d'entretien (score de sévérité de 7,8 versus 5,9). Cependant il n'y avait pas d'analyse comparative des deux groupes. Avant l'introduction du rituximab, la maladie évoluait en moyenne depuis 62 mois. La durée de suivi après traitement était de 9 à 48 mois. La décroissance de la CTC était réalisée selon le schéma suivant : diminution de 10 mg tous les 7-15 jours jusqu'à la dose de 25mg/jour puis diminution de 5 mg tous les 7-15 jours. La CTC était arrêtée en 1 à 8 mois (médiane 5 mois) après le traitement d'attaque par rituximab. Les autres IS étaient arrêtés en 2 à 14 mois (médiane 7 mois). Une RC était obtenue chez tous les patients après un délai médian de 16 mois après le traitement d'attaque. Une rechute survenait chez 8/19 patients, 4 à 21 mois après la RC, à distance de l'arrêt de la CTC (5/9 soit 55,5% dans le groupe avec traitement d'entretien et 3/10 soit 30% dans le groupe sans traitement d'entretien).

#### **8.2.5 Etude de Craythorne *et al.*, 2011, Royaume-Uni (61)**

Cette étude portait sur 6 patients suivis pour un PV. Le traitement d'attaque par rituximab était administré selon le protocole hématologique de façon prolongée (pendant 8 semaines). Les patients bénéficiaient ensuite d'un traitement d'entretien à raison d'une perfusion mensuelle à 375mg/m<sup>2</sup> pendant 4 à 10 mois pendant la décroissance progressive des IS. Tous les patients obtenaient une réponse en 5 à 20 semaines. La RC off était prolongée (20 à 35 mois). Il n'y avait aucune rechute. Chez un des patients ayant bénéficié du rituximab en première ligne thérapeutique, le contrôle de la maladie était obtenu en 5 semaines, le traitement d'entretien était réalisé pendant 4 mois, il était suivi 20 mois et restait en RC. Aucun effet indésirable n'était noté, en particulier aucun événement infectieux, et cela même avec ce schéma thérapeutique prolongé.

#### **8.2.6 Etude de Ahmed *et al.*, 2006, Etats-Unis (56)**

Onze patients avec un PV réfractaire étaient traités par rituximab associé à une CTC et à des IS. La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 56 mois (20 à 131 mois). Le protocole consistait en un traitement d'attaque comportant 2 cycles de 4 semaines avec administration de rituximab à 375mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 3 semaines puis administration d'Ig à 2g/kg à la quatrième semaine. Les patients bénéficiaient ensuite d'un traitement

d'entretien avec administration d'une perfusion mensuelle de rituximab à la même dose associée à une perfusion mensuelle d'Ig pendant 4 mois. Les patients recevaient donc un total de 10 perfusions de rituximab (dose cumulée de rituximab=6,3g) et 6 perfusions d'Ig. La combinaison des Ig IV au rituximab avait pour objectif de prévenir une réduction du taux d'Ig endogènes induite par le rituximab et les risques infectieux encourus par cette immunodépression et de potentialiser l'effet du rituximab. Il existait une amélioration de la symptomatologie après la 4<sup>ème</sup> perfusion de rituximab et la RC était obtenue après 7 à 10 perfusions de rituximab chez tous les patients. La durée moyenne de la RC off était de 31 mois. Les IS étaient arrêtés chez tous les patients après le 2<sup>ème</sup> cycle de rituximab. La durée de suivi après la fin du traitement par rituximab était en moyenne de 32,5 mois (15 à 37 mois). Deux patients ont présenté des rechutes à M12. Il existait une corrélation entre la rechute clinique et l'augmentation des anticorps anti-Dsg et l'augmentation du taux de LB. Les rechutes étaient traitées avec succès par un cycle de rituximab avec obtention d'une RC. Pour un des patients la RC était maintenue pendant tout le suivi de 24 mois. Pour le deuxième patient, une nouvelle rechute est survenue 8 mois après, traitée par un nouveau cycle de rituximab permettant une RC off pendant le suivi de 15 mois. L'association aux Ig IV ne semble pas augmenter l'efficacité du rituximab, ni raccourcir le délai d'obtention de la RC.

### **8.2.7 Etude de Craythorne *et al.*, 2011, Royaume-Uni (62)**

Il s'agit d'une observation d'un PV sévère évoluant depuis 2 mois traité en 1<sup>ère</sup> ligne par rituximab à la dose de 375mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 8 semaines sans CTC associée. La RC était obtenue après la 6<sup>ème</sup> perfusion de rituximab. Un traitement d'entretien par rituximab mensuel à la dose de 375g/m<sup>2</sup> pendant 4 mois permettait le maintien de cette RC off pendant tout le suivi de 16 mois. La dose cumulée de rituximab était de 7,6g.

### **8.2.8 Etude de Gregoriou *et al.*, 2015, Grèce (63)**

Cette observation présentait un PV muqueux (atteinte épiglottique) évoluant depuis 5 ans et traité par rituximab (375mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines) puis traitement d'entretien par une perfusion de rituximab 375mg/m<sup>2</sup> à M6. La RC était obtenue 15 jours après le traitement d'attaque. On notait une disparition des Ac anti-Dsg deux mois après le traitement d'attaque. La RC sans rechute persistait pendant un an.

### **8.2.9 Etude de Leshem *et al.*, 2013, Israël et Etats-Unis (64)**

Dans cette étude rétrospective (période 2007- 2011), l'analyse portait sur 45 patients (42 PV et 2 PS). Le rituximab était administré selon le protocole rhumatologique (1g à J1 et J15) associé à la CTC en cas de maladie réfractaire avec une durée médiane d'évolution de 25 mois. Des cycles additionnels de rituximab étaient réalisés en cas d'absence de RC ou de rechutes. L'intervalle entre les cycles était de 6 à 18 mois. Une rémission (partielle ou complète) était obtenue chez 76% des patients après le premier cycle en 4 mois. En cas de réalisation de 1 à 3 cycles supplémentaires selon les mêmes modalités, le taux de rémission (partielle ou complète) était de 91%. La réalisation de cycles supplémentaires permettait donc une augmentation du taux de réponse. La durée jusqu'à rémission après chaque cycle ne différait pas. La dose de CTC diminuait avec la multiplication des cycles. Vingt-deux pourcent des patients présentaient des rechutes qui survenaient après une durée médiane de 8 mois (3 à 13 mois). Toutefois la durée médiane de suivi après le dernier cycle de rituximab était seulement de 12 mois ce qui peut sous-estimer le taux de rechutes. Concernant les cycles supplémentaires, 12 patients bénéficiaient d'un 2<sup>ème</sup> cycle de rituximab en raison d'une réponse partielle et 6 patients d'un 3<sup>ème</sup> cycle. Cinquante-six pourcent d'entre eux ont obtenu une RC après les cycles supplémentaires. Parmi les patients qui avaient présenté une rechute, 8 ont bénéficié de cycles supplémentaires de rituximab permettant une rémission chez 7 d'entre eux après 1 ou 2 cycles supplémentaires. Quatre-vingts pourcent des patients ne présentaient aucun effet indésirable. Les effets secondaires étaient tous survenus pendant le 1<sup>er</sup> cycle de rituximab. La répétition des

perfusions de rituximab ne semblait pas augmenter le risque d'effets secondaires, en particulier les effets secondaires liés à l'immunodépression relative induite.

#### **8.2.10 Etude de Chianchini *et al.*, 2012, Italie (65)**

Quarante-deux patients atteints d'un pemphigus réfractaire (37 PV et 5 PS) évoluant en moyenne depuis 4,2 ans étaient traités par un cycle de rituximab selon le protocole rhumatologique. Le suivi total était de 26,5 mois (12-51 mois). Chez 6 patients (14%) en rémission partielle, une perfusion supplémentaire de rituximab à la dose de 500mg était réalisée à M6 et permettait une RC après 4 mois chez tous les patients. Nous n'avons pas de données sur l'évolution du taux d'anticorps chez ces patients. Deux (33%) ont présenté une rechute, respectivement à 14 et 16 mois. La décroissance de la CTC était réalisée progressivement, avec un sevrage en 6 à 10 mois. Chez les 36 patients n'ayant pas eu de perfusion d'entretien à M6, 50% ne présentaient aucune rechute, 6 présentaient une rechute, 9 patients deux rechutes et 3 patients trois rechutes. Les rechutes survenaient en moyenne 16 mois après le début du rituximab, à distance de l'arrêt de la CTC. Toutes les rechutes étaient traitées par une perfusion de rituximab à la dose de 500mg sans autre IS et conduisait à une RC. Les rechutes étaient donc moins fréquentes chez les patients ayant bénéficié d'un traitement d'entretien.

#### **8.2.11 Etude de Currimbhoy *et al.*, 2016, États-Unis(66)**

Cette étude portait sur 38 patients traités par rituximab en traitement d'attaque pour un pemphigus réfractaire (30 PV et 8 PS) selon le protocole hématologique ou rhumatologique. En cas d'absence de RC, ils bénéficiaient d'un traitement d'entretien avec administration de 500mg de rituximab tous les 6 mois jusqu'à RC. En cas de rechute, une perfusion de rituximab 500mg était également administrée. La durée moyenne de suivi après le traitement par rituximab était de 27 mois. Soixante-seize pourcent des patients nécessitaient un second cycle de rituximab en raison de l'absence de RC ou d'une rechute. En ce qui concerne les patients n'ayant pas obtenu de RC, 11 bénéficiaient d'un cycle supplémentaire, 5 de deux cycles et 3 de trois cycles. Le taux de rémission augmentait et le nombre de rechutes diminuait avec la répétition des cycles. Les patients qui n'étaient pas en RC après un cycle parvenaient à l'être après le traitement d'entretien. Ces résultats étaient similaires aux résultats de travaux qui avaient été conduits chez les patients traités par rituximab pour une polyarthrite rhumatoïde (67). Le traitement était bien toléré.

#### **8.2.12 Etude de Faurshou *et al.*, 2008, Danemark (68)**

Cet article présentait 2 observations de PV sévère, corticorésistant, évoluant depuis 3 et 4 ans, ayant bénéficié d'un traitement par rituximab selon le protocole hématologique avec l'obtention d'une réponse partielle en 3 à 6 semaines. Un 2<sup>ème</sup> cycle complet de rituximab selon les mêmes modalités était réalisé à M6 permettant l'obtention d'une RC. Les patients ne présentaient pas de rechutes cliniques mais le suivi après RC était court (6 mois). Un traitement adjuvant associant CTC orale et MMF était poursuivi pendant tout le suivi. Le traitement d'entretien par rituximab permettait l'obtention d'une RC.

#### **8.2.13 Etude de Barrera *et al.*, 2007, Espagne (69)**

Deux observations concernant des patients suivis pour un PV corticorésistant évoluant depuis respectivement 5 et 6 ans étaient présentées. Un traitement d'attaque hebdomadaire par rituximab selon le protocole hématologique permettait l'obtention d'une rémission partielle. Un traitement d'entretien par une perfusion de rituximab 375mg/m<sup>2</sup> tous les 2 mois pendant 8 mois était réalisé avec obtention d'une RC. Avec un suivi de 17 mois chez un des patients, il n'y avait pas de rechute clinique. Aucun effet indésirable n'était rapporté, aussi bien pendant le traitement d'attaque que pendant le traitement d'entretien.

#### **8.2.14 Etude de Greenblatt *et al.*, 2016, Royaume-Uni (70)**

Il s'agissait d'une patiente atteinte d'un PV évoluant depuis 6 ans, corticorésistant. Un premier cycle de rituximab 1g à J1 et J15 était réalisé et permettait une amélioration clinique. Trois autres cycles étaient ensuite réalisés à M9, M19 et M49. Un mois après ce dernier cycle, une RC était obtenue associée à une disparition complète des anticorps anti-Dsg3. La RC était maintenue pendant les 35 mois de suivi. Cette observation souligne la possibilité d'une réponse retardée au rituximab et la possibilité d'une efficacité croissante avec la répétition des cycles.

#### **8.2.15 Etude de Sinistro *et al.*, 2015, Italie (112)**

Cette étude portait sur 6 PV traités par rituximab selon le protocole rhumatologique et suivis pendant 2 ans. Deux patients recevaient une perfusion supplémentaire de rituximab à la dose de 500mg à M6 en raison d'une rémission partielle. La RC était alors obtenue chez tous les patients. Tous les patients présentaient des rechutes entre M4 et M15, traitées par une dose de rituximab avec obtention d'une RC. Il existait une corrélation entre le taux d'Ac anti-Dsg3 et l'activité de la maladie. Cependant chez 2 patients en RC, le taux d'anti-Dsg3 restait élevé pendant tout le suivi sans majoration du nombre de rechutes. Les auteurs avaient utilisé une autre méthode pour mesurer l'action pathogène de ces anticorps, l'indice de dissociation de kératinocytes (71). Cette méthode semblait mieux corrélée à l'activité de la maladie.

#### **8.2.16 Etude de Lunardon *et al.*, 2012, Etats-Unis (72)**

Trente-et-un patients suivis pour un pemphigus (24 PV et 7 PS) étaient traités par rituximab après échec ou contre-indication de la CTC ou des IS. La RC était obtenue chez 18 patients dont 13 sevrés de tout traitement associé (RC off). Quinze patients avaient bénéficié d'1 à 3 cycles supplémentaires de rituximab en raison d'une rémission partielle dont un patient avec un PS. Parmi ces patients, 8 parvenaient à être en RC. Des rechutes sont survenues chez 40% des patients ayant bénéficié d'un traitement d'entretien, entre 6 et 17 mois. La réalisation précoce du traitement initial par rituximab permettait une meilleure réponse. Des effets indésirables graves étaient décrits chez 2 patients (un patient n'ayant bénéficié que d'un cycle de rituximab a présenté une ostéomyélite puis une perforation digestive aboutissant au décès et un patient ayant eu 4 cycles de rituximab a présenté des abcès pelviens traités chirurgicalement). Une diminution moyenne de 80% du titre des auto-anticorps mesuré par le test Elisa était notée.

## 9 Synthèse des données de la littérature

### 9.1 RITUXIMAB EN 1<sup>ère</sup> INTENTION

Les publications étayant l'indication en première ligne du rituximab comprennent les études d'Ahmed *et al.* (2006 et 2016), de Joly *et al.* (2007 et 2017) et l'observation de l'équipe de Craythorne *et al.* (5,40,43,56,62).

L'efficacité du rituximab comme traitement d'attaque a d'abord été montrée par Joly *et al.* en 2007 et Ahmed *et al.* en 2006 en cas de pemphigus sévère réfractaire (43,56). Une étude ouverte multicentrique non randomisée a été menée chez 21 patients atteints de pemphigus sévère (14 PV et 7 PS) dont 5 étaient corticorésistants (absence de contrôle après 8 semaines de prednisone à 1,5 mg/kg/j), 11 corticodépendants (au moins 2 rechutes à des doses de prednisone > 20 mg/j) et 5 patients présentaient de sévères contre-indications à la CTC. Le traitement reçu était 1 cycle de 4 perfusions de rituximab à 375 mg/m<sup>2</sup> (J1, J8, J15, J22) et la poursuite de la CTC à la posologie antérieure jusqu'au contrôle de la maladie. Les patients présentant des contre-indications aux corticoïdes étaient traités par rituximab seul. Trois mois après le traitement, 18 patients (86%) étaient en RC. A 34 mois, 18 patients étaient guéris dont 8 sevrés en traitement (43). Une méta-analyse de Wang *et al.* de 2015 montre l'obtention d'une RC chez 76% des patients traités par rituximab, en moyenne à 5,8 mois (45).

Plus récemment, l'étude de Joly *et al.* (5) a montré un bénéfice clair à l'utilisation du rituximab (1g à J0 et J15 en association à une faible dose de CTC) en 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique par rapport à la CTC générale seule. En cas de pemphigus résistant et d'utilisation tardive du rituximab, le taux de rechute est de 40 à 70% (57–59) mais en cas de traitement par rituximab en première ligne, ce taux de rechute est de 24% (5).

Un traitement d'attaque par rituximab à dose plus faible (500mg à J1 et J15) était proposé dans une étude en 2012 (84). Une RC était obtenue chez 8 des 15 patients (53%), avec seulement 4 patients sevrés de tout traitement. Des rechutes survenaient chez 6 patients entre 12 et 24 mois. Aucune rechute ne survenait dans la 1<sup>ère</sup> année de traitement malgré la posologie faible du rituximab en traitement d'attaque.

Colliou *et al.* ont montré qu'en cas de réalisation précoce d'un cycle unique de rituximab en première ligne, un taux élevé de RC off prolongée était obtenu comparativement à des patients traités plus tardivement dans l'évolution de leur maladie (57).

Une étude rétrospective monocentrique (hôpital Avicenne) très récente, dont les premiers résultats ont été présentés aux Journées Dermatologiques de Paris en décembre 2017, menée sur 10 ans (2007-2016) permet l'état des lieux de l'utilisation pratique du rituximab chez les patients atteints de pemphigus. Quarante-trois patients (34 PV, 7 PS et 2 pemphigus paranéoplasique) avaient reçu une ou plusieurs cures de rituximab après avoir tous reçu en 1<sup>ère</sup> intention une CTC générale. Trente (70%) avaient eu un IS en adjuvant à la CTC. Les patients ont reçu en moyenne 2.4 cures de rituximab avec une majorité de cycles complets (perfusions hebdomadaires à 375mg/m<sup>2</sup> de S1 à S4 ou 1g à J1 et J15) et 20% de cycles « courts » (1 perfusion de 1g). La cure était prescrite lors de la 1<sup>ère</sup> poussée de la maladie (cortico-résistance) dans 10 cas, pour une rechute dans 63 cas, pour une cure de « consolidation » en cas de non RC à M6 de C1 dans 9 cas ou entre M6 et M12 pour le maintien de la RC dans 22 cas. Le taux de RC était de 77% lors du dernier contrôle, 70% de RC off et 28% de RC sous traitement minimal.

Le pemphigus vulgaire était le type de pemphigus le plus représenté dans les publications (227 PV et 32 PS). Il s'agissait de pemphigus sévères pour la majorité des patients. Cependant les critères définissant la sévérité de la maladie étaient peu explicités. La majorité des patients étudiés bénéficiait du rituximab en raison d'une cortico-résistance, d'une cortico-dépendance ou en cas de contre-indication à la CTC.

Quelques cas de pemphigus paranéoplasiques traités par rituximab ont également été rapportés (113-115).

Le rituximab paraît également indiqué dans le traitement du PS afin de ne pas sous-traiter cette forme de pemphigus souvent sous-estimée dans sa sévérité. Dehen *et al.* (117) avaient mis en cause la classique bénignité du PS dans une série de 10 cas de PS comparés à 13 cas de PV : un taux plus élevé de rechutes et récurrences avait été retrouvé chez les patients présentant un PS (67% vs 17%), pouvant être expliqué par un traitement d'attaque moins agressif conduisant à une escalade thérapeutique et une dose cumulée de corticoïdes plus importantes. Dans leur étude, Almaguiren *et al.* (116) avaient inclus 134 pemphigus dont 47 PS. Parmi les patients PS ne recevant pas de CTC systémique en 1<sup>ère</sup> intention (dapsone et/ou dermocorticoïdes en majorité), le taux de rechutes était de 37% avec introduction secondaire d'une CTC systémique ou IS (MMF, rituximab).

## 9.2 TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Le but du traitement d'attaque par rituximab est d'éliminer rapidement les lymphocytes B producteurs des auto-anticorps pathogènes. Il a été montré qu'il peut exister une persistance de LB dans les organes lymphoïdes qui échappent au traitement par rituximab et peuvent donc être responsables de la survenue de rechutes du pemphigus(101). Le but de la poursuite des perfusions de rituximab en entretien est donc de cibler les LB séquestrés dans les organes lymphoïdes afin de maintenir la rémission sans traitement adjuvant, de permettre une décroissance plus rapide de la corticothérapie (rôle d'épargne cortisonique) et de prévenir la survenue de rechutes(40,61). Une étude de l'équipe d'hématologie de Solal-Celigny (111) souligne que la multiplication des cycles de rituximab ne semble pas compromettre la sécurité du traitement. Des données similaires en termes de tolérance sont également retrouvées dans les études de médecine interne ou de rhumatologie utilisant un traitement d'entretien par rituximab avec l'absence de toxicité cumulative avec la répétition des cycles (101,102).

**Les indications au traitement d'entretien** par rituximab mises en évidence dans la littérature sont:

- **après obtention de la RC** : dans le but de maintenir la RC et donc de prévenir les rechutes (7 articles de 4 auteurs distincts proposaient un traitement d'entretien après RC dont 3 étaient des cas cliniques/séries de cas). Quarante-trois patients bénéficiaient dans ces publications d'un traitement d'entretien par rituximab après obtention d'une RC. Des rechutes ont été observées chez 18 patients (19,3%) après un délai variant de 4 à 21 mois. La survie sans maladie était prolongée, entre 12 et 79,3 mois. Dans une publication très récente (118), le bénéfice du rituximab en entretien a été mis en évidence par le maintien de la RC chez 11 patients présentant un pemphigus sévère (9 PV et 3 PF).

Trois études ont concerné des patients traités par rituximab en 1<sup>ère</sup> ligne. La réalisation d'un traitement d'entretien précoce avant 6 mois, préconisée par certains auteurs, permettait l'obtention d'une RC prolongée avec un taux de rechutes très faible. L'équipe d'Ahmed *et al.* en 2016 (40) proposait un protocole associant du rituximab (administré de façon mensuelle pendant 4 mois) et Ig IV de façon prolongée (23 mois en moyenne) après un traitement en première intention par l'association rituximab + Ig pour un pemphigus sévère. La RC était obtenue chez tous les patients et maintenue pendant le suivi (> 6 ans) sans aucune rechute. La dose cumulée de rituximab et le coût du traitement laisse supposer que ce type de schéma thérapeutique pourrait plutôt être discuté dans les formes très sévères de pemphigus.

Craythorne *et al.* proposait un traitement d'entretien dès le 2<sup>ème</sup> mois avec une perfusion mensuelle de rituximab à 375mg/m<sup>2</sup> pendant 4 à 10 mois chez des patients qui étaient en RC (61). La RC était maintenue jusqu'à la fin du suivi chez tous les patients (pendant 20 à 35 mois) sans rechute. Ce type de protocole intense permettait une très bonne réponse. Cependant, la dose cumulée de rituximab élevée (entre 6,3 et 7,6 grammes) et l'association avec les Ig (dans l'étude d'Ahmed *et al.*) rendent ce type de protocole très onéreux.

Dans le travail récent de Joly *et al* (5) des perfusions d'entretien plus retardées de 500mg de rituximab à M12 et M18 étaient réalisées après le traitement d'attaque de 1<sup>ère</sup> intention (1g à J0 et J15 associé à la CTC). La dose cumulée de rituximab était plus de 2 fois plus faible (3 grammes). La survie sans maladie était prolongée (446 jours). Onze (24%) patients présentaient des rechutes dont la majorité (8/11) sont survenues avant la 1<sup>ère</sup> perfusion d'entretien (avant M6). Une dose de 500mg de rituximab pour les perfusions d'entretien semblait suffire à maintenir ensuite une rémission prolongée. Il s'agit de la seule étude proposant des perfusions d'entretien de rituximab au-delà de 6 mois. La fréquence des perfusions tous les 6 mois semble également suffisante (un espacement annuel était même observé chez certains patients dans le travail de Sanchez *et al.*).

Le nombre de perfusions à prévoir est cependant difficile à déterminer surtout qu'il n'existe que l'étude de Joly *et al.* qui prolonge les perfusions en cas de RC au-delà de 6 mois (5). Cependant en raison de la survenue moins fréquente de rechutes après M24 et de la création du nouveau répertoire lymphocytaire B, le traitement pourrait ne pas être poursuivi plus de 18-24 mois. Cette même durée de traitement d'entretien est proposée dans d'autres indications comme dans les vascularites à ANCA où le protocole retenu est 500mg de rituximab à M6, M12 et M18(102).

- **en cas de rémission partielle** : afin d'obtenir une RC et donc de prévenir les rechutes (8 publications, dont 3 cas cliniques, proposaient la réalisation de perfusions supplémentaires de rituximab en cas de rémission partielle, soit 75 patients concernés). La répétition d'un protocole hématologique complet (375mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 4 semaines) à M6 chez un patient en rémission partielle permettait l'obtention d'une RC (68). Un traitement « allégé » consistant en une perfusion unique à M6, proposé par d'autres auteurs, permettait également l'obtention d'une RC chez tous les patients (18,65). La dose plus faible de 500mg proposée par l'équipe de Cianchini *et al.* permettait également l'obtention d'une RC chez tous les patients qui étaient en rémission partielle (65). D'autres auteurs réalisaient des perfusions itératives de rituximab selon différentes modalités ce qui permettait d'augmenter le taux de rémission. Dans le travail d'une équipe israélienne en 2012, le protocole rhumatologique était répété en l'absence de RC tous les 6 à 18 mois (64). Le taux de rémission passait de 76% après un seul cycle de rituximab à 91% après 2 cycles ou plus. Dans une autre étude de 2015, des perfusions de 500mg de rituximab étaient répétées tous les 6 mois en l'absence de RC (66). Il était observé une augmentation du taux de RC avec la répétition des cycles et une diminution du taux de rechutes (20% des patients ayant eu > 3 cycles présentaient des rechutes contre 65% de ceux qui n'avaient reçu qu'un cycle). Un autre schéma était proposé dans un cas clinique rapporté par Barrera *et al.* avec administration de cycles de rituximab à 375mg/m<sup>2</sup> tous les 2 mois pendant 8 mois (69). La RC était obtenue et maintenue pendant 17 mois sans rechutes. Ce schéma thérapeutique correspondait à celui proposé par Ghielmini *et al.* (73) dans la prise en charge du lymphome folliculaire (l'objectif étant de maintenir une concentration sanguine suffisante de rituximab pendant environ un an). La dose cumulée de rituximab était très variable selon les auteurs, allant de 2,5 à 8 grammes.

Il existe une possibilité de réponse retardée au rituximab pouvant inciter à poursuivre des perfusions itératives même en cas de réponse initiale très modérée. Cela a été rapporté dans l'observation de Greenblatt *et al.* où 4 cycles de rituximab (à la dose rhumatologique) étaient répartis sur une période prolongée de 49 mois (70). La RC n'était obtenue qu'après le dernier cycle et était maintenue pendant les 35 mois de suivi.

Une revue de la littérature réalisée en 2015 portant sur 499 patients traités par rituximab mettait en évidence une rémission (complète ou partielle) chez 90-95% des patients en quelques semaines mais 40-80% de ces patients présentaient une rechute et nécessitaient la réalisation de cycles supplémentaires de rituximab (103). Ces données indiquent que probablement un seul cycle de rituximab est insuffisant afin d'induire une rémission prolongée. Les rechutes étaient rares au de-là de 24 mois. Au vu de ces éléments, il semblerait donc possible de ne pas poursuivre les perfusions d'entretien de rituximab au-delà de 18-24 mois.

### 9.3 gestion des traitements associés

La décroissance de la CTC et des traitements IS associés n'est pas codifiée et très peu détaillée dans les différentes publications. La répétition des cycles de rituximab a permis une diminution de la posologie journalière moyenne de la CTC (64,66). En cas de réalisation d'un traitement d'entretien, l'arrêt des traitements adjuvants était le plus souvent possible au cours du suivi et la rémission était maintenue sans aucun traitement (RC off) dans la majorité des études (5,56,62,65,72). Les publications ne fournissaient pas de données concernant le délai entre l'arrêt de la CTC et la survenue des rechutes. L'équipe de Gregoriou *et al*, proposait une diminution de 10mg tous les 7 à 15 jours jusqu'à une dose de 25mg/jour puis de 5mg tous les 7 à 15 jours. La CTC était arrêtée en 5 mois en moyenne et les IS en 7 mois (60). Leshem *et al*. diminuaient la CTC de 10mg/mois jusqu'à une dose d'entretien de 2,5 mg/jour (64). Les immunosuppresseurs associés étaient arrêtés en quelques mois. Un sevrage en 3 à 6 mois était réalisé dans l'essai de Joly *et al*.

### 9.4 tolérance/effets secondaires

Les effets secondaires graves en cas de traitement d'entretien étaient rares. Deux décès rapportés étaient imputables au rituximab: un décès secondaire à des abcès pulmonaires (99) et une septicémie (43). Les principaux effets secondaires rapportés étaient des réactions aigües modérées aux perfusions à type de tachycardie, éruption cutanée, prurit, douleur thoracique ou hypotension artérielle (64–66). De façon très rare, elles nécessitaient l'arrêt de la perfusion ou l'interruption du protocole thérapeutique (64). Ces réactions à la perfusion survenaient exclusivement pendant les premières perfusions du traitement d'attaque. Il n'y avait pas de toxicité cumulative avec la répétition des perfusions de rituximab (95,97). La survenue d'effets secondaires infectieux était rare, il s'agissait alors d'infections non sévères n'ayant pas nécessité d'interruption du traitement ou d'hospitalisation (zona (64), infection urinaire non compliquée (65)). D'autres effets secondaires, également imputables à la CTC, étaient décrits (diabète, myopathie) (5).

auteur, année	grade HAS	nombre patients total	nombre patients avec traitement d'entretien	durée maladie avant rituximab	durée suivi (mois)	dose traitement d'attaque rituximab	indication traitement d'entretien : - RP - maintien RC	protocole traitement d'entretien	dose cumulée rituximab (attaque+entretien)	rémission complète (%)	durée RC (disease free duration)	rechutes (%)	délai rechute (mois)	effets indésirables
July 2017	1	46 sous rituximab	46	0 1ere ligne	36	2g	maintien RC	500 mg M12 et M18	3g	89% RC off à M24	446 jours	24%	8/11 avant M12	27 EI chez 16 patients après C1
Ahmed 2016	2	10	10	1-6 mois 1ere ligne	103,9**	3,8g (+Ig)	maintien RC	375mg/m <sup>2</sup> 1/mois de M1 à M4 + Ig pendant 16 mois	7,6g	100% RC off	79,3 mois	0	/	0
Gregoriou 2014	4	19	9	61,94 mois	9 à 48	2,5g	maintien RC	375mg/m <sup>2</sup> à M6	3,2g	100% RC off	14-22 mois	55% si TE / 30% si pas de TE	M4 à M21	0
Gregoriou 2014	Case report	1	1	5 ans	14	2,5g	maintien RC	375mg/m <sup>2</sup> à M6	3,2g	Oui RC off	12 mois	0	/	0
Craythorne 2011	4	6	6	0 à 13 ans	NC	5,1g	maintien RC	375mg/m <sup>2</sup> 1/mois de M2 à M8 ou M12	7,6g	100% RC off	20 à 35 mois	0	/	0
Craythorne 2011	Case report	1	1	2 mois 1ere ligne	16	5,1g	maintien RC	375mg/m <sup>2</sup> 1/mois de M2 à M5	7,6g	Oui RC off	16 mois	0	/	0
Ahmed 2006	2	11	11	55,7 mois	32,5	3,8g	maintien RC	375mg/m <sup>2</sup> 1/mois de M1 à M4 + Ig	6,3g	100% RC off	31 mois	18%	M12	0
Greenblatt 2015	Case report	1	1	5 ans	NC	2g	RP	1gx2 à M9, M19 et M49	8g	Oui RC on	35 mois	0	/	0
Sinistro 2015	4	6	2	NC	18-24	2g	RP	1g à M6	2-3g	100% RC on	NC	100% si TE	M9-M15	Pas d'EI sévère

(Suite tableau)

auteur, année	grade HAS	nombre patients total	nombre patients traitement d'entretien	durée maladie avant rituximab	durée suivi (mois)	dose traitement d'attaque rituximab	indication traitement d'entretien: - RP - maintien RC	protocole traitement d'entretien	dose cumulée rituximab (attaque+entretien)	rémission complète (%)	durée RC (disease free duration)	rechutes (%)	délai rechute (mois)	effets indésirables
Currimbhoy 2015	4	38	25	33 mois	27	2-2,5g	RP	500mg/6 mois 1 à 5 perfusions	2-4,5g	68% après C1/ 80% après C3	NC	65% après C1/ 20% après C3	M12	Pas d'EI graves 6/38 réactions aux perfusions 2/38 : zona
Leshem 2012	4	45	23	25 mois	18	2g	RP	1g X2 à M6 puis tous les 6 mois	2-8g	76% RP+RC après C1, 91% RP+RC si >2 <cycles	NC	22% si TE	M8	Pas d'EI graves, 20% uniquement pendant C1 (réactions aux perfusions, zona)
Lunardon, 2012	4	31	15	41 mois	8-28	2-2,5g	RP	1gX2 ou 375mg/m <sup>2</sup> x4 1-3 cycles en plus	2-8g	58% (48% avait eu TE)	19 mois	44% 40% si TE	M6-M18	1 décès après C1 1 EI grave après C4
Cianchini 2010	2	42	6	4,2 ans	26,5	2g	RP	500 mg à M6	2,5g	86% après C1, 100% après TE RC off	NC	33% si TE / 50% si pas de TE	M14 et M16	Pas D'EI graves, 12 réactions aux perfusions 10 EI infectieux non
Faurchou 2008	Case report	2	2	3 et 4 ans	12	2,5g	RP	375mg/m <sup>2</sup> /sem 4semaines à M6	5,1g	Oui RC on	6 mois	0	/	0
Barrera 2007	Case report	1	1	6 ans	26	2,5g	RP	375mg/m <sup>2</sup> 1/2mois x 4	5,1g	Oui RC off	17 mois	0	/	0

RP : rémission partielle ; RC : rémission complète ; RC off : rémission complète sans traitement, RC on ; rémission complète sous traitement minimal ; TE : traitement d'entretien ; C : cycle ; EI : effet indésirable ; NC : non communiqué ; \* durée de suivi à partir du début du traitement par rituximab, \*\* durée depuis le diagnostic

## 10 Traitement des rechutes par rituximab

La rechute du pemphigus est définie par l'apparition de plus de 3 nouvelles lésions par mois qui ne guérissent pas spontanément en une semaine ou par l'extension des lésions préexistantes chez un sujet dont la maladie était contrôlée (38). Plusieurs auteurs ne proposaient pas de traitement d'entretien par rituximab mais réalisaient des perfusions supplémentaires de rituximab uniquement en cas de rechute clinique.

En effet, l'absence de rechute lors du traitement par rituximab sans traitement d'entretien était rare. Sept publications ne décrivaient pas de rechute pendant le suivi (qui variait de 4 à 15 mois). Il s'agissait de 5 observations de pemphigus réfractaires à la CTC et aux IS classiques avec arrêt des traitements adjuvants 3 à 9 mois après le traitement par rituximab (75–79). L'article de Kim *et al.* (80) rapporte que 75% des 12 patients qui avaient reçu  $\geq 3$  perfusions de rituximab à 375mg/m<sup>2</sup> étaient en rémission en moyenne à J149 et ne présentaient aucune rechute pendant les 18 mois de suivi. Cependant, aucune information sur les traitements adjuvants et leur décroissance n'était donnée. Une publication de 2007 de l'équipe de Cianchini *et al.* s'intéressant à 12 cas de pemphigus sévères réfractaires (sous CTC à faible dose < 12,5mg/jour) ne montrait aucune rechute au cours du suivi de 6 à 18 mois (81).

La RC était le plus souvent maintenue sous traitement associant CTC et IS dans la plupart des études (82–84). Dans 3 publications, les rechutes n'étaient pas traitées par rituximab. Deux équipes ayant utilisé un protocole associant immunoadsorption, rituximab et Ig IV ont noté la survenue de rechutes traitées par Ig IV avec des réponses partielles (85,86). L'étude rétrospective de Sharma *et al.* portant sur 25 patients mettait en évidence 4 rechutes légères, en moyenne 12 mois après le début du traitement par rituximab (87) dont 3 sont survenues rapidement à l'arrêt de la CTC.

Les autres auteurs réalisaient des perfusions supplémentaires de rituximab en cas de rechute clinique. En 2007, l'équipe de Leshem *et al.* (88) montrait 60% de rechutes survenant à 10 mois en moyenne. Le traitement par rituximab permettait l'obtention d'une RC. Il faut souligner que ce traitement de la rechute était réalisé de façon retardée, en moyenne 5 mois après le début de la rechute. Une autre étude publiée en 2007 portant sur 21 patients mettait en évidence 42% de rechutes en moyenne 19 mois après le traitement par rituximab (43). Les 2 rechutes les plus sévères étaient traitées de façon efficace par un cycle complet supplémentaire de rituximab, les autres étaient traitées par dermocorticoïdes ou majoration de la CTC orale. Une décroissance lente de la corticothérapie était réalisée.

Dans une étude japonaise de 2012, 9 pemphigus réfractaires étaient traités par rituximab selon le protocole rhumatologique (82). Des rechutes sont survenues chez 4/9 patients entre 5 et 13 mois après le rituximab, traitées par un deuxième cycle complet de rituximab qui a permis une RC sous traitement minimal associé. Une étude rétrospective turque de 2016 portant sur 29 patients traités pour un PV sévère, mettait en évidence une très bonne réponse thérapeutique avec 96,2% de rémission (avec ou sans traitement associé) à la fin du suivi moyen de 17,5 mois (59). Cependant 45% des patients présentaient des rechutes, en moyenne après 13 mois, traitées avec succès par 500mg de rituximab.

Même en cas d'utilisation précoce du rituximab en première ligne pour la prise en charge du pemphigus, la réalisation de perfusions d'entretien est donc indiquée (89-90).

### 10.1 modalités du traitement des rechutes

Certaines équipes proposaient un nouveau cycle complet de rituximab (82,88,91,92). D'autres suggéraient un traitement « allégé » avec une perfusion unique de rituximab à la dose de 1g ou de 500mg (59,93).

L'étude rétrospective de Heelan *et al.* s'intéressait à 92 patients suivis pour un pemphigus avec traitement d'attaque par rituximab à la dose de 1g à J1 et J15 (94). En cas de rechute, des cycles de rituximab étaient répétés avec administration unique de 500mg ou de 1g de

rituximab. Après un cycle de rituximab, 80% des patients obtenaient une RC mais 61% rechutaient (en moyenne 15 mois après le traitement par rituximab). Cinquante-neuf pourcent des patients bénéficiaient de 2 cycles, 24% de 3 cycles et 8% de 4 cycles. Chez les patients ayant bénéficié de 3 cycles ou plus, la RC était obtenue dans 95% des cas. Un travail très récent de Kim *et al.* proposait un traitement d'attaque par rituximab par 1 ou 2 perfusions de 375mg/m<sup>2</sup> à 45 patients(95) et des rechutes après le premier cycle ont été observées chez 34 patients (76%). Lors des rechutes, 20 patients bénéficiaient de perfusions itératives de rituximab à 375mg/m<sup>2</sup> (1 à 4 cycles supplémentaires administrés). La répétition des cycles permettait à chaque fois une rémission partielle ou complète. Le taux de rémission était plus élevé et obtenu plus précocement (3,4 mois versus 4,4 mois) que chez les patients en rechute non traités par rituximab.

## 11 Surveillance biologique

Plusieurs publications ont permis une évaluation de la cinétique des anticorps anti-Dsg. La plupart montraient un déclin rapide du titre des anticorps mesurés par la méthode Elisa après le traitement par rituximab. Cette décroissance était concomitante à la rémission clinique (40,60,65). Le travail de Greenblatt *et al.* rapportait un parallélisme entre la réponse retardée clinique au rituximab et la décroissance lente des anticorps anti-Dsg 3 (70). Cependant des cas de réponse dissociée entre le titre des anticorps anti-Dsg 3 et la clinique étaient rapportés comme dans l'étude de Sinistro *et al.* (18) où des taux élevés d'anti-Dsg 3 étaient retrouvés chez 2 patients en RC prolongée. Aucune publication ne proposait de traitement par rituximab en cas de rechute immunologique (élévation isolée des auto-anticorps sans rechute clinique). Plusieurs études suggèrent cependant la survenue de rechutes plus fréquentes en cas de persistance d'un titre élevé des anticorps anti-Dsg1 (104) et Dsg3 (96). Une bonne corrélation entre le titre des anticorps, notamment anti-Dsg1, et l'activité de la maladie est décrite dans plusieurs publications (14,59,88). Cependant d'autres études montrent qu'un taux élevé d'anticorps en particulier anti-Dsg 3 peut persister même en cas de rémission. Dans l'étude de Joly *et al.* de 2007, 5 patients en RC avaient des titres élevés d'anticorps anti-Dsg 3 (43). Une observation similaire a été faite par l'équipe de Reguiat *et al.* qui concernait 7 patients en RC prolongée avec des titres élevés d'anti-Dsg 3 (97), par Harman *et al.* (105) et par Kwon *et al.* (19). L'équipe d'Abasq *et al.* montrait une faible spécificité du test Elisa pour les anticorps anti-Dsg 3 à 23% avec la persistance d'un taux élevé des anti-Dsg 3 chez 10 des 13 patients en rémission (17). A l'inverse, dans le travail de Robinson *et al.*, on ne notait pas d'élévation des anticorps anti-Dsg chez un patient en rechute (98). La corrélation entre les Ac anti-Dsg 3 est donc moins bonne et il semble donc difficile de pouvoir proposer à titre systématique un traitement par rituximab en cas d'élévation isolée des anti-Dsg 3 en raison de la possibilité non rare de persistance de clones non pathogènes d'anti-Dsg3 même en cas de rémission complète prolongée(11,107). La bonne corrélation entre le taux d'anti-Dsg1 et l'atteinte cutanée est établie. Une surveillance semestrielle du taux d'Ac semble indiquée et une perfusion de rituximab discutée en cas d'élévation à titre élevé chez un patient qui avait négativé ses Ac.

## Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Pascal Joly, Centre de référence des maladies bulleuses autoimmunes (Clinique Dermatologique, Hopital Charles Nicolle, Rouen)

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### **Groupe de pilotage; Groupe rédactionnel**

Pr Pascal Joly, dermatologue, Rouen, Dr Lamia Jelti, dermatologue, Rouen, Pr Catherine Prost-Squarcioni, dermatologue, Bobigny, Pr Frederic Caux, dermatologue, Bobigny, Pr Philippe Bernard, dermatologue, Reims, Pr Christophe Bedane, dermatologue, Limoges, Dr Marina Alexandre, dermatologue, Bobigny,

### **Groupe de cotation; Groupe de lecture**

Dr Fabienne Jouen, immunologiste, Rouen, Dr Saskia Oro, dermatologue, Créteil, Pr Olivier Dereure, dermatologue, Montpellier, Pr Gaelle Quereux, dermatologue, Nantes, Dr Emmanuelle Le Bidre, dermatologue, Tours, Dr Julie Plée, dermatologue, Reims, Dr Catherine Picard-Dahan, dermatologue, Paris, Dr Christelle Leroux-Villet, dermatologue, Bobigny, Dr Sophie Duvert-Lehembre, dermatologue, Lille, Pr Marie-Aleth Richard, dermatologue, Marseille, Dr Sebastien Debarbieux, dermatologue, Lyon, Pr Denis Jullien, dermatologue, Lyon, Pr Michel D'Incan, dermatologue, Clermont-Ferrand, Dr Maria Polina Konstantinou, dermatologue, Toulouse, Pr Jean-David Bouaziz, dermatologue, Paris, Dr Emmanuelle Tancrede, dermatologue, Paris, Pr Marie-Sylvie Doutre, dermatologue, Bordeaux, Pr Isabelle Bourgault Villada, dermatologue, Paris, Dr Nadège Cordel, dermatologue, Pointe-à-Pitre, Dr Bruno Sassolas, dermatologue, Brest, Pr Manuelle Viguier Dermatologue, Reims ; Dr B Mellottée, dermatologue Avicennes, Madame Josée de Félice, association pemphigus-pemphigoïde, Paris, Madame Isabelle Gentile, association pemphigus-pemphigoïde, Paris, Monsieur Jacques Walch, association pemphigus-pemphigoïde.

## Références bibliographiques

1. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol.* juin 2005;44(6):470- 6.
2. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* sept 1974;38(3):382- 7.
3. Lever WF. Pemphigus. *Medicine (Baltimore).* févr 1953;32(1):1- 123.
4. Beutner EH, Jordon RE. DEMONSTRATION OF SKIN ANTIBODIES IN SERA OF PEMPHIGUS VULGARIS PATIENTS BY INDIRECT IMMUNOFLUORESCENT STAINING. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N.* nov 1964;117:505- 10.
5. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 22 mars 2017;
6. Moussaoui NE, Bourra H, Abdou A, Zarkik S, Senouci K, Hassam B. Les caractéristiques de l'atteinte unguéale au cours du pemphigus: à propos de 34 patients. *Ann Dermatol Vénérologie.* déc 2013;140(12):S382- 3.
7. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 20 déc 1990;323(25):1729- 35.
8. Nguyen VT, Ndoeye A, Bassler KD, Shultz LD, Shields MC, Ruben BS, et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* févr 2001;137(2):193- 206.
9. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol.* juin 1998;16(3):393- 7.
10. Drug-Induced Pemphigus: Background, Pathophysiology, Epidemiology. 10 janv 2017 [cité 24 mai 2017]; Disponible sur: <http://emedicine.medscape.com/article/1063684-overview>
11. Hugo Mouquet. LE ROLE DE L'AUTOANTIGENE DANS LES MALADIES AUTO- IMMUNES: ETUDE DE LA DESMOGLEINE 1 AU COURS DES PEMPHIGUS. *Immunologie. Université de Rouen, 2006. Français.* < tel-00130209 >.
12. Sekiguchi M, Futei Y, Fujii Y, Iwasaki T, Nishikawa T, Amagai M. Dominant autoimmune epitopes recognized by

- pemphigus antibodies map to the N-terminal adhesive region of desmogleins. *J Immunol* Baltim Md 1950. 1 nov 2001;167(9):5439- 48.
13. Kallel Sellami M, Ben Ayed M, Mouquet H, Drouot L, Zitouni M, Mokni M, et al. Anti-desmoglein 1 antibodies in Tunisian healthy subjects: arguments for the role of environmental factors in the occurrence of Tunisian pemphigus foliaceus. *Clin Exp Immunol*. juill 2004;137(1):195- 200.
  14. Eming R, Nagel A, Wolff-Franke S, Podstawa E, Debus D, Hertl M. Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol*. déc 2008;128(12):2850- 8.
  15. Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K, Tanikawa A, Amagai M, Nishikawa T. Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3. *Br J Dermatol*. août 2002;147(2):261- 5.
  16. Fitzpatrick RE, Newcomer VD. The correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. *Arch Dermatol*. mars 1980;116(3):285- 90.
  17. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, Tron F, Grassi V, Musette P, et al. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol*. mai 2009;145(5):529- 35.
  18. Sinistro A, Calabresi V, Lupi F, Sera F, Frezzolini A, Ruffelli M, et al. The pathogenic activity of anti-desmoglein autoantibodies parallels disease severity in rituximab-treated patients with pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol* EJD. déc 2015;25(6):578- 85.
  19. Kwon EJ, Yamagami J, Nishikawa T, Amagai M. Anti-desmoglein IgG autoantibodies in patients with pemphigus in remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. sept 2008;22(9):1070- 5.
  20. Chowdhury MM, Natarajan S. Neonatal pemphigus vulgaris associated with mild oral pemphigus vulgaris in the mother during pregnancy. *Br J Dermatol*. sept 1998;139(3):500- 3.
  21. Gushi M, Yamamoto Y-I, Mine Y, Awazawa R, Nonaka K, Taira K, et al. Neonatal pemphigus vulgaris. *J Dermatol*. août 2008;35(8):529- 35.
  22. Zhao CY, Chiang YZ, Murrell DF. Neonatal Autoimmune Blistering Disease: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol*. juill 2016;33(4):367- 74.
  23. Kitajima Y, Inoue S, Yaoita H. Effects of pemphigus antibody on the organization of microtubules and keratin-intermediate filaments in cultured human keratinocytes. *Br J Dermatol*. févr 1986;114(2):171- 9.
  24. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA. Induction of Pemphigus in Neonatal Mice by Passive Transfer of IgG from Patients with the Disease. *N Engl J Med*. 20 mai 1982;306(20):1189- 96.
  25. Hata T, Nishifuji K, Shimoda K, Sasaki T, Yamada T, Nishikawa T, et al. Transgenic rescue of desmoglein 3 null mice with desmoglein 1 to develop a

- syngeneic mouse model for pemphigus vulgaris. *J Dermatol Sci.* juill 2011;63(1):33- 9.
26. Fan JL, Memar O, McCormick DJ, Prabhakar BS. BALB/c mice produce blister-causing antibodies upon immunization with a recombinant human desmoglein 3. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1 déc 1999;163(11):6228- 35.
27. Juhasz I, Lazarus GS, Murphy GF, Shih IM, Herlyn M. Development of pemphigus vulgaris-like lesions in severe combined immunodeficiency disease mice reconstituted with lymphocytes from patients. *J Clin Invest.* nov 1993;92(5):2401- 7.
28. Schaefer BM, Jaeger CJ, Kramer MD. Plasminogen activator system in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* nov 1996;135(5):726- 32.
29. Aoyama Y, Owada MK, Kitajima Y. A pathogenic autoantibody, pemphigus vulgaris-IgG, induces phosphorylation of desmoglein 3, and its dissociation from plakoglobin in cultured keratinocytes. *Eur J Immunol.* juill 1999;29(7):2233- 40.
30. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem.* 22 sept 2000;275(38):29466- 76.
31. Lin MS, Swartz SJ, Lopez A, Ding X, Fairley JA, Diaz LA. T lymphocytes from a subset of patients with pemphigus vulgaris respond to both desmoglein-3 and desmoglein-1. *J Invest Dermatol.* déc 1997;109(6):734- 7.
32. Nishifuji K, Amagai M, Kuwana M, Iwasaki T, Nishikawa T. Detection of antigen-specific B cells in patients with pemphigus vulgaris by enzyme-linked immunospot assay: requirement of T cell collaboration for autoantibody production. *J Invest Dermatol.* janv 2000;114(1):88- 94.
33. Revenga-Arranz F, Martínez-Lasso J, Vanaclocha-Sebastián F. Pemphigus vulgaris in two MHC-haploidentical brothers. *Dermatol Basel Switz.* 1996;193(1):71- 2.
34. Ahmed AR, Wagner R, Khatri K, Notani G, Awdeh Z, Alper CA, et al. Major histocompatibility complex haplotypes and class II genes in non-Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 juin 1991;88(11):5056- 60.
35. Ahmed AR, Yunis EJ, Alper CA. Complotypes in pemphigus vulgaris: differences between Jewish and non-Jewish patients. *Hum Immunol.* avr 1990;27(4):298- 304.
36. Empinotti JC, Aoki V, Filgueira A, Sampaio S a. P, Rivitti EA, Sanches JA, et al. Clinical and serological follow-up studies of endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in Western Parana, Brazil (2001-2002). *Br J Dermatol.* août 2006;155(2):446- 50.
37. Eming R, Nagel A, Wolff-Franke S, Podstawa E, Debus D, Hertl M. Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol.* déc 2008;128(12):2850- 8.

38. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* juin 2008;58(6):1043- 6.
39. Bystryn JC, Habib N. Treatment options in pemphigus. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.* août 2009;144(4):351- 61.
40. Ahmed AR, Nguyen T, Kaveri S, Spigelman ZS. First line treatment of pemphigus vulgaris with a novel protocol in patients with contraindications to systemic corticosteroids and immunosuppressive agents: Preliminary retrospective study with a seven year follow-up. *Int Immunopharmacol.* mai 2016;34:25- 31.
41. Bosly A. Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes. *Réanimation.* août 2006;15(4):270- 7.
42. Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab: Mechanism of action and resistance. *Semin Oncol.* févr 2002;29(1S2):2- 9.
43. Joly P, Mouquet H, Roujeau J-C, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med.* 9 août 2007;357(6):545- 52.
44. Mouquet H, Musette P, Gougeon M-L, Jacquot S, Lemercier B, Lim A, et al. B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune responses. *J Invest Dermatol.* déc 2008;128(12):2859- 69.
45. Wang H-H, Liu C-W, Li Y-C, Huang Y-C. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol.* nov 2015;95(8):928- 32.
46. Al-Tawfiq JA, Banda RW, Daabil RA, Dawamneh MF. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in a patient with lymphoma treated with rituximab: A case report and literature review. *J Infect Public Health.* oct 2015;8(5):493- 7.
47. Dizdar O, Tapan U, Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, Barista I. Liver dysfunction after chemotherapy in lymphoma patients infected with hepatitis C. *Eur J Haematol.* mai 2008;80(5):381- 5.
48. Lin K-M, Lin J-C, Tseng W-Y, Cheng T-T. Rituximab-induced hepatitis C virus reactivation in rheumatoid arthritis. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* févr 2013;46(1):65- 7.
49. Proposition de présentation des documents de recommandations et références professionnelles - pnds\_-\_pemphigus.pdf [Internet]. [cité 27 mai 2017]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_pemphigus.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigus.pdf)
50. Boulard C, Duvert Lehembre S, Picard-Dahan C, Kern JS, Zambruno G, Feliciani C, et al. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune

- Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol.* juill 2016;175(1):142- 9. 56.
51. Bystryn JC. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol.* juill 1984;120(7):941- 51.
52. Rosenberg FR, Sanders S, Nelson CT. Pemphigus: a 20-year review of 107 patients treated with corticosteroids. *Arch Dermatol.* juill 1976;112(7):962- 70.
53. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* oct 2007;57(4):622- 8.
54. Powell AM, Albert S, Al Fares S, Harman KE, Setterfield J, Bhogal B, et al. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. *Br J Dermatol.* juill 2003;149(1):138- 45.
55. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, Solomons N, Kalia V, Anhalt GJ. Treating Pemphigus Vulgaris with Prednisone and Mycophenolate Mofetil: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Invest Dermatol.* août 2010;130(8):2041- 8.
- Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 26 oct 2006;355(17):1772- 9.
57. Colliou N, Picard D, Caillot F, Calbo S, Le Corre S, Lim A, et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med.* 6 mars 2013;5(175):175ra30.
58. Wang H-H, Liu C-W, Li Y-C, Huang Y-C. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol.* nov 2015;95(8):928- 32.
59. Uzun S, Bilgiç Temel A, Akman Karakaş A, Ergün E, Özkesici B, Eskiocak AH, et al. Efficacy and safety of rituximab therapy in patients with pemphigus vulgaris: first report from Turkey. *Int J Dermatol.* déc 2016;55(12):1362- 8.
60. Gregoriou S, Giatrakou S, Theodoropoulos K, Katoulis A, Loumou P, Toumbis-Ioannou E, et al. Pilot study of 19 patients with severe pemphigus: prophylactic treatment with rituximab does not appear to be beneficial. *Dermatol Basel Switz.* 2014;228(2):158- 65.
61. Craythorne E, du Viver A, Mufti GJ, Warnakulasuriya S. Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory pemphigus vulgaris with oral and skin manifestations. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* sept 2011;40(8):616- 20.
62. Craythorne EE, Mufti G, DuVivier AW. Rituximab used as a first-line single agent in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad*

- Dermatol. nov Arthritis Rheum. déc  
2011;65(5):1064- 5. 2007;56(12):3896- 908.
63. Gregoriou S, Koutsoukou X-A, Panayotides I, Theodoropoulos K, Loumou P, Prikas K, et al. Pemphigus vulgaris of the epiglottis successfully treated with rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* sept 2015;29(9):1845- 6.
64. Leshem YA, Hodak E, David M, Anhalt GJ, Mimouni D. Successful treatment of pemphigus with biweekly 1-g infusions of rituximab: A retrospective study of 47 patients. *J Am Acad Dermatol.* mars 2013;68(3):404- 11.
65. Cianchini G, Lupi F, Masini C, Corona R, Puddu P, De Pità O. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol.* oct 2012;67(4):617- 22.
66. Currimbhoy S, Zhu V, Dominguez AR, Pandya AG. Rituximab in the treatment of 38 patients with Pemphigus with long-term follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juin 2016;30(6):1050- 2.
67. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum.* déc 2007;56(12):3896- 908.
68. Faurischou A, Gniadecki R. Two courses of rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for recalcitrant pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol.* mars 2008;47(3):292- 4.
69. Barrera MV, Mendiola MV, Bosch RJ, Herrera E. Prolonged treatment with rituximab in patients with refractory pemphigus vulgaris. *J Dermatol Treat.* 2007;18(5):312- 4.
70. Greenblatt DT, Benton EC, Groves RW, Setterfield JF. Crescendo response to rituximab in oral pemphigus vulgaris: a case with 7-year follow-up. *Clin Exp Dermatol.* juill 2016;41(5):529- 32.
71. Ishii K, Harada R, Matsuo I, Shirakata Y, Hashimoto K, Amagai M. In vitro keratinocyte dissociation assay for evaluation of the pathogenicity of anti-desmoglein 3 IgG autoantibodies in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol.* mai 2005;124(5):939- 46.
72. Lunardon L, Tsai KJ, Probert KJ, Fett N, Stanley JR, Werth VP, et al. Adjuvant rituximab therapy of pemphigus: a single-center experience with 31 patients. *Arch Dermatol.* sept 2012;148(9):1031- 6.
- Ghielmini M, Schmitz S-FH, Cogliatti SB, Pichert G, Hummerjohann J, Waltzer U, et al. Prolonged treatment

- with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*. 15 juin 2004;103(12):4416- 23.
74. Cho HH, Jin S-P, Chung JH. Clinical experiences of different dosing schedules of rituximab in pemphigus with various disease severities. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. févr 2014;28(2):186- 91.
75. Serrão VV, Martins A, Páris FR, Lopes MP. Successful treatment of recalcitrant pemphigus foliaceus with rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. juin 2008;22(6):768- 70.
76. Kim J, Teye K, Koga H, Yeoh S-C, Wakefield D, Hashimoto T, et al. Successful single-cycle rituximab treatment in a patient with pemphigus vulgaris and squamous cell carcinoma of the tongue and IgG antibodies to desmocolins. *J Am Acad Dermatol*. juill 2013;69(1):e26-27.
77. Ruiz-Villaverde R, Galán-Gutierrez M, Sanchez-Cano D. Treatment of pemphigus vegetans to rituximab refractory to conventional therapy. *Acta Dermatovenerol Croat ADC*. 2014;22(3):221- 3.
78. Morrison LH. Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab). *J Am Acad Dermatol*. nov 2004;51(5):817- 9.
79. España A, Fernández-Galar M, Lloret P, Sánchez-Ibarrola A, Panizo C. Long-term complete remission of severe pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody therapy and immunophenotype correlations. *J Am Acad Dermatol*. juin 2004;50(6):974- 6.
80. Kim JH, Kim YH, Kim MR, Kim S-C. Clinical efficacy of different doses of rituximab in the treatment of pemphigus: a retrospective study of 27 patients. *Br J Dermatol*. sept 2011;165(3):646- 51.
81. Cianchini G, Corona R, Frezzolini A, Ruffelli M, Didona B, Puddu P. Treatment of severe pemphigus with rituximab: report of 12 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol*. août 2007;143(8):1033- 8.
82. Matsukura S, Knowles SR, Walsh S, Shear NH. Effect of a single-cycle alternative dosing regimen for rituximab for recalcitrant pemphigus: a case series of 9 patients. *Arch Dermatol*. juin 2012;148(6):734- 9.
83. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Meier M, Schumacher N, Westermann L, Kramer J, et al. Treatment of severe pemphigus with a combination of

- immunoabsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients. *Br J Dermatol.* janv 2012;166(1):154- 60.
84. Horváth B, Huizinga J, Pas HH, Mulder AB, Jonkman MF. Low-dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol.* févr 2012;166(2):405- 12.
85. Shimanovich I, Nitschke M, Rose C, Grabbe J, Zillikens D. Treatment of severe pemphigus with protein A immunoabsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol.* févr 2008;158(2):382- 8.
86. Behzad M, Möbs C, Kneisel A, Möller M, Hoyer J, Hertl M, et al. Combined treatment with immunoabsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* avr 2012;166(4):844- 52.
87. Sharma VK, Bhari N, Gupta S, Sahni K, Khanna N, Ramam M, et al. Clinical efficacy of rituximab in the treatment of pemphigus: A retrospective study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* août 2016;82(4):389- 94.
88. Leshem YA, David M, Hodak E, Waitman DA, Vardy D, Israeli M, et al. clinical response and cell-mediated immunity of pemphigus patients treated with rituximab. *Arch Dermatol Res.* janv 2014;306(1):67- 74.
89. Cho Y-T, Lee F-Y, Chu C-Y, Wang L-F. First-line combination therapy with rituximab and corticosteroids is effective and safe for pemphigus. *Acta Derm Venereol.* juill 2014;94(4):472- 3.
90. Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Cosnes A, Ortonne N, Hüe S, Paul M, et al. First-line treatment of pemphigus vulgaris with a combination of rituximab and high-potency topical corticosteroids. *JAMA Dermatol.* févr 2015;151(2):200- 3.
91. Ojaimi S, O'Connor K, Lin MW, Schifter M, Fulcher DA. Treatment outcomes in a cohort of patients with mucosal-predominant pemphigus vulgaris. *Intern Med J.* mars 2015;45(3):284- 92.
92. Vinay K, Kanwar AJ, Sawatkar GU, Dogra S, Ishii N, Hashimoto T. Successful use of rituximab in the treatment of childhood and juvenile pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* oct 2014;71(4):669- 75.
93. Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, Shear NH, et al. Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in

- patients with pemphigus: a randomized, comparative, observer-blinded study. *Br J Dermatol.* juin 2014;170(6):1341- 9.
94. Heelan K, Al-Mohammedi F, Smith MJ, Knowles S, Lansang P, Walsh S, et al. Durable remission of pemphigus with a fixed-dose rituximab protocol. *JAMA Dermatol.* juill 2014;150(7):703- 8.
95. Kim TH, Choi Y, Lee SE, Lim JM, Kim S-C. Adjuvant rituximab treatment for pemphigus: A retrospective study of 45 patients at a single center with long-term follow up. *J Dermatol.* 10 févr 2017;
96. Londhe PJ, Kalyanpad Y, Khopkar US. Intermediate doses of rituximab used as adjuvant therapy in refractory pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* août 2014;80(4):300- 5.
97. Reguiat Z, Tabary T, Maizières M, Bernard P. Rituximab treatment of severe pemphigus: long-term results including immunologic follow-up. *J Am Acad Dermatol.* oct 2012;67(4):623- 9.
98. Robinson AJ, Vu M, Unglik GA, Varigos GA, Scardamaglia L. Low-dose rituximab and concurrent adjuvant therapy for pemphigus: Protocol and single-centre long-term review of nine patients. *Australas J Dermatol.* 17 févr 2017;
99. Balighi K, Kamran B, Daneshpazhooh M, Maryam D, Khezri S, Somayeh K, et al. Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase II clinical trial. *Int J Dermatol.* juill 2013;52(7):862- 7.
100. Gupta J, Raval RC, Shah AN, Solanki RB, Patel DD, Shah KB, et al. Low-dose rituximab as an adjuvant therapy in pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 29 mars 2017;
101. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JCW. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* févr 2006;54(2):613- 20.
102. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 6 nov 2014;371(19):1771- 80.
103. Ahmed AR, Shetty S. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmun Rev.* avr 2015;14(4):323- 31.
104. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, Tron F, Grassi V, Musette P, et al. ELISA testing of anti-

- desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol.* mai 2009;145(5):529- 35.
105. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol.* avr 2001;144(4):775- 80.
106. Hammers CM, Chen J, Lin C, Kacir S, Siegel DL, Payne AS, et al. Persistence of anti-desmoglein 3 IgG(+) B-cell clones in pemphigus patients over years. *J Invest Dermatol.* mars 2015;135(3):742- 9.
107. Koga H, Tsuruta D, Ohyama B, Ishii N, Hamada T, Ohata C, et al. Desmoglein 3, its pathogenicity and a possibility for therapeutic target in pemphigus vulgaris. *Expert Opin Ther Targets.* mars 2013;17(3):293- 306.
108. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol.* sept 2011;65(3):552- 8.
109. Feldman RJ, Ahmed AR. Relevance of rituximab therapy in pemphigus vulgaris: analysis of current data and the immunologic basis for its observed responses. *Expert Rev Clin Immunol.* juill 2011;7(4):529- 41.
110. Kasperkiewicz M, Eming R, Behzad M, Hunzelmann N, Meurer M, Schulze-Koops H, et al. Efficacy and safety of rituximab in pemphigus: experience of the German Registry of Autoimmune Diseases. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* oct 2012;10(10):727- 32.
111. Solal-Céligny P. Safety of rituximab maintenance therapy in follicular lymphomas. *Leuk Res.* mars 2006;30 Suppl 1:S16-21.
112. Sinistro A, Calabresi V, Lupi F, Sera F, Frezzolini A, Ruffelli M, et al. The pathogenic activity of anti-desmoglein autoantibodies parallels disease severity in rituximab-treated patients with pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol EJD.* déc 2015;25(6):578-85
113. Heizmann M, Itin P, Wernli M, Borradori L, Bargetzi MJ. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol.* 2001 Feb;66(2):142-4.
114. Borradori L, Lombardi T, Samson J, Girardet C, Saurat JH, Hugli A. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to CD20(+) follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2001 Mar;137(3):269-72.

115.Ahmed AR, Avram MM, Duncan LM. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 23-2003. A 79-year-old woman with gastric lymphoma and erosive mucosal and cutaneous lesions. *N Engl J Med*. 2003 Jul 24;349(4):382-91.

116.Almugairen N, Hospital V, Bedane C, Duvert-Lehembre S, Picard D, Tronquoy AF, Houivet E, D'incan M, Joly P. Assessment of the rate of long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium- and high-dose corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:583–8.

117.Dehen L, Crickx B, Grossin M, Belaïch S. [Comparative study of the development and prognosis of pemphigus vulgaris and seborrheic pemphigus]. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120:874–8.

118.Sanchez J, Ingen-Housz-Oro S, Chosidow O, Antonicelli F, Bernard P. Rituximab as Single Long-term Maintenance Therapy in Patients With Difficult-to-Treat Pemphigus. *JAMA Dermatol*. 3 janv 2018;