

Mémoire de fin d'études
Pour l'obtention du diplôme national de
spécialité en
Dermatologie-Vénérologie

Pemphigus et Rituximab
(Etude rétro prospective de 43 cas)

Présenté par :
Dr. Line Mezni

Sous la direction du :
Pr. Karima SENOUCI

Année 2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك ال علم لنا إال ما علمتنا إنك
أنت العليم الحكيم

صدق الله العظيم

سورة البقرة: الآية: 13

Remerciements

La finalité de ce travail repose peut-être sur ces quelques mots .

À tous mes professeurs :

Pr Senouci, Pr Boui, Pr Benzekri, Pr Ismaili, Pr Meziane, Pr Ait

Oughroui, Pr Hassam,

Dr Berbich.

Je vous remercie pour tout le savoir que vous m'avez transmis durant ces années, pour la grande pédagogie dont vous avez fait preuve, pour la permanente disponibilité et pour votre implication continue dans notre formation.

Par ces mots je vous témoigne l'assurance de ma sincère gratitude, ma grande admiration et mon profond respect.

*À l'ensemble du personnel soignants, médecins, infirmiers (ères) et agents de service,
je suis honorée d'avoir travaillé avec vous et je vous remercie de tout cœur.*

À ma famille,

Je n'aurai pu rien faire sans votre soutien, aucun mot ne pourra exprimer l'éternelle reconnaissance et le grand amour que je porte en moi. Que Dieu vous bénisse.

Table des matières

PLAN

PLAN	5
I. INTRODUCTION	8
II. PATIENTS & METHODES	12
A. Type, lieu et période de l'étude	13
B. Critères d'inclusion	13
C. Critères d'exclusion	13
D. Déroulement de l'étude	14
E. Définitions -----	14
F. Analyse des données	16
G. Fiche d'exploitation	17
III. RESULTATS	19
A. ETUDE DESCRIPTIVE	
B. ETUDE ANALYTIQUE	
V. ICONOGRAPHIE -----	43
VI. DISCUSSION	55
A. Physiopathologie et implications thérapeutiques	
B. Epidémiologie	
C. Diagnostic positif	
D. Pemphigus et Rituximab	
E. Limites, forces de l'étude et perspectives	
VII. CONCLUSION	104
VIII. RESUME	106
IX. ANNEXES	108
X. REFERENCES -----	118

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les mécanismes cellulaires auto-immuns impliqués dans la physiopathologie du pemphigus

Figure 2 : Pemphigus physiopathologie et implications thérapeutiques

Figure3 : Les étapes de maturation des lymphocytes B

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les antigènes non classiques cibles des auto-anticorps du pemphigus

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Le protocole rituximab du CHU Ibn Sina

Annexe 2 : Le score PDAI

Annexe 3 : Les mesures de la prise en charge des patients pemphigus dans le cadre de la covid-19

Annexe 4 : Résumé des publications les plus importantes concernant l'efficacité et la tolérance du RTX dans le pemphigus

LES ABRREVIATIONS

Ac : Anticorps

Anti-Dsg : Anti- desmogléines

Auto-Ag : Auto-antigènes

CAAR-T cells : Chimeric AutoAntibody Receptor T cells

CHU : Centre hospitalo-universitaire

LB : Lymphocytes B

LT : Lymphocytes T

CTC : corticothérapie

IS : Immunosuppresseurs

RTX : Rituximab

HLA : Antigène Leucocytaire Humain

IFD : Immunofluorescence directe

IFI : Immunofluorescence indirecte

IgG : Immunoglobuline G

IgIV : Immunoglobulines intra veineuses

PDAI : Pemphigus disease area index

PNDS : Protocole national de diagnostic et de soin

RC : Rémission complète

RP : Rémission partielle

Moy : moyenne

INTRODUCTION

Le pemphigus est une dermatose bulleuse auto-immune acquise. Il s'agit d'une maladie spécifique d'organe qui se caractérise par la présence d'immunoglobulines G circulants pathogènes dirigés contre le système d'adhésion inter kératinocytaires. Son étiopathogénie est complexe, elle est secondaire à des dérèglements immunitaires et à des mécanismes d'auto-immunité, incriminant les lymphocytes B et les lymphocytes T spécifiques d'antigènes.

Le pemphigus est une dermatose rare et sévère, dont le pronostic s'est considérablement amélioré au cours des dernières décennies grâce à l'avènement de la corticothérapie générale en 1950. Toutefois, le contrôle de la maladie nécessite le plus souvent de fortes doses de corticoïdes et un traitement prolongé au prix d'une mortalité et d'une morbidité iatrogènes importantes. D'autant plus, qu'après une durée thérapeutique d'environ 3 ans, uniquement la moitié des patients achèvent une rémission complète sans traitement (1).

Ainsi les recommandations d'experts de 2015 ont proposé un panel de traitements immunosuppresseurs (particulièrement l'azathioprine et le mycophénolate mofétil) à visée d'épargne cortisonique, ou dans le cas d'une cortico-résistance, ou d'une cortico-dépendance (2). Néanmoins à ce jour, aucune étude solide n'a montré leur intérêt, et il semblerait que l'association de ces traitements augmente le taux des effets secondaires notamment infectieux (3) (4).

En revanche, plusieurs publications ont largement prouvé l'efficacité et le bon profil de tolérance du rituximab un anticorps anti-CD20 (RTX) dans le traitement de deuxième et de troisième intention du pemphigus (5) (6). En juin 2018, la FDA (agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) puis l'EMA (agence européenne des médicaments) en mars 2019 ont approuvé le RTX en traitement de première intention des

pemphigus modérés à sévères, notamment des pemphigus superficiels et de seconde intention des pemphigus peu sévères.

Cette autorisation a fait suite à une étude contrôlée, randomisée et multicentrique menée depuis 2008 par Joly et al (7).

L'académie européenne de dermatologie et de vénérologie recommande un schéma semblable au protocole de la polyarthrite rhumatoïde , à savoir deux perfusions d' 1 g à 15 jours d'intervalle suivies de deux perfusions de 500 mg à 1 g selon la clinique à M12 et à M18 de la première perfusion, associées à une courte cure de corticothérapie systémique sur 3 à 6 mois en fonction de la sévérité initiale (8) .Une perfusion d'entretien de 500mg à M6 de la première est discutée en fonction des facteurs de risque de rechute, en effet leur présence serait associé à des rechutes avant la perfusion du 12ème mois (9). En se basant sur l'étude de Joly et al ainsi que d'autres études internationales (10) (11) que les sociétés savantes françaises ont élaboré le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) en mai 2018 (12) (13).

Ce progrès thérapeutique considérable nous a amené à réaliser la première étude nationale évaluant la place du RTX dans le traitement du pemphigus en terme de rémission complète, d'épargne cortisonique, de taux de rechute ou encore d'effets secondaires. Cette cohorte descriptive a pour but de mettre en lumière l'expérience du service de dermatologie- vénérologie, du centre hospitalo-universitaire Ibn Sina de Rabat dont les pratiques étaient conformes aux avancées scientifiques et aux recommandations d'experts tout en s'harmonisant avec les circonstances socio-économiques.

Objectifs du travail :

1. Evaluer l'efficacité du rituximab dans le traitement du pemphigus modéré à sévère à court et à long terme
2. Evaluer la tolérance du rituximab (effets secondaires)
3. Comparer l'efficacité du rituximab en première intention ou en nième intention du traitement de pemphigus

PATIENTS ET METHODES

Type, lieu et période de l'étude :

Nous avons mené une étude descriptive et analytique rétro prospective unicentrique au sein du service de dermatologie –vénérologie du CHU IBN SINA de Rabat Maroc.

Cette étude s'est déroulée sur une période de 14 ans de 2007 à 2021, nous avons colligé tous les dossiers des patients hospitalisés pour pemphigus et suivis à la consultation des anciens malades dans notre service.

Critères d'inclusion :

Nous avons inclu dans notre étude :

- Les patients ≥ 18 ans hospitalisés dont le diagnostic de pemphigus a été retenu sur des critères cliniques, histologiques et immunologiques
- Tous les patients ayant bénéficié d'un traitement par rituximab ; en 1ère intention ou en cas de rechute
- Tous les patients ayant reçu au moins 2 cures (soit un recul d'au moins 6 mois après la première cure)

Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre étude :

- ✓ Les patients qui ont reçu uniquement la 1ère cure pendant la période de suivi
- ✓ Les patients âgés de moins de 18 ans
- ✓ Les patients pour lesquels le diagnostic de pemphigus était incertain (doute avec une autre dermatose bulleuse intra- ou sous-épidermique).
- ✓ Les patients pour lesquels le suivi était inférieur à 6 mois suivant la mise en place du rituximab.
- ✓ Les patients n'ayant jamais bénéficié d'un traitement par le rituximab.
- ✓ Les patients non suivis de manière régulière

Déroulement de l'étude :

- 1- Recueil des données des dossiers des patients hospitalisés afin de réaliser une fiche d'exploitation
- 2- Examen clinique des patients durant la période d'hospitalisation puis durant le suivi lors de la consultation hebdomadaire des anciens malades au service.
- 3- La première évaluation de l'efficacité du RTX a été faite dès le début de contrôle de la maladie (la durée de la phase de consolidation), la deuxième à M3 , la dernière à M6 (rémission complète) et les patients ont bénéficié d'une période de suivi après M6 (rechute ou non)
- 4- Réalisation et interprétation des examens biologiques, immunologiques, radiologiques et/ou histologiques pendant les cures
- 5- La première étape a consisté en une étude descriptive puis une étude analytique.

Définitions

Afin de mieux interpréter nos résultats, certaines définitions sont à préciser :

- **Le contrôle de la maladie** : est défini comme l'absence de nouvelles lésions avec début de cicatrisation des anciennes lésions (assèchement) et la première décroissance de la dose des corticoïdes .
- **Rémission complète** : est définie comme l'absence de nouvelles lésions que le patient soit toujours sous traitement (dose minimale) ou après arrêt du traitement pendant au moins 2 mois.
- **Rechute** : est définie comme l'apparition d'au moins 3 lésions n'ayant pas cicatrisées au bout d'une semaine chez un patient en rémission complète sous ou sans traitements. Elle peut être clinique (cutanée, muqueuse, unguéale, cuir chevelu...) ou immunologique (ascension des anticorps anti substance intercellulaire).
- **La phase de consolidation** : la durée après la 1^{ère} cure de RTX qui correspond au contrôle de la maladie

- **Le temps de rémission** : la durée nécessaire pour aboutir à une rémission complète en absence de traitement ou à une dose de corticothérapie minimale inférieure ou égale à 20 mg.

Le temps de rémission est apprécié après la 1 ère cure

- **Réponse à M6 : Il n'y pas de consensus, nous avons choisi ces définitions**
 - ✓ **Bon Répondeur à M6** :
 - Absence de nouvelles lésions et cicatrisation des anciennes pendant au moins 2 mois avec une dose de corticothérapie inférieure à 20mg
 - ✓ **Répondeur partiel à M6** :
 - Absence de nouvelles lésions et cicatrisation incomplète des anciennes avec une dose corticothérapie inférieure ou égale à 20mg
 - ✓ **Mauvais répondeur à M6** :
 - Rechute ou poussée avec un traitement dose pleine à M6
 - Phase de consolidation non achevée dans les 3 mois après la 1ère cure
 - Maladie toujours active à M6
 - Amélioration clinique mais persistance de quelques lésions en fin M6 avec une corticothérapie inférieure ou égale à 20mg

- **Naïf** : Le groupe ayant bénéficié du rituximab en 1ère intention
- **Non naïf** : Le groupe ayant bénéficié du rituximab en nième intention (rechute clinique ou immunologique)

Protocole de perfusion de rituximab dans notre centre :

- Protocole rhumatologique 1000 mg par perfusion intraveineuse, suivie d'une deuxième perfusion intraveineuse de 1000 mg, deux semaines plus tard et un traitement de maintenance dont les doses et les intervalles de cures sont définies après évaluation clinico- immunologique (1000mg ou 500mg) (M6-M12-M18-M24)
- Réalisation de bilan pré RTX avant chaque cure (voir annexe 1)

- Prémédication avec paracétamol, des antihistaminiques, hémisuccinate d'hydrocortisone et un remplissage au sérum salé
- Surveillance rigoureuse horaire de la perfusion (tension artérielle , température , pouls , fréquence respiratoire)
- Notification des effets secondaires au centre de pharmaco-vigilance
- Doses d'entretien de RTX ont été administrés en fonction de l'évolution et la sévérité initiale

Analyse des données :

Les données recueillies étaient saisies sur un fichier Microsoft Office Excel®. L'analyse statistique a consisté en une description de notre série par la détermination de moyennes et de proportion de différents paramètres.

L'étude analytique par des tests statistiques test de khi deux et test de Fisher afin de comparer les deux groupes naïf et non naïf

Cette étude rétrospective a reçu l'aval du comité d'éthique du CHU Ibn Sina Rabat

Fiche d'exploitation

Pemphigus et Rituximab

service de dermatologie HIS à Rabat Maroc ; 43 cas

Les données démographiques

Nom et Prénom

- Age
- Sexe
- Type de prise en charge
- Origine

Les caractéristiques du pemphigus

- Délai entre les premiers symptômes et le diagnostic
- Date d'hospitalisation
- Le type de pemphigus
- Début d'atteinte du pemphigus (siège)
- L'atteinte du scalp
- Le BMI
- Le score PDAI initial
- Avant la mise en place du rituximab ; sévérité du pemphigus, nombre de rechute type de rechute et traitements antérieurs
- Taux d'immunofluorescence indirecte à T0 et à M6
- Les Switch phénotypiques et type de switch

Caractéristique du traitement par rituximab et critères de jugements

- Indication du rituximab
- Intention du rituximab : première intention ou nième
- Année de la première cure
- Nombre de cure reçu
- Dose de corticothérapie 1^{ère} cure
- Dose de corticothérapie à M6
- Réponse de la maladie aux traitements (selon les critères définis et le PNDS)
 - Durée de la phase de consolidation
 - Evolution après la 1^{ère} cure à M3
 - Evolution à M6
 - Type de réponse à M6
 - Temps de rémission
 - Type de rechute
 - Type et Temps de rechute durant le suivi
- Dose d'entretien de rituximab
- Le nombre de cures de maintenance hors M6
- Taux de CD4 initial et à M6
- Taux de CD19 initial et à M6
- Dose cumulée totale de rituximab
- Complications de rituximab et date de survenue par rapport aux cures
- Les cas covid positifs

Résultats

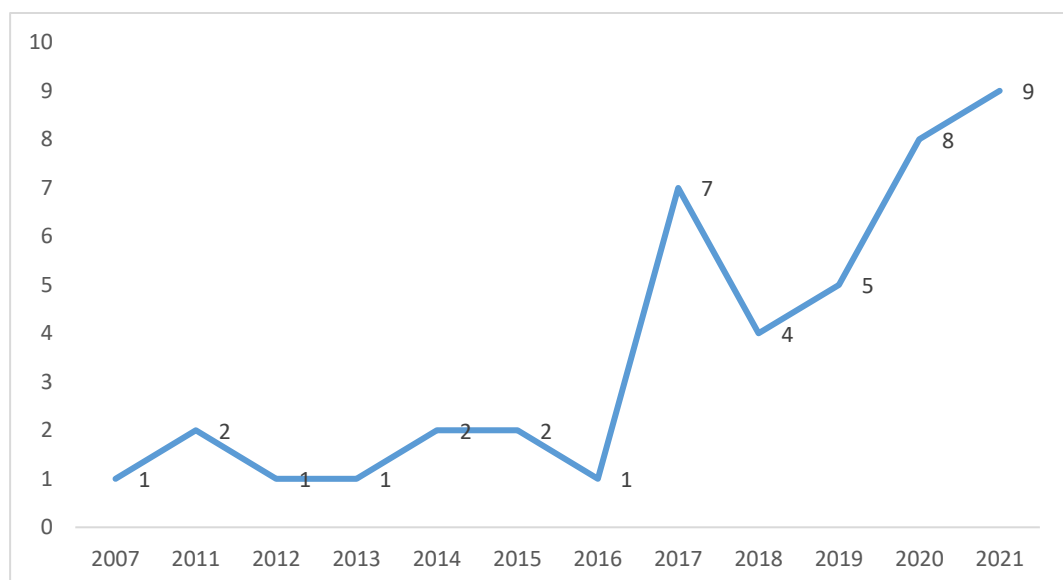
1 ERE PARTIE : ETUDE DESCRIPTIVE

1- LES DONNEES SOCIO-EPIDEMIOLOGIQUES

❖ Répartition du nombre de cas selon les années

Notre étude a colligé 43 cas de pemphigus ayant bénéficié d'un traitement par Rituximab (RTX) répartis comme suit :

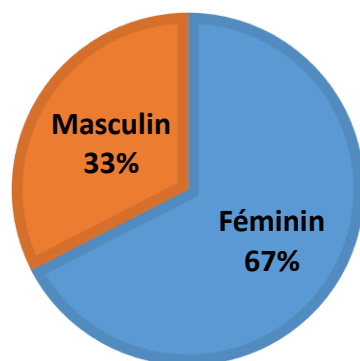
Années			
		Effectifs	Pourcentage
Valide	2007	1	2,3
	2011	2	4,5
	2012	1	2,3
	2013	1	2,3
	2014	2	4,5
	2015	2	4,5
	2016	1	2,3
	2017	7	18,2
	2018	4	9,1
	2019	5	11,4
	2020	8	18,2
	2021	9	20,5
	Total	43	100,0



Dans notre étude on a retrouvé que nos conduites se sont accommodées aux recommandations et aux avancées scientifiques en effet l'utilisation du RTX est en croissance exponentielle (20.5% en 2021 VS 2% en 2017). Ce pic coïncide avec l'approbation de la direction du CHU Ibn Sina à nous prodiguer le rituximab comme traitement de première intention du pemphigus.

❖ Sexe

Sexe		Effectifs	Pourcentage
	Féminin	29	67
	Masculin	14	33
	Total	43	100,0



Une nette prédominance féminine a été retrouvée dans notre étude avec 67% des cas sont de sexe féminin.

❖ Répartition du nombre de cas selon l'âge

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Âge	43	23	84	49,48	13,571

N* : nombre

L'âge moyen dans notre série est de 49.48 ans avec des âges extrêmes allant de 23 à 84 ans

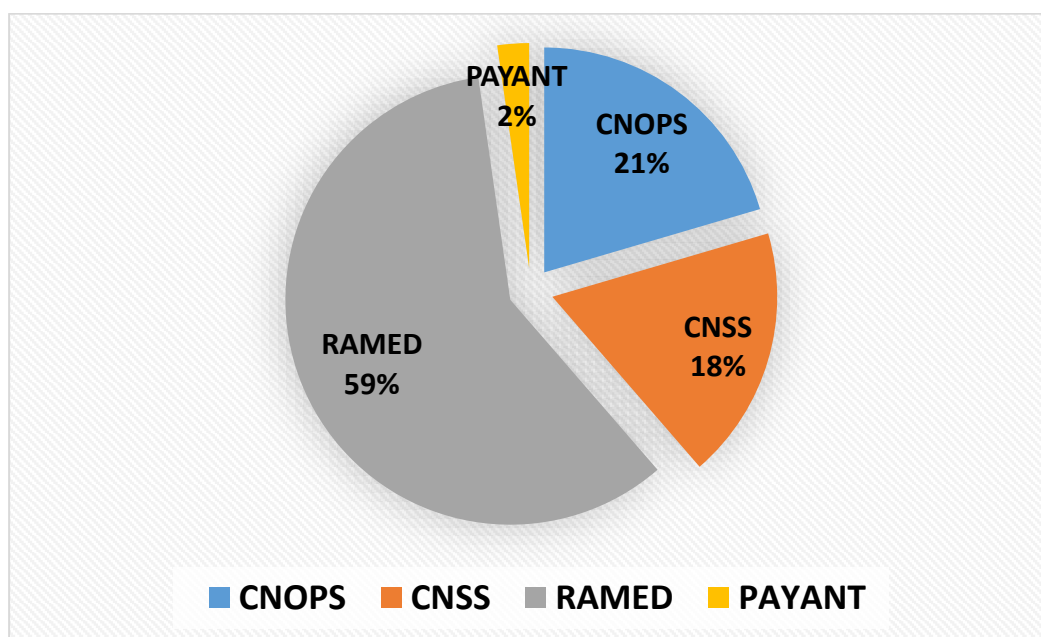
❖ Délai moyen de consultation

	Nombre de cas	Moyenne	Min	Max
Délai moy de consultation (mois)	43	14.1	0.25 (7 jours)	48

Le délai moyen de consultation est de 14 mois soit 1 an et 2 mois, le retard de diagnostic explique les formes sévères (PDAI > 45) et le recours au rituximab en 1^{ère} intention.

❖ Couverture sociale

	N de cas	Pourcentage %
CNOPS	9	21 %
CNSS	8	18 %
RAMED	25	59 %
PAYANT	1	2 %



La majorité de nos patients avaient comme couverture sociale le RAMED (59%), 18% ont la CNSS et 21 % la CNOPS .

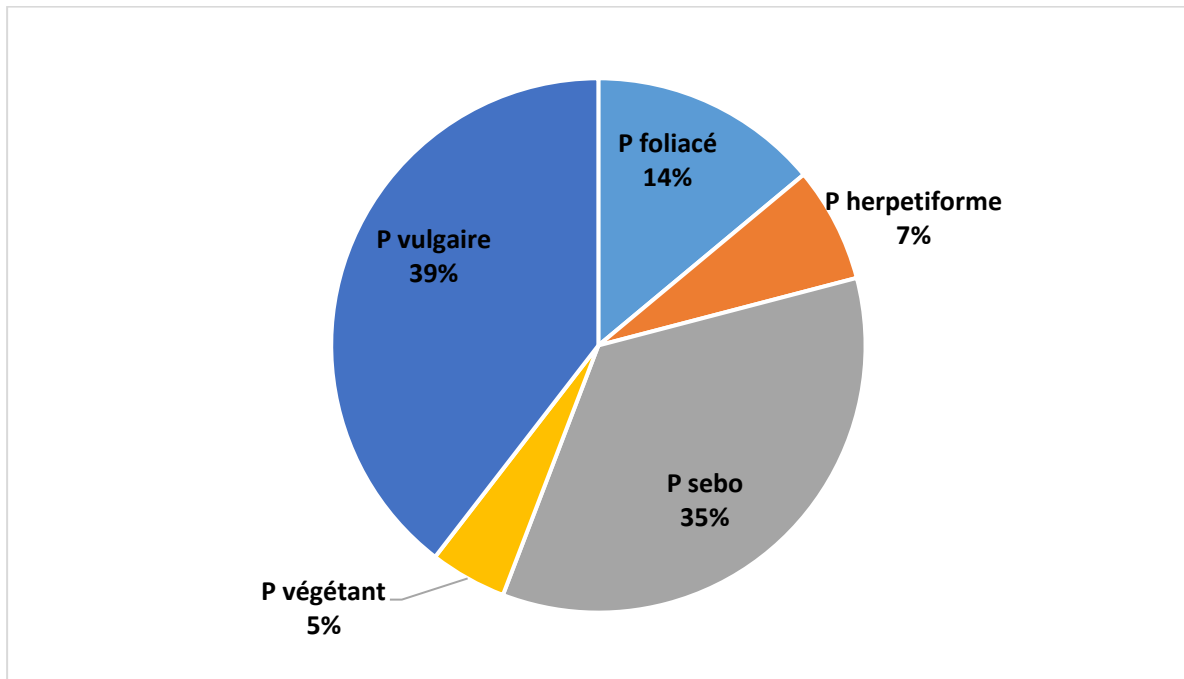
Au Maroc le flacon de MabThera 500mg/50ml coûte 12087 DH , le prix hospitalier 11858 DH base de remboursement 9735 DH.

2- DIAGNOSTIC ET EVALUATION DE LA SEVERITE

❖ Répartition du nombre de cas selon le diagnostic

	Effectifs	Pourcentage
P foliacé	6	14 %
P herpétiforme	3	7 %
P séborrhéique	15	35 %
P végétant	2	5 %
P vulgaire	17	39 %
Total	43	100,0

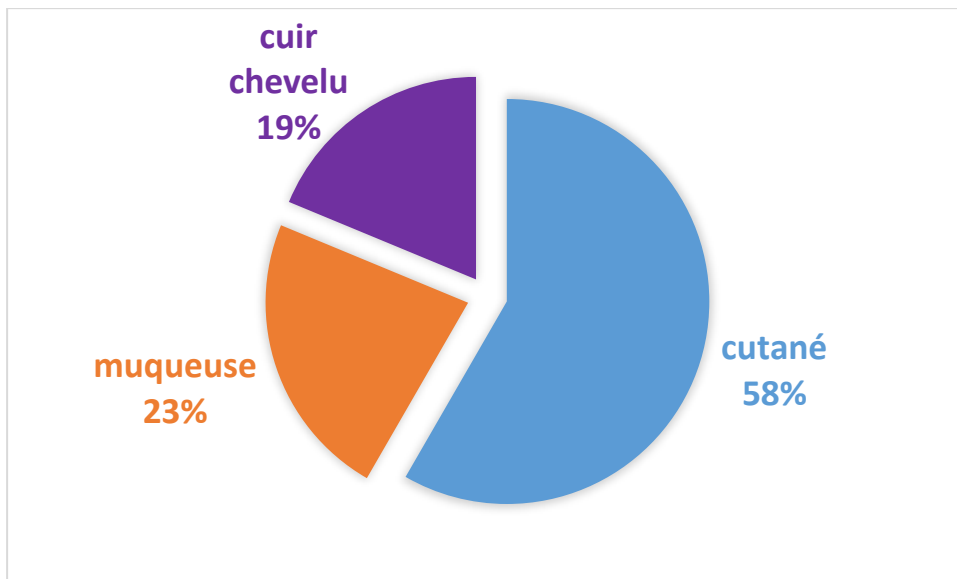
P* : pemphigus



Le pemphigus vulgaire est le phénotype clinique le plus fréquent 39 %, suivi des formes superficielles : P séborrhéique ou érythémateux dans 35% des cas, puis P foliacé dans 14% cas. Les pemphigus herpétiforme et végétant bien qu'ils soient des formes très rares, ils représentent respectivement 7% et 4% de notre série .

❖ Localisation initiale des lésions

Début d'atteinte	Nbr de cas	Pourcentage
Cutané	28	58%
Muqueuse buccale	11	23%
Cuir chevelu	9	19%
Total	48	100%



58% de nos patients avaient une atteinte initiale cutané, 23% avaient un début d'atteinte au niveau de la muqueuse buccale, 19% une atteinte du cuir chevelu, à noter que nos patients pouvaient avoir une atteinte initiale dans 2 sites différents (une atteinte cutanéomuqueuse par exemple).

❖ IMC : indice de masse corporelle

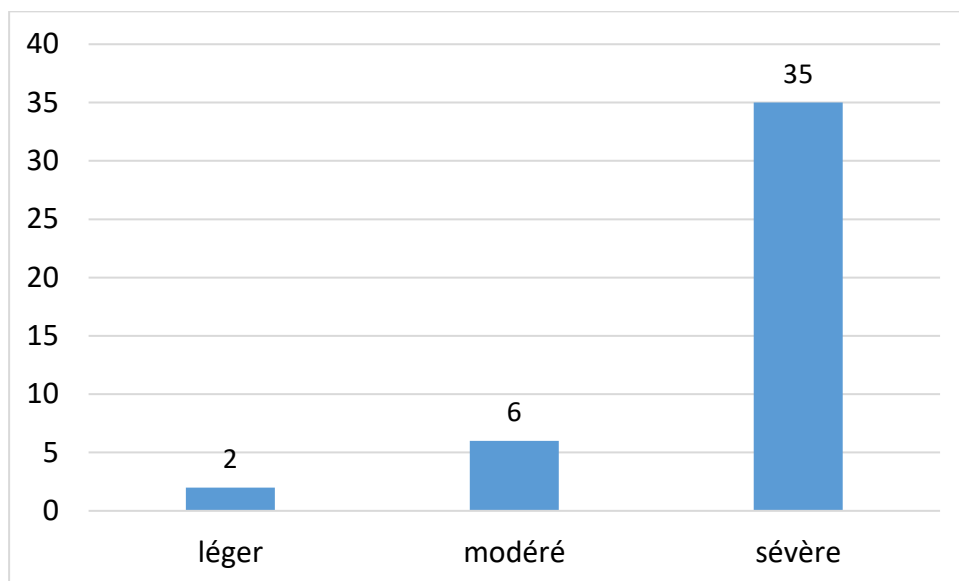
Répartition du nombre de cas selon l'IMC (OMS)

Indice de masse corporelle (IMC)	Nombre de cas	Pourcentage	Interprétation (d'après l'OMS)
18,5 à 25	19	43 %	Corpulence normale
25 à 30	17	38 %	Surpoids
30 à 35	7	19%	Obésité modérée

43 % de nos patients avaient une corpulence normale, 38 % étaient en surpoids et 19 % avaient une obésité modérée.

❖ **Score de gravité : PDAI**

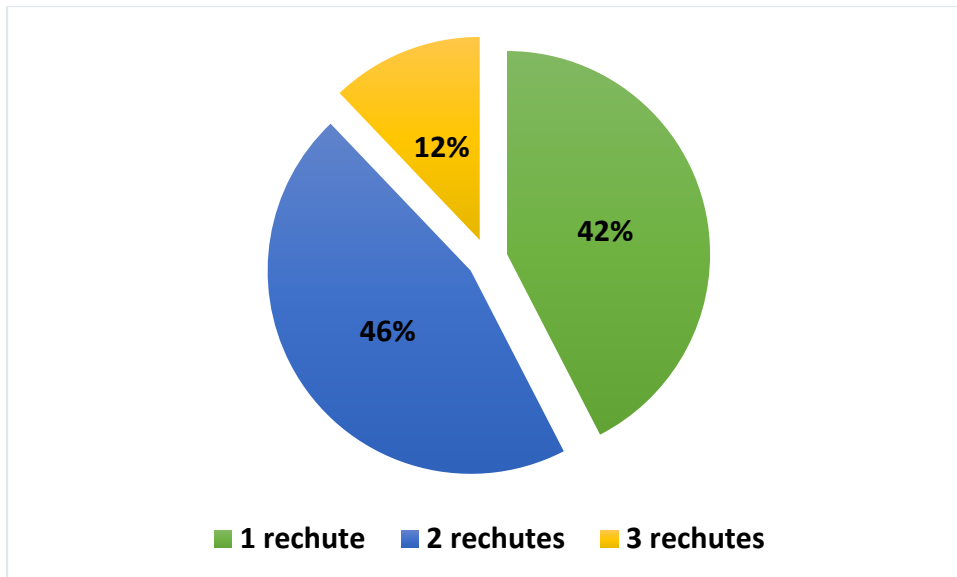
	Effectifs	Pourcentage
Léger	2	5
Modéré	6	13,2
Sévère	35	81,8
Total	43	100,0



81% de nos patients avaient un score PDAI sévère, et seuls 5% avaient un PDAI léger ce qui justifie l'utilisation du rituximab en première intention et les cures de M6 .

❖ **Nombre de rechutes avant traitement par rituximab**

	Effectifs	Pourcentage
Nombre de rechute	1	42,4
	2	45,5
	3	12,1
	Total	100,0

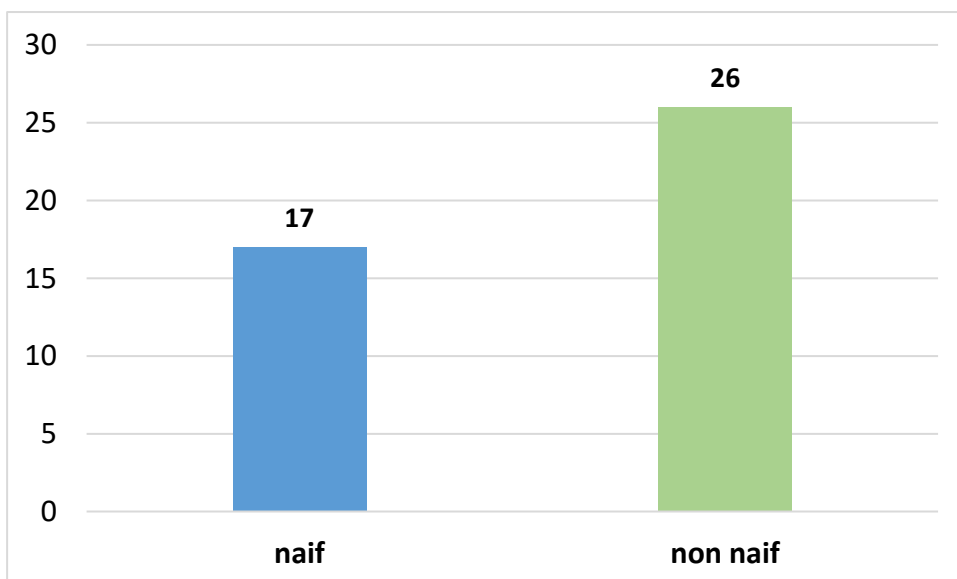


Avant le traitement par rituximab 46% des patients non naïf ont rechuté 2 fois , 42% 3 fois et 12 % ont rechuté une seule fois.

3- TRAITEMENT PAR RITUXIMAB

❖ Type de patients ayant reçu le Rituximab

		Effectifs	Pourcentage
Valide	Naïf	17	39.53
	Non-naïf	26	60.47
Total		43	100,0



Dans notre série, 39.53% avaient reçu le RTX en première intention (groupe naïf) et 60.47 % soit 26 patients avaient bénéficié du RTX en nième intention soit après échec des autres traitements ou en cas de rechute (groupe non naïf).

Le groupe non naïf étant plus important car

1/ L'administration du RTX en première intention du traitement de pemphigus modéré à sévère a débuté en 2020 dans notre hôpital (pour rappel autorisation par la FDA 2018 et l'EMA 2019)

2/ Nous avons inclus dans cette série que les patients ayant reçu au moins 2 cures

❖ Traitements reçus par nos patients avant le rituximab

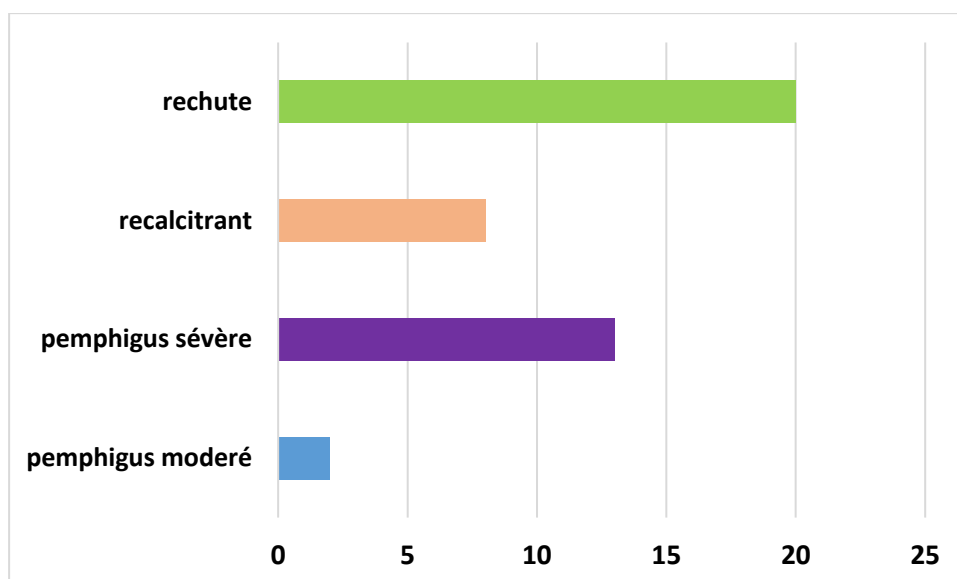
	Effectifs	Pourcentage
Corticothérapie orale seule	16	37.3
Corticothérapie orale et IS	27	62.7
Total	43	100,0

IS : immunosuppresseurs

Dans le groupe non naïf, 37.3% étaient sous corticothérapie seule et 62.7% étaient sous corticothérapie et IS (azathioprine, mycophénolate mofétil ...)

❖ Indications du Rituximab

	Effectifs	Pourcentage
Pemphigus modéré	2	4.7
Pemphigus sévère	13	30.2
Récalcitrant	8	18,6
Rechute	20	46.5
Total	43	100,0



Les patients ayant bénéficié de cures de RTX, 46.5% étaient en rechute , 18.6 % avaient un pemphigus récalcitrant , 30,2% avaient un pemphigus sévère et 4.7% avaient une forme modérée

4- EVOLUTION SOUS RITUXIMAB

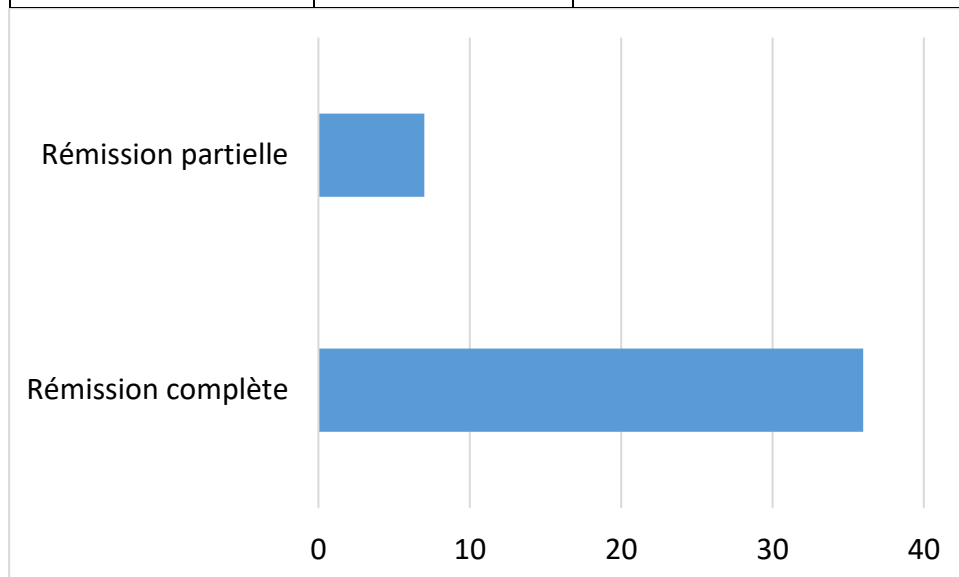
❖ Phase de consolidation

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Durée de la phase de consolidation en semaine	43	2	16	5,90	3,639

La durée moyenne de la phase de consolidation après la première cure est de 5.9 semaines (avec des extrêmes 2 - 16 semaines), ce qui correspond à la date de la 1ère dégression de la corticothérapie orale et donc du début de contrôle de la maladie

❖ Evaluation à M3 post RTX

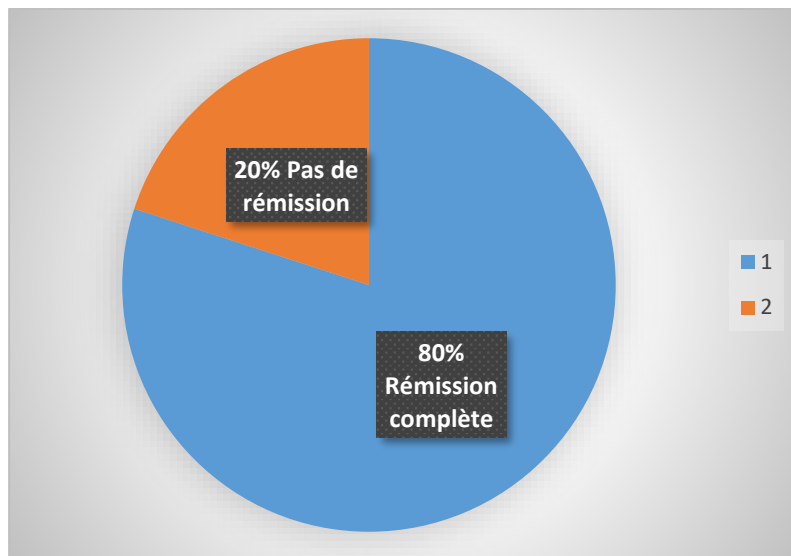
Évolution après 1ère cure	Nbr de cas	Pourcentage
Rémission complète	36	83,7
Rémission partielle	7	16,3
Total	43	100,0



Lors de la CAM soit environ 3 mois après la 1ère cure (période qui correspond à une déplétion quasi complète de LB) ;

83,7% des patients étaient en rémission complète et 16,3% étaient en rémission partielle, 0 cas d'aggravation post rituximab

❖ Evaluation à M6 post RTX



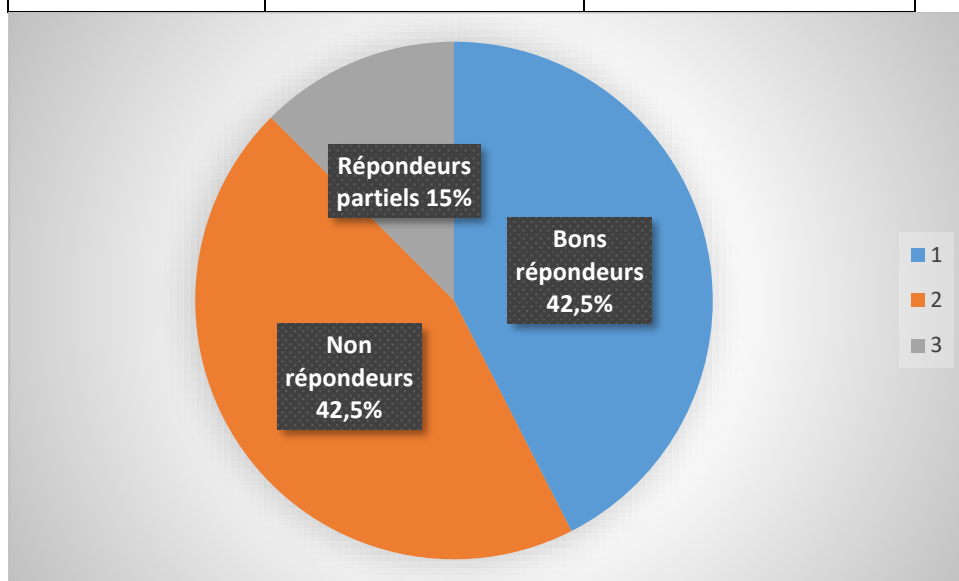
		Effectifs	Pourcentage
Rémission complète	Oui	32	80,0
	Non	7	20,0
	Total	39	100,0

	Effectifs	Pourcentage
RC sous < 20mg de CTC	15	34,9
DCD	1	2,3
Perdus de vue	3	7,0
RC \geq 20mg	17	39,5
RP	7	16,3
Total	43	100,0

Indépendamment de la dose de corticothérapie à M6 (<ou \geq 20mg) ,80% de notre échantillon étaient en rémission complète , 20 % en rémission partielle , un décès et 3 perdus de vue

❖ Réponse thérapeutique à M6 (post Rituximab)

Réponse thérapeutique	Effectifs	Pourcentage
Bonne	17	42.5%
Mauvaise	17	42.5%
Partielle	5	15%
Totale	39	100%



	Femmes	Hommes	Total
Bon répondeurs	11	6	17
Non répondeurs	13	4	17
Répondeurs partiels	3	2	5

	Moyenne d'âge	Écartype
Bon répondeurs	46,8	15,3
Mauvais répondeurs	51,0	9,2
Répondeurs partiels	40,0	10,0

	PDAI sévère	Atteinte du scalp	Atteinte des muqueuses
Les non répondeurs	16cas	13cas	9cas

Au M6 :

M6 est considéré comme un moment critique afin de différencier les répondeurs des non répondeurs. Durant cette période, une repopulation lymphocytaire commence graduellement à se constituer. Dans notre étude nous avons suivi le protocole de (joly,P et al 2020) Updated S2K EADV guidelines .

42.5% Bons répondeurs (RC avec une dose de prednisone < 20mg)

15% Répondeurs partiels (inclus les cas en RC avec une dose de prednisone \geq à 20mg)

42,5% Non répondeurs (inclus ; maladie active à M6 , patient sous dose pleine de prednisone à M6 , rechutes à M6 , les répondeurs partiels mais persistance de lésions avec une dose de prednisone \geq à 20mg)

1 patient décédé, 3 patients perdus de vue

Sur les 17 patients non répondeurs ;9 cas avaient une atteinte des muqueuses, 13 cas avaient une atteinte du scalp et 16 de cas avaient un PDAI sévère

❖ Le temps de rémission

Temps de Rémission (mois)

Moyenne	5,05
Ecart-type	2,054
Minimum	2
Maximum	9

Dans notre série, le temps de rémission a été évalué à partir de la première cure et quel que soit la dose de la corticothérapie, nos patients avaient acquis une rémission complète sur une période en moyenne de 5.05 mois avec des extrêmes de 2 mois à 9 mois.

❖ Dose de corticothérapie à J1 et à M6

	Dose de ctc à j1	Dose de ctc à M6
N	43	39
Moyenne en mg	79,64	23,85
Ecart-type	42,690	15,495
Minimum	10	5
Maximum	180	60

Ctc* : corticothérapie

La dose moyenne de prednisone chez tous nos patients était de 80mg à j1
(avec des extrêmes 10mg-180 mg)

La dose moyenne de prednisone chez tous nos patients était de 24mg à M6
(avec des extrêmes 5mg-60mg)

❖ **Taux d'anticorps anti substance intercellulaire à l'IFI
(1^{ère} cure- M6)**

	IFI >20ui/ml	IFI <20	IFI =20
1^{ère} cure	39	4	0
M6	16	9	4

Dans tout notre échantillon, 39 patients avaient une IFI positive à la première cure et 16 à M6
Cela s'explique par la sévérité du pemphigus (PDAI initial) et justifie notre administration
systématique d'une dose de 500mg à M6 quel que soit le statut clinique et sérologique du
patient (selon les recommandations de de Joly et al)

Dans le groupe naïf

IFI (1 ère cure) : 8 patients avaient une IFI à 1280 et à M6 ; 5 de ces patients ont négativé
leur IFI , et 3 avaient respectivement une IFI , 40, 320, 160 .

Dans le groupe non naïf

IFI (1 ère cure) :7 patients avaient une IFI à 1280 et à M6 3 de ces patients ont négativé
leur IFI , 3 ont gardé une IFI à 20

Le RTX en première intention permet de baisser rapidement le taux l'IFI

❖ **Durant la période de suivi :**

❖ **Le temps de rechute**

Temps de rechute (mois)

Moyenne	16,27
Ecart-type	11,297
Minimum	6
Maximum	21

La rechute a été évaluée pendant le suivi, la durée moyenne de suivi dans notre étude est de 17.5 mois avec des extrêmes (6 mois et 38 mois)

Le temps moyen de rechute est de 16.27 mois avec des extrêmes (6 mois – 21 mois)

❖ Taux de rechute

Nombre de patients en rechute	Pourcentage de cas en rechute	Taux de CD4 initial <400 cell / μL	Taux de CD19 \geq5 cell / μL à M6
10	23.26%	60% des cas en rechute	30% des cas en rechute

Dans notre série 23.26% de cas de rechute, dont 60% des avaient un taux de CD4 initial inférieur à 400ui et 30% avaient un taux de CD19 à M6 supérieur à 5%

❖ Temps et nombre de de rechute / phénotype clinique

Phénotype clinique	Nombre de patients en rechute	Tps de rechute (moy en mois)
p foliacé	1	17,0
p herpétiforme	0	12,0
p séborrhéique	3	23,7
p végétant	1	14,0
p vulgaire	5	14,2

La plus longue période de rechute concerne le groupe de pemphigus superficiel :

17 mois en moyenne pour 1 cas de pemphigus foliacé et 23.7mois en moyenne pour 3 cas de pemphigus séborrhéique

5- TRAITEMENT DE MAINTENANCE

❖ Nombre total de cure de Rituximab après M6

	Nbr de cure	Nbr de cas (patients)	Pourcentage
Valide	1	14	63.6%
	2	7	31.8%
	3	1	4.6%
total		22	100,0

Hormis la cure M6 : 22 patients ont reçu plus de cures de maintenance de 500mg

- + 1 cure : 14 patients : 11 patients à M12 , 3 à M18
- +2 cures : 7 patients : 4 patients ; M12-M18 , 3 patients à M18-M24
- +3 cures : 1 patient : M12-M18-M24

NB : 1 patient n'a pas reçu sa cure à M6 à cause de la découverte d'une tuberculose pulmonaire (arrêt) 1 patient décédé, 3 perdus de vue

Tous nos patients ont reçu une dose de 500mg

❖ Les cures de maintenance en fonction du diagnostic

	diag1					Total
	p foliacé	p herpetiforme	p sebo	p végétant	p vulgaire	
Cure de M6	3	1	6	1	5	16
maintennace M6+	3	2	5	1	11	22
Total	6	3	10	2	16	38

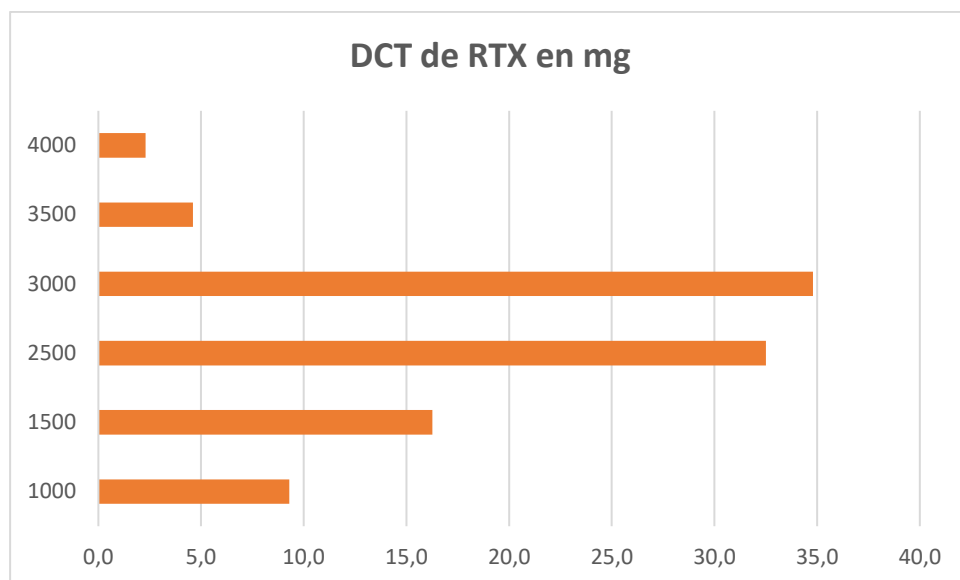
22 patients ont reçu, des cures de maintenance hors M6 dont

11 avaient un PV , 5 un pemphigus foliacé , 2 un pemphigus herpétiforme , 3 un pemphigus foliacé et 1 un pemphigus végétant

Echantillon 38 : car à M6 ; 3 perdus de vue, 1 décès, 1 arrêt de RTX car tuberculose pulmonaire

6- DCT DE RITXIMAB : EFFETS SECONDAIRES ET RECHUTE

❖ Répartition du nombre de cas selon la dose cumulée totale (DCT) de Rituximab



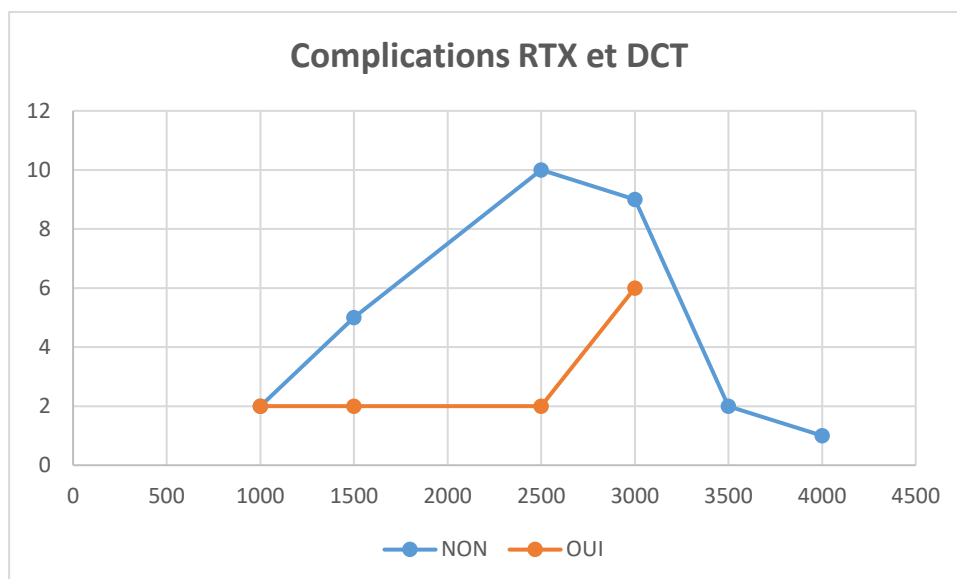
34.8 % de nos patients ont atteint une dose cumulée totale de 3g , 32.5 % de 2.5g et 16.3 % une dose de 1.5 g seuls 2.3 % ont reçus 4g et 9.6 % 1g

❖ Effets secondaires et moment de survenue

Complications	Nbr de cas	Moment de survenue
Urticaire profonde	2	M6 –M6
PID	2	M2-M4
Sd grippal	1	J15
Pneumopathie bactérienne	1	J15
Pneumocystose	1	M4
Pic fébrile	1	J1
Péricardite	1	J15
Diarrhées	1	J15
Hypotension	2	J1- M6
Douleur abdominale	2	J1- J1
Réactivation VHB (cytolyse hépatique)	1	M6

*PID pneumopathie interstitielle diffuse

❖ Effets secondaires selon la DCT de Rituximab



Les cas de complications ont surtout été retrouvés à des DCT de 3g (6 cas)

Par ailleurs tous les patients ayant présenté des complications avaient une dose de corticothérapie initiale en moyenne de 76 mg et à M6 22mg

Dans notre étude : nous avons retrouvé des réactions liées à la perfusion (urticaire, syndrome grippal, pic fébrile, hypotension, douleurs abdominales, des diarrhées) qui ont été jugulées par la prémédication répétée, la surveillance étroite et non pas entraînées un arrêt du RTX

Le risque infectieux était surtout remarqué, à J15 et à M4 ; 1 cas de pneumopathie bactérienne et 1 cas de pneumocystose, 1 cas de péricardite à J15 , une réactivation virale d'une hépatite B à M6.

Au 2^{ème} et 4^{ème} mois ; 2 cas de PID induite (tableau de dyspnée, fièvre et hypoxémie) d'installation sub aigu.

❖ Corrélation DCT et temps de rechute (en mois)

DCT de RTX (mg)	Temps de rechute (moy en mois)
≤ 2500	9,0
> 2500	15,13

La durée moyenne de rechute est plus prolongée à des dose supérieures à 2500 mg , d'où la nécessité de traitements de maintenance .

Dans notre étude, nous avons objectivé qu'une dose supérieure à 2500mg permettait de prolonger la période de rémission par déplétion prolongée en LB , aussi, il a été rapporté que le protocole lymphome (versus protocole polyarthrite rhumatoïde) était plus corrélé aux cas de rémission complètes sans traitement. (Kneiber ,D et al., 2019)

❖ **INFECTION COVID ET PEMPHIGUS SOUS RITUXIMAB**

	oui	non
Infection covid 19	7	36

Dans notre série, 7 patients avaient présenté une infection à la covid -19 dont 1 décès

2^{ème} partie : ETUDE ANALYTIQUE

I. COMPARATIVE des deux groupes NAIF /NON NAIF-

❖ Evolution après 1^{ère} cure (M3) selon les groupes naïf/non naïfs

		Evolution 1 ^{ère} cure		Total
		RC	RP	
RTX	NAIF	16	1	17
	NN	20	6	26
	NAIF			
Total		36	7	43

Dans le groupe naïf ; après la 1^{ère} cure 16 cas en RC et 1 patient en RP

Dans le groupe non naïf après la 1^{ère} cure : 20 cas en RC et 6 en RP

Nous notons plus de cas de RC dans le groupe non naïf, vu que l'échantillon est plus important, cependant sur 17 patients du groupe naïf 16 ont acquis une RC à M3 tandis qu'un seul cas était en RP, alors que 6 cas étaient en RP dans le groupe non naïf

❖ Evolution à M6 selon les groupes naïfs / non naïfs

		Évolution à M6		Total
		RC	AUTRE	
RTX	NAIF	13	2	15
	NN	20	4	24
	NAIF			
Total		33	6	39

Dans le groupe naïf (15 patients) 1 décès et 1 perdu de vue

- ✓ 13 patients étaient en rémission complète

Dans le groupe non naïf (24 patients) ; 2 perdus de vue

- ✓ 20 patients étaient en RC

Selon l'étude analytique pas de différence statistique entre les deux groupes concernant l'évolution après la première cure à M3 et à M6 ($p > 0.05$)

❖ **Le nombre de cas en rechute selon les groupes naïf et non naïf**

		Rechutes		Total
		NON	OUI	
RTX	NAIF	14	3	17
	NN	18	8	26
	NAIF			
Total		31	11	43

Dans le groupe naïf : 3 cas de rechute (sur 17 patients)

Dans le groupe non naïf 8 cas de rechute (sur 26 patients)

❖ **Temps de rechute et durée de la phase de consolidation**

Statistiques de groupe

Rituximab		N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne
tpS rechute mois	NAIF	3	8,67	2,517	1,453
	NN	8	19,22	11,322	3,774
	NAIF				
Durée de la phase de consolidation semaine	NAIF	17	6,71	4,135	1,003
	NN	26	5,44	3,190	,638
	NAIF				

-Le groupe naïf : le temps moyen de rechute est de 8.6 mois versus 19.22 mois dans le groupe non naïf (RTX nième) , sauf que les cas de rechute du groupe naïf étaient au nombre de 3

-Durée de la phase de consolidation : groupes naïf, durée moyenne 6 .7 semaines, groupe non naïf 5.4 semaine

Sur le plan analytique, les échantillons étaient petits, ; on a fait 2 tests ; un test de khi deux compléter par un test de Fisher .Il n'existe pas de différence significative dans notre série concernant la durée de la phase de consolidation et le temps de rechute entre les deux groupes ($p > 0.05$)

❖ **Le temps de rémission complète selon les groupes**

RTX		N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne
Temps de rémission complète évaluer à M6	NAIF	13	4,57	1,828	,488
	NN	19	5,40	2,102	,420
	NAIF				

Sur les 32 patients en RC à M6 , 13 naïfs et 19 non naïfs

La durée moyenne de rémission était de 4.5 mois dans le groupe naïf et 5.4 mois dans le groupe non naïf sans différence statistique entre les deux groupes

Comparaison de la dose moyenne de corticothérapie entre groupe naïf et non naïf (1^{ère} cure – M6)

	Dose moy de cortico 1ere cure (en mg)	Dose moy cortico à M6 (en mg)
NAIF	106,5	35,7
Non NAIF	63,7	16,2

Dans le groupe non naïf la dose de corticothérapie moyenne à M6 était de 16mg tandis que la dose à M6 du groupe naïf était à 35.7 mg

Dans notre série en comparant les deux groupe naïf et non naïf nous n'avons pas retrouvé de différence statistique concernant (la rémission, la rechute et la durée de la phase de consolidation) , cependant la dose de corticoïdes à M6 était plus élevée dans le groupe naïf .

Délai de consultation versus rémission complète à M6

Evolution à M6		N	Moyenne	Ecart-type	Erreur standard moyenne
Délai consultation	Rémission complète	32	13,03	13,155	2,326
mois	AUTRE	11	17,36	17,299	5,216

Les patients en RC avaient un délai de consultation plus court (soit une moyenne de 13 mois) mais nous n'avons pas retrouvé une corrélation statistique entre le délai et la RC .

ICONOGRAPHIE



1^{ère} cure rituximab : Pemphigus séborrhéique

M18 cure de rituximab

1^{ère} cure rituximab : Pemphigus foliacé



M3 cure de rituximab





1^{ère} cure rituximab : Pemphigus foliacé



M3 cure de rituximab



1^{ère} cure rituximab : Pemphigus séborrhéique



M3 cure de rituximab



1^{ère} cure rituximab : Pemphigus foliacé



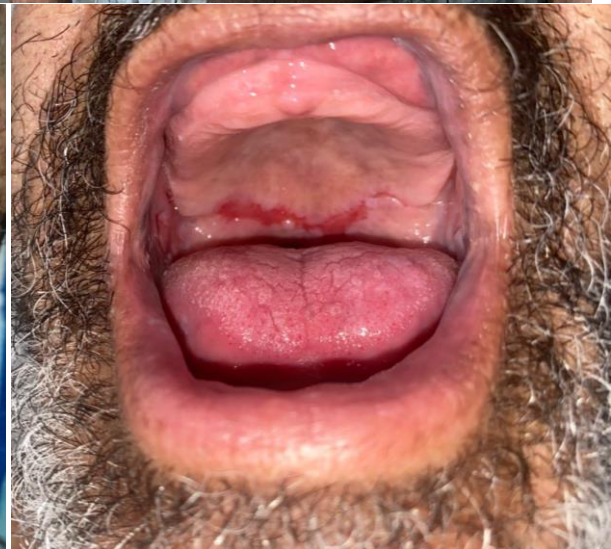
M6 cure de rituximab



1^{ère} cure rituximab : Pemphigus vulgaire



M 3cure de rituximab



1^{ère} cure rituximab : Pemphigus vulgaire

M3 cure de rituximab



1^{ère} cure rituximab : Pemphigus vulgaire



M18 cure de rituximab



1^{ère} cure rituximab : Pemphigus vulgaire



J15 de rituximab



M6



M24

1^{ère} cure rituximab : Pemphigus herpétiforme



M12 cure de rituximab





1^{ère} cure rituximab : Pemphigus herpétiforme



M12 cure de rituximab



1^{ère} cure pemphigus végétant



M6

M12



DISCUSSION

A. Le pemphigus : Physiopathologie et implications thérapeutiques

1. Physiopathologie du pemphigus

La physiopathologie n'est pas totalement élucidée, mais de nombreuses avancées scientifiques ont été réalisées afin de mieux comprendre les différents éléments impliqués dans la pathogénèse du pemphigus :

- 1- Susceptibilité et prédisposition génétique
 - 2- Facteurs environnementaux
 - 3- Facteurs immunologiques : Antigènes cibles d'auto anticorps
 - 4- Acteurs cellulaires (lymphocyte B et T) et cytokines inflammatoires
- **Susceptibilité et prédisposition génétique**

Comme dans la plupart des maladies auto-immunes spécifiques et non spécifiques d'organes, de nombreux arguments plaident en faveur d'un fondement génétique du pemphigus. Il ne s'agit pas d'un modèle héréditaire mendélien mais d'un modèle «polygénique» avec des effets additifs ou synergiques de plusieurs gènes différents (épistasie) (14). Des cas de pemphigus familiaux ont été décrits (15). 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 en particulier de classe II (16). Différents allèles de susceptibilité au pemphigus vulgaire ont été identifiés :DRB1*0402 chez les juifs ashkénazes, DR14 (DRBA*1401 et *1404) chez les Européens, les Américains et les Indiens.

- **Les facteurs environnementaux**

Les facteurs génétiques à eux-seuls ne suffisent pas à expliquer la survenue du pemphigus. Des facteurs environnementaux semblent également intervenir. Certains médicaments contenant des groupements thiols (pénicillamine ou captopril) peuvent jouer un rôle important dans l'apparition de lésions de type pemphigus-like. Le pemphigus induit par un médicament diffère cliniquement,

histologiquement ainsi que dans sa pathogénèse du PV (17). D'autres facteurs environnementaux sont encore à l'étude tels que les virus (Herpes virus), les facteurs alimentaires et les stress physiologiques ou psychologiques (18). La forme endémique du pemphigus foliacé (PF) a été démontrée comme étant associée à une cross-réactivité entre l'auto-Antigène(auto-Ag) reconnu par les autoanticorps du patient et une protéine contenue dans la salive du phlébotome (mouche des sables), insecte répandu dans certaines régions du Brésil.

L'exposition fréquente à la morsure de ces insectes entraînent l'apparition d'autoanticorps dirigés contre la protéine contenue dans la salive des insectes qui vont cross-réagir avec l'auto-Ag. De plus, ce phénomène est augmenté par la prédisposition génétique de certains individus vivants dans ces zones endémiques de PF. On appelle ce phénomène l'extension épitopique (19)

- **Antigènes cibles du pemphigus :**

Différents types d'antigènes cibles ont été décrits :

Antigènes classiques tels : Les desmoglénines 1 et 3 , les antigènes non classiques : les desmoglénines 1-4 , desmocollines, acétylcholine...

Le tableau (20) suivant résume les différents types antigènes non classiques impliqués dans le phénomène d'acantholyse :

Tableau 1 : Antigènes non classiques cibles des auto-anticorps du pemphigus (d'après Amber et al., 2018; Grando, 2011; Sinha and Sajda, 2018).

	Antigènes non classiques	Symboles	Références
Molécules d'adhésions	Desmocollines 1, 2 et 3	Dsc1/Dsc2/Dsc3	Ishii et al., 2015 ; Mao et al., 2010
	Desmogléines 2 et 4	Dsg2/Dsg4	Kljuic et al., 2003
	Desmoplakines I et II	DPI /DPII	Kim et al., 2001
	E-cadhérine	ECAD	Evangelista et al., 2008
	Plakoglobine	Pg	Korman et al., 1989
	Plakopliline 3	Pkp3	Lambert et al., 2010
	Collagène XVII (BPAG2)	COL17A1	} Kalantari-Dehaghi et al., 2011, 2013
	Molécule d'adhésion intercellulaire 1	ICAM1	
	Molécule d'adhésion cellulaire endothéliale plaquettaire	PECAM1	
Récepteurs de l'acétylcholine	Récepteur cholinergique muscarinique : M1, M2, M3, M4 et M5	mAChR	Vu et al., 1998
	Récepteur cholinergique nicotinique : $\alpha 3, \alpha 5, \alpha 7, \alpha 9, \alpha 10, \beta 2, \beta 6$	nAChR	Nguyen et al., 2000a
Annexine	Pemphaxine (annexine A9)	ANXA9	Nguyen et al., 2000b
Protéines mitochondriales	Peptidases mitochondriales	PMPCB / PMPCA MIPEP	} Kalantari-Dehaghi et al., 2011, 2013
	Protéine de découplage mitochondriale	UCP2	
	Cytochrome B5 type B	CYB5B	
	Protéines transporteuses de soluté (SLC : <i>solute-carrier</i>) mitochondriales	SLC25A5/ SLC25A17	
	Carnitine O-palmitoyltransférase I Transporteur de la membrane interne mitochondriale 22/23	CPT1A / CPT1B TIMM22 / TIMM23	
Antigènes neuronaux	Protéine de myéline périphérique 22	PMP22	} Kalantari-Dehaghi et al., 2011, 2013
	Nicotinamide nucléotide adénylyltransférase 2	NMNAT2	
Antigènes thyroïdiens	Thyroïde peroxydase	TPO	Marchenko et al., 2010
Antigènes Immunologiques /hématologiques	Antigène de surface des lymphocytes T CD2 (Récepteur d'érythrocytes de mouton)	CD2	} Kalantari-Dehaghi et al., 2011, 2013
	Antigène de différenciation myéloïde CD33 (Lectine-3)	CD33	
	Antigène de différenciation leucocytaire CD36 (Récepteur de la thrombospondine)	CD36	
	Antigène de surface leucocytaire CD37 (Famille des tétraspanines)	CD37	
	Antigène CD40 membre de la superfamille des récepteurs du TNF 5 (<i>Tumor necrosis factor receptor 5</i> : TNFRSF5)	CD40	
	Molécules d'activation des leucocytes CD84 (SLAM)	CD84	
	Hémoglobines sous-unité E1	HBE1	
	Facteur de régulation de l'Interféron (<i>Interferon regulatory factor 8</i>)	IRF8	
	Protéine accessoire du récepteur à l'Interleukine-1 (IL-1 R9)	IL-1 RAPL2	
	Récepteur au Fragment Fc des IgE	FcεR1	Fiebiger et al., 1998

Tableau 1 : Antigènes non classiques cibles des auto-anticorps du pemphigus (d'après Amber et al., 2018; Grando, 2011; Sinha and Sajda, 2018).

- **Anticorps cibles :**

Les antigènes sus citées sont les principales cibles des anticorps du pemphigus. Dans l'étude Amagai en 1999, différents profils d'auto-Ac anti-Dsg sériques ont été détectés, ils sont non seulement corrélés au phénotypes et à la sévérité clinique, mais aussi auraient un impact sur l'évolution de la maladie (risque de rechutes ou non) (21). En effet, plusieurs études ont montré une corrélation du taux d'anticorps anti-desmogléine et l'activité clinique du pemphigus, plus importante en ce qui concerne les anticorps anti-desmogléine 1(22), (23), (24). De la même manière, après rémission clinique, le risque de rechute est plus élevé chez les malades ayant un titre élevé persistant d'anticorps anti-desmogléine (25), (9) . De plus, la théorie de compensation des desmogléines permet de mieux comprendre la présentation clinique de la maladie :

Dans le pemphigus vulgaire la présence d'autoanticorps anti-Dsg (au niveau cutané) 1 et 3 (au niveau cutané muqueux) explique l'atteinte sévère du PV , faite de bulles et d' érosions post bulleuse étendues en larges placards avec une atteinte de la muqueuse buccale, génitale, oculaire avec parfois même une atteinte de tout le tractus digestif.

Dans les pemphigus superficiels (foliacé ou séborrhéique) : l'atteinte est généralement confinée à la peau, avec un profil anti-Dsg 1 uniquement, l'absence d'atteinte muqueuse peut être expliqué par la compensation de la perte des Dsg 1 en Dsg3.

Les Ig sont subdivisés par la structure de leurs chaînes lourdes en cinq isotypes : l'IgG, l'IgM, l'IgA, l'IgD et l'IgE. Les IgA peuvent être en divisées deux sous classes (IgA1 et IgA2) et les IgG en quatre sous-classes (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4).

L'analyse des sérums de patients pemphigus pendant la phase aiguë de la maladie a montré que les Ac anti-Dsg1 et 3 sont principalement des IgG de la

sous classe IgG4 et IgG1 (96% et 76%, respectivement) et parfois des sous classes IgG2 et des IgG3 (26) (27). Cette sous-classe d'IgG possède des caractéristiques structurales et fonctionnelles suggérant des effets anti-inflammatoires et l'induction de tolérance (28). Les IgG4 vont donc induire la pathogénicité via d'autres mécanismes que les fonctions effectrices. Il a été démontré que les auto Ac anti-Dsg3 inhibaient la trans-interaction entre les Dsg3 notamment en induisant le regroupement de Dsg3 à la surface des cellules menant à une endocytose de la protéine (29) (30).

La corrélation entre le type d'IgG et l'évolution de la maladie reste un sujet de controverse : Certains groupes ont relevé une prédominance d'IgG1 en phase de rémission, et que le taux élevé d'IgG 4 témoignerait d'une forme aiguë (20) (31) que d'autres équipes n'ont pas confirmé le changement d'isotype de l'IgG4 à l'IgG1, ou d'un changement majeur dans la composition globale du profil des sous-classes d'IgG des auto-Anticorps en relation avec l'activité de la maladie.

L'interaction anticorps –antigènes interfèrent avec l'assemblage des desmosomes naissants et entraînant la dissociation des desmosomes existants via des cascades de signalisation intracellulaire conduisant à la phosphorylation ou au clivage des composants desmosomaux. En dehors, de l'inhibition directe de la fonction adhésive des Dsg1 /Dsg3, d'autres mécanismes sont responsables des phénomènes d'apoptose kératinocytaire et donc de l'acantholyse tel :

- L'activation de P38-MAPK (P38) et du récepteur au facteur de croissance épidermique (EGFR) favorise l'internalisation des desmoglénines et l'inhibition de la protéine Rho A et provoque la rétraction de la kératine. La sécrétion d'activateurs enzymatiques protéiques par les kératinocytes (urokinase, complexe plasminogène-plasmine...) altère la fonction adhésive des jonctions interkératinocytaires.
- La sécrétion d'activateurs enzymatiques protéiques par les kératinocytes : tel la protéine kinase C (PKC) qui déstabilise la liaison des filaments

intermédiaires aux desmoplakines (Dp) de la plaque desmosomale. De plus, L'activation de la voie de signalisation de la tyrosine kinase Scr (Scr) induit la phosphorylation de la plakophiline (Pkp) qui conduit à sa translocation vers le cytosol après son détachement de la Desmogléine (32) (33).

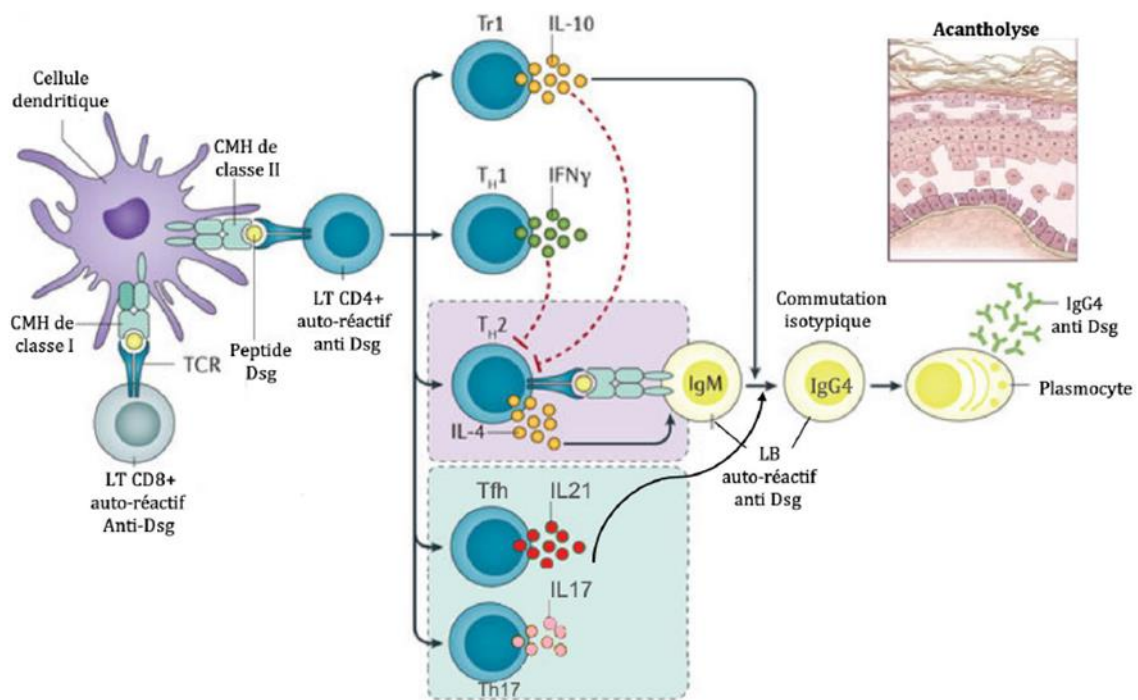


Figure 1 -Mécanismes cellulaires auto-immuns impliqués dans la physiopathologie du pemphigus (20).

- **Acteurs cellulaires (lymphocyte B et T) et cytokines inflammatoires :**

La réaction auto-immune dans les pemphigus est déterminée par les interactions entre les lymphocytes T et B.

3 types de population cellulaire prédominant dans le pemphigus :

-Les cellules présentatrices d'antigènes : dont le principale rôle est la présentation d'auto-antigènes (peptides antigéniques dérivés des Dsg 1 ou 3) au lymphocytes T via des signaux de costimulation .

-Les lymphocytes T:

Les lymphocytes T mémoires sont stimulés par des cellules présentatrices d'antigènes qui présentent des peptides des desmogléines spécifiques via leurs molécules HLA de classe II restreintes DRB1*0402 ou *1401 (34) (35). Les lymphocytes T CD4 spécifiques des antigènes des desmogléines sécrètent des cytokines de profil Th2 (IL-4, IL-6 et IL-10) , ces cytokines sont essentielles pour la prolifération des LB, leurs différenciations en plasmocytes ainsi que dans les processus d'hypermutation et de commutation isotypique des immunoglobulines afin de produire des auto-Ac de haute affinité. (36), (23), (24).

En effet , une prédominance de LTh2 est associée à la présence d'IgG4 (37) tandis que une prédominance de LTh1 est associée à la présence d'IgG1.

D'autres populations de LT ont également été observées dans le pemphigus, des études ont montré que la proportion de LT régulateurs(LTreg) circulants chez les patients atteints de pemphigus était réduite comparée aux donneurs sains , tandis que les LTh17 et les LT folliculaires helper (LTfh) sont augmentés chez les patients pemphigus (38) (39).

Exceptionnellement un autre sous type de LT : les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques spécifiques des Dsg a été peu étudié dans la physio pathogénie du pemphigus. Certaines auteurs avaient validé leur implication via des expériences de transfert passif (40) et d'autres ont objectivé leur production dans les pemphigus paranéoplasiques (PPN) (d'après (38)).

- Les lymphocytes B

Le pemphigus étant une maladie médiée par les Ac, le rôle des LB dans cette maladie est donc important. Des LB spécifiques de la desmogléine sont détectables à la fois dans les lésions de la peau et dans la circulation sanguine (20) (41). Les LB spécifiques de la desmogléine détectés dans le sang des

patients possédaient un phénotype mémoire avec une expression plus importante de CD27 et d'IgG membranaires que la population totale de LB (20).

2. Les implications thérapeutiques

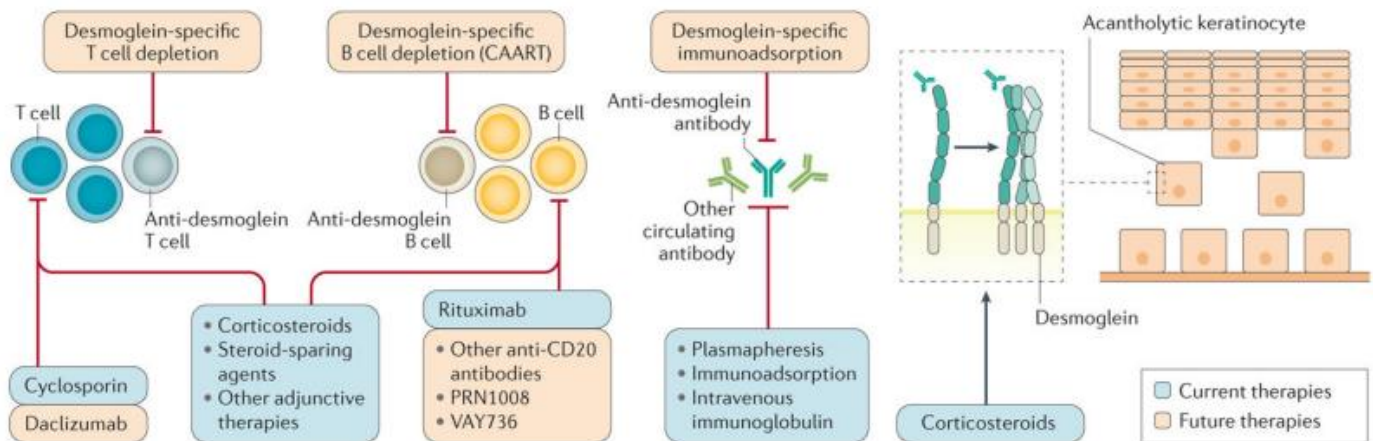


Figure 2 : Les thérapies émergentes du pemphigus (18)

Les différents traitements

❖ Les corticostéroïdes systémiques

Les glucocorticoïdes sont un traitement historique des maladies auto immunes et inflammatoires grâce à leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs (42). Concernant le pemphigus, cette molécule a révolutionné le pronostic en baissant la mortalité globale de 75% à 30% (43). Actuellement, la mortalité est surtout liée aux effets secondaires du traitement (l'utilisation prolongée et la forte dose) et est estimée entre 5 et 10% (44). La dose de prednisone dépend de la sévérité du pemphigus, il est recommandé d'utiliser une dose qui varie entre 0,5 mg/kg/j à 1,5 mg/kg/j avec une décroissance progressive sur 3 à 6 mois (8). En cas de non-contrôle rapide de la maladie, des bolus de corticoïdes pourraient

être proposés de l'hémisuccinate de méthylprednisolone 500mg à 1g par jour pendant 5 jours ou dexaméthasone 100 mg par jour pendant 3 jours).

Dans le pemphigus, la corticothérapie générale est très efficace au stade aigu de la maladie en permettant un contrôle rapide de l'acantholyse dans la peau et les muqueuses et cela malgré un taux élevé d'auto anticorps circulants. La rapidité d'action thérapeutique est liée à une transcription accrue des desmoglénines et d'autres molécules d'adhésion inter kératinocytaire, ce qui compenserait l'action des auto-anticorps dans la fonction adhésive du desmosome. De plus, l'action immunosuppressive des corticoïdes conduit à une diminution du titre des auto-anticorps anti desmoglénine permettant l'obtention d'une rémission (25), (45).

Malgré l'efficacité indétrônable des corticoïdes, leur utilisation en monothérapie entraîne un taux de rechute de 50% , des effets secondaires dans 65% des cas et uniquement 50% des malades aboutissent à un sevrage thérapeutique après 3ans (1), (7). De ce fait, plusieurs molécules immunosuppressives ont été employées comme une épargne cortisonique qui afin de réduire l'apparition d'effets indésirables liés à l'utilisation de corticostéroïdes . Dans la littérature, l'azathioprine et le mycophénolate mofétil ont été les plus utilisés en associations aux glucocorticoïdes dans le traitement du pemphigus (46), (47).

❖ Les immunosuppresseurs

En dehors du Rituximab les agents d'épargne fréquemment utilisés dans le traitement du pemphigus sont :

- **L'azathioprine**, la dose recommandée est de 1 à 3 mg/kg/jour, elle agit en bloquant l'amplification de la réponse immunitaire et en inhibant la biosynthèse des nucléotides.

- **Le mycophénolate mofétil** à la dose de 2 g/jour ou l'acide mycophénolique à la dose de 1,440 mg/jour. Il réduit la production lymphocytaire (T et B) en

inhibant la biosynthèse des purines ce qui va aboutir à une diminution de la production d'anticorps.

-Le cyclophosphamide à des doses de 75 à 150 mg par voie orale ou de 500 à 1000 mg par voie intraveineuse. Cette molécule est rarement utilisée en raison de ces innombrables effets indésirables notamment le risque à long terme d'infertilité et de tumeurs malignes. Ainsi, le cyclophosphamide pourrait être indiqué dans le cadre de non disponibilité du rituximab face à une maladie réfractaire.

-La dapsone est un dérivé sulfoné, indiqué dans le pemphigus superficiel peu étendus à des doses de 50 à 100mg par voie orale. Elle est contre indiquée en cas de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et son usage implique une surveillance régulière de la méthémoglobine (8).

Concernant les autres molécules tel le méthotrexate, la cyclosporine leur utilisation est restreinte et est indiquée dans des situations individuelles (8).

Avant 2018, les recommandations du traitement du pemphigus reposaient sur la corticothérapie générale en première intention. En deuxième intention, ou en cas de contre-indication aux corticoïdes en première intention, les immunosuppresseurs tel l'azathioprine, le mycophenolate mofétil ou l'acide mycophénolique étaient recommandés à visée d'épargne cortisonique.

Néanmoins, les études sur lesquelles ces recommandations étaient basées sont de faible niveau de preuve (48), (49), (50).

En 2007 une équipe Iranienne a toutefois objectivé une prééminence de l'azathioprine par rapport aux corticoïdes seuls et aux autres immunosuppresseurs, quant à l'efficacité et l'action d'épargne cortisonique sans augmentation significative des effets indésirables (51).

L'association des immunosuppresseurs aux corticoïdes diminue de 30% le risque de rechute mais il n'y a pas d'efficacité supérieure par rapport aux corticoïdes sur le taux de rémission (52).

Par ailleurs, nous avons remarqué une divergence dans les résultats des études comparatives évaluant l'efficacité des immunosuppresseurs sur l'épargne cortisonique ou encore sur le taux de rémission (53).

❖ **Immunoglobulines intra veineuses (IgIV)**

Les IgIV sont principalement formées d'IgG intactes avec une distribution des sous-classes identiques à un sérum humain sain (54). La dose recommandée dans le pemphigus, est de 2g/kg par jour pendant 2 à 5 jours avec un rythme mensuel après s'être assuré de l'absence de déficit en IgA (55), (56). 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 (57).

❖ **La plasmaphérèse et l'immunoabsorption**

Elles assurent une élimination physique des Ig du plasma et donc des auto-Ac présents chez les patients atteints de pemphigus. La plasmaphérèse entraîne une déplétion non spécifique de toutes les protéines du plasma (Ac, albumine, hormones, etc.) alors que l'immunoabsorption permet une déplétion spécifiquement des Ig (58). Malheureusement, ces techniques augmentent le risque d'infection par élimination l'ensemble des Ig (59).

❖ **Les thérapies émergentes**

Desmogléine 3 CAAR -T- cells, une innovation dans le traitement du pemphigus, entraînent une déplétion ciblée des lymphocytes B exprimant des BCR anti-desmogléine 3.

Leur efficacité a été démontrée in vitro en utilisant des hybridomes de la desmogléine 3 tel que AK23, et in vivo dans un modèle murin de transfert passif de PV par l'inoculation d'hybridomes (60) (61). Un essai clinique de phase I du Dsg3-CAAR-T cell chez des malades atteints de PV est prévu pour étudier son potentiel thérapeutique et son innocuité.

L'anticorps monoclonal anti-FcRn un nouveau axe thérapeutique dans le but de diminuer le taux des auto-anticorps en empêchant la liaison FcRn/IgG, ce qui aboutirait à une diminution du titre d'IgG et des complexes immuns.

Les lymphocytes B constituent une cible à encore développer après le rituximab (cf. infra) dans le traitement des pemphigus.

Des anticorps anti CD20 de deuxième génération partiellement ou complètement humanisés sont en cours d'analyse. Parmi les anticorps monoclonaux anti-CD20 de deuxième génération, l'ofatumumab a été le premier à être approuvé. C'est un anticorps monoclonal anti-CD20 de type I qui cible la portion extracellulaire de CD20 près de la membrane de la cellule B, ce qui entraîne une cytotoxicité plus puissante selon le complément comparativement au rituximab (62).

L'ofatumumab a démontré son efficacité chez un malade atteint de pemphigus (63). L'étude en phase 3 « Genmab's (CPH:GEN) Arzerra in pemphigus vulgaris» a été arrêté par le laboratoire Novartis et l'intérêt de la molécule a été dirigé vers le traitement de la sclérose en plaque .

Le veltuzumab est un anticorps monoclonal CD20 de type I humanisé qui a des régions complémentaires similaires du rituximab, mais une avidité et un effet de liaison 2,7 fois plus grand sur la cytotoxicité dépendante du complément que le rituximab. Il peut également être administré par voie sous-cutanée, ce qui entraîne des effets secondaires plus faibles que le rituximab administré par voie intraveineuse. Un cas rapporté d'un patient traité avec succès par veltuzumab après une rémission seulement partielle sous rituximab (64).

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton permettent d'inhiber diverses activités cellulaires notamment la prolifération, la différenciation, la maturation et la survie des lymphocytes B. Ils ont été évalués dans les pemphigus foliacés canins et ont montré une bonne efficacité (65). Leur efficacité a été évaluée dans un essai de phase 2 (NCT02704429) et un essai de phase 3 est en cours (NCT03762265) (66).

Les facteurs d'activation des lymphocytes B tels que le BAFF (Belimumab), APRIL (Atacicept) ou le récepteur BAFF-R (VAY736), sont aussi des voies de recherche thérapeutiques dans le pemphigus. Ces thérapies pourraient avoir des effets plus marqués sur la déplétion des lymphocytes B et la survie des plasmoblastes que les anti-CD20 (61).

B. Epidémiologie

B. 1 Incidence

Au Maroc, une récente étude unicentrique réalisée au CHU de Rabat a rapporté que l'incidence brute annuelle moyenne de 0.32 cas /100,000 habitants a doublé de 0.72 en 2020 (67). Il n'existe pas de chiffres d'incidence annuelle à l'échelle nationale, des études multicentriques sont en cours, néanmoins les études marocaines publiées laissent présager une incidence élevée dans le pays (68). En France, l'incidence est de 1,85 cas/million d'habitants/an (69). Dans le monde, l'incidence du pemphigus varie de 0,5 à 34 cas/million d'habitants/an et les taux les plus importants ont été enregistrés au Brésil (70), (71), (72). Une série hospitalière sur 302 cas menée au CHU Ibn Sina à Rabat de 1990 à 2020 (67) a objectivé une prédominance du PV (125 cas) comme dans notre série suivi du pemphigus séborrhéique (99 cas), foliacé (40 cas) et végétant (27 cas). Ces résultats rejoignent les données de la littérature qui confirme une prédominance du phénotype vulgaire ; 70% de tous les cas de pemphigus et la rareté du végétant (73) (74) (75). La répartition géographique et ethnique du pemphigus vulgaire est inégale, les taux d'incidence annuels varient entre moins de 0,76

cas par million d'habitants en Finlande et 16,1 cas par million d'habitants en Israël .De plus, une incidence élevée de pemphigus a été observée dans certains groupes ethniques, notamment chez les Juifs ashkénazes et ceux d'origine méditerranéenne. Dans une étude récente basée sur la population, le pemphigus vulgaire était 3,6 fois plus fréquent chez les Juifs que chez les Arabes en Israël (73) (74) (75) .Ce taux d'incidence plus élevé est lié à plusieurs gènes HLA de classe II, HLA-DRB1*04 et HLA-A*10, que l'on trouve plus fréquemment chez les malades juifs ashkénazes atteints de pemphigus (76) (77).

Par ailleurs, le pemphigus foliacé sporadique présente 20-30% de tous les pemphigus et la forme endémique est surtout décrite dans les régions rurales et pauvres de certains pays de l'Amérique du sud et en Afrique du Nord. Ainsi au Brésil , le Folgo selvagem a une prévalence dans la réserve amérindienne Limao Verde dans l'état de Mato Grosso do Sul de 3-5% , en Colombie dans le nord du pays à El Bagre , la prévalence du PF est de 5% avec une prédominance masculine dans 95% des cas .En Tunisie là où l'incidence du pemphigus est estimé à 6-7 cas par million d'habitants/ an , le taux de PF endémique au sud du pays dépasse les 20 cas / million d'habitants avec une prédilection des patients d'âge jeune et de sexe féminin , à noter que le PF endémique a été décrit au Maroc , en Algérie et au Mali (73) (74) (75) .Une étude menée au CHU de Marrakech de janvier 1990 à janvier 2017 ayant colligé 282 patients ; (53 %) des cas étaient des pemphigus superficiels (séborrhéique : 81, foliacé : 69), (23,4 %) des pemphigus profonds (vulgaire : 52, végétant : 14), 5 cas de pemphigus herpétiforme, et un cas de pemphigus à IgA (78).

Le pemphigus peut survenir à tout âge mais touche surtout les sujets entre 45 et 65 ans l'âge moyen du PV varie entre 36.5 ans au Kuwait et 72.4 ans en Bulgarie (73).

En dehors des zones d'endémie où 30% des patients ont un âge inférieur à 20 ans ,le pemphigus touche rarement les enfants (79). En effet, une étude

allemande récente a montré qu'uniquement 0.6% des patients PV étaient des mineurs (80).

B. 2 . Sex-ratio

En dehors de deux études réalisées au Kuwait (Nanda et al., 2004) et en Arabie Saoudite (Tallab et al., 2001), Les données de la littérature s'accordent avec nos résultats objectivant une nette prédominance féminine du pemphigus avec des ratios allant de 1 :1.1 à 1 :1.7 selon les études (69), (74) (80). Le pemphigus sporadique étant une maladie auto immune (73). Par ailleurs (Morini et al., 1993) a rapporté une prédominance féminine du pemphigus endémique en Tunisie.

B. 3. Mortalité

Le taux de mortalité du pemphigus est très variable dans la littérature, allant de 5 % jusqu'à 25 % , une étude rétrospective (249 cas) réalisée dans 13 services du Groupe Bulle Français (69) .La mortalité a été évaluée dans 5 groupes de traitements : (1) prednisone seule, (2) prednisone + immunosuppresseur (IS), (3) prednisone + rituximab, (4) dapsons seule, (5) dermocorticoïdes seuls, avec ajustement sur l'âge, le type de lésions cliniques et les comorbidités. Le taux de mortalité dans les 5 groupes de traitement était de 24, 28, 17, 16 et 52 %.

Respectivement. Les taux de survie globale à 1, 2 et 5 ans étaient de 92 %, 88 % et 77 %. Le taux de mortalité standardisé (SMR) était de 1,67. La mortalité des pemphigus superficiels était supérieure à celle des pemphigus vulgaires avec un âge médian au décès de 87 ans et 82 ans respectivement. Les principales causes de décès étaient néoplasiques (30 %), cardiovasculaires (28 %), infectieuses (14 %) ou liées à une démence (12 %). L'âge et la présence d'un cancer étaient les facteurs pronostiques péjoratifs. Malgré le faible effectif des patients traités en 1ère ligne par RTX ou disulone dans cette étude , ces 2 groupes avaient une mortalité 2 fois plus faible par rapport aux groupes traités par prednisone seule ou associée à un IS. En effet, les corticoïdes dans les années cinquante ont

permis de diminuer la mortalité chez les patients pemphigus surtout le phénotype vulgaire (de 75% à 30%) (43). En 1980, l'avènement des IS a permis de faire baisser la mortalité à 8% et 12% à 1 an et 2 ans (69). Les infections et plus particulièrement les pneumonies sont les principales causes de surmortalité(81). Le pemphigus superficiel reste de meilleur pronostic que le pemphigus vulgaire même si des études .

C. Le diagnostic positif

Différents types de pemphigus ont été décrits en fonction des caractéristiques cliniques, histologiques et moléculaires des antigènes ciblés par les auto-anticorps circulants. Les formes vulgaire et foliacé sont les plus courantes tandis que le pemphigus paranéoplasique, le pemphigus herpétiforme et le pemphigus à IgA sont plus rares (82).

C. 1. Le diagnostic clinique

- **Le pemphigus profond**

Le pemphigus vulgaire (PV) (du latin vulgus qui signifie "commun"), se manifeste initialement et dans la majorité des cas par une atteinte d'une muqueuse externe particulièrement la muqueuse buccale sous forme de bulles en muqueuse saine rapidement érosives, le plus souvent douloureuses et ne cicatrisant pas. Les localisations fréquentes des érosions sont le palais, la langue et la face interne des joues et des lèvres, la gencive en présence d'érythème. Eventuellement, l'atteinte peut apparaître sur d'autres muqueuses, nasales, pharyngées, œsophagiennes, génitales, anales ou encore urothéliales. Dans le PV cutanéomuqueux, l'éruption cutanée apparaît simultanément avec l'atteinte des muqueuses ou, fréquemment, de manière plus tardive. Les localisations fréquentes sont le visage, le cuir chevelu, la partie supérieure du tronc, les zones de flexion et les extrémités, mais toutes les zones cutanées peuvent être atteintes. La lésion élémentaire étant les bulles flasques, les érosions ou plus

rarement de pustules à hypopion, survenant sur une peau saine. Lors du frottement de la peau péri-lésionnelle, on peut provoquer un décollement de la peau d'aspect initialement saine (signe de Nikolsky) (83). Les lésions ne cicatrisent pas, s'étendent progressivement en se recouvrant de croûtes et sont douloureuses.

Le pemphigus végétant est une variante clinique du pemphigus profond caractérisée par un mode de cicatrisation atypique végétant des érosions post-bulleuses. L'atteinte se manifeste particulièrement au niveau des plis (axillaires, ombilicale, périanales, inguinales et mammaires). On pense que ce type de pemphigus survient chez les malades présentant une forme moins agressive ou chez ceux pour qui l'action thérapeutique est suffisante pour prévenir de nouvelles lésions mais insuffisante pour guérir les lésions établies. Du fait de leur localisation, les lésions sont généralement sujettes à des surinfections entravant ainsi leur cicatrisation (82), (84).

Dans la forme cutanéomuqueuse, Les diagnostics différentiels à éliminer devant l'atteinte cutanéomuqueuse sont une infection virale (le virus de la varicelle ou une récurrence d'infection par l'herpes simplex), les toxidermies bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell), le lichen érosif, la maladie de Behçet, une pemphigoïde des muqueuses ou en cas d'atteinte des plus la maladie de Hailey-Hailey.

Le pemphigus superficiel

Le pemphigus superficiel (du mot latin folium signifiant « feuille ») représente environ 20% des cas de pemphigus. Il se différencie du PV par une atteinte exclusivement cutanée. Le tableau clinique est formé de vésicules fragiles que l'on voit rarement, suivies d'un érythème et de lésions érosives et croûteuses. L'atteinte siège surtout sur les zones séborrhéiques notamment la région céphalique, médio thoracique antérieure et les épaules. Selon la surface cutanée atteinte, on distingue le pemphigus séborrhéique dans lequel l'atteinte cutanée

est limitée aux zones séborrhéiques, du pemphigus foliacé dans lequel l'atteinte cutanée est plus diffuse.

Le signe de Nikolsky est présent en peau péri-lésionnelle. Comme dans le PV, la cicatrisation des lésions cutanées peut entraîner des hyperpigmentation post inflammatoires (82).

Le pemphigus Senear-Usher communément appelé pemphigus érythémateux, est un sous type du pemphigus superficiel, proche du pemphigus séborrhéique. Il est caractérisé par une éruption érythémateuse squameuse à croûteuse localisée sur le visage présentant souvent une distribution en aile de papillon mimant l'érythème malaire du lupus érythémateux systémique. En plus des dépôts intercellulaires d'IgG et de C3 présents dans toutes les formes de pemphigus sur toute la hauteur de l'épiderme, on note la présence non constante de dépôts granuleux d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale, à type de bande lupique (85). Cliniquement, les diagnostics différentiels à éliminer sont les dermites séborrhéiques sévères, l'impétigo ou encore la maladie de Darier.

Le pemphigus paranéoplasique

Une forme rare, représente 3 à 5% de tous les cas de pemphigus, elle a été initialement décrite par Anhalt et al. en 1990 (86), elle touche essentiellement les sujets âgés de 45 à 70 ans et aussi bien les hommes que les femmes. Sur le plan cutané il existe un polymorphisme lésionnels; des lésions de PV, des pustules, des lésions de pemphigoïde bulleuse, de lésions d'érythème polymorphe, ou encore des lésions lichénoïdes (87), (42). L'atteinte des muqueuses est caractérisée par une stomatite grave à type d'ulcères douloureux et extensifs. Toutes les muqueuses peuvent être atteintes oculaires, nasales, pharyngo-laryngées, œsophagiennes, anales, génitales notamment l'épithélium respiratoire entraînant des manifestations d'insuffisance respiratoire, potentiellement fatales (87). Cette forme est étroitement liée à une néoplasie, qu'il faut impérativement rechercher. L'association aux troubles

lymphoprolifératifs (le lymphome non hodgkinien , la leucémie lymphocytaire chronique) est retrouvé dans 70% à 80% des cas mais aussi la tumeur de Castelman, un thymome et les tumeurs solides malignes (88).

Les autres formes rares de pemphigus

En dehors des formes classiques de pemphigus, depuis 1975 d'autres sous types plus rares ont été décrits dont les aspects clinico- histologiques et immunologiques sont distincts (89).

➤ Le pemphigus néonatal

Ce variant est caractérisé par une éruption cutanée transitoire secondaire au passage transplacentaire d'autoanticorps d'une mère atteinte de pemphigus, ce qui corrobore l'hypothèse de l'effet pathogène direct des autoanticorps de pemphigus. En effet, environ la moitié des nouveau-nés de mères atteintes de PV pourraient présenter des lésions cutanées qui vont régresser spontanément ou sous dermocorticoïdes légers au bout de 1 à 4 semaines (90). Néanmoins, certains facteurs peuvent induire un accouchement prématuré ou une mort fœtale, tels une poussée de PV pendant la grossesse surtout chez les mères dont l'atteinte clinique est sévère .

➤ Le pemphigus à IgA

La pathogénie de ce type de pemphigus est caractérisée par la présence d'autoanticorps de classe IgA ciblant les protéines desmosomales (la desmocolline I, et les desmoglénines 1 et 3). Ainsi, l'immunofluorescence directe cutanée permet de mettre en évidence sur toute la hauteur de l'épiderme des dépôts intercellulaires d'IgA, parfois associés aux l'IgG ou au complément C3. Les lésions cutanées touchent essentiellement le tronc, les extrémités proximales et les plis sous forme de bulles fragiles ,de pustules sur une peau érythémateuse et squameuse. Les muqueuses sont rarement atteintes (91).

➤ **Le pemphigus herpétiforme**

Cette entité représente 6 à 7% de cas de pemphigus survenant sans prédilection de sexe entre 31 et 83 ans, toutefois de rares cas pédiatriques ont été signalés. Cliniquement, l'éruption cutanée est souvent de type herpétiforme prédominant sur le tronc et les extrémités proximales. Les lésions sont prurigineuses, à type d'érythème, de papules, vésicules, bulles, ou de pustuleuses.

En effet, ce variant combine les manifestations cliniques de la dermatite herpétiforme et les critères immunologiques du pemphigus, aussi bien qu'une éosinophilie (92).

➤ **Les pemphigus induits par les médicaments**

Une revue publiée en 2020 ayant recensé 198 patients dont 170 cas de pemphigus induit et 28 cas de pemphigus exacerbés par les médicaments. Les molécules les plus incriminées étaient les pénicillines (33,1%), le captopril (7,7%) et la bucillamine (6,5%). La persistance la maladie serait liée aux pénicillines (93). Les médicaments inducteurs ont probablement à la fois des pouvoirs biochimiques toxiques intrinsèques étroitement responsables de l'acantholyse et la capacité à rendre les molécules du desmosomes plus immunogènes en modulant leurs caractéristiques antigéniques. Dans la plupart des cas, il existe une régression du pemphigus induit en quelques mois après arrêt du médicament en cause et le traitement par des corticoïdes systémiques à doses modérées. Quel que soit le type du pemphigus, il est important de mesurer le PDAI (Pemphigus Disease Area Index) score. Ce score dont le total varie entre 0–263, avec 250 points évaluant la sévérité et l'activité de la maladie (120 points pour l'atteinte cutané, 10 points l'atteinte du scalp, 120 points pour l'atteinte des muqueuses. Ainsi selon le score, le pemphigus peut être classé en forme légère (0-15 points); , modérée (15-45 points); et sévère ≥ 45 points. (Boulard C, Duvert Lehembre S, et al 2016) (annexe 2).

C.2 Diagnostic paraclinique

Le diagnostic de pemphigus repose sur trois arguments ; cliniques (des manifestations caractéristiques), histologiques (la biopsie cutanée) objectivant une acantholyse, et immunologiques (une immunofluorescence cutanée (ou muqueuse) directe) objectivant les dépôts intercellulaires d'IgG et/ou de C3 sur toute la hauteur de l'épiderme.

Dans le cas d'une forte suspicion clinique et devant la négativité de l'histologie et de l'IFD ,il est recommandé de répéter les biopsies (8).

➤ L'histologie

La biopsie doit être effectuée sur une bulle récente et si possible intacte. L'aspect caractéristique recherché est l'acantholyse. Dans les pemphigus profonds, l'acantholyse se situe dans la couche épineuse. La disjonction kératinocytaire prend un aspect en « pierre tombale ». Le derme est le siège d'un infiltrat inflammatoire mixte de polynucléaires neutrophiles et de polynucléaires éosinophiles. Dans les pemphigus superficiels, l'acantholyse est située dans la couche granuleuse. Dans les pemphigus paranéoplasiques, l'acantholyse est typiquement supra basale.

➤ Immunofluorescence directe

Afin d'obtenir l'intégrité de l'épiderme, cet examen est réalisé sur une biopsie en peau péri-lésionnelle. Il consiste à appliquer sur la biopsie des anticorps spécifiques du motif antigénique à retrouver. Ces anticorps ont été au préalable couplés à un fluorochrome pour une fluorescence lors de la lecture de la biopsie. Les cinq anticorps utilisés en routine détectent les IgA, les IgG, les IgM et les C3. Dans les pemphigus superficiels et profonds, il permet de mettre en évidence des dépôts d'IgG et/ou de C3 entre les kératinocytes avec un aspect pathognomonique « en résille » ou en « maille de filet ». Dans les pemphigus

paranéoplasiques, le marquage inter-kératinocytaire est associé à un marquage de la jonction dermo-épidermique. L'immunofluorescence directe est positive dans 85% des cas de pemphigus (94).

➤ Examens sérologiques

1. Immunofluorescence indirecte

Ce test consiste à mettre le sérum du malade en contact avec un substrat sain soit de la peau humaine, un œsophage ou une langue de rat ou bien un œsophage de singe, puis de détecter la présence d'anticorps anti-substance inter-kératinocytaire par des anticorps spécifiques marqués par des fluorochromes. L'œsophage de singe est le substrat le plus sensible pour cet examen (95). Les anticorps anti-substance intercellulaire détectés sont essentiellement d'isotype IgG1 et IgG4. En cas de suspicion de pemphigus paranéoplasique, il est recommandé de détecter les anticorps sériques par IFI sur vessie de rat. La sensibilité des tests d'IFI dans le pemphigus est de 86 à 100% (96) (97).

2 ELISA (Enzyme-linked-immunosorbent-assay)

Cet examen permet la détection des anticorps anti-desmogléines 1 et 3 dans le sang des patients atteints de pemphigus superficiel et profond respectivement. C'est un examen rapide de diagnostic et de suivi des patients. Les tests actuellement disponibles sur le marché ont une sensibilité et une spécificité de 95% (98). Cet examen permet aussi la détection des anticorps anti-envoplakine, présents dans le pemphigus paranéoplasique.

3 Immunotransfert (syn. immunoblot, westernblot)

Un immunotransfert ne sera demandé qu'en cas de suspicion de pemphigus paranéoplasique ou de les cas de discordance entre la clinique et les tests ELISA. 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. Il permet la détection des anticorps suivants :

- la desmogléine 1 (165 kDa) au cours des pemphigus superficiels et/ou la desmogléine 3 (130 kDa) au cours des pemphigus vulgaires.
- l'envoplakine (210 kDa), la périplakine (190 kDa), les desmoplakines 1 (250 kDa) et 2 (210 kDa), la BPAG1 (230 kDa), la plectine (500 kDa) au cours des pemphigus paranéoplasiques.

D-Pemphigus et Rituximab

I. Le Rituximab

Le mécanisme d'action

Le Rituximab est un anticorps monoclonal IgG1 chimérique dirigé contre la molécule CD20 des LB. Le CD20 est une molécule transmembranaire, un canal calcique impliqué dans l'activation, la prolifération et la différenciation des LB. Il agit par trois mécanismes, il induit une apoptose, une lyse par le complément et une cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante.

La molécule CD20 n'est exprimée qu'à la surface des LB en cours de développement et des LB mémoires. En revanche, elle n'est pas exprimée par les plasmocytes (12) . Ainsi, le RTX cible les LB en épargnant les progéniteurs B et les plasmocytes, ce qui permet de conserver une mémoire immunitaire à long terme.

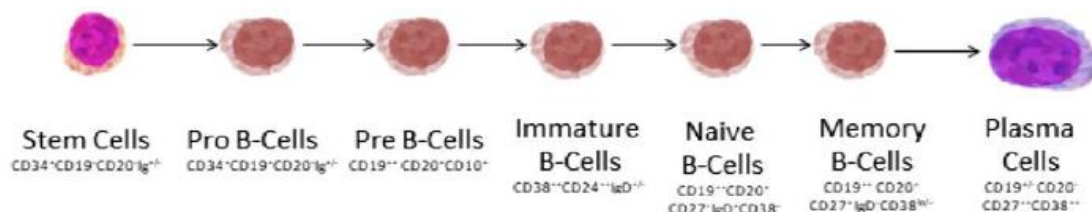


Figure 3 Les étapes de maturation des LB (131)

Chez l'homme trois sous-populations de LB sont classiquement décrites :

-les lymphocytes B immatures transitionnels

(CD19+ CD20+ **CD24high CD38 high**)

- les lymphocytes B matures naïfs n'ayant pas encore subi le processus de maturation dans le centre germinatif du ganglion lymphatique

(CD19+CD20+**CD24intCD38int**)

- les lymphocytes B mémoires ayant subi une maturation dans le centre germinatif (CD19+CD20+**CD27+**).

Le marqueur CD5 exprimé par les lymphocytes B humains témoigne d'un état d'activation, mais ne permet pas de définir une population particulière dans l'ontogénie B.

Des études in vitro ont montré que les LB de phénotype transitionnels (CD24high, CD38high) pouvaient inhiber deux voies de polarisation, la voie Th1 et Th17 et donc la production d'IFN- γ et d'IL-17 par les lymphocytes T effecteurs et étaient aptes à convertir les lymphocytes T conventionnels (CD4+CD25-) en T régulateurs.

Le temps moyen de reconstitution des lymphocytes B après traitement par RTX est de 12.43 mois avec des extrêmes de 5.5 mois et 23.6 mois à noter qu'au 24^{ème} mois après la perfusion de RTX le nombre de LB est inférieur au niveau de référence (99).

Une récente étude a signalé l'importance d'une surveillance par cytométrie en flux des LB après traitement par RTX, en effet certains marqueurs tels le CD19, CD20, CD27, CD38, CD24 et les IgG étaient corrélés aux données cliniques et permettraient de distinguer les répondeurs des non répondeurs (100). Les LB de repeuplement, avaient un phénotype transitionnel (CD24highCD38high) (101).

De plus après un traitement par RTX, la proportion de LB naïfs (CD19+CD27-) est observée tandis que la proportion des LB mémoires (CD19+CD27+) est diminuée par rapport à la répartition des populations observées avant traitement (102).

Par conséquent, l'effet à long terme du RTX est lié à son effet sur la production indirecte de lymphocytes B régulateurs induite par la déplétion des autres populations de lymphocytes B. En effet le RTX entraîne une modification du répertoire des lymphocytes B avec une disparition des clones auto-réactifs initiaux et une restauration d'un répertoire B normal polyclonal ce qui expliquerait les rémissions prolongées, voire la guérison de certains malades après un seul cycle de traitement par rituximab (6). Le traitement d'attaque par RTX peut être administré selon deux protocoles :

Le protocole rhumatologique consistant en 2 perfusions à la dose de 1g à J1 et J15

Le protocole hématologique avec administration de RTX à 375mg/m² 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. Par ailleurs le RTX n'est pas dénué d'effets secondaires (cf infra).

II. La place du rituximab dans le traitement du pemphigus et effets thérapeutiques

1. Autorisation

Le RTX a été largement utilisé dans certaines maladies auto-immunes comme le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde, le purpura thrombopénique auto-immun réfractaire à la corticothérapie systémique et les anémies hémolytiques auto-immunes (47).

En effet, Les premières publications évoquant l'efficacité et la bonne tolérance du RTX sont parus en 2001 (9). Au début le RTX était utilisé pour traiter les hémopathies et les observations ont montré son efficacité sur les manifestations dermatologiques de pemphigus paranéoplasique associées aux maladies hématologiques. Par la suite, de nombreux cas rapportés avaient objectivé des résultats encourageants quant à l'efficacité du RTX dans le traitement de pemphigus modérés à sévères résistants aux traitements classiques (103), (104), (105), (106), (107), (108), (109), (110), (111). L'année 2006, fut marquée par la réalisation d'une première cohorte de 11 patients présentant un pemphigus sévère résistant aux traitements classiques, les malades ont reçu le RTX selon le protocole lymphome pendant 2 cycles, associé à une perfusion de 2g d'IgIV lors de la quatrième semaine. Une perfusion de RTX et d'IgIV était ensuite réalisée de façon mensuelle pendant 4 mois supplémentaires. L'évolution était marquée par une amélioration de tous les patients, 9 d'entre eux ont acquis une rémission complète entre la 7ème et la 9ème perfusion et seulement 2 patients avaient rechuté à M12 de la perfusion initiale (5). Depuis, le RTX a été utilisé dans des études randomisées de cas de PV réfractaires à la thérapie traditionnelle et en 2007, Joly et al. ont mis en exergue son efficacité exclusive . L'étude a porté sur 21 malades pemphigus, les critères d'inclusion étaient les malades présentant soit une forme sévère cortico-résistante (absence de réponse thérapeutique après 8 semaines de traitement par prednisone 1.5mg /kg/jr ou au moins deux rechutes sous une dose de corticothérapie supérieure à 20mg /jr) et les patients présentant une contre-indication majeure aux corticoïdes. Tous les patients ont bénéficié d'une cure de RTX selon le protocole lymphome. 86% des patients étaient en rémission complète à 3 mois et 9 patients sur les 20 ayant présenté une rémission complète ont rechuté après un délai moyen de 18.9 ± 7.9 mois. Seuls 2 effets indésirables graves septiques étaient relevés dont un décès (6).

Une autre étude rétrospective menée par Heelan et al. sur 92 malades ayant reçu au moins deux perfusions de rituximab selon le protocole rhumatologique avec pour la plupart des corticoïdes ou autres immunosuppresseurs associés au moment de la mise en place du RTX. L'étude a retrouvé un taux de rémission avec ou sans traitement associé de 80% (112).

Ainsi, la FDA en 2018 et l'EMA en 2019 ont donné feu vert à l'utilisation du RTX comme première biothérapie du pemphigus ou il est indiqué en traitement de première intention des pemphigus modérés à sévères de l'adulte . Cette autorisation a bel et bien été établie grâce à la publication de résultats encourageants obtenu dans un essai contrôlé, randomisé, multicentrique.

Les résultats de cet essai thérapeutique en phase 3 sur 90 patients "RITUX 3 clinical trial " ont été publiés en 2017 (7). Dans l'étude RITUX 3 , une comparaison de deux groupes de pemphigus , l'un traité par RTX avec prednisone (RTX+PRED) et l'autre avec prednisone(PRED) seule a été faite . Dans le groupe RTX+ PRED ; 90% des patients étaient en rémission complète sans traitement après 24 mois contre 28% des malades du groupe PRED ($p < 0,0001$). En dehors de l'efficacité prouvée du RTX, les effets secondaires liés à la corticothérapie orale (grade 3 ou 4) étaient diminués de moitié dans le groupe traité par la thérapie combinée 34% vs 67 % , ainsi la dose cumulative totale de prednisone était de 5800mg dans le bras RTX +PRED et de 20.520mg dans le bras PRED seule . Il en a été conclu que l'utilisation du RTX associée à de la prednisone à court terme en traitement de première intention chez les malades atteints de pemphigus modéré à sévère était à la fois plus efficace et mieux toléré que le traitement de référence par la prednisone seule (7).

À la suite de cette étude, les recommandations de prise en charge des pemphigus modérés à sévères ont été actualisés, le Groupe Bulle Français recommande le schéma rhumatologique (1g à J1 et à J15) suivi par des cures d'entretien à 12 et 18 mois de la perfusion initiale à la dose de 500mg. Une perfusion à 6 mois de la perfusion initiale doit être proposée en cas de facteurs de risque de rechute (8), (13).

Dans notre étude on a retrouvé que nos conduites se sont accommodées aux recommandations et aux avancées scientifiques .En effet l'utilisation du RTX est en croissance exponentielle (20.5% en 2021 VS 2% en 2017). Ce pic coïncide avec l'approbation de la direction du CHU Ibn Sina à nous prodiguer le RTX comme traitement de première intention du pemphigus. Un accord initialement établi sur dossier concernant ; les cas de pemphigus en rechute ou en cas de cortico-dépendance ou résistance puis en 1ère intention. En effet, le service de dermatologie dispose aujourd'hui d'une réserve propre à lui dans le cadre de la prise en charge du pemphigus. Toujours est-il que notre pratique en vie réelle est dépendante des conditions socio-économiques et de la couverture sociale du patient.

Au Maroc le prix d'un flacon de RTX (MabThera)500mg/50ml est de 12087 DH , le prix hospitalier 11858 DH et la base de remboursement est de 9735 DH. En France, le prix de vente HT du MabThera 500 mg (705.944 €) avec une base de remboursement aux établissements: 494,184 € / (flacon de 500mg) (roche.fr) .Au USA, le prix est de \$4,913.79 (drug.com).

Ainsi, vu le coût élevé et en l'absence de couverture sociale il est impossible d'entreprendre cette thérapie, dans notre cohorte la majorité de nos patients avaient comme couverture sociale le RAMED (59%), 18% ont la CNSS et 21 % la CNOPS .

2. Définitions concernant la réponse et l'efficacité au Rituximab

Malgré un recul de plus de deux ans, il n'existe toujours pas de définitions ni de consensus universel concernant l'évaluation clinique de la réponse thérapeutique au RTX (113) (114).

Bien qu'il soit difficile de standardiser et de comparer les résultats des différentes études, l'efficacité et la sûreté de l'utilisation du RTX dans le traitement du pemphigus a été prouvée, Le tableau (annexe 4) résume les différentes études à fort niveau de preuve (8) (115) (116) (117) (118) (119).

Murrell et al. ont proposé quelques définitions concernant les paramètres d'évaluation de la réponse thérapeutique (120) (121) et une récente étude iranienne à apporter d'autres définitions plus spécifiques dans l'évaluation des effets thérapeutiques du RTX (117).

Les bons répondeurs :

Murrell et al ont suggéré, une rémission complète pendant au moins 2 mois avec une dose de prednisolone inférieure ou égale à 10mg.

Pour Hamidreza. M et al les répondeurs sont les patients qui ont achevé une phase de consolidation dans les 3 premiers mois après la 1ère cure et les patients en rémission complète ou partielle à M6 sans traitement ou sous une dose minimale de corticothérapie.

Dans notre étude, nous nous sommes inspirés des recommandations iraniennes en considérant < 20mg comme étant la dose minimale de corticothérapie.

Les répondeurs partiels il n'y a pas de définitions claires dans la littérature.

Hamidreza et al. ont proposé deux définitions

1. Une phase de consolidation achevée dans les 3 premiers mois sous une dose de corticothérapie orale ≤ 10 mg de prednisolone ou équivalent et la dose de corticothérapie à M6 doit être < 20mg

2. Une amélioration clinique avec persistance de quelque lésion à M6 sous une dose de corticothérapie orale $< 20\text{mg}$.

Dans notre étude nous avons suivi les définitions iraniennes, en revanche nous avons considéré la deuxième définition avec une dose de corticothérapie orale $\leq 20\text{mg}$.

Les non répondeurs

Selon Murrell et al , cette catégorie correspond aux échecs thérapeutiques , l'absence de contrôle de la maladie malgré un traitement systémique dose maximale (exacerbations, poussées , rechutes) . Hamidreza et al. ont affiné ces définitions en considérant l'absence de réponse au RTX comme :

- Un échec de contrôle de la maladie (absence d'obtention d'une phase de consolidation)
- Une maladie active à M6
- Quel que soit la clinique le malade est toujours sous une dose de corticothérapie $\geq 20\text{mg}$

Dans notre série, nous nous sommes inspirés des définitions proposées par Hamidreza et al. en fixant la dose minimale des corticoïdes $< 20\text{mg}$, bien que la littérature propose une dose inférieure ou égale à 10mg .

Ces doses de corticothérapie choisies pour définir les répondeurs partiels notamment les non répondeurs sont justifiées par la décroissance lente de la corticothérapie orale.

3. Evaluation de la réponse thérapeutique

A. Induction de la rémission

➤ La phase de consolidation

Dans notre série la durée moyenne de la phase de consolidation était de 5.9 semaines (avec des extrêmes 2 - 16 semaines). Selon différents auteurs, la déplétion complète en LB survient après 1.76 mois en moyenne d'un traitement par RTX (avec des extrêmes d'une semaine à 7 semaines) (122). Une étude indienne a rapporté une durée de la phase consolidation entre 1 mois et 3 mois avec une moyenne de 1.6mois .

➤ Evaluation à M3

Dans notre étude le taux de rémission complète après la première cure était de 83.7% sur une durée moyenne de 5.05mois. Dans la littérature, le taux de rémission des patients pemphigus traités par différents protocoles varie entre 28% à 100%. Une méta analyse espagnole d'une série de 12 patients PF traités par RTX selon les recommandations européennes a objectivé un taux de de rémission complète 50% après la 1ère cure et 42% de rémission partielle (123). Tandis que d'autres études ont retrouvé un taux de rémission complète après la première cure variant entre 76 et 87% (124) (125).

➤ Evaluation à M6

Indépendamment de la dose de corticothérapie à M6 ($<$ ou \geq à 20mg) 80% de notre échantillon était en rémission complète et 20 % en rémission partielle. Le 6^{ème} mois est considéré comme un moment critique afin de différencier les répondeurs des non répondeurs. Durant cette période, une repopulation lymphocytaire commence graduellement à se constituer. Selon certains auteurs, un traitement de maintenance à cette période dépendra de la réponse clinique et sérologique au RTX. Dans notre étude 81% de nos patients avaient un PDAI

sévère et 16 patients avaient gardé une IFI positive à M6. Cela justifie notre administration systématique d'une dose de 500mg à M6 quel que soit le statut clinique en suivant les recommandations européenne Updated S2K EADV (8). Nos résultats avaient retrouvés 42.5% de bon répondeurs (rémission complète avec une dose de prednisone < 20mg) ; 15% de répondeurs partiels (inclus les cas en rémission complète avec une dose de prednisone \geq à 20mg) et 42.5% de non répondeurs (inclus ; maladie active à M6 , patient sous dose pleine de prednisone à M6 , rechutes à M6 , les répondeurs partiels mais persistance de lésions avec une dose de prednisone \geq à 20mg) .Les données de la littérature rapportent qu'après administration du RTX, la majorité des patients achèvent une rémission, tandis qu' un nombre limité reste considéré comme non répondeur (113) (126) .Dans notre série sur les 17 patients non répondeurs ;9 cas avaient une atteinte des muqueuses, 13 cas avaient une atteinte du scalp et 16 cas avaient un PDAI initial sévère. Ce qui rejoint les études qui ont observé que certains sites lésionnels (ex gencives , scalp) répondent moins bien au RTX (133). En outre, les patients en rémission complète à M6 avaient un délai de consultation plus court (une moyenne de 13 mois vs 17) .En effet , le traitement précoce par RTX soit dans les 6 mois du diagnostic permet d'avoir moins de cas de rechute et une meilleure réponse clinique. (115) (128).

Le délai moyen de consultation dans notre série est de 14 mois soit 1 an et 2 mois, le retard de diagnostic explique les formes sévères et le recours au rituximab en 1^{ère} intention. Nous pensons que ce retard est secondaire au type d'atteinte initiale du pemphigus, 23% de nos patients avaient un début d'atteinte au niveau de la muqueuse buccale. En effet, une errance diagnostique peut se voir en cas d'atteinte isolée de la cavité orale (exemple ; gingivite desquamative, érosions, ulcères, aphtes etc) comme a été rapporté par Özlem Daltaban et al où le délai moyen de consultation était de 6.19 ± 3.82 mois (129) et Y Hassona et al où le le délai était de 83.2 ± 21.4 jours (130).

Par ailleurs, le manque de connaissance de la pathologie par les médecins de première ligne, les facteurs socioéconomiques jugés moyens voire bas, une difficulté d'accès aux structures de soins tertiaires pourraient expliquer le délai long dans notre série et les variations de délai à travers le monde .

➤ **Le temps de rémission**

Dans notre série, nos patients avaient acquis une rémission complète sur une période en moyenne de 5.05 mois avec des extrêmes de 2 mois à 9 mois ce qui s'accorde aux données de la littérature où la durée moyenne varie entre 3 mois -9 mois après la première cure (117).

B. La dose de corticothérapie à J1 et à M6 de la 1^{ère} perfusion de Rituximab

Dans notre série, la dose moyenne de prednisone chez tous nos patients était de 80mg au début du traitement par RTX (avec des extrêmes 10mg-180 mg) versus 24 mg au 6^{ème} mois de la 1^{ère} perfusion avec des extrêmes (5mg-60mg) soit une réduction de deux tiers des doses de corticoïdes. Le rôle d'épargne cortisonique du RTX est indéniable, la dose moyenne de corticoïdes pouvait atteindre 8.668 mg au 18 mois voire même 6.143 mg en 24 mois (131) (4) . Dans le pemphigus, le sevrage précoce de la corticothérapie orale, dans les 3 à 6 premiers mois suivant les 2 premières perfusions de RTX, demeure un objectif majeur, l'effet attendu du schéma thérapeutique français (PNDS 2018) étant la rémission clinique précoce de la dermatose, laquelle sera ensuite maintenue par les seuls effets des perfusions de RTX. A cet égard, l'étude de Sanchez et al. a bien montré que le RTX seul permettait de maintenir une rémission complète sans corticoïdes oraux associés (10).

C. Pemphigus et rechute

Comme pour tout autre agent immunosuppresseur, le RTX n'assure pas une rémission permanente de la maladie. En effet 23.26% de nos patients ont rechuté sur une durée moyenne de 16.27 mois avec des extrêmes de (6 mois à 21 mois) malgré le fait que ces patients étaient restés sous une dose minimale de corticoïdes . La plus longue durée de rémission a été enregistrée dans le groupe de pemphigus superficiel où la durée de rechute était de 17 mois en moyenne chez un patient atteint de pemphigus foliacé et 23.7 mois pour 3 cas de pemphigus séborrhéique. Ce qui s'oppose à ce qui a été rapporté par Salah et al (132) où le temps de rechute était corrélé au taux initial d'anticorps anti Dsg1 , ainsi les patients qui avaient des taux élevés rechutaient dans l'année qui suivait la cure de RTX alors que les patients avec un taux initial bas maintenait une rémission pendant 2 ans .Curieusement, selon cette étude il n'existe pas de corrélation entre le temps de rechute , le taux d'anti Dsg3 et la sévérité de la maladie au moment du traitement par RTX. Néanmoins, un cas a été rapporté de pemphigus superficiel traité par 2 perfusions de RTX et ayant rechuté après 7 ans, les auteurs estiment que le maintien de la rémission était probablement dû aux faibles doses corticoïdes que le patient recevait (133) .

Selon les données de la littérature, une rechute est possible chez près de 71% des patients sur une période moyenne de 26.5 +/- 13.5 mois .Bien que les patients peuvent rechuter avant la repopulation des LB, il a été rapporté que plus on tarde cette repopulation moins on aura de risque de rechute (133) . Selon différents auteurs, le répertoire lymphocytaire B périphérique se reconstitue sur une période moyenne de 12.43 mois avec des extrêmes de 5.5 mois et 23.6 mois (99) . Toutefois, (Albers , L.N et al.,2017) ont rapporté une repopulation lymphocytaire B plus précoce de 8.58 mois +/- 3.64 mois .Selon une autre étude 40 à 60% des patients rechutent sur une période moyenne de 18 mois (durant le suivi) (135).

4. Rituximab en première intention ou pas ?

L'efficacité du RTX comme traitement d'attaque a d'abord été démontrée en 2006 par Ahmed et al puis en 2007 par Joly et al dans le traitement de pemphigus sévère réfractaire (5) (6) . En 2016 Ahmed et al ont mené une étude sur 10 cas de PV modérés à sévères qui présentaient des contre-indications à la CTC ou aux IS. Tous les patients ont bénéficié de perfusions d'Ig 2g/kg et de RTX 375mg/m² . Les cures étaient hebdomadaires pendant 2 mois puis mensuelles pendant 4 mois. Par la suite, uniquement les cures mensuelles d'Ig ont été maintenues jusqu'à l'obtention d'un taux de LB CD20+ \geq 15% puis espacées progressivement. La durée moyenne du traitement par RTX et Ig était de 6,1 mois et 23,7 mois respectivement et la DCT de RTX était de 7,6g. La phase de consolidation et la rémission complète étaient obtenues chez tous les malades sur une période en moyenne de 3,2 et 7,4 semaines respectivement. La déplétion des LB CD20+ a été obtenue en 1,5 semaines. La durée moyenne de repopulation des LB à 15% était de 22,7 mois. Il existait une baisse rapide et prolongée du taux d'anticorps anti-Dsg. Durant la période de suivi après arrêt du RTX (de 79,3 mois), aucune rechute ni effet secondaire n'ont été rapportés (136). Par ailleurs, en cas de pemphigus résistant et d'utilisation tardive de RTX , le taux de rechute est de 40-70% (102) (137) versus 24% en cas de traitement d'attaque par RTX (8) .

Un traitement d'attaque par RTX à des doses réduites (500mg à J1 et J15) a été proposé par Horváth Bet al en 2012 ,8 patients sur 15 ont acquis une rémission complète dont 4 étaient sevrés de tout traitement. 6 patients avaient rechuté entre M12 et M24 et aucune rechute dans la 1ère année de traitement n'a été rapporté malgré la posologie faible du RTX (138) .

Colliou et al(102) ont montré que le traitement précoce par RTX (cycle unique) permettait d'obtenir un taux élevé de rémission complète prolongée sans

traitement versus les malades traités plus tardivement dans l'évolution de leur maladie .Dans notre étude, parmi les patients ayant bénéficié de cures de RTX ;46.5% étaient en rechute, 18.6 % avaient un pemphigus récalcitrant, 30,2% avaient un pemphigus sévère et 4.7% avaient une forme modérée. 39.53% avaient reçu le RTX en première intention (groupe naïf) et 60.47 % soit 26 patients avaient bénéficié du RTX en nième intention soit après échec des autres traitements ou en cas de rechute (groupe non naïf). Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne le type de pemphigus et l'atteinte des muqueuses et l'atteinte cutanée au moment du diagnostic. Dans le groupe non naïf ; avant l'introduction du RTX 46% des patients avaient rechuté 2 fois, 42% 3 fois et 12 % une seule fois. Par ailleurs dans ce groupe 37.3% étaient sous CTC seule et 62.7% étaient sous CTC associée à autre immunosuppresseur (principalement l'azathioprine et le mycophenolate mofétil). Nous avons remarqué que le RTX baissait plus rapidement le taux d'IFI dans le groupe naïf versus non naïf. Nos résultats confirment son rôle d'épargne cortisonique marquée par une réduction au 6^{ème} mois de la dose cumulée moyenne de corticothérapie de 4 fois (dans le groupe non naïf) et de 3 fois(dans le groupe naïf) par rapport aux doses initiales . Le temps moyen de rechute était plus court dans le groupe naïf 8.6 mois versus 19.22 mois dans le groupe non naïf. D'après Mignard et al les patients antérieurement traités par des immunosuppresseurs semblent avoir des taux d'anticorps anti desmogléines bas ce qui expliquerait nos résultats (9) , toutefois , le dosage des anticorps anti desmogléines n'a pas été réalisé . Par ailleurs, nous avons pu démontrer une efficacité du RTX dans le groupe non naïf comparable à celle rapportée dans la littérature chez les malades traités en 1ère ligne (7) (116) (10) dont une augmentation du taux de rémission complète , une diminution du taux de rechute et du risque d'effets secondaires. Néanmoins l'évaluation des deux groupes n'a pas montré de différence statistique concernant la durée de la phase de consolidation, la rémission à M3 et à M6 ,le

temps moyen de rémission , le taux de rechute et le temps moyen de rechute ($p > 0.05$) ce qui est comparable à certaines études (8) (131) . Cela pourrait s'expliquer par la nature de l'échantillon, plus large dans le groupe non naïf, la dose initiale moyenne de corticoïdes, et le taux d'IFI initial qui étaient plus élevés dans le groupe naïf.

5. Les facteurs prédictifs d'une bonne réponse thérapeutique au rituximab : Quand et comment le rituximab peut être efficace

Actuellement, il n'existe pas dans la littérature des facteurs décisifs prédictifs d'une bonne réponse ou de rechute au RTX, seulement on sait que certains patients sont de meilleurs répondeurs. Ainsi, selon la littérature certains facteurs entraveraient la réponse thérapeutique au RTX.

- 1- **L'atteinte des muqueuses** est considérée comme un facteur de mauvaise réponse au RTX et augmenterait le risque de rechute de 4.6 fois (139)
- 2- **Une repopulation lymphocytaire B (taux de CD19 ≥ 5 cell / μL), taux initial de lymphocytes T CD4 + bas (inférieur à 400 cell / μL) , la positivité des anti desmogléines 1/3** sont rapportés comme facteurs de risque de rechute au pemphigus (134)

Ce qui concorde avec nos résultats ou 60% des cas de rechute avaient un taux de CD4 initial inférieur à 400 cell / μL et 30% avaient un taux de CD19 à M6 ≥ 5 cell / μL

- 3- **Le traitement par de faibles doses de RTX** est associé à une repopulation précoce en LB CD19 et des rechutes intermittentes (140)

Dans notre étude, nous avons objectivé qu'une dose de RTX supérieure à 2500mg permettait de prolonger la période de rémission par déplétion prolongée en LB

4- **IMC supérieur ou égal 35** (140)

Cette donnée n'a pas pu être évaluée dans notre série car seulement 19 % avaient une obésité modérée.

(Carolyn J. Kushner et al., 2019) dans une étude sur les facteurs influençant la rémission complète, avait retrouvé que quel que soit le protocole et la dose de rituximab utilisé (PR ou lymphome), un IMC supérieur ou égal à 35 entrave l'aboutissement à une rémission complète des patients pemphigus s (OR, 0.14; 95% CI, 0.03-0.63; P = .01)(141).

5- **La sévérité du score de PDAI initial et la persistance de positivité des anticorps anti desmogléines après la première cure de RTX** sont considérés comme des facteurs de risque de rechute selon (Joly,P et al) (8) et Mignard, C et al (9).

Dans les facteurs prédictifs d'une meilleure réponse thérapeutique

- 1- Le protocole lymphome (versus protocole polyarthrite rhumatoïde) et l'âge adulte sont corrélés aux cas de rémissions complètes sans traitement (140).
- 2- Le traitement précoce par RTX soit dans les 6 mois du diagnostic permet d'avoir moins de rechute et une meilleure réponse clinique (115) (133) .
- 3- Un taux initial d'anticorps anti Dg1 \geq 100U/ml peut prédire une réduction plus importante des doses de corticoïdes comparé aux patients avec un taux d'anti Dg1 <100U/ml 6 mois après le traitement par RTX (142) (143) .

6. Effets secondaires

Bien que le RTX semble avoir peu d'effets secondaires en comparaison aux autres traitements immunosuppresseurs, il n'est guère démuné de complications. Les effets secondaires peuvent être légers, modérés à sévères ; des réactions liées à la perfusion, des infections ou des réactions retardées telle une neutropénie (144)(145) (117) ,(annexe 4) .

Les effets secondaires, semblent être modulés par une prédisposition génétique, des facteurs environnementaux et des modalités thérapeutiques. Concernant les effets secondaires du RTX dans le traitement de maintenance du PV, il est assez précoce d'établir une relation de cause à effet vu que les données actuelles sont peu concluantes (10).

De nombreux effets secondaires ont été rapporté, tels les maladies sériques, les arthralgies et récemment l'apparition de maladies auto-immunes comme le psoriasis (113)(146) (147)(8) . Nous allons traiter les plus fréquents ;

1- Les réactions liées à la perfusion

Durant la perfusion, ou quelques heures après, quelques effets secondaires transitoires peuvent apparaître, tels l'érythème, l'œdème, le prurit cutanéomuqueux , un syndrome grippal , une hypotension , un bronchospasme , une urticaire , un angioœdème (148) . Ces réactions se voient dans 37.5% lors de la première perfusion (149) et peuvent engager le pronostic vital . Cependant, la plupart d'entre elles sont le plus souvent bien tolérées, et sont gérées par une reprise de la prémédication et la diminution du débit de la perfusion. De rares cas d'urticaire et d'anaphylaxie ont amenés à arrêter la perfusion du RTX mais la reprise reste possible après qu'un protocole de désensibilisation ait été établi (114). Des syndromes de détresse respiratoires ont aussi été rapportés dans de rares cas, cette réaction peut être létale d'où la nécessité d'un monitoring rapproché pendant la perfusion (150) .

2- Les effets secondaires à M6

Au cours des six premiers mois, les infections sont en chef de file des réactions secondaires pouvant engager le pronostic vital (113) (118) , les plus fréquentes sont les pneumonies , le sepsis , les cellulites , les infections herpétiques , les infections au VZV, les gastro entérites , les infections parasitaires .

Par ailleurs , des anomalies de la numération de la formule sanguine ont été notées (ex une neutropénie ,une lymphopénie et une leucopénie) pouvant induire des complications graves (151).

3- Les effets secondaires à long terme

Sur le plan théorique, le risque de néoplasies semble être rapporté dans le cadre d'une utilisation prolongée du RTX (148) (149) sauf que ce risque n'a toujours pas été démontré chez les patients pemphigus .

Aggravation du pemphigus sous rituximab :

C'est un phénomène extrêmement rare et décrit récemment , il correspond selon les iraniens à une augmentation du score PDAI de 10 points , 3 mois après la cure de RTX (123) (144) . Dans le cas où la maladie est sévère il n'est pas recommandé d'arrêter le RTX, cette réaction paradoxale serait jugulée par une majoration des doses de corticoïdes ou l'usage des Ig en intraveineux (114) (152) (153).

Dans notre série, les cas de complications ont surtout été retrouvés à des DCT de 3g (6 cas) et chez des malades dont la dose moyenne initiale de CTC était de 76 mg et à M6 de 22mg. Nous avons retrouvés des réactions liés à la perfusion et des complications infectieuse à J15 et à M4 ; 2 cas de pneumonies bactériennes et 1 cas de pneumocystose ,1 cas de péricardite à J15 et une réactivation virale d'une hépatite B à M6. Au 2ème et 4ème mois ; 2 cas de PID

induite d'installation sub aigu, dont le diagnostic était retenu sur des critères cliniques et radiologiques . Les malades ont été traités par CTC orale, antibiothérapie IV et oxygénothérapie avec bonne évolution. Une toxicité au rituximab a été fortement considérée vu l'absence d'arguments en faveur d'une pneumopathie infectieuse. Cet effet indésirable assez rare nous a amené à réaliser de manière systématique une TDM thoracique avant la 1ère perfusion puis à M12, une pratique encore plus justifiée en période de pandémie à la COVID19. Par ailleurs, nous n'avons eu aucun cas d'exacerbation de la maladie dans notre série .

7. Pemphigus, Rituximab à l'ère de la pandémie Covid 19

Dans notre série, 7 patients avaient présenté une infection à la covid -19 dont 6 avaient une symptomatologie légère à modérée qui nous a amené à retarder les cures de RTX et 1 cas décédé. La prise en charge des malades atteints de pemphigus pendant la période de pandémie liée au sars-Cov2 a fait l'objet de quelques publications. Concernant la prise charge des patients pemphigus, il avait été proposé d'utiliser des doses moins fortes de RTX, de les associer à d'éventuelles cures d'IgIV et/ou de diminuer la dose de prednisone associée dans les premiers mois (Annexe 3). Les dernières publications recommandent de vacciner les patients (quel que soit le type de vaccin) 4 semaines avant la perfusion de rituximab ou 12 à 20 semaines après une perfusion (154).

8. Nouvelles recommandations dans l'évaluation clinique des patients, après administration du RTX

Etant donnée qu'il n'existe pas d'échelle validé d'évaluation de la réponse thérapeutique des patients pemphigus ayant bénéficié d'un traitement par RTX

Selon les données de la littérature, nous savons que certaines notions ont été décrites afin de mieux interpréter la réponse au traitement, telles la notion de phase de consolidation (son initiation et son achèvement) , le temps de rémission

, la durée de rémission , la dose cumulée de corticoïdes après administration de RTX

Hamidreza Mahmoudi et al ont contribué à l'élaboration d'autres paramètres d'évaluation .En conséquence ils ont proposé une appréciation de l'efficacité du RTX à des périodes bien précises : M1 , M3 et M6 et au moment de la rechute(117).

Evaluation thérapeutique durant le premier mois post RTX

Généralement, l'action du RTX est absente au cours du premier mois mais vu que les patients sont souvent traités par RTX en association à la corticothérapie orale, nous observons une entrée en phase de consolidation grâce aux effets des corticoïdes. Durant cette période il est recommandé de surveiller les effets secondaires principalement les infections, les anomalies biologiques, ou une exacerbation de comorbidités liées au traitement combiné. Par ailleurs, du fait de la fluctuation de l'activité de la maladie durant cette période et du retard d'action du RTX, une absence de contrôle de la maladie pourrait être notée chez certains et cela n'exprime en aucun cas un échec du RTX .

Evaluation thérapeutique durant le troisième mois post RTX

Le troisième mois constitue une période critique dans l'évaluation thérapeutique étant donné la concomitance avec une déplétion quasi complète en LB. A la fin du troisième mois la majorité des patients devraient compléter la phase de consolidation. Une décroissance des doses de corticoïdes doit être envisagée dès le contrôle de la maladie, bien qu'il y ait une cicatrisation complète chez un grand nombre de patients, les doses de corticoïdes sont le plus souvent au-dessus de la valeur minimale. Cela est due à la routine de décroissance lente des corticoïdes. Ainsi une rémission complète avec une dose minimale de corticoïdes ou sans traitement n'est pas observée durant cette période . Selon les données de la littérature, après une période deux demi vie d'IgG (soit 6

semaines) , une baisse des auto anticorps est observée . Par conséquent le troisième mois est marqué par une baisse des marqueurs biologiques d'activité de la maladie, dont les anti Dg1 et des anti Dg3 .

Les patients qui gardent des chiffres élevés d'auto anticorps, soit un taux d'anti Dg1 ≥ 20 U/ml et/ ou des anti Dg3 ≥ 130 U/ml sont des patients à risque de formes récalcitrantes et nécessitent un traitement de maintenance (9). En outre, il a été prouvé que la réponse clinique est plus associée une baisse des anti Dg1 que des anti Dg3 (9) (156) .De même que pour M1 et M2 , vues la déplétion en LB et l'altération de l'immunité humorale , une surveillance étroite des infections opportunistes est indispensable (155) .

Evaluation thérapeutique au sixième mois post RTX

Après l'administration du RTX, la majorité des patients achèvent une rémission, tandis qu'un nombre limité est considéré comme non répondeur ou mauvais répondeur , d'autant plus qu'une repopulation lymphocytaire commence graduellement à se constituer. L'attitude pratique dépendra de la réponse clinique et sérologique au RTX. En effet , une poursuite de la décroissance de la corticothérapie , un traitement de maintenance par RTX ou un traitement dose pleine (2g) sont à envisager (117).Les conduites varient d'un centre à un autre et des recommandations d'experts .Certains équipes suggèrent comme facteur prédictif de rémission et de rechute, la quantification des LB (pourcentage en CD19) par cytométrie en flux afin d'estimer la repopulation lymphocytaire .Sauf que cela n'a pas été recommandé de façon universelle et semble être un sujet de controverse (134) . Parmi les répondeurs, une réduction des doses de la corticothérapie est à considérer.

Evaluation de la rechute

Du fait de la repopulation en LB , la moitié des répondeurs peuvent faire l'objet de rechute dans la première ou la seconde année après le traitement voire plutôt (117) , (8) (116) .

De ce fait l'équipe iranienne suggère un suivi clinique et sérologique tous les trois mois des patients en rémission complète.

Ils suggèrent une ré administration de 2g de RTX en cas d'un moindre signe de rechute entre M4 et M6 post 1^{ère} cure. Toutefois, en cas de récurrence de la maladie lors de la décroissance de la corticothérapie, une escalade des doses de corticoïdes est recommandée (8).

9. Recherche et rituximab, les questions ?

Malgré toutes les nouveautés, les recommandations et les avancées thérapeutiques concernant le traitement des pemphigus par RTX, certaines questions restent sans réponses, telle la dose optimale du RTX à ne pas dépasser , les intervalles des cures , la durée du traitement de maintenances , les effets secondaires au long cours qui sont peu élucidés et restent des sujets de débats (7) (10).

1. Indications

Les indications justifiant le prolongement d'administration du RTX aux patients pemphigus sont les cas de rechutes, le traitement de maintenance durant des intervalles bien précis quel que soit le statut clinique et sérologique du patient , un traitement de maintenance reposant sur le taux de CD19 et les anti Dg 1/3 (116) (120).

Récemment l' Updated S2K EADV guidelines dans la prise en charge des patients pemphigus , recommande un traitement de maintenance (soit une perfusion de 500mg ou 1g à M6) tous les 6 mois chez les patients en rémission

complète sans traitement ou sous corticothérapie dose minimale mais ayant un PDAI initial ≥ 45 ou en cas de persistance des auto anticorps; un taux d'anticorps d'anti Dg 1 ≥ 20 U/ml et /ou un taux d'anti Dg3 ≥ 130 U/ml

Les biomarqueurs prédictifs de la réponse au RTX

Peu de biomarqueurs ont été décrits dans l'évaluation thérapeutique du RTX, certains auteurs suggèrent , le taux des LT CD4+ et le taux des anti Dg 1/3 (134) (157).

D'autres biomarqueurs potentiels ont été proposés tel le polymorphisme génétique (ex FCGR3A , rs396991 , CTLA4 , PDCD1 , EBI3, IL21 , IL22) et l'expression génétique (157).

La dose optimale de RTX

Bien qu'il ait été approuvé qu'une dose de 2g est indiqué dans le traitement de première intention des pemphigus modérés à sévères, des données suggèrent que des doses moindre pourraient induire une déplétion des LB périphérique CD20+ et donc une rémission (158) (159) .Dernièrement , une dose de 100mg a été proposée comme suffisante pour induire une déplétion des LB pendant de 3 mois . Tenant compte du coût élevé, de l'absence de sécurité sociale dans certains pays et des potentiels effets indésirables, des études sur des doses moindre mais efficace semblent intéressante dans une approche moins couteuse et tangible du traitement du pemphigus (117).

Le RTX en monothérapie du pemphigus

Vu le retard dans le délai d'action du RTX, initier un traitement par les corticoïdes est inévitable. Cependant dans les cas légers de pemphigus de novo ou en cas de rechute, il serait rationnel de considérer le RTX en monothérapie (

avec ou sans des dermocorticoïdes)(10) (123). Malheureusement, ce protocole manque d'études contrôlées.

Evaluation du RTX comme traitement de maintenance

Très peu d'études ont évalué le RTX comme traitement de maintenance, en matière d'efficacité et de sécurité (135) . Sanchez et al 2018 avaient définis des conditions permettant l'arrêt du traitement d'entretien telles une rémission complète clinique et un taux d'Ac anti Dsg 1 et 3 <14U/mL pendant au moins 1 an (10).

Dans notre étude, la dose de maintenance était de 500mg, tous les patients ont reçu un traitement supplémentaire à M6 , M12 et à M24 tandis que la cure à M18 dépendait du statut clinico- sérologique du patient . Dans notre contexte, le traitement de maintenance est modulé par le statut clinico- sérologique du patient .

Toutefois les questions restent sans réponses concernant la dose optimale, la fréquence des cycles , la durée de du traitement de maintenance , le prix , et les effets secondaires au long terme (117) .

Le RTX dans le pemphigus pédiatrique,

Peu d'études et peu d'évidences concernant cette indication, des essais contrôlés semble nécessaires pour évaluer l'efficacité de cette molécule chez les enfants (117) (162).

Limites de l'étude

Le caractère uni centrique et l'effectif restreint de patients avec un déséquilibre quantitatif important entre les deux groupes « naïf » et « non naïf », justifiable par le caractère relativement récent des modifications de l'utilisation du rituximab dans le pemphigus . Ces caractéristiques d'effectifs limitent considérablement les possibilités d'analyse statistique et leur signification clinique ce qui pourrait expliquer la discordance de certains résultats avec ceux de la littérature, notamment en ce qui concerne l'efficacité plus importante du rituximab lorsqu'il est initié en première intention .Par ailleurs , la décroissance lente des corticoïdes et l'absence de dosages des anticorps anti desmogléines ont entravé certaines analyses des données cliniques et thérapeutiques . Enfin, le recul relativement limité (24 mois) après le début du traitement par rituximab ne permet pas d'aborder la question majeure de la rémission à long terme du pemphigus, voire de sa guérison, en fonction de la précocité de réalisation de ce traitement.

Les Forces de l'étude

Le caractère rétro-prospectif de l'étude qui a amélioré l'exhaustivité et la qualité des données. Notre étude est la plus large cohorte nationale qui s'est intéressée à son utilisation en temps réel , depuis la publication des recommandations (PNDS 2018).

A travers notre série nous montrons que l'utilisation du RTX en première ligne est bien le gold standard de la prise en charge du pemphigus dans le service de dermatologie au CHU de Rabat qui est considéré comme un centre national de référence pour les maladies bulleuses auto-immunes. Nous pouvons constater que les cures d'entretien ne sont pas toujours administrées de façon consensuelle, soit en raison de contre-indication (eg infectieuses), de facteurs socio-économiques .Ainsi, en tenant compte de la réalité sur le terrain ,

l'application des recommandations n'est pas toujours possible. Comme il a été démontré dans notre étude, l'un des progrès indéniables du RTX est la réduction des doses cumulées de corticoïdes. Une étude française a quantifié l'économie en corticoïdes (plus de 8.000 gr de prednisone en moyenne) depuis l'utilisation précoce du RTX dans le pemphigus ainsi son impact sur l'économie de santé et sur les effets indésirables (131).

Perspectives :

La prise en charge précoce du pemphigus dans un centre de référence et l'initiation rapide d'un traitement par RTX et corticoïdes oraux passe par un diagnostic précoce de la maladie par le médecin généraliste ou le dermatologue de ville . Malencontreusement, notre série a retrouvé un délai de consultation de 14 mois, impactant lourdement sur l'évolution de la maladie .Le pari actuel est de sensibiliser les médecins de ville que tous les pemphigus modérés à sévères et même en cas d'atteinte isolée des muqueuses nécessitent un traitement d'emblée par RTX .

De plus, plusieurs études se sont focalisées sur la qualité de vie dans le pemphigus en pré et post thérapie par corticoïdes et immunosuppresseurs (161) mais il n'existe pas à ce jour d'études évaluant la qualité de vie sous RTX , cela semble une piste intéressante dans l'indication du RTX . Par ailleurs, des études nationales multicentriques et prospective, sont nécessaires afin d'établir des recommandations adaptées à notre contexte marocain .

CONCLUSION

Conclusion

Notre étude confirme que nos pratiques dans la vie réelle sont en accord avec les recommandations de 2018 . L'efficacité, la bonne tolérance du rituximab dans la prise en charge du pemphigus et l'amélioration de la qualité de vie de nos patients. De façon intéressante nous montrons que notre service a utilisé le rituximab en seconde intention plus de 10 ans avant la publication du PNDS en 2018 ce qui mets en lumière son statut de centre de référence national.

RESUME

Pemphigus et Rituximab : étude rétro prospective sur série hospitalière de 43 cas

Introduction : Le pemphigus est une dermatose bulleuse auto immune dont les recommandations de la prise en charge ont évolué au fil des années. Le RTX est aujourd'hui la première ligne thérapeutique des pemphigus modérés à sévères permettant une amélioration du pronostic. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du RTX et de comparer son efficacité en première ou nième intention du traitement de pemphigus.

Matériel et méthode : il s'agit d'une étude descriptive analytique rétro prospective unicentrique au sein du service de dermatologie du CHU Ibn Sina Rabat et ceci de 2007 à 2021.

Résultats 43 malades ont été inclus dont 17 dans le groupe « naïf » et 26 dans le groupe « non naïf ». 81% des patients avaient un PDAI initial sévère. Les indications du RTX étant la rechute 46.5%, la forme sévère 30.2%, récalcitrante 18.6% et modérée 4.7%. La durée moyenne de la phase de consolidation était de 5.9 semaines, 83.7% des patients étaient en rémission complète à M3. M6 80% étaient en rémission complète sous traitement et le temps moyen de rémission complète était de 5.05 mois. Au 6^{ème} mois 15% étaient des répondeurs partiels, 42.5% de bons répondeurs et 42.5% des non répondeurs et a dose moyenne de prednisone à J1 était de 80mg et de 24mg au 6^{ème} mois. Le taux de rechute était de 23.6% sur une durée moyenne de 16.27mois, 60% des cas de rechutes avaient un taux de CD4 initial <400ui et 30% avaient un taux de CD19 >5% au 6^{ème} mois. La durée de rechute la plus prolongé concernait le phénotype foliacé et superficiel 17 mois et 23.7 mois respectivement et des doses cumulées de RTX supérieure à 2.5g. Pas de différence statistique (p>0.05) entre les deux groupes concernant la rémission, la rechute et la phase de consolidation

En dehors de la cure de M6, 22 patients ont reçu des cures de maintenances 12, M18 et M24. Les effets secondaires ont été noté à des dose de 3g de RTX à type de réactions liées à la perfusion 9 cas, 2 cas de pneumonies bactériennes, 1 cas de pneumocystose, 1 cas de péricardite, une réactivation du VHB et 2 cas de PID induite par RTX.

Discussion : Notre étude est la plus large cohorte nationale qui s'est intéressée à l'utilisation du RTX en pratique réelle dans le traitement du pemphigus. Nos résultats confirment l'efficacité, la bonne tolérance du RTX ainsi que son rôle significatif d'épargne cortisonique.

Conclusion : Le RTX trouve de plus en plus sa place en dermatologie, il est devenu en quelques années un traitement standard du pemphigus. Des études nationales multicentriques et prospective, seront nécessaires afin d'établir des recommandations adaptées à notre contexte marocain.

ANNEXES

Annexe 1 : Protocole Rituximab

Service dermatologie-CHU Ibn Sina

Le / /

Dr

1. Informations relatives au patient

- **Mr/mme :**
- **Salle :** **Lit :**
- **Age :** **poids :**
- **Diagnostic :** **taux IFI (date / /) =**
- **Indication :**
 - atteinte sévère (1^{ère} intention) ou 2^{ème} ligne (échec des ttt par ctc, imurel, autre)
 - Rechute biologique (préciser taux ifi initial et sa date, taux ifi actuel et date) :.....
- **Cure actuelle de Rituximab :**
 - 1^{ère} cure J15 6mois 1 an autre :.....
- **Si 3^{ème} cure, dates de 1^{ère} cure :** / / , **date 2^{ème} cure** / /

2. Bilan pré rituximab :

- NFS
- EPP à défaut Dosage de IgG, IgA, IgM
- Urée, créat, ASAT, ALAT
- Sérologies HVB, HVC, HIV
- ECG
- TDM thoracique
- Recherche de Bk crachats
- Cytométrie en flux : taux CD19+, CD4 en valeur absolue
- Précaution : si Hépatite B (AgHbs – et Ac anti Hbc+) : ténovir à visée préventive et recontrôle à 6 mois et 12 mois

3. Statut vaccinal : dates

- Vaccin antigrippal = / /
- vaccin (anti PNO) = / /
- Prevnar 13 = / /
- Vaccin pneumovax 23 (8 semaines après) = / /

- Autre=

4. Prémedication Rituximab = 1 HEURE AVANT

- 1g de paracetamol
- HSHC 100mg en IVD
- Antihistaminique 5mg : 1cp vo
- Remplissage 1L SS9% sur 2H (ou 500cc Ssalé sur 60min) + Pré-hydratation vo

5. Informations pour le patient

- Boisson libre 1H après le début de perfusion
- Eviter de manger jusqu'à la fin de la perfusion

6. Protocole de perfusion :

Mabthera 900mg = 1poche

mabthera 100mg = 1 poche

1. Surveillance TA, Temp, pouls, fréquence respiratoire toutes les 15min pdt la 1^{ère} H, puis toutes les 30min
2. HSHC 100mg+5mg d'antihistaminique vo +1g paracétamol le tout UNE HEURE avant
3. Remplissage 1L ss9% sur 2H
4. Commencer par Rituximab 100mg sur 2H= 250cc
 - 25mg/h soit 60cc/h pendant 30minutes
 - 50 mg/h soit 125 cc/h pendant 30 min
 - 50mg/h soit 125 cc/h pendant 30
 - 75mg/h soit 190cc/h pendant 30min
5. Rituximab 900mg sur 4H = 500cc
 - 100mg/h soit 55cc /h pendant 1h
 - 125 mg /h soit 70cc/h pendant 1h
 - 150 mg/h soit 80cc/h pendant 2h

Heure	TA	POULS	FR

7. Déroulement de la perfusion : sans incidents arrêt (hypotension, autre...)**8.**

Effets indésirables post ritux :

Rituximab

Service dermatologie-CHU Ibn Sina

Suivi patients sous rituximab :

- NFS 1*/ mois pendant 3mois
- Cytométrie en flux (taux CD4 , CD19) au 6ème mois (surtout si rechute ou absence de réponse au 3ème mois post ritux)
- Radio de thorax à M6
- TDM thoracique à M12

Annexe 2 Pemphigus Disease Area Index (**PDAI**)

- Skin	- Activity	- Damage
Anatomical Location	Erosion / Blisters or new erythema	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion
	0 absent 1 1-3 lesions up to one > 2 cm in any diameter, none > 6 cm 2 2-3 lesions, at least two > 2 cm diameter, none > 6 cm 3 > 3 lesions, none > 6 cm diameter 5 > 3 lesions, and/or at least one > 6 cm 10 > 3 lesions, and/or at least one lesion > 16cm diameter or entire area	Number lesions if 3 0 absent 1 present
Ears		
Nose		
Rest of the face		
Neck		
Chest		
Abdomen		
Back, buttocks		
Arms		
Hands		
Legs		
Feet		
Genitals		
Total skin	/120	/12

- Scalp

Scalp	Erosion/Blisters or new erythema	Number lesions if 3	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion
	0 absent 1 in one quadrant 2 two quadrants 3 three quadrants 4 affects whole skull 10 at least one lesion > 6 cm		0 absent 1 present
Total Scalp (0-10)	/10		/1

Mucous membrane

Anatomical location	Erosion/Blisters	Number lesions if 3
	0 absent 1 1 lesion 2 2-3 lesions 5 > 3 lesions or 2 lesions > 2 cm 10 entire area	
Eyes		
Nose		
Buccal mucosa		
Hard palate		
Soft palate		
Upper gingiva		
Lower gingiva		
Tongue		
Floor of mouth		
Labial bucosa		
Posterior pharynx		
Anogenital		
Total Mucosa	/120	

Total Activity Score (total skin + total Scalp + total Mucosa) :

Total

Damage Score
:

Treatment	The associated risk for infections	Recommendations
Topical and intralesional corticosteroids	Minimal to no risk for infections	Patients with mild disease can be safely managed with topical or intralesional corticosteroids.
Systemic corticosteroids	Increased risk for infections, particularly at a dose of more than 10 mg/day.	Prednis(ol)on<10 mg/day can be continued in patients infected with COVID-19 while prednis(ol)one>10 mg/d may be reduced considering individual patient characteristics.
Conventional immunosuppressant agents	Increased risk for infections	It may be advisable to temporarily stop conventional immunosuppressants during COVID-19 symptoms
Rituximab	Increased risk for infections	Postponing rituximab treatment temporarily should be considered on a case by cases basis.
IVIg	Usually not considered to increase the risk for infections	IVIg may be a useful option in pemphigus patients with COVID-19
Dapsone, sulfapyridine, nicotinamide, doxycycline, tetracycline	No increased risk for infections	Patients with mild disease can be managed with Dapsone, sulfapyridine, nicotinamide, doxycycline, tetracycline

Annexe 3 Mesures dans la prise en charge des patients pemphigus dans le cadre de la covid-19

Année	Type	Nombre total des patients traités par RTX	Protocole de perfusion	Traitements associés	Taux de RC	Temps de RC (mois)	Taux de RP	Taux de rechute durant le suivi (mois)	Temps de rechute (mois)	Durée de suivi (mois)	Effets secondaires
Les études mono-bras											
Arduino et al, 2019 (119)	Retrospective	Total: 98 (98/0/0) RTX: 16 (16/0/0)	PR	CS	N/D	moy: 3.9 ± 2.72	N/D	N/D	N/D	moy: 73.50	N/D
Sanchez et al, 2018 (10)	Retrospective	Total: 11 (10/1/0) RTX: 11 (10/1/0)	1 g (tous les 6 mois) Nombre médian de perfusion : 6 [Thérapie de maintenance]	PRED	100%	N/D	N/D	0%	N/D	Moy:78	Sepsis (1), diabete (2); HTA(1); Endocrinopathies (2)
Heelan et al, 2014 (112)	Retrospective	Total: 92 (84/8/0) RTX: 92 (84/8/0)	PR, 1000 mg ou 500 mg (≥ 6 mois)	CS, IS	RC 89% avec/ sans adjuvant RC Off: 61% RC On: 28%	N/D	RP: 2% RPST: 3%	au dernier suivi : 5%	moy:15	Median: 24	Pas de complications infectieuses graves rapportées
Toosi et al, 2019 (116)	Prospective	Total: 110 (110/0/0) RTX: 110 (110/0/0)	PLM Ou PR	PRD 1mg/kg/day	mois: 3: 37.4%; 6: 61.7%; 9: 69.8%; 12: 72.3%	moy: 3	mois: 3: 20.1% 6: 12.6% 9: 15.5% 12: 8.4% 18: 3.1%	mois: 6: 5.7% 12: 24.5%	moy:12	moy: 16.22 ± 3.45	Réactions à la 1ère perfusion (22.7%), 2ème Perfusion (10%),

Annexe 4. Résumés des publications les plus importantes concernant l'efficacité et la tolérance du RTX dans le pemphigus

											3 ^{ème} perfusion (4.5%), et 4 ^{ème} (3.6%) [ES les plus fréquents HTA(6), hypotension (6); Infections sévères (2) (kératite herpétique et infections sévères des bulles); Exacerbation sévère de la maladie (1); cytolysé hépatique (4)
Bilgic-Temel et al, 2019 (160)	Retrospective	Total: 5(5/0/0)RTX: 5 (5/5/0) (Moins de 18 ans)	(a) Protocole fixé à 1000 mg (3 patients) 500 mg (1 patient); administré deux fois à , 15jours d'intervalle ; OU (b) PL	methylprednisolone ,IGIV, DDS, AZA, Co IL, DC	3/5	N/D	2/5	N/D	N/D	moy: 42.6	aucun.
Études double bras											

Joly et al, 2017 (7)	Prospective randomisée et Contrôlée	Total: 90 (74/16/0) RTX: 46 (38/8/0)	RTX+PRD :46	PR, 500 mg (mois: 12 et 18)	PRD 0.5-1 mg/kg/day (décroissance du 3 au 6mois)	89% (mois 24)	Moy: 9.11*	N/D	24%	N/D	Moy: 23.97*	Diabète et endocrinopathies [22%] Myopathies [11%] ostéoporose [19%]
			PRD :44	44patients: PRD		34% (mois 24)	Moy: 22.26*		45%			
Kanwar et al, 2014 (155)	Prospective randomisée en double aveugle	Total: 22 (15/7/0) RTX: 22 (15/7/0)	Group A:11 (7/4/0)	PR	CS	10/11	S/s adjuvant moy: 5.80 ± 2.21†	11/11	36%	11.05†	moy: 8.28 ± 3.19†	Pas d'ES majeurs dans les deux groups
			Group B:11 (8/3/0)	PR		11/11	S/s adjuvant moy:4.18 ± 2.62†	11/11	64%			
Balighiet al, 2019 (115)	Retrospective	Total: 95 (95/0/0) RTX: 95 (95/0/0)	GTP :14	(Dans les 6 premiers mois du diagnostic) PL	PRD Décroissance de 30% à des dose >80 mg/jr, Puis de 5 mg tous les 3-7 jours jusqu'à la dose de 30mg, puis décroissance lente en fonction de l'activité et de la sévérité des lésions	92.9%	moy: 3.0±0.4	1/14	38.5%	N/D	moy: 26.5±13.5	N/D
			GTR :81	(Après 6 mois du diagnostic) PL		92.9%	moy: 8.1±1.2	24/81	71.1%			

Les abréviations du tableau

PV :Pemphigus vulgaire

PF :Pemphigus foliacé

RC :Rémission complète

RTX : Rituximab

PRD :Prednisolone

CS :Corticostéroïdes

PL :protocole lymphome

(4 perfusions de RTX 375 mg/m² espacées d'une semaine chacune)

PR :Protocole polyarthrite rhumatoïde

(2 perfusions de 1 g, 2semaine d'intervalle)

PLM :protocole lymphome modifié

(4 perfusions de , 500mg, chaque semaine)

RC on : RC sous traitement

CR off : RC sans traitement

IS : traitement immunosuppresseurs

AZA : Azathioprine

RP : Rémission partielle sans traitement ;

RP ST : Rémission partielle sous traitement minimale

S/s : sans

GTP : groupe traitement précoce

GTR : groupe traitement retardé

IGIV : Les immunoglobulines en intra veineux ;

DDS : Dapsone

Co IL : corticoïdes intra-lésionnelle

DC : dermocorticoïdes

* dans l'article cité les chiffres étaient en jours, nous les avons converti en mois (1jour=0.033 mois)

† dans l'article cité les chiffres étaient en semaines , nous les avons converti en mois (1semaine=0.23mois)

REFERENCES

- 1- Almgren N, Bedane C, Duvert-Lehembre S, et al. 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.
- 2- Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:405–14.
- 3- Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryn JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol*
- 4- Beissert S, Werfel T, Frieling, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006;142:1447–54.
- 5- 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
- 6- Joly P, Mouquet H, Roujeau J-C, et al. A Single Cycle of Rituximab for the Treatment of Severe Pemphigus. *N Engl J Med* 2007;
- 7- Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V et al. Firstline 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* 2017;389:2031–40.

8- Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*

9- Mignard C, Maho-Vaillant M, Golinski M-L , et al. Factors Associated With Short-term Relapse in Patients With Pemphigus Who Receive Rituximab as First-line Therapy: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2020

10- 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* 2018;154:363–5.

11- Sinistro A, Calabresi V, Lupi F, Sera F et al. The pathogenic activity of anti-desmoglein autoantibodies parallels disease severity in rituximab-treated patients with pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol* 2015;25:578–85.

12- Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS) Pemphigus n.d

13- Jelti L, Prost-Squarcioni C, Ingen-Housz-Oro S, Caux F et al. Actualisation des recommandations françaises de traitement du pemphigus. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2019;146:279–86.

- 14-Tron F, Gilbert D, Joly P, Mouquet H, Drouot L, Ayed MB, et al.
Immunogenetics of pemphigus: an update. *Autoimmunity*. nov 2006
- 15-Revenga-Arranz F, Martínez-Lasso J, Vanaclocha-Sebastián F. Pemphigus vulgaris in two MHC-haploidentical brothers. *Dermatology*. 1996
- 16-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.
- 17- Vincenzo Ruocco , Eleonora Ruocco , Ada Lo Schiavo et al Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies *Clin Dermatol* Jul-Aug 2013
- 18- Michael Kasperkiewicz, Christoph T. Ellebrecht, et al Pemphigus *Nature Reviews Disease Primers* volume 3, Article number: 17026 (2017)
- 19- Ye Qian, Joseph S. Jeong, Mike Maldonado, Jesus G. Valenzuela et al Brazilian pemphigus foliaceus anti-desmoglein 1 autoantibodies cross-react with sand fly salivary LJM11 antigen *J Immunol*. 2012
- 20- Maud yuo. Evaluation des effets des traitements par Rituximab versus corticothérapie seule sur la réponse auto-réactive des patients atteints de pemphigus.. *Immunothérapie*. Normandie Université, 2019. Français. ffNNT : 2019NORMR132ff. fftel-03029249f

21- Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile.

J Am Acad Dermatol. févr 1999

22-Yeoh S-C, Byth-Wilson K, Murrell DF, Schifter M, Lin M-W, Fulcher DA.

Pemphigus vulgaris disease activity: The role of antibodies to desmogleins and their isotype. J Oral Pathol Med. août 2019

23-Delavarian Z, Layegh P, Pakfetrat A, Zarghi N, Khorashadizadeh M, Ghazi

A. Evaluation of desmoglein 1 and 3 autoantibodies in pemphigus vulgaris: correlation with disease severity. J Clin Exp Dent. mai 2020.

24-Fitzpatrick RE, Newcomer VD. The correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. Arch Dermatol. mars 1980

25-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

26- Yuko Futeia ,Masayuki Amagai et al Predominant IgG4 subclass in autoantibodies of pemphigus vulgaris and foliaceus Journal of Dermatological

Science Volume 26, Issue 1, May 2001, Pages 55-61

27- Christian C. Jones, Robert G. Hamilton & Robert E. Jordon Subclass distribution of human IgG autoantibodies in pemphigus Journal of Clinical

Immunology volume 8, pages43–49 (1988)

- 28- David C Trampert , Lowiek M Hubers , Stan F J van de Graaf , Ulrich Beuers On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018
- 29- Wolfgang-Moritz Heupel, Detlef Zillikens, Detlev Drenckhahn, and Jens Waschke² Pemphigus Vulgaris IgG Directly Inhibit Desmoglein 3-Mediated Transinteraction *The Journal of Immunology*, 2008
- 30- Masataka Saito, Sara N. Stahley, Christopher Y et al Signaling Dependent and Independent Mechanisms in Pemphigus Vulgaris Blister Formation 20212
- 31- Christoph T. Ellebrecht, Eric M. Mukherjee, Qi Zheng Autoreactive IgG and IgA B Cells Evolve through Distinct Subclass Switch Pathways in the Autoimmune Disease Pemphigus Vulgaris *Cell Rep.* 2018
- 32- J. Waschke, V. Spindler Desmosomes and extradesmosomal adhesive signaling contacts in pemphigus *Med Res Rev*, 34 (2014)
- 33- Volker Spindler , Rüdiger Eming et al Mechanisms Causing Loss of Keratinocyte Cohesion in Pemphigus *Journal of Investigative Dermatology* Volume 138, Issue 1, January 2018,
- 34- Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest.* mai 2006
- 35- Mong-Shang Lin , Sue J. Swartz et al T Lymphocytes from a Subset of Patients with Pemphigus Vulgaris Respond to Both Desmoglein-3 and

Desmoglein-1 Journal of Investigative Dermatology Volume 109, Issue 6,
December 1997, Pages 734-737

36- Amber KT, Staropoli P, Shiman MI, Elgart GW, Hertl M. Autoreactive T
cells in the immune pathogenesis of pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol.* nov
2013

37- Christoph M Hammers , John R Stanley Mechanisms of Disease: Pemphigus
and Bullous Pemphigoid *Annu Rev Pathol* 2016

38- Pan et al 2015 Immune cellular regulation on autoantibody production in
pemphigus *J Dermatol*, 42 (2015), pp. 11-17

39-M. Pan, H. Zhu, R. Xu46- Sugiyama H, Matsue H et al CD4+CD25high
Regulatory T Cells Are Markedly Decreased in Blood of Patients with
Pemphigus Vulgaris *Dermatology* 2007

40- Federica Giurdanella A Possible Role for CD8+ T Lymphocytes in the Cell-
Mediated Pathogenesis of Pemphigus Vulgaris 2013

41- Huijie Yuan , Shengru Zhou et al Pivotal Role of Lesional and Perilesional
T/B Lymphocytes in Pemphigus Pathogenesis *J Invest Dermatol* 2017

42- Oxana Bereshchenko ,Stefano Bruscoli , Carlo Riccardi Glucocorticoids,
Sex Hormones, and Immunity *Front Immunol* 2018 Jun

43- Bystryn JC. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol.* juill
1984;120(7):941-51

44-Rosenberg FR, Sanders S, Nelson CT. Pemphigus: a 20-year review of 107 patients treated with corticosteroids. Arch Dermatol. 1976

45- Barnadas MA, Rubiales MV, Gich I, Gelpí C. Usefulness of specific anti-desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunoassay and indirect immunofluorescence in the evaluation of pemphigus activity. Int J Dermatol. nov 2015

46- Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. Br J Dermatol. nov 2017

47-Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. mars 2015

48- Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell DF. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. J Am Acad Dermatol. mai 2011.

49- Chams-Davatchi C, Mortazavizadeh A, Daneshpazhooh M, Davatchi F, Balighi K, Esmaili N, et al. Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. oct 2013

- 50- Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol.* nov 2006
- 51- 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
- 52- Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, Rosenbaum O, Gdalevich M, Anhalt GJ, et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* août 2015
- 53- Martin LK, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murrell DF. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev.* 21 janv 2009
- 54- Amber KT, Maglie R, Solimani F, Eming R, Hertl M. Targeted Therapies for Autoimmune Bullous Diseases: Current Status. *Drugs.* oct 2018
- 55- Czernik A, Toosi S, Bystryń J-C, Grando SA. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune bullous dermatoses: an update. *Autoimmunity.* févr 2012
- 56- Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* avr 2009

- 57- Ahmed AR, Kaveri S, Spigelman Z. Long-Term Remissions in Recalcitrant Pemphigus Vulgaris. *N Engl J Med*. 31 déc 2015.
- 58- Animesh A. Sinha et al Pemphigus vulgaris: approach to treatment *European Journal of Dermatology* volume 25, pages103–113 (2015)
- 59- Jana Langenhan et al Specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus requires the entire ectodomains of desmogleins *experimental dermatology* 2014Volume23, Issue4
- 60- Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A, Choi EJ, Mao X, Cho MJ, et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease. *Science*. 8 juill 2016
- 61- Yen Loo Lim, Gerome Bohelay et al Autoimmune Pemphigus: Latest Advances and Emerging Therapies *Front. Mol. Biosci.*, 04 February 2022
- 62- Karlin L, Coiffier B. Ofatumumab in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. *Expert Opin Biol Ther*. juill 2015
- 63-Rapp M, Pentland A, Richardson C. Successful Treatment of Pemphigus Vulgaris With Ofatumumab. *J Drugs Dermatol*. 1 déc 2018
- 64-Ellebrecht CT, Choi EJ, Allman DM, Tsai DE, Wegener WA, Goldenberg DM, et al. Subcutaneous veltuzumab, a humanized anti-CD20 antibody, in the treatment of refractory pemphigus vulgaris. *JAMA Dermatol*. déc 2014

65- Goodale EC, White SD, Bizikova P, Borjesson D, Murrell DF, Bisconte A, et al. Open trial of Bruton's tyrosine kinase inhibitor (PRN1008) in the treatment of canine pemphigus foliaceus. *Vet Dermatol.* oct 2020.

66-Neys SFH, Hendriks RW, Corneth OBJ. Targeting Bruton's Tyrosine Kinase in Inflammatory and Autoimmune Pathologies. *Front Cell Dev Biol.* 2021

67-Hadadi, Farah El; Mezni, Line; Mariame Meziane , Nadia Ismaili , Laila Benzekri , Senouci, Karima Epidemiology of Pemphigus A Single Center Overview in Morocco *International Journal of Dermatology and Venereology:* August 31, 2021

68-Senhaji G, Bay HB, Jouari OE, Lamouaffaq A, Douhi Z, et al (2019) Epidemiology of Pemphigus in Fez, Morocco: A 10 year Prospective Across Study. *J Clin Case Rep Trials.* Vol: 2, Issu: 1 (08-14).

69- Jelti L, Cordel N, Gillibert A, Lacour J-P, Uthurriague C, Doutre M-S, et al. Incidence and Mortality of Pemphigus in France. *J Invest Dermatol.* févr 2019

70-Hans-Filho G, dos Santos V, Katayama JH, Aoki V, Rivitti EA, Sampaio SA, et al. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. *J Invest Dermatol.* 1996

- 71-Ishii N, Maeyama Y, Karashima T, Nakama T, Kusuhara M, Yasumoto S, et al. A clinical study of patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an 11-year retrospective study Clin Exp Dermatol. août 2008
- 72-Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study. BMJ. 9 juill 2008
- 73-Khalaf Kridin, Enno Schmidt Epidemiology of Pemphigus JID Innov. 2021 Mar; 1(1): 100004. 2021 Feb 20.
- 74-Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. Immunol Res. avr 2018
- 75-Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus: Differences in Epidemiology and Mortality. Acta Derm Venereol. 2 oct 2017
- 76- Ahmed AR, Wagner R, Khatri K, Notani G, 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
- 77- Mobini N, Yunis EJ, Alper CA, Yunis JJ, et al. Identical MHC markers in non-Jewish Iranian and Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris: possible common central Asian ancestral origin. Hum Immunol. 15 sept 1997

- 78-J. El Alami , F. Belarbi, N. Akhdari, S. Amal, O. Hocar Profil
épidémiologique des pemphigus au service de dermatologie du CHU Mohamed
VI de Marrakech : à propos de 282 cas: 10.1016/j.annder.2017.09.218
- 79-Valeria Aoki,Evandro A. Rivitti,Luis A. Diaz,the Cooperative Group on
Fogo Selvagem Research Update on fogo selvagem, an endemic form of
pemphigus foliaceus Volume42,Special Issue: Pemphigus updates from around
the world
- 80-F. Hübner,I.R. König,M.M. Holtsche,D. Zillikens,R. Linder,E. Schmidt
Prevalence and age distribution of pemphigus and pemphigoid diseases among
paediatric patients in Germany JEADV 2020
- 81- 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
- 82-Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus,
herpetiformis, brasiliensis). Clin Dermatol. août 2011
- 83- Duvert-Lehembre S, Joly P. [Autoimmune blistering diseases]. Rev Med
Interne. mars 2014
- 84-Ruocco V, Ruocco E, Caccavale S, Gambardella A, Lo Schiavo A.
Pemphigus vegetans of the folds (intertriginous areas). Clin Dermatol. août 2015

85-Oktarina DAM, Poot AM, Kramer D, Diercks et al The IgG « lupus-band » deposition pattern of pemphigus erythematosus: association with the desmoglein 1 ectodomain as revealed by 3 cases. Arch Dermatol. oct 2012

86-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

87-Ohzono A, Sogame R, Li X, Teye K, Tsuchisaka A, Numata S, et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. Br J Dermatol. Déc 2015

88-Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Chosidow O, Roujeau JC, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. J Am Acad Dermatol. oct 2000

89- Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. Clin Rev Allergy Immunol. févr 2018

90-Kardos M, Levine D, Gürcan HM, Ahmed RA. Pemphigus vulgaris in pregnancy: analysis of current data on the management and outcomes. Obstet Gynecol Surv. nov 2009

91-Kridin K, Patel PM, Jones VA, Cordova A, Amber KT. IgA pemphigus: A systematic review. J Am Acad Dermatol. juin 2020

92-Hashimoto T. [Herpetiform pemphigus]. Ryoikibetsu Shokogun Shirizu.

2000

93-Ghaedi F, Etesami I, Aryanian Z, Kalantari Y, et al. Druginduced pemphigus: A systematic review of 170 patients. Int Immunopharmacol. mars

2021

94-Rao R, Dasari K, Shenoi S, Balachandran C. Demonstration of pemphigus-specific immunofluorescence pattern by direct immunofluorescence of plucked

hair. Int J Dermatol. nov 2009

95-Schmidt E, Goebeler M, Hertl M, Sárdy M, Sitaru C, Eming R, et al. S2k guideline for the diagnosis of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous

pemphigoid. J Dtsch Dermatol Ges. juill 2015

96- Sabolinski ML, Beutner EH, Krasny S, Kumar V, et al. Substrate specificity of anti-epithelial antibodies of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus sera in immunofluorescence tests on monkey and guinea pig esophagus sections. J

Invest Dermatol. mai 1987

97- Hahn K, Kippes W, Amagai M, Rzany B, Bröcker EB, Zillikens D. [Clinical aspects and immunopathology in 48 patients with pemphigus]. Hautarzt. sept

2000

98-Tampoia M, Giavarina D, Di Giorgio C, Bizzaro N. Diagnostic accuracy of enzymelinked immunosorbent assays (ELISA) to detect anti-skin autoantibodies

in autoimmune blistering skin diseases: a systematic review and meta-analysis.

Autoimmun Rev. déc 2012

99-Zakka, L.R., S.S. Shetty, and A.R. Ahmed, Rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris. *Dermatology and therapy*, 2012.

100- Bergantini L, d'Alessandro M, Cameli P, Vietri L, Vagaggini C, Perrone A, et al. Effects of rituximab therapy on B cell differentiation and depletion.

Clin Rheumatol. mai 2020

101-Marie Petit. Étude longitudinale des anticorps dans le pemphigus. *Sciences agricoles*. Normandie Université, 2021. Français. ffNNT : 2021NORMR056ff.

fftel-03517520f

102-Natacha Colliou , Damien Picard et al Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of

desmoglein B cell response *Sci Transl Med* 2013 Mar

103-Arin MJ, Engert A, Krieg T, Hunzelmann N. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of pemphigus. *Br J Dermatol*. sept 2005

104-Cooper HL, Healy E, Theaker JM, Friedmann PS. Treatment of resistant pemphigus vulgaris with an anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab). *Clin*

Exp Dermatol. juill 2003

105-Dupuy A, Viguier M, Bédane C, Cordoliani F, et al. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). Arch Dermatol. janv 2004

106- España A, Fernández-Galar M, Lloret P, et al Long-term complete remission of severe pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody therapy and immunophenotype correlations. J Am Acad Dermatol. juin 2004

107- Kong HH, Prose NS, Ware RE, Hall RP. Successful treatment of refractory childhood pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). Pediatr Dermatol. oct 2005.

108-Morrison LH. Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab). J Am Acad Dermatol. nov 2004

109-Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. J Am Acad Dermatol. nov 2002

110-Schmidt E, Herzog S, Bröcker E-B, Zillikens D, Goebeler M. Long-standing remission of recalcitrant juvenile pemphigus vulgaris after adjuvant therapy with rituximab. Br J Dermatol. août 2005

111-Virgolini L, Marzocchi V. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of autoimmune diseases. Successful result in refractory Pemphigus vulgaris: report of a case. *Haematologica*. juill 2003

112- 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

113- Tavakolpour, S., et al., Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. *Int Immunopharmacol*, 2018.

114-Daneshpazhooh, M., et al., Iranian guideline for rituximab therapy in pemphigus patients. *Dermatologic therapy*, 2019

115- Balighi, K., et al., Comparing early and late treatments with rituximab in pemphigus vulgaris: which one is better? *Arch Dermatol Res*, 2019

116- Toosi, R., et al., Efficacy and safety of biosimilar rituximab in patients with pemphigus vulgaris: a prospective observational study. *J Dermatolog Treat*, 2019

117- Hamidreza Mahmoudi, Soheil Tavakolpou et al Rituximab in Practice: Clinical Evaluation of Patients with Pemphigus after Rituximab Administration , *Dermatology therapy volume 2020*

118- Didona, D., et al., Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. Front Immunol, 2019.

119- Arduino, P.G., et al., Long-term evaluation of pemphigus vulgaris: A retrospective consideration of 98 patients treated in an oral medicine unit in north-west Italy. Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology, 2019

120- Murrell, D.F., et al., Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol, 2020.

121- Murrell, D.F., et al., Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. Journal of the American Academy of Dermatology, 2008

122- V. Anandan, W. Afthab Jameela, et al Rituximab: A Magic Bullet for Pemphigus J Clin Diagn Res. Epub 2017 Apr 1.

123- Irene Palacios-Álvarez, Constanza Riquelme-Mc Loughlin et al Rituximab Treatment Of Pemphigus Foliaceus- A Retrospective Study Of 12 Patients JAAD 2018

- 124- Ahmed, A.R. and S. Shetty, A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmun Rev*, 2015
- 125- Giuseppe Cianchini , Francesca Lupi et al 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* 2012
- 126- Tavakolpour, S., Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res*, 2018
- 127- Mahmoudi, H., et al., Desquamative gingivitis in a pemphigus vulgaris patient resistant to rituximab. *Dermatologic Therapy*, 2020
- 128- Balighi, K., et al., Comparing the short-term therapeutic effects and safety profiles of rituximab therapy in pemphigus vulgaris patients either early treated or later than six months. *J Dermatolog Treat*, 2019
- 129- Özlem Daltaban et al Clinical presentation and diagnostic delay in pemphigus vulgaris: A prospective study from Turkey 2020
- 130- Y Hassona , N Cirillo , D Taimeh et al Diagnostic patterns and delays in autoimmune blistering diseases of the mouth: A cross-sectional study *Oral*
- 131- Hazard Madeleine 2021 Utilisation passée et actuelle du rituximab dans les pemphigus modérés à sévères : étude rétrospective dans deux centres hospitaliers universitaires français (2006-2021) Thèse université de Limoges .

- 132- Saleh MA. A prospective study comparing patients with early and late relapsing pemphigus treated with rituximab. *J Am Acad Dermatol.* (2018)
- 133-Magdalena Kraft and Margitta Worm Pemphigus Foliaceus—Repeated Treatment With Rituximab 7 Years After Initial Response: A Case Report *Front Med (Lausanne).* 2018
- 134-Albers, L.N., et al., Developing biomarkers for predicting clinical relapse in pemphigus patients treated with rituximab. *J Am Acad Dermatol,* 2017
- 135-Vinay, K. and S. Dogra, Rituximab in Pemphigus: Road Covered and Challenges Ahead. *Indian dermatology online journal,* 2018
- 136-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
- 137-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
- 138-Horváth B, Huizinga J, Pas HH, Mulder AB, Jonkman MF. Low-dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol.* févr 2012

139- Cho, S.I., et al., Mucosal involvement is a risk factor for poor clinical outcomes and relapse in patients with pemphigus treated with rituximab.

Dermatologic therapy, 2019

140- Kneiber, D., et al., Pemphigus subtype: a confounder in determining the association of oral involvement with post-rituximab relapses. Dermatologic

therapy, 2019

141- Carolyn J Kushner, Shiyu Wang et al Factors Associated With Complete Remission After Rituximab Therapy for Pemphigus JAMA Dermatol 2019

142- Balighi, K., et al., Anti-desmoglein-1 levels as predictor of prednisolone tapering in pemphigus vulgaris patients treated with rituximab. Dermatol Ther, 2018

143- Sharma, V.K., et al., Rituximab as an adjuvant therapy for pemphigus: experience in 61 patients from a single center with long-term follow-up. International journal of dermatology, 2020.

144-Goh, M.S., et al., Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris: a prospective open-label pilot study in five patients. Br J Dermatol, 200

145-Rios-Fernandez, R., et al., Late-onset neutropenia following rituximab treatment in patients with autoimmune diseases. Br J Dermatol, 2007

146-Balighi, K., et al., Switching from pemphigus vulgaris to psoriasis: a rare report of three cases. International Journal of Dermatology, 2020.

147-Toussi, A., et al., Transcriptome mining and B cell depletion support a role for B cells in psoriasis pathophysiology. *Journal of Dermatological Science*, 2019

148-Memon, A.B., et al., Long-term safety of rituximab induced peripheral B-cell depletion in autoimmune neurological diseases. *PLoS One*, 2018

149- Lopez-Olivo, M.A., et al., Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA*, 2012.

150- Alberto J Montero , John J McCarthy, et al Acute respiratory distress syndrome after rituximab infusion *Int J Hematol* . 2005 Nov;.

151- Bologna, J.L., J.V. Schaffer, and L. Cerroni, *Dermatología*. 2018: Elsevier Health Sciences.

152- Mahmoudi, H., et al., Unexpected worsening of pemphigus vulgaris after rituximab: A report of three cases. *Int Immunopharmacol*, 2019

153-Nili, A., et al., Paradoxical reaction to rituximab in patients with pemphigus: a report of 10 cases. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2020.

154 -Waldman RA, Creed M, Sharp K, et al. Toward a COVID-19 vaccine strategy for patients with pemphigus on rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2021

- 155- Kanwar, A.J., 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*, 2014
- 156- Kanwar, A.J., et al., Efficacy and safety of rituximab treatment in Indian pemphigus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013
- 157- Tavakolpour, S., et al., A comprehensive review of rituximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*, 2019
- 158-Alaibac, M., Ultra-Low Dosage Regimen of Rituximab in Autoimmune Blistering Skin Conditions. *Front Immunol*, 2018
- 159-Schoergenhofer, C., et al., Single, very low rituximab doses in healthy volunteers - a pilot and a randomized trial: implications for dosing and biosimilarity testing. *Sci Rep*, 2018
- 160-AsliBilgic-Temel et al Rituximab therapy in pediatric pemphigus patients: a retrospective analysis of five Turkish patients and a review of the literature *PediatrDermatol*2019
- 161-Ghods Sz , Chams Davatchi C et al Quality of life and psychological status of patients with pemphigus vulgaris using Dermatology life Quality Index and General Health Questionnaires *J Dermatol* 2012