

## THESIS / THÈSE

### MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

#### Pemphigus vulgaire chez l'adulte

#### place du rituximab aujourd'hui et alternatives thérapeutiques de demain

LOZZA, Tristan

*Award date:*  
2023

*Awarding institution:*  
Universite de Namur

[Link to publication](#)

#### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

# **Pemphigus vulgaire chez l'adulte : place du rituximab aujourd'hui et alternatives thérapeutiques de demain.**

Auteur : Lozza Tristan  
Promoteur : BULINCKX Audrey  
Co-promoteur : ROQUET-GRAVY Pierre-Paul  
Année académique 2022-2023  
Master en sciences pharmaceutiques à finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

LOZZA TRISTAN

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

PEMPHIGUS VULGAIRE CHEZ L'ADULTE... PLACE DU RITUXIMAB... AU JOURD'HUI ET ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES DE DEMAIN

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Biesme, le 30/07/2023

Signature de l'Etudiant,



*Je souhaite remercier ma promotrice, le docteur Audrey Bulinckx ainsi que mon co-promoteur, le docteur Pierre-Paul Roquet-Gravy, pour l'aide précieuse apportée à la rédaction de ce mémoire tant au niveau de la compréhension que de la correction de celui-ci.*

*Je souhaite remercier également les professeurs de l'Unamur et de l'UCLouvain qui m'ont aidé, de près ou de loin, à réaliser ce travail.*

*Enfin, merci à ma famille et à mes amis de m'avoir donné du courage pour écrire ce mémoire.*

## Table des matières

<i>Liste des abréviations :</i> .....	5
<i>Démarche de recherche :</i> .....	6
<i>1 : Introduction :</i> .....	7
<i>2 : Le pemphigus vulgaire :</i> .....	8
2.1 Généralités : .....	8
2.2 : Physiopathologie : .....	9
2.3 : Epidémiologie : .....	10
2.4 : Diagnostic : .....	12
2.5 : Pronostic et évolution : .....	14
2.6 : Traitements : .....	14
<i>3 : Place du Rituximab (RTX) dans le pemphigus vulgaire :</i> .....	19
3.1 : Généralités : .....	19
3.2 : Comparaison de l'efficacité et de la sécurité : .....	20
3.2.1 : Efficacité : .....	20
3.2.2 : Sécurité : .....	25
3.2.3 : Limites de ces études : .....	27
3.3 : Comparaison de l'efficacité dans la vraie vie : .....	28
3.4 : Comparaison des coûts : .....	30
3.5 : Comparaison de la qualité de vie : .....	32
<i>4 : Alternatives thérapeutiques de demain :</i> .....	34
4.1 : Les anticorps humains et humanisés : .....	34
4.2 : Les inhibiteurs des Bruton kinases (BTK) : .....	35
4.3 : Les « chimeric antigen receptor » (CAR) – T cells : .....	36
4.4 : Les antagonistes du récepteur néonatal Fc (FcRn) : .....	37
<i>5 : Conclusion :</i> .....	39
<i>Annexe 1 : Score PDAI :</i> .....	41
<i>Annexe 2 : Score PAAS :</i> .....	42
<i>Annexe 3 : Score DLQI :</i> .....	43
<i>Bibliographie :</i> .....	44

Liste des abréviations :

ADCC	Antibody dependant cell cytotoxicity
BTK	Bruton kinase
CAAR	Chimeric autoantibody receptor
CAR	Chimeric antigen receptor
CMH/HLA	Complexe majeur d'histocompatibilité
CS	Corticostéroïde
DCP	Thérapie pulsée dexaméthasone/cyclophosphamide
DLQI	Dermatology life quality index
Dsg	Desmogléine
EADV	European academy of dermatology and venereology
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
FcRn	Récepteur néonatal Fc
ITT	Intention to treat
MMF	Mycophénolate mofetil
OR	Rapport de côte
PAAS	Pemphigus area activity score
PDAI	Pemphigus disease area index
PF	Pemphigus foliacé
PNP	Pemphigus paranéoplasique
PV	Pemphigus vulgaire
RCT	Essai clinique randomisé contrôlé
RTX	Rituximab
SSA	Steroid sparing agent

## Démarche de recherche :

Les recherches d'articles ont principalement été effectuées sur le site de Pubmed. La plupart de ces articles proviennent de journaux scientifiques axés sur la dermatologie comme le « Journal of the american academy of dermatology », le « BMC dermatology » ou encore l' « Indian journal of dermatology ». D'autres articles proviennent de sources telles que l'EMA ou d'un ouvrage dermatologique de référence : « Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 6<sup>ème</sup> édition, Elsevier Masson ». Les mots clés utilisés pour chercher les informations sur le sujet étaient « pemphigus + rituximab ». En fonction de l'objectif des différentes parties de ce mémoire, d'autres mots venaient compléter cette association comme « efficacy », « quality of life », « security », ...

Les articles ont été triés en fonction de leur date. La plupart des articles ont été publiés après 2016 sauf pour les études d'efficacité et de sécurité qui ont été effectuées avant 2016 afin de comparer les différents traitements du pemphigus disponibles à cette époque. Cela est aussi le cas pour les scores dermatologiques qui sont restés inchangés depuis leur publication. Enfin, tous les articles dont le titre n'était pas neutre ont été exclus.

## 1 : Introduction :

Le pemphigus est une maladie bulleuse auto-immune rare, acquise, caractérisée par la formation de bulles intra-épidermiques et d'érosions sur la peau et les muqueuses. Cette maladie peut être fatale si elle n'est pas correctement prise en charge. Il existe plusieurs types de pemphigus : le pemphigus vulgaire (PV), le pemphigus foliacé (PF), le pemphigus à IgA et le pemphigus paranéoplasique (PNP). Ce travail n'abordera que le pemphigus vulgaire. (Costan et al. 2021; Malik et al. 2021)

Le rituximab (RTX) est un anticorps monoclonal chimérique ciblant le CD20 des lymphocytes B. Il est utilisé dans plusieurs indications : le lymphome non-Hodgkinien, la polyarthrite rhumatoïde, le pemphigus vulgaire, ... Dans le traitement du PV, il était anciennement utilisé en 3<sup>ème</sup> ligne pour les cas réfractaires. A l'heure actuelle, il fait partie des traitements de 1<sup>ère</sup> ligne. Ce travail a pour objectif de déterminer si la prescription de ce traitement en 1<sup>ère</sup> ligne se justifie, via l'analyse de différents critères et facteurs pronostiques. (Hanif et Anwer 2023; Hertl et al. 2015; P. Joly et al. 2020)

La première partie de ce mémoire parlera de la physiopathologie, de l'épidémiologie, du diagnostic, des pronostics et des différents traitements du PV. Par la suite, il comparera le RTX aux traitements de 1<sup>ère</sup> ligne du point de vue de l'efficacité (dans les essais cliniques et dans la vraie vie), de la sécurité, de l'économie et de la qualité de vie apportée aux patients. Enfin, il abordera les différents traitements qui pourraient être utilisés, dans le futur, pour traiter le PV.

## 2 : Le pemphigus vulgaire :

### 2.1 Généralités :

Le pemphigus est secondaire à la sécrétion par les lymphocytes B d'auto-anticorps IgG, dirigés contre les desmoglénines 1 et 3 (Dsg 1 et Dsg 3) qui sont des glycoprotéines permettant l'adhésion des kératinocytes entre eux via les desmosomes au sein de l'épiderme (*Fig 1*). (Costan et al. 2021; Groves 2009)

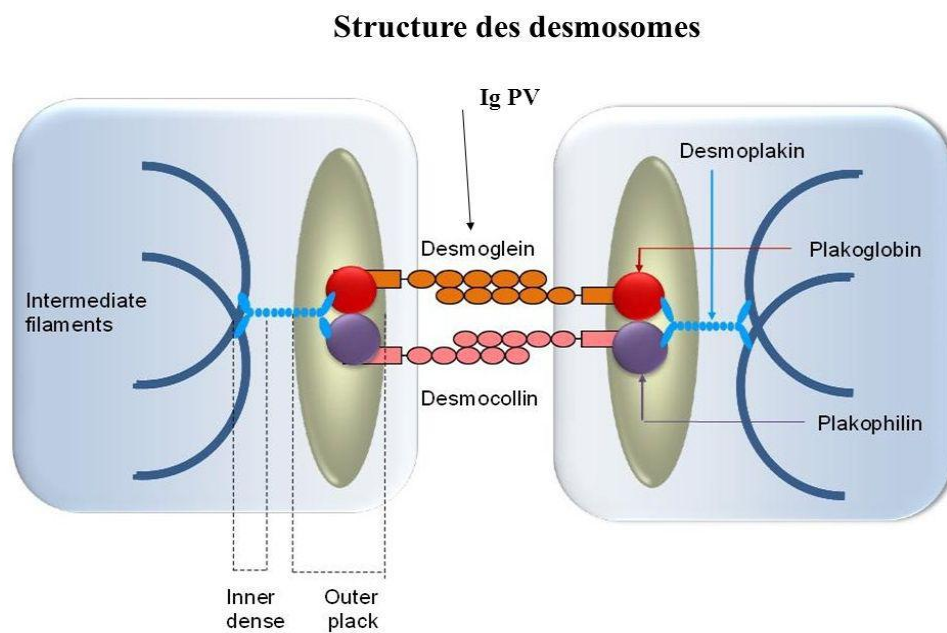


Figure 1 : Schéma d'un desmosome (« Structure+des+desmosomes.jpg (Image JPEG, 1058 × 793 pixels) - Redimensionnée (90%) » s. d.)

Le phénotype clinique d'un pemphigus est déterminé par le groupe de protéines adhésives (Dsg 1, Dsg 3, desmocollines) ciblé par l'auto-anticorps ainsi que la distribution tissulaire de ces protéines. (Saurat et al. 2017)

- Dsg 1 pèse 160 kDa et se situe à la surface de l'épiderme (Costan et al. 2021)
- Dsg 3 pèse 130 kDa et se situe dans les muqueuses et les couches profondes de l'épiderme (Costan et al. 2021)

Ces auto-anticorps sont responsables d'une perte de cohésion des kératinocytes (acantholyse), entraînant la formation de bulles flasques sur la peau et les muqueuses (*Fig 2*). (Malik et al. 2021; Welfringer-Morin et Battistella 2017)

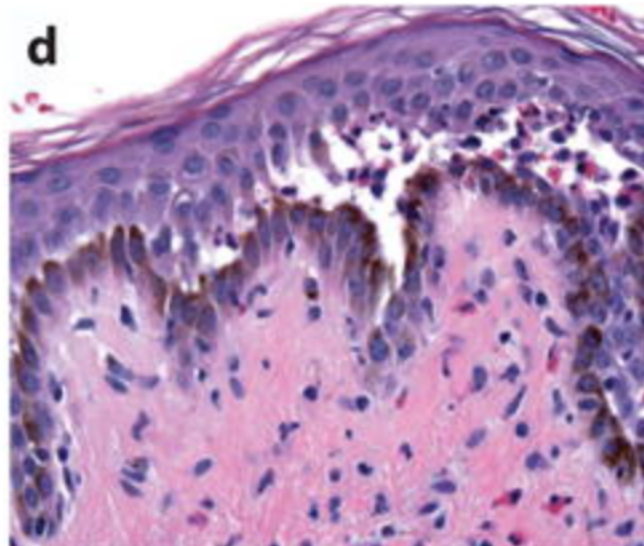


Figure 2 : Coupe histologique d'un patient atteint de PV (Hammers et Stanley 2016)

Il existe trois types de pemphigus. Deux types se distinguent par l'endroit où a lieu la perte de cohésion, à savoir les pemphigus profonds (comme le pemphigus vulgaire) et les pemphigus superficiels (comme le pemphigus foliacé). En effet, dans un pemphigus profond, les auto-anticorps ciblent des protéines se situant dans les couches basales de la peau tandis que dans un pemphigus superficiel, les auto-anticorps sont dirigés contre des protéines dans la couche superficielle de la peau. Le troisième type de pemphigus correspond à des formes particulières, comme le pemphigus paranéoplasique. Ce travail n'abordera que le PV. (Saurat et al. 2017)

## 2.2 : Physiopathologie :

Le pemphigus vulgaire fait partie de la sous-classe des pemphigus profonds. Il s'agit d'une pathologie dans laquelle des auto-anticorps de type IgG4 sont dirigés contre des protéines desmosomales (Dsg 1 et Dsg 3). (Saurat et al. 2017)

Il existe deux sous-types de PV qui dépendent des auto-anticorps présents dans le sang :

- Le PV « muqueux » dans lequel sont présents des auto-anticorps anti-Dsg 3 et qui se manifeste uniquement par des lésions des muqueuses. (Saurat et al. 2017)
- Le PV « mucocutané » dans lequel sont rencontrés des auto-anticorps anti Dsg 3 et anti-Dsg 1 et qui se manifeste par des lésions à la fois cutanées et muqueuses. (Saurat et al. 2017)

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la perte de cohésion inter-kératinocytaires :

- L'activation de voies intracellulaires de signalisation tel que la MAP kinase p38 qui jouent un rôle dans l'adhésion des desmosomes. (Saurat et al. 2017)
- La fixation des auto-anticorps sur les desmoglénines. (Saurat et al. 2017)
- La dégradation des desmosomes (et autres structures d'ancrage) secondaire à la libération de protéases et de protéines du complément. (Saurat et al. 2017)

### 2.3 : Epidémiologie :

Parmi les différents types de pemphigus, le PV est le plus fréquent. Ce n'est pas une maladie héréditaire, cependant plusieurs arguments ont fait suspecter une prédisposition génétique à celle-ci. En effet, des cas de pemphigus familiaux ont été décrits et la présence fréquente d'anticorps pathogènes chez les apparentés de patients atteints de pemphigus a été rapportée. (Saurat et al. 2017)

Cette maladie se distribue de manière hétérogène d'un point de vue géographique et ethnique. Il existe des cas de polymorphismes des gènes codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II comme le HLA-DR4 (DRB1\*0402) et le HLA-DRW6 (DQB1\*0503). Ces différents polymorphes CMH II permettent de présenter les peptides de la Dsg 3 aux lymphocytes T de manière plus efficace. Cependant, ces polymorphes sont rares en Europe : ils sont néanmoins communs au Moyen Orient, dans l'est de la Méditerranée ainsi que dans certains groupes ethniques. (Costan et al. 2021; Groves 2009; Kridin et Schmidt 2021)

Plusieurs études rapportent un taux d'incidence annuelle du PV dans différents pays et communautés qui se situe entre 0,76 cas/ millions d'habitants et 32 cas/ millions d'habitants. Par contre, en ce qui concerne la prévalence du PV, il n'y a pas beaucoup de données dans la littérature : seule la German Health Insurance explicite un taux de prévalence de 95 cas/million d'habitants en 2016. (Kridin et Schmidt 2021)

Le PV survient généralement chez les patients entre 45 et 65 ans, touchant aussi bien les hommes que les femmes (*Tableau 1*). De rares cas ont été signalés chez les enfants. (Kridin et Schmidt 2021)

Tableau 1 : Incidence annuelle, âge moyen et ratio femme/homme du PV dans différents pays (Kridin et Schmidt 2021)

Country	Region	Time Period (y)	Number of Patients	F-to-M Ratio	Mean Age, y	Annual Incidence Rate (/Million)
Botswana (Madu et al., 2019)	Gaborone, Kanye, Mochudi, Lobatse, Mahalapye	2008–2015	15	ND	ND	1.7 (0.9 [PF]; 0.8 [PV <sup>1</sup> ])
Bulgaria (Tsankov et al., 2000)	Sofia	1980–1995	74	1.2	72.4	4.7
Croatia (Marinovic et al., 2011)	Zagreb	2005–2010	41	1.9	ND	3.7
Finland (Hietanen and Salo, 1982)	Nationwide	1969–1978	44	1.1	57.5	0.8
France (Bastuji-Garin et al., 1995)	Ile-de-France administrative area	1985–1990	87	1.2	52	1.7
France (Thomas et al., 2010)	Midi-Pyrénées region	2002–2006	37	1.2	62	2.7
France (Ielti et al., 2019)	13 regions in France	2004–2013	249	1.07	59	1.5
Germany (Hahn-Ristic et al., 2002)	Würzburg and Mannheim	1989–1997	14	1.3	ND	0.8 (PV in native Germans); 6.8 (PV in foreigners)
Germany (Bertram et al., 2009)	lower Franconia	2001–2002	1	ND	62	0.5 (PV)
Greece (Michailidou et al., 2007)	Thessaloniki	1985–2004	129	2.3	59.6	8.0 (PV)
India (Kumar, 2008)	Thrissur District	2001	13	2.3	37 (F), 58 (M)	4.4
Israel (Pisanti et al., 1974)	Jerusalem	1952–1972	76	1.6	ND	16.1 (PV)
Israel (Kridin et al., 2016)	Haifa	2000–2015	180	1.7	54.7	7.2
Iran (Chams-Davatchi et al., 2005)	Tehran	1984–2003	1,209	1.5	42	16.0 (Tehran District), 10.0 (Iran)
Iran (Salmanpour et al., 2006)	Shiraz	1991–2000	221	1.3	38	6.7
Italy (Micali et al., 1998a)	Sicily	1982–1996	84	1.6	56	6.0
Kuwait (Nanda et al., 2004)	Kuwait city (covering 50% of the population of Kuwait)	1991–2002	60	0.9	36.5	4.6
Macedonia (V'ickova-Laskoska et al., 2007)	Skopje (covering all the population)	1990–2004	133	1.3	52	4.4
Malaysia (Adam, 1992)	Kuala Lumpur	ND	84	1	ND	2.0
Mali (Mahé et al., 1996)	Bamako	ND	30	4	46.7	2.9
Poland (Serwin et al., 2018)	Podlaskie Province	2001–2015	66	2.9	55	3.7
Romania (Baican et al., 2010)	Northwestern Romania	2001–2007	68	1.8	53	4.0
Saudi Arabia (Tallab et al., 2001)	Southern region	1990–1999	19	0.5	43.1	1.6
Serbia (Golušin et al., 2005)	Vojvodina	1990–2002	51	1.55	55.6	6.6
Serbia (Milinković et al., 2016)	Central Serbia	1991–2010	478	1.4	ND	4.0 <sup>2</sup>
South Korea (Lee et al., 2018)	Nationwide	2006–2015	1,604	1.2 (PV); 0.9 (PF)	ND	2.1 (PV); 1.1 (PF)
Spain (Grau-Pérez et al., 2019)	Canary Islands	2004–2017	9 (PV); 15 (PF)	2.0 (PV); 0.5 (PF)	51.1 (PV); 51.3 (PF)	5.9
Switzerland (Marazza et al., 2009)	Nationwide	2001–2002	7	2.5	62.3	0.6
Taiwan (Huang et al., 2012)	Nationwide	2002–2009	853	1.3	52.5	4.7
Taiwan (Chiu et al., 2020)	Nationwide	2010–2015	1,207	1.2	53.0	4.0
Tunisia (Morini et al., 1993)	Sousse area	1985–1987	20	F only	28.0 (PF)	4.0 (PF)
Tunisia (Bastuji-Garin et al., 1995)	Nationwide	1986–1991	198	4	36.7	6.7
Tunisia (Zaraa et al., 2011)	Northern Tunisia	1997–2007	92	2	50	8.6
Turkey (Uzun et al., 2006)	Adana and Antalya	1998–2004	148	1.5	43	2.4
Turkey (Bozdog and Bilgin, 2012)	Aydn	1998–2009	87	1.6	48	1.8
Turkey (Yayli et al., 2017)	All regions of the country	2013–2014	220	1.4	49	4.7
United Kingdom (Langan et al., 2008)	Nationwide	1996–2006	138	1.9		6.8 (PV)
United States (Simon et al., 1980)	Connecticut	1972–1977	12	5	63.6	4.2 (general population), 32 (among Jews)

Abbreviations: F, female; M, male; ND, nondetermined; PF, pemphigus foliaceus.; PV, pemphigus vulgaris.

Annual incidence rates were estimated as ratios of the number of newly diagnosed cases of pemphigus in the catchment area of the study over the mean population size in the middle year of each study (population sizes were obtained from the national censuses). Unadjusted incidence rates were adopted because only a minority of studies reported adjusted incidence rates, and the latter used various standardized populations as a reference.

<sup>1</sup>Including pemphigus vegetans.

<sup>2</sup>Age-adjusted incidence rate.

## 2.4 : Diagnostic :

Le diagnostic d'un PV s'appuie sur l'association de plusieurs critères : la présence de lésions cliniques caractéristiques, la biopsie d'une bulle (ou de la périphérie de celle-ci) révélant une image histologique d'acantholyse ainsi qu'un examen par immunofluorescence directe positif. (Saurat et al. 2017; P. Joly et al. 2020)

**Aspect clinique.** Le début est souvent insidieux avec une atteinte muqueuse initiale. Dans plus de 50% des cas, il s'agit d'une atteinte de la cavité buccale (*Fig 3*). Ces lésions sont traînantes et douloureuses, situées sur les faces internes des joues, la gencive ou le palais, avec des sensations de brûlures qui nuisent à l'alimentation. L'atteinte cutanée survient plusieurs semaines ou plusieurs mois après l'apparition des lésions muqueuses. Elle se caractérise par l'apparition de bulles flasques, à contenu clair. Les bulles fragiles, vite rompues, laissent place à des érosions cernées par une collerette épidermique (*Fig 4*). Cette éruption est peu prurigineuse et se localise sur l'ensemble du tégument, avec une prédominance pour les zones de pressions, les plis et la région pelvienne. Le cuir chevelu peut également être atteint. Les lésions sont souvent douloureuses et cicatrisent lentement. La pression de la peau saine induit soit une bulle, soit une érosion : c'est le signe de Nikolsky. Ce signe, bien que très évocateur du pemphigus, n'est pas un signe spécifique et peut être absent. (Costan et al. 2021; Saurat et al. 2017)



Figure 4 : Atteinte de la muqueuse buccale (Nayak et al. 2020)



Figure 3 : Atteinte cutanée (Hammers et Stanley 2016)

La sévérité de la maladie peut être quantifiée grâce au score PDAI (pemphigus disease area index) qui est établi en fonction de la localisation anatomique et de la taille des lésions (*Annexe 1*). De plus, l'anamnèse médicale du patient est contributive pour rechercher des facteurs de risque ou encore des symptômes fonctionnels comme de la dysphagie. (P. Joly et al. 2020)

**Examen histologique.** La biopsie d'une bulle datant de moins de 24 heures ou d'une lésion ulcérée, réalisée à cheval sur la portion périphérique et la peau saine avoisinante, met en évidence une acantholyse intraépithéliale. (P. Joly et al. 2020)

**Examen par immunofluorescence directe.** Réalisé en peau péri-bulleuse non érosive, il permet la détection de dépôts des IgG et/ou du C3, dispersés en résilles ou en mailles, à la surface de l'épiderme ou des kératinocytes épithéliaux. (P. Joly et al. 2020)

**Examen par immunofluorescence indirecte.** Le sérum du patient est mis en contact avec de l'œsophage de singe afin de détecter la présence d'autoanticorps de type IgG dirigés contre des protéines de surface des kératinocytes. Néanmoins, il y a quelques limites à cette méthode. En effet, dans les formes débutantes ou localisées de la pathologie, ces auto-anticorps ne sont pas toujours décelés. De plus, ces auto-anticorps sont non-spécifiques au PV et peuvent se voir dans d'autres affections cutanées telles que les toxidermies médicamenteuses. (P. Joly et al. 2020; Saurat et al. 2017)

**Examen par ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay).** Le sérum du patient est mis en contact avec des protéines recombinantes qui permettent de détecter la présence d'anticorps anti-Dsg chez le patient et de les caractériser (anti Dsg 1 ou 3) avec une bonne sensibilité et spécificité. La détermination de la spécificité des auto-anticorps grâce à cette méthode est très utile au diagnostic d'un PV et au suivi thérapeutique. (Saurat et al. 2017)

## 2.5 : Pronostic et évolution :

Le PV est une maladie mortelle. En effet, avant l'avènement des corticoïdes par voie systémique, 70 % des patients en mouraient. Le décès était dû soit au PV en tant que tel, soit à des complications métaboliques (augmentation du catabolisme, perte des fluides et des protéines), soit à des complications infectieuses menant à un sepsis et à une insuffisance cardiaque. (Saurat et al. 2017; P. Joly et al. 2020)

L'avènement de la corticothérapie systémique et des immunosuppresseurs a permis de baisser le taux de mortalité à 10 % en France, qui reste un taux significativement élevé. (Saurat et al. 2017)

## 2.6 : Traitements :

La prise en charge thérapeutique du PV s'appuie sur les guidelines établies en 2020 par l'EADV (european academy of dermatology and venereology). Celui-ci a plusieurs objectifs :

- Contrôler et soigner les lésions ainsi que de réduire la dégradation fonctionnelle associée au PV. (Saurat et al. 2017)
- Empêcher la survenue de rechutes. (Saurat et al. 2017)
- Augmenter la qualité de vie des patients. (Saurat et al. 2017)
- Diminuer au maximum les effets indésirables d'un traitement à base de corticoïdes ou d'immunosuppresseurs lors de leurs utilisations au long cours. (Saurat et al. 2017)

**Prise en charge d'un PV léger.** Celui-ci se définit par : (P. Joly et al. 2020)

- Une surface corporelle atteinte inférieure à 5%. (P. Joly et al. 2020)
- Un score PDAI inférieur ou égal à 15. (P. Joly et al. 2020)
- L'absence de difficultés à s'alimenter ou le non-recours aux antidouleurs. (P. Joly et al. 2020)

Le tableau ci-dessous reprend les différents traitements proposés en première intention.

Tableau 2 : Traitements du PV léger (P. Joly et al. 2020)

<b>Traitements de 1<sup>ère</sup> ligne : (P. Joly et al. 2020)</b>			
CS (corticostéroïdes) systémiques (prednisone) seuls.	CS systémiques (prednisone) avec un immunosuppresseur (azathioprine ou mycophénolate mofétil ou mycophénolate sodique).	Rituximab (RTX) seul	RTX + CS oral (prednisone).
Dose : 0,5 à 1,0 mg/kg/j de prednisone. (P. Joly et al. 2020)	Dose : 0,5 à 1,0 mg/kg/j de prednisone + soit 2,0 mg/kg/j d'azathioprine, 2g/j de mycophénolate mofétil ou 1440 mg/j de mycophénolate sodique. (P. Joly et al. 2020)	Dose : 2 injections de 1g de RTX à intervalle de 2 semaines. (P. Joly et al. 2020)	Dose : 2 injections de 1g de RTX à intervalle de 2 semaines + 0,5 mg/kg/j de prednisone qui sera diminuée rapidement, permettant de stopper les CS après 3 à 4 mois. (P. Joly et al. 2020)

En l'absence de toute nouvelle bulle et d'un début de cicatrisation des lésions, la maladie est considérée comme contrôlée. Le traitement est poursuivi avec une rapide diminution des CS en cas de prise concomitante de RTX ou avec une diminution plus lente des CS, pris en monothérapie. (P. Joly et al. 2020)

Dans le cas d'une maladie non contrôlée, les traitements de deuxième ligne sont proposés.

Tableau 3 : Traitements du PV léger (suite)

<b>Traitements de 2<sup>ème</sup> ligne (si la maladie n'est pas contrôlée) : (P. Joly et al. 2020)</b>	
<i>Patients traités au départ par prednisone seule :</i>	<i>Patients traités au départ par prednisone avec du RTX :</i>
Ajout du RTX (2 injections de 1g à intervalle de 2 semaines). Le CS sera diminué rapidement, permettant de le stopper après 3 à 4 mois. (P. Joly et al. 2020)	Augmenter la dose de prednisone à 1 mg/kg/j. (P. Joly et al. 2020)

**Prise en charge d'un PV modéré à sévère.** Celui-ci se définit par :

- Une atteinte de plusieurs muqueuses (P. Joly et al. 2020)
- Un score PDAI compris entre 15 et 45 pour un PV modéré ou un score PDAI supérieur à 45 pour un PV sévère. (P. Joly et al. 2020)
- Une douleur intense nécessitant la prise d'antidouleurs (P. Joly et al. 2020)
- Des troubles alimentaires secondaires à une dysphagie avec perte de poids. (P. Joly et al. 2020)

Le tableau ci-dessous reprend les différents traitements proposés en première intention.

Tableau 4 : Traitements du PV modéré à sévère (P. Joly et al. 2020)

Traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne : (P. Joly et al. 2020)			
RTX seul	RTX avec un CS systémique (prednisone)	CS systémique (prednisone) seul	CS systémique (prednisone) + un immunosuppresseur (azathioprine, mycophénolate mofétil, mycophénolate sodique)
Dose : 2 injections de 1g de RTX à intervalle de 2 semaines. (P. Joly et al. 2020)	Dose : 2 injections de 1g de RTX à intervalle de 2 semaines + 1 mg/kg/j de prednisone qui sera diminuée progressivement pour être stoppée après 6 mois. (P. Joly et al. 2020)	Dose : 1 à 1,5 mg/kg/j de prednisone. (P. Joly et al. 2020)	Dose : 1 à 1,5 mg/kg/j de prednisone associée à soit 1 à 2,5 mg/kg/j d'azathioprine, 2g/j de mycophénolate mofétil ou 1440 mg/j de mycophénolate sodique. (P. Joly et al. 2020)

Lorsque la maladie est contrôlée (cfr supra) au bout de 3 à 4 semaines, le traitement donné initialement est poursuivi. (P. Joly et al. 2020)

Pour les patients ayant reçu le RTX au départ et dont la maladie est contrôlée, un traitement de maintenance est indiqué le 6<sup>ème</sup>, le 12<sup>ème</sup> et le 18<sup>ème</sup> mois après le début du traitement. (P. Joly et al. 2020)

**6 mois.** 1 injection de 500 mg à 1g de RTX pour les patients en rémission complète avec un PV sévère ou avec un haut taux d'anticorps anti-Dsg persistant après 3 mois. (P. Joly et al. 2020)

**12 mois.** 500 mg de RTX pour les patients en rémission complète. (P. Joly et al. 2020)

**18 mois.** 500 mg de RTX pour les patients en rémission complète (surtout chez ceux qui présentent encore des anticorps anti-Dsg). (P. Joly et al. 2020)

Dans le cas d'une maladie non-contrôlée, le traitement de deuxième ligne est proposé. Celui-ci est repris dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Traitements du PV modéré à sévère (suite) (P. Joly et al. 2020)

<b>Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne (si la maladie n'est pas contrôlée après 3 à 4 semaines) : (P. Joly et al. 2020)</b>		
<i>Pour les patients traités au départ par RTX et prednisone :</i>	<i>Pour les patients traités par prednisone seule à 1 mg/kg/j :</i>	<i>Pour les patients traités par prednisone seule à 1,5 mg/kg/j :</i>
Soit augmenter les doses de prednisone à 1,5 mg/kg/j, soit changer de CS : 0,5 à 1g/j de méthylprednisolone ou 100 mg/j de dexaméthasone pendant 3 jours consécutifs en IV à un intervalle de 3 à 4 semaines en pulse thérapie associée au RTX. (P. Joly et al. 2020)	Soit augmenter les doses de prednisone à 1,5 mg/kg/j et ajouter 2 injections de 1g de RTX à intervalle de 2 semaines, soit ajouter 1 à 2,5 mg/kg/j d'azathioprine ou 2g/j de mycophénolate mofétil ou 1440 mg/j de mycophénolate sodique (si RTX contre-indiqué). (P. Joly et al. 2020)	Soit ajouter 2 injections de 1g de RTX à intervalle de 2 semaines, soit ajouter 1 à 2,5 mg/kg/j d'azathioprine ou 2g/j de mycophénolate mofétil ou 1440 mg/j de mycophénolate sodique (si RTX contre-indiqué). (P. Joly et al. 2020)

En cas de PV réfractaire aux traitements de 2<sup>ème</sup> ligne, 3 schémas thérapeutiques sont proposés :

<b>Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne (PV réfractaire, c'est-à-dire pas de réponse au RTX ou aux immunosuppresseurs) : (P. Joly et al. 2020)</b>		
2g/kg/cycle d'immunoglobulines IV pendant 2 à 5 jours consécutifs toutes les 4 semaines. (P. Joly et al. 2020)	0,5 à 1g/j de méthylprednisolone ou 100 mg/j de dexaméthasone pendant 3 jours consécutifs en IV à un intervalle de 3 à 4 semaines en pulse thérapie. (P. Joly et al. 2020)	Immunoabsorption (retirer les IgG pathogènes du sang du patient via une colonne adsorbante) : minimum 2 cycles pendant 3 à 4 jours consécutifs qui sont séparés de 4 semaines. (P. Joly et al. 2020)

### 3 : Place du Rituximab (RTX) dans le pemphigus vulgaire :

#### 3.1 : Généralités :

Les CS par voie systémique ont longtemps occupé une place unique dans la prise en charge de 1<sup>ère</sup> intention du PV et ce, même s'ils entraînaient des effets systémiques indésirables. La prednisone et la prednisolone seules étaient les choix de première ligne. En cas d'échec, le traitement de 2<sup>ème</sup> intention, consistait en l'ajout d'un immunosuppresseur aux CS : l'azathioprine, le mycophénolate mofétil ou l'acide mycophénolique. Lorsque le PV n'était toujours pas contrôlé, un traitement de 3<sup>ème</sup> intention était utilisé, à savoir le RTX, les immunoglobulines intraveineuses ou encore l'immunoabsorption. (Hertl et al. 2015; Tavakolpour et al. 2018)

Le RTX est un anticorps monoclonal chimérique : sa portion constante (F<sub>C</sub>) est humaine tandis que sa partie variable (F<sub>AB</sub>) est d'origine murine. Cet anticorps est dirigé contre le CD20 qui est un récepteur transmembranaire exprimé lors du développement des lymphocytes B. En se fixant sur ce récepteur, le RTX entraîne une diminution du nombre de lymphocytes B par 4 mécanismes différents : (Didona et al. 2019)

- L'activation directe de l'apoptose cellulaire aboutissant à la mort cellulaire. L'apoptose est permise grâce à l'activation des caspases intracellulaires. (Didona et al. 2019)
- La cytolysse dépendante du complément. Ce mécanisme se produit lorsque la protéine du complément C1 se lie au RTX sur les lymphocytes B et induit l'activation du complément, aboutissant à la formation du complexe d'attaque membranaire. Ce complexe permet ainsi la lyse de la cellule B. (Didona et al. 2019)
- La cytolysse par le mécanisme d'ADCC (antibody dependant cell cytotoxicity). Lors de ce mécanisme, les cellules NK lient la partie F<sub>C</sub> du RTX à leur récepteur F<sub>Cγ</sub>RIII. Cette liaison active les cellules NK qui relarguent des perforines et des granzymes, médiateurs cytotoxiques. Ces derniers amènent à une lyse de la cellule B par l'activation des caspases. (Didona et al. 2019)
- La phagocytose cellulaire. Dans ce mécanisme, la partie F<sub>C</sub> du RTX est reconnue par le récepteur F<sub>Cγ</sub>R des cellules phagocytaires. Cette association permet la phagocytose de la cellule B. (Didona et al. 2019)

Le traitement des maladies auto-immunes a fortement évolué ces dernières années. Les thérapies dites « conventionnelles » ayant recours à l'utilisation des CS font place aux thérapies ciblées, utilisant des anticorps monoclonaux dont fait partie le RTX. Cette révolution thérapeutique entraîne une modification des guidelines dans la prise en charge du pemphigus : prescrit au départ comme traitement de 3<sup>ème</sup> ligne du pemphigus réfractaire, l'utilisation du RTX est actuellement recommandée en 1<sup>ère</sup> ligne, au même titre que la corticothérapie. (Hertl et al. 2015; P. Joly et al. 2020; Tavakolpour et al. 2018)

Dans la suite de ce travail, l'objectif sera de déterminer la plus-value du RTX en tant que traitement de 1<sup>ère</sup> ligne par rapport aux autres traitements à travers différents facteurs tels que l'efficacité, la sécurité du traitement et son aspect économique.

### 3.2 : Comparaison de l'efficacité et de la sécurité :

#### 3.2.1 : Efficacité :

Une méta-analyse a comparé l'efficacité de différents traitements utilisés dans le PV et le pemphigus foliacé de manière directe et indirecte. Les différentes thérapies ciblées par l'étude étaient l'azathioprine, la ciclosporine, le mycofénoolate mofétil, le cyclophosphamide en thérapie pulsée, la combinaison dexaméthasone/cyclophosphamide en thérapie pulsée (à 6 et 12 mois), le RTX et la corticothérapie seule. Le terme « directe » signifie que l'étude reprise dans la méta-analyse a comparé deux traitements l'un par rapport à l'autre. En revanche, le terme « indirecte » signifie que la méta-analyse a comparé les résultats provenant d'une étude pour un traitement avec les résultats d'une autre étude pour un autre traitement. (Lee et al. 2021)

L'outcome primaire choisi par la méta-analyse, permettant de comparer les différents traitements d'un point de vue de l'efficacité, était la proportion de patients ayant obtenu une rémission en cours de traitement. Cette notion a été définie comme étant l'absence de lésions (nouvelles ou non) OU la survenue de lésions temporaires lors d'une thérapie minimale ou sans thérapie. Un outcome secondaire a également été mesuré : il s'agissait de la survenue de rechutes. (Lee et al. 2021)

Les auteurs ont décidé que seuls les RCT (essais randomisés contrôlés) comprenant des patients atteints de PV ou de PF et comparant une corticothérapie seule avec une corticothérapie associée à un SSA (steroid sparing agent = immunosuppresseurs autre que les CS) seraient inclus dans cette méta-analyse. Les études n'ayant pas mesuré un des outcomes précédents ainsi que les études évoquant un pemphigus non-répondeur aux traitements n'ont pas été incluses. Au total, 10 études ont été retenues pour réaliser cette méta-analyse. (Lee et al. 2021)

Concernant l'outcome primaire :

Tableau 6 : Comparaison de l'outcome primaire de l'efficacité entre différents traitements (Lee et al. 2021)

**Table II.** Comparative efficacy and safety of steroid-sparing adjuvants for pemphigus in network meta-analysis: disease remission, pooled OR (95% CI)

<b>Azathioprine</b>	1.05 (0.40-2.75)	0.84 (0.17-4.29)	1.84 (0.31-10.95)	0.21 (0.04-1.31)	0.93 (0.41-2.11)	10.10 (2.67-38.23)	0.70 (0.34-1.46)
0.95 (0.36-2.48)	<b>CP_P</b>	0.80 (0.15-4.22)	1.75 (0.39-7.86)	0.20 (0.03-1.58)	0.89 (0.37-2.15)	9.59 (2.42-37.96)	0.67 (0.30-1.50)
1.18 (0.23-6.02)	1.25 (0.24-6.57)	<b>Cyclosporine</b>	2.18 (0.23-20.49)	0.25 (0.02-2.89)	1.11 (0.23-5.30)	11.96 (1.92-74.49)	0.83 (0.20-3.56)
0.54 (0.09-3.23)	0.57 (0.13-2.57)	0.46 (0.05-4.30)	<b>DCP_P (12M)</b>	0.12 (0.01-1.47)	0.51 (0.09-2.90)	5.48 (0.71-42.02)	0.38 (0.07-2.10)
4.67 (0.77-28.47)	4.91 (0.63-38.05)	3.94 (0.35-44.81)	8.60 (0.68-108.91)	<b>DCP_P (6M)</b>	4.36 (0.60-31.67)	47.11 (4.99-445.07)	3.28 (0.47-23.08)
1.07 (0.47-2.41)	1.13 (0.47-2.72)	0.90 (0.19-4.33)	1.97 (0.35-11.25)	0.23 (0.03-1.66)	<b>MMF</b>	10.80 (3.07-38.05)	0.75 (0.42-1.36)
0.10 (0.03-0.38)	0.10 (0.03-0.41)	0.08 (0.01-0.52)	0.18 (0.02-1.40)	0.02 (0.00-0.20)	0.09 (0.03-0.33)	<b>Rituximab</b>	0.07 (0.02-0.21)
1.42 (0.68-2.95)	1.50 (0.67-3.36)	1.20 (0.28-5.12)	2.62 (0.48-14.42)	0.30 (0.04-2.14)	1.33 (0.74-2.39)	14.35 (4.71-43.68)	<b>Steroid alone</b>

CI, Confidence interval; CP\_P, cyclophosphamide pulse therapy; DCP\_C (6M), dexamethasone-cyclophosphamide pulse with 6-months daily oral cyclophosphamide; DCP\_C (12M), dexamethasone-cyclophosphamide pulse with 12-months daily oral cyclophosphamide treatments; MMF, mycophenolate mofetil; OR, odds ratio.

Les valeurs dans les colonnes sont obtenues lorsque le traitement est utilisé dans le groupe intervention et celles dans les lignes sont obtenues lorsque le traitement est utilisé dans le groupe contrôle. En ce qui concerne le rituximab, le rapport de côtes (odds ratio, OR) est supérieur à 1 par rapport aux autres traitements et l'intervalle de confiance à 95 % ne passe pas par 1 lorsqu'il est utilisé dans le groupe intervention. Cela signifie que l'augmentation du nombre de rémissions avec le RTX est statistiquement significative. Une seule exception : lorsqu'il est comparé avec une thérapie pulsée de dexaméthasone/cyclophosphamide pendant 12 mois, l'intervalle de confiance passe par 1 et ce n'est pas statistiquement significatif.

Du point de vue de la pertinence clinique, les OR sont assez élevés et l'intervalle de confiance reste assez éloigné de la valeur 1. L'utilisation du RTX par rapport à d'autres traitements pourrait donc être cliniquement pertinent. Néanmoins, avant de conclure à une pertinence clinique, il faut garder à l'esprit qu'un OR ne donne pas une valeur absolue mais bien relative et qu'il ne donne pas d'informations sur le nombre de patients traités. Finalement, l'étude conclut que le RTX est le mieux classé pour favoriser une rémission de la maladie par rapport aux autres traitements. (Lee et al. 2021; C. Chams-Davatchi et al. 2013; Cheyda Chams-

Davatchi et al. 2007; Beissert et al. 2006; Ioannides et al. 2012; Beissert et al. 2010; Sharma et Khandpur 2013; Sethy, Khandpur, et Sharma 2009; Rose et al. 2005; Pascal Joly et al. 2017)

Concernant l'outcome secondaire, 7 études ont été utilisées et ont comparé des SSA associés aux CS avec des CS seuls. Néanmoins, la plupart des comparaisons ont été établies dans une seule étude et aucune différence statistiquement significative n'y a été démontrée. (Lee et al. 2021; C. Chams-Davatchi et al. 2013; Cheyda Chams-Davatchi et al. 2007; Beissert et al. 2006; Ioannides et al. 2012; Beissert et al. 2010; Sharma et Khandpur 2013; Sethy, Khandpur, et Sharma 2009; Rose et al. 2005; Pascal Joly et al. 2017)

Tableau 7 : Comparaison de l'outcome secondaire de l'efficacité entre différents traitements (Lee et al. 2021)

**Table III.** Comparative efficacy and safety of steroid-sparing adjuvants for pemphigus in network meta-analysis: disease relapse, pooled OR (95% CI)

<b>Azathioprine</b>	1.45 (0.21-9.78)	0.74 (0.04-14.29)	0.91 (0.05-17.24)	0.95 (0.14-6.45)	0.60 (0.10-3.63)	1.60 (0.39-6.55)
0.69 (0.10-4.66)	<b>CP_P</b>	0.51 (0.03-9.32)	0.62 (0.07-5.89)	0.66 (0.11-4.08)	0.42 (0.08-2.28)	1.10 (0.30-4.00)
1.35 (0.07-25.90)	1.95 (0.11-35.49)	<b>Cyclosporine</b>	1.22 (0.03-47.73)	1.28 (0.07-23.40)	0.81 (0.05-13.72)	2.15 (0.16-28.98)
1.10 (0.06-21.01)	1.60 (0.17-15.08)	0.82 (0.02-32.10)	<b>DCP_C (12M)</b>	1.05 (0.06-18.98)	0.67 (0.04-11.13)	1.77 (0.13-23.47)
1.05 (0.15-7.09)	1.52 (0.25-9.41)	0.78 (0.04-14.18)	0.95 (0.05-17.10)	<b>MMF</b>	0.63 (0.12-3.47)	1.68 (0.46-6.10)
1.66 (0.28-9.98)	2.40 (0.44-13.16)	1.23 (0.07-20.80)	1.50 (0.09-25.07)	1.58 (0.29-8.69)	<b>Rituximab</b>	2.65 (0.87-8.06)
0.63 (0.15-2.56)	0.91 (0.25-3.28)	0.46 (0.03-6.25)	0.57 (0.04-7.52)	0.60 (0.16-2.17)	0.38 (0.12-1.15)	<b>Steroid alone</b>

CI, Confidence interval; CP\_P, cyclophosphamide pulse therapy; DCP\_C (12M), dexamethasone-cyclophosphamide pulse with 12-months daily oral cyclophosphamide treatments; MMF, mycophenolate mofetil; OR, odds ratio.

Les OR de cet outcome secondaire pour le RTX dans le groupe intervention sont inférieurs à 1, ce qui signifie qu'il y aurait moins de rechutes avec le RTX qu'avec un autre traitement. Néanmoins, tous les intervalles de confiance à 95 % passent par 1. De ce fait, aucune de ces comparaisons n'est statistiquement significative pour cet outcome.

Une autre étude, qui est un RCT, a évalué l'efficacité du RTX par rapport à celle du mycophénolate mofétil (MMF) dans le traitement du PV. Cet essai a été réalisé en double aveugle et les résultats ont été obtenus en ITT (intention to treat). (Werth et al. 2021)

La population étudiée était des patients âgés de 18 à 75 ans présentant un PV modéré à sévère. Deux groupes ont été sélectionnés aléatoirement dans cet essai clinique : un groupe RTX (groupe intervention) et un groupe mycophénolate mofétil (groupe contrôle). Les patients du groupe intervention ont reçu 1000 mg en IV de RTX au jour 1, 15, 168 et 182, un placebo par

voie orale tous les jours, 100 mg de méthylprednisolone en IV avant l'injection de RTX pour diminuer les réactions dues à l'injection ainsi que de la prednisone (ou un équivalent) par voie orale. Les patients du groupe contrôle, eux, ont reçu 2g/j de mycophénolate mofétil par voie orale, un placebo en IV aux mêmes jours que le RTX, une solution saline en IV avant l'injection du placebo ainsi que de la prednisone (ou un équivalent) par voie orale. La prednisone a été donnée dans les deux groupes de la même manière avant d'être diminuée puis stoppée à la 24<sup>ème</sup> semaine. (Werth et al. 2021)

L'outcome primaire de cette étude était l'obtention d'une rémission complète maintenue à la semaine 52. Pour être considéré comme une rémission complète maintenue, il fallait que les lésions soient guéries et qu'il n'y ait plus aucune nouvelle lésion active (déterminé par un score PDAI de 0) durant minimum 16 semaines sans CS. Les outcomes secondaires mesurés étaient la dose cumulée de CS, le nombre de signaux de la maladie et le changement par rapport à la baseline dans le score de la *Dermatology life quality index* (DLQI), qui est un score allant de 0 à 30 (plus le score est élevé, plus il y a une altération de la qualité de vie). (Werth et al. 2021)

Enfin, sont exclus de l'étude les patients atteints d'un autre type de pemphigus que le PV, les patients ayant déjà bénéficié d'un traitement avec du mycophénolate mofétil une semaine avant le début de l'essai ainsi que ceux ayant déjà reçu du RTX ou d'autres traitements ciblant les lymphocytes B 12 mois avant l'essai. (Werth et al. 2021)

Tableau 8 : Outcomes primaires et secondaires d'efficacité (Werth et al. 2021)

Table 2. Primary and Secondary Efficacy End Points at Week 52 (Modified Intention-to-Treat Population).*				
End Point	Rituximab (N=62)	Mycophenolate Mofetil (N=63)	Comparison (95% CI)	P Value
Sustained complete remission — no. (%)	25 (40)	6 (10)	31 (15 to 45)†	<0.001
Cumulative oral glucocorticoid dose — mg				
Mean	3545	5140	-1595 (-2838 to -353)‡	<0.001
Median (range)	2,775 (450 to 22,180)	4,005 (900 to 19,920)		
No. of disease flares	6	44	0.12 (0.05 to 0.29)§	<0.001
Time to sustained complete remission — wk	NE	NE	4.83 (1.97 to 11.81)¶	<0.001
Time to disease flare — wk	NE	NE	0.15 (0.06 to 0.39)¶	<0.001
Change from baseline in DLQI score	-8.87	-6.00	-2.87 (-4.58 to -1.17)**	0.001

\* Sustained complete remission was defined as the healing of lesions with no new active lesions, as reflected in a PDAI activity score of 0 for a duration of 16 weeks and no use of glucocorticoids. NE indicates that the value could not be estimated because the median values were not reached.

† The value is the difference in percentage points.

‡ The value is the difference in milligrams.

§ The value is the rate ratio adjusted for trial group, region, duration of illness, and baseline PDAI activity score as well as the log of each patient's duration of participation in the trial as an offset.

¶ The value is the hazard ratio.

|| Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores range from 0 to 30, with higher scores indicating greater impairment.

\*\* The value is the difference in points.

Concernant l'outcome primaire, l'étude a déterminé qu'il y avait une augmentation de 31% de rémissions complètes dans le groupe RTX par rapport au groupe témoin. La P-valeur de cet outcome est inférieure à 0,05 ; il s'agit donc d'une différence statistiquement significative. (Werth et al. 2021)

Concernant les outcomes secondaires, tous sont statistiquement significatifs et en faveur du RTX. En effet, l'étude démontre qu'il y a une réduction de la dose totale de CS utilisée ainsi qu'une diminution du nombre de poussées de la maladie dans le groupe RTX par rapport au groupe MMF. L'étude montre également une baisse plus importante du score DLQI chez les patients du groupe RTX par rapport à ceux du groupe MMF. (Werth et al. 2021)

Finalement, l'étude conclut qu'il y a un plus haut taux de rémissions complètes chez les patients ayant pris le RTX par rapport à ceux ayant pris le MMF et que la mesure des outcomes secondaires était favorable au RTX. (Werth et al. 2021)

### 3.2.2 : Sécurité :

La méta-analyse, analysée au point (3.2.1), a aussi évalué la sécurité de différents traitements associés à des CS et utilisés dans le PV et le PF. Pour rappel, les différentes thérapies ciblées par cette méta-analyse étaient l'azathioprine, la ciclosporine, le mycofénoate mofétile, le cyclophosphamide en thérapie pulsée, la combinaison dexaméthasone/cyclophosphamide en thérapie pulsée (à 6 et 12 mois), le RTX et la corticothérapie seule. (Lee et al. 2021)

L'outcome primaire mesuré était la dose cumulative moyenne de CS utilisée avec la thérapie : ce paramètre permet de prédire les effets indésirables associés aux corticoïdes. L'outcome secondaire était l'évolution des effets indésirables apparentés. (Lee et al. 2021)

Les critères d'inclusion et d'exclusion ainsi que les études choisies sont les mêmes que ceux explicités dans le point précédent sur l'efficacité (3.2.1).

Concernant l'outcome primaire :

Tableau 9 : Comparaison de l'outcome primaire de la sécurité (Lee et al. 2021)

**Table IV.** Comparative efficacy and safety of steroid-sparing adjuvants for pemphigus in network meta-analysis: cumulative glucocorticoid dose (mg), mean difference (95% CI)

<b>Azathioprine</b>	562.94 (114.91 to 1010.97)	2981.48 (1307.98 to 4654.98)	2302.27 (964.15 to 3640.40)	-8798.02 (-11,606.23 to -5989.80)	3032.48 (1364.22 to 4700.74)
-562.94 (-1010.97 to -114.91)	<b>CP_P</b>	2418.54 (754.39 to 4082.69)	1739.33 (412.78 to 3065.89)	-9360.95 (-12,163.61 to -6558.30)	2469.54 (810.66 to 4128.42)
-2981.48 (-4654.98 to -1307.98)	-2418.54 (-4082.69 to -754.39)	<b>Cyclosporine</b>	-679.21 (-1991.25 to 632.83)	-11779.50 (-14,042.35 to -9516.64)	51.00 (-81.38 to 183.38)
-2302.27 (-3640.40 to -964.15)	-1739.33 (-3065.89 to -412.78)	679.21 (-632.83 to 1991.25)	<b>MMF</b>	-11,100.29 (-13,709.29 to -8491.29)	730.21 (-575.14 to 2035.55)
8798.02 (5989.80 to 11,606.23)	9360.95 (6558.30 to 12,163.61)	11,779.50 (9516.64 to 14,042.35)	11,100.29 (8491.29 to 13,709.29)	<b>Rituximab</b>	11,830.50 (9571.52 to 14,089.48)
-3032.48 (-4700.74 to -1364.22)	-2469.54 (-4128.42 to -810.66)	-51.00 (-183.38 to 81.38)	-730.21 (-2035.55 to 575.14)	-11,830.50 (-14,089.48 to -9571.52)	<b>Steroid alone</b>

CI, Confidence interval; CP\_P, cyclophosphamide pulse therapy; MMF, mycophenolate mofetil.

Lorsque le RTX est utilisé comme traitement dans le groupe intervention, les valeurs obtenues par comparaison avec le groupe témoin sont négatives. Cela signifie que la quantité de CS utilisée est moindre par rapport au groupe témoin. De plus, tous les intervalles de confiance n'intègrent que des valeurs négatives : il s'agit de résultats statistiquement significatifs. Mais d'un point de vue clinique, cela est-il pertinent ? Probablement car d'une part, toutes les fourchettes de valeurs obtenues sont éloignées de la valeur nulle et d'autre part, le RTX permet une diminution de CS utilisés par rapport à tous les autres immunosuppresseurs auxquels il est comparé.

L'étude conclut que le RTX et l'azathioprine sont plus efficaces pour diminuer la dose cumulée de CS par rapport aux autres immunosuppresseurs. (Lee et al. 2021; C. Chams-Davatchi et al. 2013; Cheyda Chams-Davatchi et al. 2007; Beissert et al. 2006; Ioannides et al. 2012; Beissert et al. 2010; Sharma et Khandpur 2013; Sethy, Khandpur, et Sharma 2009; Rose et al. 2005; Pascal Joly et al. 2017)

Concernant l'outcome secondaire :

Tableau 10 : Comparaison de l'outcome secondaire de la sécurité (Lee et al. 2021)

Table V. Comparative efficacy and safety of steroid-sparing adjuvants for pemphigus in network meta-analysis: adverse event–related withdrawal, pooled OR (95% CI)

<b>Azathioprine</b>	0.20 (0.01-2.72)	0.44 (0.01-33.75)	0.30 (0.01-8.32)	0.42 (0.08-2.10)	0.02 (0.00-0.56)	0.41 (0.07-2.37)
5.00 (0.37-67.87)	<b>CP_P</b>	2.19 (0.02-233.90)	1.52 (0.02-102.76)	2.08 (0.16-27.43)	0.10 (0.00-4.20)	2.07 (0.18-23.89)
2.28 (0.03-175.40)	0.46 (0.00-48.64)	<b>Cyclosporine</b>	0.69 (0.00-163.03)	0.95 (0.01-66.35)	0.04 (0.00-5.92)	0.94 (0.02-50.32)
3.29 (0.12-89.81)	0.66 (0.01-44.39)	1.44 (0.01-338.67)	<b>DCP_C (6M)</b>	1.37 (0.03-54.35)	0.06 (0.00-7.06)	1.36 (0.03-57.21)
2.40 (0.48-12.11)	0.48 (0.04-6.34)	1.05 (0.02-73.68)	0.73 (0.02-29.05)	<b>MMF</b>	0.05 (0.00-1.18)	0.99 (0.22-4.41)
52.36 (1.80-1524.90)	10.47 (0.24-460.35)	22.97 (0.17-3126.06)	15.93 (0.14-1793.71)	21.80 (0.85-560.56)	<b>Rituximab</b>	21.66 (1.21-387.71)
2.42 (0.42-13.84)	0.48 (0.04-5.59)	1.06 (0.02-56.60)	0.74 (0.02-30.98)	1.01 (0.23-4.47)	0.05 (0.00-0.83)	<b>Steroid alone</b>

CI, Confidence interval; CP\_P, cyclophosphamide pulse therapy; DCP\_C (6M), dexamethasone-cyclophosphamide pulse with 6-months daily oral cyclophosphamide; MMF, mycophenolate mofetil; OR, odds ratio.

La plupart des intervalles de confiance des valeurs dans la colonne du RTX passent par 1, cela signifie que la différence observée peut être due au hasard : ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Seules les comparaisons RTX/azathioprine et RTX/CS seuls sont significatives et en faveur du RTX. Néanmoins, il s'agit ici d'OR et donc ils ne donnent qu'une valeur relative sans connaître le nombre de patients traités : il est donc difficile de déterminer la pertinence d'un point de vue clinique.

L'étude conclut que le RTX est associé à une réduction de la survenue des effets indésirables comparé aux CS seuls. (Lee et al. 2021; C. Chams-Davatchi et al. 2013; Cheyda Chams-Davatchi et al. 2007; Beissert et al. 2006; Ioannides et al. 2012; Beissert et al. 2010; Sharma et Khandpur 2013; Sethy, Khandpur, et Sharma 2009; Rose et al. 2005; Pascal Joly et al. 2017)

La RCT qui a été abordée au point précédent (3.2.1) a aussi évalué la sécurité du RTX en comparaison avec le MMF. Les différents groupes et administrations cités dans le point précédent sont identiques pour l'évaluation des outcomes de sécurité. Ces outcomes sont la fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables. (Werth et al. 2021)

Dans le groupe RTX, 85% des patients ont eu des effets indésirables contre 88% dans le groupe MMF. Les effets indésirables les plus fréquents étaient une réaction au point d'injection pour le RTX et une diarrhée pour le MMF. Néanmoins, 22 % des patients du groupe RTX et 15 % des patients du groupe MMF ont présenté des effets indésirables graves comme des infections sévères. (Werth et al. 2021)

L'étude conclut que le RTX présente des effets indésirables plus sévères que le MMF. (Werth et al. 2021)

Néanmoins, il est difficile de déterminer la pertinence de ces résultats car il n'y a pas de comparaison claire, ni d'intervalle de confiance : les auteurs ont seulement calculé un pourcentage de patients ayant eu ces effets indésirables. Il n'est pas possible de dire si ces résultats sont dus au hasard, ni d'en évaluer la pertinence clinique.

### 3.2.3 : Limites de ces études :

Même si la RCT ainsi que la méta-analyse des points précédents sont des sources de haut niveau de preuves, elles possèdent tout de même quelques limites et biais.

**Méta-analyse.** Les auteurs expliquent que le report des outcomes de sécurité et des rémissions était incomplet. De plus, les intervalles de confiance obtenus étaient larges, ce qui traduit des estimations incertaines. La définition de rémission et de rechute était variable d'une étude à l'autre, pouvant aboutir à une mauvaise classification des outcomes et une imprécision dans les effets du traitement. De plus, toutes les études reprises n'avaient pas la même durée. Enfin, il y a eu un manque d'études en double aveugle (même si dans ce cas-ci, la méta-analyse explique que ce biais est négligeable car les études ont toutes duré au moins un an et les outcomes ont été objectivement déterminés). (Lee et al. 2021)

**RCT.** La taille des groupes était petite. Les patients auraient pu avoir une réponse décalée à un traitement et donc qui n'aurait pas été vue. Enfin, il y avait un plus grand nombre de patients traités par le MMF qui ont été exclus de l'étude, en raison du recours au traitement de secours, que dans le groupe RTX. (Werth et al. 2021)

### 3.3 : Comparaison de l'efficacité dans la vraie vie :

Comme expliqué dans le point précédent (point 3.2), dans les études prospectives randomisées telles que les RCT, le RTX est considéré comme étant plus efficace que les CS seuls ou les CS associés à d'autres immunosuppresseurs. Néanmoins, concernant l'efficacité de cet anticorps dans la vraie vie, c'est-à-dire dans un environnement où les facteurs externes ne sont plus contrôlés, les données sont moins nombreuses. (Snast et al. 2021)

Une étude de cohorte israélienne a évalué, sur une période de 12 mois, la réponse de patients ( $n = 29$ ) ayant bénéficié d'un cycle de RTX à une dose de 1 g le premier jour et le 15<sup>ème</sup> jour (dose utilisée pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde,  $n = 22$ ) ou à une dose de 375 mg/m<sup>2</sup> par semaine pendant 1 mois (dose utilisée pour le traitement d'un lymphome,  $n = 7$ ), associés à des CS systémiques et à d'autres immunosuppresseurs. Cette réponse a été comparée avec celle de patients ( $n = 16$ ) n'ayant pas reçu le RTX mais uniquement des CS systémiques et des immunosuppresseurs. L'étude a ensuite comparé les différents groupes par rapport au pourcentage des rémissions complètes ou partielles, à la rapidité des rémissions ou encore aux taux de rechutes. (Snast et al. 2021)

Tableau 11 : Résultats de l'étude de cohorte (Snast et al. 2021)

	CR off	CR on	PR off	PR on	Overall remission	Failure of therapy
Rituximab ( $n = 29$ )	1 (3)	11 (38)	0	6 (21)	18 (62)	11 (38)
No rituximab ( $n = 16$ )	0	6 (38)	0	2 (12)	8 (50)	8 (50)

Data are presented as numbers (%). Remission rates were assessed 12 months following rituximab treatment or recommendation. CR, complete remission; on, on moderate therapy; off, off moderate therapy; PR, partial remission.

En ce qui concerne les taux de rémissions, l'étude a déterminé que 62 % des sujets traités avec le RTX ont eu une rémission complète ou partielle contre 50 % des sujets traités sans RTX. Néanmoins, la P-valeur de ce paramètre est supérieure à 0,05, ce qui signifie que ces résultats sont non-significatifs et peuvent être attribués au hasard. Cependant, il y avait une grande différence de taille entre les échantillons des deux groupes, ce qui peut interférer avec les résultats obtenus. (Snast et al. 2021)

L'étude a également montré des taux de rémissions plus élevés chez les patients traités avec le dosage utilisé dans l'arthrite rhumatoïde par rapport aux patients traités avec celui utilisé dans le lymphome. La P-valeur obtenue est bien inférieure à 0,05. (Snast et al. 2021)

Concernant la rapidité des rémissions, le groupe ayant reçu le RTX a montré une récupération plus rapide que celui n'ayant pas eu le RTX (moyenne de 3 mois versus 5 mois). La P-valeur mesurée était de 0,03, ce qui correspond à une signification statistique. (Snast et al. 2021)

En ce qui concerne les rechutes, 28 % des patients sous RTX ont rechuté après une moyenne de 5 mois contre 50 % des patients sous CS et immunosuppresseurs sans RTX après une moyenne de 10 mois. Cependant, que cela soit pour le pourcentage de patients ayant rechuté ou la durée après laquelle ils ont rechuté, les résultats obtenus sont non-statistiquement significatifs. (Snast et al. 2021)

**Limitations et biais de l'étude.** Cette étude souffre de plusieurs biais dont il faut tenir compte lors de l'analyse des résultats.

- Les échantillons des différents groupes analysés étaient petits. De plus, il y avait presque le double de personnes dans le groupe avec le RTX que dans le groupe sans. (Snast et al. 2021)
- Les sujets ayant eu le RTX étaient atteints plus sévèrement au départ que les autres, ce qui peut aussi expliquer pourquoi il y avait plus de personnes dans le groupe RTX. (Snast et al. 2021)
- Dans le groupe RTX, un plus grand nombre de personnes ont reçu la dose de l'anticorps utilisée dans l'arthrite rhumatoïde que celle utilisée dans le lymphome. (Snast et al. 2021)
- Il n'y a pas d'évaluation immunologique de la réponse aux traitements. (Snast et al. 2021)
- Le RTX est un médicament qui coûte cher. La plupart des patients faisant partie du groupe sans RTX sont présents dans ce groupe car ils n'ont pas eu les moyens d'acheter ce médicament. De ce fait, les deux groupes comparés ne sont pas homogènes. Cela a pu influencer les résultats. (Snast et al. 2021)

### 3.4 : Comparaison des coûts :

Une étude a comparé le coût du rituximab et celui des corticoïdes seuls dans la prise en charge du pemphigus vulgaire pour le système de soins français sur une période de 3 ans. Cette comparaison s'est basée sur les coûts directs qui comprennent : (V. Hébert et al. 2020)

- Les coûts des traitements. (V. Hébert et al. 2020)
- Les coûts des consultations médicales et des séjours hospitaliers. (V. Hébert et al. 2020)
- Les coûts liés aux rechutes et aux effets indésirables, ainsi que ceux liés à l'administration d'un autre traitement, aux consultations et aux hospitalisations qui en résultent. (V. Hébert et al. 2020)

Cette comparaison n'a pas tenu compte des coûts non-médicaux et des coûts indirects engendrés par les deux traitements. (V. Hébert et al. 2020)

L'analyse économique s'est faite sur deux groupes de patients ayant appartenus à une étude rétrospective, le « *Ritux 3 trial* ». (Pascal Joly et al. 2017; V. Hébert et al. 2020)

Le premier groupe (n = 46) recevait 1g de RTX en IV le premier jour et le 14<sup>ème</sup> jour ainsi que 500 mg le 12<sup>ème</sup> mois et le 18<sup>ème</sup> mois. L'administration du RTX se faisait à l'hôpital. En plus de l'anticorps, les patients atteints d'un PV modéré recevaient 0,5 mg/kg/j de prednisone per os et ceux atteints d'un PV sévère recevaient 1 mg/kg/j de prednisone per os. Ce dosage de prednisone était maintenu pendant le premier mois avant d'être diminué progressivement pour être arrêté après 3 mois en cas de PV modéré ou après 6 mois en cas de PV sévère. (V. Hébert et al. 2020)

Le second groupe (n = 44) recevait 1 mg/kg/j de prednisone per os au départ pour les patients atteints d'un PV modéré ou 1,5 mg/kg/j de prednisone per os au départ pour ceux ayant un PV sévère. L'administration du CS se faisait à l'hôpital ou en consultation chez le médecin. Ce dosage de prednisone était maintenu pendant le premier mois avant d'être diminué progressivement pour être arrêté après 12 mois en cas de PV modéré ou après 18 mois en cas de PV sévère. (V. Hébert et al. 2020)

De plus, en cas de rechute ou si la maladie n'était pas contrôlée avec le traitement de départ, les superviseurs de l'étude avaient la possibilité de changer le schéma thérapeutique pour conserver le traitement le plus efficace pour le patient, quel que soit le groupe dans lequel il était inclus. (V. Hébert et al. 2020)

Enfin, lors de la réalisation de cette analyse, le prix de 500 mg de RTX était de 1346 € et le prix d'un hospitalisation d'un jour pour l'administration du RTX était de 366 €. Le prix de 5 mg de prednisone était de 0,03 €, ceux des autres immunosuppresseurs variaient entre 0,33 € et 1,08 € tandis que celui des IgG en IV était de 396 € pour 10 g. (V. Hébert et al. 2020)

Tableau 12 : Coûts des différents groupes sur 3 ans (V. Hébert et al. 2020)

	Year 1		Year 2		Year 3	
	CS arm	RTX arm	CS arm	RTX arm	CS arm	RTX arm
Costs related to the scheduled regimens						
Care-related costs						
Consultation	16 110	16 620	6360	5460	1140	1350
Day hospitalization	5490	23 790	–	31 476	–	–
Hospitalization stay	63 138	85 422	–	–	–	–
Cure-related costs						
Prednisone	4078	1636	789	86	–	–
Rituximab	–	244 972	–	118 448	–	–
Costs related to treatment adverse events or relapses						
Adverse events						
Grades 1–2	4425	3075	850	700	125	25
Grades 3–4	130 167	85 685	44 235	10 498	5907	12 723
Medical costs						
Care-related costs						
Day hospitalization	1464	–	3660	–	10 980	732
Week hospitalization	16 587	3492	10 476	–	–	–
Cure-related costs						
Rituximab	16 152	–	10 768	–	64 608	8076
Prednisone	1051	65	543	34	701	131
Immunosuppressive drugs	–	–	–	–	5537	–
Intravenous immunoglobulins	77 616	22 176	94 248	–	–	–
Total per year	336 278	486 933	171 929	166 702	88 998	23 037

Les effets indésirables de grade 1 et 2 (réactions au site d'injection, vomissements, ...) sont légers et le prix de leur prise en charge a été estimé à celui d'une consultation chez le médecin. Les effets indésirables de grade 3 et 4 (troubles musculo-squelettiques, endocriniens, cardiovasculaires, ...) sont graves et nécessitent une hospitalisation avec tous les coûts associés. (V. Hébert et al. 2020)

Lors de la première année, le groupe RTX présente les coûts les plus élevés. Ceci s'explique par le coût élevé du RTX, le nombre d'injections effectuées sur la période (2 injections de 1g et une de 500 mg) ainsi que par le coût de l'hospitalisation. Cependant, lors de la deuxième année, les coûts totaux entre les deux groupes s'équilibrent et lors de la troisième année, c'est le groupe CS qui a les coûts les plus élevés. Cela est dû aux coûts associés à la prise en charge des effets indésirables et aux rechutes, ainsi que ceux associés aux traitements

supplémentaires pour contrôler la maladie. En effet, le nombre de rechutes dans le groupe CS est plus élevé que dans le groupe RTX (24 contre 11). (V. Hébert et al. 2020)

Le nombre d'effets indésirables ainsi que leur gravité est aussi plus grand dans le groupe CS que dans le groupe RTX (216 contre 150 de grade 1 et 2 ; 53 contre 27 de grade 3 et 4). (V. Hébert et al. 2020)

Au total, sur une période de 3 ans, le coût moyen pour un patient du groupe CS est de 13997 € tandis que celui pour un patient du groupe RTX est de 14818 €. Cela correspond à une différence de 821 € en faveur du groupe CS. (V. Hébert et al. 2020)

**Limitations de l'étude.** Les résultats obtenus ne sont pas généralisables à d'autres pays qui ont un système économique de soins de santé différent. De plus, le coût des traitements prescrits par les médecins pour les patients atteints d'effets indésirables de grade 1 et 2 n'a pas été pris en compte, ce qui pourrait avoir sous-estimé les coûts réels de ces effets indésirables. Ensuite, l'analyse ne s'est portée que sur les coûts directs médicaux et n'a pas pris en compte les coûts non-médicaux et les coûts indirects. Enfin, le prix du RTX a diminué depuis la réalisation de l'étude, suite à l'arrivée des bio-similaires. (V. Hébert et al. 2020; « MabThera » s. d.)

### 3.5 : Comparaison de la qualité de vie :

Une étude rétrospective a comparé la qualité de vie, exprimée par des scores spécifiques, lors de l'administration de 2 traitements différents chez des patients atteints de PV modéré à sévère. Le diagnostic de PV des patients inclus dans l'étude a été confirmé par immunofluorescence directe et par l'histopathologie. Les patients inclus étaient tous des adultes. L'étude n'a pas pris en compte les enfants et adolescents, ainsi que les patients ayant une hypertension, un diabète et des problèmes cardiaques, rénaux et hépatiques. (Das et al. 2021)

Au total, 12 patients ont été suivis pendant 9 mois. Ils ont été répartis en 2 groupes distincts.

- Groupe 1 (n = 6) : les patients recevaient 1g de RTX le premier et le 15<sup>ème</sup> jour. (Das et al. 2021)
- Groupe 2 (n = 6) : les patients recevaient 100 mg de dexaméthasone dans 500 ml de dextrose à 5 % pendant 3 jours ainsi que 500 mg de cyclophosphamide le deuxième jour. Ce cycle d'administration était répété toutes les 4 semaines. Entre ces cycles, les patients recevaient chaque jour 50 mg de cyclophosphamide. (Das et al. 2021)

Deux scores ont été utilisés dans cette étude : un score permettant de mesurer la sévérité de la maladie (le PAAS, pemphigus area activity score) (*Annexe 2*) et un score permettant d'évaluer la qualité de vie du patient (le DLQI, dermatology life quality index) (*Annexe 3*). Le score moyen du PAAS cutané et muqueux dans le groupe 1 était de 7,7 et de 3,16 tandis que dans le groupe 2, le score moyen était de 6,96 et de 2,16 respectivement. Le score moyen du DLQI dans le groupe 1 était de 28,5 tandis que celui du groupe 2 était de 27,16. (Das et al. 2021; Daniel et al. 2012; Tee, Lee, et Gunabalasingam 2022)

Tableau 13 : Comparaison des scores moyens PAAS et DLQI entre le groupe RTX et DCP (Das et al. 2021)

Month	Rituximab group mean PAAS cutaneous score	DCP group mean PAAS cutaneous score	Rituximab group mean PAAS mucosal score	DCP group mean PAAS mucosal score	Rituximab group mean DLQI	DCP group mean DLQI
Baseline	7.7	6.96	3.16	2.16	28.5	27.16
1 month	6.41*	6.28*	2.63	1.99	26.51*	25.22*
3 months	3.46*	4.43*	1*	1.06*	13.83*	20.83*
6 months	0.7*	2.51*	0*	0.46*	3.4*	15.5*
9 months	0*	0.66*	0*	0*	0.5*	8.76*
Within-group <i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	<0.001

Within-group *P* by Friedman's ANOVA followed by *post hoc* Dunn's test, \*denotes significant change from baseline for that particular follow-up visit

Dans les deux groupes, le score PAAS et DLQI ont diminué. Ils diminuent plus rapidement et plus fortement dans le groupe RTX que dans le groupe DCP (thérapie pulsée dexaméthasone/cyclophosphamide). Pour le score PAAS, cela signifie que les deux traitements réduisent la sévérité de la maladie mais que le RTX la réduit plus vite que la DCP. Pour le score DLQI, cela signifie que les deux traitements permettent d'améliorer la qualité de vie des patients atteints de PV. Cependant, le RTX permet une diminution plus rapide et plus nette du DLQI que la thérapie pulsée dexaméthasone/cyclophosphamide. Ceci traduit une augmentation de la qualité de vie des patients sous RTX par rapport à ceux du groupe DCP. Finalement, l'étude conclut que la diminution de ces scores par le RTX peut être due uniquement aux effets thérapeutiques du RTX. (Das et al. 2021)

**Limitations.** Cette étude a été effectuée de manière rétrospective, ce qui a pu amener à certains biais. De plus, la taille de l'échantillon était très petite ( $n = 12$ ). (Das et al. 2021)

## 4 : Alternatives thérapeutiques de demain :

Le RTX a démontré son intérêt dans le traitement du PV. Cependant, il s'agit d'un anticorps chimérique. Cela signifie qu'une partie (la portion F<sub>C</sub>) de cet anticorps est humaine tandis que l'autre partie (la portion F<sub>AB</sub>) est d'origine murine. Cette partie murine est la source de réactions immunitaires dirigées contre le RTX car le système immunitaire la reconnaît comme ne faisant pas partie de l'hôte. Cela se traduit par des réactions lors de l'injection du produit et par l'apparition d'anticorps humains dirigés contre le RTX. Cela peut diminuer l'efficacité du traitement, mener à un échec thérapeutique ou encore amener le patient à rechuter. Pour limiter cela, les chercheurs ont étudié d'autres thérapies permettant d'être aussi efficaces que le RTX mais en ayant une immunogénicité moindre. La plupart de ces thérapies étudiées sont utilisées dans d'autres indications que le PV (cfr infra). Néanmoins, des études sont en cours ou sont suggérées pour que, dans le futur, le pemphigus fasse partie des indications de ces médicaments. (Didona et al. 2019)

### 4.1 : Les anticorps humains et humanisés :

Les anticorps monoclonaux humanisés possèdent encore leurs boucles CDR d'origine murine mais le reste de l'anticorps est d'origine humaine. Les anticorps monoclonaux humains sont complètement d'origine humaine. Ces deux types d'anticorps génèrent moins de réactions immunitaires que le RTX. (Didona et al. 2019)

**L'ofatumumab** est un anticorps monoclonal humain dirigé contre la portion extracellulaire du CD20 présent sur les lymphocytes B. Il permet d'avoir une meilleure cytotoxicité dépendante du complément par rapport au RTX. A l'heure actuelle, il n'est indiqué que dans la sclérose en plaques. Il a cependant été efficace chez un patient atteint de pemphigus. Une étude randomisée contrôlée de cette médication dans le pemphigus avait été commencée mais arrêtée, faute de budget. (Didona et al. 2019; « KESIMPTA (ofatumumab) » s. d.)

**Le veltuzumab** est un anticorps monoclonal humanisé dirigé également contre le CD20. Il possède une meilleure liaison et une meilleure cytotoxicité complément-dépendante que le RTX. Actuellement, sa seule indication est le myélome multiple. Une étude a cependant démontré son efficacité chez un patient atteint de pemphigus qui n'était pas en rémission complète de sa maladie après injection de RTX. (Didona et al. 2019; « Veltuzumab » s. d.)

**L'obinutuzumab** est un anticorps monoclonal humanisé également dirigé contre le CD20. Il permet d'améliorer l'efficacité de l'apoptose directe de la cellule cible ainsi que la cytotoxicité dépendante des anticorps. De plus, il permet aussi de créer un effet cytotoxique sur les lymphocytes B naïfs et mémoires qui peuvent être impliqués dans une rechute de la maladie. Aujourd'hui, cet anticorps n'est indiqué que dans la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome folliculaire. (Didona et al. 2019; « gazyvaro-epar-summary-public\_fr.pdf ». s. d)

**L'inebilizumab** est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD19 exprimé à la surface des cellules B et des plasmocytes. Cette thérapie semble intéressante pour lyser les plasmocytes producteurs d'auto-anticorps anti-Dsg, responsables de résistance thérapeutique au RTX. Cependant, à l'heure actuelle, il n'est indiqué que dans « les maladies du spectre de la neuromyéélite ». (Didona et al. 2019; « UPLIZNA (inebilizumab) - maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) » s. d.)

#### 4.2 : Les inhibiteurs des Bruton kinases (BTK) :

Les BTK sont des enzymes faisant partie de la grande famille des tyrosines kinases. Elles sont principalement exprimées dans les lymphocytes B (sauf les plasmocytes). Lorsque le récepteur B des lymphocytes est stimulé par l'antigène, ces BTK sont activées et induisent l'activation de différents signaux intra-cellulaires qui jouent un rôle important dans la prolifération, la maturation, la survie et la présentation des antigènes des cellules B. (Didona et al. 2019)

**L'ibrutinib** est un inhibiteur des BTK. Il est actuellement utilisé dans le traitement des cancers à cellules B. Néanmoins, il reste un traitement intéressant dans les maladies auto-immunes en général. En effet, il a été démontré qu'une activation excessive des BTK aboutissait à une augmentation de la fabrication des anticorps auto-réactifs ainsi qu'à une augmentation de l'interaction entre les lymphocytes B auto-réactifs et les lymphocytes T. De plus, l'ibrutinib a permis de traiter deux cas de pemphigus paranéoplasiques. (Didona et al. 2019; « imbruvica-epar-medicine-overview\_fr.pdf ». s. d.)

### 4.3 : Les « chimeric antigen receptor » (CAR) – T cells :

La thérapie par CART cell est une thérapie dans laquelle les lymphocytes T du patient sont modifiés ex-vivo afin qu'ils expriment un CAR d'intérêt avant d'être ré-administrés au malade. Ce CAR permet de sélectionner les cellules reconnaissant cet antigène pour ensuite les détruire. Un CAR correspond à un ensemble de protéines comprenant trois domaines : (Didona et al. 2019; 2022)

- Un domaine intracellulaire, composé d'un élément endogène faisant partie du récepteur T du lymphocyte. Ce domaine est lié à des molécules intracellulaires permettant la prolifération et la survie de la cellule lorsque l'antigène est reconnu. (Didona et al. 2019; 2022)
- Un domaine transmembranaire. (Didona et al. 2019; 2022)
- Un domaine extracellulaire, composé d'un fragment de chaîne variable formant le domaine de reconnaissance de l'antigène. (Didona et al. 2019; 2022)

Différentes étapes sont nécessaires pour fabriquer des CART cells. (Didona et al. 2019)

- Les protéines formant le CAR sont clonées dans un vecteur lentiviral ou rétroviral, dépourvu des gènes lui conférant une pathogénèse. (Didona et al. 2019; « Vecteur rétroviral - Labster Theory » s. d.)
- Ces vecteurs sont transférés dans des lignées cellulaires d'empackage. Cela permet de produire beaucoup de vecteurs viraux qui possèdent les gènes codant pour le CAR. (Didona et al. 2019; « Vecteur rétroviral - Labster Theory » s. d.)
- Les lymphocytes T du patient sont prélevés par leucophérèse. (Didona et al. 2019)
- Le vecteur viral est incubé avec les lymphocytes T. Cette incubation aboutit à l'entrée du virus dans les cellules, à la transcription inverse du génome viral et à l'intégration de celui-ci dans l'ADN cellulaire. (Didona et al. 2019; « Vecteur rétroviral - Labster Theory » s. d.)
- Les gènes codant pour le CAR sont ensuite transcrits et traduits pour former le CAR qui sera exprimé à la surface des cellules T. (Didona et al. 2019; « Vecteur rétroviral - Labster Theory » s. d.)
- Une fois les CART cells obtenues, elles sont multipliées et cryo-préservées pour ensuite être réinjectées chez le patient. (Didona et al. 2019)

A l'heure actuelle, deux thérapies utilisant les CART cells existent mais celles-ci sont uniquement indiquées dans le traitement de la leucémie lymphoblastique réfractaire et dans le traitement des lymphomes agressifs à cellules B. Il s'agit du tisagenlecleucel et de l'axicabtagene ciloleucel. Cependant, ce traitement a suscité de l'intérêt chez les chercheurs pour déterminer son potentiel dans d'autres maladies, notamment dans les maladies auto-immunes. (Didona et al. 2019; 2022)

Au cours de ces dernières années, des chercheurs (*Ellebrecht et al.*) ont fabriqué un chimeric autoantibody receptor (CAAR). Il s'agit d'une sorte de variante de la thérapie classique via les CART cells. En effet, cette thérapie fonctionne de la même manière que celle des CART cells mais à la différence que le domaine extracellulaire du CAAR exprime des fragments de Dsg 3. Plusieurs études ont été réalisées sur ces CAART cells. In vitro, les chercheurs ont déterminé que ces cellules étaient dirigées spécifiquement contre les lymphocytes B humains anti-Dsg 3. Dans un modèle murin, les scientifiques ont montré que ces CAART cells diminuaient le taux d'anticorps pathogènes ainsi que la sévérité de la maladie. (Didona et al. 2019)

Cette thérapie permet aussi de cibler les lymphocytes B mémoires qui sont une source de rechutes chez les patients prenant des traitements anti-CD20, comme le RTX. Elle permet également de cibler les lymphocytes B auto-réactifs, sans toucher aux autres cellules B normales. Néanmoins, il existe des limitations à cette thérapie. Les CAART cells reconnaissent les cellules B anti-Dsg 3 mais pas celles anti-Dsg 1, or dans le PV, ces 2 types de lymphocytes B auto-réactifs co-existent. Enfin, cette thérapie est très coûteuse (entre 373000 et 475000 \$). (Didona et al. 2019)

#### 4.4 : Les antagonistes du récepteur néonatal Fc (FcRn) :

Le FcRn est un récepteur exprimé par plusieurs types de cellules (cellules endothéliales, kératinocytes, ...). Il possède plusieurs implications physiologiques. L'une d'entre elles est la régulation de l'homéostasie des IgG. En effet, les IgG, en se liant à ce récepteur, sont endocytés par la cellule dans un endosome, ce qui les protège contre la dégradation. La cellule relâchera par la suite les IgG dans le plasma. Ce mécanisme permet de comprendre d'où provient le long temps de demi-vie d'une IgG. De ce fait, en empêchant la liaison de l'IgG à ce récepteur, cela pourrait accélérer sa destruction et diminuer son temps de demi-vie. Plusieurs études

précliniques ont été réalisées et semblent démontrer l'intérêt de ce type de traitement dans le PV. (Didona et al. 2019; 2022)

**L'efgartigimod** est un fragment d'anticorps IgG1 humain jouant le rôle d'antagoniste du FcRn. Il n'est actuellement commercialisé que dans le cadre de la myasthénie auto-immune. Cependant, des études sont en cours de réalisation pour déterminer s'il ne pourrait pas aussi être indiqué dans le PV. D'autres études évaluant d'autres antagonistes de ce récepteur sont également en cours pour déterminer s'ils conviennent au traitement d'un PV. (Didona et al. 2019; Berthomier 2023; Goebeler et al. 2022)

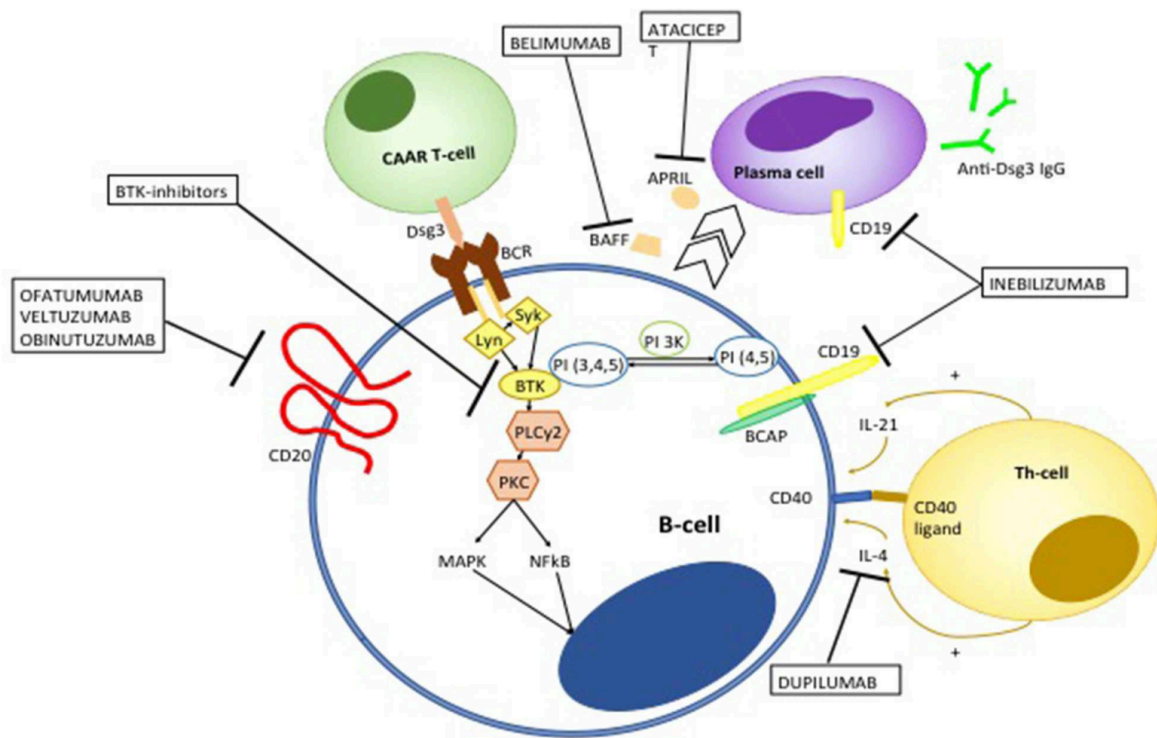


Figure 5 : Différents traitements potentiels du PV (Didona et al. 2019)

## 5 : Conclusion :

Le pemphigus vulgaire est une maladie bulleuse auto-immune. Il se définit par la formation de bulles intra-épidermiques et d'érosions sur les muqueuses et/ou le tégument, secondaire à l'action d'auto-anticorps dirigés contre les protéines d'adhésion inter-kératinocytaires, les Dsg 1 et Dsg 3. Cette pathologie est rare et acquise, néanmoins, une prédisposition génétique a été décrite. Son diagnostic s'appuie sur la présence de lésions cliniques caractéristiques, sur la biopsie d'une bulle ou de sa périphérie révélant une acantholyse et sur une immunofluorescence directe positive. Il existe différents traitements pour cette maladie. Si elle n'est pas prise en charge correctement, l'issue peut être fatale. Les traitements utilisés sont des CS systémiques seuls, des CS systémiques associés à un immunosuppresseur, du RTX seul ou du RTX associé à un CS systémique. D'autres traitements peuvent aussi être utilisés dans les cas de PV réfractaire.

Le RTX est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le CD20, un récepteur transmembranaire, exprimé par les lymphocytes B. Il permet de diminuer le taux de lymphocytes B, responsables de la sécrétion dans le sang des auto-anticorps. Anciennement utilisé en 3<sup>ème</sup> ligne dans le traitement du PV, le RTX est aujourd'hui utilisé comme traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

Le RTX a été comparé aux autres traitements de 1<sup>ère</sup> ligne en termes d'efficacité (dans les essais cliniques et dans la vraie vie), de sécurité, de coûts et d'impact sur la qualité de vie du patient. Pour l'efficacité dans les études cliniques, il a été démontré que le RTX permet un meilleur taux de rémissions de la maladie par rapport aux autres traitements. Concernant la sécurité, les études ont démontré que le RTX permet de diminuer la dose cumulative de CS (et donc les effets indésirables associés) par rapport aux autres traitements. Pour l'efficacité dans la vraie vie, l'étude a montré que le RTX permet une rémission plus rapide qu'avec les autres traitements. Cependant, pour les rechutes et les taux de rémissions, cette étude n'a pas montré de supériorité du RTX. Concernant les coûts des traitements, il a été démontré que le coût direct total du RTX était légèrement supérieur à celui des CS sur une période de 3 ans. Cependant, à long terme, un impact économique négatif se marque pour les patients traités par CS en raison des effets indésirables du traitement et de la prise en charge thérapeutique des rechutes. Pour l'impact sur la qualité de vie, les chercheurs ont démontré que le RTX permet de diminuer plus rapidement la sévérité de la maladie et qu'il permet également d'augmenter plus rapidement et

plus fortement la qualité de vie des patients. L'ensemble de ces résultats démontrent la supériorité du RTX par rapport aux autres traitements et justifie son choix en première ligne thérapeutique dans la prise en charge du PV.

Enfin, il existe d'autres thérapies qui pourraient être indiquées dans le traitement du PV. Le RTX étant un anticorps chimérique : il peut être source d'immunogénicité. D'autres traitements, dont le but est de conserver la même efficacité que le RTX tout en diminuant ce risque, sont en cours d'étude. Il s'agit d'anticorps humains et humanisés, d'inhibiteurs des BTK, de CART-cell ou encore d'antagonistes du FcRn. Ces thérapies sont utilisées à l'heure actuelle dans d'autres indications et constituent de potentielles voies thérapeutiques futures, innovantes et séduisantes pour le traitement du PV.

## Annexe 1 : Score PDAI :

Le score PDAI est un score permettant de calculer de manière objective la sévérité du pemphigus. Il est divisé en 3 parties anatomiques : la peau, le cuir chevelu et les muqueuses. Chaque partie est analysée par un score d'activité et un score de dommage. Le score d'activité permet d'attribuer une valeur en fonction du nombre d'érosions, de bulles ou de l'érythème. Celui-ci est compris entre 0 et 250. Le score de dommage donne une valeur liée à la présence d'hyperpigmentation post-inflammatoire ou d'érythème sur une lésion soignée. Il est compris entre 0 et 13. Au total, ce score PDAI varie entre 0 et 263. Plus ce score est élevé, plus l'atteinte est sévère. (Daniel et al. 2012; Mohebi et al. 2020; Vivien Hébert et al. 2019)

**Pemphigus Disease Area Index (PDAI), assessment of this severity score**

Skin		Activity		Damage	
Anatomical Location	Erosion / Blisters or new erythema	Number lesions if ≤ 3	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion	0 absent	1 present
	0 absent			0 absent	1 present
	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 > 16 cm diameter or entire area				
Ears					
Nose					
Rest of the face					
Neck					
Chest					
Abdomen					
Back, buttocks					
Arms					
Hands					
Legs					
Feet					
Genitals					
Total skin		/120			/12
Scalp					
	0 absent			0 absent	1 present
	1 in one quadrant				
	2 two quadrants				
	3 three quadrants				
	4 affects whole skull				
	10 at least one lesion > 6 cm				
Total Scalp (0-10)		/10			/1
<b>Mucous membrane</b>					
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 buccosa					
Posterior pharynx					
Anogenital					
Total Mucosa		/120			
Total Activity Score (total skin + total Scalp + total Mucosa):			Total Damage Score:		
<input type="text"/>			<input type="text"/>		

Figure 6 : Score PDAI (Daniel et al. 2012)

## Annexe 2 : Score PAAS :

Le score PAAS est un score qui détermine la sévérité du pemphigus. Il évalue la composante cutanée et la composante muqueuse de la maladie. Pour la partie cutanée, le corps est divisé en 4 zones : la tête, le tronc, les membres inférieurs et les membres supérieurs. Le score cutané se calcule en fonction du nombre de nouvelles bulles, de l'extension d'une bulle préexistante, de la présence du signe de Nikolsky et du pourcentage de zones touchées. Ce score est compris entre 0 et 15. Le score muqueux se calcule en fonction de la zone et de la sévérité. Il est compris entre 0 et 6. Plus ces scores sont élevés, plus le pemphigus est sévère. (Daniel et al. 2012; Grover 2011)

<b>Cutaneous lesions</b>								
<b>Clinical markers</b>		<b>Clinical scores</b>						
		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>A: Activity</b>								
a	No. of new blisters per day	0	1-5	6-10	11-20	>20	-	-
b	Peripheral extension of existing blisters	Nil	Mild	Moderate	Extensive	-	-	-
c	Nikolsky's sign	Negative	Perilesional	Distant	-	-	-	-
<b>B: Area (%)</b>		Nil	0-15	16-30	31-50	51-70	71-90	>90
Head score (H) = [(a + b + c) × score of area] × 0.1, trunk score (T) = [(a + b + c) × score of area] × 0.3, upper limb score (UL) = [(a + b + c) × score of area] × 0.2, lower limb score (LL) = [(a + b + c) × score of area] × 0.4; total score (0-15) = H + T + UL + LL								
<b>Mucous membranes</b>								
<b>Markers</b>		<b>Clinical scores</b>						
		<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>			
Area		Nil	1 site	2 sites		>2 sites		
Severity		Nil	Mild	Moderate		Severe		
Mucous membrane score (0-6) = area score + severity score								

Figure 7 : Score PAAS (Grover 2011)

## Annexe 3 : Score DLQI :

Le score DLQI est un score très utilisé pour évaluer la qualité de vie d'un patient atteint d'une pathologie dermatologique. Ce score est composé de 10 questions réparties en différentes sous-catégories (Fig 8). Le résultat varie entre 0 et 30. Plus ce score est élevé, plus la qualité de vie du patient est perturbée par la maladie. (Sung, Roh, et Kim 2015)

**DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX**

Hospital No: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_ **DLQI**  
 Name: \_\_\_\_\_ Score:   
 Address: \_\_\_\_\_ Diagnosis: \_\_\_\_\_

**The aim of this questionnaire is to measure how much your skin problem has affected your life OVER THE LAST WEEK. Please tick  one box for each question.**

1. Over the last week, how <b>itchy, sore, painful</b> or <b>stinging</b> has your skin been?	Very much A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2. Over the last week, how <b>embarrassed</b> or <b>self conscious</b> have you been because of your skin?	Very much A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3. Over the last week, how much has your skin interfered with you going <b>shopping</b> or looking after your <b>home</b> or <b>garden</b> ?	Very much A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
4. Over the last week, how much has your skin influenced the <b>clothes</b> you wear?	Very much A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
5. Over the last week, how much has your skin affected any <b>social</b> or <b>leisure</b> activities?	Very much A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
6. Over the last week, how much has your skin made it difficult for you to do any <b>sport</b> ?	Very much A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
7. Over the last week, has your skin prevented you from <b>working</b> or <b>studying</b> ?	Yes No	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
If "No", over the last week how much has your skin been a problem at <b>work</b> or <b>studying</b> ?	A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8. Over the last week, how much has your skin created problems with your <b>partner</b> or any of your <b>close friends</b> or <b>relatives</b> ?	Very much A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
9. Over the last week, how much has your skin caused any <b>sexual difficulties</b> ?	Very much A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>
10. Over the last week, how much of a problem has the <b>treatment</b> for your skin been, for example by making your home messy, or by taking up time?	Very much A lot A little Not at all	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Not relevant <input type="checkbox"/>

**Please check you have answered EVERY question. Thank you.**

©AY Finlay, GK Khan, April 1992 www.dermatology.org.uk, this must not be copied without the permission of the authors.

Figure 8 : Score DLQI (« Dermatology Life Quality Index » 2019)

## Bibliographie :

- Beissert, Stefan, Daniel Mimouni, Amrinder J. Kanwar, Neil Solomons, Veena Kalia, et Grant J. Anhalt. 2010. « Treating Pemphigus Vulgaris with Prednisone and Mycophenolate Mofetil: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial ». *The Journal of Investigative Dermatology* 130 (8): 2041-48. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.91>.
- Beissert, Stefan, Thomas Werfel, Uta Frieling, Markus Böhm, Michael Sticherling, Rudolf Stadler, Detlev Zillikens, et al. 2006. « A Comparison of Oral Methylprednisolone plus Azathioprine or Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Pemphigus ». *Archives of Dermatology* 142 (11): 1447-54. <https://doi.org/10.1001/archderm.142.11.1447>.
- Berthomier, Anne. 2023. « L'efgartigimod passe le cap de la phase III et de l'accès précoce dans la myasthénie auto-immune ». *Institut de Myologie* (blog). 23 février 2023. <https://www.institut-myologie.org/2023/02/23/lefgartigimod-passe-le-cap-de-la-phase-iii-et-de-laces-precoce-dans-la-myasthenie-auto-immune/>.
- Chams-Davatchi, C., A. Mortazavizadeh, M. Daneshpazhooh, F. Davatchi, K. Balighi, N. Esmaili, M. Akhyani, Z. Hallaji, H. Seirafi, et H. Mortazavi. 2013. « Randomized Double Blind Trial of Prednisolone and Azathioprine, vs. Prednisolone and Placebo, in the Treatment of Pemphigus Vulgaris ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 27 (10): 1285-92. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04717.x>.
- Chams-Davatchi, Cheyda, Nafiseh Esmaili, Maryam Daneshpazhooh, Mahin Valikhani, Kamran Balighi, Zahra Hallaji, Masoumeh Barzegari, et al. 2007. « Randomized Controlled Open-Label Trial of Four Treatment Regimens for Pemphigus Vulgaris ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 57 (4): 622-28. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.05.024>.
- Costan, Victor-Vlad, Cristina Popa, Mădălina Florina Hâncu, Elena Porumb-Andrese, et Mihaela Paula Toader. 2021. « Comprehensive review on the pathophysiology, clinical variants and management of pemphigus (Review) ». *Experimental and Therapeutic Medicine* 22 (5): 1335. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10770>.
- Daniel, Benjamin S., Michael Hertl, Victoria P. Werth, Rüdiger Eming, et Dédée F. Murrell. 2012. « Severity score indexes for blistering diseases ». *Clinics in dermatology* 30 (1): 108-13. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.03.017>.
- Das, Sudip, Komal Agarwal, Sonal Singh, Deepika Halder, Sujata Sinha, et Abhishek De. 2021. « A Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Cost of Rituximab versus Dexamethasone Cyclophosphamide Pulse in Patients of Pemphigus Vulgaris ». *Indian Journal of Dermatology* 66 (2): 223. [https://doi.org/10.4103/ijid.IJD\\_306\\_20](https://doi.org/10.4103/ijid.IJD_306_20).
- « Dermatology Life Quality Index ». 2019. Cardiff University. 14 mars 2019. <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/dermatology-life-quality-index>.
- Didona, Dario, Roberto Maglie, Rüdiger Eming, et Michael Hertl. 2019. « Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies ». *Frontiers in Immunology* 10: 1418. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01418>.
- Didona, Dario, Giovanni Paolino, Giovanni Di Zenzo, Biagio Didona, Riccardo Pampena, Matteo Riccardo Di Nicola, et Santo Raffaele Mercuri. 2022. « Pemphigus Vulgaris: Present and Future Therapeutic Strategies ». *Dermatology Practical & Conceptual* 12 (1): e2022037. <https://doi.org/10.5826/dpc.1201a37>.
- « gazyvaro-epar-summary-public\_fr.pdf ». s. d. Consulté le 28 mai 2023. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gazyvaro-epar-summary-public\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/gazyvaro-epar-summary-public_fr.pdf).
- Goebeler, M., Z. Bata-Csörgő, C. De Simone, B. Didona, E. Remenyik, N. Reznichenko, J. Stoevesandt, et al. 2022. « Treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus with efgartigimod, a neonatal Fc receptor inhibitor: a phase II multicentre, open-label feasibility trial\* ». *British Journal of Dermatology* 186 (3): 429-39. <https://doi.org/10.1111/bjd.20782>.

Grover, Sanjiv. 2011. « SCORING SYSTEMS IN PEMPHIGUS ». *Indian Journal of Dermatology* 56 (2): 145-49. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.80403>.

Groves, Richard W. 2009. « Pemphigus: a brief review ». *Clinical Medicine* 9 (4): 371-75. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.9-4-371>.

Hammers, Christoph M., et John R. Stanley. 2016. « Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid ». *Annual review of pathology* 11 (mai): 175-97. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044313>.

Hanif, Nazma, et Faiz Anwer. 2023. « Rituximab ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564374/>.

Hébert, V., T. Vermeulin, L. Tanguy, B. Tedbirt, C. Mignard, J. Bénichou, et P. Joly. 2020. « Comparison of Real Costs in the French Healthcare System in Newly Diagnosed Patients with Pemphigus for First-Line Treatment with Rituximab vs. Standard Corticosteroid Regimen: Data from a National Multicentre Trial ». *The British Journal of Dermatology* 183 (1): 121-27. <https://doi.org/10.1111/bjd.18563>.

Hébert, Vivien, Claire Boulard, Estelle Houivet, Sophie Duvert Lehembre, Luca Borradori, Rocco Della Torre, Claudio Feliciani, et al. 2019. « Large International Validation of ABSIS and PDAI Pemphigus Severity Scores ». *The Journal of Investigative Dermatology* 139 (1): 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.04.042>.

Hertl, M., H. Jedlickova, S. Karpati, B. Marinovic, S. Uzun, S. Yayli, D. Mimouni, et al. 2015. « 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) ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 29 (3): 405-14. <https://doi.org/10.1111/jdv.12772>.

« imbruvica-epar-medicine-overview\_fr.pdf ». s. d. Consulté le 28 mai 2023. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/imbruvica-epar-medicine-overview\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/imbruvica-epar-medicine-overview_fr.pdf).

Ioannides, D., Z. Apalla, E. Lazaridou, et D. Rigopoulos. 2012. « Evaluation of Mycophenolate Mofetil as a Steroid-Sparing Agent in Pemphigus: A Randomized, Prospective Study ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 26 (7): 855-60. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04170.x>.

Joly, P., B. Horvath, A Patsatsi, S. Uzun, R. Bech, S. Beissert, R. Bergman, et al. 2020. « Updated S2K Guidelines on the Management of Pemphigus Vulgaris and Foliaceus Initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) ». *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 34 (9): 1900-1913. <https://doi.org/10.1111/jdv.16752>.

Joly, Pascal, Maud Maho-Vaillant, Catherine Prost-Squarcioni, Vivien Hébert, Estelle Houivet, Sébastien Calbo, Frédérique Caillot, et al. 2017. « First-Line Rituximab Combined with Short-Term Prednisone versus Prednisone Alone for the Treatment of Pemphigus (Ritux 3): A Prospective, Multicentre, Parallel-Group, Open-Label Randomised Trial ». *Lancet (London, England)* 389 (10083): 2031-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30070-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30070-3).

« KESIMPTA (ofatumumab) ». s. d. Haute Autorité de Santé. Consulté le 28 mai 2023. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3270638/fr/kesimpta-ofatumumab](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3270638/fr/kesimpta-ofatumumab).

Kridin, Khalaf, et Enno Schmidt. 2021. « Epidemiology of Pemphigus ». *JID Innovations* 1 (1): 100004. <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2021.100004>.

Lee, Meng-Sui, Yi-Chun Yeh, Yu-Kang Tu, et Tom C. Chan. 2021. « Network Meta-Analysis-Based Comparison of First-Line Steroid-Sparing Adjuvants in the Treatment of Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 85 (1): 176-86. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.028>.

« MabThera ». s. d. Consulté le 6 mai 2023. [https://www.roche.fr/fr/pharma/traitements-medicaux-innovants/nos\\_produits/mabthera/mabthera-iv.html](https://www.roche.fr/fr/pharma/traitements-medicaux-innovants/nos_produits/mabthera/mabthera-iv.html).

Malik, Ali M., Sarah Tupchong, Simo Huang, Abhirup Are, Sylvia Hsu, et Kiran Motaparathi. 2021. « An Updated Review of Pemphigus Diseases ». *Medicina* 57 (10): 1080. <https://doi.org/10.3390/medicina57101080>.

Mohebi, Farnam, Soheil Tavakolpour, Amir Teimourpour, Roja Toosi, Hamidreza Mahmoudi, Kamran Balighi, Narges Ghandi, et al. 2020. « Estimated cut-off values for pemphigus severity classification according to pemphigus disease area index (PDAI), autoimmune bullous skin disorder intensity score (ABSIS), and anti-desmoglein 1 autoantibodies ». *BMC Dermatology* 20 (octobre): 13. <https://doi.org/10.1186/s12895-020-00105-y>.

Nayak, Vijayendranath, Raghavendra Kini, Prasanna Kumar Rao, et Ujwala Shetty. 2020. « Pemphigus vulgaris ». *BMJ Case Reports* 13 (5): e235410. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-235410>.

Rose, Ellen, Sabine Wever, Detlef Zilliken, Ruthild Linse, Uwe-Frithjof Haustein, et Eva-Bettina Bröcker. 2005. « Intravenous Dexamethasone-Cyclophosphamide Pulse Therapy in Comparison with Oral Methylprednisolone-Azathioprine Therapy in Patients with Pemphigus: Results of a Multicenter Prospectively Randomized Study ». *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG* 3 (3): 200-206. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0378.2005.04747.x>.

Saurat, Jean-Hilaire, Dan Lipsker, Luc Thomas, Luca Borradori, et Jean-Marie Lachapelle. 2017. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. Elsevier Mosson. Vol. 6ème édition.

Sethy, Pradeep K., Sujay Khandpur, et Vinod K. Sharma. 2009. « Randomized Open Comparative Trial of Dexamethasone-Cyclophosphamide Pulse and Daily Oral Cyclophosphamide versus Cyclophosphamide Pulse and Daily Oral Prednisolone in Pemphigus Vulgaris ». *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 75 (5): 476-82. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.55390>.

Sharma, V. K., et S. Khandpur. 2013. « Evaluation of Cyclophosphamide Pulse Therapy as an Adjuvant to Oral Corticosteroid in the Management of Pemphigus Vulgaris ». *Clinical and Experimental Dermatology* 38 (6): 659-64. <https://doi.org/10.1111/ced.12073>.

Snast, Igor, Liron Spitzer, Emilia Hodak, Assi Levi, Daniel Mimouni, et Yael A. Leshem. 2021. « Treatment of Pemphigus Vulgaris and Foliaceus with Adjuvant Rituximab Compared to Immunosuppression Alone: Real-Life Experience ». *Dermatology (Basel, Switzerland)* 237 (2): 179-84. <https://doi.org/10.1159/000508788>.

« Structure+des+desmosomes.jpg (Image JPEG, 1058 × 793 pixels) - Redimensionnée (90%) ». s. d. Consulté le 5 juillet 2023. <https://slideplayer.fr/slide/514401/2/images/34/Structure+des+desmosomes.jpg>.

Sung, Jae Yong, Mi Ryung Roh, et Soo-Chan Kim. 2015. « Quality of Life Assessment in Korean Patients with Pemphigus ». *Annals of Dermatology* 27 (5): 492-98. <https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.5.492>.

Tavakolpour, Soheil, HamidReza Mahmoudi, Kamran Balighi, Robabeh Abedini, et Maryam Daneshpazhoo. 2018. « Sixteen-Year History of Rituximab Therapy for 1085 Pemphigus Vulgaris Patients: A Systematic Review ». *International Immunopharmacology* 54 (janvier): 131-38. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.11.005>.

Tee, C. T., C. S. Lee, et P. Gunabalasingam. 2022. « Characteristics and Quality of Life in Pemphigus Patients ». *The Medical Journal of Malaysia* 77 (3): 324-30.

« UPLIZNA (inebilizumab) - maladies du spectre de la neuromyélie optique (NMOSD) ». s. d. Haute Autorité de Santé. Consulté le 28 mai 2023. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3341895/fr/uplizna-inebilizumab-maladies-du-spectre-de-la-neuromyelite-optique-nmosd](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3341895/fr/uplizna-inebilizumab-maladies-du-spectre-de-la-neuromyelite-optique-nmosd).

« Vecteur rétroviral - Labster Theory ». s. d. Consulté le 29 mai 2023. <https://theory.labster.com/retroviral-vector-fr/>.

« Veltuzumab ». s. d. Consulté le 28 mai 2023. <https://www.pharmakb.com/drug-report/veltuzumab>.

Welfringer-Morin, A., et M. Battistella. 2017. « L'acantholyse ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 144 (11): 722-31. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2017.05.002>.

Werth, Victoria P., Pascal Joly, Daniel Mimouni, Emanuel Maverakis, Frédéric Caux, Patricia Lehane, Liudmila Gearhart, et al. 2021. « Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Pemphigus Vulgaris ». *The New England Journal of Medicine* 384 (24): 2295-2305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028564>.

Le pemphigus vulgaire est une maladie bulleuse auto-immune rare, acquise, caractérisée par l'apparition de bulles intra-épidermiques et d'érosions sur la peau et/ou les muqueuses. Elle est potentiellement fatale si elle n'est pas prise en charge.

Le rituximab est un anticorps chimérique ciblant le récepteur CD20 des lymphocytes B. Il est prescrit dans le pemphigus vulgaire en tant que traitement de première ligne. Cependant, il était anciennement utilisé en 3<sup>ème</sup> ligne, uniquement dans des cas de pemphigus vulgaires réfractaires. Ce changement est-il justifié ? Y a-t-il une plus-value en terme d'efficacité, de sécurité, de coûts et de qualité de vie chez les patients avec ce médicament par rapport aux autres traitements de première ligne ?

Enfin, le rituximab peut être source d'immunogénicité chez certains patients. D'autres molécules sont étudiées afin de trouver une alternative thérapeutique ayant une efficacité similaire au rituximab mais avec une plus faible immunogénicité.

Pemphigus vulgaris is a rare autoimmune bullous disease, acquired, characterized by the appearance of intra-epidermal blisters and erosions on the skin and/or mucous membranes. This disease is potentially fatal if not treated.

Rituximab is a chimeric antibody targeting the CD20 receptor of B cells. Rituximab is indicated in pemphigus vulgaris as a first line treatment. However, it was previously used in 3rd line, only in refractory cases of pemphigus vulgaris. Is this change justified? Is there added value in terms of efficacy, safety, costs and quality of life in patients with RTX compared to other first-line treatments?

Finally, rituximab may be source of immunogenicity in some patients. Other molecules are therefore being studied to find a therapeutic alternative with a similar efficacy to rituximab but with lower immunogenicity.

