



**HAL**  
open science

## Utilisation en pratique du rituximab en 2<sup>de</sup> ligne et au-delà dans le traitement du pemphigus: série rétrospective

M. Barroil, C. Girard, M. Lerisson, V. Negroni, A.-S. Bertrand, V. Pallure, D. Bessis, B. Guillot, O. Dereure

### ► To cite this version:

M. Barroil, C. Girard, M. Lerisson, V. Negroni, A.-S. Bertrand, et al.. Utilisation en pratique du rituximab en 2<sup>de</sup> ligne et au-delà dans le traitement du pemphigus: série rétrospective. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 2020, 147 (3), pp.173-178. 10.1016/j.annder.2019.08.020 . hal-03462097

**HAL Id: hal-03462097**

**<https://hal.umontpellier.fr/hal-03462097>**

Submitted on 22 Aug 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial | 4.0 International License

MEMOIRE ORIGINAL 18-00232

Utilisation en pratique du Rituximab en 2nde ligne et au delà dans le traitement des pemphigus superficiels et vulgaires: une série rétrospective monocentrique

[Use of rituximab in maintenance treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a monocentre retrospective survey](#)

M. Barroil, C. Girard, M. Lerisson, V. Negroni, A.-S. Bertrand, V. Pallure,

D. Bessis, B. Guillot, O. Dereure\*

Département de Dermatologie, Université de Montpellier et INSERM U1058, Montpellier, France

\* Auteur correspondant.

Email: [o-dereure@chu-montpellier.fr](mailto:o-dereure@chu-montpellier.fr) (Olivier Dereure)

Département de Dermatologie, Hôpital Saint-Eloi, Université de Montpellier et INSERM U1058, 80 avenue Augustin Fliche, Montpellier Cedex 5 France

Tel: (33) 467 33 69 06      Fax: (33) 467 33 69 58

Confilts d'intérêt : aucun/conflicts of interest : none to declare

## RESUME

Introduction : Le Rituximab (RTX), actuellement recommandé en première ligne dans les formes modérées à sévères de pemphigus vulgaire (PV) ou superficiel (PS) en association à une corticothérapie initiale, peut également être utilisé en 2<sup>nd</sup>e ligne ou plus. Ce schéma d'utilisation a été l'objet d'une analyse rétrospective monocentrique.

Matériel et méthodes : Tous les patients de notre centre, traités entre janvier 2010 et mars 2018 pour PV ou PS modéré à sévère par du RTX en 2<sup>nd</sup>e ligne ou plus et suivis au moins un an ont été inclus. L'objectif principal était évaluer le taux et le délai d'obtention d'une rémission clinique complète (RCC) après une première cure. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la tolérance du traitement, la fréquence et le délai de rechute après RCC initiale.

Résultats : Les 24 patients inclus ont reçu en moyenne 2 cycles de RTX (24 cycles initiaux et 24 cycles additionnels au total) au cours d'un suivi moyen de 45 mois. Dix huit sur 24 (75%) ont obtenu une RCC initiale dans un délai moyen de 7,7 mois. Malgré l'apparition d'au moins une rechute chez 13/18 patients répondeurs tous cycles confondus, 59% (14/24) étaient en RCC sans traitement aux dernières nouvelles pour un taux global de réponse de 92%. La tolérance était satisfaisante chez ces patients fragiles.

Discussion et conclusion : Cette étude confirme l'intérêt du RTX dans le traitement du pemphigus modéré à sévère en 2<sup>nd</sup>e ligne, une situation qui reste probablement d'actualité même si son emploi en première ligne commence à s'imposer.

Mots clés : Rituximab ; pemphigus ; traitement ; étude rétrospective

## ABSTRACT

Introduction: Rituximab (RTX), currently recommended as first-line treatment in moderate to severe pemphigus vulgaris (PV) and superficial pemphigus (PS) along with initial systemic steroids, may also be used as second-line or subsequent treatment, and this therapeutic strategy was investigated in a real-life monocentre retrospective survey.

Material and methods: All patients treated between January 2010 and March 2018 with RTX as second-line or subsequent treatment for moderate to severe PV or PS and followed for at least one year were included. The main objective was to evaluate rates and times of complete clinical remission (CCR) after a first course of RTX. The secondary objectives consisted mainly of treatment safety, and frequency and time to relapse after the initial CCR.

Results: The 24 patients selected received on average 2 cycles of RTX (i.e. 24 initial cycles and 24 additional cycles in all) over a mean follow-up period of 45 months. 18/24 (75%) patients achieved initial CCR within a mean 7.7 months. Despite at least one relapse in 13/18 initially responding patients regardless of relapse time, 59% (14/24) and 33% (8/24) were either in CCR and off treatment, or in partial remission, whether treated or untreated, according to the latest patient news, with an overall response rate of 92%. Safety was fair in these fragile patients.

Discussion and conclusion: This survey of the practical use of RTX confirms its value in moderate to severe pemphigus as second-line or subsequent treatment, a situation that probably remains relevant even if this molecule is increasingly being used as first-line therapy.

Keywords: rituximab; pemphigus; treatment; retrospective study

Le pemphigus, maladie bulleuse auto immune intra-épithéliale liée à la présence d'anticorps (Ac) circulants anti desmogléines 1 et/ou 3, est une affection rare mais potentiellement sévère [1,2]. Sa prise en charge thérapeutique s'est longtemps limitée aux corticoïdes systémiques, aux immunosuppresseurs conventionnels et aux immunoglobulines intra-veineuses [3,4]. Cependant, l'utilisation prolongée de ces traitements se heurte à des effets secondaires et de nombreux patients sont ou deviennent secondairement résistants à ces traitements. Dans ce contexte, le Rituximab (RTX), anticorps (Ac) anti-CD20 inhibant la production des Ac circulants, a progressivement été introduit dans les stratégies thérapeutiques des formes vulgaires (PV) ou superficielles (PS) de la maladie après plusieurs études ayant établi son intérêt dans cette indication [5,6]. Le protocole national de diagnostic et de soin (PNDS) du pemphigus, actualisé en mai 2018, recommande son emploi en première ligne dans les PV et PS modérés à sévères en association à une corticothérapie générale rapidement dégressive [7]. Cependant, son utilisation en 2<sup>nd</sup>e ligne chez des patients en rechute ou traités avant la publication du PNDS reste d'actualité. L'objectif principal de cette étude rétrospective était d'évaluer le taux et le délai d'obtention d'une rémission clinique complète (RCC) après une première cure de RTX utilisé en 2<sup>nd</sup>e ligne chez des patients atteints de PV ou de PS. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la tolérance du traitement, la fréquence et le délai de rechute après RCC initiale.

### **Matériel et méthodes :**

Cette étude rétrospective monocentrique a porté sur tous les patients traités entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 1<sup>er</sup> mars 2018 (avant les dernières recommandations) dans le service de dermatologie du CHRU de Montpellier par un ou plusieurs cycles de RTX, exclusivement en 2<sup>nd</sup>e ligne ou plus, pour un PV ou un PS modéré à sévère. Les patients traités en première

ligne par RTX n'étaient pas inclus. Une atteinte modérée à sévère était définie par une surface cutanée atteinte supérieure à 5% de la surface corporelle totale et/ou par une atteinte buccale étendue et /ou par une atteinte de plusieurs muqueuses. Les patients devaient avoir été suivis pendant au moins 1 an après le premier cycle de RTX. Les patients ont été identifiés par l'exploitation des bases de données du Département de l'Information Médicale et par le registre de la pharmacie de l'établissement. Cette étude a fait l'objet d'une déclaration au comité d'éthique de l'établissement (Avis favorable N° 2018\_IRB-MTP\_11-06).

L'objectif principal était d'évaluer le taux de RCC initiale après un premier cycle de RTX et le délai d'obtention de celle-ci. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la réponse clinique en fonction du type de protocole utilisé, du type de pemphigus et de la ligne thérapeutique de RTX (2<sup>nd</sup>e ligne ou au delà d'une 2<sup>nd</sup>e ligne), d'évaluer la fréquence et le délai de rechute après RCC et la tolérance du RTX.

Une RCC était définie par la ré-épithélialisation complète des lésions muqueuses et cutanées. Une réponse clinique partielle (RCP) était définie par une diminution des lésions cliniques mais sans ré-épithélialisation complète. La rechute était définie par la réapparition de nouvelles lésions cutanées et/ou muqueuses après l'obtention initiale d'une rémission clinique. Un cycle de RTX correspondait à un ensemble de perfusions suivant un protocole pré-établi (protocole « lymphome » 375mg/m<sup>2</sup> S1 S2 S3 S4 ou « auto-immun » 1 gr J1 J15) ou à une perfusion isolée de 1gr ou 500mg effectuée à distance d'un premier cycle dans le cadre d'un éventuel traitement « additionnel ».

Les données cliniques et immunologiques suivantes ont été systématiquement recueillies pour chaque patient inclus, à partir du dossier hospitalier informatique:

- Caractéristiques des patients : sexe, âge au diagnostic, type de pemphigus, sites atteints (peau, bouche, autres muqueuses), temps d'évolution de la maladie avant le traitement par RTX, traitements antérieurs ou concomitants, effets secondaires des traitements antérieurs.
- Caractéristiques du traitement par RTX: indication initiale du RTX, ligne de traitement (au moins 2<sup>de</sup> ligne par définition), indication de chaque cycle additionnel si applicable, doses de RTX utilisées, nombre total de cycles reçus.
- Profil de réponse clinique au RTX : type de réponse clinique obtenue après chaque cycle (RCC, RCP ou absence de réponse), délai d'obtention d'une RCC initiale si applicable, apparition d'une rechute et délai de rechute après RCC initiale si applicable, statut clinique aux dernières nouvelles
- Recueil des effets indésirables du RTX.

Les données ont été saisies sur un tableur Excel sous forme d'une description de l'échantillon concernant les données cliniques et immunologiques recueillies. Du fait d'un nombre limité de patients, le test exact de Fisher a été utilisé afin de comparer de façon univariée différents sous-groupes de patients. Une courbe actuarielle de Kaplan-Meier a été bâtie sur la « survie » de la réponse chez les patients en RCC initiale après la première cure de RTX. L'évolution de chaque patient a été schématisée sous la forme d'un diagramme de type « swimming plot ».

### **Résultats :**

Vingt-quatre patients (10 hommes et 14 femmes) présentant un PV (n=16) ou un PS (n=8) ont été inclus. La moyenne d'âge au diagnostic était de 54,6 ans (25-89 ans) avec une médiane de 56,5 ans. Des lésions buccales, sur les autres muqueuses et cutanées ont été observées chez 16, 14 et 23 patients respectivement. Par définition, l'ensemble des patients avait auparavant bénéficié au moins d'une première ligne thérapeutique par corticothérapie générale (dont 88% à une dose d'au moins 1mg/kg/j). Sept patients (29%) avaient également reçu un ou plusieurs traitements immunosuppresseurs avant le RTX: méthotrexate (4 patients), azathioprine (2 patients), mycophénolate mofétil (2 patients) et dapsone (1 patient).

Le délai moyen d'évolution de la maladie entre le diagnostic initial et le premier cycle de RTX était de 3 ans. Le RTX a été utilisé en 2<sup>de</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> ligne chez 17 (71%), 5 (21%) et 2 (8%) patients respectivement. L'indication initiale du traitement par RTX était: cortico-dépendance chez 12 patients (50%), absence de RCC initiale après traitement de première ligne chez 7 patients (29%), échec secondaire des traitements (rechute) chez 5 patients (21%) et présence d'effets indésirables limitant le renforcement de la corticothérapie générale chez 8 patients (33%). Sept (29%) et 17 patients (71%) ont reçu un cycle initial de type « lymphome » et « auto-immun » respectivement. Vingt-trois patients étaient toujours traités



par corticothérapie générale lors du premier cycle de RTX (dose médiane de corticothérapie de 60mg/j). Deux patients recevaient un traitement concomitant par méthotrexate et un autre par azathioprine. Le nombre total de cycles tous patients confondus était de 48 dont 24 cycles initiaux suivis de 24 cycles « additionnels » chez 15/24 patients. Parmi les 24 cycles additionnels, 13 étaient 2 perfusions de 1gr à S1-S3, 6 une perfusion isolée de 1gr, 4 une perfusion isolée de 500mg et dans un cas 4 perfusions de 375mg/m<sup>2</sup> à S1-S2-S3-S4.

#### Résultat clinique lors du premier cycle de RTX :

À la fin du premier cycle de RTX, une RCC était obtenue chez 18/24 patients (75%) avec un délai moyen de 7,7 mois (médiane de 7,5 mois). Parmi ces 18 RCC initiales, 6 patients ont interrompu la corticothérapie générale en moyenne 9 mois après et 12 ont poursuivi le traitement préalable avec décroissance lente d'une corticothérapie générale seule pour 11 patients et association corticothérapie générale et méthotrexate pour 1 patient. La réduction moyenne de la posologie de la corticothérapie générale était de 76%. Les 6 autres patients n'ont obtenu qu'une RCP. Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant le taux de RCC initial selon le type de protocole utilisé (76% de RCC pour le protocole « auto-immun » versus 71% pour le protocole « lymphome » ; OR 0,78 [0,08 ; 11,9] p=1) ou selon le type de pemphigus (PV vs PS) (75% pour les patients atteints de PV versus 75% pour ceux atteints de PS ; OR 1 [0,07 ; 9,65] p=1). De plus, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant le taux de RCC initial selon la ligne thérapeutique (87% de RCC pour le RTX utilisé en 2<sup>de</sup> ligne versus 57% pour le RTX utilisé en 3<sup>ème</sup> ligne ou plus ; OR 3,29 [0,32 ; 36,4] p=0,31).

Parmi les 18 patients mis en RCC initiale, 11 (61%) ont rechuté après un délai moyen de 16 mois et médian de 12 mois (Fig. 1). Huit de ces 11 patients ont ensuite reçu un ou plusieurs cycles additionnels tandis que 2 patients sont décédés peu de temps après leur rechute

(accident domestique et lymphome du manteau). Un patient a eu une rechute très localisée de PV sur le cuir chevelu et a été traité par injections intra lésionnelles de corticoïdes retardés.

#### Cycles additionnels de RTX :

Les indications des 24 cycles supplémentaires étaient de 3 types:

- rechute clinique après obtention d'une RCC au premier cycle ou lors d'un cycle ultérieur (12 cycles chez 10 patients)
- recherche d'une RCC après RCP lors du précédent cycle (7 cycles chez 4 patients)
- traitement d'entretien systématique après obtention d'une RCC au premier cycle ou lors d'un cycle ultérieur (5 cycles chez 4 patients).

Onze RCC ont été de nouveau obtenues sur les 12 cycles effectués pour rechute et 1 RCC a été obtenue sur les 7 cycles effectués après RCP, avec un délai moyen de 5,8 mois et médian de 6 mois. Par ailleurs, 3 des 4 patients ayant reçu un ou plusieurs cycles d'entretien ont maintenu une RCC jusqu'aux dernières nouvelles. Sur l'ensemble des cycles additionnels, six rechutes ont été notées chez 5 patients après une durée moyenne de 13,8 mois et médiane de 14,5 mois. L'évolution clinique de chaque patient a été résumée sur un diagramme de type « swimming plot » (Fig. 2).

### Statut aux dernières nouvelles :

La moyenne et médiane de suivi entre le premier cycle de RTX et la dernière visite étaient de 45 et 39 mois respectivement (durée de suivi comprise entre 12 mois et 127 mois), soit plus de 3 ans. A la dernière visite, les taux de RCC sans traitement, RCP avec ou sans traitement en cours, maladie non contrôlée étaient respectivement de 14/24 (59%), 8/24 (33%) et 2/24 (8%) patients, soit un taux global de réponse de 92%. La corticothérapie générale a pu être arrêtée au cours du suivi chez 21/23 patients (91%). Aux dernières nouvelles, aucun des 14 patients en RCC ne poursuivait de traitement immunosuppresseur ou une corticothérapie générale. Sur les 8 patients en RCP, 2 poursuivaient une corticothérapie générale minimale à 5mg/j, 1 un traitement immunosuppresseur par méthotrexate et les 5 autres ne recevaient aucun traitement systémique.

### Tolérance :

Huit patients (33%) ont présenté des effets secondaires probablement ou possiblement liés au RTX dont 2 effets indésirables graves (pneumocystose pulmonaire au décours d'un cycle de RTX chez 2 patients). Les autres effets indésirables rapportés chez 6 autres patients étaient en revanche moins sévères et transitoires, apparaissant exclusivement durant les perfusions : 3 cas d'hypotension artérielle dont 2 associées à un malaise transitoire avec fièvre, 2 épisodes de frissons et 1 épisode de nausées associées à une photophobie.

### **Discussion :**

Cette étude rétrospective identifie un taux de RCC de 75% après un premier cycle de RTX utilisé au moins en 2<sup>de</sup> ligne dans les PV et PS modérés à sévères, obtenue avec un délai moyen de 7,7 mois. Le taux de rechute post RCC était ensuite de 61% avec un délai moyen de

16 mois. Ces résultats sont donc globalement proches de ceux rapportés dans une méta-analyse de 2015 incluant 578 patients issus de 30 études, atteints de PV ou PS et traités par RTX (Tableau), quelle que soit la ligne thérapeutique [8]. Le traitement par RTX a permis une nette réduction des traitements préalables et notamment de la corticothérapie générale, interrompue dans la très grande majorité des cas grâce à une réponse clinique maintenue dans le temps. Ainsi, 21/24 patients (87,5%) étaient sans traitement à la dernière visite quel que soit le niveau de réponse clinique. Notre étude confirme l'intérêt majeur du RTX dans l'obtention d'un arrêt de la corticothérapie générale et reflète globalement les données déjà existantes de la littérature. Une étude rétrospective portant sur 47 patients atteints de pemphigus et traités par RTX au moins en 2<sup>nde</sup> ligne, retrouvait également une diminution significative des doses de corticothérapie générale administrées aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> cycle de RTX par rapport au premier cycle mais le taux de patients sans traitement était de seulement 46,6% en fin de suivi (RCP et RCC confondus) [9]. Des données récentes ont documenté l'intérêt de débiter le RTX en première ligne dans le pemphigus [10,11]. Un essai prospectif multicentrique portant sur 90 patients a démontré que l'utilisation du RTX en première intention en association à une corticothérapie générale de courte durée permet d'obtenir une RCC sans traitement à 2 ans chez trois fois plus de patients que lors de l'utilisation d'une corticothérapie générale seule au long court (RR 2,61 (IC 95 [1,71-3,99] p<0,0001)) [12]. La durée moyenne de RCC sans traitement était également 7 fois plus importante dans le groupe traité par RTX en première ligne et les patients traités par corticothérapie générale seule au long cours présentaient significativement plus d'effets secondaires de grade 3-4. Les recommandations françaises ont récemment évolué en conséquences et les PNDs concernant les formes modérées à sévères de PV et PS mentionnent désormais clairement l'utilisation d'emblée du RTX en première ligne associé à une corticothérapie générale rapidement dégressive assorti d'un nouveau traitement systématique à M12 [8]. Toutefois, son utilisation

en 2<sup>nd</sup>e ligne ou au-delà ne va probablement pas disparaître notamment en raison de diagnostics tardifs, hésitants ou du non-respect systématique voire de la méconnaissance des recommandations.

Malgré l'absence de données statistiquement significatives, les cycles additionnels effectués semblent permettre d'obtenir une RCC plus durable. En effet, 11 nouvelles RCC ont été obtenues après les 12 cycles additionnels effectués pour rechute clinique chez 10 patients et 7 patients n'ont ensuite pas rechuté jusqu'à la dernière visite. Une étude incluant 42 patients a démontré l'efficacité de la reprise du RTX sans corticothérapie associée dans les rechutes cliniques après une RCC suite à un premier cycle de RTX. Dans cette série, les 20 patients ayant rechuté avaient été traités par une nouvelle perfusion de 500mg de RTX, permettant le retour à une RCC dans 100% des cas [12]. Dans notre étude, parmi les 4 patients ayant reçu à titre systématique des cycles additionnels d'entretien, 3 patients n'ont pas rechuté jusqu'à la dernière visite. Une étude rétrospective monocentrique de 2018 a également souligné l'intérêt potentiel de tels cycles de maintenance après mise en RCC par un cycle initial de RTX. Une perfusion de RTX de 1gr tous les 6 mois pendant au moins 1 an et demi chez 11 patients en RCC suite à un premier cycle de RTX en 2<sup>nd</sup>e ligne a permis le maintien de cette RCC chez 100% des patients [13].

Les Ac anti-DSG jouent un rôle clé dans la pathogénie du pemphigus. La réponse clinique au traitement n'est pourtant pas systématiquement corrélée à l'évolution des taux sériques des Ac et notamment à celle des Ac anti-DSG3 [14]. Les Ac anti-DSG1 semblent en revanche bien mieux corrélés à l'évolution clinique, que ce soit chez les patients atteints de PV ou de PS [15]. Une étude prospective récente incluant 19 patients a montré qu'un taux initial élevé d'Ac anti-DSG1 était significativement corrélé à une rechute clinique plus précoce après RCC (délai de rechute entre 6 et 11 mois) par rapport à des patients présentant une rechute clinique tardive mais l'influence sur le taux de rechute n'est pas signalé dans cette étude [16]. Ces

résultats posent donc clairement la question de l'intérêt d'un nouveau cycle systématique de RTX au cours de la première année chez des patients présentant un taux initial important d'Ac anti DSG1 afin de réduire le risque de rechute précoce. Notre étude ne permet pas d'éclairer plus cette question en raison d'un manque de données immunologiques.

Le RTX a été globalement bien toléré dans notre étude malgré deux événements infectieux sévères (pneumocystoses pulmonaires), d'évolution favorable sous antibiothérapie.

L'incidence des infections sévères varie entre 3 et 15% dans la littérature et reste un risque à ne pas négliger [17,18]. De plus, ce risque infectieux est majoré en cas de maintien de traitements immunosuppresseurs qu'il semble préférable d'arrêter avant l'introduction du RTX [19]. Les autres événements indésirables sont généralement des réactions légères à modérées liées aux perfusions de RTX, transitoires et bien contrôlés après ralentissement ou interruption de la perfusion ou des événements cardio-vasculaires parfois plus sérieux [20].

Notre étude présente un certain nombre de limitations méthodologiques liées à son caractère rétrospectif et monocentrique et au nombre limité de patients. D'autre part, dans notre étude, le RTX a été utilisé le plus souvent en association à une corticothérapie générale et plus rarement à d'autres traitements immunosuppresseurs, ce qui peut représenter un facteur de confusion sur l'impact propre du RTX sur la réponse clinique. Toutefois, cette situation est un reflet assez fidèle des situations de « vraie vie » des patients atteints de pemphigus et certaines publications précédentes n'ont pas montré d'effet significatif sur la réponse clinique de l'utilisation de traitements antérieurs, de la sévérité de la maladie ou des comorbidités [21].

De plus, nous n'avons pas pu colliger suffisamment de données immunologiques (Ac anti-DSG) en raison du caractère rétrospectif de notre étude. Malgré ces limitations, le suivi moyen de 45 mois chez nos patients est un véritable point fort permettant de juger la réponse clinique sur le long terme. Enfin, l'ensemble des patients atteints de PV ou PS et traité par

RTX de 2010 à mars 2018 dans notre centre a été inclus, permettant une vision globale et réelle de la population étudiée.

Conclusion :

Cette étude du profil pratique d'utilisation du RTX dans notre centre confirme l'intérêt du RTX dans la stratégie thérapeutique des pemphigus modérés à sévères y compris en 2<sup>de</sup> ligne, une situation qui reste probablement d'actualité pour différentes raisons même si son emploi en première ligne est actuellement recommandé dans cette affection.

## REFERENCES

1. Mihai S, Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med.* mai 2007;11:462-81.
2. Jelti L, Le Bourhis-Zaimi M, Lacour J-P, Uthurriague C, Doutre MS, Delaporte E, et al. Incidence et mortalité du pemphigus en France. *Ann Dermatol Vénéréol* 2016;143:S144-5.
3. Tran KD, Wolverton JE, Soter NA. Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients. *Br J Dermatol* 2013;169:916-21.
4. Zhao CY, Murrell DF. Pemphigus vulgaris: an evidence-based treatment update. *Drugs* 2015;75:271-84.
5. Joly P, Mouquet H, Roujeau J-C, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A Single Cycle of Rituximab for the Treatment of Severe Pemphigus. *N Engl J Med* 2007;357:545-52.
6. Lunardon L, Tsai KJ, Probert KJ, Fett N, Stanley JR, Werth VP, et al. Adjuvant rituximab therapy of pemphigus: a single-center experience with 31 patients. *Arch Dermatol* 2012;148:1031-6.
7. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS) Pemphigus Mai 2018 [Internet]. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds\\_-\\_pemphigus.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds_-_pemphigus.pdf)
8. Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol* 2015;95:928-32.
9. Leshem YA, Hodak E, David M, Anhalt GJ, Mimouni D. Successful treatment of pemphigus with biweekly 1-g infusions of rituximab: a retrospective study of 47 patients. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:404-11.



10. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 2017;389:2031-40.
11. Vinay K, Cazzaniga S, Amber KT, Feldmeyer L, Naldi L, Borradori L. Rituximab as first-line adjuvant therapy for pemphigus: Retrospective analysis of long-term outcomes at a single center. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:806-8.
12. Cianchini G, Lupi F, Masini C, Corona R, Puddu P, De Pità O. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:617-22.
13. Sanchez J, Ingen-Housz-Oro S, Chosidow O, Antonicelli F, Bernard P. Rituximab as Single Long-term Maintenance Therapy in Patients With Difficult-to-Treat Pemphigus. *JAMA Dermatol* 2018;154:363-5.
14. Mouquet H, Musette P, Gougeon M-L, Jacquot S, Lemercier B, Lim A, et al. B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune responses. *J Invest Dermatol* 2008;128:2859-69.
15. Kim J, Daniel BS, Werth VP, Joly P, Murrell DF. The Treatment of Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus. In: Murrell D (eds). *Blistering Diseases*. Springer Berlin Heidelberg 2015. p. 533-41. [http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45698-9\\_54](http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45698-9_54)
16. Saleh MA. A prospective study comparing patients with early and late relapsing pemphigus treated with rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:97-103.
17. Zakka LR, Shetty SS, Ahmed AR. Rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris. *Dermatol Ther* 2012;2:17.
18. Alexandre K, Ingen-Housz-Oro S, Versini M, Sailer L, Benhamou Y. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients treated with rituximab for systemic diseases: Report of 11

cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2018;50:e23□4.

19. Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Alexandre M, Caux F, Pascal F, Doan S, et al.

Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol*

2011;147:843□9.

20. Kridin K. Emerging treatment options for the management of pemphigus vulgaris.

*Ther Clin Risk Manag* 2018;14:757□78.

21. Amber KT, Hertl M. An assessment of treatment history and its association with

clinical outcomes and relapse in 155 pemphigus patients with response to a single cycle of

rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:777□82.

Figure 1 : Evolution dans le temps de la réponse chez les 18 patients en Réponse Clinique Complète (RCC) après le 1<sup>er</sup> cycle de Rituximab (RTX). Temps médian de RCC avant rechute : 12 mois. (Zone grisée : intervalle de confiance à 95%).

Figure 2 : « Swimming plot » de la chronologie des traitements et de la réponse clinique chez les 24 patients inclus.

Tableau : Comparaison des résultats obtenus après un 1<sup>er</sup> cycle de RTX utilisé au moins en 2<sup>de</sup> ligne avec une méta-analyse sur 578 patients atteints de pemphigus.

Comparison of the results obtained after a first cycle of RTX used at least in second line with a meta-analysis on 578 patients with pemphigus.

Tableau:

	Série de Montpellier	Méta analyse [8]
Nombre de patients	24 (16 PV/8 PS)	578 (496 PV/82 PS)
Age (moyenne)	54,6 ans	48,2 ans
RCC (%)	75	76
Délai d'obtention de la RCC (moyenne)	7,7 mois	5,8 mois
Rechute (%)	61	40
Délai entre la RCC et la rechute (moyenne)	16 mois	14,5 mois

RCC: remission clinique complete



