

Pt. MERNISSTZ
 Chef de Service Dermatologie
 CHU Hassan II
 Fax: 05.35.01.37.20

Session Juillet 2020

PLAN

EFFICACITE ET TOLERANCE DU RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DU PEMPHIGUS

ETUDE PILOTE DE 3 ANS

LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTES DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX.....	10
INTRODUCTION	11
OBJECTIFS DU TRAVAIL	31
PATIENTS ET METHODES	33
A. Type d'étude.....	34
B. Lieu, date et durée de l'étude	34
C. Critères d'inclusion	34
D. Critères d'exclusion	35
E. Déroulement de l'étude	35
F. Aspect réglementaires et éthiques	38
RESULTATS	39
I. Etude descriptive	40
A. Caractéristiques socio- démographiques des patients atteints du Pemphigus	40
1. Répartition des cas selon l'âge.....	40
2. Répartition selon le sexe.....	40
3. Répartition selon le mode de vie	41
4. Répartition selon le niveau socio-économique	42
B. Antécédents des patients et histoire clinique	43
1. Répartition selon les ATCD personnels et comorbidités.....	43
2. Répartition selon les ATCD familiaux	44
3. Répartition selon la durée d'évolutivité de la maladie bulleuse avant la 1ère consultation.....	45
4. Facteurs déclenchants.....	45
5. Répartition selon le mode de début	45
C. Caractéristiques cliniques des patients atteints de Pemphigus	46
1. Répartition selon le tableau clinique	46
2. Répartition selon la sévérité à l'admission du patient	51

EFFICACITE ET TOLERANCE DU RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DU PEMPHIGUS

ETUDE PILOTE DE 3 ANS

D. Aspects histologiques et immunologiques	52
E. Aspect biologique.....	52
F. La prise en charge	52
1. Le protocole thérapeutique	52
2. Le nombre et la durée des hospitalisations	53
3. L'observance thérapeutique	54
4. L'évolution.....	54
5. Les effets secondaires.....	64
5.1. Les complications du RITUXIMAB	64
5.2. Les complications de la corticothérapie orale (CO) au long cours	65
6. Evolution de l'immunofluorescence indirect IFI	68
II. Etude analytique	69
A. Facteurs qualitatifs et quantitatifs liés à la bonne réponse thérapeutique	69
1. Indices sociodémographique	69
2. Le délai entre la symptomatologie et le début du traitement	69
3. La surface cutanée	69
4. L'atteinte muqueuse isolée	69
5. La sévérité de la maladie.....	69
B. Facteurs évolutifs et effets secondaires liés au type de traitement	70
1. L'évolution.....	70
2. Taux de L'IFI et l'évolution.....	70
3. Les effets secondaires.....	71
DISCUSSION.....	72
I. Etude descriptive	73
A. Les caractéristiques épidémio cliniques.....	73
B. La prise en charge thérapeutique.....	74
C. Les effets secondaires	79
D. Mortalité	82
II. Etude Analytique	83

EFFICACITE ET TOLERANCE DU RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DU PEMPHIGUS

ETUDE PILOTE DE 3 ANS

A. Les facteurs influençant la réponse thérapeutique.....	83
B. Les Facteurs prédictives de rechutes.....	83
C. Les facteurs influençant la tolérance	85
III. Limites et perspectives	87
A. Limites.....	87
B. Perspectives	88
CONCLUSION.....	89
RESUME	91
REFERENCE	96
Annexes :	111

LISTE DES ABREVIATIONS

PV	: pemphigus vulgaire.
PS	: pemphigus superficiel.
PH	: pemphigus herpétique.
PNP	: pemphigus paranéoplasique.
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité.
Dsg 1	: desmogléine 1.
Dsg 3	: desmogléine 3.
AC	: Anticorps
HTA	: hypertension artérielle.
RTX	: RITUXIMAB.
IFD	: Immunofluorescence direct
IFI	: Immunofluorescence indirect.
RC	: Rémission complète.
RP	: Rémission partielle.
HTA	: Hypertension artérielle
Sem	: semaine.
Jr	: jour.
FDA	: Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux.
EMA	: Agence européenne des médicaments.
PR	: polyarthrite rhumatoïde.
CO	: Corticothérapie orale.
DC	: Dermocorticoïde.
VHB	: Virus hépatite B.

IS : immunosuppresseur.

MI : Millilitre.

UI : Unité internationale.

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des cas de Pemphigus selon le sexe de notre série.

Figure 2 : Répartition selon le mode de vie des patients atteints de pemphigus dans notre étude.

Figure 3 : Répartition en fonction du niveau socio-économique des patients atteint de pemphigus dans notre étude.

Figure 4 : Répartition selon le mode de début dans notre série.

Figure 5 : Répartition de l'atteinte cutanée des patients atteint de PV selon la topographie.

Figure 6 : Répartition de l'atteinte cutanée des patients atteint de PS selon la topographie.

Figure 7 : Comparaison entre la répartition cutanée selon la topographie des patients atteint de pemphigus profond contre les patients atteints de pemphigus superficiel.

Figure 8 : Répartition selon la sévérité à l'admission des patients pemphigus profond/superficiel.

Figure 9 : Répartition selon le choix d'introduction du RITUXIMAB 1^{ère}/2^{ème} intention.

Figure 10 : Répartition en fonction de l'évolution des patients atteints de pemphigus profond/ superficiel.

Figure 14 a : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus superficiel au stade initial

Figure 14 b : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus superficiel à 3 mois du traitement par RITUXIMAB.

Figure 14 c : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus superficiel à 6 mois du traitement par RITUXIMAB.

Figure 15 a : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire au stade initial

avant traitement par RITUXIMAB.

Figure 15 b : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire à 3 mois du traitement par RITUXIMAB.

Figure 15 c : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire à 10 mois du traitement par RITUXIMAB.

Figure 16 a : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire au stade initial avant traitement par RITUXIMAB.

Figure 16 b : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire à 18 mois du traitement par RITUXIMAB.

Figure 16 c : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire à 25 mois du traitement par RITUXIMAB.

Figure 17 a : Photos d'un patient atteint de pemphigus superficiel au stade initial avant traitement par RITUXIMAB.

Figure 17 b : Photos d'un patient atteint de pemphigus superficiel à 3 mois du traitement par RITUXIMAB.

Figure 17 c : Photos d'un patient atteint de pemphigus superficiel à 18 mois du traitement par RITUXIMAB.

Figure 18 a : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire au stade initial avant traitement par RITUXIMAB.

Figure 18 b : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire à 12 mois d'un traitement par RITUXIMAB.

Figure 19 a : Photos d'un patient atteint de pemphigus vulgaire au stade initial avant traitement par RITUXIMAB.

Figure 19 b : Photos d'un patient atteint de pemphigus vulgaire à 18 mois d'un

traitement par RITUXIMAB.

Figure 20: les principales complications cutanées d'un traitement par RITUXIMAB.

Figure 21: les principales complications infectieuses du traitement par RITUXIMAB.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition selon les origines et les lieux de résidences des patients atteints de pemphigus dans notre étude.

Tableau 2: Répartition selon les professions des patients atteints de pemphigus dans notre étude.

Tableau 3: Répartition des antécédents des patients atteints de pemphigus dans notre étude.

Tableau 4: les principales complications de la CO au long cours.

INTRODUCTION

➤ Le pemphigus :

Le pemphigus est une maladie auto-immune acquise spécifique d'organe, décrit la 1^{ère} fois par Willan en 1808.

Les caractéristiques épidémiologiques :

Les caractéristiques épidémiologiques du pemphigus varient considérablement selon les régions du monde. L'incidence moyenne de pemphigus dans la population mondiale est de 1,45 cas/million d'habitants/an [1].

L'incidence du pemphigus varie de 0,5 à 34 cas / millions d'habitants / an en France [2], de 1,036 / 100 000 habitants en Turquie [3], de 7,2 cas / millions d'habitants / an en Israël [4], de 10 cas/an en Sénégal [5], de 9,33 cas/an en Afrique du Sud [6], de 12,66 cas/an au Brésil [7], de 18,4cas/an en Tunisie [6], Cependant, au Maroc, l'incidence n'a pas encore été estimée [8].

La prévalence mondiale de pemphigus vulgaire est d'environ 0,1 à 0,5%/millions d'habitants/an [1], moins de 0,76/millions d'habitants en Finlande [9], de 1,15 / millions d'habitants /an en France [2], 16,1 par millions d'habitants en Israël [10], 94,7% en Arabie saoudite [11], 16,7% au Mali [12].

Le pemphigus végétant ne représente que 1 à 2 % des cas de pemphigus [13].

Le pemphigus superficiel représente environ 20% des cas. Le pemphigus foliacé est la deuxième variante la plus répandue du pemphigus. Avec ses deux formes : PF sporadique est une maladie rare, correspondant à 20 à 30% des cas de pemphigus. Son incidence annuelle estimée aux États-Unis et en Europe à moins de 1 cas/ million habitants [14], de 5,3 et 6,4% en Arabie saoudite [11] et en Israël [15], respectivement, 83,3% au Mali [12], de 6 à 7 cas par million d'habitants/an en Tunisie [16].

La prévalence de la forme endémique du pemphigus foliacé brésilien (fol go selva gem) est entre 3 à 5 % [17], environ 5% pour le pemphigus foliacé colombien [18], ainsi que dans d'autres régions du nord Pays arabes africains (Algérie et Maroc) et certains pays subsahariens, comme le Mali [12, 16]. Le pemphigus endémique diffère du pemphigus sporadique par sa distribution géographique, l'âge moyen d'apparition, et sa haute incidence familiale.

Plus de 100 cas de pemphigus herpétique (PH) ont été signalés depuis sa description initiale [19]. Dans une étude italienne parmi 84 patients diagnostiqués avec le pemphigus, la prévalence du PH était estimée à 6% sur 13,5 ans de suivi [20].

Le pemphigus IG A est une entité très rare, avec pas plus de 70 cas signalés en 2010 [21].

Le pemphigus paranéoplasique (PNP) est une maladie extrêmement rare, avec seulement environ 450 cas à ce jour dans la littérature [22].

Plus de 200 cas de pemphigus induits par des médicaments ont été rapportés dans la littérature médicale [23]

Sur le plan national au Maroc et plus précisément au CHU de Marrakech 282 cas de pemphigus ont été enregistrés, soit une moyenne de 10,4 cas/an [24], 150 cas (53 %) de pemphigus superficiel (séborrhéique : 81, foliacé : 69), 66 (23,4 %) de pemphigus profond (vulgaire : 52, végétant : 14), 5 de pemphigus herpétiforme, et un cas de pemphigus à IGA. A Casablanca 140 cas, 67 cas de pemphigus profond (vulgaire : 58 cas, végétant : 9 cas), 66 cas de pemphigus superficiel (séborrhéique : 39 cas, foliacé : 27 cas), 5 cas de pemphigus paranéoplasique, 2 cas de pemphigus herpétiforme, et un cas de pemphigus induit. [24]. A rabat parmi les 187 cas de pemphigus colligés, 58,5 % des cas de PV, contre 39 % des PS [26]. Au CHU de Fès 180

cas de pemphigus (80 % de pemphigus profond, et 20 % de pemphigus superficiel) [27].

Elle atteint avec prédilection les sujets d'âge moyen (50–60 ans) avec un sexe ratio équivalent à 1 [28].

Dans une série à Fès l'âge moyen était de 50 ans avec une nette prédominance féminine [27], 46 ans à Rabat avec un sexe ratio à 1,6 [26], 44 ans à Marrakech avec un sexe ratio de 0,4 [24], 53,8 ans à Casablanca avec ratio F/H 1,8 [25].

La physiopathologie :

Les mécanismes pathogènes précis sont inconnus et complexe. Les auto-anticorps des patients atteints de pemphigus sont dirigés contre les desmoglénines (DSG) 1 et 3 protéines d'adhésion des desmosomes, qui appartiennent à la famille des cadhérines. La liaison des anti-DSG à leur antigène cible entraîne une perte d'adhérence des kératinocytes, conduisant au phénomène «d'acantholyse» [29]. La DSG 1 est présent dans tout l'épiderme, tandis que la DSG3 se trouve principalement dans les couches épidermiques de la peau profonde et la muqueuse. Ainsi, les anticorps anti-DSG3 présents dans le sérum des patients PV conduisent à une bulle supra basale, tandis que les anti-DSG 1 présents dans les sérums PF et dans certains sérums PV conduisent à une bulle plus superficielle dans la couche granulaire de l'épiderme [29, 30, 31].

Les cellules T dirigées contre divers épitopes de DSG jouent un rôle majeur dans la pathogenèse du pemphigus. En effet, les lymphocytes T CD4 + régulent la production d'anticorps en interagissant avec les lymphocytes B.

Le pemphigus est étroitement associé à certains haplotypes de la classe HLA II, qui permettent la présentation des peptides DSG aux cellules T CD4 + spécifiques de

DSG [32,33]. Plusieurs d'autre facteurs sont considérés comme prédisposant ou augmentant la sensibilité au pemphigus comme :

- PE : Pesticides.
- M : Malignité.
- P : Pharmaceutique
- H : Hormones.
- I : Infection.
- G : Gastronomie.
- U : UV radiation.
- S : Stress.

Le diagnostic :

Le diagnostic repose sur des critères cliniques, histologiques et immunologiques et on distingue : les pemphigus profonds où le clivage est suprabasal, les pemphigus superficiels où le clivage est sous-corné et les autres formes de pemphigus : paranéoplasique, herpétiforme, médicamenteux et pemphigus à immunoglobuline A [34].

- Le pemphigus profond comprend :
 - Le pemphigus vulgaire (PV) est la forme la plus fréquente de pemphigus. Le début est souvent insidieux avec une atteinte muqueuse faite d'érosions trainantes et douloureuses. Dans plus de 50% des cas, il s'agit d'une atteinte de la muqueuse buccale (face interne des joues, trigone rétromolaire, palais et collets dentaires). En raison du caractère douloureux des lésions, il existe souvent une odynophagie ou une dysphagie pouvant être à l'origine d'une dénutrition. L'atteinte laryngée

et pharyngée est également non rare. Une atteinte génitale et rectale peut également exister. L'atteinte oculaire, cornéenne ou conjonctivale est rare. L'atteinte cutanée apparaît souvent dans un deuxième temps plusieurs semaines/mois après les lésions muqueuses. La lésion élémentaire est une bulle flasque à contenu clair siégeant sur une peau non érythémateuse. Cette lésion se rompt rapidement et laisse place à une érosion bordée d'une collerette épidermique. Le signe de Nikolsky (qui correspond à l'induction d'un décollement par la pression en peau péri bulleuse ou en zone saine) est positif. Cette éruption est peu prurigineuse et se distribue sur tout le tégument avec une prédominance pour les zones de pression, les plis et la région pelvienne. Le cuir chevelu peut également être atteint. Les lésions sont souvent douloureuses et cicatrisent lentement. L'atteinte unguéale n'est pas rare et est très polymorphe avec des atteintes péri unguéales, matricielles ou du lit unguéal [34].

- Le pemphigus végétant est une forme clinique de pemphigus profond caractérisée par l'évolution végétante des lésions et par leur disposition en regard des grands plis. Il peut se présenter sous deux formes: le pemphigus végétant de type Neumann et le pemphigus végétant de type Hallopeau.
- Le pemphigus superficiel contient deux groupes :
 - Le pemphigus séborrhéique (ou érythémateux) est une forme localisée de la maladie caractérisée par la présence de plaques érythémato-squameuses distribuées sur les zones photo exposées et sur les zones

séborrhéiques : région pré-sternale, médio-faciale, cuir chevelu. Ces lésions font suite à des bulles superficielles et éphémères. Un prurit est souvent décrit ainsi qu'un signe de Nikolsky. Les muqueuses sont habituellement respectées.

- Le pemphigus foliacé, forme de PS disséminé, peut être divisé en deux sous-types : le pemphigus sporadique et le pemphigus endémique (ou Fogo selva gem). Les bulles fugaces sont rapidement remplacées par des plaques squameuses et croûteuses qui peuvent confluer et réaliser un tableau d'érythrodermie suintante. Les muqueuses sont respectées.
- Le pemphigus paranéoplasique (PNP) : est une forme rare de mauvais pronostic. Il associe des signes de PV, de pemphigoïde bulleuse et d'érythème polymorphe. Les lésions débutent par des érosions buccales traînantes et douloureuses à l'origine d'une dysphagie, avec parfois une atteinte œsophagienne. L'atteinte érosive du versant externe des lèvres est proche de celle observée dans le syndrome de Stevens Johnson. Une atteinte conjonctivale (conjonctivite pseudomembraneuse) et génitale est souvent associée. L'atteinte cutanée est polymorphe : elle peut prendre l'aspect de lésions bulleuses d'érythème polymorphe ou de pemphigoïde bulleuse. Une hémopathie lymphoïde, un thymome ou une maladie de Castelman sont le plus souvent associés à cette forme de pemphigus.
- Autres formes de pemphigus :
 - Le pemphigus herpétiforme est une variante rare de pemphigus caractérisée par des lésions urticariennes et papulo-vésiculeuses intensément prurigineuses à disposition herpétiforme. Le tableau

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

- Le pemphigus induits par des médicaments a été rapportés dans la littérature médicale correspondant à deux catégories distinctes : ▪ les pemphigus induits pour lesquels le médicament induit directement une acantholyse par différents mécanismes sans présence d'auto-anticorps (interactions avec des enzymes kératinocytaires, activation des enzymes protéolytiques, perturbation de la fonction de cohésion des desmoglénines en se liant à ces antigènes [23]. La maladie régresse à l'arrêt du traitement imputable.
- Les pemphigus déclenchés ou aggravés par une prise médicamenteuse où le mécanisme de l'acantholyse est immunologique. La maladie suit une histoire naturelle identique aux pemphigus idiopathiques.
- Les médicaments inducteurs peuvent être séparés en deux groupes: les médicaments thiolés (pénicillamine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion : captopril, enalapril) et les médicaments non thiolés (pénicilline, céphalosporines).
- Le pemphigus à IGA est rare. L'individualisation de cette entité est controversée. Les diagnostics différentiels sont la pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson et le psoriasis pustuleux.

Examens paracliniques :

- Biopsie cutanée ou muqueuse comportant une bulle intacte et récente permet l'analyse histopathologique de routine. L'examen histologique

montre une acantholyse (perte d'adhésion entre les kératinocytes) avec un clivage intra épidermique supra basal dans le pemphigus vulgaire et un clivage sous corné ou dans la couche granuleuse pour le pemphigus superficiel.

- Un prélèvement cutané en peau péri bulleuse permet l'analyse en immunofluorescence directe (IFD) qui objective des dépôts d'IGG et de C3 à la surface des kératinocytes prenant un aspect en « résille » ou en « maille de filet » dans les pemphigus superficiels ou vulgaires ou le dépôt IGA dans le cas de pemphigus à IGA linéaire. La positivité de l'IFD est indispensable pour porter le diagnostic de pemphigus.
- Le cytodagnostic de Tzanc objective la présence de cellules ballonisantes et acantholytiques.
- Examens sérologiques : Des prélèvements sanguins seront réalisés pour :
 - L'immunofluorescence indirecte (IFI) sur peau humaine, sur langue de rat ou sur œsophage de singe à la recherche d'anticorps anti-substance intercellulaire circulant. L'IFI est moins sensible que l'IFD.
 - Le test ELISA (Enzym-Linked-Immunosorbent-Assay) permet de détecter la présence d'anticorps anti-desmogléine 1 (au cours du pemphigus superficiel et dans les cas de pemphigus vulgaire avec atteinte cutanée) et anti-desmogléine 3 (au cours du pemphigus vulgaire). Il existe un parallélisme entre le taux d'auto anticorps anti-desmogléine 1 et 3, et la sévérité de la maladie.
 - L'immunotransfert (ou immunoblot) sur extraits d'épiderme reconnaissant la spécificité des anticorps circulants à partir du poids

moléculaire des antigènes reconnus : les anticorps sont dirigés au cours du pemphigus vulgaire contre la desmogléine 3 (de poids moléculaire 130 kDa), au cours du pemphigus superficiel contre la desmogléine 1 (160 kDa), au cours du pemphigus paranéoplasique contre l'envoplakine (210 kDa), la périplakine (190 kDa) et moins fréquemment contre les desmoplakines 1 et 2 (250 et 210 kDa. L'immunoblot ne sera demandé qu'en cas de suspicion de pemphigus paranéoplasique ou de tableau discordant entre les lésions cliniques et l'ELISA.

Parmi les scores évaluant la sévérité de la maladie :

- Le score IKIDA comprend plusieurs items à savoir la surface atteinte en pourcentage, le signe de Nikolsky, le nombre de bulles par jour et les lésions buccales en pourcentage. Ces items sont cotés de 0 à 3, 0 étant le score le plus bas et 3 étant le score le plus élevé. Puis le score est calculé à partir de la somme des points attribués aux différents items
 - Moins de 5 = Pemphigus de sévérité légère.
 - Entre 5 à 7 = Pemphigus de sévérité modérée.
 - Plus de 7 = Pemphigus sévère.
- Le JPDSS, ce score de gravité a été développé par le groupe de Pemphigus du Japon, il comprend la zone atteinte, la surface corporelle, la présence ou l'absence du phénomène de Nikolsky, le nombre de bulles nouvellement développées par jour, la présence ou l'absence de lésions buccales, et le titre d'anticorps contre le pemphigus (IFI ou ELISA). Le JPDSS a un score maximum de 18 [35].

- L'ABSIS (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score) consiste en un score cutané calculé à travers la surface corporelle atteinte, le type de lésion et atteinte buccale avec une échelle de gravité subjective basée sur l'inconfort pendant les repas et les boissons [36]. L'ABSIS combine des scores quantitatifs et qualitatifs et reflète bien à la fois l'état clinique et la déficience individuelle des patients.
- Le PDAI (Pemphigus Disease Area Index) a trois composants liés à la peau, au cuir chevelu et aux muqueuses. Le score d'activité est une valeur donnée au nombre d'érosions, de bulles ou d'érythème pour les 12 régions anatomiques au moment de l'examen [37].

La sévérité des pemphigus est divisée en :

- « Sévérité modérée » comprend les PS peu étendus (lésions cutanées de moins de 5% de la surface cutanée) et les PV avec atteinte buccale isolée et lésions cutanées peu étendues (<5%). Le pemphigus modéré est défini par un score PDAI < 45 et un score ABSIS < 53 [35].
- « Pemphigus sévères » comprend les pemphigus ayant une atteinte buccale étendue avec dysphagie intense, une atteinte pluri muqueuse ou une atteinte cutanée étendue (>5% de la surface cutanée). Ils sont définis par un score PDAI > 45, un score ABSIS > 53 [35].

L'objectif principal du traitement du pemphigus est l'obtention et le maintien de la rémission. Cela implique l'arrêt de formation des bulles, la cicatrisation des érosions cutanées et/ou muqueuses et le sevrage du traitement.

Les objectifs secondaires sont le contrôle de la maladie, du taux de rechute, de la dose cumulée de glucocorticoïdes, de la réduction du titre des anticorps circulants,

des effets secondaires et de la qualité de vie.

Par conséquent, le contrôle de la maladie nécessite l'utilisation constante d'un ou plusieurs agents (CO, DC, Azathioprine, Dapsone, Méthotrexate, cyclophosphamide ...). Une atteinte buccale associée, nécessite le recours à des DC, des bains de bouche avec prednisolone effervescent et une hygiène bucco-dentaire quotidienne. L'utilisation de ces traitements à long terme entraîne des événements indésirables graves et des complications systémiques.

En 2007, l'Afssaps a accordé un protocole temporaire autorisant l'usage du RITUXIMAB (RTX) pour traiter les patients atteints de pemphigus cortico-résistant, corticodépendant, résistant aux immunosuppresseurs (IS) ou ayant une contre-indication et depuis plusieurs protocoles ont été retenues.

➤ Le RITUXIMAB :

Le pemphigus était généralement une maladie mortelle [42,43]. L'utilisation supplémentaire d'agents immunosuppresseurs (ISA) et d'immunoglobulines intraveineuses a encore amélioré le pronostic. Par conséquent, le contrôle de la maladie nécessite l'utilisation constante d'un ou plusieurs agents [44,45]. Leur utilisation à long terme entraîne des événements indésirables graves et des complications systémiques [46]. Cependant, tous les patients ne répondent pas uniformément à ces agents. Certains patients sont réfractaires à ces traitements et auraient plusieurs rechutes [47,48].

Le RTX a été utilisé dans différentes maladies auto-immunes en utilisant différents protocoles [49, 50]. En 1997, la Food and Drug Administration a approuvé l'utilisation de RTX pour traiter le lymphome non hodgkinien, c'était le premier Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) du pemphigus publié en 2011,

proposé en cas de non contrôle de la maladie sous corticothérapie générale forte [51]. Depuis cette date, de nombreux articles sont venus étayer l'intérêt du RITUXIMAB, non seulement dans le traitement des formes sévères corticodépendantes ou corticorésistantes [52,53], mais aussi en première intention pour utiliser une dose initiale moindre de corticothérapie orale (CO) et surtout raccourcir la durée de la CO [54,55].

Le « groupe Bulles » de la Société française de dermatologie a publié une étude randomisée chez 90 patients, montrant l'intérêt du RITUXIMAB en traitement de première intention du pemphigus par rapport à une corticothérapie générale standard [55]. Grâce à cette étude, le RITUXIMAB a obtenu par la FDA (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) en juin 2018 puis par l'EMA (Agence européenne des médicaments) en mars 2019 une autorisation de mise sur le marché dans le traitement des pemphigus modérés à sévères.

Par la suite, la FDA a approuvé l'utilisation de RTX dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) [56]. Depuis, PV comme RA est une maladie auto-immune, le protocole utilisé dans le traitement de la PR a été initié dans le traitement de PV et son utilisation a augmenté [57].

Le RITUXIMAB paraît également indiqué dans le traitement du pemphigus superficiel afin de ne pas sous-traiter cette forme de pemphigus souvent sous-estimée dans sa sévérité et quelques cas de pemphigus paranéoplasiques traités par RITUXIMAB ont également été rapportés [34].

L'objectif du traitement par RITUXIMAB est [58]:

- D'obtenir une rémission aussi rapide que possible.
- Le moins de poussées possible.

- Une morbidité minimale associée aux agents de traitement.
- À minimiser l'hospitalisation et à améliorer la qualité de vie des patients.
- La diminution rapide des stéroïdes une fois le contrôle de la maladie atteint.

Les protocoles thérapeutiques :

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

✓ **Protocole hématologique :**

Le protocole hématologique du traitement du lymphome non hodgkin avec administration de RITUXIMAB à 375mg/m² de façon hebdomadaire pendant 1 mois.

Dans la littérature 14 séries de cas comprenant 184 patients ont rapporté l'utilisation du RITUXIMAB selon le protocole hématologique [38,41] et 27 rapports de cas ont été identifiés avec un total de 40 patients signalés [59, 60].

Dans notre série 15 patient ont été mis sous protocole hématologique ayant répondu à nos critères d'inclusion.

✓ **Protocole rhumatoïde :**

Bien que la posologie utilisée dans les différentes études été de 4 injections de 375 mg/ m² à une semaine d'intervalle, la posologie actuellement recommandée est de 1000 mg IV suivie d'une deuxième perfusion à 2 semaines d'intervalle J1 et J15 [34].

Dans la littérature, un total de 209 patients a été signalé dont 188 traités avec 1000 mg [61, 62, 63]. Dans notre étude, 16 patients ont été mis sous le nouveau protocole rhumatoïde dont les résultats en cours.

Indications du traitement par RITUXIMAB :

✓ RITUXIMAB en 2^{ème} intention :

L'efficacité du RITUXIMAB comme traitement d'attaque a d'abord été montrée par Joly et al en 2007 et Ahmed et al en 2006 en cas de pemphigus sévère réfractaire [38].

Une centaine de cas de pemphigus corticorésistants, corticodépendants ou présentant des contre-indications à la corticothérapie générale traités par RITUXIMAB seul ou associé à des immunoglobulines IV ont été décrits dans la littérature.

Dans l'étude menée par Joly [38] chez 21 patients atteints de pemphigus sévère dont 5 étaient corticorésistants, 11 corticodépendants et 5 patients présentaient de sévères contre-indications à la CTC.

Une autre étude rétrospective à Paris [40] sur 43 patients, la majorité des patients étudiés bénéficiait du RITUXIMAB en raison d'une cortico-résistance, d'une cortico-dépendance ou en cas de contre-indication à la CTC.

Dans l'Etude de Gregoriou et al [39] chez 19 patients suivis pour un pemphigus réfractaire, les indications à débiter le RITUXIMAB était un pemphigus corticorésistant, corticodépendant ou une contre-indication à poursuivre la CTC systémique.

Dans l'Etude de Lunardon et al au Etats-Unis [64], 31 patients ont été suivis pour un pemphigus étaient traités par RITUXIMAB après échec ou contre-indication de la CTC ou des IS.

✓ RITUXIMAB en 1^{ère} intention :

Les publications étayant l'indication en première ligne du RITUXIMAB comprennent les études d'Ahmed et al. (2006 et 2016), de Joly et al. (2007 et 2017) et l'observation de l'équipe de Craythorne et al. [38, 54, 55, 65, 66].

Le « groupe Bulles » de la Société française de dermatologie a en effet publié une étude randomisée réalisée chez 90 patients, montrant l'intérêt du RITUXIMAB en traitement de première intention du pemphigus par rapport à une corticothérapie générale standard [55].

✓ Le traitement d'entretien :

Dans l'étude de Gregoriou et al [39] qui a inclus 19 patients suivis pour un pemphigus réfractaire. Le RITUXIMAB en traitement d'attaque était administré selon le protocole hématologique (375mg/m²/semaine pendant 1 mois). Lors de l'inclusion, les patients étaient randomisés en 2 groupes : un groupe (10 patients) avec traitement d'attaque seul et un groupe (9 patients) avec traitement d'entretien par RITUXIMAB (correspondant à une perfusion à la dose de 375mg/m² à M6). Il ne semblait pas y avoir de différences entre les deux groupes en termes de nombre de lignes thérapeutiques ni de durée de prise en charge. La maladie semblait plus sévère dans le groupe traitement d'entretien (score de sévérité de 7,8 versus 5,9).

Cependant il n'y avait pas d'analyse comparative des deux groupes.

Dans une autre étude de Craythorne et al [66] portant sur 6 patients suivis pour un PV. Le traitement d'attaque par RITUXIMAB était administré selon le protocole hématologique de façon prolongée (pendant 8 semaines). Les patients bénéficiaient ensuite d'un traitement d'entretien à raison d'une perfusion mensuelle à 375mg/m² pendant 4 à 10 mois pendant la décroissance progressive des IS. La RC off était

prolongée (20 à 35 mois). Il n'y avait aucune rechute.

Dans une autre étude [67], l'incidence des rechutes était d'au moins 50%. Le nombre de patients nécessitant un complément de RITUXIMAB était de 60% à 90%.

Les contres indications :

L'utilisation du RITUXIMAB est contre-indiquée en cas :

- Infection sévère évolutive.
- Insuffisance cardiaque évoluée ou de pathologie cardiaque non contrôlée.
- Les femmes enceintes ou allaitantes.

Précautions et prémédication :

- Les patients doivent être au courant de tous les effets secondaires.
- Le statut vaccinal le doit être mis à jour, en particulier avec tout vaccin vivant atténué.
- Les patients ne doivent pas recevoir de vaccins vivants pendant qu'ils reçoivent du RITUXIMAB.
- La sérologie hépatique doit être effectuée avant le début du traitement par RITUXIMAB pour éviter une réactivation puissante du Virus hépatite B (VHB) inactif, en particulier en cas d'utilisation conjointe d'une corticothérapie à forte dose.
- Initialement la première perfusion doit être administrée lentement en 5 h environ. Si la première perfusion est bien tolérée, les perfusions suivantes peuvent être administrées sur 3 à 4 heures.

L'évolution a été basée sur les définitions du consensus international de 2008 [39] :

Rémission complète : Absence de lésions avec formation des croûtes sur les

anciennes érosions : corticothérapie < 7,5 mg/jr.

Rémission partielle : Absence de lésions avec formation des croûtes sur les anciennes érosions après dégression jusqu'à 2/3 de la dose initiale de la corticothérapie, ou peu de lésions guérissant spontanément en 1 Sem. Rechute : Trois lésions ou plus par mois ne guérissant pas spontanément dans une semaine ou extension des lésions chez un patient déjà contrôlé.

- Par la suite, nous avons classés les patients selon leur évolution en 2 catégories :
 - ✓ Ceux ayant une bonne évolution : inclue les rémissions complète et partielle
 - ✓ Ceux ayant un échec thérapeutique.

Dans une étude prospective unicentrique réalisée au sein de notre service de Dermatologie CHU Fès par Dr Senhaji [27], s'étalant sur une période de 10 ans. L'étude a colligé 156 patients, dont la Forme sévère était présente chez 50 %. 103 patients étaient mis sous CO + IS, et 33 patients sous CO seule, les complications étaient présentes dans les deux groupes comme suit : 50,48 % dans le groupe de CO+ IS et 33,33 % dans le groupe de CO seule. Le taux de létalité dans cette étude était de 3,03%.

A la lumière de ces résultats et vue la fréquence élevée des formes sévères dans notre contexte, nécessitant des doses importantes de corticothérapie et accumulant ainsi les effets secondaires et un taux de létalité élevée. Nous avons réalisé notre étude pour évaluer le RTX dans notre population.

Dans notre étude nous allons essayer de répondre à ces questions suivantes :

Est-ce que le RITUXIMAB est efficace chez notre population ?

Est-ce que le RITUXIMAB est tolérée chez notre population ?

OBJECTIFS DU TRAVAIL

- Analyser l'efficacité du RITUXIMAB dans le traitement des formes sévères et réfractaires chez notre population de la région de Fès.
- Analyser la tolérance du RITUXIMAB chez notre population.

PATIENTS ET METHODES

A. Type d'étude :

- Nous avons réalisé une étude prospective unicentrique au sein du service de dermatologie du CHU Hassan II de Fès.
- Les données ont été saisies par un logiciel Excel et analysés via le logiciel Epi info version 7.

B. Lieu, date et durée de l'étude :

- Ce travail s'est étendu sur une période de 3 ans du mois 12-2016 au 12-2019.
- Le recrutement des patients a été réalisé via la consultation de dermatologie, les avis et à travers les malades consultants aux urgences de CHU HASSAN II de Fès.
- Ces patients ont bénéficié d'une hospitalisation et d'un suivi mensuel puis trimestrielle par la suite à la consultation des anciens malades au sein du service de dermatologie du CHU Hassan II de Fès.

C. Critères d'inclusion :

- Patients présentant un pemphigus diagnostiqué sur des critères cliniques, histologiques et immun-histochimique (IFD).
- Formes sévères à modérée en deuxième intention après une corticodépendance/corticorésistance ou en première intention.
- Recul minimal de 1 an.

D. Critères d'exclusion :

- Recul de moins de 12 mois.
- Formes légère.
- Patients perdue de vue.

E. Déroulement de l'étude :

1. Hospitalisation avant de commencer le traitement :

- Bilan
- Explication de la pathologie.
- Expliquer les choix thérapeutiques.
- Consentement du patient.
- Education thérapeutique.

2. Iconographie :

- Photographies à l'admission du patient et toute la durée de l'hospitalisation.
- Photographies au cours du suivi en consultation.

3. Recueil des informations sur une fiche d'exploitation (voir annexe 1), à savoir :

- Les données sociodémographiques.
- Les antécédents personnels (Les tares types diabète, HTA, maladies auto-immunes associées, antécédent de tuberculose, hépatite virale B, prise médicamenteuse, chirurgicaux ...).
- L'histoire clinique (Date de début, facteurs déclenchant, traitements antérieurs...).
- Les données de l'examen clinique complet (Etat général, les tableaux

cliniques de pemphigus, Nikolsky, l'atteinte muqueuse, unguéale, du cuir chevelu, ..., la surface cutanée atteinte, la gravité de la forme : stades de sévérité (score IKIDA).

- Les données de l'anatomo-pathologie (confirmation histologique, confirmation immunologique : IFD, IFI).
- Les données biologiques (bilan infectieux, bilan pré thérapeutique).
- Le nombre d'hospitalisation, la durée
- **Le protocole thérapeutique** : Tous les patients ont reçu des cures de RITUXIMAB 375 mg/Kg/semaine pendant 4 semaine associées à un traitement par la corticothérapie orale à dose de 0,5 mg/kg/jr pendant 6 mois pour les patients dont la forme est modérée et 1 mg/kg/jr pendant 6 mois pour la forme sévère, avec une dégression sur 6 mois. Une faible dose de 5 mg/jr a été gardée chez tous les patients.
- Chez ces patients une réévaluation clinique et immunologique de l'activité de la pathologie a été réalisée à 6 mois du traitement :
 - Devant des nouvelles lésions ou une IFI (AC anti substance inter cellulaire > à 80 UI ou AC anti Dsg 1 ou 2 > 20 UI par la technique ELISA), une nouvelle cure de RITUXIMAB était indiquée.
 - Devant une IFI positive sans lésions clinique, une seule injection de 500mg/m² de RITUXIMAB était nécessaire.
 - Devant l'absence de nouvelles lésions cliniques et la négativité de l'IFI, l'abstention thérapeutique avec surveillance clinique était de mise.

- Tous nos patients ont bénéficié au cours de leur hospitalisation d'un traitement symptomatique incluant :
 - ✓ Préparation buccale si atteinte buccale.
 - ✓ La prémédication antalgique avant les bains dans les cas très douloureux.
 - ✓ Les bains quotidiens avec un antiseptique : type Chlorhexidine, avec une asepsie rigoureuse.
 - ✓ Le port d'une casaque stérile.
 - ✓ La rupture aseptique des nouvelles bulles et le comptage de leur nombre.
 - ✓ Application de crème cicatrisante.
 - ✓ Les mèches au niveau des plis et bandage au niveau des membres.
 - ✓ Le changement quotidien de la literie.
 - ✓ Le contrôle du régime alimentaire (hyperprotidique, hypoglycémique et hypolipidique) et de l'hygiène.
- En cas de suspicion d'une surinfection herpétique : on réalisait le cytodiagnostics de Tzanck et on introduisait un traitement antiviral par voie générale.
- En cas de suspicion d'une surinfection bactérienne : on réalisait un prélèvement de pus, avec éventuellement une antibiothérapie adaptée à l'antibiogramme.

- **L'évolution :**
 - Pour évaluer l'évolution de nos malades, nous avons adopté les nomenclatures du consensus international multicentrique de 2008 suscité [39].
- **Les effets secondaires :**
 - ✓ Les effets secondaires de la corticothérapie à long durée :
 - Effets secondaire cutanée : atrophie cutanée, surinfections cutanées, dermite cortisonique.
 - Effets secondaires métaboliques : Aspect cushinoïde, diabète cortisonique,
 - Effets secondaires systémiques : troubles oculaires, psychiques, ostéo articulaire...
 - ✓ Du RITUXIMAB :
 - Effets immédiats : réactions anaphylactique, hypotension, fièvre, éruption cutanée...
 - Effets secondaires retardés : infections.
 - Toutes les données étaient saisies sur Excel avec un codage.

4. Analyse des résultats :

- Nous avons réalisé une étude descriptive et analytique de nos résultats.
- Les données ont été saisies par un logiciel Excel et analysés via le logiciel Epi info version 7.

F. Aspect réglementaires et éthiques :

- Un consentement et l'autorisation du comité d'éthique locale étaient requis.

RESULTATS

I. Etude descriptive :

- Sur une période 3 ans, Parmi les 31 cas mis sous le protocole de RTX, 15 patients ont répondu à nos critères d'inclusion avec un recul d'un an.

A. Caractéristiques socio- démographiques des patients atteints du Pemphigus :

1. Répartition des cas selon l'âge :

- L'âge moyen de nos patients est de 59,4 ans avec des extrêmes allant de 40 ans à 77 ans.

2. Répartition selon le sexe :

- Dans notre série, on a noté une prédominance féminine avec un pourcentage des femmes de 80 % (12 patientes) contre 20 % d'hommes (3 patients), et un sexe ratio F/H de 4.

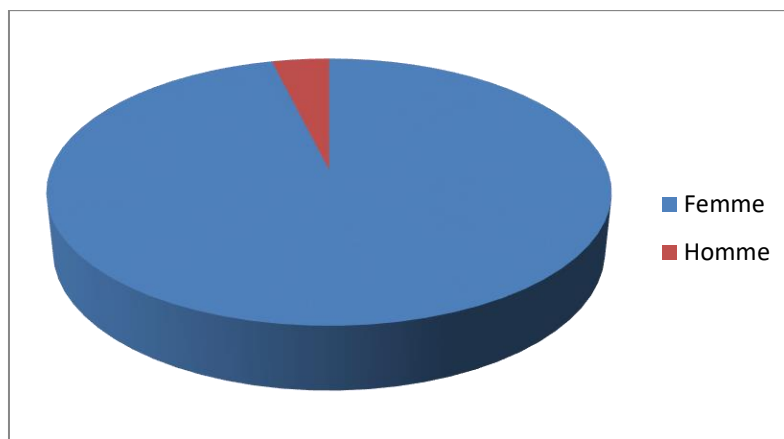


Figure 1 : Répartition des cas de pemphigus selon le sexe de notre série.

3. Répartition selon le mode de vie :

- La plupart de nos patients provenaient du milieu urbain, avec un pourcentage de 86,66% (13 patients), contre 13,34 % du milieu rural (sois 2 patients).

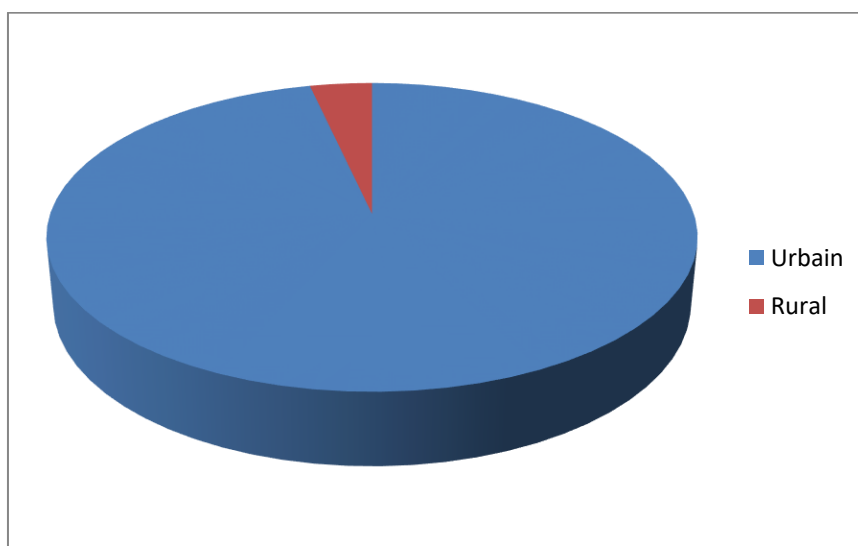


Figure 2 : Répartition selon le mode de vie des patients atteints de pemphigus dans notre étude.

- La répartition géographique était comme suivie :

Tableau 1: Répartition selon les origines et les lieux de résidences des patients atteints de pemphigus dans notre étude.

Origine et lieu de résidence	Le nombre de malade	Le pourcentage %
Fès	9	60 %
Meknès	1	6,666 %
Taza	1	6,666 %
Khénifra	1	6,666 %
Azrou	1	6,666 %
La région de Séfrou	1	6,666 %
La région de Missour	1	6,666 %

- La profession

Tableau 2: Répartition selon les professions des patients atteints de pemphigus dans notre étude.

Profession	Nombre de patients	Pourcentage %
Femme au foyer	9	60 %
Enseignement	2	36,66 %
médicale	1	6,66 %
Agriculture	2	36,66 %
Chauffeur	1	6,66%

4. Répartition selon le niveau socio-économique :

- Nos malades étaient de niveau socio-économique bas dans 66,66 % des cas (10 patients).
- 66,66 % de nos malades (10 patients) étaient sous régime d'assistance médicale RAMED, alors que 33,33 % (5 patients) étaient sous assurance médicale (CNOPS, CNSSS).

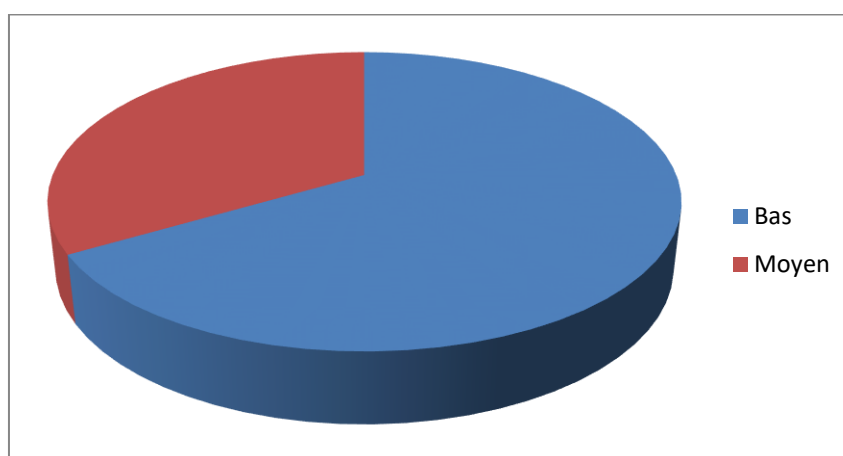


Figure 3 : Répartition en fonction du niveau socio-économique des patients atteints de pemphigus dans notre étude.

B. Antécédents des patients et histoire clinique :

1. Répartition selon les ATCD personnels et comorbidités :

- Des antécédents pathologiques ont été retrouvés chez 66,66% de nos patients, représentés par 2 cas d'HTA, 2 cas de tuberculose ganglionnaire et pulmonaire traité et déclaré guéris, 2 cas d'hépatite B immunisée, 1 cas de lichen scléroatrophique, sans maladies de système associés.
- Des antécédents chirurgicaux ont été retrouvés dans 3 % principalement génital, 1 cas d'hernie et 1 cas de fracture de l'avant-bras.
- D'autres antécédents étaient rencontrés chez 10 % des cas, faits principalement d'asthme et d'atopie, de tabagisme passive ou active, de vésicule biliaire lithiasique, condylomes génitales.
- La prise médicamenteuse était retrouvée chez 2 % faite des traitements antihypertenseurs et des traitements d'asthme.

2. Répartition selon les ATCD familiaux :

- Aucun cas de pemphigus familial n'a été retrouvé.

Tableau 3: Répartition des antécédents des patients atteint de pemphigus dans notre étude.

Antécédents Médicaux	Nombre	Pourcentage %
Tuberculose pulmonaire et ganglionnaire déclaré guéris	2	10 %
Sérologie hépatite B immunisée	2	10 %
HTA	2	10 %
Lichen scléroatrophique	1	5 %
Atopie	2	10 %
Asthme	1	5 %
Tabagisme passive ou active	2	10 %
Condylomes génitaux	1	5 %
Antécédents chirurgicaux	Nombre	Pourcentage %
Génital	3	15 %
Hernie inguinal	1	5 %
Fracture d l'avant-bras	1	5 %
Prise médicamenteuse	Nombre	Pourcentage %
traitements antihypertenseur	1	5 %
traitements d'asthme	1	5 %
Antécédents familiaux	Nombre	Pourcentage
0	0	0 %

3. Répartition selon la durée d'évolutivité de la maladie bulleuse avant la 1ère consultation :

- Le délai moyen de consultation de nos patients était de 435,28 semaines, avec des extrêmes allant d'une semaine 7 jrs à 3 ans.

4. Facteurs déclenchants:

- 6 % des facteurs déclenchants, majoritairement suite à un stress psychique et 1 cas après une infection.

5. Répartition selon le mode de début

- Le prurit était le mode de début dans 53,33% des cas, contre 46,67 % des patients asymptomatiques.
- L'atteinte de la muqueuse buccale était inaugurale dans le pemphigus profond dans 38,46 % des patients (soit 5 patients).

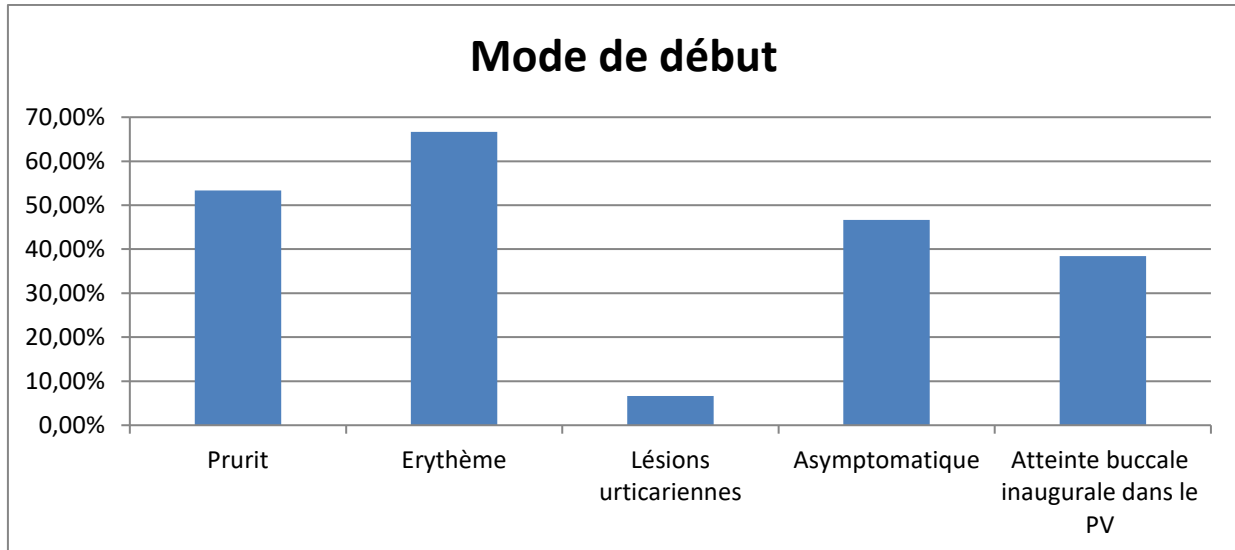


Figure 4 : Répartition selon le mode de début dans notre série.

C. Caractéristiques cliniques des patients atteints de Pemphigus :

1. Répartition selon le tableau clinique :

✓ Pemphigus vulgaire :

- Le phototype variait entre le 3 et 4.
- Les signes généraux étaient présents chez 1 seul cas (7,69 %) par la présence de fièvre.
- Le tableau clinique était typique de pemphigus profond dominé par la présence des érosions chez 100 % des cas (13 patients), suivie de bulles flasques a contenu clair dans 76,92 % des cas (10 patients), suivie de vésicules 38,46 % (5 cas), pustules dans 23,07 % (3 patients) et papules dans 7,69 % (1 patients).
- L'atteinte cutanée chez 92,3 % (12 patients), dominé par le tronc 69,23 % (9 patients), chez 73,33 %, suivie par l'atteinte du visage dans 46,15 % des cas (6 patients) et des membres et des grands plis équitablement dans 30,76 % (4 patients).
- Le Nicolsky était positive à l'admission chez 76,92 % des cas (10 patients).
- La surface corporelle atteinte était en moyenne de 14,25 % avec des extrêmes allant de 5 à 60 % de la surface corporelle totale.
- L'atteinte des muqueuses était présente chez 69,23 % des cas (9 patients).
- En chef de tête, l'atteinte buccale était présente chez 69,23 % des cas (9 patients) patients, et un seul cas d'atteinte de la muqueuse buccale isolé soit 7,69 %.

ETUDE PILOTE DE 3 ANS

- Deux cas avec une atteinte génitale soit 15,38 % et un cas avec atteinte de la muqueuse anale soit 7,69 %.
- La surface des muqueuses atteintes était sévère > 30 % de la muqueuse buccale chez deux cas soit (15,38 % des cas).
- L'atteinte unguéale était présente chez 15,38 % des cas (2 patients), incluant principalement l'onycholyse.
- L'atteinte du cuir chevelu était objectivée dans 30,76 % des cas (4 patients), dominée par les érosions.

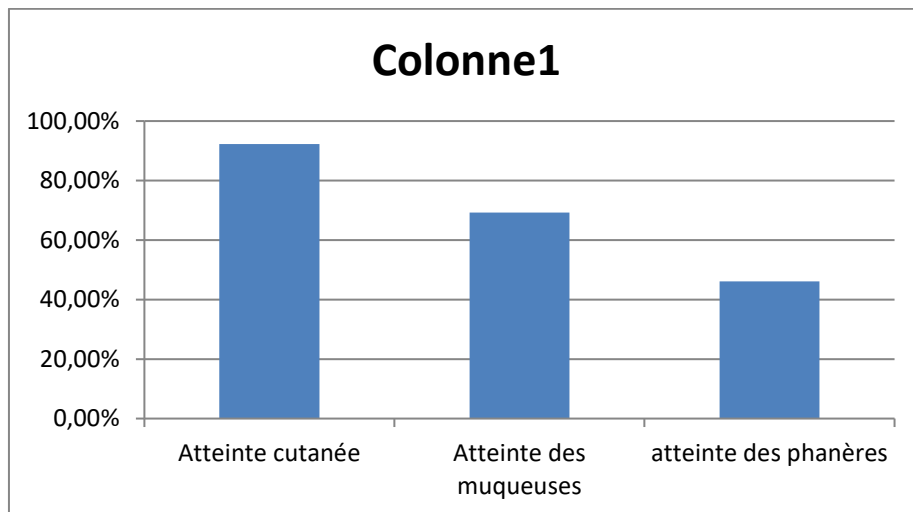


Figure 5 : Répartition de l'atteinte dermatologique de nos patients atteint de PV.

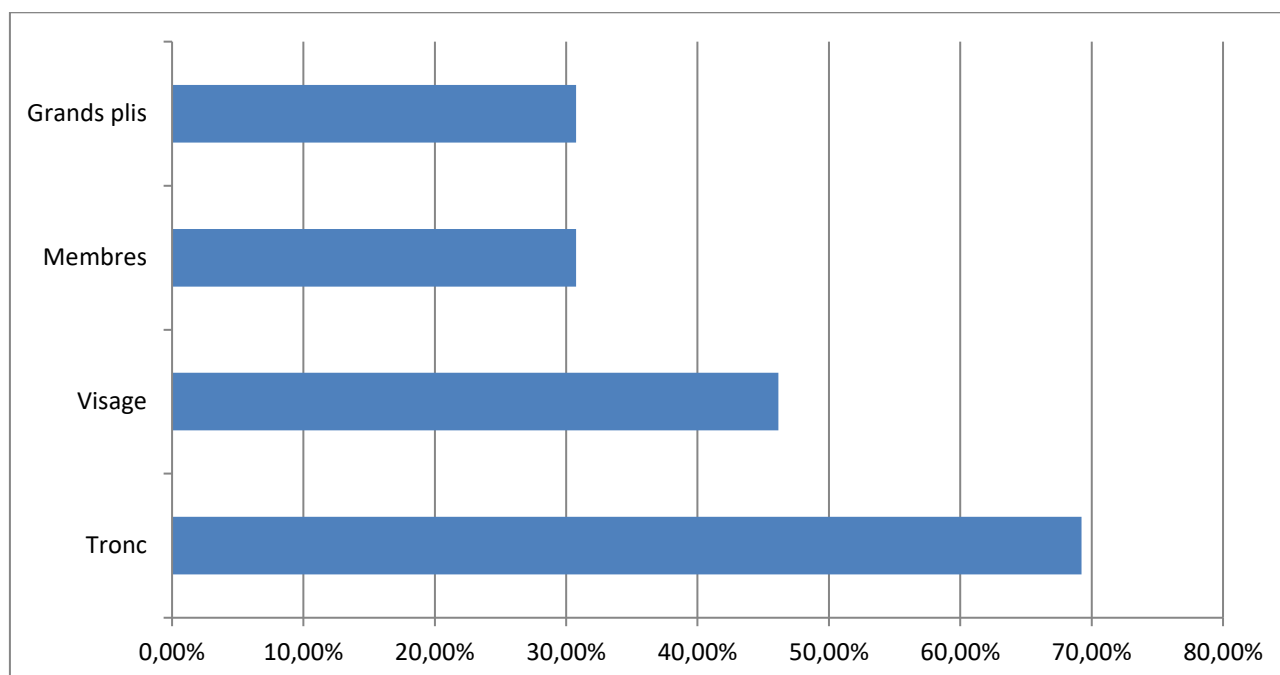


Figure 6 : Répartition de l'atteinte cutanée de nos patients atteint de PV selon la topographie.

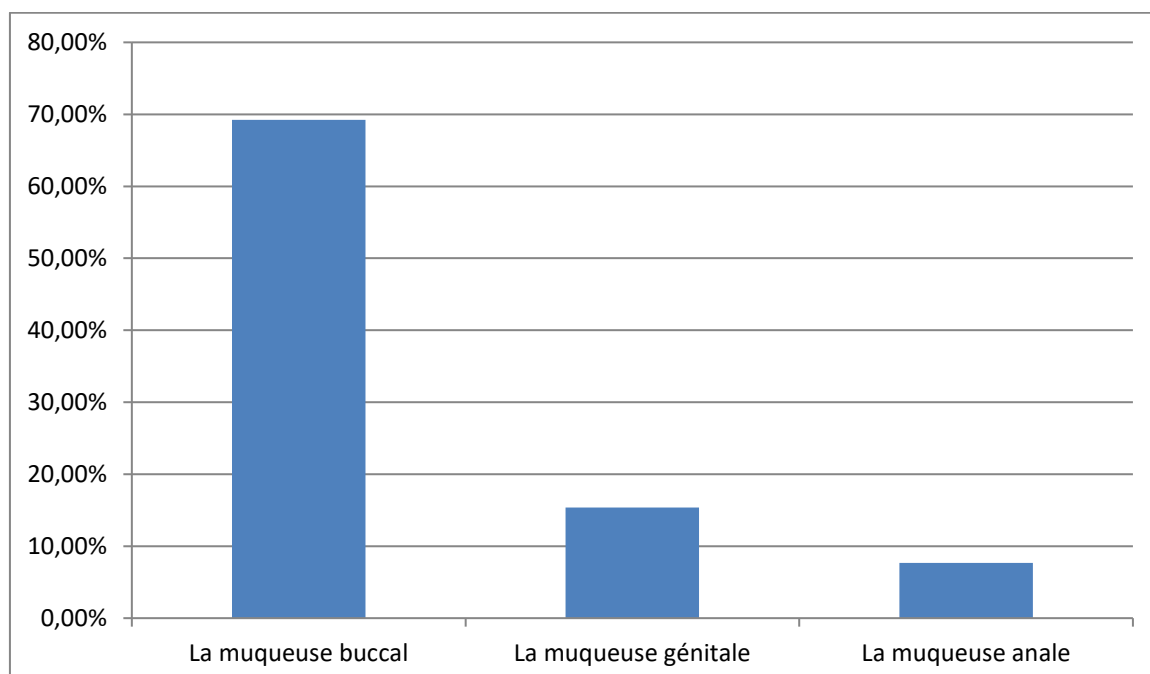


Figure 7 : Répartition de l'atteinte muqueuse de nos patients atteint de PV.

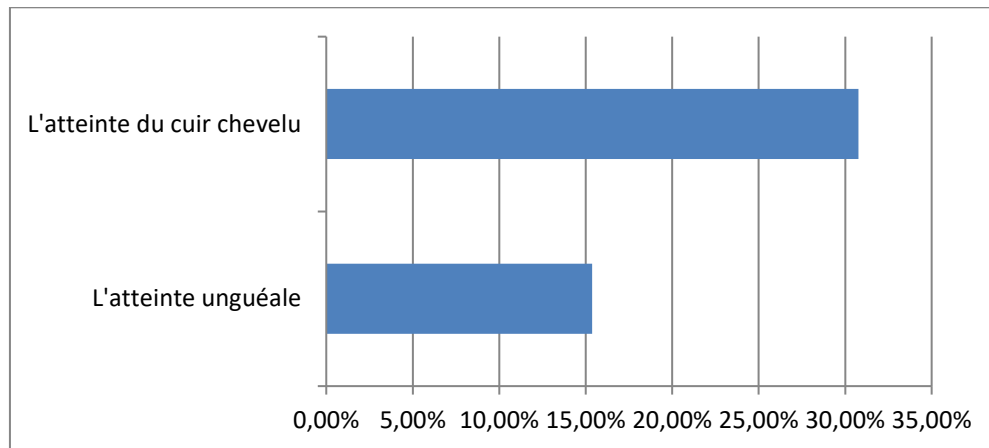


Figure 8 : Répartition de l'atteinte phanérienne de nos patients atteint de PV.

✓ **Pemphigus superficiel:**

- Le phototype était de 4 chez les deux patients.
- Les signes généraux étaient absents.
- Le tableau clinique était typique de pemphigus profond dominé par la présence des bulles flasques a contenu clair dans 100 % des cas (2 patients), suivie de érosions chez 50 % des cas (1 patients), sans la présence de vésicules, de pustules ni de papules.
- L'atteinte cutanée était présente chez 100 % (2 patients), dominé par l'atteinte du visage et du tronc dans 100 % des cas (2 patients), suivie par une atteinte des membres dans 50 % des cas (1 patient).
- Le Nicolsky était positive à l'admission chez 50 % des cas (1 patient).
- La surface corporelle atteinte était en moyenne de 16 % avec des extrêmes allant de 12 à 20 % de la surface corporelle totale.
- L'atteinte des muqueuses était absente dans les deux cas.
- L'atteinte du cuir chevelu était objectivée dans 100 % des cas (2 patients), avec la présence de carapace du cuir chevelu chez un patient.

- L'atteinte unguéale était absente.

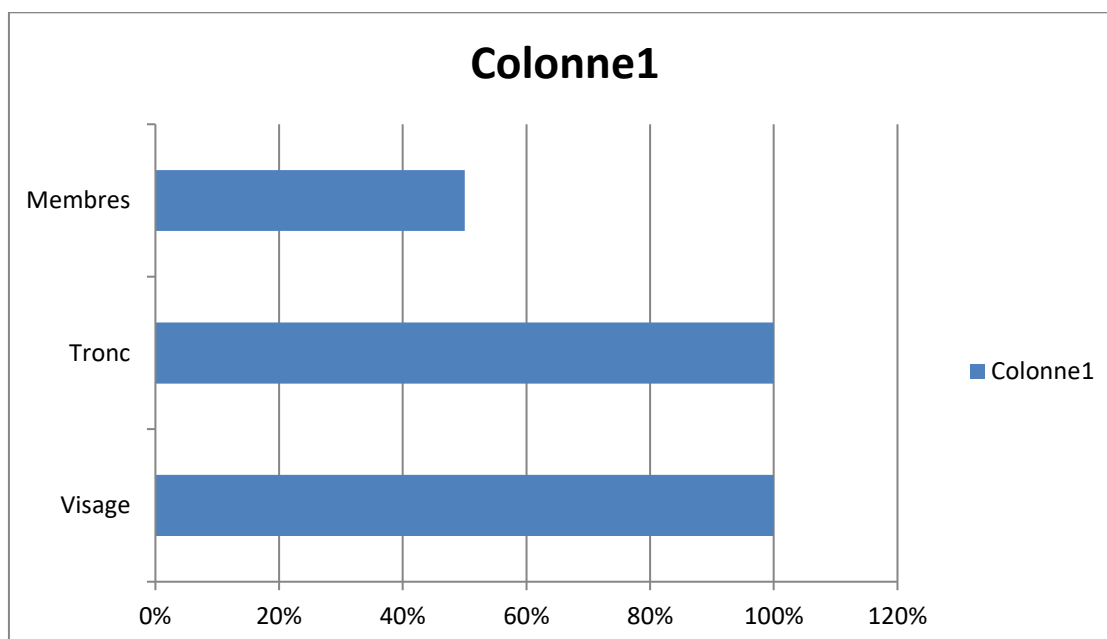


Figure 9 : Répartition de l'atteinte cutanée des patients atteint de pemphigus superficiel selon la topographie.

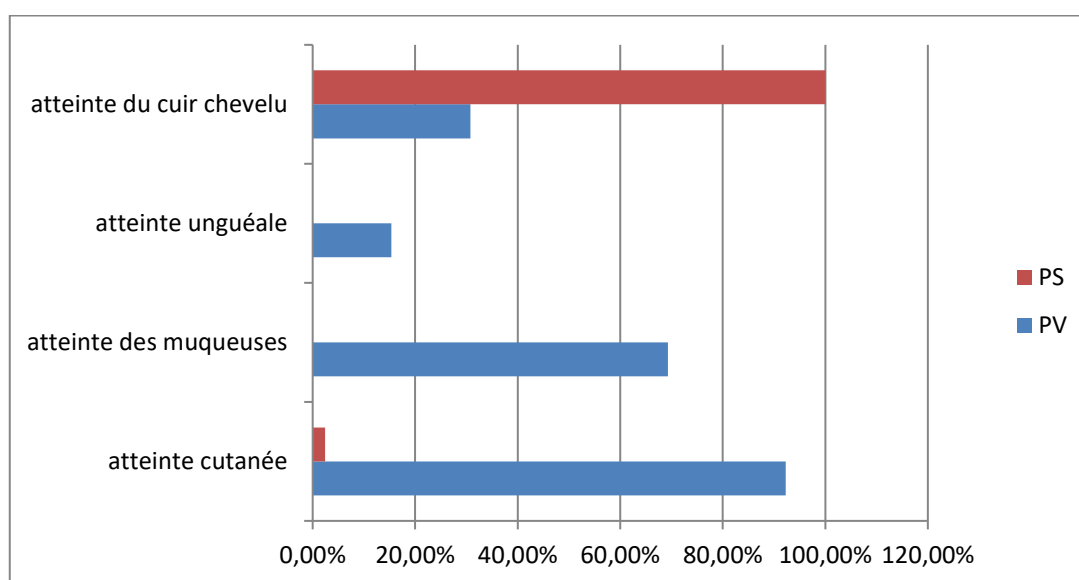


Figure 10: Comparaison entre la répartition cutanée selon la topographie des patients atteint de pemphigus profond contre les patients atteints de pemphigus superficiel.

2. Répartition selon la sévérité à l'admission du patient :

✓ Pemphigus vulgaire:

- La plupart de nos patients avaient une atteinte initiale sévère à modérée avec un pourcentage de 61,53 % (8 patients) et 38,47 % (5 patients) respectivement.

✓ Pemphigus superficiel:

- La plupart de nos patients avaient une atteinte modérée dans 100 % des cas (2 patients).

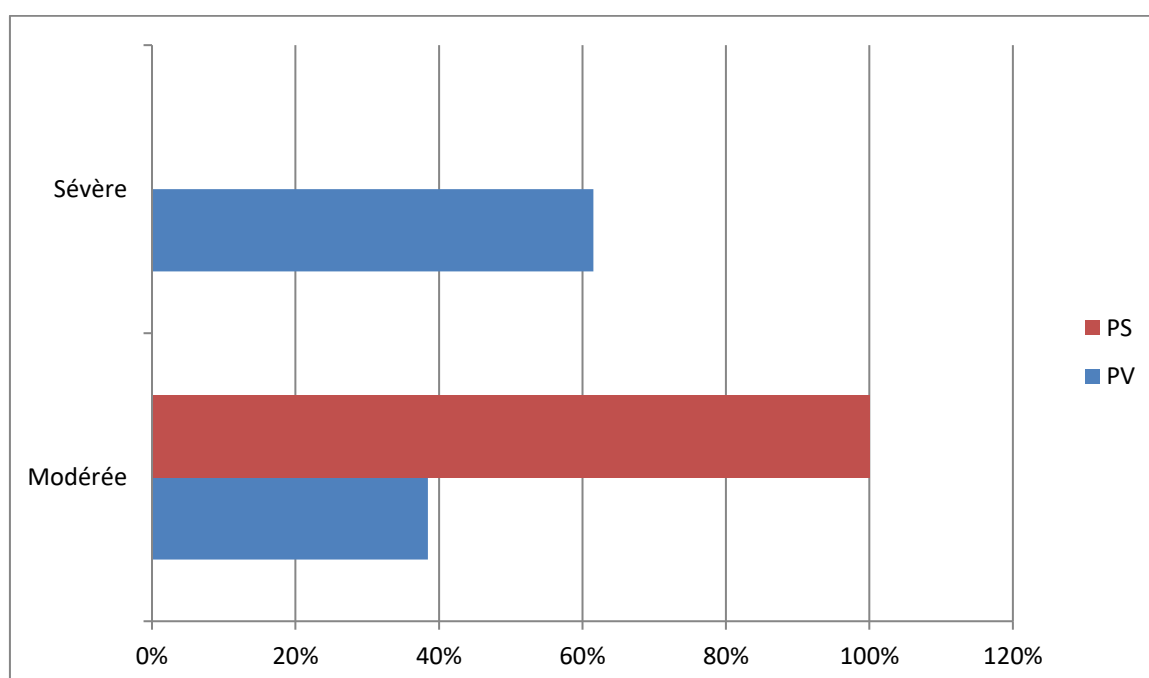


Figure 11 : Répartition selon la sévérité à l'admission des patients pemphigus profond/superficiel.

D. Aspects histologiques et immunologiques :

- Tous nos patients ont bénéficié d'une biopsie cutanée avec immunofluorescence directe (IFD). L'histologie objectivant un clivage intraépidermique était concordante avec le diagnostic de pemphigus vulgaire chez 13 malades et superficiel chez 2 malades.
- IFD objective un dépôt en résille ou en mailles de filet chez la majorité des patients.
- Le cytodiagnostics de Tzanc revenue positive chez 38,46 % des patients atteints de PV (5 patients).

E. Aspect biologique :

- Le bilan infectieux était positif chez 66,66 %, avec la fréquence élevée des infections cutanée suivi des infections urinaires.

F. La prise en charge :

- Tous nos patients ont bénéficié d'une hospitalisation au sein de notre service de dermatologie.

1. Le protocole thérapeutique :

- Tous nos patients avaient reçu un traitement par RITUXIMAB à une dose de 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines ; associées à 0,5 mg/Kg/jr pendant 6 mois pour les formes modérées et 1 mg/Kg/jr pendant 6 mois pour les formes sévères.
- La dose d'entretien était administrée dans 26,66 %.
- Le RITUXIMAB a été introduit en première intention dans 33,33 % (5patients), et en deuxième intention chez 66,67 % des cas (10 patients) après une corticorésistance, corticodépendance, ou échec aux autres traitements

immunosuppresseur.

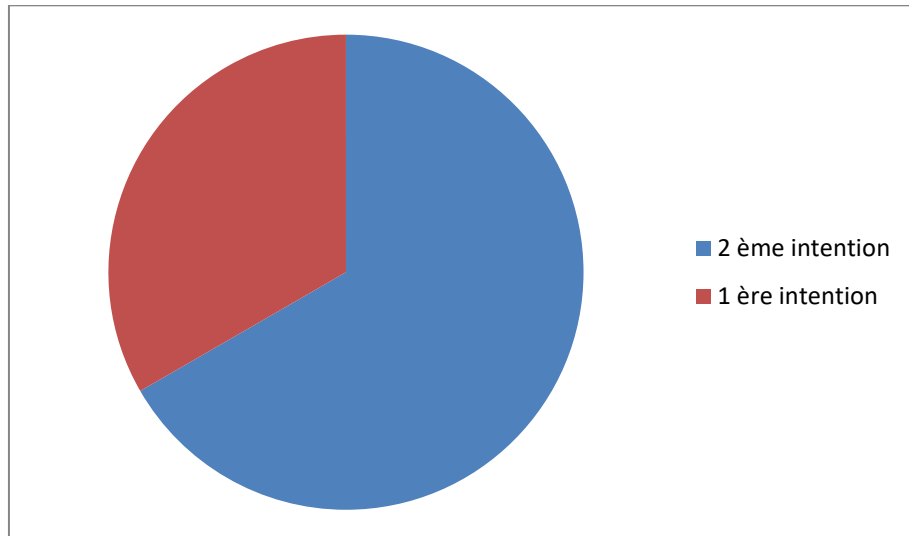


Figure 12 : Répartition selon le choix d'introduction du RITUXIMAB 1^{ère}/2^{ème} intention.

2. Le nombre et la durée des hospitalisations :

✓ Pemphigus vulgaire :

- Le nombre des hospitalisations 5,53 avec des extrêmes allant de 4 à 8 hospitalisations.
- La durée totale des hospitalisations était de 26,23 jours avec des extrêmes allant de 8 à 73 jours.

✓ Pemphigus superficiel :

- Le nombre des hospitalisations était de 4,5 avec des extrêmes allant de 4 à 5 hospitalisations.
- La durée totale des hospitalisations était de 33 jours avec des extrêmes allant de 15 à 51 jours.

3. L'observance thérapeutique :

- 86,6 % de nos patients avaient une bonne observance thérapeutique.
- Cependant les deux cas de rechute suite aux infections opportunistes au bout de 1 an et a duré 2 mois ou suite à une rupture de médicament au bout de 6 mois et a duré 8 mois.

4. L'évolution :

✓ Pemphigus vulgaire:

- Une bonne évolution dans 84,61 % des cas (11 patients) ayant obtenu une rémission complète avec un recul allant de 12 à 35 mois. Tandis que 15,38 % des cas (2 patients) ont présenté une rémission partielle mise sous d'entretien après 6 mois, avec une évolution vers la rechute des deux patients nécessitant une reprise du protocole par RITUXIMAB.
- Aucun cas de décès n'a été noté.

✓ Pemphigus superficiel :

- Une bonne évolution dans 100 % des cas (2 patients) ayant obtenu une rémission complète avec un recul allant de 8 à 29 mois, sans rechute des deux patients.
- Aucun cas de décès n'a été noté.

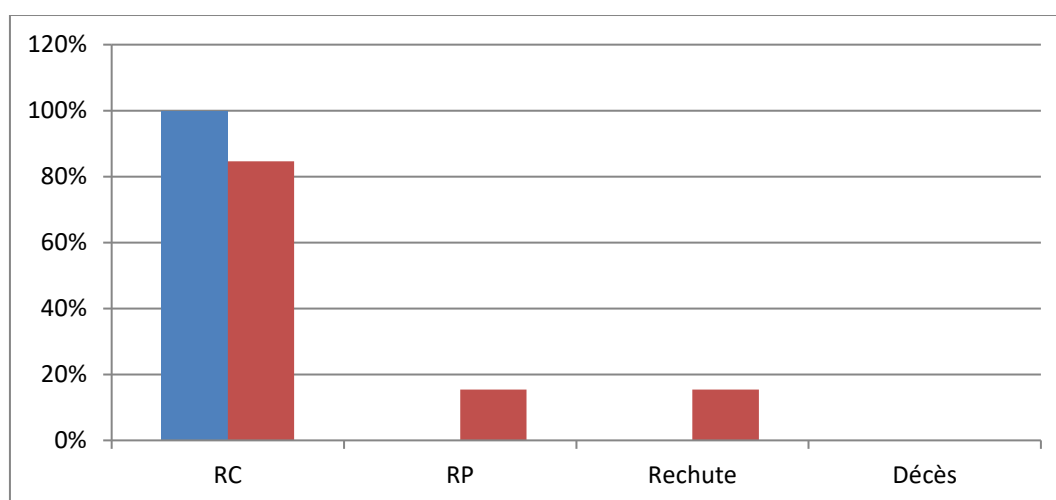


Figure 13 : Répartition en fonction de l'évolution des patients atteints de pemphigus profond/superficiel.

Diaporama des photos de notre série :



Figure 14 a : photos d'une patiente atteinte de pemphigus superficiel au stade initial avant le traitement par RITUXIMAB.



Figure 14 b : photos d'une patiente atteinte de pemphigus superficiel à 3 mois du traitement par RITUXIMAB.



Figure 14 c : photos d'une patiente atteinte de pemphigus superficiel à 6 mois du traitement par RITUXIMAB.



Figure 15 a : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire avant le traitement par RITUXIMAB.



Figure 15 b : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire à 3 mois du traitement par RITUXIMAB.



Figure 15 c : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire à 10 mois du traitement par RITUXIMAB.



Figure 16 a : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire avant le traitement par RITUXIMAB.



Figure 16 b : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire à 18 mois du traitement par RITUXIMAB.



Figure 16 c : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire à 25 mois du traitement par RITUXIMAB.



Figure 17 a : Photos d'un patient atteint de pemphigus superficiel à un stade initial du traitement par RITUXIMAB.



Figure 17 b : Photos d'un patient atteint de pemphigus superficiel à 3 mois du traitement par RITUXIMAB.



Figure 17 c : Photos d'un patient atteint de pemphigus superficiel à 18 mois du traitement par RITUXIMAB.



Figure 18 a : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire à un stade initial avant le traitement par RITUXIMAB.



Figure 18 b : Photos d'une patiente atteinte de pemphigus vulgaire à 12 mois du traitement par RITUXIMAB.



Figure 19 a: Photos d'un patient atteint de pemphigus vulgaire à un stade initial avant le traitement par RITUXIMAB.



Figure 19 b : Photos d'un patient atteint de pemphigus vulgaire à 18 mois du traitement par RITUXIMAB.

5. Les effets secondaires :

5.1. Les complications du RITUXIMAB :

- Un seul cas de réaction anaphylactique immédiate durant la première perfusion.
- Les effets secondaires du RITUXIMAB étaient :
 - Les surinfections cutanées dans neuf cas (60 %), la surinfection herpétique était présente chez six parmi les neuf cas (66,66 %).

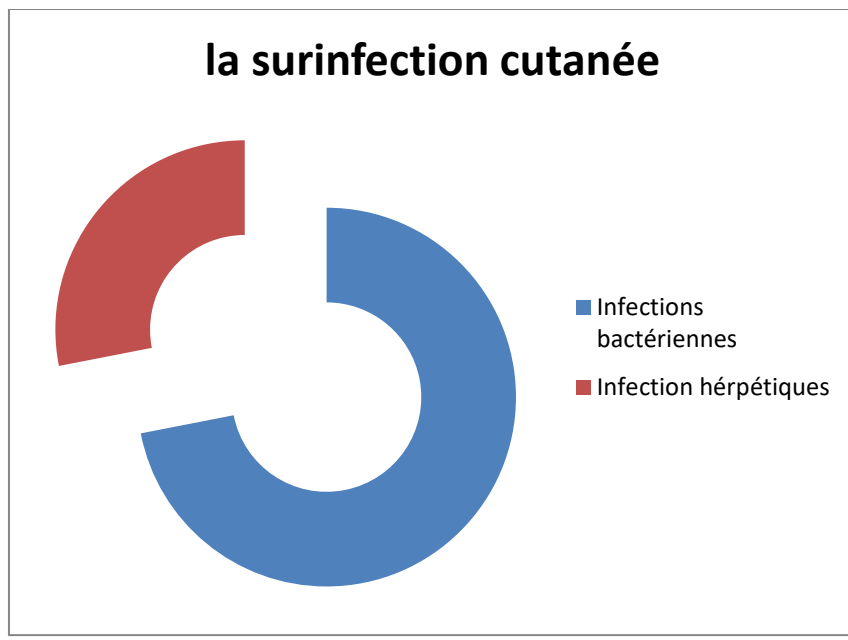


Figure 20: les principales complications cutanées d'un traitement par RITUXIMAB.

- Les infections urinaires étaient présentes dans 20 % des cas (3 patients).
- Aucun cas de surinfections pulmonaires ou digestives.
 - Aucun cas de réactivation de l'hépatite B, ni de tuberculose chez nos patients après RITUXIMAB avec un recul de 1 an.

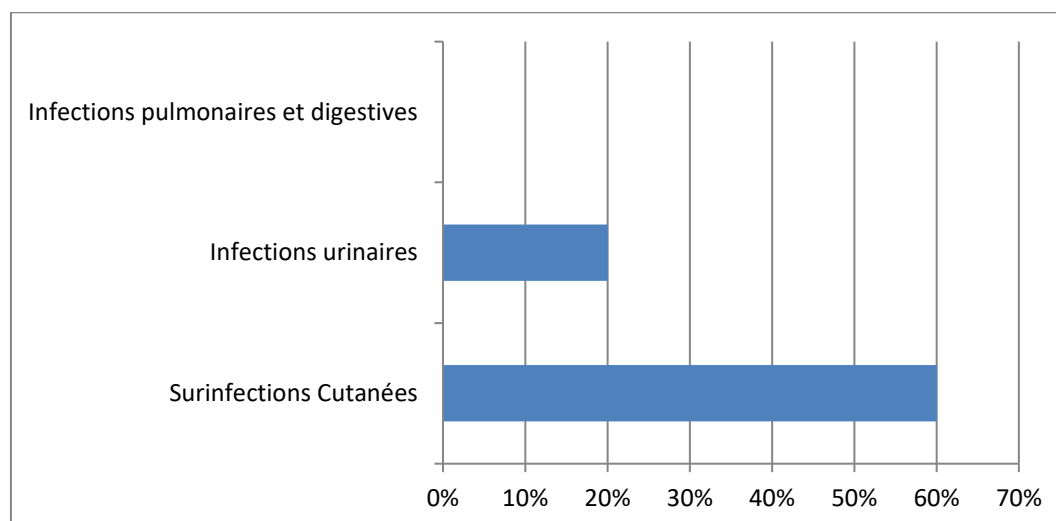


Figure 21: les principales complications infectieuses du traitement par RITUXIMAB.

5.2. Les complications de la corticothérapie orale (CO) au long cours :

- ✓ Les patients traités par RITUXIMAB en 1^{ère} intention avec CO à dose de 0,5 mg/Kg/Jr (forme modérée) et 1 mg/kg/jr (forme sévère) (5 patients) :
 - Aucuns effets secondaires de la CO n'ont été notés dans cette catégorie de patients.
- ✓ Les patients sous CO au long cours seul ou en associations avec d'autres traitements immunosuppresseurs et traité par RITUXIMAB en 2^{ème} intention (10 patients).
 - Les effets secondaires de la prise de corticothérapie au long cours étaient présents chez 100 % (10 patients) des patients. Représenté par :
 - Les troubles métaboliques dans 60 % (6 patients), à type surtout de diabète cortisonique chez 30 % (3 patients), de prise de poids chez 40 % (4 patients), d'aspect cushinoïde chez 20 % (2 patients), de gynécomastie chez un patient de sexe masculin soit 10 %.
 - Les manifestations cutanées dans 80 % des cas (8 patients), type

- infections dans 80 % des cas (8 patients), vergeture chez 20 % (2 patients), hypertrichose chez 20 % (2 patients), dermatite rosaceiforme chez 10 %. (1 patiente),
- Les complications ostéo articulaires dans 20 %, type ostéonécrose aseptique de la tête fémorale dans 10 % des cas (1 patient), ostéoporose 20 % des cas (2 patients) avec un cas de tassement vertébral chez 10 % des cas (1 patient).
 - Les complications oculaires type cataractes chez 30 % des cas (3 patients), type cataracte dans tous les cas.
 - Les manifestations psychiatriques étaient présentes dans 30 % des cas (3 patients) : type dépression chez 20 % (2 patients), hypomanie chez 10 % (1 patient).

Tableau 4: les principales complications de la CO au long cours.

Complications de CO au long cours	Pourcentages %	Types	Pourcentages %
Troubles métaboliques	60 % (6 patients)	Diabète cortisonique.	30 % (3 patients)
		Prise de poids	40 % (4 patients)
		Aspect cushinoïde	20 % (2 patients)
		Gynécomastie chez sexe masculin	10 % (1 patient)
Manifestations cutanée	80 % (8 patients)	Infections	80 % (8 patients)
		vergeture	20 % (2 patients)
		hypertrichose	20 % (2 patients)
		dermatite rosaceiforme	10 %. (1 patiente)
Complications oculaires	30 % (3 patients)	cataracte	30 % (3 patients)
manifestations psychiatriques	30 % des cas (3 patients)	dépression	20 % (2 patients)
		hypomanie	10 % (1 patient)

6. Evolution de l'immunofluorescence indirect IFI :

- L'IFI était positive initialement dans 66,66 % des cas (10 patients), avec des taux très élevées allant de 20 à 640.
- Le contrôle de l'IFI après la cure de RITUXIMAB était négatif dans 40 % des cas (6 patients).
- Les cas avec la persistance du taux IFI positive ont bénéficiés d'une cure d'entretien.

II. Etude analytique :

A. Facteurs qualitatifs et quantitatifs liés à la bonne réponse thérapeutique :

1. Indices sociodémographique :

- Pas de corrélation entre l'âge, sexe, le niveau socio-économique, les antécédents personnels et la réponse thérapeutique.

2. Le délai entre la symptomatologie et le début du traitement :

- Parmi les 15 cas recensés, le délai entre la symptomatologie et le début de traitement était court chez 7 malades dont les résultats étaient favorables : p était significatif à 0,5.

3. La surface cutanée :

- Pas de corrélation entre la surface cutanée et la réponse thérapeutique.

4. L'atteinte muqueuse isolée :

- Pas de corrélation entre l'atteinte muqueuse et la réponse thérapeutique.

5. La sévérité de la maladie :

- Nous avons noté une bonne chez tous les patients présentant une atteinte cutanée modérée, le p était très significatif à 0,02.

B. Facteurs évolutifs et effets secondaires liés au type de traitement :

1. L'évolution :

L'évolution des patients mis sous protocole de RITUXIMAB 375mg/kg/m²/sem., pendant 4 semaines associées à 0,5 mg/Kg/jr pendant 6 mois pour les formes modérées et 1 mg/Kg/jr pendant 6 mois pour les formes sévères était comme suit :

✓ Pemphigus vulgaire:

- Une bonne évolution dans 84,61 % des cas (11 patients) ayant obtenu une rémission complète avec un recul allant de 12 à 35 mois. Tandis que 15,38 % des cas (2 patients) ont présenté une rémission partielle mise sous d'entretien après 6 mois, avec une évolution vers la rechute des deux patients nécessitant une reprise du protocole par RITUXIMAB.
- Aucun cas de décès n'a été noté.

✓ Pemphigus superficiel :

- Une bonne évolution dans 100 % des cas (2 patients) ayant obtenu une rémission complète avec un recul allant de 8 à 29 mois, sans rechute des deux patients.
- Aucun cas de décès n'a été noté.

2. Taux de L'IFI et l'évolution :

- Pas de corrélation entre le taux IFI et la sévérité initiale de la maladie dans notre série, le P négative à 0,02.
- Cependant les patients ayant une IFI de contrôle élevé ont nécessité une dose d'entretien au 6ème, 9ème mois dans 26,66 % des cas (soit 4 patients).

3. Les effets secondaires :

RITUXIMAB :

- Les principaux effets secondaires du RITUXIMAB ont été dominés par les surinfections cutanées dans 60 % dominé par la surinfection herpétique et les infections urinaires.

Un seul cas de réaction anaphylactique immédiate durant la première perfusion, gérer par une prémédication et une diminution du débit de lors des perfusions suivantes.

- Aucun cas de réactivation de l'hépatite B, ni de tuberculose chez nos patients après RITUXIMAB, Cependant un traitement préventif de l'hépatite B par inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse en cas d'antécédents d'infection hépatique B pendant 1 an est recommandé pour éviter la réactivation virale.

Corticothérapie par voie orale :

- Le RITUXIMAB a été introduit en première intention dans 33,33 % (5patients), et en deuxième intention chez 66,67 % des cas (10 patients) après une corticorésistance, corticodépendance, ou échec aux autres traitements immunosuppresseur.
- Parmi les 10 patients mis sous traitement antérieurs de CO à longue durée de corticothérapie seul ou associée à d'autres traitements immunosuppresseurs, les effets secondaires de la CO était représenté par : Les troubles métaboliques dans 60 % (6 patients), à type surtout de diabète cortisonique chez 30 % (3 patients), de prise de poids chez 40 % (4 patients).

DISCUSSION

I. Etude descriptive :

A. Les caractéristiques épidémio cliniques :

Plusieurs études dans la littérature se sont intéressées au traitement du pemphigus par le RITUXIMAB. Parmi eux, une étude multicentrique non randomisée menée par Joly chez 21 patients atteints de pemphigus sévère (14 PV et 7 PS) [38]. Une autre étude prospective menée par Gregoriou et al a inclus 19 patients atteints de pemphigus sous RITUXIMAB (17 PV, 1 PS et 1 pemphigus végétant) [39]. Une autre étude rétrospective monocentrique (hôpital Avicenne Paris) menée sur 10 ans a permis l'utilisation pratique du RITUXIMAB chez les patients 43 patients atteint de pemphigus (34 PV, 7 PS et 2 pemphigus paranéoplasique). Dans une étude algérienne 8 patients atteints de pemphigus réfractaires, 7 pemphigus vulgaires et 1 pemphigus foliacé [40].

Le pemphigus vulgaire était le type de pemphigus le plus fréquent dans les publications. Ce qui concorde avec notre étude ou le nombre de pemphigus vulgaire était de 13 patients contre 2 atteints de pemphigus superficiel.

Dans 14 séries comprenant 184 patients [38]. La distribution de la maladie était cutanée seulement dans 5,5%, muqueuse seulement dans 7,0% et muco-cutanée dans 86,9% [38, 41]. Dans notre série l'atteinte cutanée dans le pemphigus vulgaire était présente chez 92,3 % (12 patients), L'atteinte des muqueuses dans le pemphigus vulgaire était présente chez 69,23 % des cas (9 patients) patients et un seul cas d'atteinte de la muqueuse buccale isolé soit 7,69 %.

Il s'agissait de pemphigus sévères pour la majorité des patients. Cependant les critères définissant la sévérité de la maladie étaient peu explicités [34]. Dans notre étude les patients atteint de pemphigus vulgaire avaient une atteinte initiale sévère à

modérée avec un pourcentage de 61,53 % (8 patients) et 38,47 % (5 patients) respectivement. Les 2 patients atteints de pemphigus superficiel avaient une atteinte modérée dans 100 % des cas.

Dans l'étude de Gregoriou et al, la maladie évoluait en moyenne depuis 62 mois avant l'introduction du RITUXIMAB [39], tous ces malades présentaient un échec ou résistance aux traitements conventionnels (CO, agents IS), Le délai moyen de consultation de nos patients était de 108,82 mois, les patients étaient traités en deuxième intention par RTX dans 66,66% et de novo dans 33.33 %.

B. La prise en charge thérapeutique :

➤ La réponse thérapeutique :

✓ La rémission complète :

Environ 500 patients récalcitrants atteints de pemphigus vulgaire ont été traités par RITUXIMAB. Ils ont été traités selon le protocole du lymphome ou le protocole de la polyarthrite rhumatoïde (RAP), la majorité des patients ont reçu des corticostéroïdes et un traitement immunosuppresseur avant, pendant et après le traitement par RITUXIMAB. Une rémission clinique sous traitement a été observée chez 90% à 95% des patients en moins de six semaines. Une résolution complète s'est produite dans les trois à quatre mois. Un petit pourcentage de patients a pu rester en rémission clinique sans avoir besoin d'une thérapie systémique supplémentaire. [67]

D'autres études de pemphigus traité par protocole hématologique de RITUXIMAB, comme le méta analyse sur le traitement du pemphigus sévère qui a montré une rémission chez environ 95% du total des patients [68]. Egalement, le groupe bulle [41] montre que l'utilisation du RITUXIMAB permet d'obtenir un taux de rémission complète sevrée de corticothérapie générale proche de 90 % à 2 ans. La

méta-analyse de Wang et al [69] montre l'obtention d'une RC chez 76% des patients traités par RITUXIMAB en moyenne à 5,8 mois.

Dans l'étude de Gregoriou et al [39] qui a inclus 19 patients suivis pour un pemphigus réfractaire, la rémission complète était obtenue chez tous les patients après un délai médian de 16 mois après le traitement d'attaque.

Dans notre étude une bonne évolution dans 84,61 % des cas atteint de pemphigus vulgaire (11 patients) ayant obtenu une rémission complète avec un recul allant de 12 à 35 mois et dans 100 % des patients atteints de pemphigus superficiel (2 patients) ayant obtenu une rémission complète avec un recul allant de 8 à 29 mois.

✓ La rémission partielle :

Dans l'étude de Lunardon et al [64] portant sur 31 patients suivis pour un pemphigus réfractaire traités par RITUXIMAB. 15 patients avaient bénéficié d'1 à 3 cycles supplémentaires de RITUXIMAB en raison d'une rémission partielle dont un patient avec un PS. Parmi ces patients, 8 parvenaient à être en RC.

Dans notre étude 15,38 % des patients atteint de pemphigus vulgaire (2 patients) ont présenté une rémission partielle mise sous d'entretien après 6 mois, avec une évolution vers la rechute des deux patients nécessitant une reprise du protocole par RITUXIMAB.

✓ La Rechute :

Dans une étude [67] 40,7% des patients ont rechuté. La durée moyenne de rechute était de 16,9 mois (extrêmes 6-41).

Dans l'étude de Gregoriou et al [39], la rechute survenait chez 8/19 patients, 4 à 21 mois après la RC, à distance de l'arrêt de la CTC soit 55,5% dans le groupe avec traitement d'entretien et 30% dans le groupe sans traitement d'entretien.

Dans l'étude de Lunardon et al [64] portant sur 31 patients suivis pour un pemphigus réfractaire traités par RITUXIMAB. Des rechutes sont survenues chez 40% des patients ayant bénéficié d'un traitement d'entretien, entre 6 et 17 mois.

Dans notre étude 15,38 % des patients atteint de pemphigus vulgaire (2 patients) ont présenté une rémission partielle mise sous d'entretien après 6 mois, avec une évolution vers la rechute des deux patients nécessitant une reprise du protocole par RITUXIMAB et aucun cas de rechute des deux patients atteint de pemphigus superficiel.

➤ La dégression de la corticothérapie :

La décroissance de la CTC et des traitements IS associés n'est pas codifiée et très peu détaillée dans les différentes publications. L'équipe de Gregoriou et al, proposait une diminution de 10mg tous les 7 à 15 jours jusqu'à une dose de 25mg/jour puis de 5mg tous les 7 à 15 jours. La CTC était arrêtée en 5 mois en moyenne et les IS en 7 mois [39]. Les immunosuppresseurs associés étaient arrêtés en quelques mois. Un sevrage en 3 à 6 mois était réalisé dans l'essai de Joly et al [38].

Environ 500 patients atteints de pemphigus vulgaire réfractaire ont été traités par RITUXIMAB. Une majorité de patients en rémission clinique après un traitement au RITUXIMAB étaient toujours sous CS et IS, bien qu'à des doses plus faibles [67], et la plupart des patients dans les études publiées ont utilisé une telle thérapie avec le RITUXIMAB [68].

Dans l'étude de Joly [38] Le traitement reçu était 1 cycle de 4 perfusions de RITUXIMAB à 375 mg/m² (J1, J8, J15, J22) et la poursuite de la CTC à la posologie antérieure jusqu'au contrôle de la maladie. Les patients présentant des contre-indications aux corticoïdes étaient traités par RITUXIMAB seul. Trois mois après le

traitement, 18 patients (86%) étaient en RC. A 34 mois, 18 patients étaient guéris dont 8 sevrés en traitement.

Le groupe bulle montre que l'utilisation du RITUXIMAB permet d'obtenir un taux de rémission complète sevrée de corticothérapie générale proche de 90 % à 2 ans et d'arrêter la corticothérapie après seulement 6 mois de traitement chez un grand nombre de malades [41].

Avec l'introduction du RITUXIMAB, de nombreux patients ont connu une réponse clinique plus favorable et plus rapide ainsi qu'une réduction de la dose de prednisone et d'ISA utilisées en concomitance [70, 71].

Dans notre étude, la dégression de la corticothérapie orale se faisait sur 6 mois. Les patients mis sous protocole de MABTHERA en 1 ère intention associé à 0,5 mg/Kg/jr pendant 6 mois pour les formes modérées et 1 mg/Kg/jr pendant 6 mois pour les formes sévères, n'ont présenté aucuns effets secondaires de la corticothérapie.

✓ La résistance :

La non-réponse au RITUXIMAB chez les patients PV a également été rapportée dans une autre étude [72]. Schmidt et al [73] ont rapporté le développement d'anticorps spécifiques au RITUXIMAB chez 2 patients sur 11 atteints de pemphigus sévère, qui pourraient être associés à une réponse moins favorable au traitement. Malgré ces rares cas, des études portant sur un nombre plus élevé de patients PV réfractaires ont confirmé l'efficacité du RITUXIMAB [38].

Dans notre étude aucun cas de résistance ou non réponse n'a été rapporté.

➤ La surveillance biologique:

✓ La surveillance de la tolérance du RITUXIMAB :

Après les perfusions du RITUXIMAB, la numération formule sanguine (NFS) complète, les fonctions rénales et hépatiques doivent être surveillées mensuellement.

✓ La surveillance de l'évolutivité de la maladie :

La détermination des auto-anticorps sériques au début du traitement, après 3 mois et tous les 3 à 6 mois en fonction de l'évolution, ou en cas de rechute par:

- ELISA: IGG anti-Dsg1 et / ou Dsg3
- Si ELISA n'est pas disponible: IFI microscopie utilisant l'œsophage de singe

Au cours de pemphigus profond, on détecte la présence d'AC anti-Dsg3 associés à des AC anti-Dsg1 s'il existe une atteinte cutanée associée. En cas de pemphigus superficiel, des AC anti-Dsg 1 sont détectés.

Plusieurs publications ont permis une évaluation de la cinétique des anticorps anti-Dsg. La plupart montraient un déclin rapide du titre des anticorps mesurés par la méthode Elisa après le traitement par RITUXIMAB. Cette décroissance était concomitante à la rémission clinique [39, 52,54]. Dans une observation de Gregoriou et al [39] présentant un PV traité par RITUXIMAB (375mg/m²/semaine pendant 4 semaines) puis traitement d'entretien par une perfusion de RITUXIMAB 375mg/m² à M6. On notait une disparition des AC anti-Dsg deux mois après le traitement d'attaque.

Dans une étude de Lunardon et al [64]: Une diminution moyenne de 80% du titre des autoanticorps mesurés par le test Elisa était notée.

Cependant, dans une étude française [75] une poussée clinique de la maladie n'a pas pu être anticipée par le suivi évolutif du taux d'AC dans aucun cas. Ces résultats sont curieusement contradictoires avec le rôle pathogène bien établi des AC.

Dans notre étude L'IFI était positive initialement dans 66,66 % des cas (10 patients), avec des taux très élevées allant de 20 à 640. Le contrôle de l'IFI après la cure de RITUXIMAB était négatif dans 40 % des cas (6 patients).

La surveillance du taux des auto-anticorps (AC) anti-desmoglénines (Dsg) 1 et 3 par des tests Elisa [74] a une place importante, en association aux données cliniques, pour la décision thérapeutique.

C. Les effets secondaires :

- Les effets secondaires de la corticothérapie par voie orale au long cours :

L'avènement des corticostéroïdes a révolutionné le cours de la maladie du pemphigus, cependant, leur utilisation à long terme était associée à diverses complications. Plusieurs études ont montré que l'exposition aux stéroïdes augmente non seulement le risque d'événements indésirables chez les patients atteints de pemphigus, tels que fracture osseuse ou cataracte, mais également de 1% tous les autres effets indésirables associés à chaque dose de glucocorticostéroïdes cumulatifs [76].

D'autres effets secondaires, également imputables à la CTC, étaient décrits (diabète, myopathie) [55].

Dans notre étude, les effets secondaires de la prise de corticothérapie au long cours étaient présents chez 100 % (10 patients) des patients. Représenté par les troubles métaboliques dans 60 % des cas, les manifestations cutanées dans 80 % des cas, les complications ostéo articulaires dans 20 %, les complications oculaires type cataractes chez 30 % des cas, les manifestations psychiatriques dans 30 % des cas.

- Les effets secondaires du RITUXIMAB :

Dans l'ensemble, les effets secondaires graves du RITUXIMAB sont plutôt rares.

Les principaux effets secondaires graves signalés sont:

- Effets indésirables liés à la perfusion
- Les infections.
- Une exacerbation de maladies cardiovasculaires.
- Une nécrolyse épidermique toxique.
- De rares cas de leuco encéphalopathie et de réactivations virales.

Les principaux effets secondaires rapportés étaient des réactions aiguës modérées aux perfusions à type de tachycardie, éruption cutanée, prurit, douleur thoracique ou hypotension artérielle [77, 78]. De façon très rare, elles nécessitaient l'arrêt de la perfusion ou l'interruption du protocole thérapeutique [77]. La corticothérapie et les antihistaminiques peuvent réduire l'intensité des effets indésirables liés à la perfusion [76]. Ces réactions à la perfusion survenaient exclusivement pendant les premières perfusions du traitement d'attaque. Il n'y avait pas de toxicité cumulative avec la répétition des perfusions de RITUXIMAB [79, 80]. Dans notre étude un seul cas de réaction anaphylactique immédiate durant la première perfusion ne nécessitant pas l'interruption du protocole thérapeutique.

Néanmoins. La survenue d'effets secondaires infectieux était rare, il s'agissait alors d'infections non sévères n'ayant pas nécessité d'interruption du traitement ou d'hospitalisation (zona [76], infection urinaire non compliquée [52]. Dans une étude de Craythorne et al [66], le traitement d'attaque par RITUXIMAB était administré selon le protocole hématologique de façon prolongée (pendant 8 semaines) associé à un traitement d'entretien à raison d'une perfusion mensuelle à 375mg/m² pendant 4 à 10 mois pendant la décroissance progressive des IS. Aucun effet indésirable n'était noté, en particulier aucun évènement infectieux, et cela même avec ce schéma

thérapeutique prolongé.

Dans notre étude les surinfections cutanées dans neuf cas (60 %), la surinfection herpétique était présente chez six parmi les neuf cas (66,66 %). Les infections urinaires étaient présentes dans 20 % des cas (3 patients) et aucun cas de surinfections pulmonaires ou digestives.

Une méta-analyse mettait en évidence 3,3% d'effets secondaires graves chez les patients traités par RITUXIMAB pour un pemphigus [81]. Dans une autre étude [64] des effets indésirables graves étaient décrits chez 2 patients (un patient n'ayant bénéficié que d'un cycle de RITUXIMAB a présenté une ostéomyélite puis une perforation digestive aboutissant au décès et un patient ayant eu 4 cycles de RITUXIMAB a présenté des abcès pelviens traités chirurgicalement.

D'autres effets secondaires sévères sont rapportés sous RITUXIMAB comme les leuco encéphalopathies multifocales progressives [82] et les réactivations virales (hépatite B et C). Ils ont été principalement décrits dans des indications hématologiques [83] ainsi que rhumatologiques [84]. Dans notre série Aucun cas de réactivation de l'hépatite B, ni de tuberculose chez nos patients après RITUXIMAB avec un recul de 1 an.

Un autre risque élevé de RITUXIMAB dans la réactivation d'une infection chronique a été associé au traitement d'un porteur du VIH avec deux cycles de RITUXIMAB [85]. De plus, pour compléter l'émission de PV suivant les cours du RITUXIMAB, sa charge virale en VIH est redevenue indétectable et son taux de CD4 est devenu élevé pendant le traitement.

Dans notre étude aucun cas d'HIV traité par RITUXIMAB.

Les effets secondaires graves en cas de traitement d'entretien étaient rares.

D. Mortalité :

Sur les 600 patients atteints de pemphigus traités par RITUXIMAB rapportés dans la littérature [86], 158 patients atteints de pemphigus qui ont reçu des perfusions d'entretien de RTX, quatre décès ont été signalés, dont deux décès liés au RTX (abcès pulmonaire et septicémie), et deux décès considérés comme non liés. Ce taux de mortalité sur quatre sur 158 (2,5%) semble bien inférieur aux taux de mortalité à 15 et 25% sur 2 ans récemment signalés en France et au Royaume-Uni [87, 88].

Deux décès rapportés étaient imputables au RTX un décès secondaire à des abcès pulmonaires [89] et une septicémie [38].

Dans notre étude aucun cas de décès n'a été noté chez nos malades traité par RTX associées à 0,5 mg/Kg/jr pendant 6 mois pour les formes modérées et 1 mg/Kg/jr pendant 6 mois pour les formes sévères, contre un taux de 3,03 % rapporté dans l'étude de Senhaji [27] chez les malades traités par CO seul ou en association avec les immunosuppresseurs.

II. Etude Analytique :

A. Les facteurs influençant la réponse thérapeutique :

Une introduction précoce du RITUXIMAB pourrait être plus susceptible d'entraîner une modification du processus pathologique, avec une rémission possible à long terme de la maladie et une meilleure réponse thérapeutique [64]. Ce qui concorde avec nos résultats, plus le délai entre la symptomatologie et le début de traitement est court plus que les résultats sont favorables, une bonne évolution chez tous les patients présentant une atteinte cutanée modérée. Il n'y avait pas de corrélation entre la surface cutanée, l'atteinte muqueuse et la réponse thérapeutique.

B. Les Facteurs prédictifs de rechutes :

Il existe très peu de données associées aux biomarqueurs cliniquement disponibles pour prédire la rechute PV après un traitement avec le RTX. Albers et al. [90] ont évalué certains biomarqueurs simples et cliniquement disponibles, y compris les niveaux de cellules CD19 + B, de cellules T CD4 +, d'anti-Dsg1 et d'anti-Dsg3. Comme résultats, il a été rapporté que la population de lymphocytes T CD4 + était corrélée négativement avec le risque de rechute. De plus, les anti-Dsg1 et anti-Dsg3 positifs ont augmenté le risque de rechute d'un facteur de 12,32 et 28,38, respectivement.

Dans une étude publiée au JDP 2018 [91] les rechuteurs avaient des scores de sévérité PDAI et ABSIS au diagnostic plus élevés que les non-rechuteurs. Des lésions étendues ($PDAI \geq 45$) lors du diagnostic étaient associées à une valeur prédictive positive (VPP) de rechute de 37 %, et une forme légère ou modérée ($PDAI < 45$) indiquait une valeur prédictive négative (VPN) (absence de rechute) de 90 %. 62,5 % des rechuteurs présentaient une réascension des AC anti-DSG1 et/ou DSG3. À M6, un

taux d'AC anti-DSG1 ≥ 20 UI/ml ou anti-DSG3 ≥ 120 UI/ml correspondait à une VPN de 91 % et VPP de 42 % pour une rechute à court terme.

La présence d'une forme sévère au diagnostic (PDAI ≥ 45) et d'AC anti-DSG aux taux seuils (anti-DSG1 ≥ 20 ou anti DSG3 ≥ 120) est associée à un risque de rechute précoce de 50 %. Au contraire, l'absence d'un de ces 2 critères est associée à un taux de rechute faible < 15 %. Ces deux critères simples peuvent guider l'indication d'une perfusion d'entretien de RTX à M6.

Globalement, les concentrations sériques des auto-anticorps IGG contre Dsg1 et Dsg3 sont en corrélation avec l'activité clinique du pemphigus et peuvent ainsi aider à la prise de décision thérapeutique [92].

L'étude du « groupe Bulles » de la Société française de dermatologie [93] et d'autres dans la littérature souligne l'intérêt de réaliser des perfusions d'entretien de RITUXIMAN pour prévenir la survenue de rechutes ultérieures [53,55, 94].

Dans notre étude, il n'y avait pas de corrélation entre le taux IFI et la sévérité initiale de la maladie. Cependant, les patients ayant une IFI de contrôle élevé ont nécessité une dose d'entretien au 6^{ème}, 9^{ème} mois dans 26,66 % des cas (soit 4 patients).

Les publications ne fournissaient pas de données concernant le délai entre l'arrêt de la CTC et la survenue des rechutes. La répétition des cycles de RITUXIMAB a permis une diminution de la posologie journalière moyenne de la CTC [77,78]. En cas de réalisation d'un traitement d'entretien, l'arrêt des traitements adjuvants était le plus souvent possible au cours du suivi et la rémission était maintenue sans aucun traitement (RC off) dans la majorité des études [52, 55, 64, 65, 66]. Néanmoins dans notre étude on a opté que les patients restent sous 5mg/jr au long cours, vue le délai

de consultation tardif, et la fréquence des formes sévères et la persistance d'une IFI positive chez 60 % de nos patients.

C. Les facteurs influençant la tolérance :

Le risque d'infection chez les patients traités par RTX est d'environ 7% et le risque d'infection grave est estimé entre 1,3 et 1,9%. Ce risque d'infection assez faible chez les patients traités par RTX, alors que les lymphocytes B circulants ne sont plus détectables, serait lié à la persistance des anticorps antibactériens sécrétés par les plasmocytes, qui ne sont pas ciblés par la thérapie anti-CD20. Il est intéressant de noter que certaines données de la dermatologie, de l'hématologie, de la rhumatologie et de la médecine interne suggèrent que l'utilisation de perfusions répétées de RITUXIMAB comme traitement d'entretien peut ne pas augmenter le risque d'infections [67, 93]. Ainsi, l'incidence des infections graves était de 3,9% en utilisant le protocole hebdomadaire mais de 15,21% en protocole bihebdomadaire [95].

Ainsi, bien que le risque d'infection soit une considération importante avec le RITUXIMAB, les patients atteints de pemphigus sont susceptibles d'avoir une infection indépendamment du traitement par RITUXIMAB [64].

Cependant, dans une autre étude RTX peut diminuer les niveaux de lymphocytes B et d'immunoglobulines IGM, ce qui peut entraîner une mortalité par infection [96, 97], et une autre étude a démontré que l'antibiotique à long terme et la prophylaxie concomitants contre le virus de l'herpès réduisent considérablement le taux des infections [39].

Dans notre étude un traitement anti-herpétique préventif est recommandé dans notre population vue la fréquence des infections herpétiques.

De nombreux rapports mettent en garde contre le risque de réactivation de

l'hépatite B pendant ou après une thérapie au RITUXIMAB [98]. Le traitement prophylactique contre la réactivation de l'hépatite B pendant le traitement par RITUXIMAB a montré une efficacité préventive chez les patients à haut risque de réactivation de l'hépatite B [98, 99,100]. Il a été proposé de poursuivre le traitement antiviral prophylactique jusqu'à 12 mois après la fin du traitement par RITUXIMAB. Dans notre étude, aucune réactivation de l'hépatite B chez notre cas, Cependant un traitement préventif de l'hépatite B par inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse a été introduit avant la perfusion de RITUXIMAB et pendant 1 an après pour éviter la réactivation virale.

III. Limites et perspectives :

A. Limites :

- Au cours de notre étude, nous avons été limités par le cout élevé du RTX pour les patients ne bénéficiant pas de couverture social ou de RAMED, et le frein de remboursement par les différents systèmes de santé.
- L'interruption du protocole suite à des problèmes de disponibilité a été aménagée par un approvisionnement de la dotation complète de chaque patient avant le début du traitement.
- Le cout du séjour d'hospitalisation ainsi que les déplacements des malades.
- Le bas niveau socio-économique retrouvé chez la plupart de nos patients nous limitait en matière de bilan de surveillance IFI chez quelques patients, et ELISA chez tous nos patients.
- Le manque d'études à l'échelle nationale limitait notre aptitude à dégager un protocole adapté à notre population marocaine.

B. Perspectives :

- Il est nécessaire de multiplier les études sur le traitement du pemphigus par RTX, avec un échantillonnage plus grand, afin d'établir le protocole le plus adapté et efficace avec le moins d'effets secondaires propres à la population marocaine.
- L'utilisation de score de gravité clinique validée qui ont une grande fiabilité est importante pour la conduite d'études multicentriques à grande échelle.
- Actuellement nous sommes en train d'évaluer un nouveau protocole de 1 g/jr a répété après 15 jours permettant de réduire le séjour en hospitalier et les déplacements des malades, dont les résultats sont en cours.
- Une éventuelle étude sur le cout du pemphigus est menée dans notre service dont les résultats en cours.

CONCLUSION

A travers notre étude, nous avons constaté que l'utilisation du RITUXIMAB présente plusieurs avantages par rapport aux options thérapeutiques conventionnelles.

Le RTX provoque une rémission durable chez la majorité de nos patients, moins de morbidité et sans mortalité, ce qui rejoignent les données de la littérature concernant l'efficacité et la tolérance du RTX

Nous avons également pu ressortir que la forme sévère était la plus fréquente de notre série et le délai de consultation prolongé qui avaient conditionné notre choix thérapeutique.

Les principaux effets secondaires du RTX de notre étude étaient les infections herpétiques, c'est pour cela que nous avons mené un traitement anti-herpétique préventif chez nos malades. Ainsi qu'un traitement préventif de l'hépatite B par inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse en cas d'antécédents d'infection hépatique B pendant 1 an est recommandée pour éviter la réactivation virale.

Actuellement nous sommes en train d'évaluer le schéma rhumatoïde thérapeutique de RTX dont les résultats sont en cours. D'autres études complémentaires avec un large effectif et un suivi à long terme restent requis afin d'évaluer les risques à long terme de ce traitement.

RESUME

RESUME :

Introduction:

Le pemphigus est une maladie auto-immune due à la production des anticorps pathogènes dirigés contre la desmogleine, affectant généralement la peau et les muqueuses, traités depuis longtemps par les corticoïdes fortes doses et immunosuppresseurs.

Le Rituximab est un anticorps monoclonal anti CD-20 entraînant une réduction des auto-anticorps, récemment, il est devenu le traitement de référence dans le pemphigus sévère à modéré.

Le but de cette étude est d'analyser l'efficacité et la tolérance du Rituximab dans le traitement des formes sévères et réfractaires chez notre population de la région de Fès.

Matériel et méthodes:

Il s'agissait d'une étude prospective s'étendant sur une période de trois ans du mois 12-2016 au 12-2020, ont été inclus tous les patients atteints de pemphigus sévère ou résistant aux traitements avec un recul au moins de 1 an.

Les patients avaient reçu un traitement par RITUXIMAB à une dose de 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines ou 1 g/m² soit 2 injections à 15 jours d'intervalle, associées à une corticothérapie orale à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour (en fonction de la sévérité) avec une dégression sur 6 mois.

Les données recueillies étaient épidémiologiques, cliniques, histologiques et immunologiques. Chez nos patients, l'interrogatoire a révélé deux antécédents de tuberculose déclaré guéris et le bilan pré RITUXIMAB a objectivé un profil sérologique d'hépatite B guéris, mise sous traitement préventif par inhibiteur nucléotidique de la

transcriptase inverse.

La réponse thérapeutique et les effets secondaires ont été évalués initialement, après 3 mois, 6 mois et 1 an. Un consentement et l'autorisation du comité d'éthique locale étaient requis. Les données ont été saisies par un logiciel Excel et analysés via le logiciel Epi info version 7.

Résultats:

Parmi 31 cas recensés, 15 patients ont un recul de 1 an, tous mis sous protocole de 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines dont 13 cas de pemphigus vulgaire et 2 cas de pemphigus superficiel. L'âge moyen de nos patients est de 59,4 ans avec des extrêmes allant de 40 ans à 77 ans. On note une prédominance féminine avec un sexe ratio F/H de 4. Cinq patients avaient une maladie sévère, traité en 1ère intention par RITUXIMAB et dix patients en deuxième intention après cortico-résistance, cortico-dépendance ou échec aux autres traitements immunosuppresseurs.

Dans notre série, Une bonne évolution dans 84,61 % des cas de pemphigus profond (11 patients) ayant obtenu une rémission complète avec un recul allant de 12 à 35 mois. Tandis que 15,38 % des cas (2 patients) ont présenté une rémission partielle mise sous d'entretien après 6 mois, avec une évolution vers la rechute des deux patients nécessitant une reprise du protocole par RITUXIMAB.

Une bonne évolution dans 100 % des patients atteints de pemphigus superficiel (2 patients) ayant obtenu une rémission complète avec un recul allant de 8 à 29 mois, sans rechute des deux patients.

L'utilisation du RITUXIMAB a été associée à une réduction significative de la dose cumulée de corticostéroïdes et d'une diminution significative des taux des AC

anti substances intercellulaires après 6 mois.

Les effets secondaires du RITUXIMAB ont été dominés par les surinfections cutanées dans neuf cas (60 %) dominé par la surinfection herpétique dans six cas (66,66 %). Aucun cas de réactivation de l'hépatite B, ni de tuberculose chez nos patients après RITUXIMAB n'a été constaté.

Discussion:

Le RITUXIMAB est une option thérapeutique prometteuse, à la fois bien tolérée et efficace pour le traitement des formes sévères de pemphigus et réfractaire aux autres traitements.

Dans notre série, l'utilisation du RITUXIMAB a été bénéfique chez douze de nos patients (80 %) avec une prédominance des surinfections cutanées herpétiques dans 66,66 % des cas, ceci peut être expliqué par la déplétion lymphocytaire maximale au cours des premiers 15 jours du traitement par RITUXIMAB. Ceci, justifieraient la mise d'un traitement anti-herpétique préventif chez notre population.

Un traitement préventif de l'hépatite B par inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse en cas d'antécédents d'infection hépatique B pendant 1 an est recommandé pour éviter la réactivation virale.

Conclusion

Nous rapportons l'efficacité significative et la bonne tolérance de RITUXIMAB dans le traitement du pemphigus sévère dans notre expérience.

Nous soulignons la nécessité d'établir des recommandations adaptées à notre contexte marocain en optimisant un nombre de sessions thérapeutiques réduit.

Un traitement anti-herpétique préventif est recommandé dans notre population vue la fréquence des infections herpétiques et antivirales préventif pour éviter la réactivation hépatite.

REFERENCE

- [1]. AHANKARE, PREETI; WANKHEDKAR, DIVYESH; PATANKAR, SANGEETA; SRIDHARAN, GOKUL. Pemphigus Vulgaris: Case Report and Review of Literature. Journal of Clinical & Diagnostic Research. May2019, Vol. 13 Issue 5, p4–6. 3p.
- [2]. Incidence and Mortality of Pemphigus in France Journal of Investigative Dermatology (2018) doi:10.1016/j.jid.2018.07.042.
- [3]. Ibrahim Halil Yavuz, Goknur Ozaydin Yavuz, Irfan Bayram and Serap Gunes Bilgili. Pemphigus in the eastern region of Turkey. Postepy Dermatol Alergol. 2019 Aug; 36(4): 455–460.
- [4]. Kridin K, Zelber-Sagi S, Khamaisi M, Cohen AD, Bergman R. Remarkable differences in the epidemiology of pemphigus among two ethnic populations in the same geographic region. J. Am. Acad. Dermatol. 2016.
- [5]. Aboobaker J, Morar N, Ramdial PK, Hammond MG. Pemphigus in South Africa. Int J Dermatol. 2001;40:115–9.
- [6]. Zaraa I, Kerkeni N, Ishak F, Zribi H, El Euch D, Mokni M, et al. Spectrum of autoimmune blistering dermatoses in Tunisia: an 11-year study and a review of the literature. Int J Dermatol. 2011;50:939–44.
- [7]. Pires CA, Viana VB, Araújo FC, Müller SF, Oliveira MS, Carneiro FR. Evaluation of cases of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus from a reference service in Pará state, Brazil. An Bras Dermatol. 2014;89:556–61.
- [8]. Benchikhi H, Ghafour S, Disky A, Bichra L, Nejjam F, et al (2008) Pemphigus: analysis of 262 cases. Int J Dermatol 47: 973–975.
- [9]. Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. Acta Derm Venereol.

1982;62:491-6.

- [10]. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;38:382- 7.
- [11]. Tallab T, Joharji H, Bahamdan K, Karkashan E, Mourad M, Ibrahim K. The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia. *Int J Dermatol.* 2001;40:570-2.
- [12]. Mahé A. Pemphigus in Mali: a study of 30 cases. *Br J Dermatol.* 1996;134:114-9.
- [13]. Overview, epidemiology, mortality, and comorbidities Khalaf Kridin. *Immunologic Research.* <https://doi.org/10.1007/s12026-018-8986-7>
- [14]. Stanley J. Pemphigus. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al., editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* New York, McGraw-Hill; 2008. p. 459-68.
- [15]. Mimouni D, Bar H, Gdalevich M, Katzenelson V, David M. Pemphigus, analysis of 155 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:947-52.
- [16]. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Nouria R, Jomaa B, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol.* 1995 [cited 2016 Feb 17];104:302-5.
- [17]. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR, Lombardi C, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). I. Clinical features and immunopathology. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:657-69.

- [18]. Abreau-Velez AM, Hashimoto T, Bollag WB, Arroyave ST, Abreau-Velez CE, Londoio ML, et al. A unique form of endemic pemphigus in northern Colombia. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49: 599-608.
- [19]. Jablonska S, Chorzelski TP, Beutner EH, Chorzelska J. Herpetiform pemphigus, a variable pattern of pemphigus. *Int J Dermatol*. 1975;14:353-9.
- [20]. Micali G, Musumeci ML, Nasca MR. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol*. 1998;37:197-200.
- [21]. Tajima M, Mitsunashi Y, Irisawa R, Amagai M, Hashimoto T, Tsuboi R. IgA pemphigus reacting exclusively to desmoglein 3. *Eur. J. Dermatol*. [Internet]. [cited 2017 Nov 23];20:626-9.
- [22]. Zimmermann J, Bahmer F, Rose C, Zillikens D, E. Clinical and immunopathological spectrum of paraneoplastic pemphigus. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2010;8:598-605
- [23]. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol*. juin 1998;16(3):393- 7.
- [24]. F.Belarbi, N.Akhdari, S.Amal, O.Hocar. Profil épidémiologique des pemphigus au service de dermatologie du CHU Mohamed VI de Marrakech : à propos de 282 cas. Volume 144, Issue 12, Supplement., December 2017, Page S154.
- [25]. Lahlou F, Hali, S.Chiheb. Profil épidémio-clinique des pemphigus au service de dermatologie et vénérologie, Volume 145, Issue 4, Supplement. May 2018, Page A69.

- [26]. Belgnaoui F, Bella A, Senouci K et al. Le pemphigus : A propos de 184 cas colligés à Rabat au Maroc durant les 27 dernières années. *Les Nouvelles dermatologiques*. 2001; 20 (1): 249–52.
- [27]. Ghita Senhaji, Hanane Bay Bay, Ouiame El Jouari, Amina Lamouaffaq, Zakia Douhi, Sara Elloudi, Fatima Zahra Mernissi Epidemiology of Pemphigus in Fez, Morocco: A 10 year Prospective Across Study
- [28]. Pascal Joly, Carole Sin, Pemphigus: revue de la littérature. Clinique Dermatologique, Hopital Charles Nicolle, Université de Rouen, Rouen, France.
- [29]. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* 67(5), 869–877 (1991).
- [30]. Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N. Engl. J. Med.* 355(17), 1800–1810 (2006).
- [31]. Koch PJ, Walsh MJ, Schmelz M, Goldschmidt MD, Zimbelmann R, Franke WW. Identification of desmoglein, a constitutive desmosomal glycoprotein, as a member of the cadherin family of cell adhesion molecules. *Eur. J. Cell Biol.* 53(1), 1–12 (1990).
- [32]. Ahmed AR, Yunis EJ, Khatri K et al. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 87(19), 7658–7662 (1990).
- [33]. Miyagawa S, Higashimine I, Iida T, Yamashina Y, Fukumoto T, Shirai T. HLA-DRB1*04 and DRB1*14 alleles are associated with susceptibility to pemphigus among Japanese. *J. Invest. Dermatol.* 109(5), 615–618 (1997).

- [34].Pascal Joly, Carole Sin. Pemphigus: REVUE DE LA LITTERATURE : a review
Clinique Dermatologique, Hopital Charles Nicolle, Université de Rouen, Rouen,
France.
- [35].Akiko Tanikawa, M.D.Grading criteria for disease severity by pemphigus
disease area index. Department of Dermatology, Keio University School of
Medicine. Journal of Dermatology 2014; 41: 969-973.
- [36].Daniel BS, Hertl M, Werth VP, Eming R, Murrell DF. Severity score indexes for
blistering diseases. Clin Dermatol 2012; 30: 108-113.
- [37].Rosenbach M, Murrell DF, Bystryn JC et al. Reliability and convergent validity
of two outcome instruments for pemphigus. J Invest Dermatol 2009; 129:
2404-2410.
- [38].Joly P, Mouquet H, Roujeau J-C, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single
cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. N Engl J Med. 9 août
2007;357(6):545- 52.
- [39].Gregoriou S, Giatrakou S, Theodoropoulos K, Katoulis A, Loumou P, Toumbis-
Ioannou E, et al. Pilot study of 19 patients with severe pemphigus: prophylactic
treatment with rituximab does not appear to be beneficial. Dermatol Basel
Switz. 2014;228(2):158- 65.
- [40].Y. Sebane*, M. Arahmane, H. Kabes, Y. Abi Ayad, A. Serradj. Utilisation du
rituximab au cours du pemphigus : à propos d'une série hospitalière.
Dermatologie, établissement hospitalier universitaire d'Oran 1 Novembre
1954, Oran, Algérie. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2017.09.568>

- [41]. Colliou N, Picard D, Caillot F, Calbo S, Le Corre S, Lim A, et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med* 2013;5:17ra30.
- [42]. Bystryn JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet* 2005;336:61–73.
- [43]. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol* 2005;44:470–6.
- [44]. Daniel BS, Murrell DF. Management of pemphigus. *F1000Prime Rep* 2014;6:32.
- [45]. Meurer M. Immunosuppressive therapy for autoimmune bullous diseases. *Clin Dermatol* 2012;30:78–83.
- [46]. Ahmed AR. Drug therapy of pemphigus vulgaris. *G Ital Dermatol Venereol* 2007; 142:391–408.
- [47]. Martin LK, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murrell DF. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006263.
- [48]. Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell DF. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:903–8.
- [49]. Dörner T, Isenberg D, Jayne D, et al. Current status on B-cell depletion therapy in autoimmune diseases other than rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009;9:82–9.
- [50]. Guzman Moreno R. B-cell depletion in autoimmune diseases. *Advances in autoimmunity. Autoimmun Rev* 2009;8:585–90.

- [51].Joly P, Bernard P, Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société française de dermatologie. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge du pemphigus. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:252—8.
- [52].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.
- [53].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.
- [54].Ahmed AR, Nguyen T, Kaveri S, Spigelman ZS. First line treatment of pemphigus vulgaris with a novel protocol in patients with contraindications to systemic corticosteroids and immunosuppressive agents: Preliminary retrospective study with a seven year follow-up. *Int Immunopharmacol* 2016;34: 25—31.
- [55].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.

- [56]. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedveld FC, Betteridge N, Burmester GR, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143–50.
- [57]. Feldman RJ, Ahmed AR. Relevance of rituximab therapy in pemphigus vulgaris: analysis of current data and the immunologic basis for its observed responses. *Expert Rev Clin Immunol* 2011;7:529–41.
- [58]. Stamatis Gregoriou Ourania efthymiou Christina Stefanaki Dimitris Rigopoulos. Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions. 2nd Department of Dermatology and venereology, University of Athens Medical School, Attikon Hospital, Athens, Greece. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2015;8 521–5.
- [59]. Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:785–8.
- [60]. Gregoriou S, Koutsoukou XA, Panayotides I, et al. Pemphigus vulgaris of the epiglottis successfully treated with rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 [Epub ahead of print].
- [61]. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, Rose, et al. Rituximab for treatment– refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2010;65:552–8.
- [62]. Kanwar AJ, Tsuruta D, Vinay K, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in Indian pemphigus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:e17–23.

- [63]. Heelan K, Al-Mohammed F, Smith MJ, et al. Durable remission of pemphigus with a fixed-dose rituximab protocol. *JAMA Dermatol* 2014;150:703-8.
- [64]. Lunardon L, Tsai KJ, Probert KJ, Fett N, Stanley JR, Werth VP, et al. Adjuvant rituximab therapy of pemphigus: a single-center experience with 31 patients. *Arch Dermatol.* sept 2012;148(9):1031- 6.
- [65]. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 26 oct 2006;355(17):1772- 9.
- [66]. Craythorne EE, Mufti G, DuVivier AW. Rituximab used as a first-line single agent in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* nov 2011;65(5):1064- 5.
- [67]. Ahmed AR, Shetty S. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmun. Rev.* 14(4), 323-331 (2015).
- [68]. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:683-691.
- [69]. Wang H-H, Liu C-W, Li Y-C, Huang Y-C. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol.* nov 2015;95(8):928- 32.
- [70]. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Zillikens D. Current therapy of the pemphigus group. *Clin Dermatol* 2012;30:84-94.
- [71]. Yeh SW, Sami N, Ahmed RA. Treatment of pemphigus vulgaris: current and emerging options. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6:327-42.

-
- [72]. H.P.Tony, G. Burmester, H. Schulze-Koops, M. Grunke, J. Henes, I. Kotter, J. Haas, L. Unger, S. Lovric, M. Haubitz, R. Fischer-Betz, G. Chehab, A. Rubbert-Roth, C. Specker, J. Weinerth, J. Holle, U. Muller-Ladner, R. Konig, C. Fiehn, P. Burgwinkel, K. Budde, H. Sorensen, M. Meurer, M. Aringer, B. Kieseier, C. Erfurt-Berge, M. Sticherling, R. Veelken, U. Ziemann, F. Strutz, P. von Wussow, F.M. Meier, N. Hunzelmann, E. Schmidt, R. Bergner, A. Schwarting, R. Eming, M. Hertl, R. Stadler, M. Schwarz-Eywill, S. Wassenberg, M. Fleck, C. Metzler, U. Zettl, J. Westphal, S. Heitmann, A.L. Herzog, H. Wiendl, W. Jakob, E. Schmidt, K. Freivogel, T. Dorner, Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID), *Arthritis Res. Ther.* 13 (3) (2011) R75.
- [73]. E. Schmidt, K. Hennig, C. Mengede, D. Zillikens, A. Kromminga, Immunogenicity of rituximab in patients with severe pemphigus, *Clin. Immunol.* 132 (3) (2009) 334-341.
- [74]. Ingen-Housz-Oro S, H   S, Grootenboer-Mignot S, André C. Auto-anticorps des dermatoses bulleuses auto-immunes (pem-phigus, pemphigoïde bulleuse) : ce que le dermatologue doit savoir. *Ann Dermatol Venereol* 2013;140:563  70.
- [75]. C.Garcia, B.Guillot, O.Derreure. Corrélation taux AC anti desmogléine 1 et 3 et évolutivité clinique dans le pemphigus :   tude de 14 cas. 10.1016/J.annder 2011.10.030.
- [76]. Wormser D, Chen DM, Brunetta PG et al. Cumulative oral corticosteroid use increases risk of glucocorticoid-related adverse events in patients with newly diagnosed pemphigus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 77(2), 379-381 (2017).
-

-
- [77]. Leshem YA, Hodak E, David M, Anhalt GJ, Mimouni D. Successful treatment of pemphigus with biweekly 1–g infusions of rituximab: A retrospective study of 47 patients. *J Am Acad Dermatol*. mars 2013;68(3):404- 11
- [78]. Currimbhoy S, Zhu V, Dominguez AR, Pandya AG. Rituximab in the treatment of 38 patients with Pemphigus with long–term follow–up. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. juin 2016;30(6):1050- 2.
- [79]. Kim TH, Choi Y, Lee SE, Lim JM, Kim S–C. Adjuvant rituximab treatment for pemphigus: A retrospective study of 45 patients at a single center with long–term follow up. *J Dermatol*. 10 févr 2017
- [80]. Reguiat Z, Tabary T, Maizières M, Bernard P. Rituximab treatment of severe pemphigus: longterm results including immunologic follow–up. *J Am Acad Dermatol*. oct 2012;67(4):623- 9.
- [81]. Sanz I. Indications of rituximab in autoimmune diseases. *Drug Discov. Today Ther. Strateg*. 6(1), 13–19 (2009).
- [82]. Al–Tawfiq JA, Banda RW, Daabil RA, Dawamneh MF. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in a patient with lymphoma treated with rituximab: A case report and literature review. *J Infect Public Health*. oct 2015;8(5):493- 7.
- [83]. Dizdar O, Tapan U, Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, Barista I. Liver dysfunction after chemotherapy in lymphoma patients infected with hepatitis C. *Eur J Haematol*. mai 2008;80(5):381- 5.
- [84]. Lin K–M, Lin J–C, Tseng W–Y, Cheng T–T. Rituximab–induced hepatitis C virus reactivation in rheumatoid arthritis. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. févr 2013;46(1):65- 7.
-

-
- [85]. M. Polansky, N. Patel, R. Feldman, Complete remission after rituximab therapy in an HIV-positive patient with pemphigus vulgaris, *Br. J. Dermatol.* 173 (6) (2015) 1557–1559.
- [86]. Vivien Hebert & Pascal Joly. Rituximab in pemphigus. Department of Dermatology, Rouen University Hospital, & INSERM U 1234, Centre de reference des maladies bulleuses autoimmunes, Normandie University, Rouen, France. 10.2217/imt-2017-0104 C 2017FutureMedicineLtd
- [87]. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris – incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 337, a180 (2008).
- [88]. Almugairen N, Hospital V, Bedane C et al. Assessment of the rate of long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium- and high-dose corticosteroids. *J. Am. Acad. Dermatol.* 69(4), 583–588 (2013).
- [89]. Balighi K, Kamran B, Daneshpazhooh M, Maryam D, Khezri S, Somayeh K, et al. Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase II clinical trial. *Int J Dermatol.* juill 2013;52(7):862- 7.
- [90]. L.N. Albers, Y. Liu, N. Bo, R.A. Swerlick, R.J. Feldman, Developing biomarkers for predicting clinical relapse in pemphigus patients treated with rituximab, *J. Am. Acad. Dermatol.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.07.012>.
- [91]. C. Mignard, V. Hébert¹, M. Maho-Vaillant, S. Calbo, J. Bénichou, P. Joly. Facteurs de risque de rechute précoce chez les patients atteints de pemphigus traités par rituximab en première ligne Dermatologie, CHU et Inserm 1234 2 CHU, Rouen, France. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.09.011>
-

-
- [92]. M. Hertl, H. Jedlickova, S. Karpati, B. Marinovic, S. Uzun, S. Yayli, D. Mimouni, L. Borradori, C. Feliciani, D. Ioannides, P. Joly, C. Kowalewski, G. Zambruno, D. Zillikens, M.F. Jonkman. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology. JEADV 2014. DOI: 10.1111/jdv.12772.
- [93]. Solal-C´eligny P. Safety of rituximab maintenance therapy in follicular lymphomas. Leuk. Res. 30(Suppl. 1), S16–S21 (2006).
- [94]. Jelti L, et al. Actualisation des recommandations fran ,caises de traitement du pemphigus. Ann Dermatol Venereol (2019), <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.01.018>.
- [95]. Zakka LR, Shetty SS, Ahmed AR. Rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris. Dermatol Ther (Heidelb). 2012;2:17.
- [96]. Cornec D, Avouac J, Youinou P, Saraux A. Critical analysis of rituximab–induced serological changes in connective tissue diseases. Autoimmun Rev 2009;8:515–9.
- [97]. Shetty S, Ahmed AR. Preliminary analysis of mortality associated with rituximab use in autoimmune diseases. Autoimmunity 2013;46:487–96.
- [98]. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological therapies: current concepts, management strategies, and future directions. Gastroenterology. 2017;152(6):1297–1309.
- [99]. Tsutsumi Y, Yamamoto Y, Ito S, et al. Hepatitis B virus reactivation with a rituximab–containing regimen. World J Hepatol. 2015;7(21):2344–2351.
-

- [100]. Kusumoto S, Arcaini L, Hong X, et al. Risk of HBV reactivation in patients with B-cell lymphomas receiving obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy. *Blood*. 2019;133(2): 137–146.

Annexes :

Fiche d'exploitation :

ROYAUME DU MAROC
MINISTERE DE LA SANTE
CHU HASSAN II – FES



المملكة المغربية
وزارة الصحة
المركز الاستشفائي الحسن الثاني

SERVICE DE DERMATOLOGIE

PEMPHIGUS ET RITUXIMAB au CHU de Fès

FICHE D'EXPLOITATION N° :

N° D'ENTREE : N° D'ORDRE : ANNEE :

DATE DE DEBUT DE MABTHERA :

N°TEL : N°PHOTO :

ADRESSE PAR :

NOM :

PRENOM :

AGE :

SEXE : •F •M

PROFESSION :

ORIGINE : LIEU DE RESIDENCE : •RURAL •URBAIN

NIVEAU SOCIOECONOMIQUE : •BAS •MOYEN •ELEVÉ

COUVERTURE SOCIALE : •RAMED •CNOPS •CNSS •AUCUNE

EFFICACITE ET TOLERANCE DU RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DU PEMPHIGUS

ETUDE PILOTE DE 3 ANS

ATCD :

Médicaux :

☐ Tuberculose ☐ IST ☐ Diabète ☐ HTA
☐ Néphropathie ☐ hépatopathie ☐ cardiopathie
☐ Dysthyroïdie ☐ maladie auto-immune ☐ Atopie
☐ Ostéo-articulaire ☐ Autre

Chirurgicaux : OUI . NON.

Toxiques :

☐ Tabagisme ☐ alcool

☐ Médicaments: ☐ antihypertenseur ☐ diurétiques

☐ anti- inflammatoire ☐ neuroleptique

Familiaux : OUI • NON •

CLINIQUE :

SIGNE GENERAUX : Fièvre ▪ Sepsis ▪

PHOTOTYPE : ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

DATE DE DEBUT DE LA MALADIE :

FACTEURS DECLENCHANTS :

☐ Stress psychique chronique ☐ Choc émotionnel ☐ Traumatisme physique

☐ Infection ☐ Autres

SIGNES FONCTIONNELS : PRURIT OUI ▪ NON▪

LESIONS ELEMENTAIRES:

☐ Vésicules ☐ Bulles ☐ Érosions

☐ Erythème ☐ Lésions urticariennes ☐ Lésions eczématiformes

☐ Pustule ☐ Végétation ☐ Décollement

EFFICACITE ET TOLERANCE DU RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DU PEMPHIGUS

ETUDE PILOTE DE 3 ANS

épidermique

☐ Papule

☐ Erythrodermie suintante

SIGNE DE NICOLSKY: OUI • NON•

ATTEINTE CUTANEE : OUI • NON•

☐ Visage

☐ Tronc

☐ MS

☐ MI

☐ Grand pli

ATTEINTE MUQUEUSE : OUI • NON•

☐ Buccale

☐ Génital

☐ Anale

☐ Conjonctivale

ATTEINTE PHANERIENNE :

Atteinte unguéale: OUI • NON•

Atteinte du cuir chevelu : OUI • NON•

SURFACE ATTEINTE...

SEVERITE: LEGERE • MODEREE • SEVERE •

EXAMEN DES AIRES GANGLIONNAIRES : libres OUI • NON•.....

HISTOLOGIE :

Clivage intra épidermique OUI • NON•

Clivage sous corné OUI • NON•

Clivage supra basal OUI • NON•

Acantholyse OUI • NON•

Acanthose OUI • NON•

Papillomatose OUI • NON•

Infiltrat inflammatoire éosinophile OUI • NON•

Autres :

CYTODIAGNOSTIC DE TZANK :

Cellules ballonnantes	OUI ▪	NON▪
Cellules acantholitiques	OUI ▪	NON▪

IFD :

Dépôts en mailles de filet	OUI ▪	NON▪
Dépôts granuleux	OUI ▪	NON▪
Dépôts d'IGA	OUI ▪	NON▪

DIAGNOSTIC RETENU :

Pemphigus superficiel : Pemphigus séborrhéique▪	Pemphigus foliacé▪
---	--------------------

Pemphigus profond : Pemphigus vulgaire ▪	Pemphigus végétant▪
--	---------------------

IFI : AC anti substance intercellulaire

NON▪	OUI▪ taux :
------	-------------------

EXAMEN BIOLOGIQUE :

Bilan inflammatoire :

☐ VS	☐ CRP	☐ Bilan infectieux
☐ NFS	☐ Sérologies	☐ Examen bactériologiques
cutanée	☐ ECBU	☐ Ionogramme sanguin
☐ FR	☐ Bilan hépatique	☐ Bilan lipidique
☐ Bilan immunologique	☐ Autres :	

EFFICACITE ET TOLERANCE DU RITUXIMAB DANS LE TRAITEMENT DU PEMPHIGUS

ETUDE PILOTE DE 3 ANS

Bilan radiologique :

Radio du thorax : normal OUI • NON •

HOSPITALISATION :

Délai entre hospitalisation et signes cliniques :

Indication de l'hospitalisation :

NOMBRE	1 ^{ère}	2 ^{ème}	3 ^{ème}	4 ^{ème}	5 ^{ème}	6 ^{ème}	7 ^{ème}	8 ^{ème}
DUREE (jours)								

TRAITEMENT :

PROTOCOLE : RITUXIMAB : 375mg/m²/sem.

INDICATION DE TTT PAR RITUXIMAB :

☐ 1^{ère} intention ☐ Corticorésistance

☐ Corticodépendance ☐ Rechute

TRAITEMENT D'ATTAQUE : 375mg/m²/sem.

TRAITEMENT CONCOMITANT :

TRAITEMENT ADJUVANT:

TRAITEMENT LOCAL.....

TRAITEMENT D'ENTRETIEN :

TRAITEMENT DÉJÀ PRIS :

AUTRES.....

INTERVALLE DE CONTRÔLE DE L'ACTIVITE DE LA MALADIE :

DUREE DE TRAITEMENT APRES RTIUXIMAB:

PROTOCOLE DE DEGRESSION DE CO :

EVOLUTION :

	REMISSION COMPLETE	REMISSION PARTIELLE	RECHUTE	ECHEC	DECES
DUREE					
CAUSE					

IFI DE CONTRÔLE : ☐NON ☐OUI : Taux.....

COMPLICATIONS :

☐Surinfection herpétique ☐Déshydratation

☐Autres :

EFFETS SECONDAIRES DE LA CORTICOTHERAPIE :

CUTANES :

☐INFECTIEUSES : ☐Mycosique ☐ Bactérienne

☐ Virale ☐ Parasitaire

☐ATROPHIE CUTANEE ☐TELANGIECTASIES ☐VERGETURES

☐ECCHYMOSES ☐R. CICATRISATION ☐HYPERTRICHOSE

☐D.ROSACEIFORMES ☐ ACNEE ☐ AUTRES :

SYSTEMIQUES :

- ☐ Métaboliques : ☐ Prise de poids ☐ Diabète cortisonique
☐ Aspect cushunoïde
☐ Tissulaires : ☐ HTA ☐ Rénale ☐ Psychiatrique
☐ Oculaire ☐ Ostéoporose ☐ Ulcère

•CORTICORESISTANCE

•CORTICODEPENDANCE

•AUTRES :

EFFETS SECONDAIRES DU RITUXIMAB :

IMMEDIATS :

- ☐ Réaction anaphylactique ☐ Hypotension ☐ Fièvre
☐ Frissons ☐ Céphalées ☐ Asthénie
☐ Nausées ☐ Prurit ☐ Eruption cutanée

RETARDE :

Infection : ☐ NON ☐ OUI : type.....