

Libellé de la saisine : « Mabthera 500mg (rituximab) par voie injectable dans le traitement du pemphigus cicatriciel. »

Spécialité actuellement commercialisée en France :
MABTHERA (Laboratoires Roche)

Avis sollicité par le ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative le 11 juin 2009

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

- Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire
 Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire

CRITERES DE PRISE EN CHARGE SELON L'ARTICLE L162-17-2-1

- Maladie rare ou ALD
 Indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation
 Absence d'alternative appropriée et remboursable

mais le rituximab est, dans l'indication, un produit dont l'administration doit être réalisée en milieu hospitalier (avis d'experts) et est couvert par un protocole thérapeutique temporaire (2007). On ne recommande donc pas son usage en dehors des établissements hospitaliers.

AVIS DE L'AFSSAPS (en annexe)

- Avis en date du 31 août 2009

CONDITIONS DE L'AVIS

Maladie rare concernée :

Pemphigus.

Remarque : la saisine du 11 juin 2009 sollicite un avis de la HAS sur l'utilisation de Mabthera dans le « pemphigus cicatriciel » or ce terme ne correspond à aucune pathologie répertoriée. Par conséquent, dans cet avis, la HAS s'est prononcée sur l'utilisation de Mabthera dans le pemphigus.

Le pemphigus désigne un groupe de maladies cutanéomuqueuses bulleuses auto-immunes caractérisées par la formation de bulles et de vésicules dans les épithéliums de la peau et des muqueuses. On distingue différents types de pemphigus : le pemphigus profond (vulgaire), le pemphigus superficiel et le pemphigus paranéoplasique.

Ces 3 types de pemphigus sont concernés par cet avis.

Indication

Traitement du pemphigus en seconde intention chez les patients ayant un pemphigus cortico-résistant, cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou en cas de contre-indication aux corticoïdes.

Posologie et Modalités d'utilisation

Pour le rituximab, en l'absence d'étude de recherche de dose et en fonction des données publiées, il est recommandé de se référer aux posologies de l'AMM, soit 375 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion IV une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives.

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie, aux spécialistes en rhumatologie ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

La première administration doit être effectuée en milieu hospitalier.

Précautions d'emploi / Effets indésirables

- Réactions liées à la perfusion :

L'administration de rituximab est associée à des réactions liées à la perfusion, probablement imputables au relargage de cytokines et/ou d'autres médiateurs chimiques. La prémédication par glucocorticoïdes I.V. permet de réduire significativement la fréquence et la sévérité de ces événements.

La plupart des réactions rapportées sont d'intensité légère à modérée. La proportion de patients affectés diminue avec le nombre de perfusions. Les réactions décrites sont habituellement réversibles après la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion du rituximab et l'administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou d'une injection I.V. de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire. Dans la plupart des cas, la perfusion peut reprendre à une vitesse deux fois moindre après disparition complète des symptômes.

L'administration de rituximab peut provoquer des réactions anaphylactiques ou d'autres réactions d'hypersensibilité. Les médicaments nécessaires au traitement de telles réactions, adrénaline, antihistaminiques et glucocorticoïdes, doivent être disponibles pour usage immédiat dans l'éventualité d'une réaction allergique pendant la perfusion de rituximab.

Chez des patients traités par rituximab, certaines pathologies cardiaques ischémiques pré-existantes comme l'angor deviennent symptomatiques. Par conséquent, en cas d'antécédents cardiaques connus, il convient de prendre en considération avant tout traitement le risque de complications cardiovasculaires et d'assurer une surveillance étroite pendant l'administration. L'éventualité d'une hypotension pendant la perfusion de rituximab doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

- Infections :

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de rituximab, commercialisé depuis 1997, a été modifié en 2006 pour y inclure des données post-AMM sur des cas d'infections virales graves, dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) chez des patients atteints de lymphome. De très rares cas de LEMP (<1/10000) ont été rapportés chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien. La majorité de ces cas sont survenus chez des patients qui étaient également traités par d'autres médicaments connus pour affecter le système immunitaire. Deux cas de LEMP mortelle ont été observés chez des patientes traitées dans le cadre d'un lupus. Un cas de LEMP a également été observé chez un patient atteint de vascularite traité par rituximab.

Dans ces trois cas, les patients avaient été traités de longue date par de nombreuses séquences d'immunodépresseurs. Le diagnostic de LEMP a été posé dans les douze mois suivant le traitement de rituximab. Une relation de causalité entre le rituximab et la LEMP n'a pu être établie mais le risque de développer une LEMP chez les patients traités par rituximab ne peut être exclu. Le rituximab ne doit pas être administré en cas d'infection sévère et/ou évolutive (par exemple tuberculose, sepsis ou infections opportunistes) ou d'immunodépression sévère. De même, la prudence s'impose en cas d'utilisation du rituximab chez les patients ayant un antécédent d'infection chronique ou récidivante ou une pathologie sous-jacente prédisposant aux infections graves.

Les patients qui sont traités ou ont été traités dans le passé avec du rituximab et remarquent un changement important dans leur vision, leur équilibre ou la coordination de leurs mouvements, ou connaissent une certaine confusion, doivent appeler immédiatement leur médecin. L'apparition de signes d'infection après un traitement par rituximab nécessite une prise en charge immédiate. Avant d'être traités de nouveau par rituximab, les patients doivent être examinés afin de rechercher un éventuel risque d'infection. Chez tout patient traité pour un lupus ou une vascularite, l'apparition de symptômes neurologiques doit notamment faire évoquer le diagnostic de LEMP et un examen par un neurologue comprenant une IRM cérébrale ainsi qu'une ponction lombaire doit alors être envisagé.

- Vaccination :

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'utilisation de vaccins chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B consécutive au traitement par rituximab. Il convient donc de vérifier le statut vaccinal et de suivre les recommandations nationales relatives au bilan de vaccinations chez l'adulte avant de traiter par rituximab. Toutes les vaccinations devront être terminées au moins quatre semaines avant la première administration de rituximab.

Les vaccins vivants sont déconseillés en cas de déplétion en lymphocytes B.

- Grossesse et allaitement :

Grossesse : Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du rituximab chez la femme enceinte. L'utilisation du rituximab ne devra être envisagée au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu paraît supérieur au risque potentiel.

En raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B, les femmes en âge de procréer devront utiliser des mesures contraceptives efficaces tout au long du traitement par rituximab et pendant au moins 12 mois après son arrêt.

Allaitement : Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. Cependant les IgG maternelles passent dans le lait, et le rituximab a été détecté dans le lait maternel chez le singe. En conséquence, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par rituximab et pendant 12 mois suivant son arrêt.

Nombre de patients concernés

En France, la prévalence du pemphigus est de 1 à 2 cas par million soit une population cible comprise entre 64 et 128 patients.

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Oui

Non

Commentaires :

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Oui

Non

Si oui, préciser les modalités :

ARGUMENTAIRE

1. Maladie rare concernée^{1,2}

Le pemphigus désigne un groupe de maladies cutanéomuqueuses bulleuses auto-immunes caractérisées par la formation de bulles et de vésicules dans les épithéliums de la peau et des muqueuses. Il en existe trois types :

- le pemphigus profond (ou pemphigus vulgaire), le plus fréquent (75% des formes), avec une atteinte muqueuse ou cutanéomuqueuse débutant par l'apparition de bulles sur les muqueuses et tout particulièrement celles de la bouche ;
- le pemphigus superficiel (regroupant les variants séborrhéiques, érythémateux, foliacés et herpétiformes) est de présentation clinique trompeuse. Il n'y a pas de lésions muqueuses et les lésions cutanées sont des croûtes superficielles, voire des plaques érythémato-squameuses ;
- le pemphigus paranéoplasique est exceptionnel, il est cliniquement atypique avec des lésions diffuses graves et des lésions cutanées trompeuses : éruption lichénoïde, lésions évoquant un érythème polymorphe.

Les auto-anticorps sont dirigés contre des constituants du desmosome et sont responsables de l'acantholyse et du clivage intra-épidermique. L'activité de la maladie est corrélée au titre des anticorps circulants. L'âge moyen de début de la maladie est de 50-60 ans, même si des formes infantiles ont été décrites.

2. Stratégie thérapeutique³

Le traitement habituel des pemphigus comporte :

- l'ouverture des bulles
- les bains à base d'antiseptiques
- les corticoïdes locaux
- les corticoïdes par voie générale pendant une période pouvant aller de 6 mois à 1 an
- les immunosuppresseurs (tels que cyclosporine, azathioprine, cyclophosphamide, méthotrexate) en traitement additionnel en cas de résistance ou d'intolérance aux corticoïdes
- la plasmaphérese, pratiquée par certains médecins.

La stratégie du traitement sera adaptée en fonction de la sévérité de la maladie. Dans les formes sévères, il comporte généralement un traitement d'attaque avec des fortes doses de corticoïdes. Après rémission, les doses sont diminuées progressivement sur plusieurs mois voire plusieurs années.

La corticothérapie générale n'a jamais fait l'objet d'un essai contrôlé mais en comparaison avec l'évolution presque toujours fatale avant l'utilisation des corticoïdes, la réduction spectaculaire de la mortalité fait considérer la corticothérapie générale comme le traitement de référence.

Cependant, la mortalité reste non négligeable (environ 5% des cas dans les premières années d'évolution), principalement en raison des infections systémiques.

L'indication des immunosuppresseurs dans le traitement du pemphigus n'est pas validée par leur AMM.

Les immunoglobulines humaines en IV (IgIV) sont également utilisées dans le traitement du pemphigus bien que cette indication ne soit pas validée par l'AMM des spécialités d'IgIV. Une analyse des données disponibles jusqu'en 2006, reposant sur des études non comparatives ayant porté sur de très petits effectifs ou des cas cliniques, a conduit l'Afssaps à accorder en 2007 un

¹ ORPHANET : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=704.0

² Dermatoses bulleuses auto-immunes – item 116. Annales de dermatologie et de vénérologie (2008) 135S, F95-F102

³ Thérapeutique dermatologique (2001) :

http://www.therapeutique-dermatologique.org/article_main.php?article_id=261

protocole thérapeutique temporaire (PTT) pour leur usage en 3^{ème} intention après un traitement bien conduit par corticoïdes et des immunosuppresseurs, en première intention, et par rituximab, en seconde intention.

3. Place du rituximab dans la stratégie thérapeutique

L'Afssaps a accordé en 2007 un protocole thérapeutique temporaire (PTT) concernant l'usage du rituximab pour le traitement du pemphigus. Les données alors disponibles ont permis d'en recommander l'usage en seconde intention chez les patients ayant un pemphigus cortico-résistant, cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou en cas de contre-indication aux corticoïdes (voir en annexes). Ce protocole temporaire de traitement a été élaboré pour une durée limitée à 4 ans.

Des données complémentaires ont été recherchées dans la littérature.

Un grand nombre de cas cliniques^{5 à 17} (n = 41) a été publié dans la littérature ainsi que 1 étude rétrospective⁴ (5 patients) et quatre études^{20 à 23} prospectives non comparatives (5, 7 patients et deux études de 11 patients).

La majorité des cas a concerné des patients adultes atteints de pemphigus vulgaire ou foliacé. Un cas a concerné un enfant de 21 mois ayant un pemphigus foliacé érythémateux et 2 cas des adolescents de 16 ans ayant un pemphigus vulgaire.

Pour tous ces patients, la maladie était résistante aux corticoïdes oraux et aux immunosuppresseurs (tels que azathioprine, mycophénolate mofétil, ciclosporine) voire aux IgIV et à la plasmaphérese. Pour certains, ils étaient devenus intolérants aux corticoïdes oraux ou aux immunosuppresseurs.

Le schéma posologique le plus fréquemment utilisé était de 375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines en un ou 2 cycles à plusieurs mois d'intervalle.

L'amélioration des symptômes a été obtenue dans les premières semaines après la première administration de rituximab ou après plusieurs mois suivant le traitement. Cette amélioration a été suivie d'une rémission complète qui s'est maintenue pendant plusieurs mois (périodes de suivi allant jusqu'à 17 mois). Dans quelques cas, une rechute est survenue rapidement mais un 2^{ème} traitement a permis d'obtenir une rémission complète à plus long terme. Ces rémissions se sont accompagnées d'une diminution voire de l'arrêt du traitement corticoïde.

Un cas de pemphigus paranéoplasique en échec au rituximab a été rapporté, cependant, les auteurs notent que l'ensemble des cas publiés a montré un nombre égal d'échec ou de succès au traitement par rituximab dans cette forme rare de pemphigus.

Deux cas de pemphigus vulgaire et un cas de pemphigus foliacé résistants au rituximab ont également été rapportés. Dans l'étude de Schmidt (2008)⁵, les anticorps anti-rituximab ont été recherchés. Dans les deux cas en échec issus de cette étude (un pemphigus vulgaire et un pemphigus foliacé) une élévation des concentrations en anticorps anti-rituximab a été mise en évidence.

En 2009, Leuci⁶ a publié une revue de la littérature des cas (entre novembre 2002 et avril 2009) et séries de cas de plus de 5 patients (entre octobre 2006 et avril 2009) publiés de pemphigus traités par rituximab. Sur les 88 patients traités par rituximab selon le schéma de 1 injection par semaine pendant 4 semaines, 80,7% ont eu une réponse complète, 11,8% une réponse partielle, 5,7% n'ont répondu au traitement et 2,3% sont décédés. Une rechute a été observée chez 17% des patients et 20,4% ont pu arrêter les autres traitements après l'arrêt du rituximab. Les autres patients ont poursuivi les traitements concomitants à des posologies moindres. Chez 11 patients ayant reçu un protocole combinant 10 administrations de rituximab associé à des Ig IV (2 g/kg) pendant une période de 6 mois, une réponse complète a été obtenue. Deux de ces patients ont

⁴ Pfitze M. Clinical and immunological follow-up of pemphigus patients on adjuvant treatment with immunoadsorption or rituximab. *Dermatology* 2009; 218 (3): 237-245.

⁵ Schmidt E et al Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol* 2007; 156 (2): 352-356.

⁶ Leuci S et al. Response in patients with pemphigus vulgaris to rituximab therapy. Basis of the biology of B cells. *G Ital Dermatol Venerol* 2009;144:379-409

rechuté et répondu à un nouveau traitement par rituximab et Ig IV. Après un suivi de 32 mois, les 11 patients étaient encore en rémission.

Dans l'ensemble, ces données confirment l'efficacité du rituximab en seconde intention chez les patients ayant un pemphigus cortico-résistant, cortico-dépendant ou résistant aux immunosuppresseurs ou en cas de contre-indication aux corticoïdes.

Ces nouvelles données n'apportent pas de modification aux conclusions du PTT sur l'utilisation du rituximab dans le traitement du pemphigus.

ANNEXE : Etudes complémentaires au PTT

Auteur	Type d'étude	Posologie du rituximab	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Antonucci (2007) ⁷	Cas cliniques N = 5 Patients avec pemphigus vulgaire résistant aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.	375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	11-13 mois après traitement 1 patient avec 2 cycles de traitement	Disparition des lésions.	Amélioration clinique entre 2 et 8 semaines après la fin du traitement suivie d'une rémission complète chez tous les patients jusqu'à la fin de la période de suivi sauf chez 1 patient ayant eu de nouvelles lésions après 12 mois. Ce patient a été à nouveau traité par rituximab et était toujours en rémission après 12 mois.
Connelly (2007) ⁸	Cas clinique N = 1 Enfant de 21 mois ayant un pemphigus foliacé érythémateux généralisé résistant aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.	375 mg/m ² /semaine pendant 12 semaines	12 semaines	Disparition des lésions.	Amélioration clinique après la 2 ^{ème} administration. Rémission complète après la 4 ^{ème} semaine de traitement et maintien de la rémission jusqu'à 12 semaines de traitement.
Barrera (2007) ⁹	Cas cliniques N = 2 Patients avec pemphigus vulgaire résistant aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.	2 cycles de 375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines à 2 mois d'intervalle	17 mois	Disparition des lésions.	Amélioration clinique après 2 cycles de traitement suivie d'une rémission complète maintenue après 17 mois de suivi.
Hoque (2007) ¹⁰	Cas clinique N = 1 Patient avec pemphigus paranéoplasique.	Traitement par rituximab, associé au cyclophosphamide, à la vincristine et la prednisolone Posologie non précisée.			Echec au traitement

⁷ Antonucci A et al. Treatment of refractory pemphigus vulgaris with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab): five cases. J Dermatolog Treat 2007; 18 (3): 178-183.

⁸ Connelly EA et al. Generalized erythrodermic pemphigus foliaceus in a child and its successful response to rituximab treatment. Pediatr Dermatol 2007; 24 (2): 172-176.

⁹ Barrera MV et al. Prolonged treatment with rituximab in patients with refractory pemphigus vulgaris. J Dermatolog Treat 2007; 18 (5): 312-314.

¹⁰ Hoque SR et al. Paraneoplastic pemphigus associated with CD20-positive follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab: a third case resistant to rituximab therapy. Clin Exp Dermatol 2007; 32 (2): 172-175.

Auteur	Type d'étude	Posologie du rituximab	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Borel (2007) ¹¹	Cas cliniques N = 2 Patients avec pemphigus vulgaire résistant aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs et aux IgIV pour un des 2 cas.	375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	8-15 mois	Disparition des lésions.	Amélioration clinique après 2 semaines de traitement suivie d'une rémission complète. Un patient a rechuté après 15 mois de suivi et a été retraité avec succès : résolution de 90% des lésions après 2 mois. Le 2ème patient était toujours en rémission après 8 mois de suivi.
Cianchini (2007) ¹²	Cas cliniques N = 12 Patients avec pemphigus vulgaire ou foliacé résistants aux traitements conventionnels ou devenus intolérants aux corticoïdes.	375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	6-18 mois	Disparition des lésions	Contrôle de la maladie 1 mois après la fin du traitement. Rémission complète chez 2 patients 1 mois après la fin du traitement et chez 4 patients 2 mois après la fin du traitement. Après 6 mois, rémission complète chez 9 patients. Rémission complète maintenue jusqu'à un an pour 4 patients. Un cas a nécessité un nouveau traitement.
Mamelak (2007) ¹³	Cas cliniques N = 2 Patients âgés de 16 ans avec pemphigus vulgaire résistant aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs et aux IgIV pour un des 2 cas.	375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	Cas 1 : 7 mois Cas 2 : 3 mois	Disparition des lésions	<u>Cas 1</u> : Pas d'amélioration immédiate, l'ajout de 6 cycles de plasmaphérese sur 2 semaines a permis une amélioration des symptômes. A 6 mois, rémission presque complète mais rechute à 7 mois nécessitant un nouveau traitement par rituximab. Rémission obtenue à la fin des 4 semaines de traitement. Permettant l'arrêt des corticoïdes mais maintien de l'azathioprine. <u>Cas 2</u> : Amélioration après 3 semaines de traitement sans obtenir de rémission complète. Ajout des IgIV. 6 mois d'hospitalisation.
Fernando (2008) ¹⁴	Cas clinique N = 1 Patient avec pemphigus foliacé résistant aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs et la plasmaphérese	2 cycles de 375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	9 mois	Disparition des lésions	Amélioration rapide suivie d'une rémission complète maintenue jusqu'à la fin des 9 mois de suivi.

¹¹ Borel C et al. Rituximab induced remission of pemphigus vulgaris: 2 cases. Rev Med Interne 2007; 28 (4): 266-268.

¹² Cianchini G. Treatment of severe pemphigus with rituximab: report of 12 cases and a review of the literature. Arch Dermatol 2007; 143 (8): 1033-1038.

¹³ Mamelak AJ et al. Rituximab therapy in severe juvenile pemphigus vulgaris. Cutis 2007; 80 (4): 335-340.

¹⁴ Fernando SL and O'Connor K. Treatment of severe pemphigus foliaceus with rituximab. MJA 2008; 189(5): 289.

Auteur	Type d'étude	Posologie du rituximab	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Marzano (2007) ¹⁵	Cas cliniques N = 6 Patients pemphigus vulgaire ou foliacé résistant aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.	375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines		Score de sévérité de la maladie coté de 0 (rémission) à 10 (poussée sévère) en fonction du nombre de régions du corps lésées, de la dose de prednisolone et de la nécessité d'ajouter un immunosuppresseur. Réponse complète : score de 0 pendant au moins 8 semaines après la fin du traitement.	5/6 patients ont eu une rémission complète dans des délais variables : 2 semaines après l'arrêt du traitement à 7 mois. 1 patient a rechuté après 10 mois. Un nouveau traitement par rituximab a permis d'obtenir la rémission complète. 1 patient a eu une réponse minimale (<50% de lésions guéries). Un nouveau traitement par rituximab a permis d'obtenir la rémission complète.
Diab (2008) ¹⁶	Cas clinique N = 1 Patiente avec pemphigus érythémateux résistant aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.	375 mg/m ² /semaine	4 mois	Disparition des lésions	Après 4 mois de traitement, disparition de la majorité des lésions.
Faurschou (2008) ¹⁷	Cas cliniques N = 2 Patients avec pemphigus vulgaire résistant aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs et aux IgIV	2 cycles de 375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines à 6 mois d'intervalle	12 mois	Disparition des lésions	Amélioration des symptômes entre 3-6 semaines après la première administration. La rémission complète a été obtenue après le 2 ^{ème} cycle à 6 mois d'intervalle. Maintien de la rémission pendant les 6 mois suivants.
Schmidt (2007) ¹⁸	Cas cliniques N = 4 Patients avec pemphigus vulgaire résistant à au moins un traitement immunosuppresseur.	375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines Excepté pour un patient âgé qui a reçu le traitement pendant 2 semaines puis à 8 et 10 mois après la première administration.	4 mois	Disparition des lésions.	Rémission complète chez 2 patients dans les 2 à 4 mois après la première administration. Rémission partielle (50 et 90%) pour les 2 autres patients.

¹⁵ Marzano AV et al. Treatment of refractory pemphigus with the anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Dermatology* 2007; 214 (4): 310-318.

¹⁶ Diab M et al. Treatment of refractory pemphigus erythematosus with rituximab. *Int J Dermatol* 2008; 47 (12): 1317-1318.

¹⁷ Faurschou A et al. Two courses of rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for recalcitrant pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 2008; 47 (3): 292-294

¹⁸ Schmidt E et al Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol* 2007; 156 (2): 352-356.

Auteur	Type d'étude	Posologie du rituximab	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Werger (2008) ¹⁹	Cas clinique N = 1 Patients avec pemphigus vulgaire ou résistant aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.	375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	3 ans	Disparition des lésions	Echec au traitement, pas d'amélioration clinique pendant toute la durée du suivi.
Serrao (2008) ²⁰	Cas clinique N = 1 Patiente avec pemphigus foliacé résistant aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs, aux IgIV et à la plasmaphérèse.	375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	11 mois	Disparition des lésions	Amélioration rapide des symptômes avec rémission presque complète. A 11 mois, quelques lésions résiduelles dans la région périoculaire.

¹⁹ Werger W and Abere E. Treatment failure with rituximab in a patient with pemphigus vulgaris. JEADV 2008; 22: 387-388

²⁰ Serrao VV et al. Successful treatment of recalcitrant pemphigus foliaceus with rituximab. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22 (6): 768-770.

Auteur	Type d'étude	Posologie du rituximab	Suivi	Critères d'évaluation	Résultats
Pfütze (2008)	Etude rétrospective N = 5 Patients avec pemphigus vulgaire résistant aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.	375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	12 mois	Autoimmune Bullous Skin Disorder intensity Score (ABSDI)	Lésions de la muqueuse orale : diminution du score ABSDI médian à 75% de la valeur initiale à 1 mois, 60% à 3 mois, 20% à 6 mois, 10% à 12 mois. 1 patient avait aussi des lésions de la peau : réduction de 50% à partir de 6 mois, rémission complète à 12 mois.
Goh (2007) ²¹	Etude prospective non comparative N = 5 Patients avec pemphigus vulgaire résistant aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs ou recevant plus de 10 mg/j de prednisolone ou intolérants aux corticoïdes.	375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	Evaluation 1 et 3 mois après l'arrêt du traitement Suivi à long terme : 13-18 mois	Score de sévérité de la maladie coté de 0 (rémission) à 10 (poussée sévère) en fonction du nombre de régions du corps lésées, de la dose de prednisolone et de la nécessité d'ajouter un immunosuppresseur.	3 patients ont eu une réponse complète entre 2 et 8 mois après le début de l'étude. La durée de la rémission a été de 13-18 mois. La maladie a progressé chez 2 patients.
Shimanovich (2008) ²²	Etude prospective non comparative N = 7 Patients avec pemphigus vulgaire (5) ou foliacé (2) résistant aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs. 1 patient était naïf de traitement.	375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	13-30 mois	Score des symptômes de 0 à 4	Après 4 semaines, rémission complète chez 4 patients et réponse partielle chez 3 patients. Rémission à long terme pour 3 patients et une réponse partielle. Les 3 patients qui ont rechuté se sont améliorés après un traitement par IgIV.
Eming (2008) ²³	Etude prospective non comparative N = 11 Patients avec pemphigus vulgaire résistant aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.	375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	12 mois	Autoimmune Bullous Skin Disorder intensity Score (ABSDI)	Réduction du score ABSDI pour les lésions cutanées et des muqueuses chez tous les patients. Trois patients ont rechuté entre 6 et 12 mois.
Schmidt (2009) ²⁴	Etude prospective non comparative N = 11 Patients avec pemphigus vulgaire ou foliacé résistant à au moins 1 traitement précédent.	375 mg/m ² /semaine pendant 4 semaines	15 mois	Recherche des autoanticorps anti-rituximab Score de symptômes de 0 à 4	Après 3 mois, rémission partielle (score de 1 à 3). Après 6 mois, amélioration des symptômes sauf chez 2 patients qui se sont aggravés. Après 15 mois, maintien des réponses, rémission complète chez 1 patient. Un des patients précédemment aggravés s'est amélioré

²¹ Goh MS. Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris: a prospective open-label pilot study in five patients. Br J Dermatol 2007; 156 (5): 990-996.

²² Shimanovitch I et al. Treatment of severe pemphigus with protein A immunoabsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. Br J Dermatol. 2008;158(2):382-388

²³ Eming R et al. Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. J Invest Dermatol 2008; 128 (12) 2850-2858.

²⁴ Schmidt E et al. Immunogenicity of rituximab in patients with severe pemphigus. Clinical Immunology 2009; 132: 334-341.

					(score de 4 à 3) après un traitement par plasmaphérèse. Les 2 patients aggravés avaient développé des anticorps anti-rituximab.
Leuci (2009)	Revue de la littérature des cas et séries de cas publiés N = 88 Patients avec pemphigus vulgaire résistant à au moins 1 traitement précédent.				