

REVUES GÉNÉRALES

Maladie bulleuse

Quand prescrire du rituximab devant un pemphigus ?

RÉSUMÉ : Le pemphigus est une maladie bulleuse auto-immune cutanéomuqueuse, affectant les sujets jeunes sans prédominance de sexe. Il se caractérise par la production d'auto-anticorps pathogènes dirigés contre les desmogléines 1 et 3.

Sur le plan clinique, il se définit par la survenue de bulles flasques en peau saine et d'érosions cutanéomuqueuses. Le pemphigus est une maladie chronique potentiellement grave, souvent difficile à traiter. Il n'existe aucun consensus dans la littérature concernant sa prise en charge thérapeutique. Les corticoïdes restent le traitement de première intention avec une morbi-mortalité importante. L'intérêt des immunosuppresseurs en première intention reste débattu, mais semble faible.

Récemment, un nouveau traitement émerge, le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20. Sa place est pour le moment en deuxième intention. Une étude française de phase 3, actuellement en cours, pourrait bouleverser cet algorithme thérapeutique.



→ P. SCHNEIDER
Groupe hospitalier Saint-Louis,
Lariboisière, PARIS.

Le pemphigus est une maladie bulleuse auto-immune cutanéomuqueuse. Il affecte des sujets jeunes, 30-60 ans, sans prédominance de sexe. Son incidence est forte en Amérique du Nord et en Europe [1] avec un taux d'environ 3,2 cas pour 100 000 habitants et par an [2]. Des gènes de susceptibilité, notamment des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, sont responsables d'une fréquence augmentée du pemphigus dans certaines populations telles que les Juifs ashkénazes [3]. Au Brésil et au Maghreb, une forme endémique de pemphigus est décrite. L'hypothèse est celle d'un agent infectieux, notamment les leishmanioses, qui pourrait agir comme facteur inducteur sur un terrain génétique de prédisposition [4].

Le pemphigus est caractérisé par la production d'autoanticorps pathogènes dirigés contre des molécules d'adhésion cellulaire épidermique, les desmogléines 1 et 3. Ces desmogléines sont

des cadhérines desmosomales transmembranaires des kératinocytes. Cette dysrégulation du système immunitaire humorale et cellulaire induit la formation de bulles flasques en peau saine et d'érosions cutanéomuqueuses, conduisant à une rupture de la barrière cutanée. On distingue trois formes de pemphigus :
– le pemphigus superficiel (PS), avec une atteinte cutanée exclusive ;
– le pemphigus vulgaire (PV), avec une atteinte cutanéomuqueuse ;
– le pemphigus paranéoplasique (PPN).

Le diagnostic de pemphigus est clinique, histologique et sérologique. Sur le plan histologique, la fixation des anticorps antidesmogléine sur les desmosomes entraîne un acantholyse, responsable d'un clivage intraépidermique. L'immunofluorescence cutanée directe, réalisée en peau péribulleuse, met en évidence des dépôts d'IgG interkératino-cyotaires, donnant l'aspect de "mailles de filet" ou de marquage "en résille". L'immunofluorescence indirecte permet

de mettre en évidence les anticorps anti-substance intercellulaire circulants. Le titre d'anticorps est corrélé à l'activité de la maladie. L'ELISA permet de détecter des anticorps antidesmogléines 1 (PS et PV) et des anticorps antidesmogléines 3 (PV et PPN uniquement). Le profil immunologique de ces auto-anticorps est donc corrélé au phénotype clinique de la maladie et leur titre à l'activité de celle-ci [5].

Le pemphigus est une maladie chronique potentiellement grave et souvent difficile à traiter. Il n'existe aucun consensus dans la littérature concernant sa prise en charge thérapeutique. En effet, le pemphigus étant une maladie rare, il n'y a que peu d'études randomisées dans la littérature, et les séries de cas sont souvent inférieures à 50 patients. De ce fait, l'interprétation des résultats est rendue difficile par le manque de puissance. En outre, les cas rapportés dans la littérature sont très hétérogènes tant sur le plan diagnostique – les données immunologiques manquant pour certains cas – que sur le plan de la sévérité, les scores d'évaluation n'étant utilisés que par une minorité de praticiens. Néanmoins, un consensus international a récemment été établi pour définir la maladie, les objectifs de sa prise en charge et de la réponse thérapeutique (rémission, rechute, traitement minimum, contrôle de la maladie), permettant ainsi une meilleure analyse critique de la littérature [6].

Le pronostic du pemphigus a été révolutionné dans les années 1950 par l'introduction des corticoïdes, mais la cicatrisation des lésions reste lente [7]. La décroissance des corticoïdes se fait également lentement, guidée par le titre des anticorps, et la morbi-mortalité liée à la corticothérapie générale est importante [8, 9]. À cet égard, si la prise en charge du pemphigus a connu certaines avancées au cours de ces dernières années, avec de grandes divergences dans le choix des molécules, le taux de mortalité reste néanmoins estimé entre

5 et 10 %, en partie à cause des complications iatrogènes.

Quant au choix du traitement, il est fonction de la sévérité (étendue des lésions cutanées, intensité de l'atteinte muqueuse) de la gêne fonctionnelle, du type de pemphigus, du taux d'anticorps circulants et du terrain. À ce jour, la seule recommandation clairement établie est l'utilisation des corticoïdes pour contrôler la maladie. La posologie optimale, le schéma de décroissance, l'indication des traitements adjuvants restent débattus. Parmi les options thérapeutiques, l'ajout d'un immunosuppresseur (IS) à la corticothérapie (mycophénolate mofétil, azathioprine, méthotrexate, cyclophosphamide et ciclosporine) peut se faire d'emblée pour permettre l'épargne cortisonique ou, dans un second temps, en cas de corticorésistance ou de cortico-dépendance. Néanmoins, l'intérêt des IS en première intention est faible, la majorité des études n'ayant pas montré de différence par rapport à la corticothérapie seule en termes de contrôle et de rechute de la maladie [10]. Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peuvent également être employées dans certaines formes sévères récalcitrantes. Bien qu'efficaces, au moins à court terme, leur coût demeure élevé et leur durée reste à définir [11].

Plus récemment, un nouveau traitement a émergé pour la prise en charge du pemphigus, le rituximab. Cependant, il n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, et est à ce jour réservé au traitement des lymphomes non hodgkiniens, de la leucémie lymphoïde chronique, de la polyarthrite rhumatoïde, de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique [12]. Toutefois, son utilisation pour le traitement du pemphigus a été rapportée depuis 2002, et la Haute Autorité de santé reconnaît son utilisation comme acceptable dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire : pemphigus corticorésistant,

corticodépendant, ou en cas de contre-indication aux corticoïdes, et pemphigus résistant ou contre-indiquant les immunosuppresseurs.

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique (murin/humain) dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes pré-B et B matures. Il entraîne une déplétion profonde et durable (6 à 12 mois) des lymphocytes B sanguins suivie d'une réapparition tardive de lymphocytes B avec un phénotype naïf, similaire à celui des lymphocytes retrouvés dans le sang du cordon de nouveau-nés. Le rationnel de son utilisation dans les maladies bulleuses auto-immunes repose sur le rôle pathogène des auto-anticorps, et sur le rôle de cellules présentatrices d'antigène des lymphocytes B qui leur permet d'activer des lymphocytes T spécifiques d'antigènes. En effet, le rituximab serait capable d'induire la disparition de ces cellules B autoréactives entraînant la reconstitution d'un répertoire B normal, ce qui expliquerait la possibilité de rémissions prolongées et même de guérisons définitives chez certains malades après traitement [13]. Cette spécificité d'action sur les cellules B autoréactives est, au demeurant, suggérée par l'absence de modification des taux d'anticorps dirigés contre le pneumocoque et les antigènes de la toxine tétanique au cours du traitement.

En 2007, une étude française a montré l'efficacité du rituximab chez des patients atteints de pemphigus sévère, permettant une rémission complète à 3 mois dans 86 % des cas et une réduction importante de la dose moyenne de corticoïdes chez des patients corticorésistants [14]. Cette amélioration est corrélée à la diminution du taux d'anticorps antidesmogléines 1 et 3. Des rechutes sont cependant survenues chez 30 à 40 % des patients. Si la tolérance est bonne, il existe néanmoins 10 % d'effets secondaires parfois graves, notamment d'origine infectieuse.

REVUES GÉNÉRALES

Maladie bulleuse

Par ailleurs, une revue récente de la littérature fait état de 499 patients atteints de pemphigus vulgaire et traités par rituximab, rapportés sous forme de séries ou de cas cliniques [15]. Ces patients étaient traités soit selon le protocole lymphome (PL) (quatre perfusions hebdomadaires de 375 mg/m²), soit selon le protocole de la polyarthrite rhumatoïde (PPR) (deux perfusions à 15 jours d'intervalle de 500 ou 1 000 mg). Dans les deux protocoles, le rituximab permettait une rémission clinique rapide, d'au moins 2 ans, et la réduction importante de l'utilisation des corticoïdes et/ou des IS. La fréquence des effets secondaires graves et le taux de mortalité étaient comparables dans les deux protocoles. Cependant, les différences de taux de rechute (41 % [PL] vs 65 % [PPR]) et de pourcentage de patients nécessitant un nouveau cycle de rituximab (24 % [PL] vs 80 % [PPR]) étaient d'interprétation difficile. En effet, les patients ayant reçu des doses variables de corticoïdes et d'IS, il était donc difficile de déterminer si ces différences étaient dues uniquement aux doses de rituximab ou aux traitements associés.

Le pemphigus est une maladie auto-immune sévère, potentiellement létale dont le traitement peut être difficile. Le rituximab reste pour l'instant un traitement de seconde intention dans le pemphigus en raison de son coût et d'effets secondaires potentiellement sévères. Sa place par rapport aux autres agents adjuvants reste encore à définir ; il est actuellement à l'essai dans une étude française de phase 3, comparant le rituximab et les corticoïdes dans le traitement de première intention des patients atteints de pemphigus sévère. Les résultats de cet essai seront prochainement publiés, et modifieront probablement l'arbre décisionnel thérapeutique du pemphigus.

Autoimmun Rev. 2010;9:A379-A382.

2. YEH SW, SAMI N, AHMED RA. Treatment of pemphigus vulgaris: current and emerging options. *Am J Clin Dermatol*, 2005;6:327-342.
3. DUVERT-LEHEMBRE S, JOLY P. Autoimmune blistering diseases. *Rev Med Interne*, 2014;35:166-173.
4. ABIDA O, ZITOUNI M, KALLEL-SELLAMI M *et al.* Tunisian endemic pemphigus foliaceus is associated with the HLA-DR3 gene: anti-desmoglein 1 antibody-positive healthy subjects bear protective alleles. *Br J Dermatol*, 2009;161:522-527.
5. AMAGAI M, TSUNODA K, ZILLIKENS D *et al.* The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol*, 1999;40:167-170.
6. MURRELL DF, DICK S, AHMED AR *et al.* Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*, 2008;58:1043-1046.
7. BYSTRYN JC. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol*, 1984;120:941-951.
8. FARDET L. Metabolic and cardiovascular adverse events of systemic glucocorticoid therapy. *Rev Med Interne*, 2013;34:303-309.
9. GUILLOT B. Glucocorticoid-induced cutaneous adverse events. *Rev Med Interne*, 2013;34:310-314.
10. CHAMS-DAVATCHI C, ESMALI N, DANESHPAZHOOH M *et al.* Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 2007;57:622-628.
11. AMAGAI M, IKEDA S, SHIMIZU H *et al.* A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*, 2009;60:595-603.
12. ZAKKA LR, SHETTY SS, AHMED AR. Rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2012;2:17.
13. COLLIQUIN N, PICARD D, CAILLOT F *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;5:175ra30.
14. JOLY P, MOUQUET H, ROUJEAU JC *et al.* A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*, 2007;357:545-552.
15. AHMED AR, SHETTY S. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmun Rev*, 2015;14:323-331.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Bibliographie

1. MEYER N, MISERY L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus.