

Actualités sur les maladies bulleuses

Pascal JOLY, MD, PhD

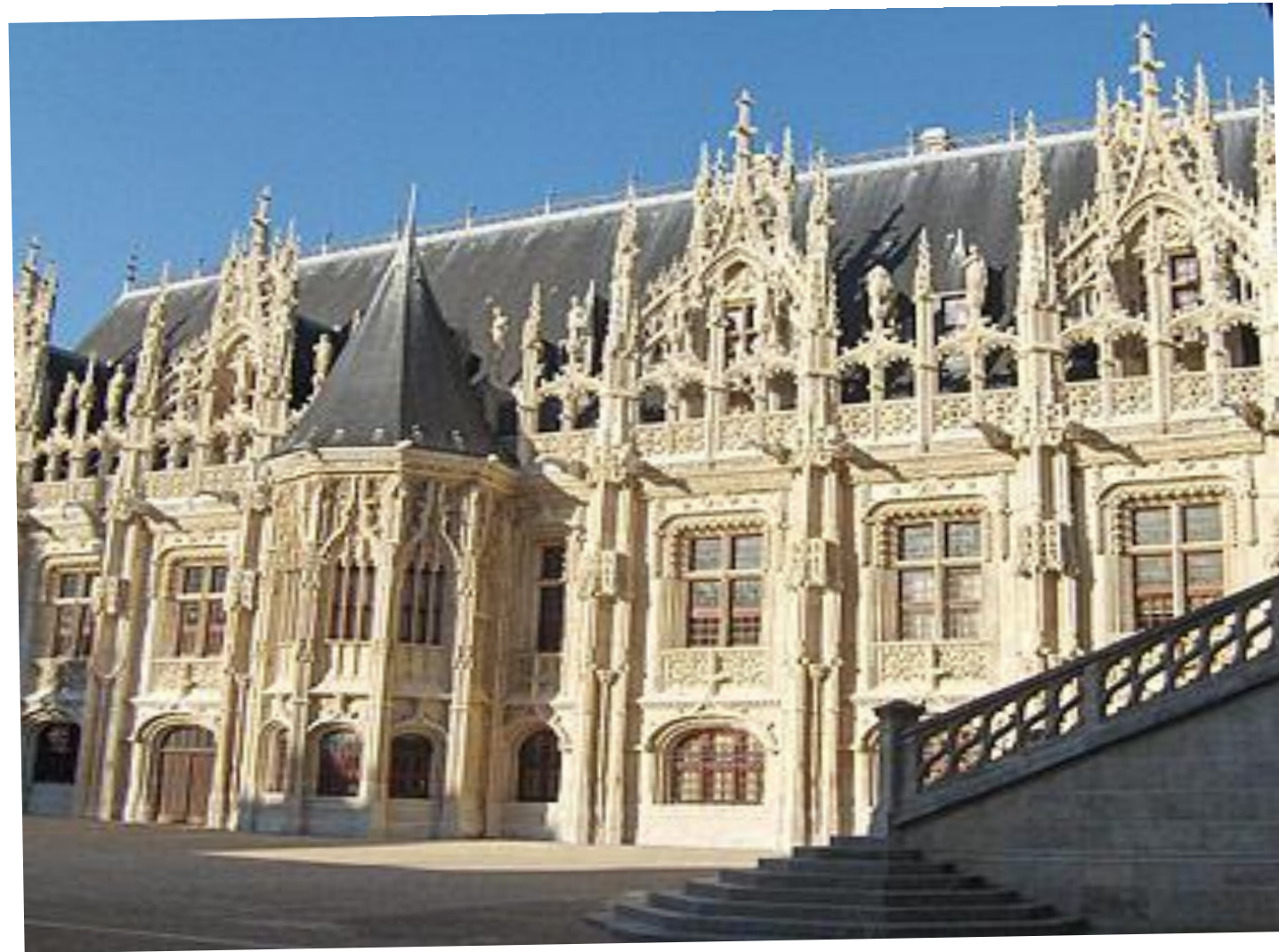
Centre de Référence français des maladies
bulleuses auto-immunes

CHU de Rouen, France



Déclarations de liens d'intérêts

- Consultant pour Roche, Amgen, Principia Biopharma, Argenx, Astra Zeneca and Thermofisher, Sanofi, Akari, Janssen, Novartis, Servier, Chugai, Kezar Life Science, Regeneron, UCB, Roche, Principabio, Argenx, Zenyaku Kogyo



Pemphigoïde Bulleuse

- Le dupilumab allant probablement avoir l'AMM dans la PB, que penser des résultats de l'essai Sanofi LIBERTY ?
- Quelle place par rapport au méthotrexate ?

Étude LIBERTY : Dupilumab dans le PB

- Essai de supériorité
- Rationnel : le dupilumab devrait permettre une décroissance rapide des CS, tandis que la plupart des patients sous placebo devraient rechuter avec une telle décroissance rapide
- Population : 106 patients, PB modérée à sévère,
- Randomisés : dupilumab versus placebo
- + dose initiale de prednisone 0,5–0,75 mg/kg/j (doses moyennes à élevées)
- Une fois le contrôle de la maladie obtenu, les doses de CS étaient rapidement diminuées de la S6 à la S16 (M4)
- Les patients étaient ensuite sans corticoïdes de S16 (M4) à S36 (M9)

Dupilumab dans le PB : Liberty ADEPT

- Limites :
 - - pas de bras correspondant au standard of care
 - - la différence attendue entre les deux bras repose sur un taux de rechutes artificiellement élevé dans le groupe placebo, (avec 95 % de rechutes pendant ou après la décroissance des CS)
 - – ce qui ne correspond pas à notre pratique +++

- Critère principal : taux de rémission complète (RC) sans CS maintenu de M4 à M9 (sans rechute)
- Résultat : 20 % dupilumab vs 4 % placebo ; $p = 0,0114$
- en fait taux encore plus faible: 18% (effet thérapeutique: $18\% - 4\% = 14\%$...)
- Modeste, mais... critère imposé par la FDA, très exigeant (comme si l'efficacité des premiers biologiques du psoriasis avait été évaluée avec le PASI 100).

Critères secondaires

- **RC sans CS à M4** : 38 % vs 27 % (assez faible et non significatif)
- → Seul 1/3 des patients sous dupilumab ont pu réduire et arrêter la prednisone en 4 mois
- **Absence de rechute après l'arrêt des CS** : 59 % vs 16 % ($p = 0,0023$)
- → dupilumab a permis à une majorité des patients de maintenir la RC après arrêt des CS
- **Réduction ≥ 90 % de la sévérité** : 41 % vs 10 % ($p = 0,0003$)
- → Résultat important, dépendant toutefois de la dose de prednisone nécessaire
- **Diminution cliniquement pertinente du prurit** : 40 % vs 11 % ($p = 0,0006$)
- On aurait pu attendre davantage...
- **Événements indésirables graves** (EIG) : plus fréquents sous placebo que sous dupilumab (30 % vs 22 %) → résultat majeur +++

Que montre cette étude ?

- 1- **Le dupilumab est plus efficace que le placebo** → devrait conduire à une AMM
- Remboursement en France potentiellement difficile avec seulement 18% de succès sur le critère principal et un effet thérapeutique de seulement 14%
- 2- **Le schéma testé n'est clairement pas optimal** (18% de succès: insuffisant)
 - malgré des doses initiales de prednisone assez élevées
 - l'absence de bras "standard of care" ne permet pas d'indiquer la meilleure façon d'utiliser le dupilumab
- 3- **Le dupilumab n'a pas permis une décroissance rapide des CS**
(RC sans CS à S16 chez ~1/3 des patients, (38 % vs 27 %, NS))
 - effet épargne-corticoïdes plus faible qu'attendu
- 4- **Le dupilumab a été très bien toléré +++**

Comment utiliser le dupilumab en pratique ?

- **1- Toujours l'associer initialement à un traitement à action rapide** (CS locaux ou oraux) → Dupi= principalement traitement d'entretien
 - éviter des doses de prednisone $>0,5$ mg/kg/j ;
 - si contrôle insuffisant : ajouter des CS locaux ou augmenter prednisone $0,75$ mg/kg/j
- **2- Diminuer les CS plus lentement que dans LIBERTY** (plutôt sur 6–8 mois que 4 mois)
- **3- Proposer en priorité (mais pas uniquement) chez les patients âgés avec comorbidités** (semble plus efficace que les tétracyclines ; le MTX est probablement plus efficace chez les patients en bon état général)
- **4- Place par rapport à l'omalizumab encore incertaine** (lésions eczématiformes vs urticariennes ? induction" omalizumab vs entretien dupilumab ?)

Omalizumab

Fairley JA JACI 2009 ; Lonowski S JAAD case report 2020 ; Kremer N Am J Clin Dermatol. 2019

- Malgré des données limitées dans la littérature, l'omalizumab est de plus en plus considéré comme un agent thérapeutique potentiel dans la PB
- Souvent associé à d'autres traitements (corticoïdes et immunosuppresseurs)
Posologie : 300 mg/injection toutes les 2 à 4 semaine
- Réponse habituellement rapide sur le prurit et les lésions urticariennes :
- Taux de réponse complète : 54 % à 84 % (résultats contradictoires concernant la valeur pronostique de l'hyper-IgE et de l'éosinophilie).
- Taux élevé de rechute après arrêt : 80 % +++

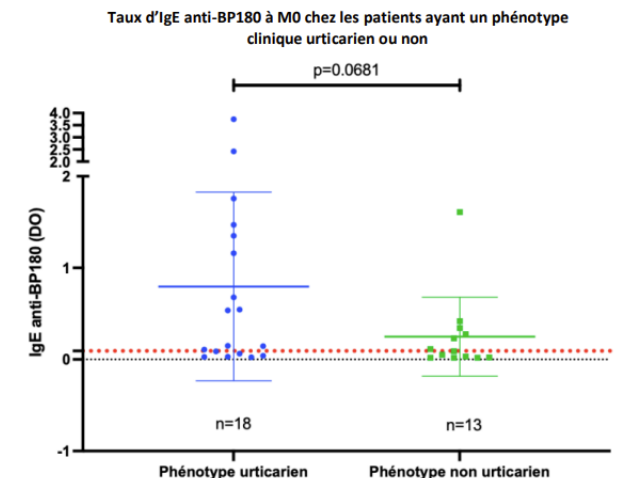
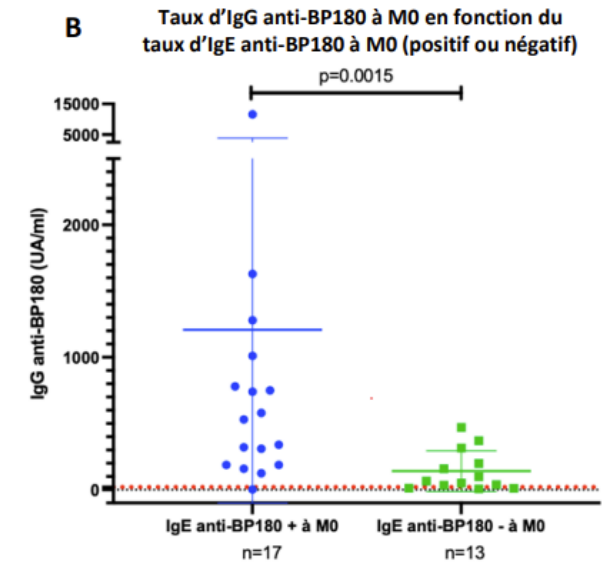
Expérience de l'omalizumab par le groupe Bulles

Chenabni R et al., Br J Dermatol 2023

- Étude rétrospective : 100 patients dans 18 centres
- Contrôle de la maladie : 84 %
- Délai moyen : 15 jours
- Délai moyen jusqu'à la RC: 3 mois
- RC sous traitement minimal : 57,1 % (omalizumab seul)
- RC sous traitement non minimal : 31,2 %
- RC sans traitement : 11 %
- Tolérance : 4 effets indésirables, dont 1 EIG

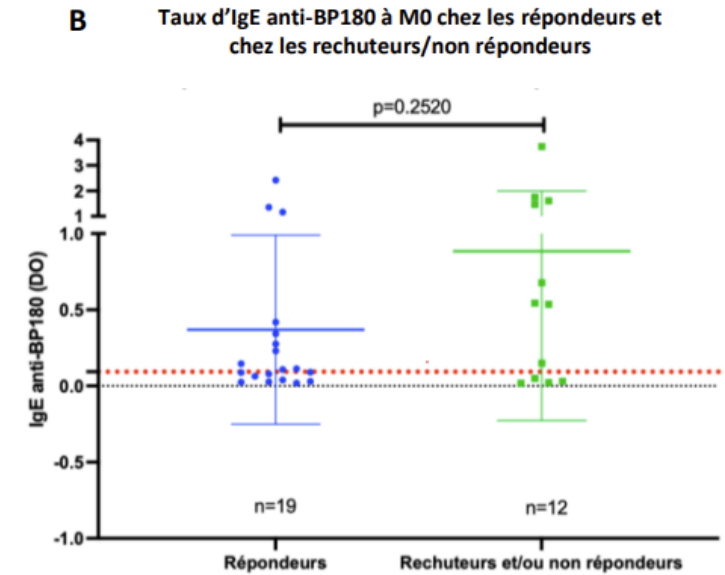
Faut il doser les IgE avant de prescrire de l'omalizumab ?

- Expérience de Rouen série de PB traitées par omalizumab
- IgE totales élevées: 57 %
- IgE anti-BP180: 58 % ; IgG anti-BP180 : 85 %.
- Bonne corrélation entre IgE et IgG anti-BP180 ($r=0,46$; $p<0,001$).
- Taux d'IgE plus élevés chez les patients avec lésions urticariennes.

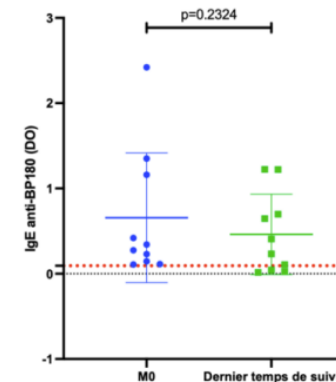
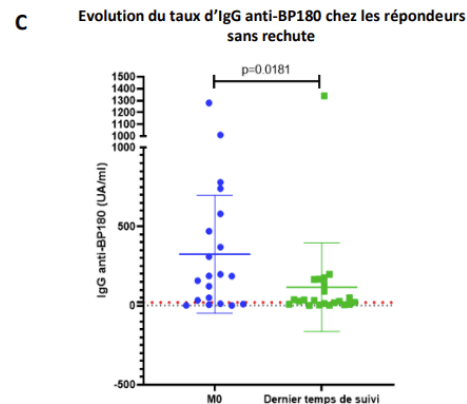


Faut il doser les IgE avant de prescrire de l'omalizumab ?

- **Rate of response to omalizumab**
 - - anti-BP180 IgE + : 56%
 - - anti-BP180 IgE - : 69% $p=0.48$
- Baseline anti-BP180 IGE levels not different between responders and non responders
- **Evolution under omalizumab**
 - Decrease of anti-BP180 IgG in responders



No variation of anti-BP180 IgE in responders



Relapse after stopping omalizumab: reincrease of anti-BP180 IgG; no variation of anti-BP180 IgE

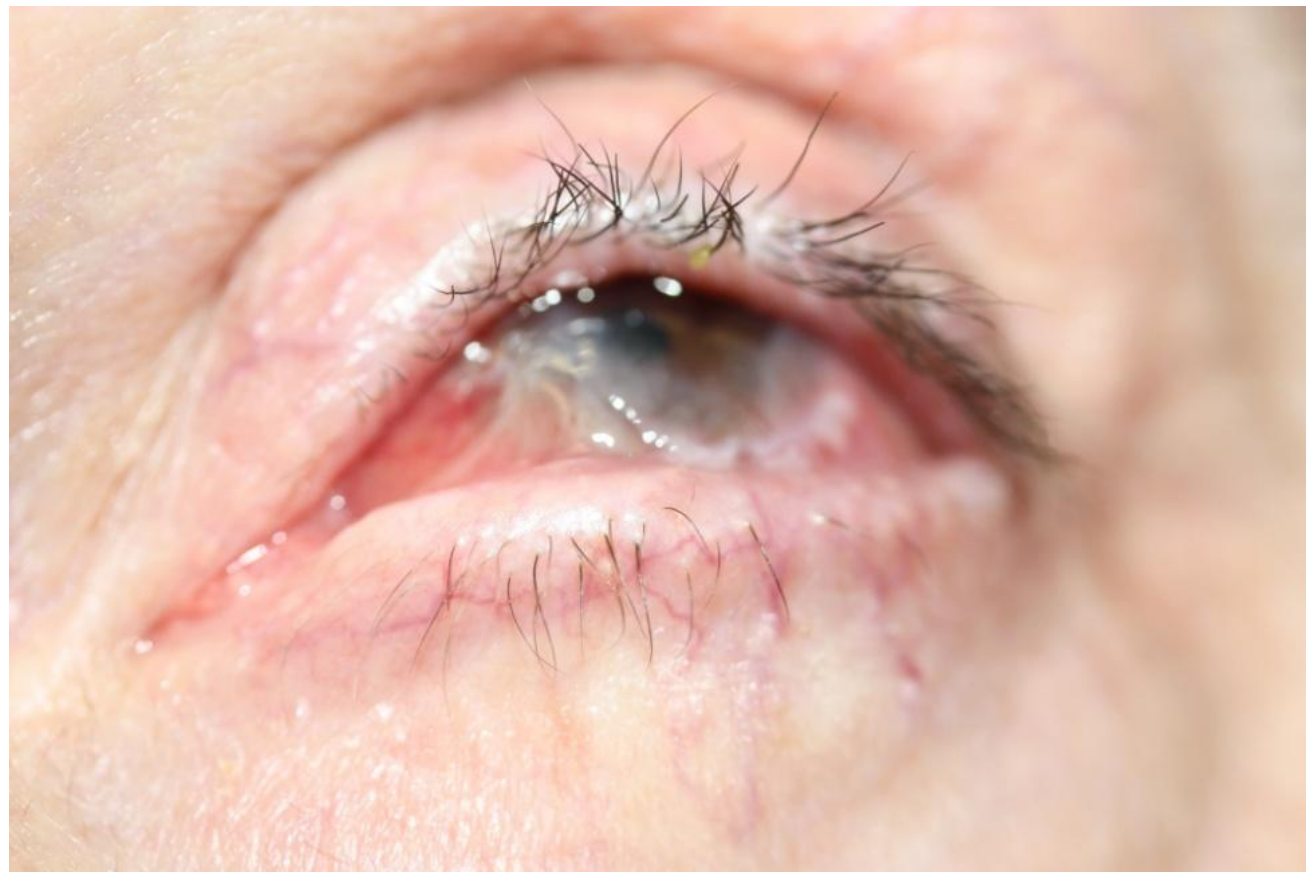
Prudence sur les données de tolérance des essais +++

- **Entre 70 % et 90 % des patients PB ont été exclus de ces essais :**
- contre-indications réelles : infection sévère récente, cancer, insuffisance rénale...
- raisons réglementaires : impossibilité de consentement écrit (démence, maladies neurologiques invalidantes)
- refus de consentement chez des sujets âgés pourtant en bon état général

Résumé

- 1- Aucun des 2 médicaments n'a démontré la possibilité d'utiliser des doses initiales de CS très faibles (predn $\leq$ 20 mg/j, clobetasol propionate < 20g)
- 2- Le MTX est le seul adjuvant ayant montré la possibilité d'arrêter les CS après un mois seulement
- 3- L'efficacité du dupilumab est vraisemblablement supérieure à celle suggérée par LIBERTY (20 % de succès)
- 4- Pour augmenter le taux de succès, la décroissance des CS avec dupilumab doit probablement être > 4 mois

Pemphigoïde cicatricielle



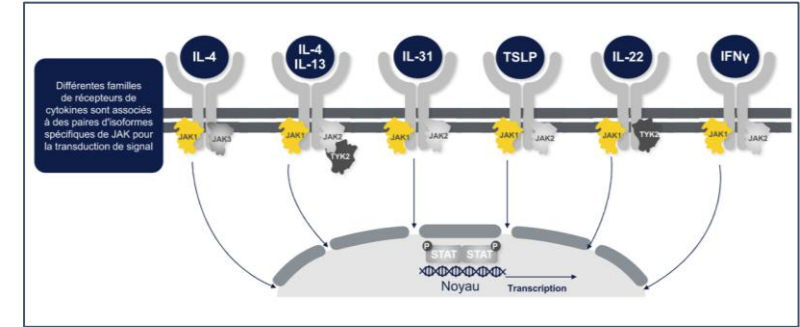
Rituximab dans le pemphigoïde cicatricielle sévère

(Bohelay G et al., Front Immunol 2022)

- 109 patients MMP sévère traités par RTX.
- Souvent combiné à la dapsonsone.
- Schéma : 2 inj (1g, 2 sem d'intervalle), répété tous les 6 mois jusqu'à RC/échec puis 1 injection de consolidation.
- Délai médian contrôle maladie : 7,1 mois.
- Délai médian RC : 12,2 mois.
- RC à 1 an : 68,7 %.
- Rechute : 38,7 % (suivi médian 51,4 mois).
- Résultats probablement beaucoup trop optimistes, surévaluant l'efficacité réelle du RTX

Inhibiteurs de JAK : mécanisme

- - Liaison cytokines à leur récepteur.
- - Activation protéines JAK → phosphorylation STAT.
- - Migration nucléaire et transduction génique.



- *Huang D, Front Immunol 2023 :*
- - Cas MMP oculaire réfractaire, plus rare dans PB/pemphigus.
- - Molécules : tofacitinib, ruxolitinib, baricitinib.
- - Ruxolitinib souvent associé IS conventionnel ou RTX.

Figure 1. Right and Left Eyes Before Therapy With Baricitinib

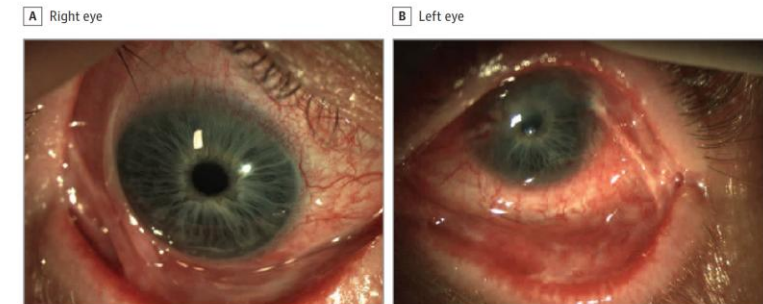
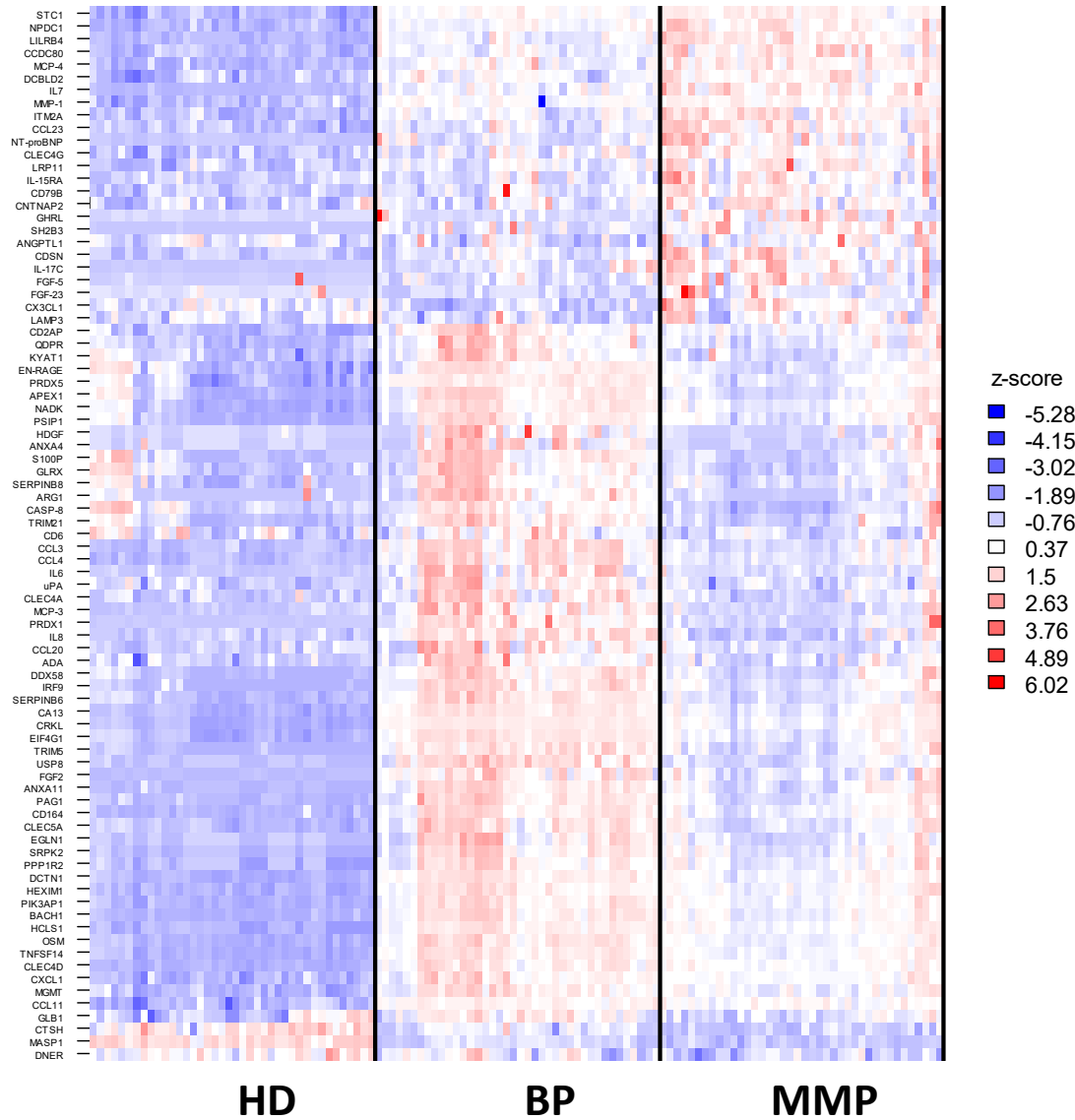


Figure 2. Right and Left Eyes After Therapy With Baricitinib





Heat map of the most significant proteins
(false discovery rate < 1%) showing **2 different clusters**

Tocilizumab Proteomic and luminex analyses

272 unique proteins were analyzed across 120 serum samples
(cytokines, chemokines growth factors, soluble receptors)

40 Sera from patients with MMP

40 sex- and age-matched healthy individuals

31 patients with bullous pemphigoid (BP)

Comparison of MMP sera to healthy individuals

higher levels: **IL-8** (P<0.0001),

MIP-1 β (P=0.0005), (fibrosing cytokine)

IL-6 (P=0.001) **IL1a** (P=0.0006)

Lower levels: **MMP1** (metalloproteinase: proteolytic
enzyme with antifibrotic effect)

APRIL (member of the TNF ligand (TNF-R)

Comparison of MMP sera to bullous pemphigoid

high levels of **IL-8** (P<0.0001),

MIP-1 β (P=0.0003),

IL-6 (P=0.002)

MIP-1 α (P=0.0005),

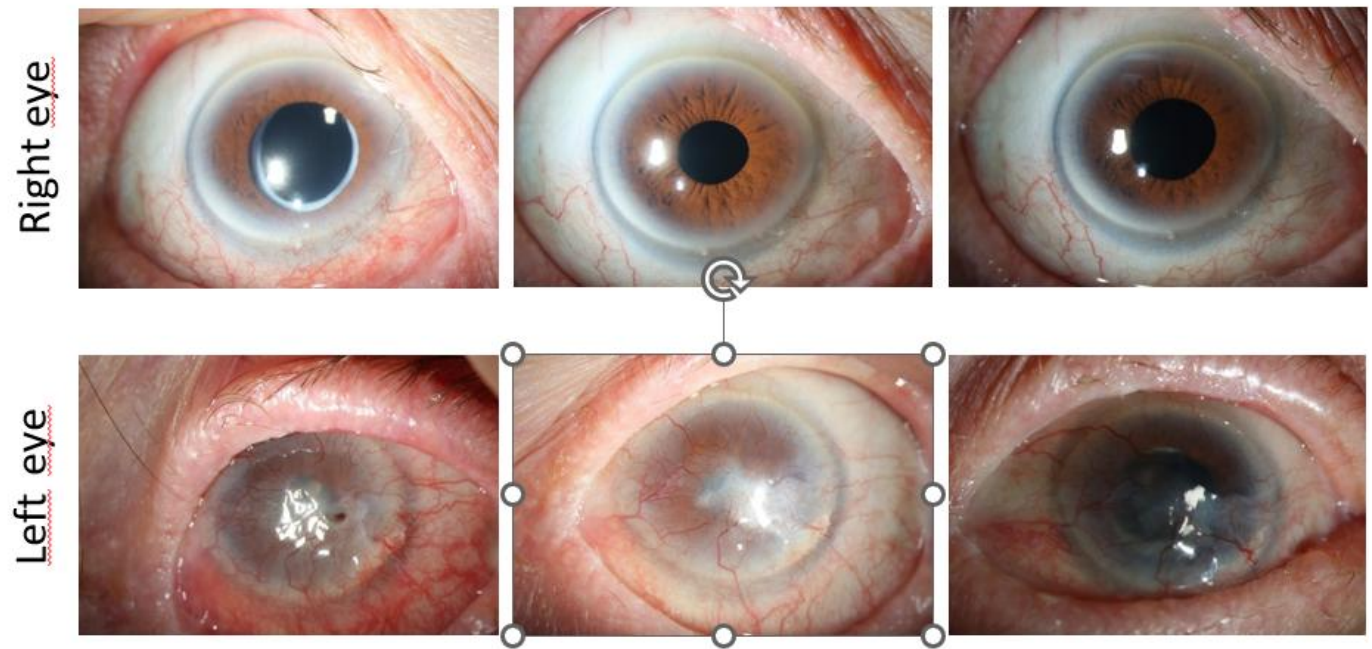
Patient 1

- 85 yo woman
- Recalcitrant MMP previously treated with
 - -rituximab
 - - 3 infusions of intravenous immunoglobulin
 - - IV pulse of methyl prednisolone followed by oral prednisone, 50 mg/day,
 - - dapsone

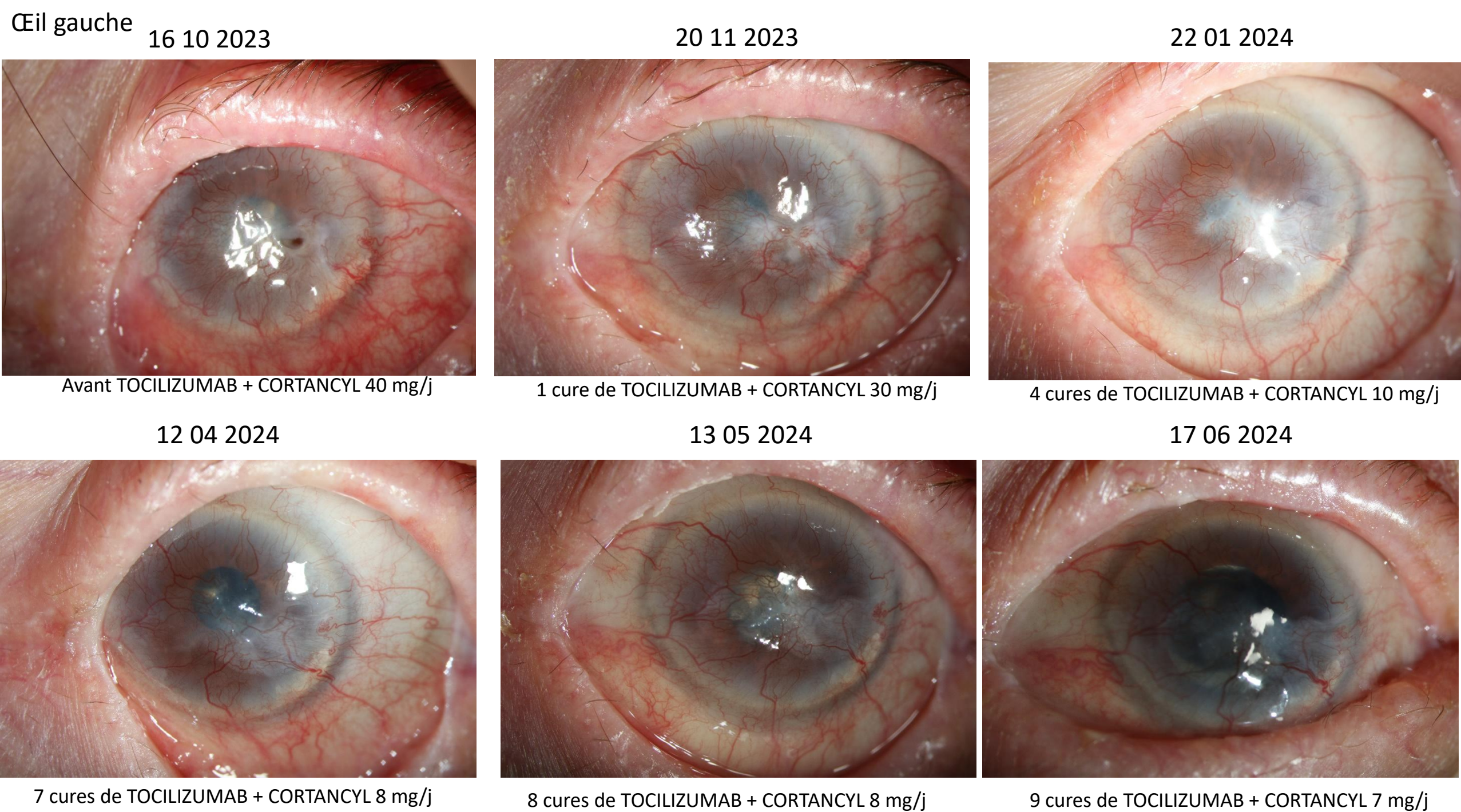
- **dramatic worsening of ocular lesions:**

- - corneal opacification in her left eye,
 - symblepharons,
- - corneal vascularization in both eyes
- **major visual acuity:** only light perception in her left eye.

- decrease levels of MIP-1 α MIP-1 β
- increased level of IL6



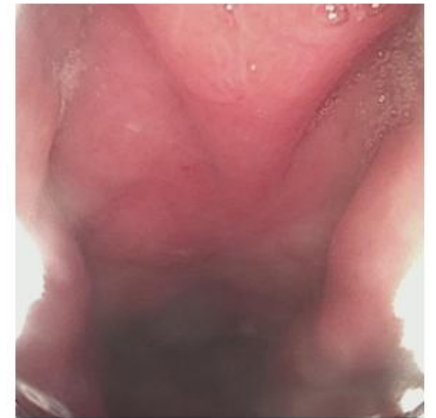
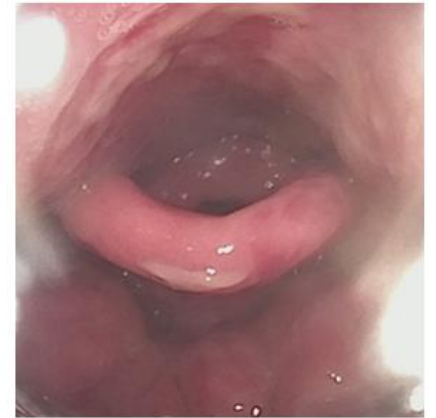
- After six infusions of tocilizumab (8 mg/kg monthly),
- complete healing of the corneal ulcer left eye
- dramatic reduction of conjunctival inflammation both eyes
- reduction of the MMPDAI subscore from 16 to 3
- **the visual acuity increased from 20/50 to 20/33 in her right eye,**
- **from light perception to counting fingers in her left eye due to a significant reduction of corneal opacity**



Patient 2

- 52-year-old man,
- severe pharyngolaryngeal, and oral erosive lesions with major dysphagia,
- initially treated with dapsone, oral prednisone, 45 mg/day, and rituximab
- Rituximab was discontinued due to a severe bronchospasm with desaturation
- The patient decided to stop CS due to a major weight gain (+22 Kg)
- he also stopped dapsone
- **elevated IL6 levels**
- **After 3 infusions of tocilizumab alone, pharyngeal erosions completely healed**
- **reduction of the DLQI score from 25 to 3**

Pharyngolarynx



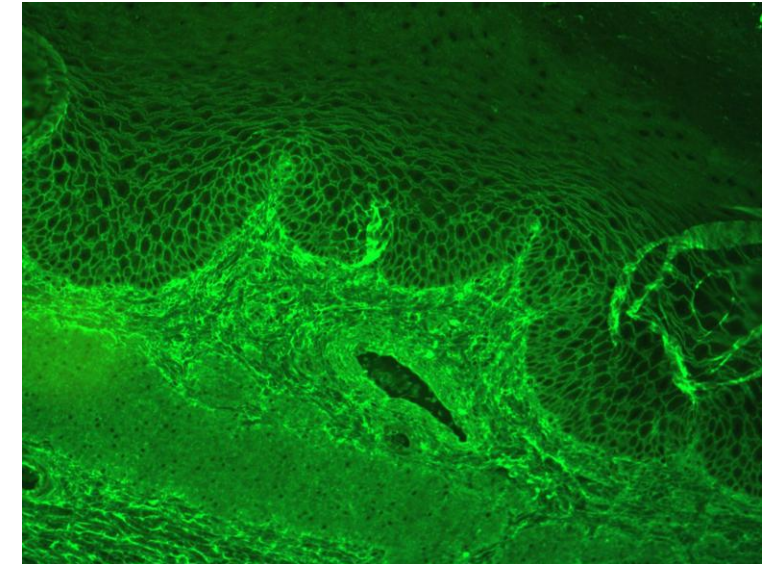
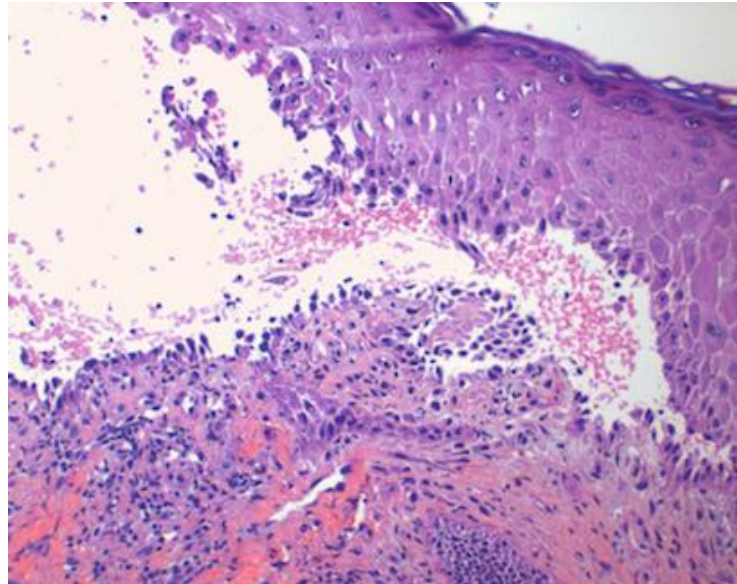
Pemphigus: Guérir définitivement d'une maladie auto immune grave, la révolution du rituximab

EDITORIAL

BJD
British Journal of Dermatology

Rituximab and short-course prednisone as the new gold standard for new-onset pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus

Murrell D and Sprecher E; Br J Dermatol 2017



- L'association du rituximab à une corticothérapie générale à dose initiale réduite pendant une durée limitée est devenu le traitement de référence du pemphigus

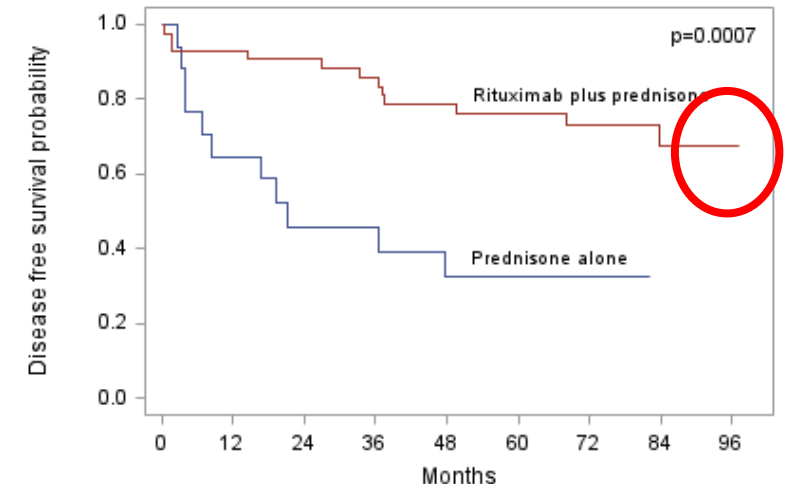
3eme étape démonstration de l'efficacité à long terme du RTX utilisé en 1ere intention (2024)

- - **65%** des patients traités dans l'étude RTX3 (2 g de RTX initialement, puis 500 mg à M12 et M18)
- ont maintenu un RC prolongée sans aucune rechute après un délai moyen de **7 ans** après le début du traitement
- - Parmi les 90% de patients mis en RC en étant sevrés de CS, **76%** ont maintenu une RC prolongée après un délai moyen de **7 ans** après le début du traitement
- **SANS AUCUNE perfusion additionnelle de RTX**
- Sans aucun effet secondaire entre la 3^{me} et la 7^{me} année

JAMA Dermatology | Original Investigation

Sustained Remission Without Corticosteroids Among Patients With Pemphigus Who Had Rituximab as First-Line Therapy Follow-Up of the Ritux 3 Trial

Billal Tedbirt, MD; Maud Maho-Vaillant, PhD; Estelle Houivet, MSc; Claire Mignard, MD; Marie-Laure Golinski, PhD; Sébastien Calbo, PhD; Catherine Prost-Squarcioni, MD, PhD; Bruno Labeille, MD, PhD; Catherine Picard-Dahan, MD; Guillaume Chaby, MD; Marie-Aleth Richard, MD, PhD; Emmanuelle Tancrede-Bohin, MD; Sophie Duvert-Lehembre, MD; Emmanuel Delaporte, MD, PhD; Philippe Bernard, MD, PhD; Frédéric Caux, MD, PhD; Marina Alexandre, MD; Philippe Musette, MD; Saskia Ingen-Housz-Oro, MD, PhD; Pierre Vabres, MD, PhD; Gaëlle Quereux, MD, PhD; Alain Dupuy, MD, PhD; Sébastien Debarbieux, MD; Martine Avenel-Audran, MD; Michel D'Incan, MD, PhD; Christophe Bédane, MD, PhD; Nathalie Bénétou, MD; Denis Jullien, MD, PhD; Nicolas Dupin, MD, PhD; Laurent Misery, MD, PhD; Laurent Machet, MD, PhD; Marie Beylot-Barry, MD, PhD; Olivier Dereure, MD, PhD; Bruno Sassolas, MD; Jacques Benichou, MD, PhD; Pascal Joly, MD, PhD; Vivien Hébert, MD, PhD; and the French Reference Center for Autoimmune Blistering Diseases MALIBUL

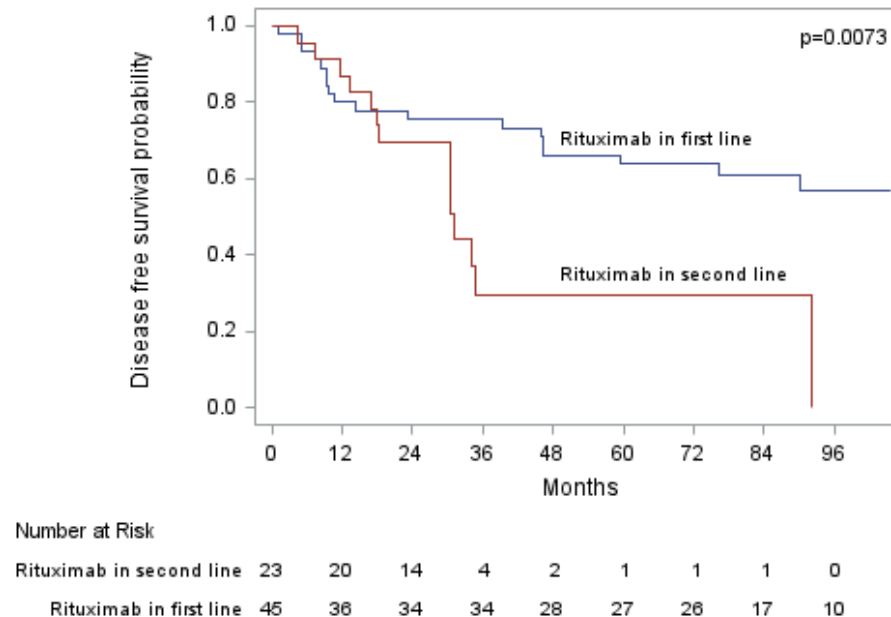


Number at Risk

Rituximab plus prednisone	43	40	39	35	32	30	21	12	1
Prednisone alone	17	11	7	7	5	4	3	0	

A l'inverse, le RTX est beaucoup moins efficace lorsqu'il est utilisé en seconde ligne apres l'échec d'une première ligne de traitement

- - Comparaison de l'efficacité du RTX utilisé en 1^{re} ligne versus seconde ligne
- - Survie sans rechute **DFS 2- et 3-ans** - patients traités par RTX en 1^{re} ligne: **75.6% and 75.6%**
- - patients traités par RTX en seconde ligne : 39.2% and **17.4%**, (p=0.0073)



Les pemphigus superficiels aussi ...

Long-Term Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Pemphigus Foliaceus Compared With Pemphigus Vulgaris

Billal Tedbirt, MD^{1,2}; Estelle Houivet, MSc³; Maud Maho-Vaillant, PhD^{1,2} ; [et al](#)

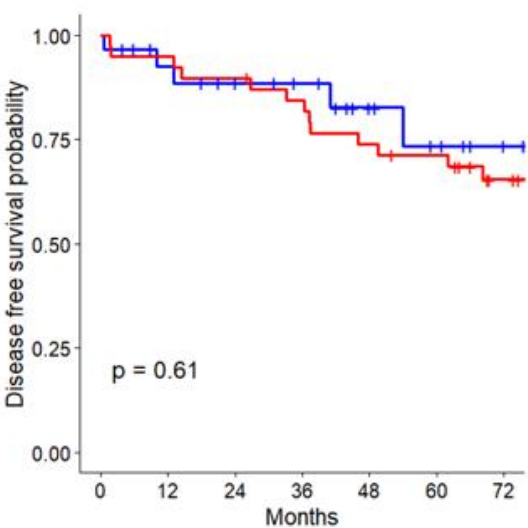
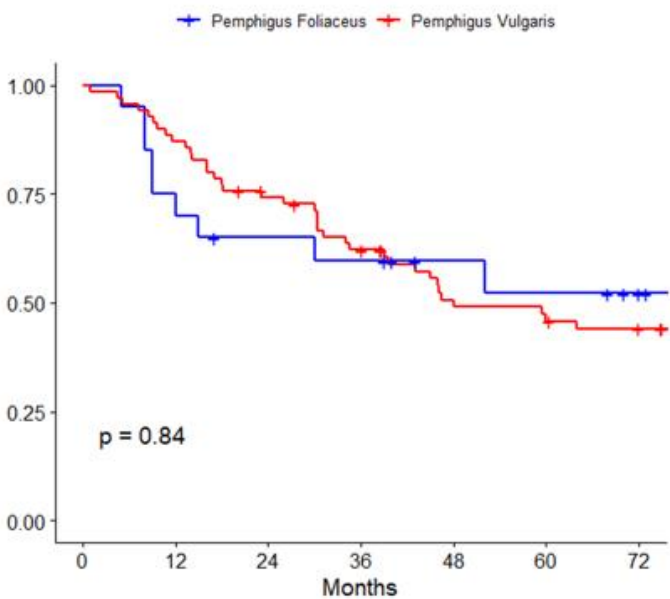
(*Tedbirt B et al JAMA Dermatol, 2024*)

DFS of patients with **PV** (red curve) and **PF** (blue curve) after RTX

DFS (on and off CS)

DFS off CS

(93% of PF patients)



- Développement d'une stratégie de traitement d'entretien par RTX chez les malades à haut risque de rechute

-
- - pour diminuer le risque de rechute
- - éviter aux patients de devoir reprendre des corticoïdes
- - tout en ne traitant qu'une minorité de patients

JAMA Dermatology | Original Investigation

Factors Associated With Short-term Relapse in Patients With Pemphigus Who Receive Rituximab as First-line Therapy A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial

Claire Mignard, MD; Maud Maho-Vaillant, PhD; Marie-Laure Golinski, PhD; Pierre Balayé, MD; Catherine Prost-Squarcioni, MD, PhD; Estelle Houivet, MSc; Sébastien Calbo, PhD; Bruno Labeille, MD, PhD; Catherine Picard-Dahan, MD; Maria Polina Konstantinou, PhD; Guillaume Chaby, MD; Marie-Aleth Richard, MD, PhD; Jean-David Bouaziz, MD, PhD; Sophie Duvert-Lehembre, MD; Emmanuel Delaporte, MD, PhD; Philippe Bernard, MD, PhD; Frédéric Caux, MD, PhD; Marina Alexandre, MD; Saskia Ingen-Housz-Oro, MD, PhD; Pierre Vabres, MD, PhD; Gaëlle Quereux, MD, PhD; Alain Dupuy, MD, PhD; Sébastien Debarbieux, MD; Martine Avenel-Audran, MD; Michel D'Incan, MD, PhD; Christophe Bédane, MD, PhD; Nathalie Bénétou, MD; Denis Jullien, MD, PhD; Nicolas Dupin, MD, PhD; Laurent Misery, MD, PhD; Laurent Machet, MD, PhD; Marie Beylot-Barry, MD, PhD; Olivier Dereure, MD, PhD; Bruno Sassolas, MD; Jacques Benichou, MD, PhD; Pascal Joly, MD, PhD; Vivien Hébert, MD; for the French Study Group on Autoimmune Bullous Skin Diseases



CONFIDENTIEL

Research protocol involving the human person at 1° of article L.1121-1 of the CSP concerning the medicinal product and the cell therapy preparations defined in article L.1243-1

Comparison of a personalized maintenance therapy based on the evolution of anti-desmoglein antibodies as biomarkers of pemphigus subclinical activity, with the standard treatment (rituximab + corticosteroids) in pemphigus

Ritux 4

Version n°1 du 04/03/2021

PHRC N 2020

Rechutes précoces et tardives apres RTX

Hebert V et al. JAMA Dermatol 2025

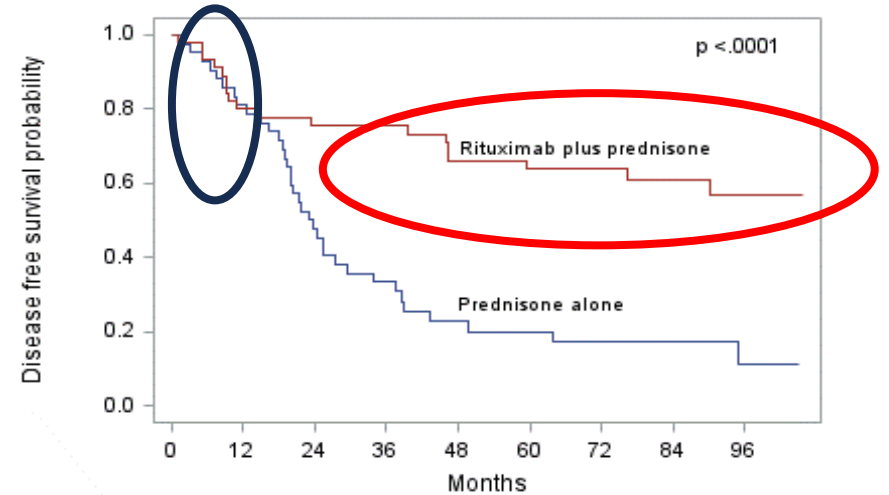
-
- 20% des rechutes surviennent dans les 2 premières années
- 20% surviennent entre 2 et 7 ans

➡ **Risque de rechute identifiable par des seuils d'AC anti-Dsg**

JAMA Dermatology | Original Investigation

Optimizing Pemphigus Management With Rituximab and Short-Term Relapse Predictors

Vivien Hébert, MD, PhD; Sami Hamwi, MD; Emmanuelle Tancrede-Bohin, MD; Gaelle Quéreux, MD, PhD; Anne Pham-Ledard, MD, PhD; Frédéric Caux, MD, PhD; Billal Tedbirt, MD; Alexis Lefebvre, MD; Nadège Cordel, MD, PhD; Marina Alexandre, MD; Manuelle Viguier, MD, PhD; Géraldine Jeudy, MD; Michel D'Incan, MD, PhD; Sébastien Debarbieux, MD; Alexis Brue, MD; Sophie Duvert-Lehembre, MD; Marion Fenot, MD; Vannina Seta, MD; Saskia Ingen-Housz-Oro, MD; Clémence Lepelletier, MD; Pascal Joly, MD, PhD for the MALIBUL group



Number at Risk

Rituximab plus prednisone	45	36	34	34	28	27	26	17	10
Prednisone alone	43	34	20	14	8	7	6	5	1

Utilisation de ces seuils d'AC anti-DSG dans une étude prospective:

Re traitement par RTX des patients ayant une baisse insuffisante des AC anti-Dsg pdt 1ere année



- **réduction du taux de rechute à un an de 17% à 2%**
- **94% des malades en RC sevrés de CS depuis au moins deux mois, à M12**
- **en ne retraitant que 39% des patients**

Étude RITUX 4 : RCT valider une stratégie de traitement personnalisé basée sur seuils d'AC anti-Dsg

CAAR-T cells *(Ellebrecht C, Science 2016)*

- -cellules T modifiées génétiquement pour reconnaître le BCR des lympo B autoréactifs (Dsg spécifiques)
- Avantage : immunosuppression spécifique.
- - Limites : IgG aussi contre Dsg1 → cibler Dsg1+Dsg3.
- autres Ac non-desmogléine pathogènes (anti-DSC3, anti-SPCA1, anti-M3AchR)
- - Procédure complexe, très coûteuse (400 k\$/patient).
- - Risques : syndrome relargage cytokines, neurotoxicité.
- - Essai phase 1 Dsg3-CAART : malades n'ayant que très peu de lésions
- très faible baisse des AC anti-Dsg3.
- - CART anti-CD19 (B + plasmocytes) semble plus simple et efficace.



August 30 : under prednisone, 1.5 mg/kg/day

Transferred in intensive care unit (pain
septicemia, candidemia ...) :

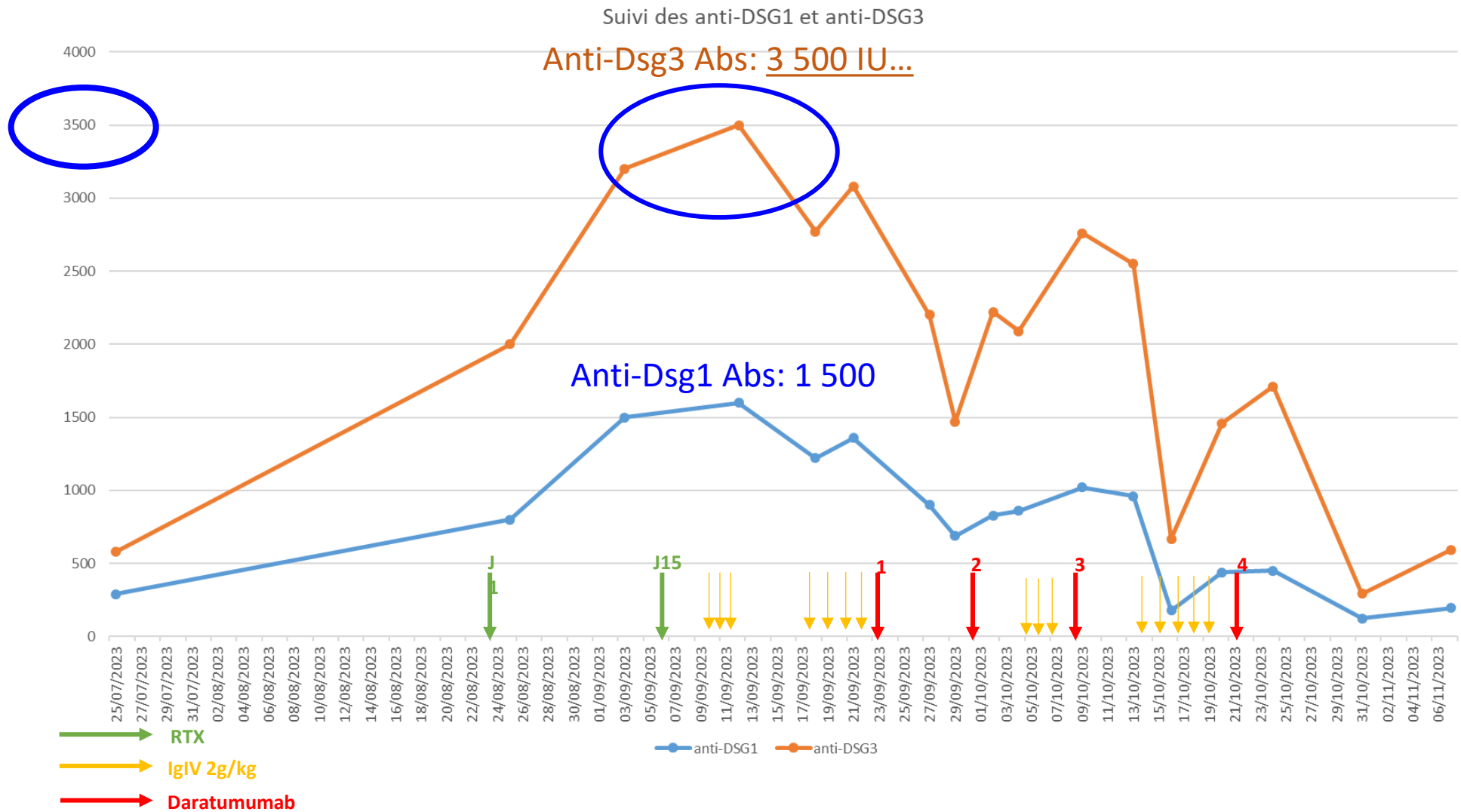
Extensive erosions over 90% of the body
surface area

Anti-DSG1-3: 1 500 and 3 00 unites
espectively

Second cycle of rituximab: completely
ineffective

The patient was treated with
daratumumab: anti-CD38 mAb targeting
plasmocytes (CD20 neg) (approved in
myeloma)





And the level of anti-Dsg Abs decreased, BUT ...



- The patient recovered
- CS and daratumumab were stopped after one year
- Patient is in sustained CR off CS with belilumab (anti-BAFF) as maintenance therapy



Remerciements FIMARAD

