



Lien entre pneumocystose et rituximab dans le pemphigus et discussion autour de la prophylaxie

Emmanuelle Melgar

► To cite this version:

Emmanuelle Melgar. Lien entre pneumocystose et rituximab dans le pemphigus et discussion autour de la prophylaxie. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297708

HAL Id: hal-03297708

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297708>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par Emmanuelle MELGAR

Le 3 Mai 2019

**Lien entre pneumocystose et rituximab dans le pemphigus
et discussion autour de la prophylaxie**

Membres du jury :

Monsieur le Professeur SCHMUTZ Jean-Luc

Président

Monsieur le Professeur JAUSSAUD Roland

Juge

Madame le Professeur BURSZTEJN Anne-Claire

Juge

Madame le Docteur JEANMAIRE Éliette

Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE - Jean-Pierre
CRANCE - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET -
Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard
HUBERT
Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire
LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre
MALLIÉ
Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU Michel
MERLE
Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN -
Claude PERRIN
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine
RASPIILLER
Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel
SIBERTIN-BLANC
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul
VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER –
Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François KOHLER

Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL

3^e sous-section : *(Biologie cellulaire)*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^e sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^e sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^e sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4^e sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5^e sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur des universités

Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie, CHRU Nancy

Vous nous faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Merci de nous accueillir dans votre spécialité et de nous transmettre vos connaissances et votre passion pour la dermatologie.

Merci de nous encourager avec bienveillance tout au long de notre cursus et de nous inciter à être toujours plus curieux.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère admiration et de notre profond respect.

À NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD

Professeur des universités

Praticien Hospitalier de Médecine Interne, CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions des connaissances que vous nous ferez partager sur ce sujet.

Nous souhaitons exprimer par votre présence l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère admiration et de notre profond respect.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Anne-Claire BURSZTEJN

Professeur des universités

Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénéréologie, CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Merci pour votre aide et pour le temps que vous avez pris pour le mener à bien.

Merci pour votre implication au sein du service de dermatologie et dans la formation des internes.

Nous vous sommes reconnaissants de nous faire partager votre passion, vos connaissances et votre expérience en dermatologie, dermato-pédiatrie et génétique.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère admiration et de notre profond respect.

À NOTRE JUGE

Madame le Docteur Éliette JEANMAIRE

Praticien Hospitalier de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHRU Nancy

Nous te remercions de l'honneur que tu nous fais en acceptant de juger ce travail.

Nous te remercions des connaissances que tu nous feras partager sur ce sujet.

Merci pour tes précieuses remarques.

Merci aussi pour ta disponibilité, ton encadrement et ta gentillesse durant ces six mois en maladies infectieuses.

Nous souhaitons exprimer par ta présence l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Tu trouveras dans ce travail l'expression de mon admiration et de mon profond respect.

A MA FAMILLE ...

A mes parents, sur qui je peux toujours compter, sans qui je n'en serais pas là et que j'aime plus que tout.

Papa, Maman, Merci à tous les deux de m'avoir toujours encouragée, soutenue, aidée, rassurée et de continuer à le faire. Merci pour tout ce que vous m'apportez et tout ce que vous faites pour moi !

A Marie-Claude, Merci pour cette bienveillance constante, ce soutien et ces encouragements depuis toutes ces années. Merci pour tout !

A Alain, Merci pour ton soutien et tes conseils expérimentés, merci pour ton avis précieux sur cette thèse et ta disponibilité (vive le piphemgus !).

A Isaline, Merci de m'avoir supportée depuis le début de mes études de médecine et d'avoir été indulgente lorsque je devais malheureusement réviser au lieu de jouer avec toi. A tous nos bons moments passés ensemble. <3 Titine.

A Nicolas (moush), Merci de me soutenir, de m'encourager et surtout de me supporter au quotidien. Merci d'écouter (toujours très attentivement ^^) mes topos. Merci pour tout ce que tu m'apportes, pour ton aide dans tous les domaines et ta patience. Je t'aime.

A Laurent et Christèle, Merci pour votre bonne humeur et votre générosité. Merci pour les amandes et panier de fruits et légumes en D4 qui tombaient à pic pour nous rebooster ;)

A Daniel et Nadine, pour nos virées Ardennaises où il fait (bien sûr) toujours beau.

A Marine et Sylvain, Merci pour votre entrain. A nos vacances dans les dunes et les cailloux !

Et à tous ceux qui me soutiennent malgré la distance : Sabine, Lucile, Grégoire, Amélie, Sophie, Bertrand, Justine, Bettina, Louis, Camille, Maxime ...

A Tati, Pierre, Thérèse ...

A MES AMIS ET CO-INTERNES ...

A la team Thion-Thion

Un grand Merci à la team Thion-Thion, la meilleure de la terre. Merci pour tous ces bons moments partagés, ces soirées dans le maquis, le douanier Rousseau, et j'en passe.

A Laurie, à notre connexion depuis toutes ces années. Merci d'être une oreille attentive, toujours là quand il faut. A notre parcours cote à cote depuis la P2, et jusque dans la spécialité et la région! Que ça continue :) Merci aussi pour ta rigueur et pour les gâteaux à la courgette.

A toto, Merci el diablo de nous avoir rejoint en Lorraine et pour ton courage. A notre fameuse danse et à notre monde parallèle commun de lumière et de vibration ;) A Hélène, Merci pour ta spontanéité et ton ENERGIE <3. Sans toi, Michel n'a plus la même saveur ... Merci d'avoir été une co-interne aussi géniale et passionnée lors de mon premier semestre en dermatologie. A nos 3 mois d'astreinte ensemble et à nos fous-rires en consults ! A Audrey, Madame KN, Merci d'être une amie sur qui on peut compter et toujours partante pour aller dans le maquis. Vive la piña colada et merci pour ton soutien lorsqu'il a fallu réserver Bryan.

A Orlando, Merci pour toutes ces bonnes soirées autour de ta table en carton, pour nous avoir appris à cuire les pâtes et surtout pour toutes les calories que tu nous a apportées. Aux pâtes carbo à 4h du matin et à Coldplay ! A Fafa, Fafa Gangsta, ne change rien. Merci de nous ouvrir sur d'autres horizons musicaux. Merci pour l'ETT sans laquelle je serais encore persuadée d'avoir une endocardite. Que tous nos bons moments soient gravés dans la roche ! A Roro, Merci pour ces bonnes flam's au BBQ et pour nous dénicher de supers plans tels que des petits we à vélo dans les vignes ! A Perrin (bon d'accord : Antoine), Merci princesse Perrin de nous faire autant rire, A nos moments passés autour d'un stick ou deux ;) et Merci d'avoir pris Mr N... en cardio. A Max et Aurélie, Merci de constituer pour moi un exemple et une source de motivation à me mettre vraiment au sport !! ;) A Malorie, Merci pour ta droiture, ta franchise et à nos villas entre fille au cours de cet internat ! A Manu ! A tous les membres du QDLM...et à la soufflette of course ^^

A mes premiers et meilleurs externes : Antoine, Carole, Alex !!

A mes amis Troyens-Rémois

A Béné et Bétav', à nos années de collège et lycée et à notre amitié qui perdure malgré la distance. A notre imagination sans limite pour créer des vidéos, cultes aujourd'hui ;)

A Henry (alias mon Roberto), à notre longue amitié depuis ton scooter bleu jusqu'à maintenant en passant par les poutres en bois de ta cuisine ;) – A Marine qui a l'air aussi folle que toi et que j'ai hâte de connaître davantage. A Manon, Aurélien et bébé Marin : Merci pour tous ces bons moments partagés. La BU, le HelloKitty de la chance, les après-midi MarioKart, les tiques, la croute, les thés aux fruits rouges... A Maître Tahiana, pour ton soutien psychologique et nos discussions plus ou moins philosophiques à des heures tardives. Pour notre soutien mutuel en D4. A Messaline, quand on se retrouve autour de quelques trolls à tuer ;) A Flavien, pour ces soirées en colle sur les bancs de la fac et tout ce temps passé à discuter dehors...sur le parking ^^ et mention spéciale pour pour cette soirée post ECN, en espérant de voir dans le même état ce soir (ou pas) hihi. A Julien, à nos stages d'externes au CH de Troyes et à l'exploration des sous-sols de ce bel hôpital. A Rémi (le tronc), et Mélo (ma chaudière), au plaisir que l'on a toujours de se voir et aux bons moments partagés ensemble.

A Julie (ma belette), à notre belle amitié, aux manteaux, aux cookies, et à nos soirées papotage, A coco !

A mes co-internes de dermatologie dont certaines sont maintenant de supers chefs :

A Béa pour nous faire faire voyager à travers ces photos aux 4 coins du monde. A Léa pour être toujours à la pointe du dernier scoop et savoir raconter les histoires avec beaucoup d'humour ! A Marion pour notre tour du (très) grand Est pour les cours DESC ! A Anne pour ta gentillesse et ton aide : Merci pour tes appels du soir en hospit ! A Marie pour ce chaos quotidien ! A Julie, pour ton pragmatisme et ton côté no-prise de tête... Une pensée pour notre cher monsieur P ^^.

A Valérie pour ton écoute et ton calme, merci pour tes bons conseils avisés. A Camille (caca), Aux poses sur l'aire du Burger King en allant à Uriage et aux phénomènes de transpiration incontrôlés ^^.

A Ambre, avec qui je n'ai pas eu la chance de travailler en tant que co-interne mais que je suis ravie de connaître comme chef. Merci d'être aussi dispo, consciencieuse, dévouée et à l'écoute. A Jordane, Merci d'avoir été une super référente et merci de nous stimuler pour aller manger tôt ;) A Alex, Merci pour ta zénitude et pour notre virée dans les studios d'Europe1 (même si on n'a pas vu Nikos ^^)

A Hélène S, A ces journées communes dans le bureau de MIT/Dermato ;) A Dianou, Merci pour ta douceur et ton calme. A Estelle, à nos 3 mois d'hospit ensemble durant lesquels c'était souvent « l'heure ». A Elodie, pour son calme et son efficacité. Préviens-nous pour le vide-dressing ;) ! A Adèle, Merci pour ta folie et tes pulsions qui rendent les journées bien plus fun ! A Lorène, Pour notre soutien mutuel et les délicieux repas du self le WE lorsque j'étais d'astreinte et toi de garde !

Aux autres co-internes que j'ai rencontré et avec qui ce fut un plaisir de travailler : A Caroline pour ces 6 mois de radiothérapie, à Alexandra et Miary (vive l'UMA !), A Hugo, Baptiste, Félicie, Emmanuelle, Marie et Mathilde pour ces 6 mois d'été en MIT.

AUX MÉDECINS QUI ONT PARTICIPÉ À MA FORMATION ...

Au Dr Truchetet, Merci de m'avoir initiée à la dermatologie et à la joie des topos (en me donnant une présentation à faire dès mon 2eme jour d'internat). Merci de nous avoir fait partager vos connaissances et votre passion pour la dermatologie et l'anatomopathologie. Merci aussi pour toutes ces fois où vous nous demandiez de venir durant vos consultations pour nous demander quel était notre diagnostic !

Aux Dr Amélie Schoeffler, Anne-Laure Liegeon, Philippe Muller et Jean Pouaha : Merci pour votre encadrement et votre enseignement lors de mon premier semestre de dermatologie, et ce toujours dans la bonne humeur.

Au Dr Granel-Brocard Florence : Merci pour ta bonne humeur, ton écoute et ta disponibilité. Merci pour ton côté organisé et ta maîtrise de Dx Planning qui nous a sauvé la mise plus d'une fois lorsque que nous devions modifier sans cesse les dates des cures en UMA ;))

Au Dr Doumat-Batch Fadia : Merci d'être toujours souriante, agréable et disponible ce qui rend les astreintes sympathiques.

Au Dr Poreaux Claire : Merci d'avoir tant partagé avec les internes !
Merci pour ton investissement et ton écoute aussi bien en hospitalisation qu'en consultation.

Aux Dr Anne Bellut, Cristèle Nicolas et Barthélémy Splingard, mes maîtres de stage en cabinet de ville. Merci de me faire découvrir cette autre belle facette de la dermatologie. Merci de nous faire partager votre expérience et merci pour votre pédagogie, vos conseils et vos anecdotes.

Au Dr Laurent Charbit : Merci Laurent pour le chef exceptionnel que tu as été pour moi lors de mes passages au CHU. Tu as toujours su te positionner où il fallait pour concilier une supervision bienveillante et de qualité tout en nous rassurant pour nous donner confiance en nous. Merci de m'avoir fait autant rire et relativiser pendant les contres visites. Merci pour ces Brookies, ces calories, les bonbons dans ton bureau et aussi de m'avoir initié aux fléchettes. Merci aussi pour tes conseils lorsque j'hésite entre 2 paires de chaussures ;)

Au Dr Fanny Brault : Merci Fanny pour la super-chef que tu étais. C'était toujours très agréable de travailler avec toi. Merci d'avoir perpétué la tradition des petits dej' dans le service le vendredi matin. Et vive le Body Pump et les courbatures !

Au Dr Freling Estelle, Waton Julie et Pinault Anne-Lise, Merci d'avoir toujours été disponibles lorsque nous avions besoin. Merci pour votre calme et votre sympathie.

Aux Dr Caroline Jacquet et Eliette Jeanmaire, mes supers chefs lors de mon passage en unité A de MIT même s'il s'est finalement avéré que j'aimais « les boutons » ^^ . Merci pour votre disponibilité, votre humour et votre bienveillance et respect envers vos internes.

Et merci aussi aux Dr Goehringer François, Frentiu Emilia, Hénard Sandrine, Bevilacqua Sibylle, André Marie, Charmillon Alexandre et Baux Elisabeth.

Merci aux Dr Longo Raffaele, Eid Nada, Campitiello Marco, Plastino Francesca, Quetin Philipe, Niewoehner Ulrich, Michel Xavier et Yacoubi Mohammed à Mercy.

Aux équipes paramédicales

Aux infirmières, aides-soignantes, ASH et secrétaires avec qui j'ai travaillé en dermatologie (traitement, consults, hospit, phlébo...), maladies infectieuses, oncologie et radiothérapie !

Aux manips, infirmières, physiciens et dosimétristes de radiothérapie à Mercy !

Aux supers externes avec qui j'ai travaillé pour leur aide précieuse et leur motivation ainsi qu'aux D2 motivés en stage de sémio qui prennent ensuite des gardes gracieusement au SAU juste pour m'accompagner ;)

A tous ceux que j'ai pu oublier et qui me sont chers !

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leur raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque »

ABRÉVIATIONS

Ac : Anticorps

ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

CD : Cluster de Différenciation

CMV : Cytomégalovirus

Dsg : Désmogléine

EBV : Epstein-Barr

HSV : Herpès Simplex Virus

IFD : Immunofluorescence directe

IFI : Immunofluorescence indirecte

Ig : Immunoglobulines

JC virus : John Cunningham virus

LB : Lymphocyte B

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

LT : Lymphocyte T

MO : Microscopie optique

NFS : Numération Formule Sanguine

PCP : Pneumocystis pneumonia

PCR : Polymérase Chain Reaction

PDAI : Pemphigus Disease Area Index

rtPCR : Reverse Transcriptase PCR

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

TMP-SMZ : Triméthoprime-Sulfamethoxazole

TNF : Tumor Necrosis Factor

VIH : Virus immunodéficience humaine

VZV : Varicelle Zona Virus

Pour ce travail, nous nous sommes intéressés au cas d'une patiente suivie dans notre service de dermatologie pour un pemphigus foliacé sévère ayant nécessité un traitement par corticothérapie générale associée à du rituximab. Quatre mois après, cette patiente a développé une pneumocystose pulmonaire ayant justifié d'une prise en charge en réanimation.

Ce cas a attiré notre attention car cette patiente était jeune et sans comorbidités et que les recommandations de prophylaxie de la pneumocystose manquent dans ces indications en dermatologie.

Les cas de pneumocystose sont rares dans les maladies bulleuses auto-immunes traitées classiquement par corticothérapie et immunosuppresseurs conventionnels (méthotrexate, azathioprine et mycofénilate mofétil), et les recommandations actuelles n'indiquent donc pas clairement les situations devant conduire à l'instauration d'une prophylaxie.

Cependant, le rituximab est désormais (depuis mai 2018) en première ligne de traitement dans le pemphigus sévère et va être de plus en plus utilisé. Nous nous sommes donc interrogés sur l'imputabilité de cette molécule anti CD20 dans le développement de pneumocystoses pulmonaires et sur la nécessité d'instaurer ou non une prophylaxie à titre systématique.

Si les indications de prophylaxie de la pneumocystose sont claires dans les groupes de pathologies les plus à risque tel qu'en hématologie ou dans certaines maladies de système, elles ne le sont pas en dermatologie et encore moins plus spécifiquement dans les pemphigus traités par rituximab.

Nous présenterons donc dans un premier temps les 3 axes du sujet que sont la pneumocystose, le pemphigus et le rituximab.

Puis nous exposerons le cas de notre patiente.

Pour finir, nous discuterons d'après les données recueillies de la littérature, des cas de pneumocystose développés sous rituximab dans les pemphigus et de la prophylaxie de cette infection. Nous apporterons aussi une précision quant à l'intérêt du dosage et de la surveillance des gammaglobulines avant et après rituximab.

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS.....	19
INTRODUCTION.....	22
I. La pneumocystose.....	23
a. Généralités.....	23
b. Cycle et mode de transmission.....	24
c. Facteurs de risque	25
d. Clinique et diagnostic	28
e. Traitement et prophylaxie.....	29
II. Les pemphigus.....	31
a. Généralités.....	31
b. Pemphigus foliacé.....	32
c. Le pemphigus vulgaire	35
d. Prise en charge du pemphigus	36
e. Complications infectieuses associées au pemphigus.....	38
III. Le Rituximab	41
a. Généralités.....	41
b. Rituximab et hypogammaglobulinémie	42
c. Complications infectieuses associées au rituximab	43
d. Pneumocystose et rituximab.....	45
OBSERVATION.....	48
DISCUSSION	55
I. Prophylaxie de la pneumocystose	56
a. Chez le patient non-VIH.....	56
b. En dermatologie	60
c. Dans les maladies bulleuses	62
d. Sous rituximab dans le pemphigus.....	63
BIBLIOGRAPHIE	66

INTRODUCTION

I. La pneumocystose

a. Généralités

La pneumocystose est une infection opportuniste causée par le champignon ascomycète *Pneumocystis jirovecii*. Le *Pneumocystis* est un pathogène opportuniste classé d'abord parmi les protozoaires puis, au vu de ses composants génétiques et cellulaires, dans les champignons. Décrit pour la première fois par C. Chagas en 1909, il est d'abord appelé *Pneumocystis carinii* en mémoire de A. Carini qui l'a décrit chez le rat en 1910. Ce n'est qu'en 1999 qu'il est rebaptisé *Pneumocystis jirovecii* en hommage au pathologiste O. Jirovec qui l'a reconnu en 1952 comme étant un agent responsable de pneumopathies interstitielles chez l'homme ^{(1) (2)}.

Avant 1981, cette infection opportuniste était rare et survenait essentiellement chez des patients atteints d'hémopathies malignes. Puis, avec l'arrivée de l'épidémie d'infection par le VIH, son incidence a nettement augmenté permettant les premières descriptions du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ⁽³⁾. De ce fait, le déficit de l'immunité cellulaire T a été principalement incriminé dans le développement de pneumocystoses.

Grâce à la prophylaxie primaire et à l'efficacité des traitements antirétroviraux, la pneumocystose a nettement diminué chez les patients VIH. Son incidence est cependant en augmentation dans les populations immunodéprimées non VIH du fait essentiellement des effets collatéraux immunosuppresseurs des thérapeutiques utilisées comme par exemple en oncologie ou encore dans les maladies inflammatoires et auto-immunes ⁽⁴⁾. Ces pneumocystoses des patients immunodéprimés non VIH se caractérisent par une présentation clinique différente, un diagnostic plus difficile et un pronostic plus sombre.

Aujourd'hui, le nombre de cas annuels de pneumocystose dans le monde est estimé à 500 000 cas/an : 400 000 chez les patients VIH et 100 000 chez les patients non VIH avec des taux de mortalité respectif de 15 et 50% ^{(5), (6)}.

b. Cycle et mode de transmission

L'espèce *Pneumocystis jirovecii* est un champignon ascomycète difficile à étudier du fait de son caractère non cultivable *in vitro* en laboratoire. Il serait présent dans l'arbre respiratoire au niveau des alvéoles pulmonaires chez de nombreux sujets sains et sa transmission serait interhumaine par voie aérienne ^{(7), (8)}. Son cycle serait de type biphasique avec une alternance entre une forme de kyste mature (asque) pouvant être à l'origine de la transmission et une forme trophique végétative pouvant se fixer dans les alvéoles (sur les pneumocytes de type I) (Fig.1).

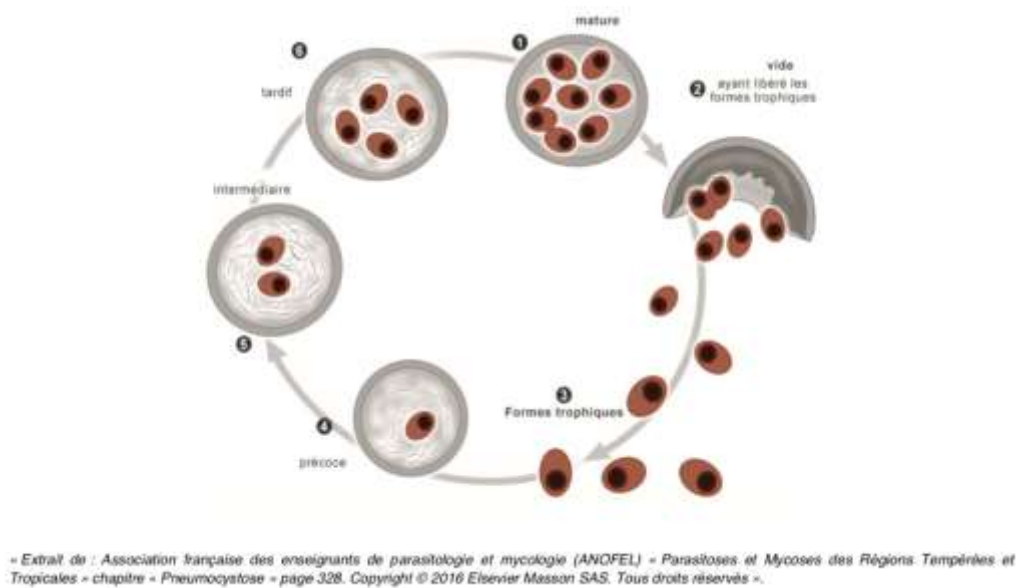


Figure 1 : proposition de cycle de vie du Pneumocystis

L'Homme immunocompétent qui se trouve en contact avec le *Pneumocystis jirovecii* est dans la capacité de l'éliminer en quelques jours à quelques semaines via son immunité innée, cellulaire et humorale. C'est la notion de portage transitoire. Certaines études rapportent d'ailleurs que 90% des enfants auraient rencontré le champignon avant l'âge de 5 ans et auraient développé des anticorps à son encontre ^{(9), (10)}.

Il ne faut pas confondre la notion de portage transitoire avec la notion de colonisation découverte en 2008 ^{(11), (7)}. Une étude française ⁽¹²⁾ a montré une PCR *Pneumocystis jirovecii* positive sur prélèvement respiratoire chez des patients immunodéprimés asymptomatiques et ayant un examen microscopique négatif. Au niveau alvéolaire, une diminution du nombre

de T CD4 et de l'activité de phagocytose par les macrophages permettrait l'implantation du champignon ⁽⁹⁾. Ainsi, les patients immunodéprimés quelle qu'en soit la cause ou atteints de pathologie pulmonaire ⁽⁷⁾ sont considérés comme des sujets exposés à la colonisation, avec risque de passage au stade pathologique en cas de majoration de l'immunodépression ou d'aggravation d'une pathologie pulmonaire existante.

Le *Pneumocystis jirovecii* se transmet donc par voie aérienne et peut être présent dans l'arbre respiratoire de manière asymptomatique (portage transitoire et colonisation) ou de manière pathogène symptomatique sous forme de pneumopathie chez les sujets immunodéprimés.

L'isolement des patients atteints de pneumocystose en milieu hospitalier pourrait dans ce sens être recommandé, pour éviter la transmission de pneumocystoses nosocomiales aux patients fragiles.

c. Facteurs de risque

L'expression de cette maladie opportuniste est le signe d'une altération de l'immunité. Un déficit de l'immunité T est le facteur de risque principal (VIH stade SIDA) mais il ne doit plus être considéré comme le seul. En effet, une coopération entre l'immunité cellulaire et humorale est indispensable pour éliminer le champignon ⁽¹³⁾. Des études cliniques murines ont aussi démontré que les cellules B et des anticorps spécifiques anti-pneumocystis contribuent à la réponse immunitaire contre le champignon ⁽¹⁴⁾. C'est pour cette raison que des cas de pneumocystose sont rapportés chez des patients atteints d'agammaglobulinémie liée à l'X ⁽¹⁵⁾.

Chez le patient non-VIH, les autres facteurs de risque de pneumocystose sont liés au terrain, à certaines pathologies sous-jacentes et à certains types de thérapies immunosuppressives ou combinaisons de thérapies immunosuppressives.

Facteurs liés au terrain ^{(16),(17),(18),(19)}

- âge supérieur à 50 ans,
- pathologie pulmonaire sous-jacente,
- hypoalbuminémie
- dénutrition sévère,
- déficit immunitaire congénital ou acquis,
- lymphopénie T CD4,
- hypogammaglobulinémie,

Facteurs liés à la maladie sous-jacente

Les recommandations de 2007 de la Mayo Clinic ⁽²⁰⁾ préconisaient de ne mettre une prophylaxie de la pneumocystose que si le risque d'en développer une était supérieur au risque de développer des effets secondaires graves de la prophylaxie, soit supérieur à 3,5%. Les pathologies à risque de pneumocystose ont donc été classées en conséquence.

Les pathologies considérées comme les plus à risque de pneumocystose sont ^{(4), (21)}:

- *Les hémopathies (leucémies aiguës lymphoïdes, lymphome malin non Hodgkinien)*
- *les allogreffés de moelle osseuse,*
- *la granulomatose avec poly-angéite,*
- la péri-artérite noueuse,
- la polymyosite et dermatomyosite,
- certains déficits immunitaires primitifs (syndrome de Wiskott-Aldrich, agammaglobulinémie liée à l'X, l'immunodéficience sévère combinée) .

Le risque de développer une pneumocystose est lié à la fois à la pathologie en elle-même (hémopathies, déficits immunitaires, maladies auto-immunes) mais aussi et surtout indirectement aux thérapeutiques immunosuppressives lourdes utilisées.

Grace à une étude observationnelle monocentrique, Fillâtre et al. ^{(22), (23)} ont pu proposer une hiérarchie du risque de pneumocystose selon les pathologies.

Dans le groupe à haut risque (> 45 cas/100 000 patients-années) sont retrouvés :

- *les hémopathies lymphoïdes (lymphome malin non-Hodgkinien, leucémies aigues lymphoïdes)* ⁽²⁴⁾
- *les transplantés d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques durant les 6 à 12 mois post greffe* ⁽²⁵⁾
- *les dermatomyosites/polymyosites* ⁽²⁶⁾
- *les vascularites des petit et moyen vaisseaux et particulièrement la péri-artérite noueuse et la granulomatose avec poly-angéite* ^{(22), (23)}

Facteurs liés au traitement immunomodulateur/immunosuppresseur

Il est clair que la corticothérapie par voie générale augmente le risque de pneumocystose ⁽²⁷⁾, et ce d'autant plus qu'elle est associée à un autre traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur.

Il est difficile d'apprécier précisément le risque de pneumocystose propre à un traitement en particulier car ces traitements sont très souvent combinés. Cependant, nous pouvons citer certaines molécules, pour lesquelles un sur-risque de pneumocystose est rapporté ^{(4), (23), (28)}:

- La *corticothérapie par voie générale à forte dose (> 20mg/j)* et pendant plus de 1 mois ^{(29), (19)}
- Le cyclophosphamide et la fludarabine constitueraient un sur-risque justifiant une prophylaxie systématique de la pneumocystose en particulier en cas d'association à une corticothérapie par voie générale ⁽²³⁾
- Le témozolomide, traitement de certaines tumeurs du système nerveux central, serait lui aussi associé à un sur-risque de pneumocystose raison pour laquelle les recommandations australiennes préconisent une prophylaxie systématique.
- Le rituximab augmente le risque de pneumocystose dans les 6 mois après la cure surtout lorsqu'il est associé à un autre immunosuppresseur ⁽³⁰⁾, de même que les anti TNF mais le nombre de cas rapportés est insuffisant pour justifier d'une prophylaxie en l'absence d'autres facteurs de risque.

d. Clinique et diagnostic

Il existe des formes extra-pulmonaires de pneumocystose (spléniques, hépatiques, ganglionnaires, oculaires, digestives, thyroïdiennes, auditives) qui représentent moins de 1% des cas. Nous ne traiterons ici que de la forme pulmonaire.

Chez l'adulte infecté par le VIH, les signes cliniques de la pneumocystose sont aspécifiques et se développent sous une forme subaiguë, parfois sur plusieurs semaines. La triade classique associe fièvre, toux sèche et dyspnée d'intensité croissante.

Chez le patient non VIH, la symptomatologie est similaire mais le début est souvent plus brutal (5 à 7 jours en moyenne) avec une évolution rapidement défavorable, une hypoxémie plus sévère et moins de symptômes respiratoires ⁽⁴⁾. La mortalité est plus élevée chez les patients non VIH car le principal facteur de mauvais pronostic est le retard au diagnostic ⁽⁸⁾. Il est donc primordial de savoir évoquer précocement une pneumocystose chez un patient immunodéprimé non VIH présentant une toux sèche, une fièvre et une dyspnée d'aggravation progressive.

La radiographie thoracique met en évidence un infiltrat interstitiel et des opacités péri-hilaires bilatérales. Devant des lésions radiographiques évocatrices, le scanner thoracique révèle un syndrome interstitiel bilatéral avec des images en verre dépoli extensives avec plus ou moins des lésions kystiques.

Dans le sang, la recherche du B-D-glucan, composant de la paroi du *Pneumocystis jirovecii*, peut apporter un élément supplémentaire en faveur du diagnostic avec surtout une bonne sensibilité. La spécificité est plus faible car ce polymère est présent dans la paroi d'autres champignons.

La confirmation du diagnostic se fait sur l'identification du *Pneumocystis jirovecii* par examen direct d'un prélèvement respiratoire de type lavage broncho-alvéolaire (LBA). La PCR (*polymérase chain reaction*) en temps réel réalisée sur LBA a une valeur prédictive négative proche de 100% permettant ainsi d'éliminer le diagnostic si elle est négative. Chez le patient

non VIH chez qui la charge fongique dans le LBA est plus faible, cet examen apporte une aide importante au diagnostic. Cependant, les faux positifs sont possibles, raison pour laquelle sont à l'étude des rtPCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*) quantitative apportant un gain de sensibilité en permettant de distinguer les colonisations des infections (12), (23).

e. Traitement et prophylaxie

Traitement de la pneumocystose

Ce traitement fait appel :

- En première intention : à l'association triméthoprime (TMP) 15-20mg/kg-sulfaméthoxazole (SMZ) 75-100mg/kg en 3 à 4 prises/jour IV ou per os selon la gravité
- En deuxième intention pour les formes graves : à la pentamidine 4mg/kg/jour en IV
- En deuxième intention pour les formes non graves : à l'atovaquone 750mg x2/j

La durée de traitement recommandée est de 21 jours.

La corticothérapie adjuvante est recommandée chez les patients VIH avec une PCP hypoxémiante (PaO_2 inférieure à 70 mmHg en air ambiant) et diminue de moitié la létalité et le recours à l'intubation orotrachéale. Chez les patients non VIH, il n'existe que quelques études rétrospectives, incluant peu de patients, sur l'intérêt de la corticothérapie adjuvante. Une étude de plus grande envergure en double aveugle est en cours et peut-être y a-t-il une place pour la corticothérapie adjuvante dans les PCP les plus sévères ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$) chez les patients non VIH. Au vu du bénéfice majeur apporté par la corticothérapie chez les patients VIH, les experts de l'Américan Thoracic Society la recommandent pour toutes les PCP hypoxémiantes. Ses modalités devraient être conformes à celles réalisées chez les malades infectés par le VIH, c'est-à-dire, 40mg x2/j de J1 à J5, puis 40mg/j de J6 à J10 puis 20mg/j de J11 à J20 (22), (71).

Prophylaxie de la pneumocystose

Plusieurs schémas thérapeutiques sont possibles :

- TMP-SMZ (80/400) 1 fois par jour
- TMP-SMZ (160/800) 3 fois par semaine
- Aérosols de pentamidine 300mg 1 fois par mois
- La dapsone 100mg/j ou l'atovaquone 1500mg/j sont également possible

L'indication de la prophylaxie est claire chez le patient VIH. Elle est préconisée si le taux de CD4 est inférieur à 200/mm³ et ce jusqu'à ce que ce taux soit supérieur à 200/mm³ pendant au moins trois mois ou si le pourcentage de CD4 est inférieur à 15 % de l'ensemble des lymphocytes ^{(31), (32)}.

Chez les patients immunodéprimés non VIH, les recommandations sont basées sur des consensus d'experts pour les pathologies les plus à risque. *L'European Conference on Infections in Leukaemia* (ECIL-5) a notamment publié en 2016 des recommandations pour les patients d'onco-hématologie ⁽³³⁾. Pour les autres pathologies les plus à risque citées plus haut (chapitre I.C), la prophylaxie est recommandée en systématique.

Cependant, nous manquons de recommandations claires pour ce qui est des autres pathologies, notamment les patients de dermatologie ou de médecine interne traités par immunosuppresseurs/immunomodulateurs pour lesquelles une évaluation au cas par cas doit être réalisée par le praticien selon la balance bénéfice/risque. Ceci expose le patient soit au risque de pneumocystose si la prophylaxie n'est pas instaurée à tort, soit au risque d'effets indésirables liés à la prophylaxie si elle est instaurée par excès.

II. Les pemphigus

Les maladies bulleuses auto-immunes regroupent plusieurs affections dermatologiques différentes (pemphigoïdes bulleuses, pemphigus, dermatoses à immunoglobulines (ig) A linéaire, dermatites herpétiformes, épidermolyses bulleuses acquises). Ces pathologies sont peu fréquentes. Elles sont secondaires à une production d'anticorps qui peuvent se diriger contre les différents constituants de la peau : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique ou le derme superficiel. Ces réactions auto-immunes ont pour conséquence clinique la formation de bulles sur la peau et/ou sur les muqueuses (Fig.2) . Ces maladies bulleuses auto-immunes se traitent par immunomodulateurs ou immunosuppresseurs qui ont leurs effets secondaires propres, notamment infectieux. La plupart de ces risques sont bien connus et il faut donc savoir penser aux infections opportunistes chez ces patients. Par exemple, l'arrivée du rituximab en première ligne de traitement du pemphigus s'accompagne d'effets indésirables infectieux notamment de possibles cas de pneumocystoses qu'il faut savoir évoquer.

Seront abordés dans cette partie, les généralités sur le pemphigus puis les pemphigus foliacés et vulgaires avec leurs traitements pour finir sur les complications infectieuses associées au pemphigus.

a. Généralités

Les pemphigus appartiennent au grand groupe des maladies bulleuses auto-immunes.

L'incidence en France est estimée à 1,83 cas/M/an ⁽³⁴⁾.

Il y a 5 types principaux de pemphigus qui sont, par ordre de fréquence décroissante (35) :

- le pemphigus vulgaire et végétant
- le pemphigus érythémateux et foliacé
- le pemphigus paranéoplasique
- le pemphigus à IgA
- le pemphigus induit par des médicaments (captopril et penicillamine)

Dans les pemphigus, les anticorps sont dirigés en intra-épidermique, contre les protéines de la jonction inter-kératinocytaire ce qui donne cliniquement des bulles flasques qui peuvent toucher la peau et/ou les muqueuses selon le sous-type ⁽³⁶⁾. Selon la localisation histologique de l'acantholyse, il est possible de séparer les formes superficielles où le clivage est sous-corné (pemphigus foliacé et érythémateux) des formes profondes où le clivage est supra-basal (pemphigus vulgaire et végétant).

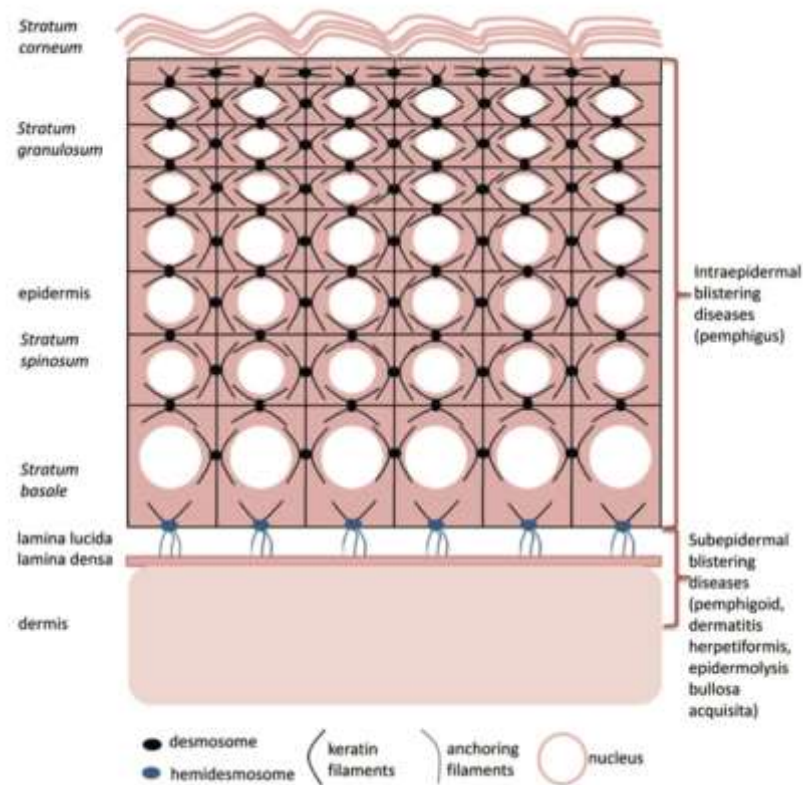


Figure 2 : Représentation schématique de l'épiderme et de la localisation des atteintes dans les principales maladies bulleuses auto-immunes.

Extrait de Sokol E. Pemphigus pathogenesis: Insights from light and electron microscopy studies. 2016: University of Groningen.

b. Pemphigus foliacé

Clinique

Le pemphigus foliacé se caractérise cliniquement par des bulles flasques superficielles laissant place à des érosions post bulleuses et des croûtes touchant la peau mais laissant les muqueuses indemnes. Le signe de Nikolski pourra être présent. Les atteintes seront classiquement localisées dans les zones séborrhéiques (thorax, visage, cuir chevelu, région inter scapulaire) mais pourront être plus étendues donnant un tableau d'érythrodermie

exfoliative ou bien être limitées au visage dans la forme dite érythémateuse où l'atteinte prend une disposition en ailes de papillon ⁽³⁷⁾ (Fig.3). Des formes endémiques sont aussi décrites comme le fogo selvagem dans les zones rurales du Brésil qui serait lié à une réaction immunitaire à des antigènes introduits par des piqures d'insecte de type mouches noires ⁽³⁸⁾. Le pemphigus foliacé est lié à la présence d'anticorps anti desmogléine-1, une protéine constitutive des desmosomes de la jonction inter-kératinocytaire, présente dans la partie superficielle de l'épiderme et des muqueuses (Fig 4 et 5). Grâce à la théorie de compensation ⁽³⁹⁾, il est aisé de comprendre pourquoi les pemphigus superficiels ne donnent pas d'atteinte muqueuse. En effet, les desmogléines 3, présentes sur toute la hauteur de l'épithélium muqueux, compensent la disparition des desmogléines 1, ce qui n'est pas le cas dans l'épiderme où les desmogléines 3 ne sont présentes qu'en profondeur d'où le décollement cutané superficiel.



Figure 3 : pemphigus foliacé

Extrait de Saurat J, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle J-M. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 2017 Elsevier Masson; 10-10, 509-517

Histologie

La *microscopie optique* d'une bulle intacte et récente (transport dans le formol) met en évidence un clivage sous corné dans la couche granuleuse de l'épiderme associé à une acantholyse.

L'*Immunofluorescence directe* (IFD) réalisée en peau érythémateuse péri-bulleuse (transport dans l'azote liquide ou milieu de Michel) permet de visualiser des dépôts d'IgG et de C3 disposés en mailles de filet le long du cadre inter-kératinocytaire (Fig.6). La positivité de l'IFD est indispensable au diagnostic.

Biologie

Biologiquement, l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur peau humaine normale ou sur œsophage ou langue de rat ou œsophage de singe permet de mettre en évidence les anticorps anti substance inter-kératinocytaire.

En ELISA, les anticorps (Ac) retrouvés sont les anti-desmogleïne 1. Le dosage de ces Ac aide au diagnostic et est recommandé initialement et dans le suivi de la maladie car leur taux, s'il est élevé, est corrélé à la sévérité de la maladie et à un risque de rechute ⁽⁴⁰⁾.

Le syndrome inflammatoire peut être absent.

Il n'y a pas d'hyperéosinophilie sanguine, contrairement à la pemphigoïde bulleuse.

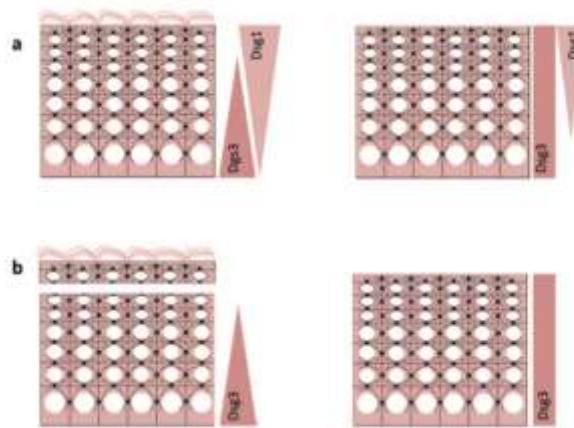


Figure 4 : Répartition des desmoglénines dans l'épiderme (à gauche) et dans les muqueuses (à droite) en situation normale (ligne a) et en cas de pemphigus foliacé (ligne b)

Extrait de Sokol E. Pemphigus pathogenesis: Insights from light and electron microscopy studies. 2016: University of Groningen.

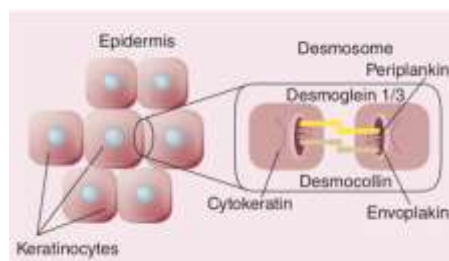


Figure 5 : représentation des desmosomes et structure des desmoglénines

Extrait de Herbert et al. Rituximab in pemphigus (41)

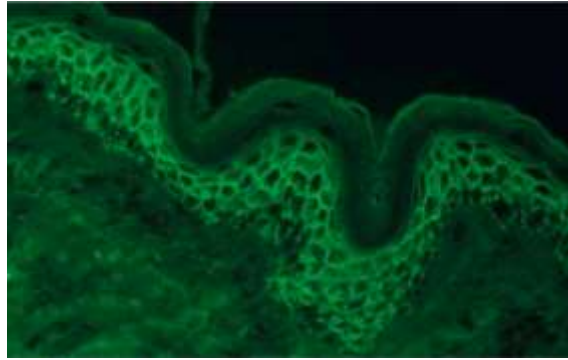


Figure 6 : Immunofluorescence directe dans un pemphigus foliacé, autour des kératinocytes

Extrait de M.Kasperkiewicz et al. Pemphigus. Nat Rev Dis Primers. 2017 ; 3 :17-26

c. Le pemphigus vulgaire

Dans le pemphigus vulgaire, une atteinte de la peau et des muqueuses est possible. En effet, les anticorps sont cette fois dirigés contre les desmogléines 3, présentes dans les couches profondes de l'épiderme et sur toute l'épaisseur de l'épithélium muqueux (Fig. 4). Cliniquement il y a une atteinte douloureuse de la muqueuse orale ou des autres muqueuses associées à une atteinte cutanée à type de bulles flasques (Fig.7 et 8).

La *microscopie optique* d'une bulle intacte et récente (transport dans le formol) met en évidence clivage profond supra-basal dans la couche épineuse, donc plus profond que dans le pemphigus foliacé.

L'*IFD* met en évidence un immuno-marquage de la surface des kératinocytes dans l'épiderme et la muqueuse avec un marquage plus intense dans les couches profondes.



Figure 7 : Atteinte cutanée d'un pemphigus vulgaire

Extrait de Saurat J, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle J-M. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 2017 Elsevier Masson;10-10, 509-517



Figure 8 : Atteinte muqueuse d'un pemphigus vulgaire

Extrait de Lapeyre-Liénard H, Joly P. Pemphigus. La Presse Méd, 2010. 39;10:1066-1070

d. Prise en charge du pemphigus

Le contrôle de l'éruption bulleuse puis la cicatrisation des lésions tout en essayant de minimiser autant que possible les effets indésirables graves des traitements est l'objectif essentiel de la prise en charge.

Les pemphigus peu sévères sont ceux pour lesquels les lésions cutanées sont inférieures à 5% de la surface corporelle et le score PDAI (*Pemphigus Disease Area Index*) < 15.

Les pemphigus modérés à sévères sont ceux pour lesquels l'atteinte cutanée est supérieure à 5 % de la surface corporelle avec un score PDAI >15 et ≤ 45 pour les pemphigus modérés et un score PDAI > 45 pour les pemphigus sévères.

Jusqu'en mai 2018, le traitement des pemphigus reposait sur la corticothérapie par voie générale seule ou associée à un immunosuppresseur conventionnel (méthotrexate, mycophénolate mofétil ou azathioprine) pour une durée de 2 à 4 ans. Le rituximab n'apparaissait qu'en dernier recours.

Une étude de Joly et al. parue dans le Lancet en 2017 ⁽⁴²⁾ a prouvé la supériorité d'un traitement par rituximab en première intention dans les pemphigus modérés à sévères tant sur l'efficacité clinique que sur la réduction des effets secondaires via l'épargne cortisonnée.

En conséquence, les recommandations françaises rédigées par le centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes ont été mises à jour en mai 2018 ⁽⁴³⁾ et le rituximab passe donc maintenant en première ligne pour les pemphigus modérés à sévères.

Les recommandations pour le pemphigus superficiel sont les suivantes ⁽⁴³⁾ :

Pour les formes peu sévères :

Première intention :

- 1) DAPSONE 50 à 100 mg/jour associée aux dermocorticoïdes.
- 2) DERMOCORTICOIDES d'activité forte (propionate de clobetasol) peuvent être utilisés seuls dans les formes très pauci-lésionnelles et lorsque les taux d'Ac circulants sont très faibles ou nuls.
- 3) CORTICOTHERAPIE GENERALE: prednisone 1 mg/kg/jour
- 4) Protocole de "Lever faible" : 1ère année : MYCOPHENOLATE MOFETIL 2g/jour ou AZATHIOPRINE 100 mg/jour et PREDNISONE 40 mg 1 jour sur 2 ; 2ème année : maintien inchangé du mycophénolate mofétile ou de l'azathioprine et baisse progressive de la prednisone (10 à 15 % toutes les 3 semaines pendant 1 an) avec arrêt en fin de 2ème année ; 3ème année : diminution de l'immunosuppresseur (de moitié à 6 mois) puis arrêt à la fin de la 3ème année.
- 5) En cas d'évolution supérieure à 3 à 6 mois (malgré les traitements précédents et taux élevés d'Ac circulants anti-Dsg1) et d'impact sur la qualité de vie: RITUXIMAB seul (1g à J0 et J14) ou en association à une corticothérapie générale (prednisone 0,5 mg/kg/jour) suivie d'une décroissance rapide (sevrage en 3 à 4 mois).

Pour les formes modérées à sévères :

Première intention :

- 1) RITUXIMAB (1g à J0 et J14) associé à une CORTICOTHERAPIE GENERALE (prednisone 1 mg/kg/jour) suivi d'une décroissance progressive avec pour objectif un sevrage à 6 mois.

A noter que le rituximab sera employé seul en cas de contre-indication absolue ou relative à la corticothérapie générale et que la posologie pourra être de 375mg/m² une fois par semaine pendant 4 semaines pour les patients au poids extrême.
- 2) Si le rituximab n'est pas disponible ou contre indiqué :

CORTICOTHERAPIE GENERALE seule (prednisone 1 à 1,5 mg/kg/jour) ou d'emblée associée à un immunosuppresseur conventionnel de type mycophénolate mofétile (2g/jour) ou azathioprine (1 à 3 mg/kg/jour) ou methotrexate (15-25 mg/ semaine).

Traitement d'entretien après une cure de rituximab

Au 6^{ème} mois après la 1^{ère} cure (M6) :

- En cas de rémission incomplète clinique : 1g en une seule perfusion ou 1g à J0 et J14. La décision de réaliser une ou 2 perfusions se basera sur la sévérité clinique initiale du pemphigus, l'intensité des lésions résiduelles et sur le taux d'Ac circulants.
- En cas de rémission complète clinique: l'intérêt d'une perfusion n'est pas montré actuellement mais il est possible de réaliser une perfusion de 500mg ou 1g chez les patients ayant présenté un pemphigus sévère et/ou ayant encore un taux élevé d'Ac circulants.

Au 12^{ème} et 18^{ème} mois après la 1^{ère} cure (M12 et M18) :

- En cas de rémission complète : 500mg en une seule perfusion à M12 et une autre à M18. Les données de la littérature ne permettent pas de recommander la réalisation de perfusions systématiques de rituximab au-delà de M18 chez les patients en rémission complète. Une surveillance du taux d'Ac circulants devra être réalisée tous les 6 mois. La réalisation de perfusions additionnelles de rituximab en entretien au-delà de M18 sera à considérer notamment en cas de ré-ascension à un titre élevé des Ac circulants chez des patients qui avaient obtenu la négativation de ces Ac.

Pour le pemphigus vulgaire, les recommandations sont identiques hormis que la dapsons n'est pas recommandée pour les formes peu sévères.

e. Complications infectieuses associées au pemphigus

Les pemphigus sont :

- d'une part une maladie auto-immune
- d'autre part une pathologie créant une effraction de la barrière cutanée
- et enfin une maladie se traitant par immunosuppresseurs avec, dans la plupart des cas, au minimum une corticothérapie par voie générale.

Ces 3 facteurs rendent les patients atteints de pemphigus exposés au risque d'infections.

A chaque type d'immunosuppression correspond un type précis d'infection opportuniste ⁽⁴⁴⁾ :

-Immunodépression cellulaire : Verrues, molluscums, mycoses, mycobactéries atypiques et tuberculose, pneumocystose, toxoplasmose, cryptococcoose, virus du groupe Herpes, CMV (cytomégalovirus), EBV (Epstein-Barr Virus), VZV (varicelle zona virus), salmonellose, bartonellose, listeriose, nocardiose,

-Immunodépression humorale : infections ORL et respiratoires, granulomes, entérovirus

-Immunodépression phagocytaire : Folliculites, impétigo, ecthyma, mycoses, granulomes et mycobactéries atypiques

-Immunodépression du complément : méningites, chocs septiques

Les traitements utilisés dans le pemphigus (corticothérapie par voie générale et immunosuppresseurs conventionnels) impactent en premier lieu l'immunité cellulaire ⁽⁴⁵⁾. La majorité des infections rapportées sont donc les infections cutanées à type de récurrence herpétiques, les candidoses, VZV et les surinfections à pyogènes.

Dans une cohorte de 2005 ⁽⁴¹⁾ rapportant 1209 patients atteints de pemphigus, on trouvait 35% de complications à type de candidoses oro-pharyngées. Il y avait aussi 19% d'infections autres dont la moitié étaient des infections cutanées.

Une autre étude de 2013 ⁽⁴⁷⁾ trouvait 58% d'infections parmi 155 pemphigus vulgaires dont 23% à type de candidoses orales, 9% d'infections herpétiques, 10% d'infections cutanées autres, 8% d'infections urinaires et 8% d'infections pulmonaires. Dans cette étude, le nombre d'infections était plus important en cas d'association de la corticothérapie à un autre immunosuppresseur qu'en cas de corticothérapie seule.

En 2014, l'équipe de Yael et al. ⁽⁴⁸⁾ s'est intéressé cette fois aux infections opportunistes graves non cutanées dans le pemphigus. Dans leur étude de cohorte prospective sur 10 ans, les auteurs rapportent 14 infections opportunistes sévères (hors infections cutanées) chez 172 patients traités pour un pemphigus (9,3%). Parmi ces 14 patients atteints d'infections opportunistes, tous étaient sous corticothérapie par voie générale à une dose moyenne de 0,8mg/kg/j et 5 avaient en plus de l'azathioprine. Les infections trouvées survenaient en moyenne dans les 4 mois après le diagnostic et comportaient des nocardioses (6 cas), des infections à CMV (5 cas), des légionelloses (2 cas) et une listériose. Il n'y avait pas de pneumocystoses. Le risque de développer une infection opportuniste était de 9,4% la

première année puis était quasi nul ensuite. L'âge (> 65 ans) et le diabète étaient des facteurs augmentant le risque d'infection opportuniste. Il y avait dans cette cohorte 20 patients sous rituximab mais aucune infection n'a été détectée dans ce groupe.

III. Le Rituximab

a. Généralités

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique (humain/murin) ayant une très haute spécificité pour l'antigène transmembranaire CD20. Cet antigène CD20 est exprimé par les lymphocytes pré-B et les pré-plasmocytes mais pas sur les cellules souches hématopoïétiques, ni les cellules pro-B ni les plasmocytes ⁽⁴¹⁾.

Le rituximab entraîne donc une destruction sélective des lymphocytes B, qu'ils soient sains ou tumoraux, après la liaison à ces derniers via des mécanismes de cytotoxicité médiés par le complément, une lyse par les cellules NK ou encore une phagocytose par les macrophages. Il engendre donc une déplétion B essentiellement sanguine et moindre dans la moelle, la rate et les ganglions.

Il est donc dépresseur de l'immunité humorale et a, de part cette action, un intérêt dans certaines maladies auto-immunes. Le but d'utiliser le rituximab dans les maladies auto-immunes est d'éradiquer les clones B malins et prévenir la production d'auto-anticorps par les plasmocytes auto-réactifs à courte durée de vie dérivés des LBCD20+ ⁽⁴⁹⁾. Par ailleurs, les cellules B ayant aussi une fonction de cellule présentatrice d'antigène aux lymphocytes T, le rituximab a aussi une action indirecte sur l'immunité cellulaire. Certaines études suggèrent qu'il aurait aussi un impact direct sur l'immunité cellulaire ⁽⁵⁰⁾.

Il a d'abord été utilisé dans les lymphomes B non-Hodgkiniens et la leucémie lymphoïde chronique à la dose de 375mg/m² 1 fois par semaine pendant 4 semaines pour un cycle ⁽⁵¹⁾.

Par la suite, il a été validé dans le traitement des maladies auto-immunes et notamment de la polyarthrite rhumatoïde à la dose de 1000mg 1fois par semaine à J0 et J15 ⁽⁵²⁾ et dans les vascularites à ANCA (granulomatose avec poly-angéite et poly-angéite microscopique) à la dose de 375mg/m² 1 fois par semaine durant 4 semaines ⁽⁵³⁾.

La déplétion B débute dans les heures suivant la perfusion. La régénération débute 6 à 9 mois après la perfusion mais le taux de cellules B peut rester exceptionnellement bas jusque 2 ans après ⁽⁵⁴⁾.

Les contre-indications sont :

- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe IV) ou de maladie cardiovasculaire sévère non contrôlée
- Infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales)

b. Rituximab et hypogammaglobulinémie

Du fait que les plasmocytes à longue durée de vie qui maintiennent la production de la grande partie des anticorps sont CD20-, les taux de gammaglobulines et d'IgG ne devraient pas être affectés par le rituximab. Cependant, des cas de chute d'immunoglobulines sous rituximab ont été rapportés et des associations ont été prouvées ^{(55), (56), (57)}. Le mécanisme est encore assez mal compris et fondé sur des hypothèses.

Les hypogammaglobulinémies sous rituximab sont de fréquence généralement faible mais variable selon la pathologie sous-jacente ⁽⁵⁵⁾ :

- 20% dans les lymphomes
- 3,5% dans la polyarthrite rhumatoïde
- 4,2% dans les vascularites à ANCA (ayant nécessité une supplémentation)

Les facteurs favorisant l'apparition d'une hypogammaglobulinémie (facteur de risque d'infections sévères et de pneumocystose) sous rituximab sont ⁽⁵⁵⁾ :

- Les hémopathies,
- les doses multiples de rituximab,
- la réalisation de doses d'entretien,
- un déficit pré-existant en immunoglobulines,
- l'association du rituximab avec les analogues des purines (méthotrexate) ou le mycophénolate mofétil.

Les principales données de la littérature proviennent de son utilisation en hématologie mais les études des dix dernières années s'intéressent à sa tolérance dans d'autres indications, notamment les maladies auto-immunes ^{(54), (59), (53)}.

L'hypogammaglobulinémie étant liée au risque d'infections sévères, les rhumatologues préconisent une précaution d'emploi du rituximab en cas d'IgG < 5g/l, de lymphopénie T ou B, ainsi qu'en cas de neutropénie < 1500/mm³.

c. Complications infectieuses associées au rituximab

Les principales complications décrites sous rituximab sont des infections bactériennes essentiellement pulmonaires (pneumopathies), urinaires (infections urinaires basses et pyélonéphrites), ORL (sinusite, rhinite, mucite), des infections virales (CMV, HSV, VZV), des réactivations VHB et de rares mais sévères sepsis et pneumocystoses ⁽⁶⁰⁾. D'autres infections opportunistes telles que des leucoencéphalopathie multifocale progressive, par réactivation du virus JC (John Cunningham) sont également établies ⁽⁶¹⁾.

Les facteurs de risque de développer une infection sévère sous rituximab seraient ^{(62), (58), (63)} :

- Un âge avancé,
- l'insuffisance cardiaque,
- les pathologies pulmonaires chroniques
- le diabète,
- Une corticothérapie forte dose associée
- l'hypogammaglobulinémie initiale (IgG <6g/l) ou secondaire au traitement, qui multiplie par 5 le risque d'infection sévère (étude de 2010 en rhumatologie ⁽⁶³⁾)

En somme, avant d'initier un traitement par rituximab, une numération formule sanguine, une électrophorèse des protéines sériques, la recherche des principales infections virales (VIH, VHB, VHC), le dosage absolu et pondéral des gammaglobulines, un ECG, une radiographie thoracique de base et la mise à jour du calendrier vaccinal ainsi que la réalisation de la vaccination anti-pneumococcique (une dose de vaccin conjugué 13-valent suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent au moins 2 mois après) et antigrippale annuelle sont recommandées.

La pathologie sous-jacente pouvant biaiser les complications infectieuses recensées, nous nous intéresserons aux études dans les maladies auto-immunes puis plus spécifiquement dans les pemphigus.

Dans les maladies auto-immunes :

Une étude rétrospective de 2017 de Catroux et al. ⁽⁵⁷⁾ a analysé 93 cas de maladies auto-immunes touchant divers organes et traitées par rituximab :

- 95 infections étaient survenues chez 38 patients dont la moitié dans les 6 premiers mois, période où la déplétion B induite par le rituximab était maximale. Parmi ces 95 infections, étaient rapportées des infections pulmonaires (28%), urinaires (15%), de la peau et des tissus mous (15%), ORL (14%), digestives (9%) et hépatobiliaires (5%) et d'autres non précisées (14%).
- 43 infections étaient majeures chez 18 d'entre eux (soit 19%) documentées principalement à entérobactérie (25%), gram positifs (23%), *Pseudomonas aeruginosa* (11%), entérovirus (9%), herpes (7%), *Pneumocystis* (4%), et *Aspergillus fumigatus* (2%)

Cette étude suggère donc que les complications majeures sont fréquentes (19% des cas) et surviennent principalement durant la première année voire dans les 6 premiers mois pour 59% des cas.

Cependant, l'utilisation concomitante des corticoïdes et d'autres immunosuppresseurs pose la question de l'imputabilité des événements infectieux au rituximab seul ou à l'ensemble des thérapeutiques immunosuppressives. L'étude de Kelesidis et al. ⁽⁶⁴⁾ n'avait pas permis de répondre à la question ; une étude cas-témoin comparant les patients traités par rituximab ou non pour une même maladie serait en cours ⁽⁵⁷⁾.

Dans le pemphigus :

Les infections rapportées sont identiques à celles sus-citées.

Une revue de la littérature de 2018 ⁽⁵⁹⁾ sur 16 années d'utilisation du rituximab dans le pemphigus rapporte, sur 1085 pemphigus vulgaires, des infections très sévères à type de sepsis sévères et 3 cas de pneumocystoses. Par ailleurs, à noter de nombreuses récurrences herpétiques, des zonas, des infections à CMV et de rares pyélonéphrites et abcès pulmonaires.

Pour les patients à haut risque de récurrences herpétiques, une prophylaxie par aciclovir est recommandée durant le traitement ⁽⁶⁵⁾.

Malgré le risque de réactivations virales, l'administration de rituximab chez des patients atteints d'hépatite B et C n'a pas provoqué de déséquilibre de la maladie dans 3 cas rapportés (absence de perturbation hépatique ou d'augmentation de la charge virale) à condition d'une collaboration étroite avec l'hépatogastroentérologue et la poursuite du traitement antiviral bien conduit ⁽⁶⁶⁾.

Concernant l'infection par le VIH, bien qu'il s'agisse d'une contre-indication théorique, un cas rapporte une rémission du pemphigus chez un patient sous rituximab avec paradoxalement une diminution de la charge virale et une ré-ascension des CD4 durant le traitement ⁽⁶⁷⁾.

d. Pneumocystose et rituximab

Ce traitement étant dépresseur de l'immunité humorale il n'était pas évident au départ qu'il puisse être pourvoyeur de pneumocystose, infection classique de l'immunodépression cellulaire (Cf I.c)

Pourtant, en 2006, Lund et al ⁽⁶⁸⁾ montrent que les lymphocytes B sont nécessaires à la génération d'une immunité mémoire CD4+ contre le *Pneumocystis jiroveci*.

Puis, une étude en 2013 ⁽³⁰⁾ tend à montrer que le rituximab, et donc un déficit de l'immunité humorale, peut engendrer des pneumocystoses. Bien que cette étude comprenait 90% de patients ayant une pathologie hématologique (risque indépendant de pneumocystose), elle a tout de même révélé 3 cas (1 leucémie lymphoïde chronique, 1 lymphome B diffus à grandes cellules et 1 granulomatose avec poly-angéite) de pneumocystose survenue sous rituximab seul suggérant qu'un déficit de l'immunité humorale prédispose aussi au risque de pneumocystose.

Une nouvelle étude d'Elsegeiny et al. ⁽⁶⁹⁾ vient confirmer cette hypothèse en 2015 sur les souris en prouvant que les LB CD20+ sont essentiels pour permettre aux LT CD4+ de générer une immunité contre le *Pneumocystis jirovecii*. Ainsi, chez des patients naïfs d'immunité anti *Pneumocystis jirovecii*, le rituximab empêche la coopération entre l'immunité innée et adaptative qui assure une protection et l'élimination du champignon.

En 2018, K.Alexandre et al. ont réalisé une revue de la littérature ⁽⁷⁰⁾ des cas de pneumocystose sous rituximab dans les maladies auto-immunes.

Douze cas sont trouvés dans la littérature auxquels s'ajoutent 11 autres cas rapportés par les auteurs.

Parmi ces cas :

- 92% étaient aussi sous corticothérapie par voie générale à une dose médiane de 30mg/j ce qui suggère que l'association des 2 traitements augmente le risque
- Le taux de CD4 n'est pas un bon indicateur pour le risque de pneumocystose chez le patient non VIH car elle peut survenir avec un taux de CD4 normal ou supérieur à 350/mm³
- Le délai moyen de survenu après les perfusions est de 3 à 6 mois
- L'imputabilité du rituximab peut être avancée car la pneumocystose survient lorsque la déplétion B est maximale
- Aucun n'avait reçu de prophylaxie
- Il y avait 50% de mortalité

Au total, les indications de prophylaxie de la pneumocystose sont claires :

- Chez le VIH ayant des CD4 < 200/mm³,
- Pour les hémopathies lymphoïdes et pour les allogreffés,
- Dans certaines pathologies classées comme étant les plus à risque (vascularites à ANCA, dermatomyosites, cancer du système nerveux central sous témozolomide)

Cependant, elles le sont beaucoup moins dans tous les autres cas d'immunodépression et en particulier dans les maladies bulleuses auto-immunes traitées par rituximab, d'autant que ce traitement n'est passé en première ligne que depuis quelques mois.

Or, compte tenu de toutes les études citées, la pneumocystose est une des complications constatée avec le rituximab. Elle est rare, mais elle est bien réelle et potentiellement grave avec un taux de mortalité de 50%.

Il convient donc d'étudier la place de la prophylaxie de la pneumocystose dans les pemphigus traités par rituximab et tenter de déterminer les facteurs de risques devant amener à discuter cette prophylaxie au cas par cas.

OBSERVATION

ARTICLE

Rituximab and hypogammaglobulinemia in pemphigus : two liked risk factors of pneumocystis pneumonia

Melgar E ¹, Jacquet C ², Jeanmaire E ², Schmutz JL ¹, Bursztejn AC ¹

1. Department of dermatology – CHRU de Nancy, 6 rue du Morvan
54500 Vandoeuvre-les-Nancy, France
2. Department of infectious and tropical diseases – CHRU Nancy, 6 rue du Morvan
54500 Vandoeuvre-les-Nancy, France

Corresponding author : Anne-Claire Bursztejn, Department of Dermatology, Nancy University Hospital, Batiment Philippe Canton, 6 rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France

Tel: +33 3 83 15 71 46, fax: +33 3 83 15 70 11 ; e-mail: ac.bursztejn@chru-nancy.fr

word count : 605 / 600

Figure : 1

Tables : 0

No conflict of interest

Rituximab is a pemphigus treatment. Although rare, pneumocystis pneumonia (PCP) is one of its serious adverse events but exact risk factors and prophylaxis indications are not defined.

A 54-year-old healthy woman with only psoriasis was hospitalized for a foliaceous pemphigus with flaccid blisters and erosions of the trunk and arms without mucosal involvement (Fig.1a). The diagnosis was confirmed by cutaneous histology, direct immunofluorescence and ELISA (anti-desmoglein1 antibodies). Biological assessment and lymphocyte count were normal except an hypogammaglobulinemia at 5,6g/l (8-13) with low IgG count at 6,49g/l (6,9-14). HIV serology was negative. Corticotherapy ($1\text{mg.kg}^{-1}.\text{day}^{-1}$) was introduced. After 10 days, cutaneous lesions worsened involving 70% of the body surface area (BSA) (Fig.1b) so rituximab was added (1g D0 and D15). A quick improvement was noticed after D15 (Fig.1c). One month later, healing was complete so corticotherapy was progressively tapered and low methotrexate doses (10mg.week^{-1}) were initiated for a psoriasis flare. Four months later, she had an acute febrile respiratory failure. Thoracic tomography revealed interstitial infiltration and diffuse ground glass opacities (Fig.1d). Bronchoalveolar lavage revealed *Pneumocystis Jirovecii* cysts. Biology revealed worsened hypogammaglobulinemia at 4,4g/l (8-13) with IgG at 4,14g/l (6,9-14), B lymphopenia at 0.0116G/l (0.1-0.5) but normal CD4+T cells. Trimethoprim-sulfamethoxazol was initiated. Evolution was positive.

We described the 7th case of pemphigus complicated by PCP after rituximab. In addition, in our case, rituximab increased IgG deficiency.

For moderate to severe pemphigus (> 5% of the BSA), rituximab plus lower corticosteroids cumulative doses can be used as first-line since recently to allow better results, rapid corticotherapy tapering and thus fewer adverse events ⁽¹⁾.

In immunocompromised non-HIV patients, PCP has poor prognosis (mortality: 50% Vs 6.7%) and 1/3 of cases occurs with normal CD4+ T cells count ⁽²⁾. Demonstrated risk factors for PCP include ⁽³⁾: (i) host (Advanced age, lung disease, malnutrition, immune disorder), (ii) immunosuppressive therapy (corticosteroids alone or combined) and (iii) underlying pathology ⁽⁴⁾ (granulomatosis with polyangiitis, dermatomyositis, lymphoid hemopathies, solid organ transplants or allografts). To avoid PCP, high-risk patients receive trimetoprim-sulfamethoxazol 3 times weekly but for non-HIV dermatologic immunosuppressed patients, recommendations are lacking.

Rituximab induces B-cell depletion persisting 6 to 12 months after infusion. Although rare, PCP and severe sepsis are the 2 main serious complications of the first year ⁽⁵⁾. Several cases of PCP in patients only receiving rituximab are reported ⁽⁶⁾. Although T-cell immunity is classically related to *Pneumocystis* defense, the role of rituximab in the development of PCP is proven, due to the disruption of the immune balance. Indeed, cellular and humoral immunity cooperation is essential to eliminate the fungus ⁽⁷⁾. Moreover, hypogammaglobulinemia and low IgG level <6g/l is associated with an increased risk of severe infections ⁽⁸⁾ including PCP ⁽⁹⁾, and rituximab can rarely induce hypogammaglobulinemia. Risk factors of hypogammaglobulinemia after rituximab are : use of more than one infusion, association with mycophenolate and methotrexate, prior hypogammaglobulinemia, and lymphomas ⁽¹⁰⁾.

In dermatology, incidence of PCP is estimated at 0.1% in autoimmune bullous dermatosis (AIBD) ⁽¹¹⁾ ; Amber *et al.* identified 1 PCP in a cohort of 801 AIBD; this patient was treated by rituximab and corticosteroids. PCP Incidence in pemphigus treated with rituximab is debated: 3,8% ⁽¹²⁾ in a study and 0,7% in others ⁽¹¹⁾. The high mortality rate raises the question of prophylaxis but to justify a systematic prophylaxis, PCP incidence should exceed prophylaxis risks and be higher than 3.5% ⁽¹³⁾. To conclude, PCP prophylaxis should not be systematic but evaluated case-by-case for patients with pemphigus treated with rituximab helped with the algorithm proposed by Gonzales *et al* ⁽³⁾. Our case further suggests that gammaglobulin and IgG should be monitored before and after rituximab in order to detect the appearance or the increase of a deficit that represent an additional risk factor to argue for PCP prophylaxis.

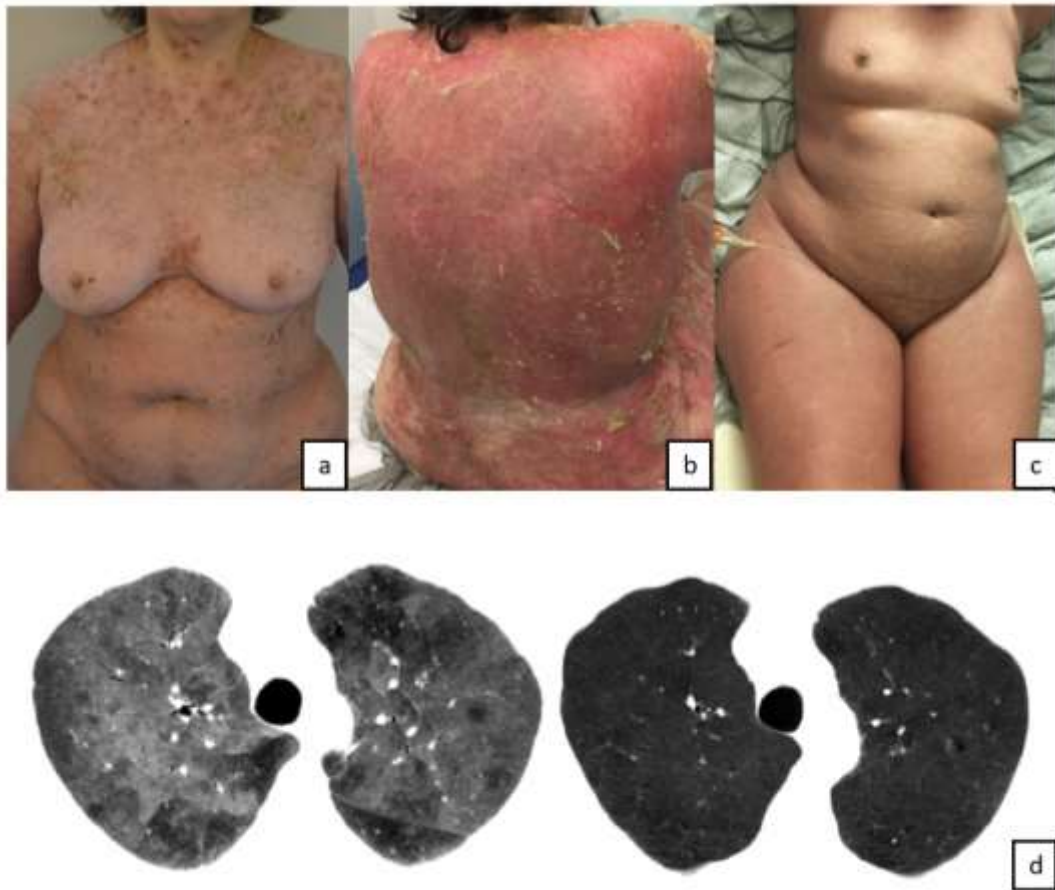


Figure 1

Figure :

- a : Initial flaccid blisters and erosions in the trunk and arms
- b : Worsening after 10 days, with involvement of all back area
- c : Epidermisation 10 days after the second infusion of rituximab
- d : Thoracic Computed Tomography (MinIP 5mm): interstitial infiltration and diffuse ground glass opacities (left) and total regression after one month of TMT-SMX (right)

References

1. 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: a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *The Lancet* 2017;389:2031-40
2. Su Y-S, Lu J-JJ, Perng C-L, Chang F-Y. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2008;41:478-82
3. Tania M. Gonzalez Santiago, David A. Wetter, Amer N. Kalaaji, Andrew H. Limper, and Julia S. Lehman. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients treated with systemic immunosuppressive agents for dermatologic conditions: a systematic review with recommendations for prophylaxis. *Int J Dermatol* 2016;55:823-30
4. Fillâtre P, Revest M, Belaz S, Robert-Gangneux F, Zahar J-R, Roblot F, et al. Pneumocystose chez les patients immunodéprimés non infectés par le VIH. *Rev Médecine Interne* 2016;37:327-36
5. Soheil Tavakolpoura, HamidReza Mahmoudib, Kamran Balighib, Robabeh Abedinib, Maryam Daneshpazhoohb. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. *Int Immunopharmacol* 2018;54:131-138
6. Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, Limper AH. Pneumocystis pneumonia in patients treated with rituximab. *Chest* 2013;144:258-65
7. Elsegeiny W, Eddens T, Chen K, Kolls JK. Anti-CD20 antibody therapy and susceptibility to Pneumocystis pneumonia. *Infect Immun*. 2015;83:2043-52
8. Gottenberg J-E, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2625-32.
9. Jongco AM, Gough JD, Sarnataro K, Rosenthal DW, Moreau J, Ponda P, et al. X-linked agammaglobulinemia presenting as polymicrobial pneumonia, including Pneumocystis jirovecii. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:74-75
10. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol* 2017;36:352-9
11. Amber KT, Lamberts A, Solimani F, Agnoletti AF, Didona D, Euverman I, et al. Determining the Incidence of Pneumocystis Pneumonia in Patients With Autoimmune Blistering Diseases Not Receiving Routine Prophylaxis. *JAMA Dermatol* 2017;153:1137-4

12. Wei K-C, Chen W, Tang P-L, Huang Y-T. Pneumocystis jirovecii pneumonia infection in pemphigus patients treated with rituximab: an observational nationwide epidemiological study in Taiwan. *Eur J Dermatol* 2018;28:713-5
13. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of Pneumocystis pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1052-9

DISCUSSION

I. Prophylaxie de la pneumocystose

Nous allons maintenant discuter de la prophylaxie de la pneumocystose sous rituximab dans les pemphigus.

Ce sujet étant très ciblé, nous reviendrons d'abord plus généralement sur la prophylaxie de la pneumocystose chez le patient non VIH au sens large, puis nous ciblerons sur la population dermatologique pour ensuite réduire aux maladies bulleuses auto-immunes et aux pemphigus pour enfin terminer sur le sujet précis de la prophylaxie de la pneumocystose dans les pemphigus sous rituximab.

a. Chez le patient non-VIH

La prévention de la pneumocystose dans cette population n'est pas codifiée et les avis divergent car :

- La pneumocystose reste un évènement rare. Les plus grosses études de cohortes évaluant les facteurs de risques dans cette population portent donc sur un nombre de patients inférieur à 300.
- Les études sont souvent rétrospectives et hétérogènes tant sur le plan de la pathologie sous-jacente que sur le plan des thérapeutiques immunosuppressives utilisées qui sont souvent combinées. Le seul facteur commun semble être la corticothérapie systémique.
- Pour définir des recommandations de prophylaxie contre la pneumocystose, une étude prospective cas-témoin serait nécessaire mais nécessiterait un nombre très important de patients et ne serait pas éthique dans les populations à risque compte tenu du taux de mortalité élevé de cette infection.

Au total, il est donc difficile de trouver une étude qui précise clairement à la fois le type d'immunosuppression et de pathologies devant bénéficier d'une prophylaxie.

Le risque de pneumocystose rattaché à une pathologie précise est en effet lié à la pathologie en elle-même via sa physiopathologie et l'immunosuppression qu'elle entraîne mais aussi et surtout indirectement via les thérapeutiques immunosuppressives utilisées pour la traiter.

Par exemple, dans les pathologies les plus à risque de pneumocystose, ressortent les hémopathies malignes. Ceci est dû :

- à la pathologie car les patients atteints d'hémopathies ont une immunité impactée par la pathologie en elle-même
- mais aussi parce que les traitements de ces hémopathies sont lourds et immunosuppresseurs.

Ces 2 facteurs sont donc largement intriqués et s'y rajoutent les autres facteurs de risque de pneumocystose vus au chapitre I.C.

La question de la prophylaxie de la pneumocystose chez le patient immunodéprimé non VIH n'a pas de réponse claire et les avis divergent.

L'*American Thoracic Society* préconise l'instauration d'une prophylaxie dès que les patients reçoivent plus de 20mg/j d'équivalent prednisone pendant plus de 4 semaines ⁽⁷¹⁾. D'autres experts ⁽⁷²⁾ quant à eux ne proposent la prophylaxie qu'aux groupes ayant un risque supérieur 3,5% de développer une pneumocystose ce qui revient à ne traiter que les leucémies aiguës lymphoïdes, les allogreffés de moelle et la granulomatose avec polyangéite.

La première approche semble trop large, d'autant que la prophylaxie n'est pas sans risque (3,1% d'arrêt pour un effet indésirable grave ⁽⁷²⁾). La seconde semble trop restrictive, d'autant que la pneumocystose chez le patient non VIH est plus frustrante, de découverte souvent plus tardive et responsable d'un taux de mortalité supérieur à 50% ⁽⁷³⁾.

Il semblait donc intéressant de définir des groupes de pathologies selon le niveau de risque de pneumocystose.

L'équipe de Fillâtre et al. a donc, à l'occasion d'une étude observationnelle mono-centrique ⁽²³⁾, pu définir 3 groupes de pathologies à risque (figure 6) :

- Faible risque (Incidence < 25 cas / 100000patients-années) pour lesquelles la prophylaxie ne devrait pas être prescrite et comprenant :
 - la plupart des maladies inflammatoires
 - la plupart des cancers solides

- Risque intermédiaire (Incidence entre 25 et 45 cas/100000patients-années) pour lesquelles la prophylaxie serait à discuter au cas par cas selon le terrain, le traitement immunosuppresseur et éventuellement le taux de CD4. Ce groupe comprend :
 - La maladie de Waldenström
 - Les cancers du système nerveux central sous corticothérapie
 - Le myélome multiple.
- Haut risque (incidence > 45 cas /100000patients-années) pour lesquelles la prophylaxie devrait être systématique. Ce groupe comprend :
 - Des vascularites des petits et moyens vaisseaux (périartérite noueuse, granulomatose avec polyangéite)
 - La dermatomyosite/polymyosite
 - Des hémopathies (leucémie aiguë lymphoïde, lymphome non Hodgkinien)
 - Les transplantés d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques dans les premiers mois post transplantation

L'évaluation du risque dans les pathologies à risque intermédiaire passe par l'analyse :

- Du terrain
- De l'immunosuppression iatrogène en sachant que le risque propre à chaque traitement est impossible à définir du fait qu'ils sont en général combinés et utilisés à des doses variables. Néanmoins, le cyclophosphamide et la fludarabine majorent ce risque ⁽⁷⁴⁾ et une prophylaxie peut donc être indiquée surtout si ces thérapies sont associées entre elles ou associées à une corticothérapie par voie générale. Ce sur-risque semble moindre sous ciclosporine ou azathioprine que sous tacrolimus ⁽⁷⁵⁾. De même sous rituximab, méthotrexate et anti TNF, des cas sont décrits ^{(76), (77), (78), (79)} sans que l'on puisse vraiment préciser le sur-risque lié à ces traitements.
- Du taux de CD4 à considérer avec réserve car une étude récente a montré que sur 129 maladies auto-immunes, 50% des pneumocystoses étaient survenues avec des CD4 > 300/mm³ ⁽⁸⁰⁾. Le taux de CD4 est donc peu fiable. Sowden et al. en 2004 ⁽¹⁶⁾, proposaient de doser les CD4 aux patients sous corticothérapie par voie générale et immunosuppresseurs qui présentent une lymphopénie < 600/mm³.

Li et al en 2006, retenaient un sur-risque lorsque le taux de CD4 était inférieur à 250/mm³ ⁽⁸¹⁾.

Dans cette étude, en dehors de la dermatomyosite, l'incidence de la pneumocystose en dermatologie n'est pas précisée ce qui suggère que les autres pathologies dermatologiques ne seraient pas à haut risque. Cependant, celles nécessitant un traitement immunosuppresseur sont à risque et doivent attirer la vigilance.

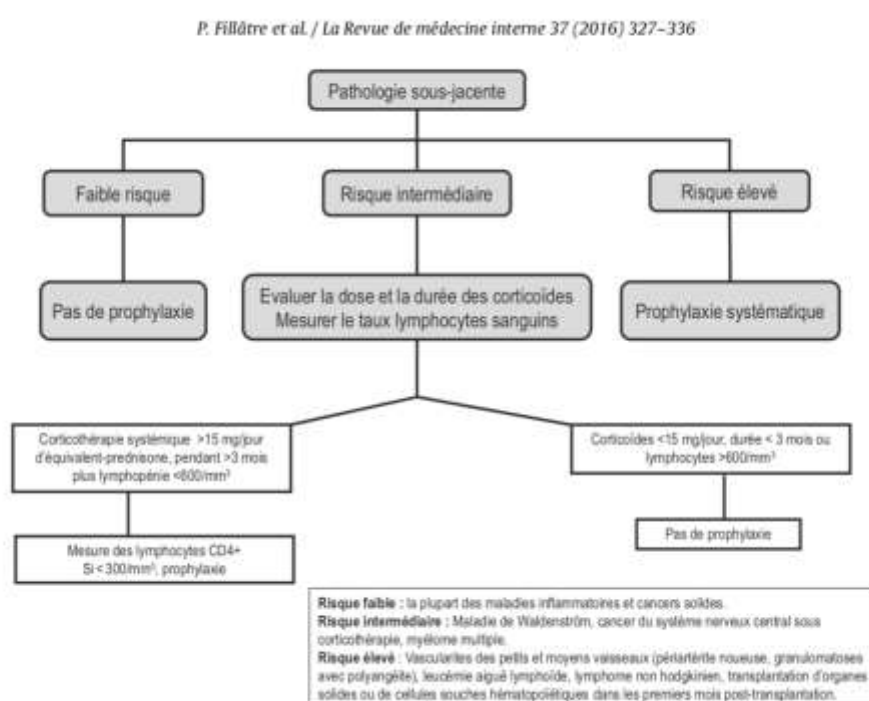


Figure 6 : Aide à la décision de prophylaxie anti PCP chez les patients immunodéprimés non VIH selon le risque de pneumocystose selon Fillâtre et al.

Extrait de Fillâtre P, Revest M, Belaz S, Robert-Gangneux F, Zahar J-R, Roblot F, et al. Pneumocystose chez les patients immunodéprimés non infectés par le VIH. Rev Médecine Interne. mai 2016;37 : 327-36.

b. En dermatologie

En dermatologie, toutes causes confondues, certains auteurs avaient soulevé le problème de la pneumocystose en 1999 en rapportant 4 cas dont 2 mortels chez 4 patients suivis en dermatologie (1 pour un pemphigus, 2 pour une vascularite et 1 pour une maladie de Behcet) ⁽⁸²⁾.

Depuis, d'autres cas ont été rapportés mais l'incidence est faible à en juger l'étude rétrospective de Lehman et al. ⁽¹⁸⁾ dans laquelle sur 198 patients de dermatologie toutes causes confondues, un seul cas de pneumocystose avait été rapporté soit 0,5%.

Au vu des valeurs rapportées dans d'autres études rétrospectives évaluant la pneumocystose en dermatologie, l'incidence moyenne peut être estimée à 1,3% ⁽⁸³⁾.

L'équipe de dermatologie de la Mayo Clinic a proposé en 2016 des recommandations ⁽¹⁹⁾ pour la prophylaxie de la pneumocystose chez les patients traités par immunosuppresseurs pour une pathologie dermatologique. Ils partent du principe que dans cette population le risque est davantage lié au terrain et au traitement immunosuppresseur utilisé qu'à la pathologie sous-jacente en elle-même et proposent un algorithme décisionnel prenant en compte ces facteurs (Fig.7) pour discuter de la prophylaxie. Les auteurs insistent sur le fait que le dermatologue doit savoir reconnaître les signes d'une pneumocystose pour une prise en charge rapide optimale et réduire la mortalité.

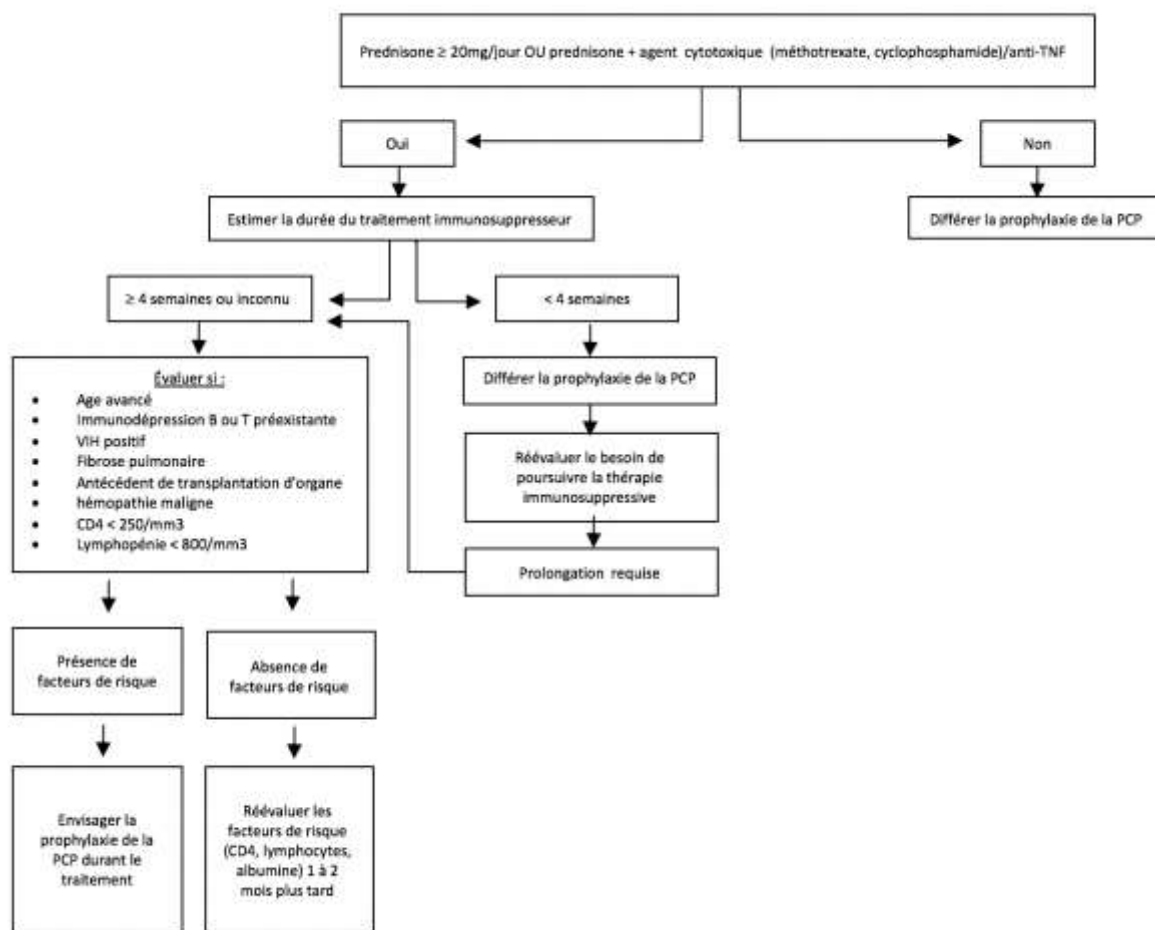


Figure 7 : Aide à la décision d'une prophylaxie de la pneumocystose en dermatologie - d'après l'algorithme proposé par Gonzales et al.

Tania M. Gonzalez Santiago, et al.. *Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients treated with systemic immunosuppressive agents for dermatologic conditions: a systematic review with recommendations for prophylaxis*. *Int J Dermatol*; 2016

Malgré cet algorithme qui tend à clarifier la situation, des divergences persistent avec la réponse de Amber et al. qui conteste le seuil de 3,5% qu'il trouve trop faible et rapporte des résultats d'études récentes retrouvant que dans la population non VIH, la prophylaxie par TMP-SMX doit être arrêtée en raison d'effets indésirables graves dans 13,8% des cas⁽⁸⁴⁾ (hyperkaliémie, hypoglycémie, photosensibilité, thrombopénie, Steven Johnson, agranulocytose, DRESS syndrome, hépatite nécosante fulminante⁽⁸⁵⁾) contre 5,9% pour les autres types de prophylaxie. Pour ne pas exposer par excès les patients aux risques liés à cette prophylaxie, il suggère donc de peser la balance bénéfice-risque en fonction des autres facteurs, comme le terrain et certains paramètres biologiques (lymphocytes) qu'il faut suivre durant le traitement, comme précisé dans l'algorithme de Gonzales et al.

A ces paramètres, devraient être ajoutés les mesures des gamma-globulines et des IgG (Cf III.b) comme peut l'appuyer notre observation, où la patiente présentait une faible hypogammaglobulinémie pré-existante qui s'est majorée suite au rituximab et a probablement contribué secondairement, à la pneumocystose.

c. Dans les maladies bulleuses

En 2011, Feng Li et al. ⁽¹⁶⁾. se sont intéressés à l'incidence de la pneumocystose dans les maladies bulleuses auto-immunes. Ils ont rapportés 4 pneumocystoses (1,9%) chez 202 patients atteints de maladies bulleuses auto immunes : 2 pemphigus vulgaires, 1 pemphigus superficiel et 1 pemphigoïde bulleuse. Les 4 patients avaient reçu des corticoïdes associés à un autre immunosuppresseur (azathioprine ou mycophenolate mofetil). La durée moyenne de survenue de la pneumocystose était de 13 semaines après le début de la corticothérapie par voie générale et 1 mois après le début de l'immunosuppresseur. L'incidence dans cette étude pouvait être évaluée à 2%.

De même, dans une étude sur 334 pathologies bulleuses et connectivites, 7 patients ont présenté une pneumocystose dont seulement un avec une maladie bulleuse (parmi 93 maladies bulleuses au total). Les autres avaient des pathologies à haut risque à type de dermatomyosite)⁽⁸⁶⁾.

D'autres études n'ont rapporté aucune pneumocystose, comme par exemple celle de Leshem et al. ayant inclu 172 patients atteints de pemphigus ⁽⁴⁸⁾.

Plus récemment, une étude avec un effectif supérieur permet d'estimer plus précisément l'incidence de la pneumocystose dans les maladies bulleuses auto-immunes à 0,1% à en juger l'unique cas parmi 801 patients dans l'étude de Amber et al. ⁽⁸⁵⁾. Cette incidence reste donc trop faible pour retenir l'indication d'une prophylaxie systématique. Dans cette dernière étude, le patient était sous rituximab et n'avait pas d'autres facteurs de risque hormis la corticothérapie par voie générale commune à tous les autres patients de l'étude.

Ce résultat pourrait donc éventuellement laisser présager un sur-risque lié au rituximab. Cependant, il faut préciser qu'il y avait dans cette étude 140 patients sous rituximab ce qui correspond à une incidence de pneumocystose de 0,7% dans le sous-groupe rituximab.

d. Sous rituximab dans le pemphigus

Ref.	âge	sexe	délai post rituximab	comorbidités	posologie rituximab	traitement concomitant	CD4	γglobuline N : 8-13	évolution
<i>Amber et al. (85)</i>	40	H	8 sem.	aucune	1g J1 / J15	CT	NC	NC	favorable
<i>Wei et al. (87)</i>	61	H	8 sem.	aucune	600mg 1x/sem 4x	CT + MFM	81/mm3	NC	décès
<i>Morrison et al. (88)</i>	37	H	16 sem.	aucune	1x/sem 4x	CT + ciclo	Normal	NC	décès
<i>Shimanovich et al. (89)</i>	71	H	16 sem.	NC	1x/sem 4x	CT + Ciclo + MFM	Normal	NC	favorable
<i>Wei et al. (90)</i>	58	H	10 sem.	aucune	1x/sem 4x	AZA	Normal	NC	favorable
	33	H	25 sem.	DT2	1x/sem 2x	AZA	Normal	NC	favorable
<i>Our case</i>	54	F	16 sem.	aucune	1g J1/J15	CT + MTX	Normal	5,6	favorable

Résumé des cas de pneumocystoses survenus sous rituximab dans des pemphigus

CT = corticothérapie systémique, ciclo = ciclosporine, MFM = mycophénolate mofétil, AZA = azathioprine, MTX = méthotrexate

Nous rapportons ici les cas de pneumocystose développés sous rituximab, instauré dans le cadre d'un pemphigus. Il y a donc 7 cas au total. Dans les autres cas de la littérature, on remarque que les CD4 sont presque toujours dans les valeurs normales et que la pneumocystose survient dans les 2 à 6 mois après le rituximab, moment où la déplétion B est maximale, ce qui est un argument en faveur de l'imputabilité du rituximab.

Une récente étude épidémiologique Taïwanaise et revue de la littérature de Wei et al.⁽⁹¹⁾ a rapporté 391 pemphigus dont 52 sous rituximab et 339 sous traitement conventionnel à savoir corticothérapie associée à un autre immunosuppresseur (méthotrexate, ciclosporine, azathioprine, dapsone, mycophénolate). Deux cas de pneumocystoses sont survenus dans le groupe rituximab alors qu'aucun cas n'est survenu dans le groupe traitement conventionnel. Ces 2 patients avaient peu de comorbidités et étaient traités par corticothérapie et azathioprine.

Au vu de l'incidence calculée de 3,8% dans cette étude, ces auteurs tendaient à recommander la prophylaxie pour les patients atteints de pemphigus traités par rituximab associée à la corticothérapie par voie générale et un autre immunosuppresseur. Ce résultat ne peut être pleinement interprété en raison des biais liés aux schémas posologiques différents de rituximab utilisé, au caractère rétrospectif de l'étude, et au faible nombre de cas.

Pour résumer ce qui a été dit, rappelons qu'au vu de toutes ces études, l'incidence de la pneumocystose en dermatologie toutes causes confondues peut être estimée à 1,3% ⁽⁸³⁾ pour chuter à 0,1% dans les maladies bulleuses auto-immunes ⁽⁸⁵⁾. Enfin, l'incidence de la pneumocystose dans les maladies bulleuses traitées par rituximab serait de 0,7%. Ces incidences sont faibles et ne permettent pas à l'heure actuelle de recommander systématiquement une prophylaxie de la pneumocystose, d'autant que cette prophylaxie peut engendrer des effets secondaires sévères. En effet, la balance bénéfice risque est favorable à une prophylaxie systématique lorsque le risque de faire une pneumocystose devient supérieur au risque de présenter un effet indésirable sévère sous prophylaxie (soit 3,5% selon certaines études). La prophylaxie doit donc être proposée au cas par cas aux patients les plus à risque en tenant compte du terrain, du traitement immunosuppresseur et de certains paramètres biologiques.

Jusque ici, le rituximab était surtout utilisé en hématologie où le risque indépendant de pneumocystose est déjà élevé et la prophylaxie recommandée dans la plupart des cas. Nous savons maintenant que cette molécule favorise à elle seule les pneumocystoses et qu'elle va être de plus en plus utilisée en dermatologie avec notamment les nouvelles recommandations du groupe maladies bulleuses. Ainsi, même si les résultats des études sont jusque ici rassurants, le constat d'une augmentation de la fréquence de cette complication n'est pas exclue. La question de la prophylaxie est donc susceptible d'évoluer si le nombre de cas rapportés augmente comme peut le laisser présager l'étude de Wei et al. de 2018. Il est donc important de rapporter les cas de pneumocystose développés sous rituximab dans les maladies auto-immunes pour apprécier au mieux le risque et identifier dans quels cas une prophylaxie pourrait s'avérer nécessaire.

Pour le moment, une évaluation au cas par cas doit être réalisée en tenant compte du terrain, du traitement immunosuppresseur utilisé et de certains facteurs de risque ajoutés, notamment biologiques. L'algorithme de Gonzales et al. reprend ces données et permet une aide à l'évaluation de la nécessité ou non d'une prophylaxie.

Un nouveau paramètre biologique pourrait venir s'ajouter à cet algorithme : l'hypo-gammaglobulinémie et le dosage pondéral des immunoglobulines. En effet, l'hypo-gammaglobulinémie et plus spécifiquement un faible taux d'IgG est corrélé à un sur-risque d'infections sévères dont la pneumocystose. Or le rituximab, bien que rarement, peut aussi entraîner une hypo-gammaglobulinémie ou l'aggravation d'une hypo-gammaglobulinémie préexistante. Ainsi, comme le suggère les données de la littérature en rhumatologie et notre cas, la surveillance initiale et le suivi de ces paramètres est utile aussi en dermatologie chez les patients chez qui du rituximab est instauré en constituant un argument supplémentaire en faveur de la mise en route d'une prophylaxie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dei Cas E, Soulez B, Palluault F, Charet P, Camus D. *Pneumocystis carinii*, un défi pour le biologiste. *médecine/sciences*. 1990;6:517
2. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Vande Stouwe RA, Holzman RS, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia. *N Engl J Med*. 1981;305:1431-8
3. Tapparel L, Petignat PA, Praz G. Diagnostic de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* chez le patient non VIH. *Rev Med Suisse*. 2010;6:1922-25
4. Roux A, Gonzalez F, Roux M, Mehrad M, Menotti J, Zahar J-R, et al. Update on pulmonary *Pneumocystis jirovecii* infection in non-HIV patients. *Med Mal Infect*. 2014;44:185-98
5. Alanio A, Gits-Muselli M, Guigue N, Desnos-Ollivier M, Calderon EJ, Di Cave D, et al. Diversity of *Pneumocystis jirovecii* across Europe: a multicentre observational study. *EBioMedicine*. 2017;22:155-63
6. Gaffi. Fungal disease frequency. <https://www.gaffi.org/why/fungal-disease-frequency/>
7. Derouin F. Colonisation par *Pneumocystis*. 2011, anses, bulletin de veille scientifique n13. <https://bvs.anses.fr/sites/default/files/BVS-mg-013-Derouin.pdf>
8. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med*. 2004;350:2487-98
9. Damiani C, Le Gal S, Nevez G, Totet A. Infections à *Pneumocystis jirovecii* : biologie et clinique. *EMC - Maladies infectieuses*. 2013;10:1-8
10. Song Y, Ren Y, Wang X, Li R. Recent advances in the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*. *Med Mycol J*. 2016;57:111-6
11. Morris A, Wei K, Afshar K, Huang L. Epidemiology and clinical significance of *pneumocystis* colonization. *J Infect Dis*. 2008;197:10-7
12. Alanio A, Desoubeaux G, Sarfati C, Hamane S, Bergeron A, Azoulay E, et al. Real-time PCR assay-based strategy for differentiation between active *Pneumocystis jirovecii* pneumonia and colonization in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1531-7
13. Elsegeiny W, Eddens T, Chen K, Kolls JK. Anti-CD20 antibody therapy and susceptibility to *Pneumocystis pneumonia*. *Infect Immun*. 2015;83:2043-52
14. Kelly MN, Shellito JE. Current understanding of *Pneumocystis* immunology. *Future Microbiol*. 2010;5:43-65

15. Jongco AM, Gough JD, Sarnataro K, Rosenthal DW, Moreau J, Ponda P, et al. X-linked agammaglobulinemia presenting as polymicrobial pneumonia, including *Pneumocystis jirovecii*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:74-75
16. Li F, Jin H-Z, Su F, Jia L, Sun Q-N. *Pneumocystis pneumonia* in patients with immunobullous dermatoses. *Int J Dermatol*. 2011;50:1144-9
17. Sepkowitz KA. *Pneumocystis carinii pneumonia* without acquired immunodeficiency syndrome: who should receive prophylaxis? *Mayo Clin Proc*. 1996;71:102-3
18. Lehman JS, Kalaaji AN. Role of primary prophylaxis for *pneumocystis pneumonia* in patients treated with systemic corticosteroids or other immunosuppressive agents for immune-mediated dermatologic conditions. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:815-23
19. Gonzalez Santiago TM, Wetter DA, Kalaaji AN, Limper AH, Lehman JS. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in patients treated with systemic immunosuppressive agents for dermatologic conditions: a systematic review with recommendations for prophylaxis. *Int J Dermatol*. 2016;55:823-30
20. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of *pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:1052-9
21. Roblot F, Godet C, Le Moal G, Garo B, Faouzi Souala M, Dary M, et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with *Pneumocystis carinii pneumonia* in immunocompromised HIV-negative patients. *Clin Microbiol Infect*. 2002;21:523-31
22. Fillatre P, Decaux O, Jouneau S, Revest M, Gacouin A, Robert-Gangneux F, et al. Incidence of *Pneumocystis jirovecii pneumonia* among groups at risk in HIV-negative patients. *Am J Med*. 2014;127:1242.11-7
23. Fillâtre P, Revest M, Belaz S, Robert-Gangneux F, Zahar J-R, Roblot F, et al. *Pneumocystose* chez les patients immunodéprimés non infectés par le VIH. *Rev Méd Int*. 2016;37:327-36
24. Cordonnier C, Alanio A, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, et al. *Pneumocystis jirovecii pneumonia*: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients-authors' response. *J Antimicrob Chemoter*. 2017;72:1266-1268
25. Neofytos D, Hirzel C, Boely E, Lecompte T, Khanna N, Mueller NJ, et al. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in solid organ transplant recipients: a descriptive analysis for the Swiss Transplant Cohort. *Transpl Infect Dis*. 2018;20:12984

26. Marie I, Hachulla E, Chérin P, Hellot M-F, Herson S, Levesque H, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2005;53:155-65
27. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: a comprehensive review: Infectious complications and vaccination recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:191-8
28. Carmona EM, Limper AH. Update on the diagnosis and treatment of *Pneumocystis pneumonia*. *Ther Adv Respir Dis.* 2011;5:41-59
29. Winthrop KL, Baddley JW. *Pneumocystis* and glucocorticoid use: to prophylax or not to prophylax (and when?); that is the question. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:631-3
30. Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia* in patients treated with rituximab. *Chest.* 2013;144:258-65
31. Kaplan JE, Masur H, Holmes KK, USPHS, Infectious Disease Society of America. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51:1-52
32. Ryom L, Boesecke C, Bracchi M, Ambrosioni J, Pozniak A, Arribas J' et al. Highlights of the 2017 European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of adult HIV-positive persons version 9.0 - *HIV Med.* 2018;19:309-315
33. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:2397-404
34. Jelti L, Le Bourhis-Zaimi M, Lacour JP, Uthurriague C, Doutre MS, Delaporte E, et al. Incidence et mortalité du pemphigus en France. *Ann Dermatol Vénéréol.* 2016;143:144-5
35. Gonçalves GAP, Brito MMC, Salathiel AM, Ferraz TS, Alves D, Roselino AMF. Incidence of pemphigus vulgaris exceeds that of pemphigus foliaceus in a region where pemphigus foliaceus is endemic: analysis of a 21-year historical series. *An Bras Dermatol.* 2011;86:1109-12
36. Stanley JR. Pemphigus and pemphigoid as paradigms of organ-specific, autoantibody-mediated diseases. *J Clin Invest.* 1989;83:1443-8
37. Bolognia JL, Duncan KO, Ko CJ, Schaffer JV. *Dermatologie : l'essentiel.* 2018 Elsevier Masson; chapitre 23 pemphigus:216-222
38. Aoki V, Rivitti EA, Diaz LA, Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. Update on fogo selvagem, an endemic form of pemphigus foliaceus. *J Dermatol.* 2015;42:18-26

39. Sokol E. Pemphigus pathogenesis: Insights from light and electron microscopy studies. 2016: University of Groningen. https://www.rug.nl/research/portal/files/27459447/Chapter_1c_.pdf
40. Joly P, Bernard P, Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S. Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge du pemphigus. *Ann Dermatol Vénéréol*. 2011;138:252-8
41. Hebert V, Joly P. Rituximab in pemphigus. *Immunotherapy*. 2018;10:27-37
42. 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
43. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Mai 2018. pemphigus [Internet]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/pnds-pemphigus.pdf>.
44. E PILLY - Maladies infectieuses et tropicales - 26ème édition, CMIT ALINEA PLUS. 2018
45. Savin JA, Noble WC. Immunosuppression and skin infection. *Br J Dermatol*. 1975;93:115-20
46. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol*. 2005;44:470-6
47. Esmaili N, Mortazavi H, Noormohammadpour P, Boreiri M, Soori T, Vasheghani Farahani I, et al. Pemphigus vulgaris and infections: a retrospective study on 155 patients. *Autoimmune Dis*. 2013;2013:834295.
48. Leshem YA, Gdalevich M, Ziv M, David M, Hodak E, Mimouni D. Opportunistic infections in patients with pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:284-92
49. Stasi R. Rituximab in autoimmune hematologic diseases: not just a matter of B cells. *Semin Hematol*. 2010;47:170-9
50. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol*. 2017;36:352-9
51. Plosker GL, Figgitt DP. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*. 2003;63:803-43

52. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2793-806
53. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221-32
54. Mouquet H, Musette P, Gougeon M-L, Jacquot S, Lemerrier B, Lim A, et al. B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune responses. *J Invest Dermatol.* 2008;128:2859-69
55. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *Int Rev Immunol.* 2017;36:352-9
56. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2015;57:60-5
57. Levy R, Mahevas M, Galicier L, Boutboul D, Fain O, Khellaf M, et al. Survenue d'une hypogammaglobulinémie symptomatique à distance d'un traitement par rituximab dans le cadre d'un purpura thrombopénique immunologique : une complication potentiellement grave qui doit être recherchée. À propos de trois observations. *Rev Med Int.* 2013;34:48-9
58. Catroux M, Pathe M, De Boisgrollier de Ruolz AC, Cazenave-Roblot F, Roblot P, et al. Infectious events during the course of autoimmune diseases treated with rituximab: A retrospective study of 93 cases. *Rev Med Interne.* 2017;38:160-166
59. Gürcan HM, Keskin DB, Stern JNH, Nitzberg MA, Shekhani H, Ahmed AR. A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol.* 2009;9:10-25
60. Tavakolpoura S, Mahmoudib H, Balighib K, Abedinib R, Daneshpazhoohb M. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. *Int Immunopharmacol.* 2018;54:131-138
61. Vermersch P, Outteryck O. Leucoencéphalopathie multifocale progressive après biothérapies : mise au point. 2011. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/17508.pdf>
62. Lazarou I, Finckh A, Fischer L, Ribi C, Gascon D, Seebach JD, et al. Low pre-treatment B-cell counts are not a risk factor of infection in patients treated with rituximab for autoimmune diseases: an observational study. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2016;83:191-7
63. Gottenberg J-E, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2625-32

64. Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, Tsiodras S. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *Int J Infect Dis.* 2011;15:e2-16
65. Chotaliya KK, Gupta R, Marfatia YS. Rituximab therapy in a case of pemphigus vulgaris triggering herpes simplex infection at varied sites. *Indian Dermatol Online J.* 2015;6:444-6
66. Kanwar AJ, Vinay K, Heelan K, Walsh S, Shear NH, Dhiman RK. Use of rituximab in pemphigus patients with chronic viral hepatitis: report of three cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80:422-6
67. Polansky M, Patel N, Feldman R. Complete remission after rituximab therapy in an HIV-positive patient with pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2015;173:1557-9
68. Lund FE, Hollifield M, Schuer K, Lines JL, Randall TD, Garvy BA. B cells are required for generation of protective effector and memory CD4 cells in response to *Pneumocystis* lung infection. *J Immunol.* 2006;176:6147-54
69. Elsegeiny W, Eddens T, Chen K, Kolls JK. Anti-CD20 antibody therapy and susceptibility to *Pneumocystis* pneumonia. *Infect Immun.* 2015;83:2043-52
70. Alexandre K, Ingen-Housz-Oro S, Versini M, Sailler L, Benhamou Y. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients treated with rituximab for systemic diseases: Report of 11 cases and review of the literature. *Eur J Intern Med.* 2018;50:e23-e24
71. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:96-128
72. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1052-9
73. Su YS, Lu JJJ, Perng CL, Chang FY. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Microbiol Immunol Infect.* 2008;41:478-82
74. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and *pneumocystis* pneumonia: a strategy for prevention. *BMC Infect Dis.* 2004;4:42
75. Kliem V, Behrend M, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R. Incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia after renal transplantation. Impact of immunosuppression. *Transplantation.* 1996;62:421-3.
76. Wang SH, Tang SE, Li YH, Wei KY, Chang CY. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia induced by low-dose methotrexate in a patient with chronic urticaria. *An Bras Dermatol.* 2017;92:401-3

77. Duncan KO, Imaeda S, Milstone LM. Pneumocystis carinii pneumonia complicating methotrexate treatment of pityriasis rubra pilaris. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:276-8
78. Grubbs JA, Baddley JW. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients receiving tumor-necrosis-factor-inhibitor therapy: implications for chemoprophylaxis. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16:445
79. Salt E, Wiggins AT, Rayens MK, Huaman MA, Mannino D, Schwieterman P, et al. Risk factors for targeted fungal and mycobacterial infections in patients taking Tumor Necrosis Factor inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:597-603
80. Baulier G, Issa N, Gabriel F, Accoceberry I, Camou F, Duffau P. Guidelines for prophylaxis of Pneumocystis pneumonia cannot rely solely on CD4-cell count in autoimmune and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:490-3
81. Li J, Huang X-M, Fang W-G, Zeng X-J. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. *J Clin Rheumatol*. 2006;12: 114-7
82. Raychaudhuri SP, Siu S. Pneumocystis carinii pneumonia in patients receiving immunosuppressive drugs for dermatological diseases. *Br J Dermatol*. 1999;141:528-30
83. Amber KT. Balancing the risks and benefits of prophylaxis: a reply to « Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients treated with systemic immunosuppressive agents for dermatologic conditions ». *Int J Dermatol*. 2017;56:4-5
84. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD005590
85. Amber KT, Lamberts A, Solimani F, Agnoletti AF, Didona D, Euverman I, et al. Determining the incidence of Pneumocystis pneumonia in patients with autoimmune blistering diseases not receiving routine prophylaxis. *JAMA Dermatol*. 2017;153:1137-41
86. Gerhart JL, Kalaaji AN. Development of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with immunobullous and connective tissue disease receiving immunosuppressive medications. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:957-61
87. Wei KC, Wang YH, Wang WH, Chen W. Fatal infection of Pneumocystis jirovecii pneumonia in a pemphigus patient treated with rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:350-351
88. Morrison LH. Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab). *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:817-9
89. Shimanovich I, Nitschke M, Rose C, Grabbe J, Zillikens D. Treatment of severe pemphigus with protein A immunoadsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol*. 2008;158:382-8

90. Wei KC, Wang YH, Wang WH, Chen W. Fatal infection of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a pemphigus patient treated with rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:350-1
91. Wei KC, Chen W, Tang PL, Huang YT. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia infection in pemphigus patients treated with rituximab: an observational nationwide epidemiological study in Taiwan. *Eur J Dermatol*. 2018;28:713-5

VU

NANCY, le **08 avril 2019**
Le Président de Thèse

NANCY, le 09 avril 2019
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10669**

NANCY, le **11 avril 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Introduction : La pneumocystose pulmonaire est une infection fongique opportuniste liée à *Pneumocystis jirovecii* classiquement décrite chez les patients VIH au stade SIDA. Elle a donc longtemps été rattachée uniquement à l'immunodépression cellulaire. Nous savons maintenant qu'une coopération entre l'immunité cellulaire et humorale est indispensable pour lutter contre ce champignon et de rares cas de pneumocystoses sont rapportés chez des patients recevant uniquement des thérapies anti-B telles que le rituximab.

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20, antigène exprimé par les cellules B sauf les cellules souches hématopoïétiques et les plasmocytes. Il est donc dépresseur de l'immunité humorale. Ce traitement arrive désormais en première ligne dans le pemphigus modéré à sévère, sous-type de maladie bulleuse auto-immune.

Nous décrivons le 7^e cas de pneumocystose pulmonaire dans les suites d'un traitement par rituximab pour un pemphigus.

Observation : Une femme de 54 ans sans comorbidités hormis un psoriasis était hospitalisée pour une forme sévère de pemphigus superficiel. Son bilan biologique initial était normal hormis une hypo-gammaglobulinémie prédominant sur les IgG. Sur le plan thérapeutique, une corticothérapie par voie générale a été introduite suivie par du rituximab devant l'extension des lésions. L'amélioration était rapide après la deuxième perfusion. Une décroissance de la corticothérapie a été débutée et du méthotrexate (10mg/sem) a été ajouté en raison d'une poussée de psoriasis. Quatre mois après la fin du rituximab, la patiente a développé une pneumocystose pulmonaire. Au bilan biologique, on notait des CD4 normaux, une lymphopénie B et une majoration de l'hypo-gammaglobulinémie et du déficit en IgG. L'évolution fut favorable sous traitement adapté.

Discussion : Le taux de mortalité de la pneumocystose chez le patient non VIH avoisine les 50%. Concernant la prophylaxie, une étude de la Mayo Clinic rapportait que, dans un groupe, l'incidence de pneumocystose au-delà de laquelle la prophylaxie doit être systématique est de 3,5%. Des recommandations sont établies pour les patients ayant les pathologies les plus à risque mais la conduite à tenir n'est pas claire pour celles dont la décision doit être prise au cas par cas. C'est le cas des pathologies dermatologiques comme les pemphigus, considérés comme à risque faible. Depuis l'arrivée du rituximab dans le pemphigus, des cas de pneumocystose sont rapportés mais l'incidence est débattue, allant de 0,7 à 3,8% selon les études. La conduite à tenir en terme de prophylaxie n'est donc pas claire d'où l'intérêt de rapporter les cas similaires pour définir précisément le risque de développer cette infection opportuniste. De plus, une hypo-gammaglobulinémie et des IgG < 6g/l constituent un risque d'infections sévères sous rituximab. De ce fait, le dosage de ces paramètres doit être réalisé avant traitement et surveillé pendant et après d'autant que le rituximab, bien que cela ne soit pas systématique, est susceptible d'engendrer ou de majorer un tel déficit comme c'était le cas dans notre observation. Ainsi, l'algorithme proposé par Gonzales et al. est une bonne aide pour discuter la prophylaxie de la pneumocystose en dermatologie auquel le dosage des gammaglobulines et des IgG pourrait être ajouté.

TITRE EN ANGLAIS : Link between pneumocystis pneumonia and rituximab in pemphigus and discussion about prophylaxis

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2019

MOTS CLEFS : Pneumocystose, rituximab, pemphigus, effet indésirable, prophylaxie

INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
