

## À PROPOS DE L'AUTRICE



### Bahar Bahrani, M.D., FRCPC

La D<sup>re</sup> Bahrani est dermatologue, membre du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, et certifiée à titre de diplomate par l'*American Board of Dermatology*. Elle a terminé ses études de médecine à l'université de Saskatchewan et accompli sa résidence en dermatologie à l'université de Toronto. Auparavant, elle a occupé un poste de professeure adjointe clinique à l'Université Duke à Durham, en Caroline du Nord. D<sup>re</sup> Bahrani est actuellement professeure adjointe au département de dermatologie et de sciences de la peau de l'Université de la Colombie-Britannique. Elle dirige la clinique des maladies bulleuses auto-immunes de l'hôpital Saint-Paul à Vancouver.

**Affiliations de l'autrice :** Professeure adjointe, département de dermatologie et sciences de la peau Université de la Colombie-Britannique

# Revue de la prise en charge du pemphigus vulgaire

## Bahar Bahrani, M.D., FRCPC

### Introduction

Le pemphigus vulgaire (PV) est une maladie bulleuse auto-immune qui se caractérise par des érosions douloureuses et des cloques flasques touchant les muqueuses et la peau (**Figure 1**). La production d'autoanticorps pathogènes de type immunoglobuline, principalement IgG4, dirigés contre la desmogléine 1 (Dsg-1) et la desmogléine 3 (Dsg-3), qui sont des cadhérines desmosomales, entraîne la perte d'adhésion des kératinocytes de l'épiderme. L'atteinte muqueuse, qui est la plus fréquente, est liée à la présence d'anticorps anti-Dsg-3, tandis que l'atteinte mucocutanée est caractérisée par des anticorps dirigés contre la desmogléine 1 et la desmogléine 3. Le diagnostic du PV nécessite des caractéristiques cliniques compatibles, un examen histopathologique de la peau atteinte et la détection d'autoanticorps par immunofluorescence indirecte de la peau périlésionnelle saine. L'évaluation normalisée de l'étendue de la maladie

et de la réponse au traitement est réalisée au moyen des scores PDAI (pemphigus disease area index [indice de surface du pemphigus]) et ABSIS (autoimmune bullous skin disorder intensity score [score d'intensité de la maladie auto-immune bulleuse cutanée]). Un algorithme thérapeutique a été proposé pour le PV (**Figure 2** et **Figure 3**). Cependant, la prise en charge de soutien est également un aspect important (**Tableau 1**).

### Traitement

#### Stéroïdes systémiques

Les stéroïdes systémiques jouent un rôle important dans le traitement initial du PV en raison de leur grande efficacité et de leur capacité à maîtriser rapidement la maladie. Le traitement par stéroïdes systémiques préconisé est la prednisone, à des doses variant de 0,5 à 1 mg/kg/jour.<sup>1</sup> Généralement, un PV léger est



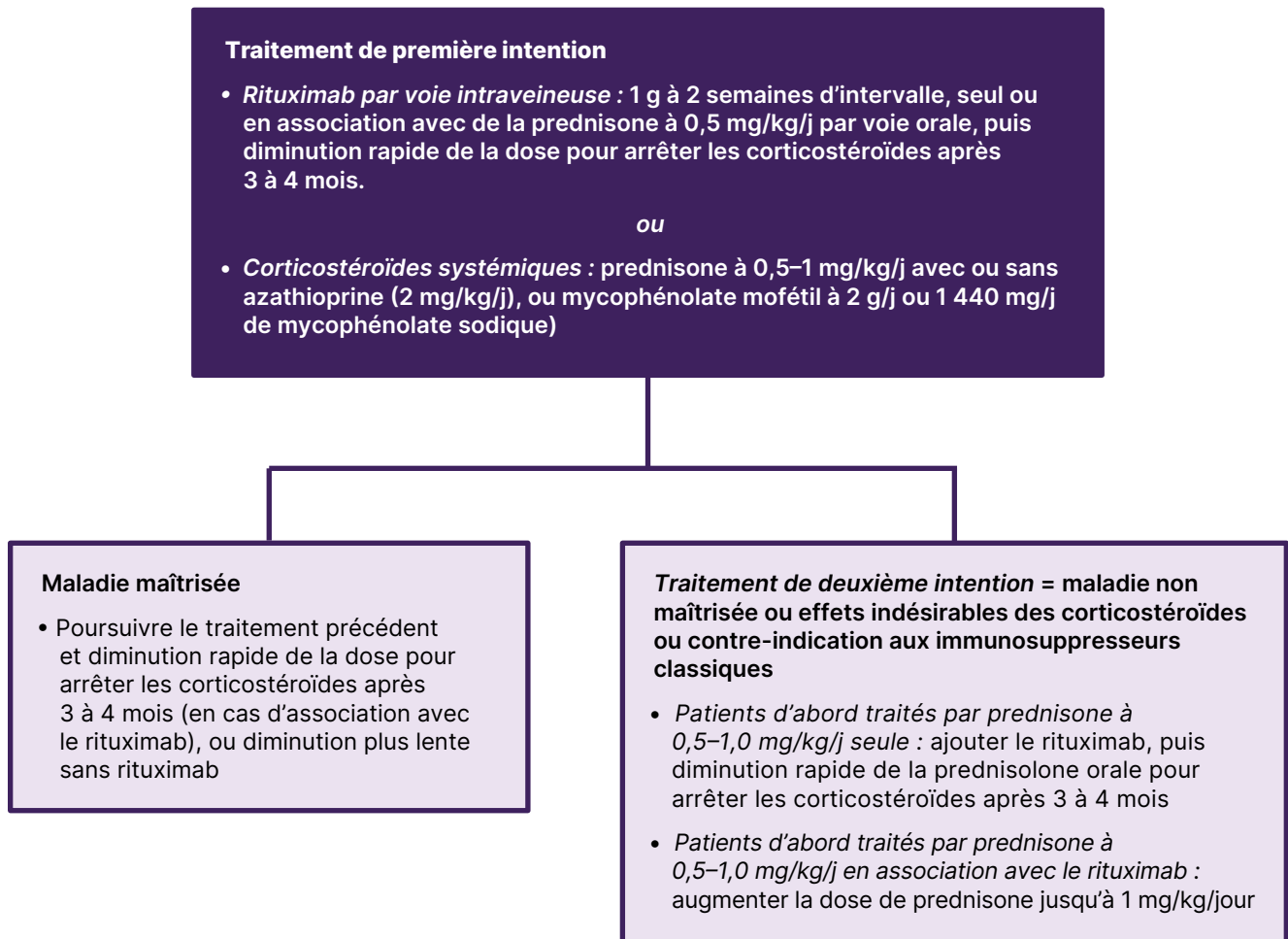
**Figure 1. A)** Érosions sur la langue et croûte hémorragique sur les lèvres chez un patient atteint de pemphigus vulgaire oral. **B)** Érosions superficielles et hyperpigmentation post-inflammatoire sur le dos et les bras d'un patient atteint de pemphigus vulgaire cutané; avec l'aimable autorisation de Bahar Bahrani, M.D., FRCPC.

traité avec une dose de 0,5 mg/kg/jour, tandis qu'un PV modéré à grave est traité avec une dose de 1 mg/kg/jour, habituellement jusqu'à une dose maximale de 60 mg/jour. Lorsqu'il est léger, le PV touche moins de 5 % de la surface corporelle totale. Aucune lésion buccale n'est présente, ou s'il y en a, elles sont légères et ne nuisent pas à la prise alimentaire ou ne nécessitent pas d'analgésiques topiques. Le PV modéré à grave touche plus de 5 % de la surface corporelle, dont de nombreux endroits des muqueuses, et occasionne des lésions buccales graves, une dysphagie, une perte de poids et des douleurs importantes. Chez la majorité des patients, les cloques disparaissent en l'espace de deux à trois semaines et la maladie est entièrement maîtrisée en six à huit semaines.<sup>2</sup> En l'absence de réponse aux stéroïdes oraux au bout de trois à quatre semaines, un traitement par injection intraveineuse pulsée de 0,5 à 1 g/jour de méthylprednisolone

pendant trois à cinq jours consécutifs peut être ajouté.<sup>3</sup> Ce traitement nécessite l'admission à l'hôpital, car il faut assurer une surveillance cardiaque continue.

Le traitement par stéroïdes peut être réduit progressivement une fois que la formation de nouvelles cloques a cessé et que les cloques existantes sont cicatrisées à environ 80 %. Le but est de réduire la dose de stéroïdes au plus bas niveau tout en gardant une bonne maîtrise de la maladie. La dose doit être réduite progressivement, mais il n'existe pas d'approche normalisée sur la façon de procéder. L'un des schémas proposés consiste à réduire la dose de 1 mg/kg à 0,75 mg/kg lorsque plus aucune lésion n'apparaît pendant une semaine, puis à 0,5 g/kg en l'absence de nouvelles lésions durant au moins une semaine, et ensuite à 30 mg en l'absence de nouvelles lésions pendant au moins deux semaines. À partir de ce moment, la dose peut être

## PV léger



**Figure 2.** Algorithme thérapeutique du pemphigus vulgaire léger; d'après Joly 2020.<sup>3</sup>

diminuée par paliers de 2,5 à 5 mg toutes les deux semaines jusqu'à une concentration nulle. Un autre plan de réduction progressive bien établi consiste à réduire la dose de 25 % toutes les deux semaines jusqu'à une dose de 20 mg par jour, puis par paliers de 2,5 mg par semaine jusqu'à 10 mg par jour. Ensuite, cette dose est diminuée de 1 mg par jour.<sup>4</sup> L'utilisation à long terme de la prednisone est associée à un risque d'effets indésirables graves, notamment des infections, une ostéoporose, une hyperglycémie, une hypertension et un blocage des glandes surrénales.

### Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal qui cible l'antigène CD20 sur les lymphocytes B matures et induit une déplétion de ces cellules ainsi qu'une réduction de la production d'anticorps. Le traitement initial privilégié du PV est une association de rituximab et de prednisone. Toutefois, son utilisation peut être restreinte en raison du coût élevé et de la disponibilité limitée du rituximab. Lorsque le traitement par rituximab n'est pas possible, il est recommandé d'administrer la prednisone avec un traitement d'appoint par mycophénolate mofétil ou azathioprine.

## PV modéré à grave

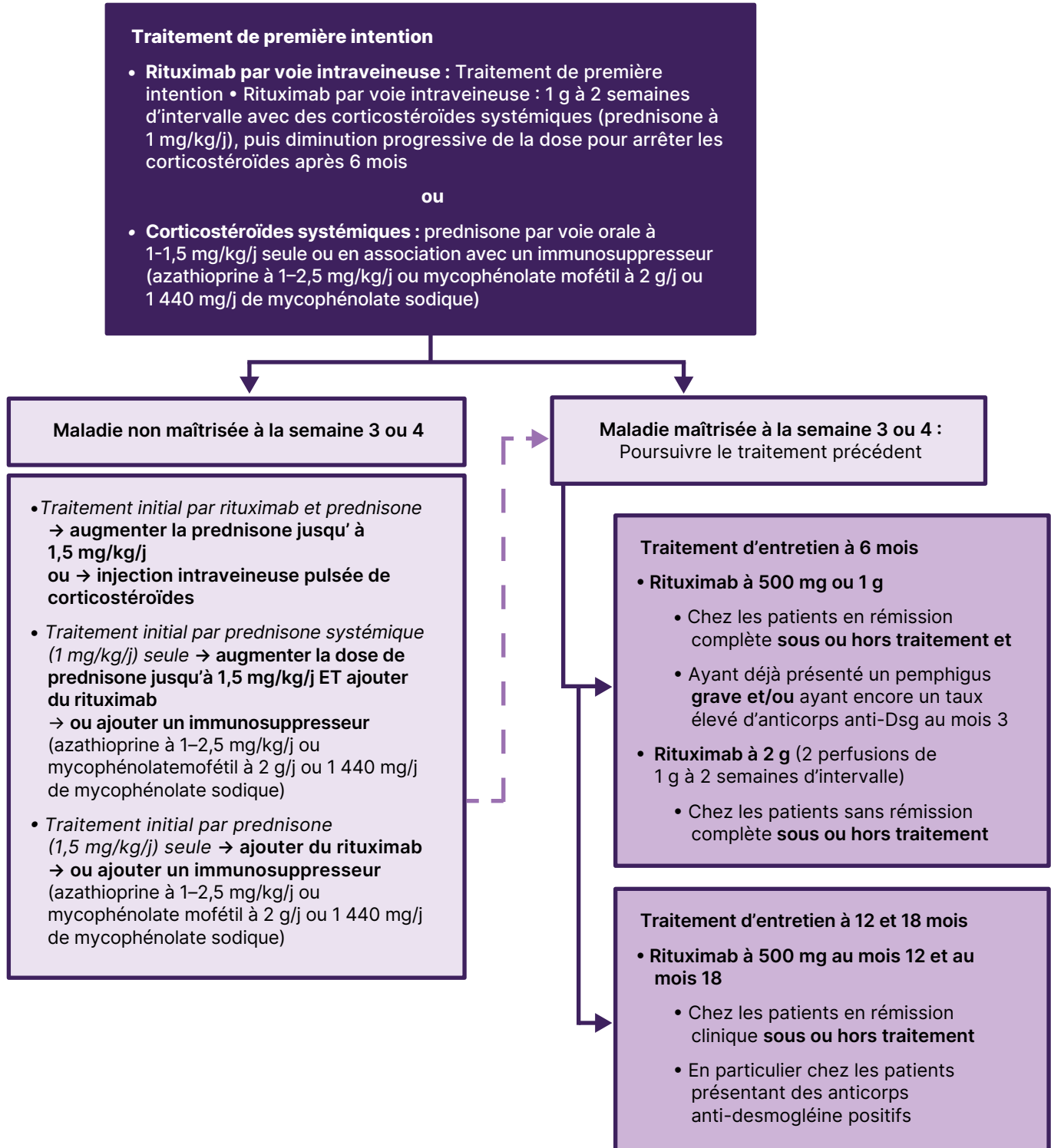


Figure 3. Algorithme thérapeutique du pemphigus vulgaire modéré à grave; d'après Joly 2020.<sup>3</sup>

Soins de soutien	
<b>Symptômes buccaux</b>	
<b>Hygiène bucco-dentaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brossage régulier avec une brosse à dents à poils doux</li> <li>• Dentifrice neutre</li> <li>• Utilisation quotidienne du fil dentaire</li> <li>• Nettoyage dentaire professionnel régulier</li> </ul>
<b>Évitement de certains aliments</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Éviter les aliments épicés, très chauds, amers ou abrasifs</li> </ul>
<b>Anesthésiques topiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solution ou gel de lidocaïne à 2 %, selon le besoin</li> </ul>
<b>Traitements topiques anti-inflammatoires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticostéroïdes topiques très puissants (pommade ou gel à base de fluocinonide ou de clobétasol) deux fois par jour, selon le besoin</li> <li>• Stéroïdes (dexaméthasone à 0,5 mg/5 ml ou prednisolone à 5 mg/5 ml) 2 à 3 fois par jour en bain de bouche à recracher, selon le besoin</li> <li>• Acétonide de triamcinolone intralésionnel pour faciliter le traitement des lésions persistantes isolées</li> <li>• Pommade à base de tacrolimus à 0,1 % deux fois par jour, selon le besoin</li> </ul>
<b>Traitement de la candidose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nystatine en bain de bouche à recracher ou fluconazole</li> </ul>
<b>Symptômes cutanés</b>	
<b>Soins des plaies</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les érosions doivent être recouvertes d'un émollient neutre (par exemple, de la vaseline) avec ou sans pansement non adhésif pour le soin des plaies</li> </ul>
<b>Traitements anti-inflammatoires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticostéroïdes topiques très puissants (pommade à base de fluocinonide ou de clobétasol) deux fois par jour, selon le besoin</li> <li>• Acétonide de triamcinolone intralésionnel pour faciliter le traitement des lésions persistantes isolées</li> <li>• Pommade à base de tacrolimus à 0,1 % deux fois par jour, selon le besoin</li> </ul>
<b>Traitement des infections secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traiter les infections secondaires par le virus herpès simplex et les infections bactériennes</li> </ul>

**Tableau 1.** Traitements d'appoint et de soutien dans le pemphigus vulgaire; avec l'aimable autorisation de Bahar Bahrani, M.D., FRCPC.

Une étude a comparé deux schémas thérapeutiques. Le premier était une association de rituximab (1 000 mg aux jours 1 et 14, puis 500 mg à 12 et 18 mois) et de prednisone (0,5 mg/kg/j en cas de maladie modérée et 1 mg/kg en cas de maladie grave) dont la dose a été réduite progressivement sur trois à six mois. Le second schéma était constitué de prednisone seule (1 mg/kg/j en cas de maladie modérée et 1,5 mg/kg/j en cas de maladie grave) avec réduction progressive de la dose

sur 12 à 18 mois. L'association du rituximab et de la prednisone a permis une rémission clinique à l'arrêt du traitement, une rémission complète beaucoup plus tôt et la survenue moins fréquente d'effets indésirables chez une proportion beaucoup plus importante de patients.<sup>5</sup>

Une étude à répartition aléatoire a montré que l'association du rituximab et de la prednisone était supérieure comparativement à l'association du mycophénolate mofétil et de



la prednisone.<sup>6</sup> Dans cette étude, la probabilité d'obtenir une rémission complète durable, une moindre dépendance aux stéroïdes oraux et une réduction des poussées de la maladie chez les patients atteints de PV modéré à grave était plus grande dans le groupe recevant le rituximab et la prednisone. Bien que le rituximab n'ait pas été directement comparé à l'azathioprine, une méta-analyse semble indiquer une plus grande probabilité de rémission de la maladie et des doses cumulatives de stéroïdes plus faibles avec le rituximab.<sup>7</sup>

Le rituximab est administré sous la forme d'une solution intraveineuse de 1 000 mg, à deux semaines d'intervalle, suivie de doses d'entretien périodiques si cela est nécessaire. En général, le traitement par stéroïdes commence avant l'administration de rituximab, car les effets du rituximab peuvent n'apparaître que huit à douze semaines après le traitement. Les principaux risques du rituximab sont les réactions à la perfusion et les infections. La leucoencéphalopathie multifocale progressive est une complication rare qui a été signalée chez des patients traités par rituximab dans d'autres indications.

### Azathioprine

L'azathioprine régule à la baisse le métabolisme des purines et diminue l'activité des lymphocytes T et B. Une réduction de la posologie est recommandée pour les patients chez qui l'activité thiopurine-méthyltransférase (TPMT) est faible ou intermédiaire et n'est pas conseillée pour ceux qui présentent un déficit d'activité TPMT.<sup>3</sup> La dose de départ habituelle est de 1 mg/kg (poids corporel idéal) par jour et peut être augmentée par paliers de 0,5 mg/kg afin d'atteindre une dose maximale de 2,5 mg/kg pour le traitement du PV. Il est important de noter qu'un taux normal de TPMT n'exclut pas la possibilité d'une myélotoxicité et il est donc essentiel de surveiller régulièrement les numérations sanguines. Les effets indésirables graves sont notamment une pancytopenie et une hépatotoxicité.

Les résultats des études évaluant l'efficacité de l'azathioprine sont contradictoires. Une étude à répartition aléatoire a comparé la prednisolone à 2 mg/kg/jour (dose maximale de 120 mg

par jour) utilisée seule et en association avec l'azathioprine (2,5 mg/kg). Après un an, les doses de prednisolone des patients qui prenaient ce médicament en association avec l'azathioprine étaient beaucoup plus faibles que les doses des patients recevant la prednisolone seule. Il y a lieu de noter que les résultats cliniques concernant la rémission complète étaient similaires dans les deux groupes.<sup>8</sup> Dans une étude similaire, aucune différence n'a été notée dans la dose totale moyenne de prednisolone.<sup>9</sup> Un examen et une analyse systématiques ont montré que l'azathioprine avait des effets d'épargne stéroïdienne supérieurs à ceux du mycophénolate mofétil (MMF).<sup>10</sup> Bien que les données probantes à l'appui de l'utilisation de l'azathioprine soient plus nombreuses, le MMF est plus souvent utilisé pour le PV en raison de son profil d'effets secondaires plus favorable et de sa facilité d'utilisation.

### Mycophénolate Mofétil

Le mycophénolate mofétil réduit les nucléotides de guanosine dans les lymphocytes T et B et inhibe leur prolifération et, par conséquent, les réponses immunitaires à médiation cellulaire et la formation d'anticorps. Dans le PV, le mycophénolate mofétil est utilisé à une dose de 2 à 3 g/jour. Les effets indésirables gastro-intestinaux du MMF peuvent être maîtrisés par l'utilisation de mycophénolate sodique à enrobage entérique. Le MMF agit de la même façon que l'azathioprine, mais entraîne moins de myélosuppression et davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux.

Les résultats des études sur les effets d'épargne stéroïdienne du MMF dans le PV sont contradictoires. Deux études à répartition aléatoire ont montré une réduction statistiquement significative de l'utilisation des stéroïdes chez les patients ayant reçu du MMF, alors qu'une étude à répartition aléatoire n'y est pas parvenue.<sup>11</sup> Une méta-analyse en réseau d'études à répartition aléatoire n'a pas non plus montré d'effets d'épargne stéroïdienne.<sup>7</sup> Une méta-analyse a comparé l'azathioprine et le MMF et a confirmé l'infériorité du MMF au regard de l'effet d'épargne stéroïdienne.<sup>10</sup> Les profils d'effets indésirables des médicaments, le confort et la familiarité des

cliniciens guident généralement le choix entre ces deux médicaments.

## Cas récalcitrants et nouveaux traitements

Les cas réfractaires de PV nécessitent une intensification de la prise en charge avec des traitements tels que l'injection d'immunoglobuline par voie intraveineuse (IgIV), l'immunoabsorption, la plasmaphérèse et le cyclophosphamide. Ces traitements sont généralement ajoutés à un schéma d'immunosuppression initial associant des stéroïdes et des immunosuppresseurs classiques. Toutefois, en raison des coûts élevés, de la disponibilité et de la difficulté technique associée à l'administration d'IgIV, de la plasmaphérèse et de l'immunoabsorption, ces traitements sont limités aux cas réfractaires uniquement. Le cyclophosphamide est considéré comme un médicament de secours et est réservé aux cas récalcitrants en raison de son profil d'effets indésirables défavorable, qui sont notamment la cytopénie, la stérilité et le cancer de la vessie. De nombreux nouveaux traitements sont actuellement à l'étude pour le PV (**Tableau 2**).<sup>12</sup>

### IgIV

Les IgIV, un produit sanguin composé de plasma provenant de plusieurs donneurs, sont utilisées pour leurs effets immunomodulateurs dans plusieurs pathologies inflammatoires. Le mode d'action fait intervenir la dégradation des immunoglobulines par la liaison au récepteur Fc néonatal (FcRn). Étant donné que les IgIV n'entraînent pas une immunosuppression, elles peuvent être administrées en association avec des stéroïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs chez les cas de PV récalcitrant.<sup>13</sup> Leur début d'action rapide permet d'administrer les IgIV avant l'évaluation de la réponse au rituximab dans les cas graves. Une étude multicentrique contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, a montré que l'administration d'IgIV à raison de 2 g/kg pendant cinq jours consécutifs toutes les quatre semaines est une option thérapeutique sûre et efficace chez les cas de PV résistant aux stéroïdes.<sup>14</sup> Les effets indésirables des IgIV sont les maux de tête, les

nausées, les fièvres, la tachycardie, la méningite aseptique, l'insuffisance rénale aiguë et les événements thrombo-emboliques. La méningite aseptique est un effet indésirable grave qui nécessite l'arrêt immédiat du traitement. L'absence (et non la déficience) d'IgA sériques doit être exclue avant le traitement par IgIV, car elle pourrait causer une anaphylaxie.

### Immunoabsorption/plasmaphérèse

L'immunoabsorption élimine les autoanticorps IgG dans la circulation sanguine, tandis que la plasmaphérèse permet l'élimination non sélective des protéines plasmatiques du sang. L'association de l'immunoabsorption et des traitements immunosuppresseurs est considérée comme efficace dans le traitement du PV grave, car elle permet d'éliminer rapidement les autoanticorps pathogènes.<sup>15</sup> Le coût élevé, le manque de disponibilité dans la plupart des pays et les effets indésirables potentiels (thrombose veineuse et infections) de l'immunoabsorption en limitent l'utilisation dans le traitement du PV. La plasmaphérèse est peu efficace pour éliminer les autoanticorps pathogènes et il n'existe pas d'études de haute qualité démontrant son efficacité. C'est pourquoi la plasmaphérèse ne constitue plus un pilier du traitement du PV réfractaire.

### Traitement par cellules CAR-T

La technologie des lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (CAR) a révolutionné le traitement du cancer et est actuellement à l'étude dans le cadre du PV. Cette technique consiste à modifier génétiquement les lymphocytes T du sang du patient en laboratoire afin qu'ils expriment un CAR capable de reconnaître un antigène cible spécifique. Les lymphocytes T à récepteurs d'autoanticorps chimériques (CAAR) anti-Dsg-3 ont été conçus dans le cadre du PV. Ils présentent une affinité pour les lymphocytes B anti-Dsg-3 dont ils permettent l'élimination sélective.<sup>16</sup> Des études sur des modèles murins ont montré que ces cellules CAAR-T améliorent les résultats cliniques du PV et réduisent les anticorps IgG pathogènes.

Cible	Cible	Approuvé	À l'étude	Candidats
Lymphocytes B	Acm CD20 (première génération)	Rituximab		
	Acm CD20 (deuxième génération)			veltuzumab ocrélizumab
	Acm CD20 (troisième génération)		ofatumumab	obinutuzumab ocaratuzumab
	Acm CD19			inébilizumab
	Inhibiteur de BTK	Rilzabrutinib <sup>6</sup>	tirabrutinib	ibrutinib
Lymphocytes B spécifiques des Dsg-3			Lymphocytes CAAR-T	
Lymphocytes T et interaction lymphocytes T - lymphocytes B	CD25			daclizumab
	PolyTregs		NCT03239470	
Cellules auto-immunes				Cellules souches hématopoïétiques autologues
Cytokines	TNF- $\alpha$			étanercept influximab
	IL-6			tocilizumab
	IL-4			dupilumab
	BAFF		VAY736	atacept
Autres	Ligand de Fas			PC111
	FcRn	SYNT001 <sup>6</sup>	efgartigimod	

**Tableau 2.** Nouveaux agents thérapeutiques et leur statut d'étude clinique pour le pemphigus vulgaire; *d'après Yuan 2022.*

**Abbréviations :** **Acm** : anticorps monoclonal, **BTK** : tyrosine kinase de Bruton, **CAAR** : récepteur d'autoanticorps chimérique, **Dsg-3** : desmogléine 3, **FcRn** : récepteur Fc néonatal, **IL** : interleukine

<sup>6</sup>Désignation de médicament orphelin accordée par la FDA des États-Unis pour le traitement du PV.

## Traitements d'appoint

En raison de l'évolution chronique et récidivante du PV, il est important d'envisager des médicaments prophylactiques pour prévenir les complications liées à son traitement. Les lignes directrices de l'American College of Rheumatology recommandent la prise de suppléments de vitamine D (600 à 800 UI par jour) et de calcium (1 000 à 1 200 mg une fois par jour) pour prévenir l'ostéoporose pendant un traitement prolongé par stéroïdes (au moins trois mois).<sup>17</sup> Les bisphosphonates tels que l'alendronate

ou le risédronate peuvent être instaurés chez les patients présentant des facteurs de risque (femmes ménopausées, hommes de plus de 50 ans, résultat du dépistage de l'ostéoporose positif), bien que certaines lignes directrices recommandent l'utilisation systématique des bisphosphonates avec la prednisone à plus de 7,5 mg/j pendant au moins trois mois.<sup>3,18</sup> Les données probantes sont insuffisantes pour recommander l'ajout systématique d'inhibiteurs de la pompe à protons pour la prévention des ulcères gastriques pendant le traitement par stéroïdes. La décision peut donc être



adaptée à chaque patient en fonction de ses facteurs de risque (utilisation concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, antécédents d'ulcères gastriques, affections concomitantes).<sup>3</sup> Un traitement prophylactique de la pneumonie à *Pneumocystis* (PPC) n'est pas systématiquement indiqué pour les patients atteints de PV, malgré l'utilisation prolongée de traitements immunosuppresseurs.<sup>19</sup>

## Vaccinations

---

Avant d'instaurer un traitement immunosuppresseur, il faut connaître les antécédents vaccinaux du patient et lui conseiller de recevoir toutes les vaccinations nécessaires. Les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients prenant des stéroïdes à dose élevée (plus de 20 mg/jour) et des immunosuppresseurs, et la vaccination ne doit pas avoir lieu avant au moins un mois après l'arrêt du traitement, en fonction du médicament et de sa demi-vie.<sup>20</sup> Il est recommandé de vacciner les patients prenant des stéroïdes oraux ou un traitement immunosuppresseur par des vaccins non vivants, tels que les vaccins contre la grippe, le zona, la COVID-19, et pneumocoques inactivés. En ce qui concerne la vaccination contre la pneumonie, il est recommandé d'administrer le vaccin pneumococcique conjugué (PCV13), puis une dose du vaccin pneumococcique polysidique (PPSV23) au moins huit semaines plus tard chez les patients sous immunosuppresseurs. Dans le cas des vaccins administrés en série (Shingrix, vaccin contre l'hépatite B), la première dose doit idéalement être administrée avant le début du traitement afin de garantir la meilleure réponse possible. Les autres vaccins inactivés standard (notamment contre le tétanos, la diphtérie, la coqueluche, la poliomyélite) doivent aussi être à jour. Les vaccins non vivants doivent idéalement être administrés au minimum deux semaines avant le début d'un traitement immunosuppresseur

classique (azathioprine, mycophénolate mofétil) de façon à renforcer l'immunogénicité du vaccin. L'administration de vaccins non vivants doit être retardée d'au moins deux à quatre semaines avant l'instauration du rituximab.<sup>21</sup> Toute administration d'un vaccin supplémentaire ou de suivi ne doit pas avoir lieu avant au moins six mois après le traitement au rituximab. Les patients peuvent recevoir des vaccins non vivants pendant tout traitement immunosuppresseur afin d'acquérir une certaine immunité et ils peuvent être revaccinés par la suite, surtout si la gravité de la maladie ne permet aucun report.

## Conclusion

---

Le traitement contre le PV vise à arrêter le développement de la maladie et à obtenir la cicatrisation des érosions existantes. Un traitement rapide et efficace est essentiel pour les personnes atteintes d'une maladie grave. La prise en charge du PV doit être adaptée à chaque patient en fonction de la gravité de la maladie, de l'âge, des affections concomitantes et des préférences personnelles. L'utilisation de stéroïdes systémiques et d'agents immunosuppresseurs a amélioré le pronostic du PV, mais il peut y avoir une importante morbidité associée aux complications de ce traitement. Il est nécessaire de mener des études cliniques à répartition aléatoire de plus grande envergure pour évaluer l'efficacité des agents thérapeutiques dans le PV.

## Coordonnées

---

**Bahar Bahrani, M.D., FRCPC**

**Courriel :** [bbahrani@providencehealth.bc.ca](mailto:bbahrani@providencehealth.bc.ca)

## Divulgations des liens financiers

---

**Aucune déclaration.**

## Références

- Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):575-585.e1. doi:10.1016/j.jaad.2018.02.021.
- Harman KE, Albert S, Black MM; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2003;149(5):926-937. doi:10.1111/j.1365-2133.2003.05665.x.
- Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1900-1913. doi:10.1111/jdv.16752.
- Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):1043-1046. doi:10.1016/j.jaad.2008.01.012.
- 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(10083):2031-2040. doi:10.1016/S0140-6736(17)30070-3.
- Werth VP, Joly P, Mimouni D, Maverakis E, Caux F, Lehane P, et al. Rituximab versus mycophenolate mofetil in patients with pemphigus vulgaris. *N Engl J Med*. 2021;384(24):2295-2305. doi:10.1056/NEJMoa2028564.
- Lee MS, Yeh YC, Tu YK, Chan TC. Network meta-analysis-based comparison of first-line steroid-sparing adjuvants in the treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(1):176-186. doi:10.1016/j.jaad.2020.08.028.
- Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(4):622-628. doi: 10.1016/j.jaad.2007.05.024.
- Chams-Davatchi C, Mortazavizadeh A, Daneshpazhooh M, Davatchi F, Balighi K, Esmaili N, et al. Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(10):1285-1292. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04717.x.
- Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell DF. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(5):903-908. doi:10.1016/j.jaad.2010.04.039.
- Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E, Rigopoulos D. Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(7):855-860. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04170.x.
- Yuan H, Pan M, Chen H, Mao X. Immunotherapy for pemphigus: present and future. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:901239. doi:10.3389/fmed.2022.901239.
- Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):595-603. doi:10.1016/j.jaad.2008.09.052.
- 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(6):470-476. doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02501.x.
- Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: current and future therapeutic strategies. *Front Immunol*. 2019;10:1418. doi:10.3389/fimmu.2019.01418.
- Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A, Choi EJ, Mao X, Cho MJ, et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease. *Science*. 2016;353(6295):179-184. doi:10.1126/science.aaf6756.
- Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1521-1537. doi:10.1002/art.40137.
- Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(11):1515-1526. doi:10.1002/acr.20295.
- 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(5):815-823. doi:10.1016/j.jaad.2009.11.588.
- National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60(2):1-64.
- Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1016-1026. doi:10.1002/acr.22246.