Revues générales

Pemphigoïde de la grossesse

RÉSUMÉ : La pemphigoïde de la grossesse (PG) fait partie des dermatoses bulleuses auto-immunes rares. Sa physiopathologie est encore imparfaitement connue, son développement est secondaire à une rupture de tolérance mère-fœtus contre la protéine BP180. Elle doit être évoquée devant tout tableau de dermatose inflammatoire prurigineuse de la femme enceinte, même en l'absence de bulle. Le diagnostic de certitude repose sur l'immunofluorescence directe qui met en évidence un dépôt linéaire de C3 ± IgG le long de la jonction dermo-épidermique. Du fait de son excellente sensibilité et spécificité, l'ELISA BP180 NC16A pourrait constituer une alternative diagnostique. Le traitement repose sur la corticothérapie locale ou générale selon la sévérité de la PG.

Le pronostic fœtal est globalement bon, mais la patiente et l'obstétricien doivent être informés afin de réaliser un suivi adapté en raison du surrisque de prématurité, d'hypotrophie et de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Les patientes atteintes de PG doivent également être informées du risque de rechute en post-partum immédiat, au cours des grossesses ultérieures et en cas de contraception hormonale.

V. SETA
Service de Dermatologie,
Hôpital Cochin, PARIS.

Épidémiologie

La pemphigoïde de la grossesse (PG) est une dermatose bulleuse auto-immune rare avec une incidence annuelle estimée entre 0,5 et 2 cas par million d'habitants (soit environ 1 cas sur 20 000 à 50 000 grossesses) [1]. Dans de rares cas, la PG peut être une dermatose paranéoplasique de tumeurs trophoblastiques, de môles hydatiformes ou encore de choriocarcinomes [2, 3]. Dans le cas de déni de grossesse, la PG a pu révéler celle-ci [4].

Fig. 1 : Lésions annulaires avec atteinte initiale péri-ombilicale puis extension secondaire.

Présentation clinique

Cliniquement, la PG se manifeste par un prurit intense associé à une éruption inflammatoire. Le prurit peut précéder les lésions cutanées et parfois être l'unique symptôme de la PG. Il existe une diversité clinique avec des lésions eczématiformes, des papules urticariennes de disposition parfois annulaire, voire en cocardes, évoluant vers l'apparition évocatrice, mais inconstante, de vésicules et de bulles. Les lésions initiales touchent généralement la région péri-ombilicale et peuvent s'étendre sur l'ensemble du tégument, avec un respect habituel du visage et des muqueuses (***fig. 1 et 2***).

Fig. 2 : Atteinte acrale avec bulles tendues confluentes palmaires.

Revues générales

La PG peut survenir à tous les stades de la grossesse, y compris en post-partum immédiat, mais elle apparaît généralement au cours des 2e et 3e trimestres. Elle semble plus fréquente chez les multipares mais peut également survenir chez les primipares. Une poussée en période de post-partum est rapportée dans 75 à 85 % des cas. La guérison survient en quelques semaines à mois suivant l'accouchement, avec une rémission clinique chez la majorité des patientes après 6 mois, avec une durée d'évolution moyenne de 28,4 semaines et médiane de 16 semaines [5].

Les récidives lors des grossesses ultérieures sont fréquentes, souvent de façon plus précoce et plus sévère, et sont indépendantes du changement de partenaire, contrairement à ce qui a pu être pensé auparavant. La PG peut également récidiver en dehors des grossesses, notamment au moment des menstrues ou lors de la prise d'estroprogestatifs. Une évolution prolongée, chronique, indépendante de la grossesse est possible et doit faire considérer la possibilité d'une conversion de la PG en pemphigoïde bulleuse [6, 7].

À noter qu'il existe une association entre PG et hyperthyroïdie (maladie de Basedow). Dans l'étude de Jenkins *et al.*, l'incidence de la maladie de Basedow chez les patientes atteintes de PG était significativement augmentée à 10,3 % comparée à 0,4 % en population générale [5].

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres dermatoses inflammatoires de la grossesse, notamment la dermatose polymorphe de la grossesse.

Physiopathologie

La physiopathologie de la PG est encore imparfaitement connue [8]. La PG est secondaire à une réponse auto-immune dirigée contre la protéine transmembranaire hémidesmosomale BP180 (BPAG2 ou collagène XVII). L'épitope dominant est situé dans le domaine extracellulaire NC16A, mais d'autres épitopes ont été rapportés dans la littérature [9]. La PG est fortement associée à certains types d'HLA maternels, notamment les HLA-DRs DRB1*0301 (HLA-DR3) et DRB1*0401/040 (HLA-DR4) [10, 11], suggérant l'implication du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II dans la pathogénie de la PG. La formation d'auto-anticorps résulte d'une rupture de la tolérance immunologique mère-fœtus.

La protéine BP180, qui est exprimée dans l'épithélium amniotique du placenta et du cordon ombilical, est présentée aux molécules du CMH II maternelles anormalement exprimées au niveau placentaire [12]. Des anticorps anti-BP180 sont ainsi synthétisés et se déposent sur les protéines BP180 de la jonction dermo-épidermique (JDE) maternelle par réactivité croisée, avec activation de la voie classique du complément. Les lésions tissulaires sont ainsi le résultat de dépôt de C3 le long de la JDE. Les principales sous-classes d'immunoglobulines qui ont été identifiées dans la PG sont les IgG1 et 3 [13], et plus récemment les IgG4. À noter que les IgG4 franchissent la barrière placentaire [14].

Un autre facteur possible de l'émergence de la PG est un système du complément particulier, avec 90 % des PG possédant en effet l'allèle C4 nul (C4*Q0) *versus* 43 % des contrôles, ce qui pourrait compromettre la clairance des complexes immuns et donc faciliter leur dépôt [15]. Enfin, l'implication des facteurs hormonaux a bien sûr été avancée : en effet, l'évolution de la PG semble corrélée aux taux de progestérone et d'œstrogènes. Néanmoins, les études n'ont pour l'instant pas permis de le confirmer.

Diagnostic

Le diagnostic doit être évoqué devant toute dermatose prurigineuse au cours de la grossesse. Les résultats histologiques sont variables selon la sévérité et le stade évolutif de la PG. Au stade pré-bulleux, avec des lésions urticariennes, il peut être retrouvé un œdème dermique associé à un infiltrat périvasculaire de lymphocytes, d'histiocytes et de polynucléaires éosinophiles (***fig. 3***). Au stade bulleux, la biopsie cutanée réalisée sur une bulle récente montre une bulle sous-épidermique avec un infiltrat dermique superficiel riche en polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. L'immunofluorescence directe (IFD) confirme le diagnostic en mettant en évidence un dépôt linéaire fin de C3 ± d'IgG (C3 rapporté dans 100 % des cas, IgG dans 25 à 50 % des cas) le long de la JDE (***fig. 4***) [14]. L'IFD est constamment négative en cas de dermatose polymorphe de la grossesse.

Afin d'éviter la réalisation de biopsies cutanées chez la femme enceinte, la sensibilité et la spécificité de la détection des anticorps anti-BP180 par méthode ELISA ont été étudiées. Dans l'étude d'Al Saif *et al.*, la

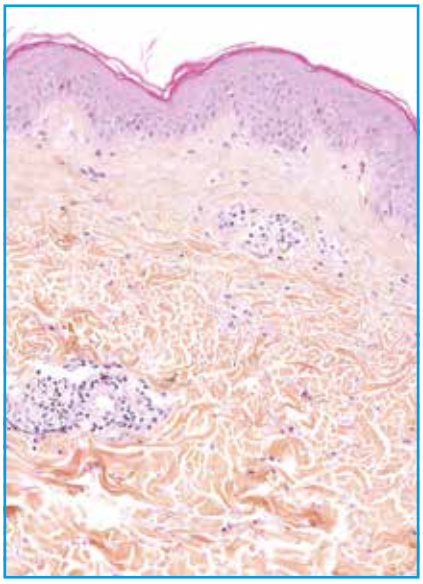

Fig. 3 : Biopsie cutanée d'une lésion urticarienne montrant un discret œdème du derme papillaire associé à un infiltrat inflammatoire lymphocytaire périvasculaire et quelques polynucléaires éosinophiles dispersés. Coloration par l'hématéine éosine safran (HES).

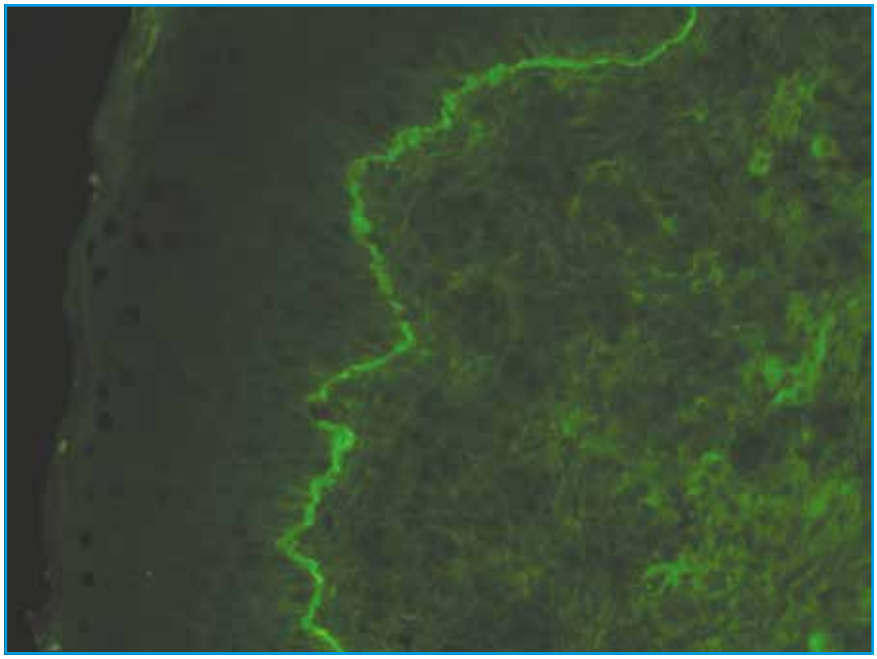

Fig. 4 : Examen en immunofluorescence directe sur prélèvement congelé. Présence d'un dépôt linéaire de C3 le long de la jonction dermo-épidermique.

sensibilité et la spécificité de l'ELISA anti-BP180 NC16A (Euroimmun, Lubeck, Germany) étaient respectivement de 97 % et 100 % [16], similaires à celles retrouvées dans d'autres études [17, 18]. Les auteurs concluaient que l'ELISA anti-BP180 NC16A était un examen performant pour le diagnostic de PG, permettant d'éviter la réalisation de biopsies cutanées avec IFD. Par ailleurs, l'ELISA anti-BP180 NC16A apparaît comme un outil utile dans le suivi de l'activité de la PG avec des taux sériques semblant être corrélés à la sévérité clinique [17, 18].

Enfin, une nouvelle stratégie diagnostique utilisant l'immunohistochimie C4d a été proposée avec une détection d'un dépôt linéaire de C4d le long de la JDE chez 100 % des patientes ayant une PG et aucune des patientes ayant une dermatose polymorphe de la grossesse [19]. L'avantage de cette technique sur l'IFD est qu'elle peut être réalisée sur prélèvement fixé en paraffine, mais celle-ci n'est pas encore totalement disponible en routine.

Pronostic fœtal

Le pronostic fœtal est globalement bon malgré un risque de césarienne, de prématurité (< 37 SA), d'hypotrophie (< 2 500 g) ou de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (< 10^{e} percentile) [20]. Il n'y a pas de surrisque de mort fœtale et aucune association malformative n'a été rapportée. Un début précoce de la PG au 1er ou 2^{e} trimestre et la présence de bulles sont des facteurs de risque de survenue de complications fœtales. En revanche, l'administration d'une corticothérapie générale ne semble pas apparaître comme facteur de risque de complications fœtales [21].

Dans de rares cas, une éruption vésiculeuse modérée et transitoire est possible chez le nourrisson, liée au passage d'anticorps maternels.

Traitement

Le protocole national de soins (PNDS) a été révisé en avril 2016. Le traitement sera guidé par la sévérité de la PG et son évolution. Le traitement de la PG repose sur la corticothérapie : locale avec dermocorticoïdes très forts type propionate de clobétasol pour les formes bénignes à modérées, générale à des doses comprises entre 0,5 et 1 mg/kg pour les formes sévères. La frontière entre formes bénignes à modérées et formes sévères n'est pas clairement définie, mais un seuil de 10 % de surface corporelle atteinte a été proposé [21, 22].

Dans des formes résistantes, récidivantes dans le post-partum, ou en prévention de récidives sévères, d'autres traitements ont été proposés, notamment dapsone, azathioprine, méthotrexate, immunoglobulines intraveineuses [22], voire rituximab [23, 24]. L'allaitement est autorisé chez les femmes ayant une PG limitée traitée par corticothérapie locale ; il est en revanche contre-indiqué chez les patientes sous corticothérapie générale.

Remerciements au Dr Pierre Sohier pour les photos anatomopathologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bertram F, Bröcker E-B, Zillikens D *et al.* Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009;7:434-440.
2. Tindall JG, Rea TH, Shulman I *et al.* Herpes gestationis in association with a hydatidiform mole. Immunopathologic studies. *Arch Dermatol*, 1981;117: 510-512.
3. Djahansouzi S, Nestle-Kraemling C, Dall P *et al.* Herpes gestationis may present itself as a paraneoplastic syndrome of choriocarcinoma-a case report. *Gynecol Oncol*, 2003;89:334-337.
4. Ingen-Housz-Oro S, Sbidian E, Ortonne N *et al.* Pemphigoid gestationis revealing a denial of pregnancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:1411-1413.
5. Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*, 1999;24:255-259.
6. Jenkins RE, Jones SA, Black MM. Conversion of pemphigoid gestationis to bullous pemphigoid--two refractory

Revues générales

cases highlighting this association. *Br J Dermatol*, 1996;135:595-598.

7. Amato L, Mei S, Gallerani I *et al.* A case of chronic herpes gestationis: persistent disease or conversion to bullous pemphigoid? *J Am Acad Dermatol*, 2003;49:302-307.
8. Sadik CD, Lima AL, Zillikens D. Pemphigoid gestationis: Toward a better understanding of the etiopathogenesis. *Clin Dermatol*, 2016;34:378-382.
9. Di Zenzo G, Calabresi V, Grosso F *et al.* The intracellular and extracellular domains of BP180 antigen comprise novel epitopes targeted by pemphigoid gestationis autoantibodies. *J Invest Dermatol*, 2007;127:864-873.
10. Shornick JK, Stastny P, Gilliam JN. High frequency of histocompatibility antigens HLA-DR3 and DR4 in herpes gestations. *J Clin Invest*, 1981;68:553-555.
11. Shornick JK, Jenkins RE, Artlett CM *et al.* Class II MHC typing in pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*, 1995;20:123-126.
12. Borthwick GM, Sunderland CA, Holmes RC *et al.* Abnormal expression of HLA-DR antigen in the placenta of a patient with pemphigoid gestationis. *J Reprod Immunol*, 1984;6:393-396.
13. Chimanovitch I, Schmidt E, Messer G *et al.* IgG1 and IgG3 are the major immunoglobulin subclasses targeting epitopes within the NC16A domain of BP180 in pemphigoid gestationis. *J Invest Dermatol*, 1999;113:140-142.
14. Intong LRA, Murrell DF. Pemphigoid gestationis: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin*, 2011;29:447-452, ix.
15. Shornick JK, Artlett CM, Jenkins RE *et al.* Complement polymorphism in herpes gestationis: association with C4 null allele. *J Am Acad Dermatol*, 1993;29:545-549.
16. Al Saif F, Jouen F, Hebert V *et al.* Sensitivity and specificity of BP180 NC16A enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of pemphigoid gestationis. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:560-562.
17. Sitaru C, Powell J, Messer G *et al.* Immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of pemphigoid gestationis. *Obstet Gynecol*, 2004;103:757-763.
18. Powell AM, Sakuma-Oyama Y, Oyama N *et al.* Usefulness of BP180 NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the serodiagnosis of pemphigoid gestationis and in differentiating between pemphigoid gestationis and pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Arch Dermatol*, 2005;141:705-710.
19. Kwon EJ, Ntiamoah P, Shulman KJ. The utility of C4d immunohistochemistry on formalin-fixed paraffin-embedded tissue in the distinction of polymorphic eruption of pregnancy from pemphigoid gestationis. *Am J Dermatopathol*, 2013;35:787-791.
20. Shornick JK, Black MM. Fetal risks in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol*, 1992;26:63-68.
21. Chi CC, Wang SH, Charles-Holmes R *et al.* Pemphigoid gestationis: early onset and blister formation are associated with adverse pregnancy outcomes. *Br J Dermatol*, 2009;160:1222-1228.
22. Ingen-Housz-Oro S. [Pemphigoid gestationis: a review]. *Ann Dermatol Venereol*, 2011;138:209-213.
23. Cianchini G, Masini C, Lupi F *et al.* Severe persistent pemphigoid gestationis: long-term remission with rituximab. *Br J Dermatol*, 2007;157:388-389.
24. Tourte M, Brunet-Possenti F, Mignot S *et al.* Pemphigoid gestationis: a successful preventive treatment by rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:e206-e207.

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