

Pemphigoïde de la grossesse

Dr Saskia Oro
Service de dermatologie
Centre de compétence MALIBUL
Hôpital Henri Mondor
Créteil



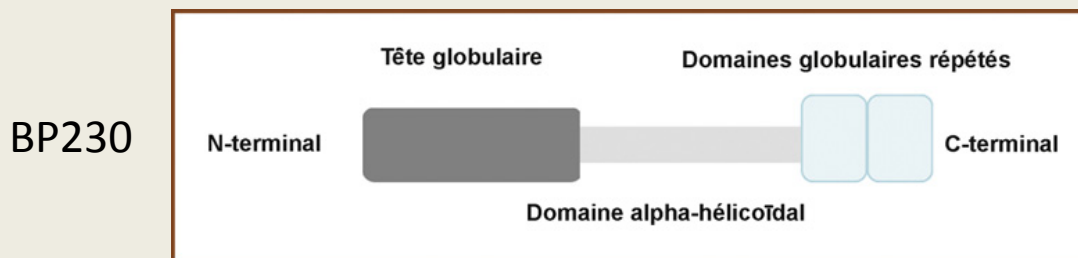
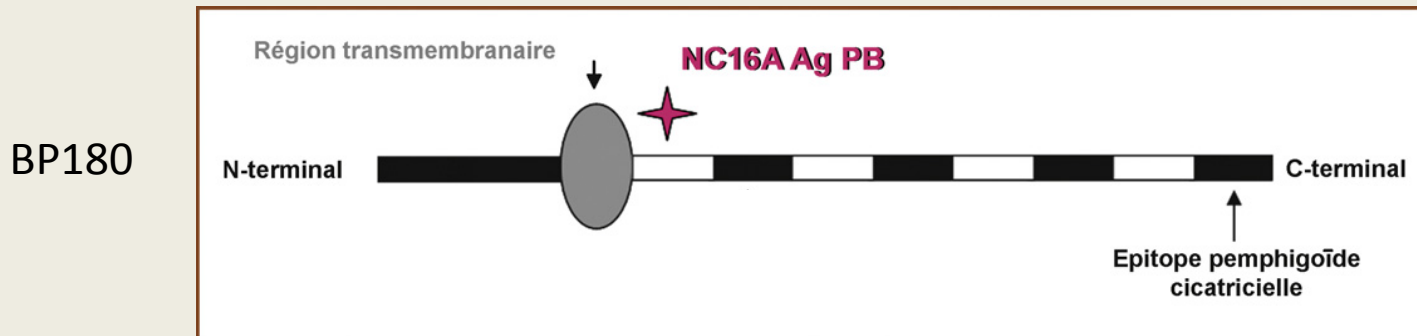
Épidémiologie

- Rare: 1/20000 à 50000 grossesses
 - Soit 2 cas/10⁶/an
 - 1% des MBAI
 - 4% des dermatoses de la grossesse
- Primipare ou multipare
- 2^e ou 3^e trimestre plus souvent que 1^{er} trimestre, rarement début en post-partum
- Attention aux circonstances « cachées »!
 - après avortement
 - sur môle hydatiforme
 - sur déni de grossesse

FAIRE UNE IFD A TOUTE FEMME JEUNE
EN AGE DE PROCREER AVEC UNE
DERMATOSE BULLEUSE!

Physiopathologie

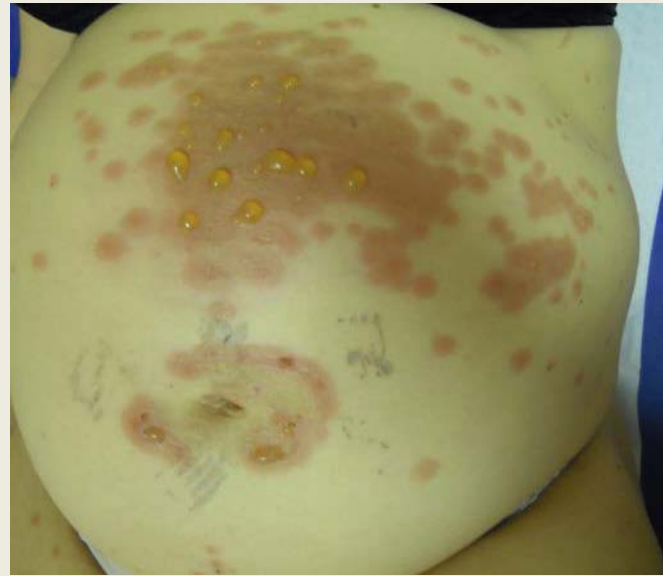
- Terrain HLA favorisant: HLA DR3/DR4
- Auto-anticorps (IgG4) dirigés contre la BP180, majoritairement fragment NC16A
- Rarement Ac dirigés contre autre épitope de BP180 ou BP230



- Synthèse des auto-anticorps: consécutive à une rupture de la tolérance immunologique mère – fœtus :
 - BP180 placentaire exposée au système immunitaire maternel via l'expression aberrante de molécules du système HLA classe II dans le placenta.
 - → Synthèse des Ac anti-BP180
 - → Réactivité croisée contre la BP180 de la membrane basale dermo-épidermique de la peau maternelle
 - → Ces Ac reconnaissent aussi la BP180 placentaire, pouvant affecter la fonction placentaire.
- Rôle des hormones sur la synthèse des auto-Ac: progestérone déprime la synthèse, œstrogènes la favorise
- Formation des bulles: intervention de lymphocytes TH2, de nombreuses cytokines et recrutement massif de PNN et PNE.
- Pas de microchimérisme fœtal dans la peau maternelle.

Clinique

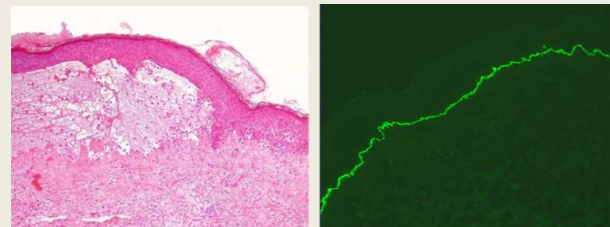
- Eruption:
 - prurigineuse, érythémato-papuleuse, urticarienne, parfois cocardiforme
 - +/- étendue, débutant classiquement (mais pas toujours) sur la région péri-ombilicale
 - évoluant vers l'apparition inconstante (60 à 80% des cas) mais évocatrice de vésicules et bulles.
- Localisation: ventre, tronc, membres inférieurs, rarement visage et muqueuse buccale.
- Dg différentiel: dermatose polymorphe de la grossesse (PUPPP), virose, toxidermie
 - Indication de l'IFD: si tableau typique d'emblée, dermatose urticarienne avec atypies ou évolution défavorable d'une « PUPPP » suspectée





Bilan paraclinique

- NFS: hyperéosinophilie inconstante
- Histologie:
 - *Sur une bulle*: clivage sous-épidermique avec un infiltrat dermique superficiel riche en PNN et PNE.
 - *Sur une zone non décollée*: image histologique non spécifique mais infiltrat PNN/PNE dermique
- IFD: dépôt fin, linéaire, de C3 (et parfois d'IgG), à la jonction dermo-épidermique
- Détection des Ac circulants:
 - **ELISA BP180 NC16A**:
 - sensibilité >90%
 - suit évolution de la maladie
 - performant pour diagnostic différentiel avec DPG
 - HG factor abandonné (IFI en présence de complément)



Évolution

- Risques fœtaux:
 - Hypotrophie, RCIU, prématurité: si début précoce (1^{er} ou 2^e trimestre)
 - Bulles néonatales: rares (<3%), transitoires
- Évolution:
 - Recrudescence en perpartum ++
 - Favorable vers guérison en quelques semaines après l'accouchement
 - Rares formes chroniques/récurrentes à distance de l'accouchement: autonomisation (PG prolongée, transformation en PB)
- Récidive aux grossesses ultérieures (très fréquent) et si contraception oestro-progestative (fréquent)

Traitement

- Corticoïdes locaux ou généraux en première intention:
 - Formes modérées:
 - dermocorticoïdes très forts (propionate de clobetasol)
 - 1-3 tubes/j
 - Formes très profuses:
 - CTG 0,5 à 1 mg/kg
 - Formes très sévères corticodépendantes/résistantes: dapsons, IgIV
 - Décroissance progressive avec maintien d'une dose minimale efficace pour maintenir la rémission jusqu'à l'accouchement
 - Sevrage progressif en post-partum
 - Formes rebelles et multi-récidivantes en post-partum: dapsons, azathioprine, methotrexate, doxycycline et nicotinamide, IgIV, rituximab
- Surveillance:
 - Efficacité
 - Tolérance: poids, diabète cortico-induit, atrophie cutanée, vergetures, surinfections cutanée
 - Croissance fœtale → collaboration avec équipe obstétricale ++

Pour en savoir plus...

- **Références**

- [1] Ingen-Housz-Oro S. [Pemphigoid gestationis: a review]. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2011;138:209–13. doi:10.1016/j.annder.2011.01.011.
- [2] Bertram F, Bröcker E-B, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG* 2009;7:434–40. doi:10.1111/j.1610-0387.2008.06976.x.
- [3] Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Payandemehr P, Nassiri S, Valikhani M, Safai-Naraghi Z. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Iran: a 10-year review. *Int J Dermatol* 2012;51:35–41. doi:10.1111/j.1365-4632.2011.04946.x.
- [4] Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, Kerl H, Black MM. The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: results of a retrospective two-center study on 505 pregnant patients. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:395–404. doi:10.1016/j.jaad.2005.12.012.
- [5] Tani N, Kimura Y, Koga H, Kawakami T, Ohata C, Ishii N, et al. Clinical and immunological profiles of 25 patients with pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol* 2014. doi:10.1111/bjd.13374.
- [6] Tbatou F, Studer M, Dellestable P, Huriet V, Cuny J-F, Barbaud A, et al. [Post-abortion pemphigoid gestationis]. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2012;139:742–3. doi:10.1016/j.annder.2012.06.047.
- [7] Matsumoto N, Osada M, Kaneko K, Ohara K, Noguchi D, Udagawa H, et al. Pemphigoid gestationis after spontaneous expulsion of a massive complete hydatidiform mole. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013;2013:267268. doi:10.1155/2013/267268.
- [8] Ingen-Housz-Oro S, Sbidian E, Ortonne N, Poirier E, Chosidow O, Wolkenstein P. Pemphigoid gestationis revealing a denial of pregnancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2015. doi:10.1111/jdv.13257.
- [9] Al-Fouzan A-WS, Galadari I, Oumeish I, Oumeish OY. Herpes gestationis (Pemphigoid gestationis). *Clin Dermatol* 2006;24:109–12. doi:10.1016/j.clindermatol.2005.10.011.
- [10] Patton T, Plunkett RW, Beutner EH, Deng JS, Jukic DM. IgG4 as the predominant IgG subclass in pemphigoid gestationis. *J Cutan Pathol* 2006;33:299–302. doi:10.1111/j.0303-6987.2006.00458.x.

- [11] Matsumura K, Amagai M, Nishikawa T, Hashimoto T. The majority of bullous pemphigoid and herpes gestationis serum samples react with the NC16a domain of the 180-kDa bullous pemphigoid antigen. *Arch Dermatol Res* 1996;288:507–9.
- [12] Murakami H, Amagai M, Higashiyama M, Hashimoto K, Chorzelski TP, Bhogal BS, et al. Analysis of antigens recognized by autoantibodies in herpes gestationis. Usefulness of immunoblotting using a fusion protein representing an extracellular domain of the 180 kD bullous pemphigoid antigen. *J Dermatol Sci* 1996;13:112–7.
- [13] Noe MH, Messingham KAN, Brandt DS, Andrews JI, Fairley JA. Pregnant women have increased incidence of IgE autoantibodies reactive with the skin and placental antigen BP180 (type XVII collagen). *J Reprod Immunol* 2010;85:198–204. doi:10.1016/j.jri.2010.03.005.
- [14] Huilaja L, Hurskainen T, Autio-Harminen H, Hofmann SC, Sormunen R, Räsänen J, et al. Pemphigoid gestationis autoantigen, transmembrane collagen XVII, promotes the migration of cytotrophoblastic cells of placenta and is a structural component of fetal membranes. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol* 2008;27:190–200. doi:10.1016/j.matbio.2007.10.007.
- [15] Semkova K, Black M. Pemphigoid gestationis: current insights into pathogenesis and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145:138–44. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.05.012.
- [16] Fabbri P, Caproni M, Berti S, Bianchi B, Amato L, De Pità O, et al. The role of T lymphocytes and cytokines in the pathogenesis of pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol* 2003;148:1141–8.
- [17] Doffoel-Hantz V, Cogné M, Drouet M, Sparsa A, Bonnetblanc J-M, Bédane C. [Physiopathology of bullous pemphigoid]. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2009;136:740–7; quiz 739, 748. doi:10.1016/j.annder.2008.10.044.
- [18] D’Alessio MC, Mazzanti C, Di Simone N, Mancuso S, Reddiconto G, Garzia M, et al. No evidence for fetal microchimerism in the skin of patients with pemphigoid gestationis. *Eur J Dermatol EJD* 2010;20:122–3. doi:10.1684/ejd.2010.0814.
- [19] Intong LRA, Murrell DF. Pemphigoid gestationis: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin* 2011;29:447–52, ix. doi:10.1016/j.det.2011.03.002.
- [20] Mokni M, Fourati M, Karoui I, El Euch D, Cherif F, Ben Tekaya N, et al. [Pemphigoid gestationis: a study of 20 cases]. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2004;131:953–6.
- [21] Castro LA, Lundell RB, Krause PK, Gibson LE. Clinical experience in pemphigoid gestationis: report of 10 cases. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:823–8. doi:10.1016/j.jaad.2006.07.015.

- [22] Cobo MF, Santi CG, Maruta CW, Aoki V. Pemphigoid gestationis: clinical and laboratory evaluation. *Clin São Paulo Braz* 2009;64:1043–7. doi:10.1590/S1807-59322009001100002.
- [23] Petropoulou H, Georgala S, Katsambas AD. Polymorphic eruption of pregnancy. *Int J Dermatol* 2006;45:642–8. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.02715.x.
- [24] Sherley-Dale AC, Carr RA, Charles-Holmes R. Polymorphic eruption of pregnancy with bullous lesions: a previously unreported association. *Br J Dermatol* 2010;162:220–2. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09525.x.
- [25] Aoyama Y, Asai K, Hioki K, Funato M, Kondo N, Kitajima Y. Herpes gestationis in a mother and newborn: immunoclinical perspectives based on a weekly follow-up of the enzyme-linked immunosorbent assay index of a bullous pemphigoid antigen noncollagenous domain. *Arch Dermatol* 2007;143:1168–72. doi:10.1001/archderm.143.9.1168.
- [26] Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:255–9.
- [27] Holmes RC, Williamson DM, Black MM. Herpes gestationis persisting for 12 years post partum. *Arch Dermatol* 1986;122:375–6.
- [28] Gan DCC, Welsh B, Webster M. Successful treatment of a severe persistent case of pemphigoid gestationis with antepartum and postpartum intravenous immunoglobulin followed by azathioprine. *Australas J Dermatol* 2012;53:66–9. doi:10.1111/j.1440-0960.2011.00854.x.
- [29] Amato L, Mei S, Gallerani I, Moretti S, Fabbri P. A case of chronic herpes gestationis: persistent disease or conversion to bullous pemphigoid? *J Am Acad Dermatol* 2003;49:302–7.
- [30] Jenkins RE, Jones SA, Black MM. Conversion of pemphigoid gestationis to bullous pemphigoid--two refractory cases highlighting this association. *Br J Dermatol* 1996;135:595–8.
- [31] Pfaltz K, Mertz K, Rose C, Scheidegger P, Pfaltz M, Kempf W. C3d immunohistochemistry on formalin-fixed tissue is a valuable tool in the diagnosis of bullous pemphigoid of the skin. *J Cutan Pathol* 2010;37:654–8. doi:10.1111/j.1600-0560.2009.01450.x.
- [32] 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;35:787–91. doi:10.1097/DAD.0b013e3182a6b6cc.
- [33] Barnadas MA, Rubiales MV, González MJ, Puig L, García P, Baselga E, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and indirect immunofluorescence testing in a bullous pemphigoid and pemphigoid gestationis. *Int J Dermatol* 2008;47:1245–9. doi:10.1111/j.1365-4632.2008.03824.x.
- [34] Sitaru C, Powell J, Messer G, Bröcker E-B, Wojnarowska F, Zillikens D. Immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of pemphigoid gestationis. *Obstet Gynecol* 2004;103:757–63. doi:10.1097/01.AOG.0000115506.76104.ad.

- [35] Yang B, Wang C, Wu M, Du D, Yan X, Zhou G, et al. A case of pemphigoid gestationis with concurrent IgG antibodies to BP180, BP230 and type VII collagen. *Australas J Dermatol* 2014;55:e15–8. doi:10.1111/j.1440-0960.2012.00960.x.
- [36] Chi C-C, Wang S-H, Charles-Holmes R, Ambros-Rudolph C, Powell J, Jenkins R, et al. Pemphigoid gestationis: early onset and blister formation are associated with adverse pregnancy outcomes. *Br J Dermatol* 2009;160:1222–8. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09086.x.
- [37] Intong LRA, Murrell DF. Pemphigoid gestationis: current management. *Dermatol Clin* 2011;29:621–8. doi:10.1016/j.det.2011.06.013.
- [38] Valeyrie L, Lebrun-Vignes B, Bodak N, Grossin M, Descamps V, Crickx B, et al. [Pemphigoid gestationis: treatment by topical class I corticosteroid]. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2001;128:638–40.
- [39] Saidi W, Joly P. [Topical or systemic corticosteroids in patients with pemphigoid gestationis and polymorphic eruption of pregnancy]. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2008;135:865–6. doi:10.1016/j.annder.2008.05.015.
- [40] Braunstein I, Werth V. Treatment of dermatologic connective tissue disease and autoimmune blistering disorders in pregnancy. *Dermatol Ther* 2013;26:354–63. doi:10.1111/dth.12076.
- [41] Ingen-Housz-Oro S, Bedane C, Prost C, Joly P, Bernard P. [Pemphigoid gestationis. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie]. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2011;138:264–6. doi:10.1016/j.annder.2011.01.015.
- [42] Kreuter A, Harati A, Breuckmann F, Appelhans C, Altmeyer P. Intravenous immune globulin in the treatment of persistent pemphigoid gestationis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:1027–8. doi:10.1016/j.jaad.2004.07.052.
- [43] Amato L, Coronella G, Berti S, Gallerani I, Moretti S, Fabbri P. Successful treatment with doxycycline and nicotinamide of two cases of persistent pemphigoid gestationis. *J Dermatol Treat* 2002;13:143–6. doi:10.1080/09546630260199514.
- [44] Doiron P, Pratt M. Antepartum intravenous immunoglobulin therapy in refractory pemphigoid gestationis: case report and literature review. *J Cutan Med Surg* 2010;14:189–92.
- [45] Cianchini G, Masini C, Lupi F, Corona R, De Pità O, Puddu P. Severe persistent pemphigoid gestationis: long-term remission with rituximab. *Br J Dermatol* 2007;157:388–9. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.07982.x.
- [46] Al Saif F, Jouen F, Hebert V, Chiavelli H, Darwish B, Duvert-Lehembre S, et al. Sensitivity and specificity of BP180NC16A enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of pemphigoid gestationis. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:560-562. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.030.