

PEMPHIGOIDE DE LA GROSSESSE : REVUE DE LA LITTERATURE**Pemphigoid gestationis: a review**

Saskia Ingen-Housz-Oro

Service de Dermatologie, hôpital Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal De Lattre de Tassigny, 94000 Créteil

Tel : 01 49 81 25 36

Fax : 01 49 81 25 08

Mail : saskia.oro@hmn.aphp.fr

Aucun conflit d'intérêt

Résumé

Introduction : La pemphigoïde de la grossesse (PG) est une dermatose bulleuse auto-immune rare, touchant 1 femme enceinte sur 20000 à 50000.

Objectifs : Revue de la littérature sur la physiopathologie, le diagnostic immunologique et le traitement de la PG.

Méthodes : Recherche sur Medline et Embase sans limite de période jusqu'à avril 2010. Les essais thérapeutiques randomisés étant inexistant dans la PG, les études rétrospectives et les séries de cas ont été retenues.

Résultats : La PG est liée à des auto-anticorps anti-BP180 dont la synthèse est consécutive à une rupture de la tolérance immunologique mère – fœtus. La formation de bulles résulte d'un mécanisme complexe faisant intervenir des lymphocytes TH2, des cytokines et des polynucléaires. La PG se manifeste par une éruption érythémato-papuleuse prurigineuse plus ou moins étendue, évoluant vers l'apparition inconstante mais évocatrice de vésicules et bulles. L'évolution se fait vers la guérison progressive après l'accouchement, parfois après une poussée en post-partum. La récurrence aux grossesses ultérieures est fréquente. Des rechutes peuvent aussi être déclenchées par la contraception œstro-progestative. Le diagnostic est confirmé par l'immunofluorescence directe qui montre des dépôts de C3 +/- IgG le long de la membrane basale. La technique ELISA BP180-NC16A est très sensible pour la détection des anticorps circulants. Le pronostic fœtal est bon, mais le début précoce au 1^{er} ou 2^e trimestre de la grossesse et la présence de bulles sont des facteurs de risque de prématurité ou d'hypotrophie. Très rarement, le nouveau-né peut présenter des bulles transitoires. Plusieurs publications montrent que les dermocorticoïdes très forts sont efficaces et qu'ils peuvent être utilisés en première intention pour traiter les PG modérées. La corticothérapie générale est réservée aux formes sévères de la maladie. Dans les exceptionnelles formes chroniques ou multi-récurrentes, des immunosuppresseurs peuvent se discuter.

Conclusion : En l'absence de consensus sur la frontière entre formes modérées et formes sévères de la maladie, les modalités précises du traitement corticoïde (topique ou systémique, durée du traitement d'attaque, rythme de décroissance), restent mal définies.

Summary

Background: Pemphigoid gestationis (PG) is a rare auto-immune bullous disease occurring in 1 pregnant woman over 20000 to 50000.

Objective: Review of literature about physiopathology, immunological diagnosis and treatment of PG.

Methods: Research on Medline and Embase database without any time limit until April 2010. Because of the lack of randomized therapeutic trials in PG, retrospective series and case reports have been analyzed.

Results: PG is due to auto-antibodies directed against BP180 secondary to a mother-fetus immunological tolerance breaking. Blister formation results from a complex mechanism involving TH2 lymphocytes, cytokines and polymorphonuclear cells. Clinically, the disease is characterized by a pruritic more or less extensive erythematous-papulous eruption. The presence of vesicles and/or blisters is inconstant but evocative. Recovery occurs generally in a few weeks after delivery but relapses are frequent in subsequent pregnancies. Combined oral contraception may also trigger flares of the disease. Diagnosis is confirmed by direct immunofluorescence showing linear C3 +/- IgG deposits in the dermal-epidermal junction. ELISA BP180-NC16A method is very sensitive to detect circulating auto-antibodies. Fetal prognosis is good, but early onset in 1st or 2nd trimester and blister formation are risk factors for prematurity and low birth weight. Rarely the newborn may be affected by very transitory blisters. Efficiency of very potent topical corticosteroids has been showed in several studies, and they may be used as first-intent treatment in moderate forms of PG. Systemic corticosteroids are indicated in extensive forms. In very exceptional chronic or relapsing PG, immunosuppressant agents may be necessary.

Conclusion: In the absence of consensus between moderate and severe forms of the disease, precise modalities of the steroid treatment (topical or systemic, duration and rhythm of decrease) are not well defined.

1. Matériel et méthode

a. Identification des informations

Une recherche automatisée d'articles scientifiques publiés dans les revues de langue française et anglaise a été effectuée en interrogeant les bases de données informatiques Medline et Embase, sans limite de période et jusqu'à janvier 2010. Le mot-clé sélectionné a été : «Pemphigoid Gestationis » auquel ont été associées les limites suivantes (type d'article) : « clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, practical guidelines, review ». Une recherche manuelle sur 15 ans a également été effectuée sans limites, en s'intéressant essentiellement aux articles publiés dans les grandes revues dermatologiques francophones ou anglo-saxonnes : « Archives of Dermatology », « British Journal of Dermatology », « Journal of the American Academy for Dermatology », « Dermatology », « Journal of Investigative Dermatology », « Journal of European Academy of Dermatology and Venereology », « Annales de Dermatologie et Vénérologie ».

b. Sélection des publications – Lecture critique

La sélection des articles a été effectuée selon la recommandation du guide d'analyse de la littérature proposée par l'HAS. Une première sélection a été effectuée sur le titre de l'article, la revue dans laquelle il était publié (élimination des articles publiés dans des langues autres que le français et l'anglais), la lecture du résumé (élimination des articles ne comportant pas

de résumé). Les essais cliniques et thérapeutiques sont inexistants dans cette pathologie, les séries de cas ou des études rétrospectives homogènes ont donc été retenues. En dehors des revues générales, seuls les articles avec des données originales ont été retenus. Les articles n'apportant pas d'information utile ou nouvelle pour le diagnostic ou la prise en charge thérapeutique ont été écartés, ainsi que les cas cliniques très anecdotiques. Globalement, le niveau de preuve apporté par la littérature dans cette maladie est faible, de niveau 4.

2. Epidémiologie, physiopathologie

La pemphigoïde de la grossesse (PG) est une dermatose bulleuse auto-immune très rare (1 grossesse sur 20000 à 50000, soit 2 cas par million d'habitant et par an) (1) touchant plus souvent les multipares que les primipares et pouvant se déclarer à tous les stades de la grossesse, y compris en post-partum immédiat, mais plus souvent au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse. Elle est donc beaucoup plus rare que les autres dermatoses de la grossesse, notamment la dermatose polymorphe de la grossesse. Dans certains centres spécialisés, elle peut néanmoins représenter jusqu'à 4% de l'ensemble des dermatoses de la grossesse (2). Elle survient préférentiellement chez des femmes porteuses des HLA-DR3 et DR4 (3) et est due à des auto-anticorps, de type IgG4 surtout (4), dirigés contre la protéine transmembranaire hémidesmosomale BP180. L'épitope dominant est situé dans le domaine extracellulaire NC16A mais d'autres épitopes ont été récemment mis en évidence, y compris dans le domaine intracellulaire de la protéine et à des stades précoces de la maladie (5). La synthèse des auto-anticorps est consécutive à une rupture de la tolérance immunologique mère – fœtus : des protéines placentaires et notamment la BP180, protéine importante pour la formation du placenta et des membranes amniotiques (6), sont exposées au système immunitaire maternel via l'expression anormale de molécules du système HLA de classe II dans le placenta. Des anticorps dirigés contre la BP180 sont ainsi synthétisés puis réagissent par réactivité croisée contre la BP180 de la membrane basale dermo-épidermique de la peau maternelle (7). La formation des bulles résulte d'un phénomène très similaire à celui observé dans la pemphigoïde bulleuse, avec intervention de lymphocytes T de profil TH2 in situ, de nombreuses cytokines et recrutement massif de polynucléaires (8, 9). Il n'a pas été retrouvé de microchimérisme fœtal dans la peau des mères atteintes de PG (10).

3. Manifestations cliniques, évolution, diagnostic paraclinique

La PG se manifeste cliniquement par une éruption prurigineuse, érythémato-papuleuse, urticarienne (fig.1), parfois cocardiforme (fig.2), plus ou moins étendue, débutant classiquement sur le ventre mais pas toujours, évoluant vers l'apparition inconstante (60 à 80% des cas) mais évocatrice de vésicules et bulles (fig.3). Sont surtout touchés le tronc (notamment la région péri-ombilicale) et les membres inférieurs, l'atteinte du visage est possible ainsi que, rarement (0 à 15-20% selon les études), une atteinte de la muqueuse buccale (2, 11-13).

Le principal diagnostic différentiel est la dermatose polymorphe de la grossesse, se présentant sous la forme d'une éruption eczématiforme ou urticarienne prurigineuse habituellement non bulleuse (2, 14). Rarement, des vésicules palmo-plantaires peuvent être présentes, voire exceptionnellement de vraies bulles (15). L'immunofluorescence directe constamment négative permet de rectifier le diagnostic.

Une poussée de la maladie peut être observée dans les jours suivant l'accouchement, liée à une subite augmentation du taux des anticorps, détectable en méthode ELISA, juste avant et juste après l'accouchement (16). La guérison survient en général en quelques semaines à quelques mois après l'accouchement (médiane de guérison 16 semaines après l'accouchement (17)), mais des évolutions très prolongées sont possibles, jusqu'à 12 ans (18). Ces évolutions très chroniques posent un problème nosologique : PG très prolongée ou conversion de la PG en pemphigoïde bulleuse (19, 20)?

Le taux de rechute lors des grossesses ultérieures est important et indépendant du changement éventuel de géniteur (17), contrairement à des croyances antérieures qui faisaient apparaître un taux plus important de PG en cas de changement de père (18). Dans l'étude de Jenkins, seules 8% des femmes ont eu une grossesse ultérieure normale ou avec rechute minime et 10% ont eu des poussées déclenchées par une contraception orale oestro-progestative (17).

La biopsie cutanée pratiquée sur une lésion bulleuse récente retrouve une bulle sous-épidermique avec un infiltrat dermique superficiel riche en polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Si la biopsie est pratiquée sur une zone non décollée, l'image histologique n'est pas spécifique mais montre tout de même un infiltrat neutrophilique et éosinophilique

dermique. L'immunofluorescence directe confirme le diagnostic en mettant en évidence un dépôt fin, linéaire, de C3 et parfois d'IgG, à la jonction dermo-épidermique (13).

La détection d'anticorps circulants peut se faire par technique d'immunofluorescence indirecte en présence de complément (« HG-factor »), actuellement abandonnée, par technique ELISA BP180-NC16A, ou par immunoblot, positifs dans 90% des cas (21, 22, 5). L'évolution du taux des auto-anticorps en technique ELISA suit l'évolution de la maladie (22).

L'immunofluorescence directe et la recherche d'anticorps circulants sont constamment négatifs dans les autres dermatoses de la grossesse (2).

4. Risques fœtaux

Aucun cas de malformation fœtale ou de mort fœtale in utero n'a été décrit. Dans une étude récente de 61 grossesses compliquées de PG, les auteurs mettent en évidence que la survenue la PG au 1^{er} ou au 2^e trimestre de la grossesse ainsi que la présence de bulles sont, en analyse multivariée, des facteurs de risque pour la survenue de complications fœtales à type de prématurité (< 37 SA), d'hypotrophie (< 2500 g) ou de petit poids pour l'âge gestationnel (< 10^e percentile). L'administration d'une corticothérapie générale ne semble pas être un facteur de risque mais les auteurs insistent sur le fait que l'étude manque de puissance pour l'affirmer définitivement (23).

La survenue d'une éruption bulleuse chez l'enfant est rare (< 3%) et transitoire, liée au passage transplacentaire des anticorps maternels dont la demi-vie d'élimination est de 15 jours (16, 17).

5. Traitement

Jenkins et al. rapportent une série de 80 PG dans laquelle la grande majorité des patientes (80%) ont été traitées par corticothérapie générale, les autres ont été contrôlées par une corticothérapie locale (17). En 2004, Mokni et al. soulignent l'intérêt des dermocorticoïdes dans les formes modérées de la maladie. Ainsi, seule la moitié des patientes ont reçu une corticothérapie générale (11). Castro et al. ont traité 3 de leurs 10 patientes par

dermocorticoïdes, les autres par corticothérapie générale (12). En 2008, Saidi et al. rapportent leur expérience, où, sur 7 PG, seules 3 ont eu besoin d'une corticothérapie générale, dont 2 après échec des dermocorticoïdes. Les 4 autres patientes ont été traitées avec succès par dermocorticoïdes et la durée moyenne du traitement a été dans tous les cas (dermocorticoïdes et corticothérapie générale) de 12 semaines (24). L'expérience d'autres équipes reste pourtant plutôt à la faveur de la corticothérapie générale, comme celle de Cobo et al. qui rapportent en 2009 que sur 7 patientes, dont 6 ont eu recours à une corticothérapie orale à forte dose, de 0,5 à 1 mg/kg/j, a priori en première intention (13). Aucun effet indésirable maternel ou fœtal spécifique de la corticothérapie locale ou générale n'est rapporté dans ces études.

Les doses utilisées dans ces études sont, pour la corticothérapie générale, de 0,5 à 1 mg/kg/j et ne sont pas précisées pour les dermocorticoïdes. Dans la littérature, il semble globalement se détacher un « consensus » pour proposer des dermocorticoïdes dans les formes bénignes ou modérées, et une corticothérapie générale dans les formes sévères. La frontière entre formes bénignes et formes sévères n'est pas définie, le seul critère proposé dans la littérature est le critère de surface corporelle atteinte (< ou > 10%) (23).

Dans les exceptionnelles formes rebelles et multi-récidivantes en post-partum, d'autres thérapeutiques ont été proposées : dapsonne, azathioprine, methotrexate, immunoglobulines intra-veineuses (25) voire rituximab (26).

Références

1. Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D et al. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 434-40.

2. 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.

3. Al-Fouzan AM, Galadari I, Oumeish I et al. Herpes gestationis (pemphigoid gestationis). *Clin Dermatol* 2006; 24: 109-12.

4. Patton T, Plunkett RW, Beutner EH et al. IgG4 as the predominant IgG subclass in pemphigoid gestationis. *J Cutan Pathol* 2006; 33: 299-302.

5. 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: 864-73.

6. Huilaja L, Hurskainen T, Autio-Harmainen H 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* 2008; 27: 190-200.

7. Semkova K, Black M. Pemphigoid gestationis: current insights into pathogenesis and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 138-44.

8. Fabbri P, Caproni M, Berti S et al. The role of T lymphocytes and cytokines in the pathogenesis of pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1141-8.

9. Doffoel-Hantz V, Cogné M, Drouet M et al. [Physiopathology of bullous pemphigoid]. *Ann Dermatol Venereol* 2009 ; 136 : 740-7.

10. D'Alessio MC, Mazzanti C, Simone ND et al. No evidence of fetal microchimerism in the skin of patients with pemphigoid gestationis. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 122-3.

11. Mokni M, Fourati M, Karoui I et al. Pemphigoid gestationis: a study of 20 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131: 953-6.

12. Castro LA, Lundell RB, Krause PK et al. Clinical experience in pemphigoid gestationis: report of 10 cases. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 823-8.

13. Cobo MF, Santi CG, Maruta CW et al. Pemphigoid gestationis : clinical and laboratory evaluation. *Clinics* 2009; 64: 1043-7.

14. Petropoulou H, Georgala S, Katsambas AD. Polymorphic eruption of pregnancy. *Int J Dermatol* 2006; 45: 642-8.

15. 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.

16. Aoyama Y, Asai K, Hioki K et al. 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.

17.Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 244-9.

18.Holmes RC, Williamson DM, Black MM. Herpes gestationis persistent for 12 years post-partum. *Arch Dermatol* 1986; 122: 375-6.

19.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: 302-7.

20.Jenkins RE, Vaughan Jones SA, Black MM. Conversion of pemphigoïde gestationis to bullous pemphigoïde: two refractory cases highlighting this association. *Br J Dermatol* 1996; 135: 595-8.

21.Barnadas MA, Rubiales MV, Gonzales MJ 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.

22.Sitaru C, Powell J, Messer G et al. Immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of pemphigoid gestationis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 757-63.

23.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: 1222-8.

24.Saidi W, Joly P. Topical or systemic corticosteroids in patients with pemphigoid gestationis and polymorphic eruption of pregnancy. *Ann Dermatol Venereol* 2008; 135: 865-6.

25.Kreuter A, Breuckmann F, Appelhans C et al. Intravenous immune globulin in the treatment of persistent pemphigoid gestationis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 1027-8.

26.Cianchini G, Masini C, Lupi F et al. Severe persistent pemphigoid gestationis : long-term remission with rituximab. *Br J Dermatol* 2007 ; 157 : 388-9.

Légendes des figures :

Fig.1 : Pemphigoïde de la grossesse : lésions urticariennes du ventre

Fig.2 : Pemphigoïde de la grossesse : lésions cocardiformes des paumes de mains

Fig.3 : Pemphigoïde de la grossesse : bulles des pieds