



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de
Santé
Circonscription



ANNEE 2016

N°

**PEMPHIGOÏDE GRAVIDIQUE PERSISTANTE ET RÉSISTANTE :
À PROPOS D'UN CAS**

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

23 septembre 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par DHERS Marie

Née le 17 Avril 1989

A Saint Priest-en-Jarez (42)



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de
Santé
Circonscription



ANNEE 2016

N°

**PEMPHIGOÏDE GRAVIDIQUE PERSISTANTE ET RÉSISTANTE :
À PROPOS D'UN CAS**

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

23 septembre 2016

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par DHERS Marie

Née le 17 Avril 1989

A Saint Priest-en-Jarez (42)

Année Universitaire 2016-2017
au 1^{er} Septembre 2016

Doyen :	M. Frédéric HUET
1^{er} Assesseur :	M. Yves ARTUR
Assesseurs :	Mme Laurence DUVILLARD M. Pablo ORTEGA-DEBALLON M. Marc MAYNADIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	BEDENNE	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	BESANCENOT	Médecine interne
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
M.	François	BRUNOTTE	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Denis	KRAUSÉ	Radiologie et imagerie médicale
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS ASSOCIES DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Bruno	MANGOLA	Urgences (du 01/05/2016 au 14/11/2016)
----	-------	----------------	--

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	BRENOT	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Philippe	CAMUS	(surnombre jusqu'au 31/08/2019)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Marc	FREYSZ	(surnombre jusqu'au 28/02/2017)
M.	Maurice	GIROUD	(surnombre jusqu'au 21/08/2018)
M.	Frédéric	MICHEL	(surnombre du 20/10/2015 au 31/12/2016)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
			(Mobilité Novembre 2016 à 2017)
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
			(Mobilité Novembre 2016 à 2017)
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M	Philippe	GAMBERT	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
Mme	Anne	WALDNER-COMBERNOUX	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président du jury :

Monsieur le Professeur Pierre VABRES CHU Dijon

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Bernard BONNOTTE CHU Dijon

Monsieur le Professeur Laurent MARTIN CHU Dijon

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Géraldine JEUDY CHU Dijon

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pierre VABRES

Je vous suis reconnaissante de m'avoir enseigné la dermatologie avec rigueur et précision tout au long mon internat. Je vous remercie pour vos remarques avisées sur mon travail de thèse.

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Recevez ici l'expression de ma gratitude et de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Bernard BONNOTTE

Je vous remercie de votre accueil et de votre enseignement lors de mon semestre dans votre service de médecine interne. Je vous remercie de me faire l'honneur de juger cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

A Madame le Professeur Laurent MARTIN

Je vous remercie de votre accueil et de votre enseignement lors de mon semestre dans votre service d'anatomopathologie. Je vous remercie de me faire l'honneur de juger cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon plus profond respect.

A Madame le Docteur Géraldine JEUDY,

Je tiens à te remercier d'avoir encadré mon travail de thèse. Ton dynamisme et tes grandes qualités de médecin m'ont beaucoup aidée et inspirée.

J'espère exercer la dermatologie avec autant d'humanité et d'énergie que tu le fais.

Je te remercie de me faire l'honneur de juger cette thèse.

Sois assurée de ma profonde gratitude et de mon plus profond respect.

Je tiens également à remercier :

L'ensemble du **Service de Dermatologie de Dijon**,

Sophie DALAC-RAT pour votre profonde implication dans le service, auprès des patients et également auprès de la formation des internes. Pour la confiance que vous m'avez donné qui m'a permis de mieux m'épanouir. Pour vos recettes de cuisine qui m'ont toujours donné l'eau à la bouche !

Evelyne COLLET pour votre dynamisme, votre disponibilité et les connaissances enrichissantes et passionnantes que vous m'avez transmises. Pour vos anecdotes drôles sur l'hôpital de Dijon.

Bertille BONNIAUD pour ta chaleur et ta joie de vivre qui se lit sur ton sourire constant.

L'ensemble des secrétaires : Nadine, Stéphanie, Cécilia, Fabienne, Maryline, pour votre gentillesse et votre patience.

L'ensemble de l'équipe paramédicale et plus particulièrement, Mélanie, Hélène, Amélie, Aurélie, Magali, Couette-couette, Sylvie, Camille, Nadège, Stéphanie et Valérie pour votre délicatesse et votre qualité du travail tout au long de mon internat.

L'ensemble des assistantes de dermatologie pour votre enseignement si précieux et votre gentillesse, Cathy, Camille, Alice et Marine.

L'ensemble des internes de dermato pour votre amitié, votre gentillesse, votre réconfort. Et tout particulièrement à Justine ma co-interne de toujours, mon super binôme, pour ta constante fidélité, pour nos séances potins (j'ai entendu dire que personne ne nous égalerait !), ton soutien lors des derniers mois de notre internat. A Jean-Chou, Sandra, Marie, Claudine, Elodie, et Kathleen pour nos week-ends détente et nos soirées ! Aux plus jeunes, Maud, Elsa, Meryl (et à tes chaussures UGG !) et Marion que j'espère recroiser à Chalon.

Le service de Dermatologie de Chalon-sur-Saône que je rejoins très bientôt avec grande joie,

Jean Friedel pour votre enseignement si précieux notamment en dermatologie chirurgicale (je manie le bistouri à « la Friedel », il paraît !). Pour m'avoir fait découvrir le cabinet libéral.

Elisa Goujon, pour ta simplicité et ta spontanéité, pour tes grandes qualités de médecin.

Julie Journet pour ta profonde gentillesse et ta douceur.

L'équipe paramédicale de Chalon qui me manque terriblement notamment Marie M, Audrey, Alvine, Charlotte F, Hélène, Muriel, Pascaline, Amandine...

Les services de médecine interne de Dijon et de médecine interne et maladies

infectieuses de Chalon-sur-Saône en particulier Benoit Marta, Madame Salles, Christelle et Julien, pour votre convivialité, votre sympathie et votre enseignement le temps d'un semestre.

Le laboratoire d'anatomopathologie, et plus particulièrement le Dr Marie-Hélène Aubriot-Lorton pour votre enseignement en dermatopathologie et votre gentillesse et l'ensemble des techniciens surtout Cindy, Amandine et Hélène.

A mes amis internes de Dijon, et avant tous mes colocataires Pierre, Tiphaine, Franck, Barbara, Tiffany, Khalil, Youssef et Eugénie. J'ai aimé vivre avec vous, sortir, jouer et se chamailler.

Les amis de la faculté de médecine de St Etienne notamment Marie et Priscillia (désolée de ne pas avoir pu assister à vos thèses...).

Et surtout à ma famille si chère. Mes Parents qui ont toujours été un pilier de ma vie mais aussi de ma formation médicale, pour votre amour. A mes grands frères Guillaume et Arnaud, à ma petite sœur Lorraine, à ma belle-sœur Laetitia et ma nièce Alice. A mes Grands Parents pour votre soutien et votre affection, car vous avez toujours été si fière de moi.

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 leurs 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 seront 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."

TABLES DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	14
OBSERVATION DU CAS	21
DISCUSSION	29
1. LES COMPLICATIONS FŒTALES ET NEONATALES	29
Prématurité et hypotrophie	29
Mortalité	32
Manifestations cutanées néonatales	32
Autres manifestations	34
2. L'EVOLUTION AU POST PARTUM	35
L'évolution habituelle.....	35
Les récurrences	36
L'autonomisation de la PG	37
3. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	39
Corticothérapie	39
Immunoglobulines polyvalentes	46
Rituximab.....	48
CONCLUSION.....	50
REFERENCES.....	51
RESUME.....	58

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BPAG-1 = *bullous pemphigoid antigen 1*

BPAG-2 = *bullous pemphigoid antigen 2*

DIGAL = dermatose à IgA linéaire

HAS = Haute Autorité de Santé

HGF = *herpes gestationis factor*

HLA = *human leucoyte antigen*

FLP = fente labio-palatine

IFD = immunofluorescence directe

IFI = immunofluorescence indirecte

IgG = immunoglobulines de type G

IgIV = immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

JDE = jonction dermo-épidermique

PB = pemphigoïde bulleuse

PG = pemphigoïde gravidique ou de la grossesse

SA = semaine d'aménorrhée

Introduction

La pemphigoïde gravidique ou pemphigoïde de la grossesse (PG) est une dermatose bulleuse auto-immune causée par des auto-anticorps dirigés contre certaines protéines constitutives des structures d'adhésion de la jonction dermo-épidermique cutanée. Cette entité a été décrite pour la première fois en 1811 par Bunel puis dénommée *herpes gestationis* par Milton en 1872 du fait de la présence de vésicules parfois regroupées en bouquet (le terme d'herpès ne désignant que la sémiologie vésiculeuse sans préjuger d'un lien avec le virus de l'herpès découvert ultérieurement ¹).

La PG est rare ; son incidence est estimée à 1 cas pour 50 000 grossesses ². Elle apparaît typiquement au cours du second ou du troisième trimestre de la grossesse mais peut apparaître soit plus précocement, soit en post-partum immédiat ³. Elle a aussi été rapportée au décours d'interruptions médicales de grossesse ou de tumeurs trophoblastiques : môles hydatiformes ⁴ et choriocarcinomes ⁵. Elle est plus fréquente chez les patientes multipares, chez lesquelles la PG se développe souvent plus précocement, dès la fin du premier trimestre ⁶. Elle guérit habituellement spontanément pendant le post-partum en quelques semaines à quelques mois avec fréquemment une exacerbation à l'accouchement. Des rechutes sont possibles après prise d'une contraception oestro-progestative ou selon les cycles menstruels ³. Elle peut parfois récidiver lors de grossesses ultérieures. D'autres maladies auto-immunes associées ont été rapportées : thyroïdites auto-immunes ⁷ (thyrotoxicose (11% versus 0,4% de la population générale) ³ et maladie d'Hashimoto), thrombopénie auto-immune, pelade, vitiligo...

La PG survient préférentiellement sur des terrains génétiquement prédisposés (Haplotype HLA-DR3 et/ou DR4) ⁸. La physiopathologie est encore mal connue. La PG est liée à la présence d'anticorps anti-BPAG2 (*bullous pemphigoid antigen 2* ou BP180) dont la synthèse serait consécutive à une rupture de tolérance immunologique mère-enfant. Les anticorps anti-BPAG2

sont dirigés contre le domaine terminal Nc16A de la glycoprotéine transmembranaire hémidesmosomale BPAG2 de la jonction dermo-épidermique (Fig. 1) par réaction croisée avec la protéine BP180. Cette protéine est présente au niveau de la membrane amniotique à la jonction annios-trophoblaste. La formation de bulles résulte d'un mécanisme complexe faisant intervenir des lymphocytes Th2, des cytokines et des polynucléaires notamment éosinophiles comme dans la pemphigoïde bulleuse. Il n'a pas été retrouvé de microchimérisme fœtal dans la peau des mères atteintes de PG⁹.

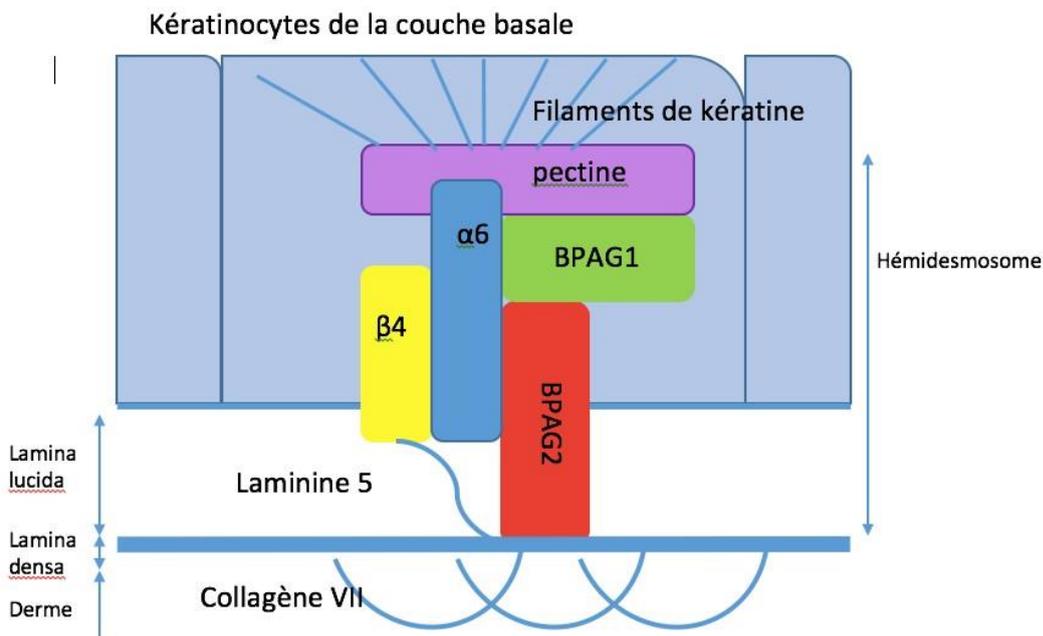


Figure 1. Schéma de la jonction dermo-épidermique

Elle est caractérisée cliniquement par une éruption initialement maculo-papuleuse et érythémateuse dite pseudo-urticarienne très prurigineuse débutant en péri-ombilical (Fig. 2) (93%). Cette éruption est d'évolution annulaire prenant l'aspect typique en cocarde (Fig. 3). Elle évolue inconstamment (60%) vers une éruption vésiculeuse et bulleuse à disposition annulaire ou en « rosette ». Ces éléments sont à toit tendu avec une atteinte préférentielle des

extrémités (84%)¹⁰. La face et les muqueuses sont généralement épargnées, bien que des cas aient été rapportés⁶. Le tableau clinique est proche de la pemphigoïde bulleuse (PB).

La PB est la dermatose bulleuse auto-immune la plus fréquente touchant les sujets âgés de plus de 70 ans sans prédominance de sexe. Son incidence en France est évaluée à 162 cas par million d'habitants et par an¹¹. Elle est causée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre la protéine BPAG-1 ou BPAG-2 des hémidesmosomes de la membrane basale (figure 1).

Le pronostic fœtal¹² est dominé par la prématurité définie par un accouchement avant le terme de 38 SA et l'hypotrophie (poids de naissance inférieur à 2500g ou inférieur au 10^{ème} de percentile). Transitoirement et très rarement, l'enfant peut présenter une atteinte cutanée liée au passage transplacentaire des anticorps maternels¹³.

La biopsie cutanée montre un décollement bulleux à la jonction dermo-épidermique associé à un infiltrat dermique superficiel à polynucléaires éosinophiles¹⁴. Le diagnostic est posé par la présence d'un dépôt linéaire fin de C3 (100%) et +/- IgG (25%) à la jonction dermo-épidermique¹⁵ en immunofluorescence directe en peau péri-lésionnelle L'immunofluorescence indirecte en peau clivée au NaCl montre des IgG circulants anti-membrane basale (92%)⁶.

L'ancienne technique d'immunofluorescence indirecte consistait en la recherche d'auto-anticorps sériques de type IgG1 dirigés contre la membrane basale, détectables par fixation du complément du fait de sa capacité à activer le complément par la voie classique. Cet anticorps est dénommé « *herpes gestationis factor* ». Malgré une bonne spécificité, sa sensibilité n'est que de 20 à 30%¹⁴. Actuellement, on détecte les anticorps anti-BPAG2 par technique ELISA qui a une meilleure sensibilité (sensibilité et spécificité > 90%)¹⁶. Le taux d'anticorps est bien corrélé à l'activité de la maladie. Rarement sont détectés des anticorps anti-BPAG1 (*bullous pemphigoid antigen 1* ou BP230) (10% des cas), ils sont toujours associés à la présence

d'anticorps anti-BPAG2¹⁴. Une hyperéosinophilie sanguine est fréquemment retrouvée, son taux est corrélé à la sévérité de la PG¹⁷.

En l'absence d'essai thérapeutique concernant la PG, la corticothérapie reste le traitement de référence. La corticothérapie locale est proposée pour les formes bénignes et la corticothérapie générale à 0,5 mg/kg/jour est réservée aux formes profuses et/ou sévères. Pour les formes réfractaires ou récidivantes, d'autres traitements immunosuppresseurs sont utilisés pour des cas rapportés dans la littérature (niveau de preuve C).

Les diagnostics différentiels devant une dermatose prurigineuse spécifique de la grossesse sont :

B L'éruption polymorphe de la grossesse anciennement dénommée PUPPP (Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy) débute classiquement au 3^{ème} trimestre de la grossesse chez des patientes primipares¹⁸, et prédomine sur les vergetures abdominales (Fig. 4). Elle se présente sous la forme d'une éruption eczématiforme ou urticarienne (Fig. 5). Parfois des vésicules palmo-plantaires peuvent être présentes donnant un aspect dishydrosique. Le pronostic fœtal est bon. Elle régresse généralement spontanément en 7 à 10 jours après l'accouchement. La dermatose est corticosensible.

B La cholestase intra-hépatique gravidique qui se présente par un prurit nu généralisé, puis secondairement, il apparaît des excoriations linéaires du tronc, causées par le grattage jusqu'à des nodules de prurigo. Cette dermatose est constamment associée à une élévation des acides biliaires¹⁹. Le pronostic fœtal est dominé par le risque de prématurité et de mort fœtal *in utero* sans retard de croissance. La mère peut présenter une stéatorrhée et une malabsorption favorisées par la présence d'un ictère et de l'association à une cholestase extrahépatique. Le traitement consiste à la prise d'acide ursodésoxycholique²⁰.

B L'eczéma gravidique débute souvent précocement (75% des patientes avant le 3^{ème} trimestre de la grossesse ¹⁹). Il correspond parfois à l'exacerbation d'une dermatite atopique (20%) pendant la grossesse. Le traitement repose sur les émoullients et la corticothérapie locale ²⁰.

B Le psoriasis pustuleux de la grossesse est de résolution spontanée après l'accouchement autrefois appelé impétigo herpétiforme. Une histoire familiale de psoriasis pustuleux est fréquemment identifiée ²¹.

Dans ces quatre diagnostics différentiels, l'immunofluorescence directe et la recherche d'anticorps anti-BPAG2 sont constamment négatives.

Sur 505 patientes ayant présenté une dermatose prurigineuse de la grossesse, dans l'étude d'Ambros-Rudolph et al.¹⁹, 49,7% correspondaient à un eczéma gravidique, 21,6% à une éruption polymorphe de la grossesse, 4,2% à une pemphigoïde de la grossesse et 3% à une cholestase intra-hépatique de la grossesse.

Ce travail s'appuie sur l'observation originale d'une patiente avec une PG sévère compliquée d'une atteinte bulleuse du nouveau-né et d'une autonomisation de sa maladie après l'accouchement. Après la présentation du cas clinique de la patiente, nous discuterons à travers une revue de la littérature des complications néonatales possibles de la PG, puis des différentes évolutions de la maladie en post-partum, et enfin des possibilités thérapeutiques dans les formes sévères ou devenues chroniques.



Figure 2. Patiente de 37 ans enceinte au terme de 20 SA. Atteinte péri-ombilicale au cours d'une PG.



Figure 3. Patiente de 30 ans enceinte au terme de 19 SA. Eruption annulaire en cocarde au cours d'une PG.



Figure 4. Patiente de 23 ans enceinte au terme de 25 SA. Eruption sur les vergetures au cours d'une éruption polymorphe de la grossesse.



Figure 5. Patiente de 23 ans enceinte au terme de 25 SA. Eruption urticarienne au cours d'une éruption polymorphe de la grossesse

Observation

La patiente était âgée de 31 ans, deuxième geste (antécédent d'interruption volontaire de grossesse), primipare, et enceinte de 33 semaines d'aménorrhées (SA). Elle n'avait pas d'antécédent personnel ou familial de maladie auto-immune. A 30 SA, elle présentait un exanthème maculo-papuleux annulaire (Fig. 6) prurigineux prédominant en péri-ombilical. Trois semaines plus tard, des bulles à toit tendu et de multiples érosions et ulcérations douloureuses (Fig. 7 à 9) étaient apparues touchant préférentiellement les régions palmo-plantaires et péri-ombilicales, motivant son hospitalisation dans le service de dermatologie au CHU de Dijon. Les muqueuses n'étaient pas atteintes. Il s'y associait une importante hyperéosinophilie à 7130/mm³ (normes < 800/mm³). La biopsie d'une bulle montrait un décollement à la JDE et un infiltrat du derme superficiel riche en polynucléaires éosinophiles (Fig. 10). L'immunofluorescence directe en peau saine montrait un dépôt linéaire à la JDE de C3 sans dépôt d'IgG (Fig. 11). Des anticorps anti-membrane basale étaient détectés à l'immunofluorescence indirecte à 1/640. Le dosage des anticorps anti-BPAG2 par technique ELISA était élevé à > 199 UA/ml (norme < 20 UA/ml). Le diagnostic de PG était confirmé.

Initialement, la patiente a été traitée par dermocorticoïdes de classe très forte : propionate de clobétasol 4 tubes par jour. En quelques jours de traitement, la patiente ne présentait plus de nouvelle bulle et les ulcérations cicatrisaient. Le monitoring et l'échographie fœtaux étaient normaux la veille de sa sortie d'hospitalisation. La patiente a accouché prématurément par césarienne deux jours après sa sortie au terme de 34 SA pour une rupture prématurée des membranes. Un garçon hypotrophe (2040g) est né en bonne santé mais présentait des érosions à la naissance. Secondairement, à 10 jours de vie, il a présenté des volumineuses bulles à toit tendu associées à une éruption urticarienne prédominant aux extrémités, d'évolution favorable sous corticothérapie locale en 10 jours (Fig. 12 et 13). L'examen du placenta a montré une

morphologie compatible avec les mensurations de l'enfant, aucune anomalie vasculaire n'a été décelée.

La patiente a poursuivi une corticothérapie locale après l'accouchement. Cependant, l'éruption pseudo-urticarienne et un prurit invalidant récidivaient à plusieurs reprises lors de la décroissance du traitement. Devant l'installation d'une corticodépendance, d'un syndrome cushingoïde (répartition facio-tronculaire des graisses, vergetures pourpres, prise de poids de 7kg en 6 mois), il a été initié à 5 mois du post-partum un traitement par méthotrexate. Il a été arrêté à 15 jours en raison d'une cytolyse hépatique. Par ailleurs, elle présentait aussi une insuffisance surrénalienne par hypercorticisme iatrogène (ATCH effondrée < 5ng/ L pour des normes de 10-46 ng/L)) nécessitant une supplémentation par hydrocortisone. La patiente était ensuite traitée par disulone. Après 6 semaines de ce dernier traitement, soit à 8 mois du post-partum, la patiente présentait une récurrence de la cytolyse hépatique, et une persistance des signes d'activité de sa maladie bulleuse (une éruption urticarienne (Fig. 14), une hyperéosinophilie à 4000/mm³, une IFD positive et un taux d'anticorps anti-BPAG2 élevé (> 199 UA/ml)).

Après étude du dossier lors d'une réunion de concertation nationale du Groupe thématique « Bulles » de la Société Française de Dermatologie, il a été décidé de traiter la patiente par rituximab (2 perfusions de 1g à 15 jours d'intervalle) tout en poursuivant la corticothérapie locale par propionate de clobétasol en raison d'1 tube par jour. Il persistait à 3 mois une éruption pseudo-urticarienne et un taux d'anticorps anti-BPAG2 inchangé (> 199 UA/ml). Le taux d'éosinophiles s'était en revanche normalisé (500/mm³). Devant la persistance de symptômes 3 mois après le traitement par rituximab, la patiente a alors reçu des Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses à 2g/kg par cycle permettant d'obtenir une rémission clinique après 4 cures soit à 18 mois du post-partum. L'IFD s'était négativée et le taux d'anticorps anti-BPAG2 diminuait (121 UA/ml) (Tableau 1 et Fig.15).



Figure 6. Grossesse à 33 SA compliquée d'une PG. Eruption maculo-papuleuse annulaire.



Figure 7. Grossesse à 33 SA compliquée d'une PG. Bulles des mains et de l'ombilic.



Figures 8. Grossesse à 33 SA compliquée d'une PG. Erosions post bulleuses des pieds



Figure 9. Grossesse à 33 SA compliquée d'une PG. Erosions post bulleuses des pieds.

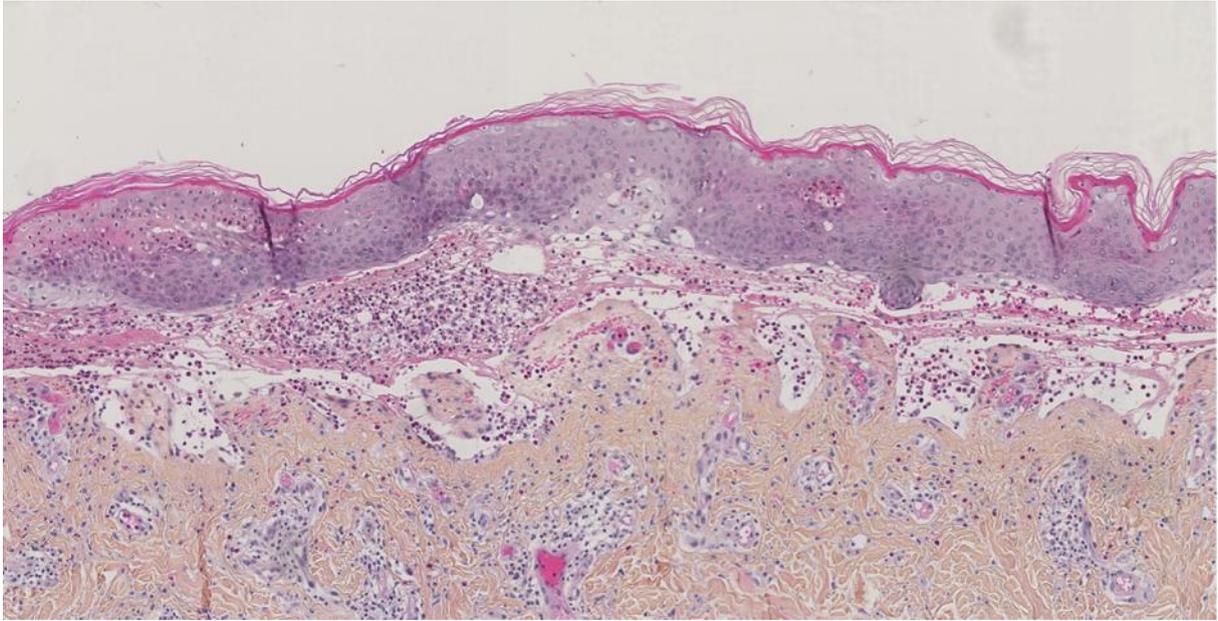


Figure 10. Grossesse à 33 SA compliquée d'une PG. Histologie d'une bulle. HES x 10. Décollement sous épidermique et infiltrat riche en éosinophiles du derme superficiel.

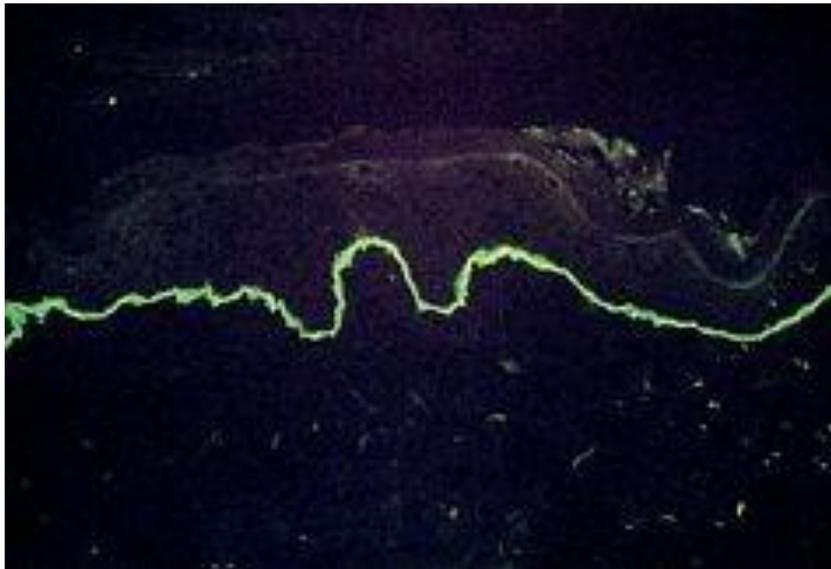


Figure 11. Grossesse à 33 SA compliquée d'une PG. Immunofluorescence directe. Dépôt linéaire de C3 à la jonction dermo-épidermique.



Figure 12. Eruption bulleuse à 10 jours de vie du nouveau-né issu d'une grossesse compliquée d'une PG.



Figure 13. Eruption bulleuse à 10 jours de vie du nouveau-né issu d'une grossesse compliquée d'une PG.



Figure 14. PG persistante à 6 mois du post-partum après 6 semaines de traitement par disulone.

Tableau 1. Synthèses des données cliniques et paracliniques en fonction de la chronologie des traitements

	Eruption	Prurit	Eosinophiles (mm ³ /L)	IFD	IFI	Anticorps anti BPAG2 (UA/mL)
M0 Diagnostic	+	+	7130	+	1/640	> 199
M9 Avant Rituximab	+	+	4000	+	NC	> 199
M12 Après Rituximab	+	+	500	NC	-	> 199
M18 Après 4 cures Ig	-	-	400	-	-	121

NC = non connu

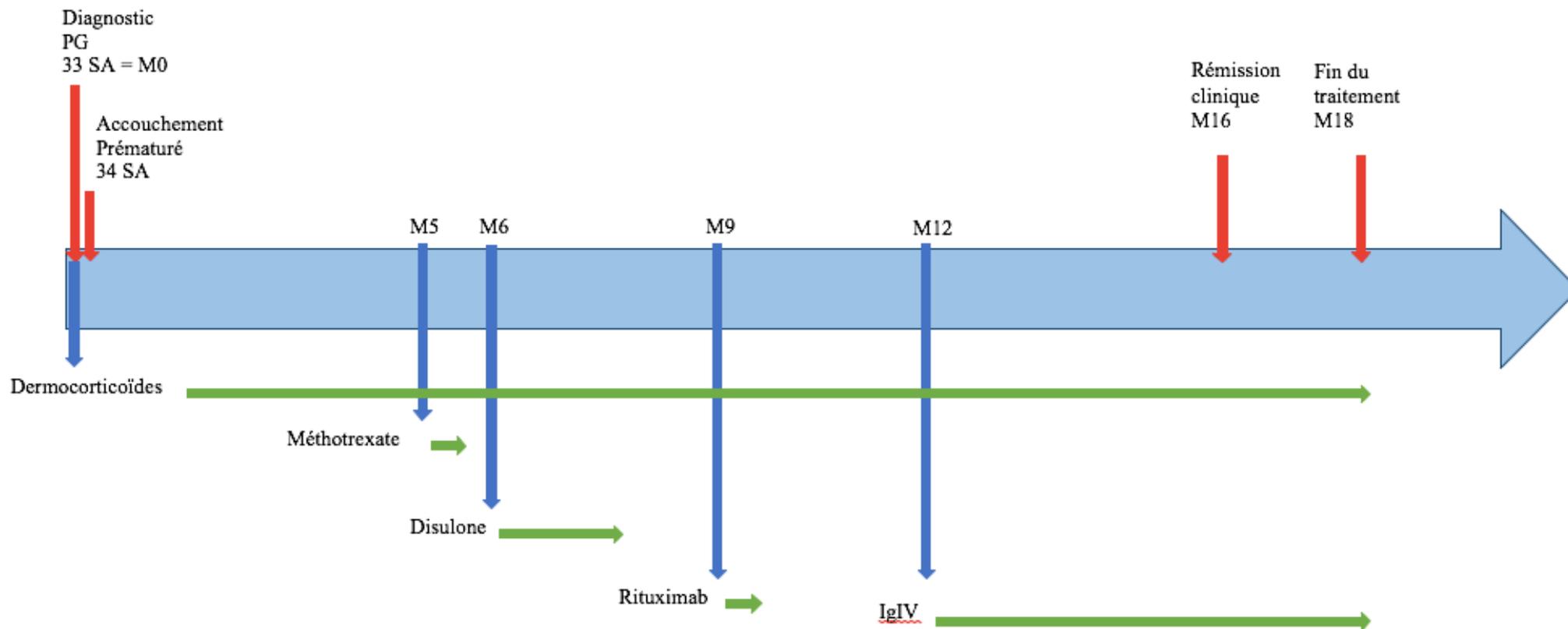


Figure 15. Schéma chronologique de l'évolution des traitements de la PG.

Discussion

1 - Les complications néonatales

Prématurité et Hypotrophie

La morbidité fœtale et néonatale sont fréquemment rapportées au cours de la PG mais leurs incidences et prévalences ne sont pas déterminées précisément. Le tableau 2 résume les principaux résultats des séries de cas rapportés dans la littérature.

En 1978, la série de 40 cas de Lawley ²² a été la première à mettre en évidence une augmentation du risque de prématurité (22,5%) et de mortalité péri-natale (7,5%). D'autres études ont confirmé plus récemment une augmentation du risque d'accouchement prématuré (avant 38 SA), de retard de croissance *in utero* et d'hypotrophie à la naissance (poids inférieurs au 10^{ème} de percentile). En 1982 puis en 1984, Holmes ^{23 12}, rapportait 18 et 20% de prématurité et 26% d'hypotrophie et de retard de croissance. En 1992, Shornick *et al.* ¹⁵ rapportaient 32% de prématurité sur la plus grande série de 126 grossesses compliquées de PG sur 254 grossesses. En 1995, parmi les 22 cas de PG de la cohorte de Mascaro *et al.* ²⁴, 43% des accouchements étaient prématurés dont 13% avant le terme de 34 SA. Dix-sept pourcent des nouveau-nés présentaient un faible poids de naissance. Les naissances par césarienne étaient également statistiquement plus fréquentes en cas de PG (entre 17 et 39% selon les études versus 16% dans la population générale). Dans ces études, il semblerait exister une majorité de nouveau-nés de sexe masculin. Ce fait n'a été souligné que dans la série de Holmes en 1982 rapportant un ratio M/F à 3/1 ²³.

Dans une étude récente de 61 grossesses compliquées de PG, les auteurs mettent en évidence des facteurs de risque de complications fœtales en analyse multivariée ²⁵. Ainsi, une survenue précoce de la PG au 1^{er} ou au 2^{ème} trimestre de la grossesse, et la présence de bulles étaient statistiquement associées aux risques de prématurité et d'hypotrophie. A l'inverse, le taux d'anticorps, l'étendue de l'atteinte cutanée maternelle (< ou > 10% de la surface corporelle) et

le traitement par corticoïdes systémiques n'étaient pas statistiquement associés à une augmentation du risque de complications fœtales. Il semblerait toutefois qu'une forte corticothérapie (dose supérieure à 60 mg/jour) puisse augmenter le risque de complications fœtales mais l'étude manquait de puissance pour le déterminer.

Ainsi, les complications fœtales à type de prématurité et d'hypotrophie peuvent être en lien avec une insuffisance placentaire causée par des réactions auto-immunes au sein des villosités choriales. Une étude finlandaise en 2013 a analysé les données morphologiques et fonctionnelles de 12 placentas de grossesses compliquées d'une PG²⁶. Parmi ces grossesses, 5 se sont compliquées d'une prématurité (< 38 SA). Des dépôts de C3 ont été mis en évidence le long de la membrane basale des villosités trophoblastiques. L'étude en microscopie électronique à transmission des placentas concluait à un sous développement des hémidesmosomes placentaires et par endroit des amorces de clivage au sein de la membrane basale étaient visualisables. Le doppler des artères ombilicales ne montrait pas d'anomalie fonctionnelle vasculaire.

Tableau 2. Synthèse des séries de cas concernant les complications fœtales au cours de la pemphigoïde de la grossesse.

Auteurs (références)	Années	Nombre de patientes	Nombre de PG	Césarienne	Prématurité	Hypotrophie	Retard de croissance	Avortements spontanés Mort en couche Mort néonatale	lésions cutanées néonatales	sexe M/F
Lawley ²²	1978	40	40	8 (20%)	9 (22,5%)	ND	ND	1_3_0	4 (10%)	13/18
Holmes ²³	1982	24	39	6 (17%)	7 (18%)	ND	ND	0_0_0	1 (2,5%)	ratio 3/1
Holmes ¹²	1984	33	54	10 (20%)	10 (20%)	13 (26%)	13 (26%)	1_0_2	1 (2%)	29/21
Shornick ¹⁵	1992	74	126*	4 (3,2%)	37 (32%)	ND	ND	31*_6**_2**	ND	45/31
Mascaro ²⁴	1995	22	22	9 (39%)	10 (43%)	4 (17%)	ND	0_0_0	0 (0%)	ND
Chi ²⁵	2009	59	61	ND	20 (34%)	19 (34%)	19 (34%)	2_1_0	ND	ND

Abréviations : PG = pemphigoïde de la grossesse, M/F = masculin/féminin, ND = non déterminé

*Sur 254 grossesses au total

**Sur 126 grossesses compliquées d'une PG

Mortalité

En dehors de la cohorte de Lawley *et al.*²², les études n'identifient pas d'augmentation du risque de mortalité péri-natale (avortement spontané, de mortalité néonatale). En 1992, dans la série de Shornick *et al.*¹⁵, la mortalité péri-natale n'était pas significativement augmentée par rapport à la population générale (1,6% versus 1%).

Manifestations cutanées néonatales

Classiquement, il existe des manifestations néonatales transitoires au cours de maladies auto-immunes gravidiques telles que le lupus érythémateux, la myasthénie, de la thyroïdite de Basedow²⁷ Les maladies bulleuses auto-immunes comme le pemphigus sont également pourvoyeuses d'atteintes néonatales²⁸.

Le premier cas d'atteinte néonatale au cours d'une PG a été rapportée en 1957²⁹. A ce jour, il existe moins d'une vingtaine de cas rapportés dans la littérature à notre connaissance. Les manifestations cutanées néonatales compliquent environ 5 % des PG². L'aspect clinique correspond principalement à une éruption érythémateuse maculo-papuleuse et plus rarement vésiculeuse ou bulleuse (<3%). Cette éruption est similaire à l'atteinte maternelle, à la fois cliniquement comme chez notre patiente (atteinte des extrémités) et histologiquement (mise en évidence de dépôts linéaires de C3 à la JDE)³⁰. Néanmoins la biopsie cutanée chez l'enfant n'est pas indispensable³¹. La sévérité est souvent moindre chez l'enfant. Les bulles ou les érosions post-bulleuses peuvent être présentes dès la naissance ou dans les 2 semaines après l'accouchement. L'évolution est spontanément favorable en moins de 3 semaines avec³² ou sans traitement³³ par une corticothérapie locale. Il a été aussi rapporté un cas d'aplasie cutanée congénitale associée³⁴.

Une récente revue systématique de la littérature a fait état de 51 cas de maladies bulleuses auto-immunes néonatales dont 34 cas de pemphigus (31 pemphigus vulgaires et 3 pemphigus foliacés) et 17 cas de maladies bulleuses de la jonction dont 9 cas de PG, 5 cas de dermatoses à IgA linéaire (DIGAL), un cas associant une PG et une DIGAL, un cas d'épidermolyse bulleuse acquise et un cas de lupus érythémateux systémique bulleux ³⁵. Les manifestations cutanées au cours des PG sont plus fréquentes chez les nouveau-nés de sexe masculin (ratio M/F 4,6/1). Elles apparaissent plus rarement dès la naissance par comparaison aux manifestations néonatales cutanées du pemphigus (29,4% versus 79,4%).

Ces manifestations sont en partie liées au passage transplacentaire des anticorps maternels de type IgG dirigés contre BPAG2, notamment mis en évidence dans les vaisseaux (artères et veines) du cordon ombilical ³⁶. Mais le taux d'anticorps n'est pas corrélé à l'atteinte du nouveau-né. En effet, la demi-vie de ces anticorps dans le plasma des nouveau-nés est de 15 jours environ. La régression des signes est donc plus rapide que la décroissance des anticorps dans le sérum du nouveau-né. De plus, Reunala *et al.* ³⁷ ont rapporté la présence d'anticorps anti-membrane basale et d'un dépôt linéaire de C3 à la JDE chez un enfant asymptomatique issu d'une grossesse compliquée d'une PG sévère. Dans la cas rapporté par Laugel *et al.* ³¹, le nouveau-né présentait une atteinte de la PG dès la naissance à type d'éruption bulleuse et confirmée par l'IFD cutanée. La recherche d'anticorps anti-membrane basale et d'HGF était négative chez la mère et chez cet enfant pourtant symptomatique. La pathogénicité directe des anticorps n'est donc pas bien établie, le rôle des lymphocytes T cytotoxiques reste à définir.

Autres manifestations

Hormis les atteintes cutanées, aucune malformation congénitale associée à la PG n'a été rapportée. Seul, Berthier *et al.*³⁸ rapporte le cas d'un enfant ayant présenté des manifestations neurologiques (hypertonie, hyperkinésie et modification du tracé de l'électroencéphalogramme) transitoires et concomitantes des manifestations cutanées néonatales. Des auto-anticorps maternels étaient mis en évidence dans le sérum de cet enfant.

2 - L'évolution après le post-partum

L'évolution habituelle

Le pronostic de la PG en post-partum est favorable avec habituellement une guérison en quelques semaines à quelques mois (médiane de guérison 16 semaines après l'accouchement)³. Elle est dite auto-limitée. La majorité des patientes est guérie au delà des 6 mois du post-partum.³ Après 6 mois, l'évolution est considérée comme chronique.

L'évolution de la PG est souvent marquée par une poussée au moment du post-partum immédiat dans 75 % des cas environ. Sur 42 grossesses compliquées de PG de la cohorte de Shornick *et al.*², 31 grossesses ont présenté une exacerbation dans les 48 premières heures du post-partum. Des exacerbations ont aussi été décrites en pre-partum³⁹. Les facteurs hormonaux jouent très probablement un rôle dans cette poussée. Il est admis que les hormones ont une action modulatrice sur le système immunitaire. Ainsi, les œstrogènes et la prolactine qui augmentent pendant le grossesse sont considérés comme des immuno-stimulateurs et la progestérone est considérée comme un immuno-suppresseur¹⁴. Egalement, l'allaitement semble jouer un rôle positif en accélérant la guérison des femmes¹⁴. Dans la série de Holmes *et al.*⁴⁰ en 1983, les lésions bulleuses persistaient en moyenne 35 semaines après l'accouchement chez les femmes qui nourrissaient exclusivement leur enfant au lait artificiel contre 5 semaines chez les femmes qui allaitent et de même pour les lésions pseudo-urticariennes qui persistaient environ 68 semaines contre 24 respectivement.

Il a aussi été décrit des récurrences rythmées par les cycles menstruels. Ainsi, Castro *et al.*⁴¹ dans leur série de 10 patientes, trois présentaient des exacerbations pré-menstruelles. Egalement, une contraception oestro-progestative (OP) est théoriquement contre-indiquée⁴². Dans la cohorte de Jenkins *et al.*³, sur 56 patientes prenant une contraception OP, 10,7% présentaient des exacerbations rythmées là aussi par les cycles menstruels et déclenchées par la contraception orale. Dans la cohorte d'Holmes *et al.*⁴⁰, sur 8 patientes recevant une

contraception hormonale, quatre ont présenté des récurrences dont trois sous contraception OP. Deux patientes indemnes de récurrence prenaient une pilule progestative.

D'autres maladies auto-immunes peuvent être diagnostiquées au cours de la grossesse comme la myasthénie ⁴³, la maladie de Basedow ⁴⁴, le lupus érythémateux systémique ⁴⁵, ou la dermatomyosite ⁴⁶ mais leur évolution n'est pas auto-limitée la plupart du temps. Quelques cas de dermatomyosites révélés au cours de la grossesse étaient résolutifs au post-partum⁴⁷. Des cas de thyrotoxicoses transitoires gestationnelles sont rapportés mais n'ont pas de caractéristiques auto-immunes, elles sont liées à l'action thyroestimulante de l'hCG ⁴⁴. En post-partum, des thyroïdites auto-immunes d'évolution transitoire sont décrites, elles sont liées à la présence d'anticorps anti-péroxydase ⁴⁸.

Les récurrences

Le pronostic est marqué par un risque de récurrences élevé lors de grossesses ultérieures estimé entre 30 à 70% ⁴². Al-Saif *et al.*¹⁰ rapportent un taux de récurrence à 60% lors d'une deuxième grossesse. La récurrence survient alors plus précocement et les manifestations cutanées sont plus sévères. Jenkins *et al.*³ ne rapportent que 7 récurrences sur 87 patientes soit 8% de récurrences aux grossesses ultérieures.

La possible contribution de l'antigène d'histocompatibilité paternel, dans la genèse de la PG, est controversée. De ce fait, le rôle potentiel du changement de partenaire sexuel lors de la récurrence ultérieure a été suggéré. Ainsi, Holmes *et al.*⁴⁰ rapportaient dans leur série de 25 patientes, 5 récurrences de PG qui coïncidaient avec un changement de partenaire sexuel. Shonrick *et al.*⁴⁹ ont trouvé la présence d'HLA-DR2 chez 50% des partenaires et cette association était plus forte en cas de patiente HLA-DR3 et HLA-DR4 (64%) contre 25% de la population contrôle. Enfin, Reunala *et al.*³⁷ ont attiré l'attention sur la tendance des femmes à développer des anticorps dirigés contre les antigènes HLA paternels. Jenkins *et al.*³ dans leur cohorte de 87

patientes avec 142 grossesses compliquées d'une PG, ne trouvaient pas d'augmentation du risque de récurrence en cas de changement de partenaire.

L'éruption polymorphe de la grossesse est également connue pour récidiver lors de grossesses ultérieures mais probablement moins fréquemment que les récurrences de la PG (moins de 30% environ). Ces récurrences sont de gravité moindre notamment expliquées par un diagnostic et une instauration thérapeutique adaptée plus précoces¹⁸. De plus, il semble exister une augmentation du risque de récurrence lorsque le fœtus est de sexe masculin (sexe ratio M/F 2/1)¹⁸.

L'autonomisation de la PG

La persistance de symptômes après plusieurs mois du post-partum est inhabituelle. La PG est dite chronique à partir de 6 mois d'évolution⁵⁰. Dans moins de 5% des cas, la PG peut persister au-delà de 12 mois¹⁶. Des cas sont rarement rapportés dans la littérature évoluant jusqu'à 12 ans après l'accouchement. Jenkins *et al.*³ rapporte dans sa cohorte 2 cas sur 87. Plusieurs études discutent un problème de nosologie : PG chronique ou forme de conversion vers la pemphigoïde bulleuse (PB) de la personne âgée⁵¹.

Effectivement, plusieurs similarités sont à noter dans ces deux maladies non seulement cliniques mais aussi paracliniques¹⁴. Premièrement, elles ont des manifestations cutanées semblables : éruption prurigineuse urticarienne surmontée de bulles à toit tendu, absence d'atteinte muqueuse, absence de grain de milium et de cicatrice atrophique. Deuxièmement, elles ont les mêmes caractéristiques histologiques (décollement bulleux à la JDE et un infiltrat du derme superficiel riche en polynucléaires éosinophiles, dépôts linéaires à la jonction en immunofluorescence directe) et biologiques (hyperéosinophilie, présence d'anticorps anti-membrane basale). Troisièmement, elles ont des caractéristiques immunopathologiques similaires dont un site antigénique commun : le domaine Nc16A de la glycoprotéine transmembranaire BPAG2.

Ces arguments sont en faveur d'une relation entre ces deux maladies, comme si elles appartenaient à un même spectre. Cependant, il existe plusieurs contre-arguments. Premièrement, la PB touche le plus souvent des personnes âgées sans prédominance de sexe. Deuxièmement, la PB est plus fréquemment rencontrée sur des terrains génétiquement prédisposés liés à HLA-DQ3 (et non HLA-DR3 ou DR4). Troisièmement, en immunofluorescence directe, les dépôts à la JDE retrouvés dans la PB sont majoritairement des dépôts d'IgG et parfois de C3 alors que les dépôts de C3 sont classiquement plus intenses dans la PG que les dépôts d'IgG (environ 25% des cas)⁵¹. Enfin, les auto-anticorps anti-BPAG1 ont une prévalence supérieure aux anticorps anti-BPAG2.

On peut néanmoins suggérer que les formes persistantes de PG sont considérées comme des PB de la personne âgée. Les formes de PB diagnostiquées avant 60 ans sont rares. Une série française multicentrique rapporte 74 cas sur une période de 32 ans⁵². La PB était associée dans 9,5% des cas à une néoplasie et dans 16,2% des cas à une maladie neurologique. Il existait une forte prévalence de l'auto-anticorps anti-BPAG2 considéré comme des marqueurs de mauvais pronostic et corrélé au facteur de chronicité⁵²⁻⁵³. De même, les patients ayant des auto-anticorps anti-BPAG2 avaient une atteinte céphalique et une atteinte des muqueuses plus fréquentes. Ces formes du sujet jeune semblent plus sévères et plus actives⁵⁴⁻⁵⁵.

Boulinguez *et al.*⁵⁰ ont comparé les caractéristiques cliniques et immunopathologiques de la PG entre un groupe d'évolution normale (< 6 mois) au post-partum (4 patientes) et un groupe d'évolution chronique (> 6 mois) au post-partum (6 patientes) afin de déterminer des marqueurs prédictifs d'autonomisation de la PG. Il en résulte que l'autonomisation est plus fréquemment associée à des patientes multigestes (3,66 versus 2,25 grossesses antérieures), à des antécédents de PG lors de grossesses précédentes et à une cortico-dépendance ou une cortico-résistance. Les femmes ayant une PG chronique étaient plus âgées (37,6 versus 31,25 ans) Cependant, il n'y avait pas de marqueur biologique ou immunologique associés à la chronicité.

3 - La prise en charge thérapeutique

La corticothérapie

Du fait de la rareté de la PG, aucune étude thérapeutique n'a été conduite. Les recommandations des traitements sont donc basées sur l'expérience clinique et sur le traitement des autres maladies bulleuses auto-immunes.

A l'instar de la pemphigoïde bulleuse, la corticothérapie constitue le traitement de référence de la PG. La corticothérapie locale par un dermocorticoïde de très forte activité, (propionate de clobétasol) est devenue le traitement de première intention en France pour le traitement des pemphigoïdes bulleuses de la personne âgée⁵⁶. Des études montrent une efficacité comparable des dermocorticoïdes versus corticothérapie générale avec une meilleure tolérance sur l'utilisation au long cours pour le traitement des PB⁵⁷⁻⁵⁸.

Ainsi, les dermocorticoïdes sont employés également pour le traitement des PG. Dans l'étude de Saidi et Joly en 2007⁵⁹, sur 7 PG, seulement 3 (43%) ont reçu une corticothérapie générale dont deux patientes après échec des dermocorticoïdes. Le traitement par voie locale était suffisant chez les quatre autres patientes qui présentaient des formes bénignes ou modérées.

Les recommandations thérapeutiques de la PG dépendent donc de la sévérité de la maladie⁶⁰. Mais les frontières sont mal définies car les critères de sévérité ne sont pas bien codifiés. Une étude propose la surface cutanée atteinte (< ou > 10%)²⁵. Le nombre de bulles (< ou > 10 bulles) en analogie avec la PB peut aussi être un critère⁶⁰. Les recommandations sont les suivantes :

- * Pour les formes bénignes ou modérées : l'utilisation de dermocorticoïdes très forts comme le propionate de clobétasol jusqu'à 4 tubes par jour en traitement d'attaque.
- * Pour les formes sévères : l'utilisation d'une corticothérapie générale en débutant par 0,5 mg/kg/jour et parfois jusqu'à 1mg/kg/jour en traitement d'attaque suivie d'une décroissance progressive.

Compte tenu des poussées en post-partum immédiat, il est recommandé de ne pas baisser trop rapidement la corticothérapie.

Pendant la grossesse, la corticothérapie générale peut induire des effets secondaires à la fois chez la mère et chez l'enfant. Il existe un risque accru pour les patientes d'hypertension artérielle, de diabète gestationnel, d'ostéoporose, de troubles psychiatriques, de pré-éclampsie, et d'insuffisance cardiaque. Chez notre patiente, l'utilisation prolongée de dermocorticoïdes à très forte activité a induit un syndrome cushingoïde (vergetures pourpres verticales, répartition facio-tronculaire des graisses) et une insuffisance surrénalienne par freinage prolongé de l'axe corticotrope nécessitant le recours à de l'hydrocortisone. Comme il existe au cours du diabète gestationnel un état d'insulino-résistance, il a été rapporté des syndromes de Cushing induits par la grossesse⁶¹. L'axe corticotrope maternel est modifié et spontanément peut se normaliser après l'accouchement. Ainsi, les taux de cortisol sérique et urinaire sont augmentés physiologiquement au cours du second et du troisième trimestre de la grossesse. L'association à un hypercorticisme iatrogène comme chez notre patiente peut probablement induire une majoration du risque de syndrome de Cushing au cours de la grossesse. Par ailleurs, des études identifient un faible risque d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire fœtale lors d'une courte corticothérapie générale¹⁸.

Enfin, l'augmentation du risque de fente labio-palatines (FLP) chez l'enfant induit par la corticothérapie est controversée. Il est néanmoins établi que l'utilisation de corticoïdes chez le modèle animal cause des FLP chez la souris. Des études récentes ne mettent pas en évidence chez l'homme d'augmentation du risque de FLP en cas d'utilisation de cette thérapeutique⁶². Cependant, le risque de la corticothérapie par rapport au risque accru de FLP se pose essentiellement au cours de l'embryogénèse et donc au cours du premier trimestre ; la PG débute généralement en fin de grossesse et n'expose donc plus au risque de FLP.

Quant à la corticothérapie locale, des études chez l'animal ont montré un risque tératogène et un retard de croissance fœtale. Selon la récente revue Cochrane ⁶³, il existe une sécurité à l'emploi des dermocorticoïdes au cours de la grossesse chez la femme. Chi *et al.* ⁶⁴ ont mené en 2013 une étude contrôlée dont l'objectif était d'établir si l'exposition maternelle à la corticothérapie locale avait des effets néfastes sur la grossesse. Ils n'avaient pas trouvé d'association significative entre l'exposition maternelle aux dermocorticoïdes et les FLP (notamment lors d'une exposition précoce au cours du premier trimestre), un faible poids de naissance, la prématurité, la mort fœtale in utero, un score d'Apgar bas et le mode d'accouchement (spontané, instrumental ou césarienne). En revanche, ils identifiaient un risque d'hypotrophie à la naissance en cas d'utilisation d'une corticothérapie locale à forte ou très forte activité supérieure à 300g pendant toute la grossesse. Le risque relatif était alors évalué à 7,74.

Pour les formes exceptionnellement résistantes ou dépendantes à la corticothérapie, les thérapies immunosuppressives utilisées dans les autres maladies bulleuses auto-immunes ont été rapportées pour des cas isolés et ayant donc un niveau de preuve scientifique faible (C) selon l'HAS (Tableaux 3 et 4). Ces autres traitements incluent la plasmaphérèse ⁶⁵, la cyclosporine ⁶⁶, le méthotrexate, l'azathioprine, la dapsonne ⁶⁷ et le cyclophosphamide ⁶⁸ puis plus récemment les Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) et le rituximab. Les cas réfractaires chez les patientes enceintes, posent des problèmes thérapeutiques car la plupart des traitements sont contre-indiqués pendant la grossesse.

Chez notre patiente présentant une forme sévère et chronique de PG, la corticothérapie puis le méthotrexate et la dapsonne ont induit des effets secondaires empêchant leur poursuite. L'efficacité des deux dernières thérapeutiques n'a pu être évaluée car leur durée d'utilisation

était insuffisante. Le rituximab n'a pas permis de contrôler la maladie. Seules les IgIV ont permis d'obtenir la rémission clinique complète.

Nous nous attarderons essentiellement sur les immunoglobulines polyclonales intraveineuses (IgIV) et sur le rituximab qui ont été employés chez notre patiente.

Tableau 3. Traitement de la PG (toute sévérité confondue) dans les séries de cas.

Auteurs (Références)	Année	Patientes Nombre	PG	Corticoïdes	MTX	Dapsone	AZA	EP	IgIV	Pyridoxine	SP	Plasmaphérese	CP	DPS	IFN	Tétracycline
Shornick ²	1983	28	42	34 (81%)	0	0	0	1 (2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Jenkins ³	1999	87	142	69* (79%)	0	6* (7 %)	2* (2%)	0	0	5*(5%)	2 *(2%)	2* (2%)	0	0	0	0
Mokni ⁶⁹	2004	20	20	19 (95%)	0	1 (5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Castro ⁴¹	2006	10	10	10 (100%)	0	1 (10%)	1 (10%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10%)
Boudaya ⁶⁷	2008	15	15	9 (60%)	0	6 (40%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rassai ⁷⁰	2013	13	13	13 (100%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tani ⁶	2015	25	25	23 (92%)	0	0	0	0	1 (8%)	0	0	1 (8%)	1 (8%)	2 (16%)	1 (8%)	0
Al Saif ¹⁰	2016	32	32	31 (97%)	0	0	0	0	1 (3%)	0	0	0	0	0	0	0

Abréviations : PG = pemphigoïde gravidique, MTX = Méthotrexate, AZA = Azathioprine, EP = échanges plasmatiques, IgIV = immunoglobulines intraveineuses polyvalentes, SP = Sulphapyridine, CP = ciclosporine, DPS = Diaphenylsulfone, IFN = Interféron

*Calcul selon le nombre de patientes soit 87 patientes.

Le traitement des formes persistantes de PG a évolué selon l'histoire de la médecine (Tableau 4). Dans les années 80-90, il était rapporté l'utilisation de pyridoxine et de ritodrine. Dans les années 2000, il était proposé l'emploi de la nicotinamide (ou vitamine PP) en association avec une cycline. Plus récemment, il apparaît que la ciclosporine soit un traitement intéressant utilisé à la fois en ante-partum et en post-partum et également la plasmaphérèse ou l'immunoaphérèse. Dans les séries de cas où tous les grades de sévérité sont regroupés (Tableau 3) la dapsonsone est fréquemment employée (jusqu'à 40% dans la série de Boudaya⁶⁷) avec une bonne efficacité (4 réponses complètes sur 6).

Il est intéressant de souligner que l'utilisation du méthotrexate a rarement été rapportée bien qu'il constitue le traitement de seconde ligne des PB de la personne âgée. C'est probablement dû à son caractère tératogène qu'il est moins employé pour les PG.

Tableau 4. Traitement des PG résistantes au traitement : les cas rapportés.

Auteurs (Références)	Année	Age patiente	Terme grossesse (SA)	Gestité/ Parité	Traitement 1 ^{ère} ligne	Période	R	Traitement 2 ^{ème} ligne	Période	R	Traitement 3 ^{ème} ligne	Période	R
Van de Whiel ⁷¹	1980	40	20	G5P4	Pyridoxine	AP	AR	Echanges plasmatiques	AP	RC	Cyclophosphamide	PP	RC
Burkhardt ⁷²	1982	26	3 ^{ème} trimestre	G2P1	Pyridoxine	AP	RC						
Macdonald ⁷³	1984	32	34	G1P0	Corticoides	AP	RC						
			24	G3P2	Corticoides	AP	RP	Ritodrine	AP	RC			
Costa ⁷⁴	1986	ND	ND	ND	Corticoides	ND	RP	Ritodrine + Pyridoxine		RC			
Castle ⁶⁸	1996	30	19	G2P0	Corticoides	AP	RP	Azathioprine	PP	RP			
Loo ⁷⁵	2001	24	34	G1P0	Corticoides	AP	RC						
			12	G2P1	Corticoides	AP	RP	Minocycline 100mg/j + Nicotimanide 1000mg/j	PP	RC			
			4	G3P2	Corticoides	AP	RC						
Amato ⁷⁶	2002	ND	ND	ND	Corticoides	ND	RP	Doxycycline + Nicotinamide	ND	RC			
Wöhrl ⁷⁷	2003	18	25	G1P0	Corticoides	AP	AR	Immunoaphérèse	AP	RC			
Marker ⁷⁸	2011	30	32 PP	ND	Corticoides	AP	RP	Immunoaphérèse	AP	RC			
Westermann ⁷⁹	2012	40	précoce PP	G1P0	Corticoides	PP	AR	Immunoaphérèse	PP	RC			
Patsatsi ⁶⁵	2012	27	précoce	G1P1	Corticoides	PP	AR	Immunoaphérèse Cyclosporine + Corticoides	PP	RC			
Huilaja ⁶⁶	2015	33	28	G2P1	Corticoides	AP	AR		AP	RC			
		27	27	G1P0	Corticoides	AP	AR	Cyclosporine + MTX	PP	RC			
		32	27	G4P3	Corticoides	AP	RP	Cyclosporine + Corticoides	AP	RC			

Abbréviations. SA = semaines d'aménorrhées, R = réponse, ND = non déterminé, PP = post-partum, AP = anté-partum, AR = absence de réponse, RP = réponse partielle, RC = réponse complète, MTX = méthotrexate.

Les Immunoglobulines polyvalentes

Utilisées initialement pour le traitement des déficits immunitaires, les Immunoglobulines polyvalentes sont utilisées actuellement pour le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires. Leur mode d'action reste complexe et mal connu à ce jour. Ils interviennent dans la cascade immunitaire en interagissant avec de nombreuses cellules de l'immunité et notamment en bloquant les récepteurs des macrophages spléniques, en modulant la production des cytokines pro et anti-inflammatoires, en inhibant l'action médiée par le complément et en neutralisant les auto-anticorps circulants par des anticorps anti-idiotypiques⁸⁰. Elles sont composées d'immunoglobulines de type G.

A notre connaissance, on dénombre dans la littérature 10 patientes atteintes de PG traitées par IgIV. Les caractéristiques sont résumées dans le tableau 5. Les IgIV ont été utilisées avec efficacité en ante-partum et/ou en post-partum le plus souvent à la dose de 2g/kg par cycle. Le nombre de cycles était variable (médiane 4 cycles). Elles étaient le plus souvent utilisées en association avec d'autres immunosuppresseurs tels la corticothérapie générale, l'azathioprine ou la cyclosporine et plus rarement en monothérapie. La rémission complète était obtenue dans la majorité des cas (8/10) et à 4 mois de médiane. Il n'y avait pas eu d'effet secondaire notable rapporté parmi les différents cas. De plus, l'allaitement n'est pas contre-indiqué bien que les immunoglobulines passent dans le lait maternel⁸¹.

Tableau 5. Cas rapportés dans la littérature d'utilisation des immunoglobulines intraveineuses en traitement de la PG.

Auteurs (références)	Année	Age (années)	Gestité (G) /Parité(P)	Age gestationnel (SA)	Traitements antérieurs	Période IgIV	dose (g/kg/cycle)	cycles	traitement additionnel	Réponse	Délais (mois)
Hern ⁸²	1998	17	G1P0	20	CT 80mg/jour	PP	2	2	Cyclosporine après les 2 cures	RP	16
Kreuter ⁸³	2004	34	G1P0	28	CT 150mg/jour puis AZA 100mg/j + CT 50mg/j	PP	1	4	AZA 50mg/j + CT 15 mg/j	RC	5
Rodrigues ⁸⁴	2006	31	G1P0	2 jours PP	CT 70mg/j puis AZA 150mg/j puis Dapsone 100mg/j + CT 40mg/j	PP	2	6	NC	RC	4
Doiron ⁸⁵	2010	34	G3P2	16	CT	AP + PP	2	7	CT 25 mg/jour	RC	8
Ruiz-Villarde ⁸⁶	2011	25	G1P0	22	CT 70mg/j	AP + PP	2,5	2	CT 30mg/jour	RC	4,5
Gan ⁸⁷	2012	37	G2P1	9	CT 1mg/kg/j	AP + PP	2	8	CT 12,5mg/j puis AZA	RC	3
Hapa ⁸⁸	2014	26	NC	33	CT 100mg/j + AZA 150mg/j	PP	2	2	Cyclosporine 300mg/j	RC	2
Ko ⁸⁹	2014	30	G1P0	20	CT 40mg/j + AZA 100mg/j	PP	1	1	CT 10mg/j	RC	3
Nguyen ⁹⁰	2015	33	G2P0	26	CT 20mg/j compliqué diabète gestationnel	AP + PP	2	NC	0	RC	2
Cianchini ⁹¹	2015	31	G3P2	24	CT + dapsone	AP	1,5	3	Rituximab à 3 mois	RP	3

Abréviations. SA = semaines d'aménorrhée ; IgIV = immunoglobulines intraveineuses ; CT = corticothérapie orale ; AZA = azathioprine ; AP = ante-partum ; PP = post-partum ; RP = réponse partielle ; RC = réponse complète.

Le rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique de type immunoglobuline G1 (IgG1) dirigé contre le récepteur CD20 des lymphocytes pré-B et des lymphocytes B matures. L'administration conduit à une déplétion des cellules B en quelques jours et qui persiste au delà de 6 mois. Utilisé initialement dans le traitement des hémopathies malignes de type lymphomes B non hodgkiniens, ses indications se sont progressivement étendues aux maladies auto-immunes et inflammatoires⁹². Ce traitement a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la polyarthrite rhumatoïde et la granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) et la polyangéite microscopique.

Même si le rituximab n'a pas encore reçu l'AMM pour le traitement du pemphigus vulgaire, son efficacité est remarquable dans cette pathologie⁹³. D'après une récente étude sur le pemphigus⁹⁴, la durée médiane de la rémission complète après arrêt du traitement par rituximab est 7 fois plus longue que pour les patients ayant reçu une corticothérapie systémique seule. De plus, les patients ont eu deux fois moins d'effets indésirables liés au traitement que ceux sous corticothérapie systémique. Son intérêt est également souligné dans les formes réfractaires de la pemphigoïde des muqueuses⁹⁵. Kasperkiewicz *et al.*⁹⁶ rapportent l'utilisation du rituximab dans 17 cas de maladies bulleuses auto-immunes (pemphigus vulgaire et foliacé, PB, et maladies bulleuses de la JDE). Douze rémissions complètes, 4 rémissions partielles et une rechute ont été rapportées. Ce traitement est actuellement utilisé sur le schéma de 2 perfusions de 1g à 15 jours d'intervalle.

Il existe seulement un cas rapporté de l'efficacité du rituximab dans une PG persistante et chronique au cours d'une 3^{ème} grossesse chez une patiente âgée de 31 ans⁹¹. La patiente était en échec au post-partum de la corticothérapie générale à la dose de 100mg par jour associée à de l'azathioprine (150mg par jour) et de la dapsonne (125mg par jour) puis en échec des IgIV (3 cycles à la dose de 1,5g/kg). La patiente a alors reçu 4 perfusions intraveineuses de rituximab

à la dose de 375mg/m², une fois par semaine, tout en poursuivant la dapsoné et une décroissance progressive de la corticothérapie générale. La rémission complète a été obtenue au bout de 2 mois après la dernière perfusion. Il n'y a pas eu d'effet secondaire rapporté chez la patiente.

Au cours de la grossesse, le rituximab a déjà été employé notamment au cours d'hémopathies malignes⁹⁷ telle le lymphome de Burkitt, les lymphomes B non Hodgkiniens, des anémies hémolytiques auto-immunes ou des purpura thrombotiques thrombocytopéniques. Il a également été utilisé au cours de la grossesse en traitement d'une polyarthrite rhumatoïde⁹⁸ ou d'une dermatite atopique⁹⁹. Il existe cependant un passage transplacentaire croissant pendant la grossesse exposant l'enfant à un risque hématologique¹⁰⁰. Ainsi il a été noté des lymphopénies transitoires néonatales dans environ 30% des cas. Néanmoins, il n'y a pas eu de conséquence clinique infectieuse. A plus long terme, il n'y a pas eu d'anomalie du développement psychomoteur des enfants mise en évidence¹⁰¹. Les données au cours de la grossesse sont pauvres. De ce fait l'utilisation du rituximab est déconseillée chez la femme enceinte et ne doit être envisagée qu'après avoir écarté toutes les autres thérapeutiques possibles. L'allaitement est déconseillé car il est excrété dans le lait les 14 premiers jours du post-partum et est présent en petites quantités dans le lait maternel par la suite⁸¹.

UNIVERSITE DE BOURGOGNE

THESE SOUTENUE PAR MME MARIE DHERS

CONCLUSIONS

La persistance de la pemphigoïde gravidique sévère est une situation rare et mal connue. Dans moins de 5% des cas, la PG peut être à l'origine chez l'enfant d'une prématurité, d'une hypotrophie et d'une éruption urticarienne ou bulleuse. Nous avons effectivement observé une prématurité par rupture prématurée des membranes, sans anomalie visible du placenta, et une hypotrophie. Comme dans la plupart des cas, l'éruption bulleuse néonatale suivait ici un intervalle libre et s'est amendée sans complication sous dermocorticoïdes dans un délai bref. Chez la mère, la persistance de la PG en post-partum suggère qu'il pourrait s'agir d'une authentique pemphigoïde bulleuse précoce déclenchée par la grossesse. La corticothérapie locale, traitement standard de la PG, s'est avéré ici mal tolérée et inefficace. La PG persistante peut donc être à l'origine de complications iatrogènes notables. Seules les immunoglobulines polyvalentes ont permis la rémission clinique chez notre patiente, sans effet indésirable. Dix autres patientes dans la littérature ont également reçu ce traitement avec succès dans tous les cas (huit rémissions complètes). Seul un cas de traitement de la PG par rituximab avec succès avait été rapporté, or ce traitement a été en échec chez notre patiente. Les autres traitements antérieurement proposés dans les PG persistantes (méthotrexate et dapsonne) ont été ici mal tolérés. Nous proposons donc, en cas d'échec de la corticothérapie locale de traiter d'emblée les PG persistantes par Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses plutôt que par rituximab ou immunosuppresseurs.

Le Président du jury,


P. P. VABRES

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 30 Août 2016

Le Doyen


P. F. HUET

REFERENCES

- 1 Smith J a. M. Herpes gestationis; a report of a case. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1953; 60:99–102.
- 2 Shornick JK, Bangert JL, Freeman RG, Gilliam JN. Herpes gestationis: clinical and histologic features of twenty-eight cases. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8:214–24.
- 3 Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:255–9.
- 4 Takatsuka Y, Komine M, Ohtsuki M. Pemphigoid gestationis with a complete hydatidiform mole. *J Dermatol* 2012; 39:474–6.
- 5 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; 89:334–7.
- 6 Tani N, Kimura Y, Koga H, *et al.* Clinical and immunological profiles of 25 patients with pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol* 2015; 172:120–9.
- 7 Holmes RC, Black MM. Herpes gestationis. A possible association with autoimmune thyrotoxicosis (Graves' disease). *J Am Acad Dermatol* 1980; 3:474–7.
- 8 Holmes RC, Black MM, James DC. HLA-DR and herpes gestationis. *J Invest Dermatol* 1984; 83:78–9.
- 9 D'Alessio MC, Mazzanti C, Di Simone N, *et al.* No evidence for fetal microchimerism in the skin of patients with pemphigoid gestationis. *Eur J Dermatol* 2010; 20:122–3.
- 10 Al-Saif F, Elisa A, Al-Homidy A, *et al.* Retrospective analysis of pemphigoid gestationis in 32 Saudi patients - Clinicopathological features and a literature review. *J Reprod Immunol* 2016; 116:42–5.
- 11 Joly P, Baricault S, Sparsa A, *et al.* Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012; 132:1998–2004.
- 12 Holmes RC, Black MM. The fetal prognosis in pemphigoid gestationis (herpes gestationis). *Br J Dermatol* 1984; 110:67–72.
- 13 Chorzelski TP, Jablonska S, Beutner EH, *et al.* Herpes gestations with identical lesions in the newborn. Passive transfer of the disease? *Arch Dermatol* 1976; 112:1129–31.
- 14 Engineer L, Bhol K, Ahmed AR. Pemphigoid gestationis: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:483–91.
- 15 Shornick JK, Black MM. Fetal risks in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:63–8.
- 16 Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013; 381:320–32.

- 17 Lipozenčić J, Ljubojevic S, Bukvić-Mokos Z. Pemphigoid gestationis. *Clin Dermatol* 2012; 30:51–5.
- 18 Taylor D, Pappo E, Aronson IK. Polymorphic eruption of pregnancy. *Clin Dermatol* 2016; 34:383–91.
- 19 Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR, Vaughan-Jones SA, *et al.* 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.
- 20 Lehrhoff S, Pomeranz MK. Specific dermatoses of pregnancy and their treatment. *Dermatol Ther* 2013; 26:274–84.
- 21 Danesh M, Pomeranz MK, McMeniman E, Murase JE. Dermatoses of pregnancy: Nomenclature, misnomers, and myths. *Clin Dermatol* 2016; 34:314–9.
- 22 Lawley TJ, Stingl G, Katz SI. Fetal and maternal risk factors in herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1978; 114:552–5.
- 23 Holmes RC, Black MM, Dann J, *et al.* A comparative study of toxic erythema of pregnancy and herpes gestationis. *Br J Dermatol* 1982; 106:499–510.
- 24 Mascaró JM, Lecha M, Mascaró JM. Fetal morbidity in herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1995; 131:1209–10.
- 25 Chi C-C, Wang S-H, 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.
- 26 Huilaja L, MäKIKALLIO K, Sormunen R, *et al.* Gestational pemphigoid: placental morphology and function. *Acta Derm Venereol* 2013; 93:33–38.
- 27 de Swiet M. Maternal autoimmune disease and the fetus. *Arch Dis Child* 1985; 60:794–7.
- 28 Kodagali SS, Subbarao SD, Hiremagaloor R. Pemphigus vulgaris in a neonate and his mother. *Indian Pediatr* 2014; 51:316–7.
- 29 Russell B, Thorne NA. Herpes gestationis. *Br J Dermatol* 1957; 69:339–57.
- 30 Karna P, Broecker AH. Neonatal herpes gestationis. *J Pediatr* 1991; 119:299–301.
- 31 Laugel V, Escande B, Donato L, *et al.* Pemphigoïde gravidique et lésions bulleuses chez le nouveau né. *Arch Pédiatrie* 2001; 8:1071–4.
- 32 Al-Mutairi N, Sharma AK, Zaki A, *et al.* Maternal and neonatal pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29:202–4.
- 33 Bonifazi E, Meneghini CL. Herpes gestationis with transient bullous lesions in the newborn. *Pediatr Dermatol* 1984; 1:215–8.
- 34 Hakimi I, Benabdejlil Y, Ourraï A, *et al.* Pemphigoïde gestationis et aplasie cutanée congénitale : à propos d'un cas. *Pan Afr Med J* 2014; 19:47.

- 35 Zhao CY, Chiang YZ, Murrell DF. Neonatal Autoimmune Blistering Disease: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol* 2016; 33:367–74.
- 36 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.
- 37 Reunala T, Karvonen J, Tiilikainen A, Salo OP. Herpes gestationis. A high titre of anti-HLA-B8 antibody in the mother and pemphigoid-like immunohistological findings in the mother and the child. *Br J Dermatol* 1977; 96:563–8.
- 38 Berthier M, Nasimi A, Boussemart T, *et al.* Manifestations neurologiques chez un enfant de mère atteinte d'herpès gestationis. *Arch Pédiatrie* 1996; 3:460–2.
- 39 Minakawa S, Kaneko T, Rokunohe D, *et al.* Pemphigoid gestationis with prepartum flare. *J Dermatol* 2014; 41:850–1.
- 40 Holmes RC, Black MM, Jurecka W, *et al.* Clues to the aetiology and pathogenesis of herpes gestationis. *Br J Dermatol* 1983; 109:131–9.
- 41 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.
- 42 Estève E. Pemphigoïde gravidique. *Presse Med* 2010; 39:1071–5.
- 43 Picone O, Audibert F, Gajdos P, Fernandez H. Myasthénie et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32:654–9.
- 44 Bournaud C, Orgiazzi J. Thyroïde et grossesse. *Ann Endocrinol* 2003;64: 324–331.
- 45 Moroni G, Doria A, Giglio E, *et al.* Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *J Autoimmun* 2016. Sosu presse.
- 46 Awatef K, Salim G, Zahra MF. A rare case of dermatomyositis revealed during pregnancy with good outcome. *Pan Afr Med J* 2016; 23:117.
- 47 Akalin T, Akkaya H, Büke B, Koçak İ. A Case of New-Onset Dermatomyositis in the Second Trimester of Pregnancy: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol* 2016; 6430156.
- 48 Amino N, Miyai K, Kuro R, *et al.* Transient postpartum hypothyroidism: fourteen cases with autoimmune thyroiditis. *Ann Intern Med* 1977; 87:155–9.
- 49 Shornick JK, Stastny P, Gilliam JN. Paternal histocompatibility (HLA) antigens and maternal anti-HLA antibodies in herpes gestationis. *J Invest Dermatol* 1983; 81:407–9.
- 50 Boulinguez S, Bédane C, Prost C, *et al.* Chronic pemphigoid gestationis: comparative clinical and immunopathological study of 10 patients. *Dermatology* 2003; 206:113–9.

- 51 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.
- 52 Bourdon-Lanoy E, Roujeau J-C, Joly P, *et al.* Pemphigoïde du sujet jeune. Etude rétrospective de 74 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132:115–22.
- 53 Gary A, Carvalho P, Louison J-B, *et al.* Analyse des signes cliniques des malades atteints de pemphigoïde en fonction des antigènes reconnus par leur sérum en immunotransfert. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131:333–7.
- 54 Cruz MJ, Santos P, Morais P, *et al.* Refractory bullous pemphigoid with fatal outcome in a young patient. *Int J Dermatol* 2013; 52:601–2.
- 55 Belyamani S, Hali F, Mernissi F, *et al.* Pemphigoïde bulleuse : profil clinique et immunohistologique particulier chez une jeune femme. *Presse Med* 2014; 43:471–3.
- 56 Valeyrie L, Lebrun-Vignes B, Bodak N, *et al.* Pemphigoïde de la grossesse : traitement par corticothérapie locale de classe I. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128:638–40.
- 57 Zimmermann R, Faure M, Claudy A. Etude prospective du traitement de la pemphigoïde par un dermocorticoïde de classe I. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126:13–6.
- 58 Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, *et al.* A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002; 346:321–7.
- 59 Saidi W, Joly P. Corticothérapie locale ou générale chez les femmes atteintes de pemphigoïde gravidique et d'éruption polymorphe de la grossesse. *Ann Dermatol Venereol* 2008; 135:865–6.
- 60 Ingen-Housz-Oro S, Bedane C, Prost C, *et al.* Recommandations des centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge de la pemphigoïde de la grossesse. Société Française de Dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 2011; 138:264–6.
- 61 Touiti A, El Mghari G, El Ansari N. Syndrome de Cushing pendant la grossesse : à propos d'un cas d'adénome surrénalien. *Pan Afr Med J* 2015; 21:81.
- 62 Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, *et al.* Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014; 100:499–506.
- 63 Chi C-C, Wang S-H, Wojnarowska F, *et al.* Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; p89.
- 64 Chi C-C, Wang S-H, Mayon-White R, Wojnarowska F. Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: a UK population-based cohort study. *JAMA Dermatol* 2013; 149:1274–80.
- 65 Patsatsi A, Vavilis D, Tsikeloudi M, *et al.* Refractory pemphigoid gestationis postpartum. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91:636–7.
- 66 Huilaja L, Mäkikallio K, Hannula-Jouppi K, *et al.* Cyclosporine treatment in severe gestational pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 2015; 95:593–5.

- 67 Boudaya S, Turki H, Meziou TJ, *et al.* Pemphigoïde gestationis : une étude de 15 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32:30–4.
- 68 Castle SP, Mather-Mondrey M, Bennion S, *et al.* Chronic herpes gestationis and antiphospholipid antibody syndrome successfully treated with cyclophosphamide. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:333–6.
- 69 Mokni M, Fourati M, Karoui I, *et al.* Pemphigoïde gravidique. Etude de 20 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131:953–6.
- 70 Rassai S, Pazyar N, Alavi SM, *et al.* Pemphigoid gestationis: a retrospective study in southwest Iran. *Acta Med Iran* 2013; 51:408–10.
- 71 Jenkins J, Sainsbury P. Plasma exchange in herpes gestationis. *Br Med J* 1980; 281:1041.
- 72 Burkhart CG. Pyridoxine-responsive herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1982; 118:535.
- 73 Macdonald KJ, Raffle EJ. Ritodrine therapy associated with remission of pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol* 1984; 111:630.
- 74 Costa C, Posternak FR. Ritodrine and pyridoxine in herpes gestationis. *Dermatologica* 1986; 173:102–3.
- 75 Loo WJ, Dean D, Wojnarowska F. A severe persistent case of recurrent pemphigoid gestationis successfully treated with minocycline and nicotinamide. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:726–7.
- 76 Amato L, Coronella G, Berti S, *et al.* Successful treatment with doxycycline and nicotinamide of two cases of persistent pemphigoid gestationis. *J Dermatol Treat* 2002; 13:143–6.
- 77 Wöhrl S, Geusau A, Karlhofer F, *et al.* Pemphigoid gestationis: treatment with immunoapheresis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1:126–30.
- 78 Marker M, Derfler K, Monshi B, Rappersberger K. Successful immunoapheresis of bullous autoimmune diseases: pemphigus vulgaris and pemphigoid gestationis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9:27–31.
- 79 Westermann L, Hügel R, Meier M, *et al.* Glucocorticosteroid-resistant pemphigoid gestationis: successful treatment with adjuvant immunoabsorption. *J Dermatol* 2012; 39:168–71.
- 80 Bayry J, Misra N, Latry V, *et al.* Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in autoimmune and inflammatory diseases. *Transfus Clin Biol* 2003; 10:165–9.
- 81 Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:417.e1-10; quiz 427.
- 82 Hern S, Harman K, Bhogal BS, Black MM. A severe persistent case of pemphigoid gestationis treated with intravenous immunoglobulins and cyclosporin. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23:185–8.

- 83 Kreuter A, Harati A, Breuckmann F, *et al.* Intravenous immune globulin in the treatment of persistent pemphigoid gestationis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:1027–8.
- 84 Rodrigues CDS, Filipe P, Solana MDM, *et al.* Persistent herpes gestationis treated with high-dose intravenous immunoglobulin. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:184–6.
- 85 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.
- 86 Ruiz-Villaverde R, Sánchez-Cano D, Ramirez-Tortosa CL. Pemphigoid gestationis: therapeutic response to pre-and postpartum immunoglobulin therapy. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102:735–737.
- 87 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.
- 88 Hapa A, Gurpinar A, Akan T, Gokoz O. A resistant case of pemphigus gestationis successfully treated with intravenous immunoglobulin plus cyclosporine. *Int J Dermatol* 2014; 53:e269-271.
- 89 Ko BJ, Whang KU. Intravenous Immunoglobulin Therapy for Persistent Pemphigoid Gestationis with Steroid Induced Iatrogenic Cushing’s Syndrome. *Ann Dermatol* 2014; 26:661–3.
- 90 Nguyen T, Alraqum E, Razzaque Ahmed A. Positive clinical outcome with IVIg as monotherapy in recurrent pemphigoid gestationis. *Int Immunopharmacol* 2015; 26:1–3.
- 91 Cianchini G, Masini C, Lupi F, *et al.* Severe persistent pemphigoid gestationis: long-term remission with rituximab. *Br J Dermatol* 2007; 157:388–9.
- 92 Daniel BS, Murrell DF, Joly P. Rituximab and its use in autoimmune bullous disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012; 32:331–337.
- 93 Joly P, Oro S, Lindecker-Cournil V. Protocole national de diagnostic et de soins. Pemphigoïde de la grossesse. 2016.
- 94 Colliou N, Picard D, Caillot F, *et al.* Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med* 2013; 5:175ra30.
- 95 Bedane C, Hantz VD. Pemphigoïde cicatricielle : revue de la littérature. *Ann dermatol Venerol* 2011 ; 138:201–208.
- 96 Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, *et al.* Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: A case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:552–8.
- 97 Decker M, Rothermundt C, Holländer G, *et al.* Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol* 2006; 7:693–4.

- 98 Ton E, Tekstra J, Hellmann PM, *et al.* Safety of rituximab therapy during twins' pregnancy. *Rheumatology* 2011; 50:806–8.
- 99 Ponte P, Lopes MJP. Apparent safe use of single dose rituximab for recalcitrant atopic dermatitis in the first trimester of a twin pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:355–6.
- 100 Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70:401.e1-14; quiz 415.
- 101 Herold M, Schnohr S, Bittrich H. Efficacy and safety of a combined rituximab chemotherapy during pregnancy. *J Clin Oncol* 2001; 19:3439.

Titre. Pemphigoïde gravidique persistante et résistante au traitement : à propos d'un cas.

Auteur : DHERS Marie

Résumé

La pemphigoïde gravidique (PG) est une dermatose bulleuse auto-immune due à des auto-anticorps dirigés contre les hémidesmosomes de la jonction dermo-épidermique (JDE). Contrairement à la pemphigoïde bulleuse (PB) du sujet âgé, l'évolution est généralement auto-limitée en post-partum. Nous rapportons l'observation d'une forme inhabituelle du fait de sa persistance et de sa résistance au traitement.

Une patiente de 31 ans a présenté une éruption bulleuse de l'abdomen et des extrémités à 33 semaines d'aménorrhées (SA). Le diagnostic de PG était confirmé par l'histologie avec une bulle sous épidermique associée à un dépôt linéaire de C3 à la JDE en immunofluorescence directe. Elle avait un taux particulièrement élevé d'anticorps anti-BPAG2 en ELISA (>199 UA/mL). Sous traitement topique par propionate de clobétasol, le prurit et les bulles se sont amendés, mais la patiente a accouché prématurément à 34 SA. Le nouveau-né avait des érosions cutanées à la naissance, puis a développé des bulles des extrémités à 10 jours de vie, rapidement résolutive sans récurrence après traitement par dermocorticoïde de classe modérée. L'évolution chez la mère après l'accouchement s'est faite vers une insuffisance surrénalienne symptomatique sous dermocorticoïdes, parallèlement à la chronicisation de l'éruption et du prurit, motivant un remplacement par méthotrexate, remplacé lui-même par disulone en raison d'une cytolysé hépatique. Du fait de la récurrence de la cytolysé sous disulone, elle a été traitée par rituximab à la dose de 2000 mg en deux perfusions. Trois mois plus tard, la maladie étant toujours active (éruption urticarienne, prurit et taux identiques d'anticorps anti-BPAG2), elle a reçu 6 cures d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuses toutes les 4 semaines qui ont été suivies d'une rémission clinique et d'une baisse des taux sériques d'auto-anticorps.

L'autonomisation de la pemphigoïde gravidique au delà de 6 mois après l'accouchement est une situation rare dont nous n'avons recensé dans la littérature qu'une cinquantaine de cas. De même, l'atteinte cutanée néonatale par transfert d'anticorps maternels a rarement été rapportée (5% des cas maternels). Elle est transitoire et ne nécessite aucun traitement particulier. Les complications extra-cutanées de la PG chez le nouveau-né sont principalement la prématurité et l'hypotrophie, alors que la mortalité périnatale n'est pas augmentée. Chez la mère, le risque de récurrence lors des grossesses ultérieures est élevé (30 à 70%). On peut considérer les PG se prolongeant au-delà du post-partum comme des pemphigoïdes bulleuses déclenchées par la grossesse. La plupart des autres maladies auto-immunes qui débutent pendant la grossesse n'ont pas tendance à la rémission spontanée. Cette observation illustre par ailleurs les difficultés thérapeutiques de la PG persistant après l'accouchement. Il n'existe aucune recommandation de prise en charge du fait de la rareté de la maladie. Parmi les rares cas précédemment rapportés, divers traitements (dermocorticoïdes, plasmaphérèses, ciclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, dapsone et immunoglobulines polyvalentes) ont été suivis de rémission. Un seul cas de traitement avec succès par rituximab a été rapporté à notre connaissance. Ici, le rituximab a été en échec et la rémission n'a été obtenue qu'après immunoglobulines intraveineuses, avec un recul de trois mois après l'arrêt.

Mots clés. Pemphigoïde gravidique. Rituximab. Immunoglobulines intraveineuses. Grossesse.