



ROYAUME DU MAROC
Université Mohammed V – Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie
RABAT



Année : 2023

N° : MS 036/23

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme national de spécialité en

« **Dermatologie-Vénérologie** »

Intitulé

PEMPIOÏDE GESTATIONIS :

Expérience du service de dermatologie A de Rabat

Présenté par :

Dr. Chaimae AIT KHABBA

Sous la direction de :

Pr Karima SENOUCI

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم

صدق الله العظيم

سورة البقرة: الآية: 31

Remerciements

*À tous mes professeurs : Pr Senouci, Pr Benzekri, Pr Ismaili, Pr
Meziane, Pr Hjira , Dr Berbich.*

*Pour l'aide et les conseils prodigués durant tout notre parcours, pour
nous avoir appris le sens du sérieux, de la persévérance et de la rigueur.*

*Vous nous avez assistés avec patience pendant toutes ces années
d'études, avec le souci de nous inculquer le savoir-faire de notre métier.*

*Nous avons pu apprécier avec grande admiration vos qualités
professionnelles et surtout humaines.*

Nous vous serons pour toujours reconnaissants.

Dédicaces :

Je dédie ce travail

À mes chers parents,

Sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui. Vous avez toujours été mon plus grand soutien durant toutes ces années, j'espère que vous serez toujours fiers de moi. Je vous aime énormément.

À mon mari,

Pour ton soutien et ton amour inconditionnel

À ma sœur,

Pour l'aide et le support que tu m'as apporté

À mes deux frères, à toute ma famille et ma belle-famille et à mes amies

À tous les patients et leurs familles,

*Et à tout personnel médical et paramédical du service de dermatologie
et de vénérologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat*

LISTE DES ABREVIATIONS

PG : Pemphigoïde gravidique

PB : Pemphigoïde bulleuse

HG : Herpès gestationis

JDE : Jonction dermo-épidermique

HD : Hémidesmosomes

Ag : Antigène

PAL : Phosphatases alcalines

EBV : Epstein-Barr virus

HLA : Human leucocyte antigen

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

IFD : Immunofluorescence directe

IFI : Immunofluorescence indirecte

ELISA : Enzyme-Linked Immuno Assay

PUPPP : Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy.

IDR : Intradermoréaction

FLP : Fente labio-palatines

AMM : Autorisation de mise sur le marché

LHRH : Luteinizing hormone releasing hormone

OP : Oestro-progestative

MFIU : Mort fœtale in-utéro

IgIV : Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition selon l'âge de diagnostic des patientes	12
Figure 2 : Répartition selon le milieu géographique	13
Figure 3 : Répartition selon le milieu géographique	13
Figure 4 : Nombre de cas hospitalisés par an entre 2001-2022	14
Figure 5 : Répartition selon le médecin référant	14
Figure 6 : Répartition selon les antécédents personnels médico-chirurgicaux	15
Figure 7 : Répartition selon l'âge de ménarche.....	16
Figure 8 : Répartition selon la régularité du cycle ainsi que la prise d'oestroprogestatifs	16
Figure 9 : Multiparité	17
Figure 10 : Répartition selon la gestité.....	17
Figure 11 : Antécédent d'avortement et de décès infantile chez nos patientes multipares	18
Figure 12 : Antécédent d'éruption urticarienne prurigineuse durant les grossesses antérieures	19
Figure 13 : Répartition selon la date de début des symptômes	20
Figure 14 : Corrélation entre le début des symptômes et l'antécédent d'éruption durant les grossesses antérieures.....	21
Figure 15 : Délai entre l'apparition du prurit et l'éruption cutanée	22
Figure 16 : Répartition selon les manifestations cutanées	23
Figure 17 : Répartition selon le site de début.....	24
Figure 18 : Répartition selon la zone atteinte.....	25
Figure 19 : Corrélation entre la sévérité de l'atteinte cutanée actuelle et la présence d'éruption prurigineuse durant les grossesses antérieures	26
Figure 20 : Répartition selon l'atteinte des muqueuses.....	27

Figure 21 : Répartition des taux de PNE.....	28
Figure 22 : Répartition des traitements reçus.....	30
Figure 23 : Répartition des complications de la PG.....	32
Figure 24 : Répartition des complications fœtales	33
Figure 25 : Corrélation entre l'atteinte précoce et les complications fœtales	34
Figure 26 : Corrélation entre complications fœtales et hyperéosinophilie.....	35
Figure 27 : Coupe histologique de la peau vue au MO montrant la membrane basale fortement colorée par l'acide périodique-Schiff.....	40
Figure 28 : Constituants de la JDE.....	42
Figure 29 : Structures moléculaires de la lame basale	43
Figure 30 : Schéma montrant la structure de l'Ag PB180.	45
Figure 31 : Lésions maculo-papuleuses confluentes en placards parfois circinés avec érosions péri-ombilicales.....	48
Figure 32 : Lésions maculo-papuleuses à bordure circiné	49
Figure 33 : Bulles claires et tendues au niveau des membres supérieurs.....	49
Figure 34 : pustules groupées en bouquer au niveau de l'ombilic	50
Figure 35 : Présence de deux bulles au niveau de la face palmaire de la main droite	50
Figure 36 : Bulles et pustules au niveau du visage associées à une chéilite	51
Figure 37 : Erosion endojugale	52
Figure 38 : Biopsie au niveau d'une bulle : Bulle sous-épidermique avec des éosinophiles, des infiltrats périvasculaires de lymphocytes et d'histiocytes	56
Figure 39 : Fente sous-épidermique avec un infiltrat dermique fait de neutrophiles et d'éosinophiles.....	56
Figure 40 : Immunofluorescence directe montrant un dépôt linéaire de C3 le long de la	

membrane basale	57
Figure 41 : Eruption polymorphe de la grossesse	62
Figure 42 : Prurigo de la grossesse à 26 semaines de grossesse, avec des papules érythémateuses prurigineuses, des nodules, ainsi que des excoriations, des lésions cryptées et eczémateuses sur les surfaces d'extension des membres et du tronc	63
Figure 43 : Folliculite prurigineuse de la grossesse	63
Figure 44 : Impétigo hépétiforme avec plaques érythémateuses aux bords polycycliques recouvertes de pustules très répandues sur l'abdomen	64
Figure 45 : Dermatite auto-immune à la progestérone avec présence de lésions papulo-vésiculaires partiellement groupées sur l'abdomen et le tronc latéral	64
Figure 46 : Dermatite à IgM linéaire.....	65
Figure 47 : Eruption bulleuse à 10 jours de vie du nouveau-né issu d'une grossesse compliquée d'une PG.....	83
Figure 48 : Aplasie cutanée congénitale localisée au niveau des lobes de l'oreille, des coudes, des poignées, des mains, des genoux, des jambes, des chevilles et des pieds chez un nouveau née issu d'une grossesse compliquée de PG	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Données épidémiologiques de la pemphigoïde gestationis	39
Tableau 2 : Score BPDAI (Bullous Pemphigoid Disease Area Index)	53
Tableau 3 : Résumé des différents diagnostics différentiels de la PG	65
Tableau 4 : Traitement de la PG (toute sévérité confondue) dans les séries de cas	76
Tableau 5 : Synthèse des séries de cas concernant les complications fœtales au cours de la pemphigoïde de la grossesse	85

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
PATIENTS ET METHODES	5
1. Type de l'étude.....	6
2. Lieu et date de l'étude	6
3. Population étudiée	6
4. Critères d'exclusion.....	6
5. Recueil des données	6
6. Analyse statistique.....	7
RESULTATS	11
1. Epidémiologie	12
2. Antécédents	15
3. Données cliniques	20
4. Données paracliniques.....	28
5. Prise en charge thérapeutique.....	30
6. Evolution et réponse au traitement.....	31
DISCUSSION	36
1. Historique	37
2. Epidémiologie	37
3. Physiopathologie	40
4. Clinique	47
5. Paraclinique :.....	54
6. Maladies associées	58
7. Diagnostic positif	59
8. Diagnostics différentiels.....	60
9. Modalités thérapeutiques.....	66
10. Evolution	77
CONCLUSION.....	86
RESUMES.....	88
REFERENCES	92

INTRODUCTION

La pemphigoïde gravidique (PG) ou pemphigoïde gestationis est une dermatose bulleuse auto-immune qui touche la jonction dermo-épidermique. Elle peut survenir typiquement au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse mais peut apparaître soit plus précocement, soit en post-partum immédiat soit au décours de tumeurs trophoblastiques (môles hydatiformes et choriocarcinomes).

Sa présentation clinique ainsi que ses données immuno-pathologiques constituent des arguments importants pour la considérer comme une forme clinique de pemphigoïde bulleuse.

Elle a été décrite pour la première fois par Bunel en 1811 puis dénommée herpes gestationis par Milton en 1872 suite à la présence de vésicules regroupées en bouquet. C'est une pathologie rare ; avec une incidence estimée à 1 cas pour 50 000 grossesses. Elle est plus fréquente chez les femmes multipares, chez lesquelles la PG se développe souvent plus précocement.

La physiopathologie est assez complexe, elle comporte une dysrégulation immunitaire entre l'unité fœto-placentaire et la mère survenant sur un terrain génétiquement prédisposé (haplotype HLA DR3-DR4). Son association à d'autres pathologies auto-immunes, notamment thyroïdiennes, est possible.

Elle peut guérir spontanément pendant le post-partum en quelques semaines à quelques mois avec fréquemment une exacerbation à l'accouchement. Elle peut parfois récidiver lors des grossesses ultérieures et des rechutes sont possibles après prise d'une contraception oestro-progestative ou selon les cycles menstruels.

Le pronostic fœtal est généralement réservé. Des cas de prématurité, d'hypotrophie, de mort fœtale in utéro ou très rarement d'atteinte cutanée transitoire ont été rapportés.

Cette étude se propose d'analyser le profil épidémiologique, clinique, les aspects histopathologiques, le traitement et l'évolution de la PG à partir de notre expérience portant sur une série rétrospective de 33 malades.

Objectifs du travail

Ce travail a pour principal objectif de décrire les données épidémiologiques, étiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des malades hospitalisés pour pemphigoïde gestationis dans le service de dermatologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat en comparant nos données à celles de la littérature.

Il a également pour objectif d'analyser nos attitudes diagnostiques et thérapeutiques ainsi que les modalités évolutives en les comparant aux données de la littérature afin d'améliorer la prise en charge globale de nos malades ainsi que le pronostic maternel et fœtale.

PATIENTS ET METHODES

1. Type de l'étude

- Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective monocentrique, réalisée au service de dermatologie et de vénérologie du CHU IBN SINA de Rabat.

2. Lieu et date de l'étude

- C'est une étude rétrospective sur une période de 21 ans (Janvier 2001- Décembre 2022).
- Tous les dossiers archivés des patients hospitalisés pour PG dans le service de dermatologie du centre hospitalo-universitaire Ibn Sina ont été colligés.

3. Population étudiée

- Patientes présentant une PG diagnostiquée sur des critères anamnestiques, cliniques, histologiques et immunopathologiques.
- 33 dossiers répondaient aux critères de sélection et ont donc pu être exploités.

4. Critères d'exclusion

- Patientes, chez qui, les dossiers étaient inexploitable ou chez qui existait un doute diagnostique et qui refusaient la biopsie cutanée

5. Recueil des données

- Les renseignements sur l'épidémiologie, les antécédents personnels (médicaux, gynéco-obstétricaux), cliniques (délai d'apparition de la symptomatologie, type et siège des lésions cutanées, atteinte des muqueuses et des phanères, ...), paracliniques ,thérapeutiques (traitements locaux, traitements systémiques...) et évolutives (exacerbation précédant l'accouchement ou en post partum immédiat , récurrence lors des grossesses ultérieures , pronostic fœtal et néo-natal) , ont été recueillis sur une fiche d'exploitation spécifiquement créée pour l'étude (annexe 1). Les variables ont été saisies dans un tableur Excel.

6. Analyse statistique

- La saisie des données a été faite sur Excel et analysée sur Excel XLSTAT.
- Les variables quantitatives de distribution gaussienne ont été représentées par moyenne et écart-type, et les variables quantitatives de distribution non gaussienne étaient représentées par médiane et intervalle interquartile. Les variables qualitatives étaient représentées en effectif et pourcentage.

FICHE D'EXPLOITATION : PEMPHIGOÏDE GESTATIONIS

I. IDENTITE

- Nom et prénom :
- Age :
- Milieu : Rural Urbain → Ville :
- Etat civil :
- Profession :
- Numéro de téléphone :

II. MOTIF DE CONSULTATION :

III. ANTECEDENTS

1. Personnels :

- **Maladies associées** :

Basedow	Pelade	RCH
Vitiligo	Diabète	Maladies cardiovasculaires
Atopie	Cirrhose biliaire primitive	Maladies de système
Môle hydatiforme		

- **Chirurgicaux** : Non Oui
- **Gynéco-obstétricaux** : Ménarche
 - Régularité du cycle :
 - Trouble hormonal :
 - Moyen de contraception :
 - Nombre de gestes :
 - Nombre de parité
 - Grossesses antérieures :

Année		
ATCDS de prurit	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
ATCDS d'éruption cutanée	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Accouchement	<input type="checkbox"/> VH <input type="checkbox"/> VB	
Eruption en post-partum	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Etat du Nouveau-Né		

- Grossesse actuelle :
 - Semaines d'aménorrhée :
 - Suivi régulier : NON OUI

- **Habitudes toxiques** : Tabagisme chronique Ethylisme chronique Phytothérapie :
- **Régime alimentaire** :

2. Familiaux :

- Cas similaires : Non Oui
- Autres :

I. HISTOIRE DE LA MALADIE :

- **Début des symptômes au cours :** Grossesse : SA Post-partum : semaine
- **Zone de début :** Péri-ombilicale Autre :
- **Symptômes :**
 - Prurit : Oui Non Si oui : Date de début
 - Papules : Oui Non
 - Plaques érythémateuses ou urticariennes : Oui Non
 - Vésiculo-bulles : Oui Non
 - Autres : ...
- **Mode d'évolution :** Extension centrifuge Autre :

I. EXAMEN CLINIQUE

1. Examen général :

- Poids : ▪ Taille : ▪ IMC :
- TA : ▪ FC
- FR : ▪ Saturation :

2. Examen Dermatologique :

▪ Examen de la Peau

- Phototype : 1-2 2-3 3-4 4-5
- Paleur cutanéomuqueuse : Oui Non
- Eruption de papules : Oui Non
- Plaques urticariennes : Oui Non
- Disposition annulaire ou groupées «herpétiformes» : Oui Non
- Cocardes œdémateuses surmontées de vésiculo-bulles : Oui Non
- Localisation des lésions :
 - o Tronc
 - o Membres supérieurs
 - o Membres inférieurs
 - o Paumes et plantes
 - o Visage
 - o Autre :
- Surface cutanée atteinte :
- Signes cutanés en faveur d'une maladie de système : Oui Non
- Signes cutanés en faveur d'une autre dermatose : Oui Non

▪ Examen des muqueuses

- Atteinte de la muqueuse génitale : Oui Non
- Atteinte de la muqueuse buccale : Oui Non
- Atteinte de la muqueuse oculaire : Oui Non

▪ Examen des phanères :

- Atteinte du cuir chevelu : Oui Non
- Atteinte des Ongles : Oui Non

3. Examen Gynéco-obstétricale :

- **Toucher vaginal :** Leucorrhées Sang Ne ramène rien
- **Examen au speculum :** couleur et la consistance du col :
- **Hauteur utérine :**
- **Bruits cardiaque fœtaux :** Présents Absents

Examen des seins :

I. PARACLINIQUE :

▪ Bilan biologique :

- NFS : Hb : PNN : PNE : PLQ :
- Groupage :
- Ionogramme : Na+ : K+ : GAJ : RA :
- Fonction rénale : Urée : Créat :
- Fonction hépatique : ASAT : ALAT : GGT : PAL : Bilirubine T/D/ID :
- Sd inflammatoire : CRP : VS :
- Bilan thyroïdien : TSH : T4 : T3 : Si anomalies : Ac anti-TPO : Ac anti-TG :

▪ Biopsie cutanée :

▪ IFD :

▪ IFI : Auto- Ac anti- membrane basale :

▪ Echographie obstétricale :

II. TRAITEMENT

▪ Conseils hygiéno-diététiques

▪ Moyens locaux :

- Soins locaux (chlorhexidine)
- Dermocorticoïdes classe forte ou très forte

▪ Moyens généraux :

- Corticothérapie orale Posologie :
- Dapsone Posologie :
- Pyridoxine (VITAMINE B6®)
- Antihistaminiques si oui lequel :
- ATB Si oui lequel :
- Autre :
 - Azathioprine Nicotinamide Ciclosporine
 - Methotrexate Ig intra-veineuses
 - Doxycycline Rituximab

III. ÉVOLUTION

1. Chez la mère :

- Rémission spontanée
- Régression sous traitement
- Exacerbation dans les jours précédant l'accouchement
- Exacerbation au post-partum
- Récidive plus précoce et plus sévère
- Récidive lors des règles
- Récidive après prise des Oestroprogestatifs

2. Fœtus :

- MFIU - Prématurité (< 37 SA) - Eruption bulleuse
- Malformation fœtale - Hypotrophie (< 2500 g)

RESULTATS

❖ Etude descriptive :

Sur une période 21 ans, nous avons colligé 33 cas de pemphigoïde gestationis.

1. Epidémiologie

1.1. Répartition selon l'âge

L'âge médian au moment du diagnostic de nos patientes était de 33 ans avec des extrêmes allant de 23 ans à 45 ans.

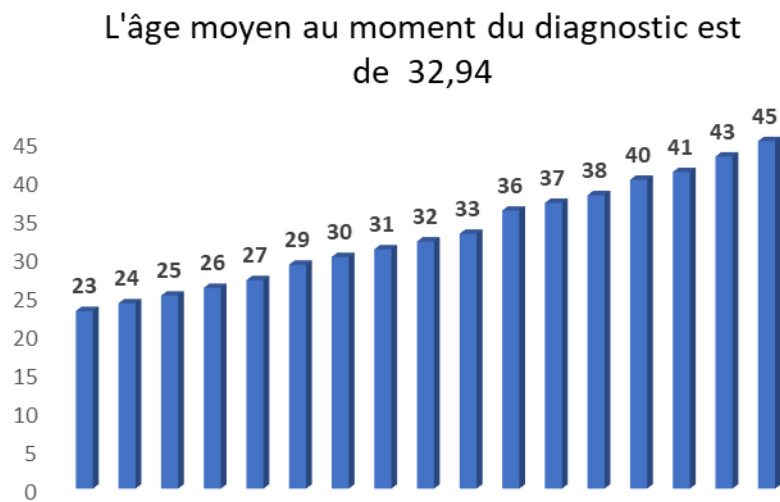


Figure 1 : Répartition selon l'âge de diagnostic des patientes

1.2. Répartition selon le milieu géographique

Nos malades provenaient d'un milieu urbain dans 61% des cas, et d'un milieu rural dans 39% des cas. La majorité de nos patientes provenaient de la région de Rabat-Salé-Zemmour-Zaer.

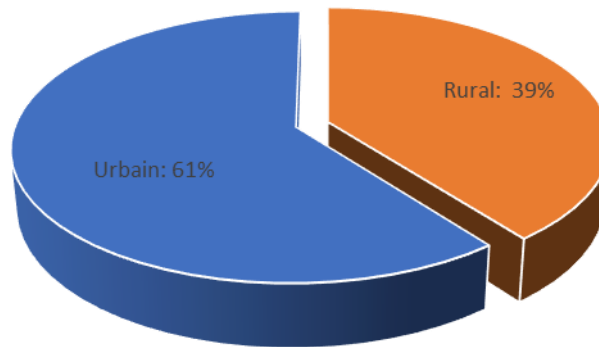


Figure 2 : Répartition selon le milieu géographique

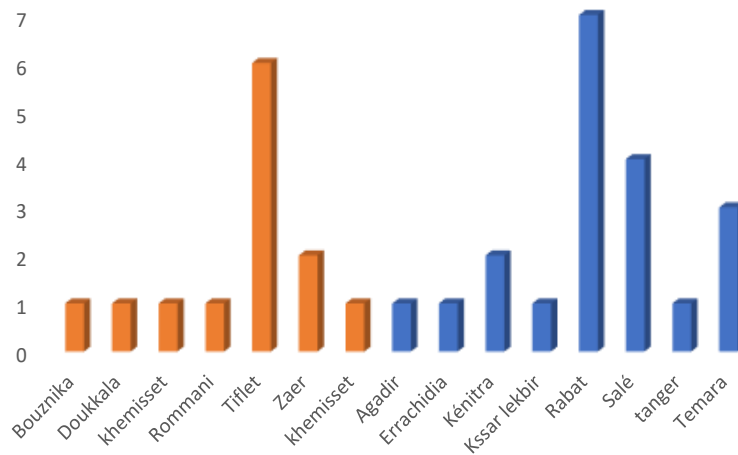


Figure 3 : Répartition selon le milieu géographique

1.3. Répartition par année :

La moyenne de cas par an était comprise entre 1 et 2 avec un maximum de 5 cas en 2022.

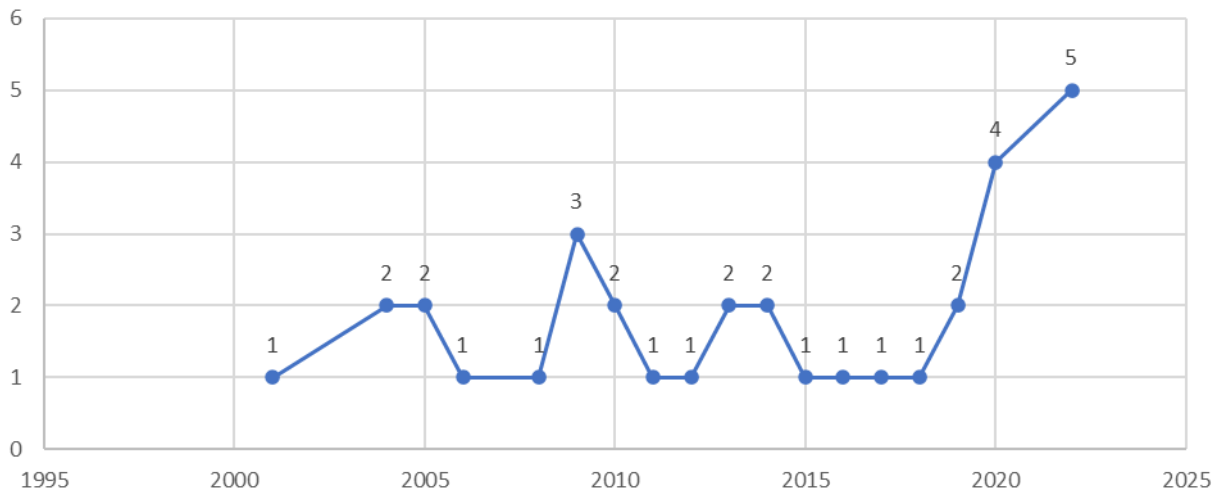


Figure 4 : Nombre de cas hospitalisés par an entre 2001-2022

1.4. Répartition selon le médecin référent

- 40 % des cas nous ont été adressés par des généralistes, 36 % par des dermatologues, 15 % par les gynécologues et 9% des patientes se sont présentées aux urgences.

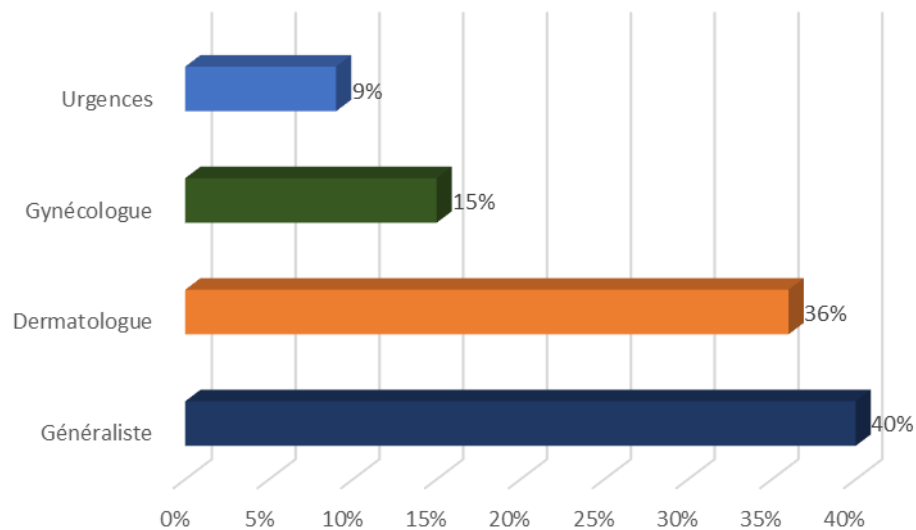


Figure 5 : Répartition selon le médecin référent

1.5. Durée d'hospitalisation :

- La durée moyenne d'hospitalisation était de 7 jours avec des extrêmes allant de 2 à 12 jours.

2. Antécédents

2.1. Répartition selon les ATCD médico-chirurgicaux

- Une notion d'atopie était notée chez 2 cas soit 6% des cas.
- Un kyste fonctionnel de l'ovaire droit traité par hormonothérapie pdt 03mois a été noté chez une patiente soit 3% des cas.
- Une patiente avait un antécédent de chirurgie pour torsion d'un kyste ovarien gauche soit 3% des cas.
- 88% des patientes n'avaient aucun antécédent notamment pas de maladies auto-immunes associées.
- Aucun antécédent familial similaire n'a été observé .

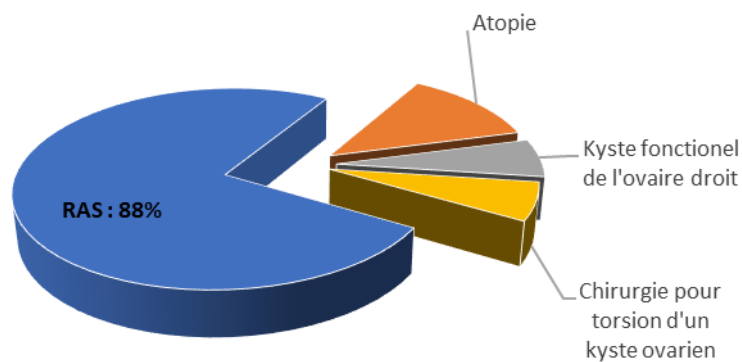


Figure 6 : Répartition selon les antécédents personnels médico-chirurgicaux

2.2. Répartition selon les antécédents gynéco-obstétricaux

- L'âge moyen de ménarche était de 13 ans avec des extrêmes allant de 10 ans à 16 ans.

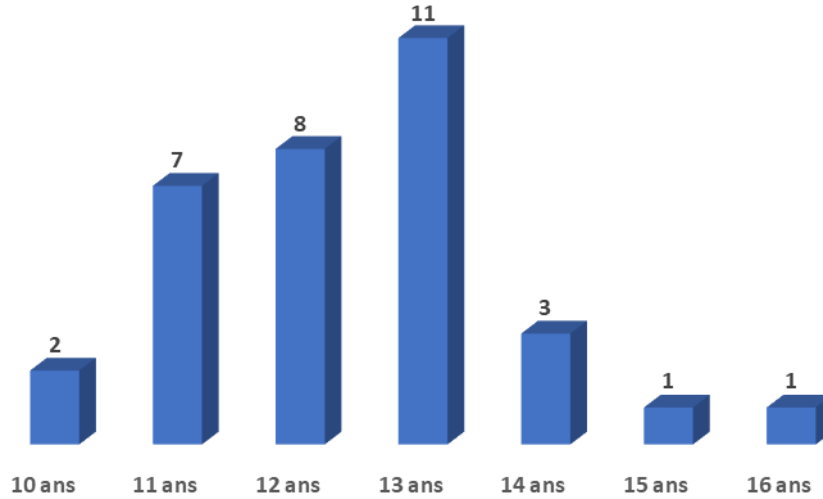


Figure 7 : Répartition selon l'âge de ménarche

- 82% des patientes avaient un cycle régulier alors que 18% avaient des troubles du cycle à type de ménométrorragies et de spanioménorrhées.
- 24% des femmes (8 patientes) étaient sous oestroprogestatives avant la grossesse.

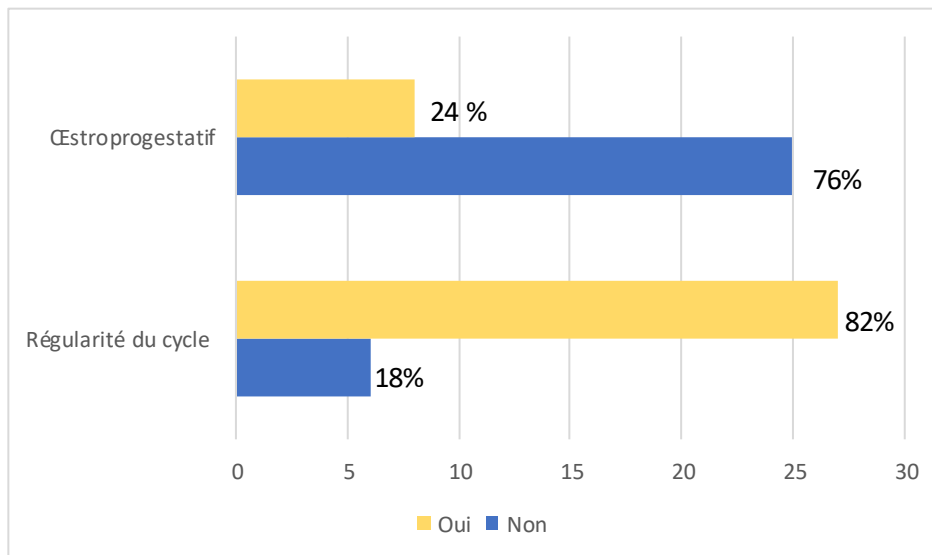


Figure 8 : Répartition selon la régularité du cycle ainsi que la prise d'oestroprogestatifs

- 79% des patientes étaient multipares alors que seulement 21% n'avaient jamais eu de grossesse auparavant.

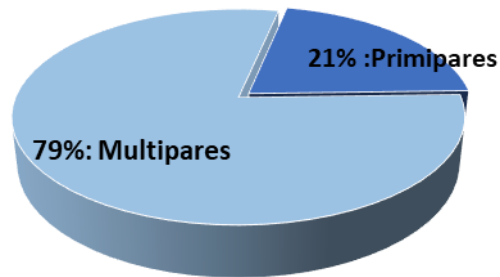


Figure 9 : Multiparité

- Dans 40% des cas , la PG est survenue au cours de la 2ème grossesse, dans 30% au cours de la 3ème grossesse, dans 6% au cours de la 4ème grossesse et un cas a été rapporté au cours de la 5ème grossesse.

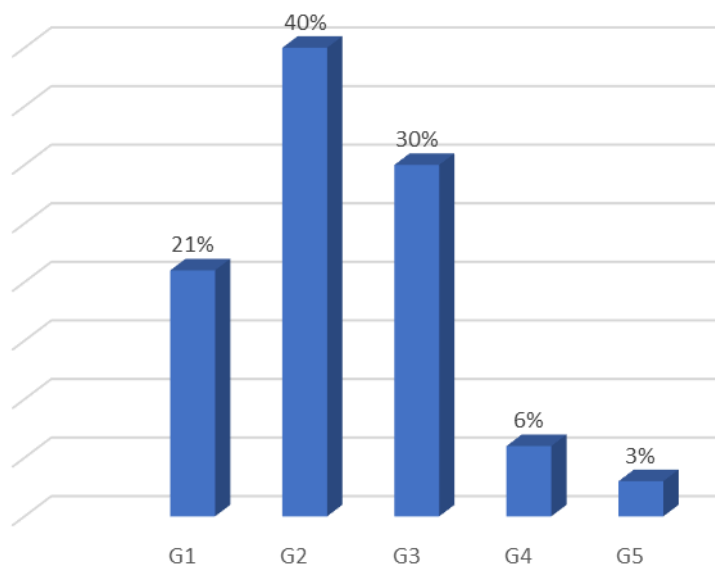


Figure 10 : Répartition selon la gestité

- Parmi les patientes multipares 15% ont déjà eu un avortement précoce et 12 % ont eu un antécédent de décès infantile dont 2 cas de mort subite le 1er à j 15 de vie et le 2ème à 8 mois, un cas de décès à l'âge d'un an pour kyste des plexus choroïdes et un autre cas de décès à l'âge d'un an pour une méningo-encéphalite sans éruption cutanée associée.

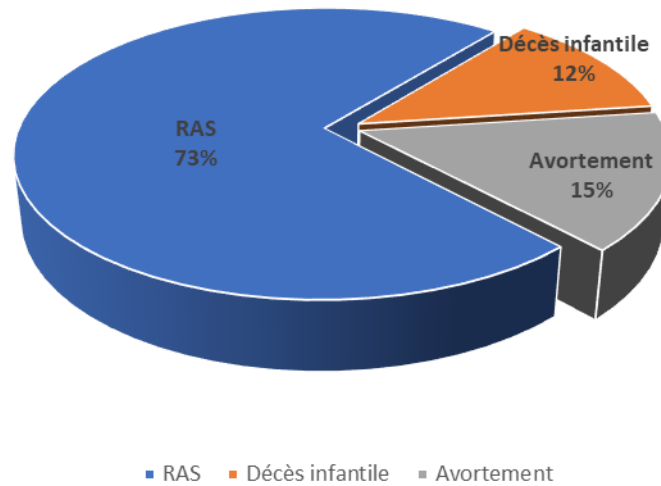


Figure 11 : Antécédent d'avortement et de décès infantile chez nos patientes multipares

- Parmi les patientes multipares, 11 patientes (33%) ont déjà eu une éruption urticarienne prurigineuse durant les grossesses antérieures dont 18 % au cours du 3ème trimestre, 6% au moment de l'accouchement et 9% au post-partum.
- Dans 50% des cas les lésions ont régressé spontanément au bout de quelques jours, par contre 30% des cas ont été mises par des généralistes, des dermatologues ou leurs gynécologues sous des dermocorticoïdes et 20 % des cas ont été traités comme gale.

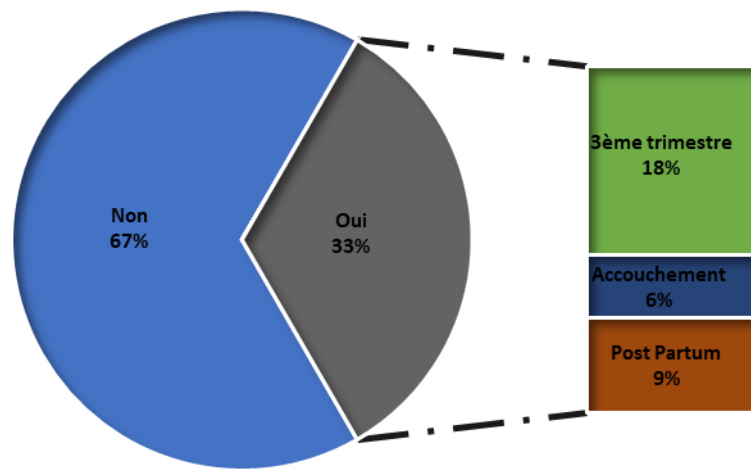


Figure 12 : Antécédent d'éruption urticarienne prurigineuse durant les grossesses antérieures

3. Données cliniques

3.1. Date d'apparition des symptômes

- L'apparition des symptômes au cours du 3ème trimestre de grossesse était notée chez 45% des patientes (15 patientes), au cours du 2ème trimestre de grossesse chez 33 % cas (11 patientes), au cours du 1er trimestre chez 9 % des cas (3 patientes) et dans le post partum chez 12% des cas (4 patientes) dont 3 cas au cours de la première semaine et un cas au bout de deux semaines du post partum.

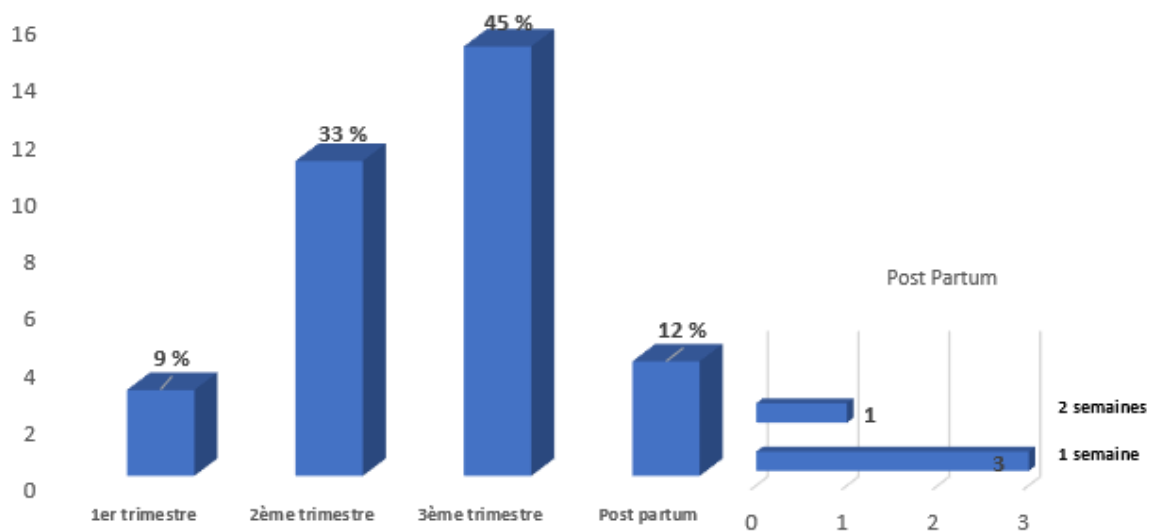


Figure 13 : Répartition selon la date de début des symptômes

- Les trois patientes chez qui la symptomatologie a débuté durant le 1^{er} trimestre de grossesse ont toutes un antécédent d'éruption prurigineuse durant les grossesses antérieures .
- 64% des patientes chez qui l'éruption a débuté au cours du 2^{ème} trimestre ont un antécédent d'éruption prurigineuse durant les grossesses antérieures et seulement 9% des patientes chez qui les symptômes ont débuté au cours du 3^{ème} trimestre ont eu une éruption similaire durant les grossesses antérieures.

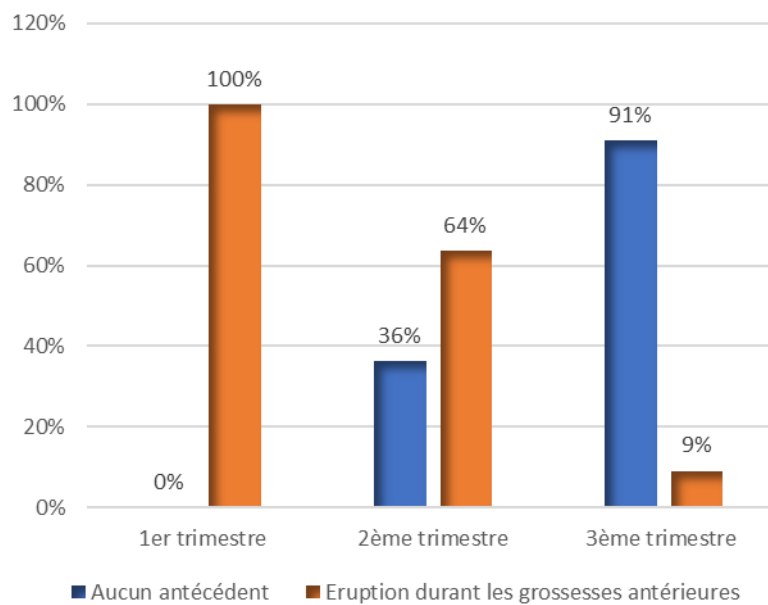


Figure 14 : Corrélation entre le début des symptômes et l'antécédent d'éruption durant les grossesses antérieures

3.2. Signes fonctionnels

- Le prurit était noté chez toutes nos patientes. Ce prurit précédait l'éruption cutanée d'une semaine dans 51% et de deux semaines dans 40% des cas.
- Une asthénie était notée chez 45 % des patientes.

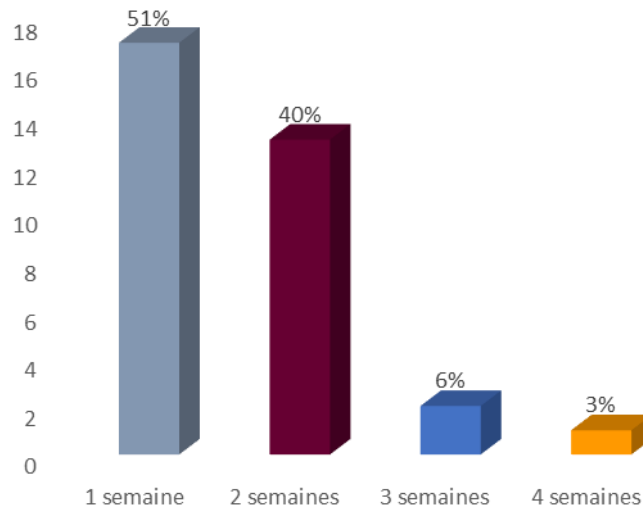


Figure 15 : Délai entre l'apparition du prurit et l'éruption cutanée

3.3. Signes Généraux

- L'état général était jugé assez bon dans 32 cas. Une fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ a été objectivée chez 5 patientes (15%). L'état général était jugé altéré chez une patiente qui a présenté par la suite une instabilité hémodynamique (hypotension, tachycardie).
- 7 patientes présentaient une obésité.

3.4. Manifestations dermatologiques

3.4.1. Manifestations cutanées :

- Toutes les patientes (100%) avaient une éruption faite de papules et de plaques érythémateuses ou urticariennes à disposition annulaire ou groupées " herpétiformes ".
- Les vésiculo-bulles étaient trouvées dans 70 % des cas et les pustules dans 45 % des cas.

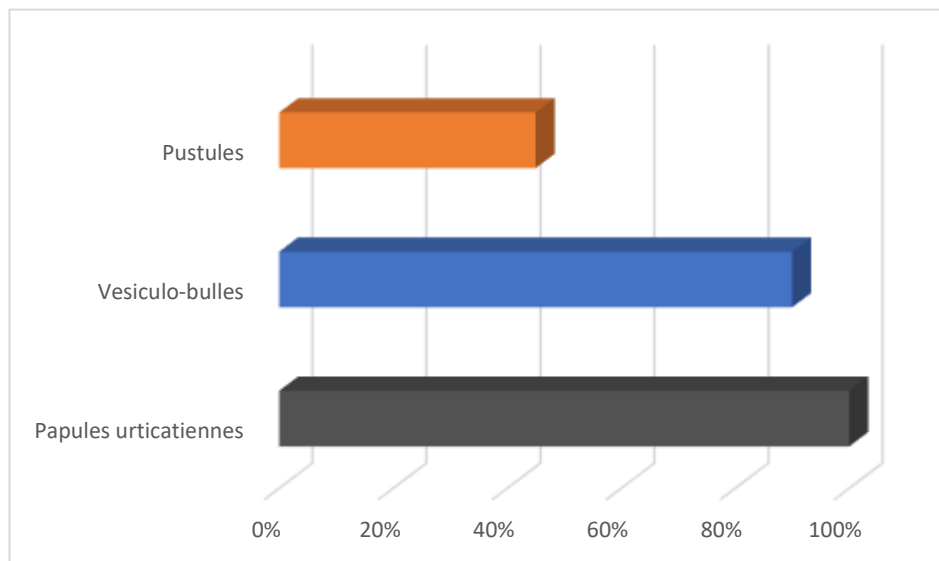


Figure 16 : Répartition selon les manifestations cutanées

- L'éruption débutait en péri-ombilical avec extension centrifuge dans 79 %, au niveau des membres inférieurs dans 15 % des cas, et les membres supérieurs dans 6%.

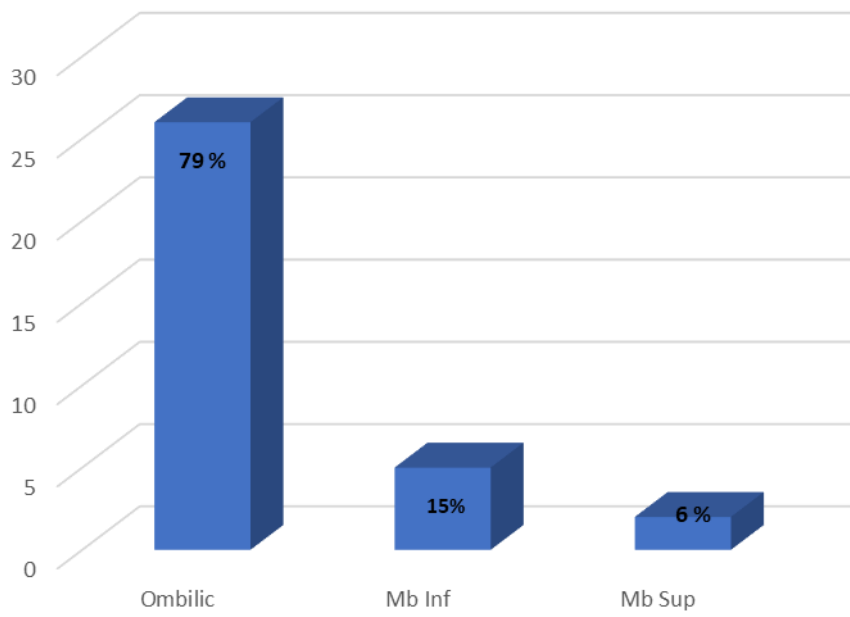


Figure 17 : Répartition selon le site de début

- Le tronc, les membres supérieurs et les membres inférieurs étaient atteints chez toutes les patientes à la phase d'état (100%), les paumes et les plantes dans 36 % des cas et le visage dans 6% des cas .
- Le signe de Nikolsky était positif chez uniquement 2 patientes.

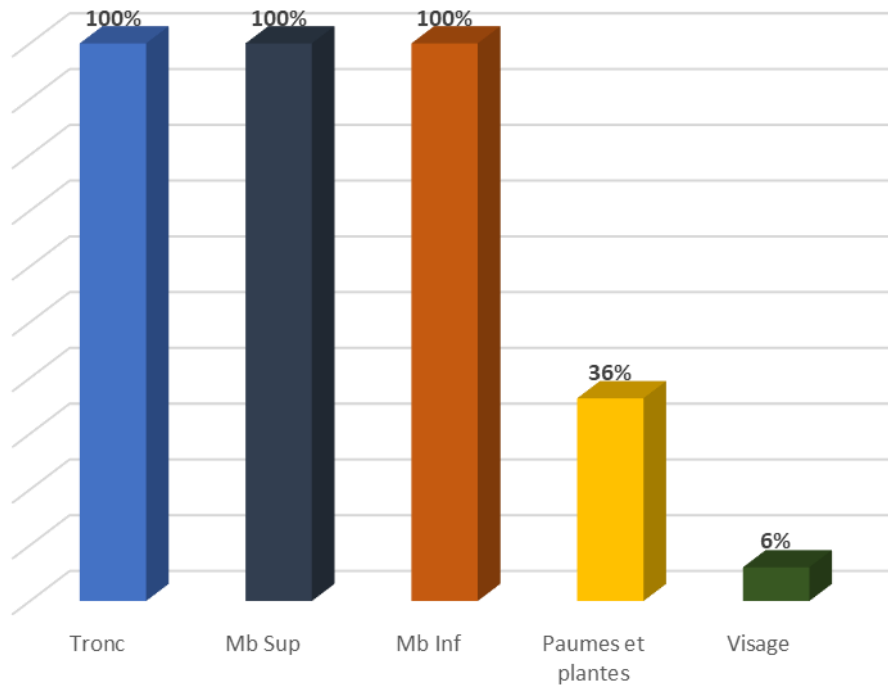


Figure 18 : Répartition selon la zone atteinte

- Selon le PBDAI , 55% des patientes avaient une atteinte modérée , 30% avaient une atteinte minimale et 15% une atteinte sévère .
- 70 % des patientes ayant une atteinte sévère (PBDAI > 45) ont un antécédent d'éruption cutanée prurigineuse durant les grossesses antérieures alors que seulement 30% des patientes avec atteinte minimale ou modérée (PBDAI ≤45) ont un antécédent d'éruption durant les grossesses antérieures.

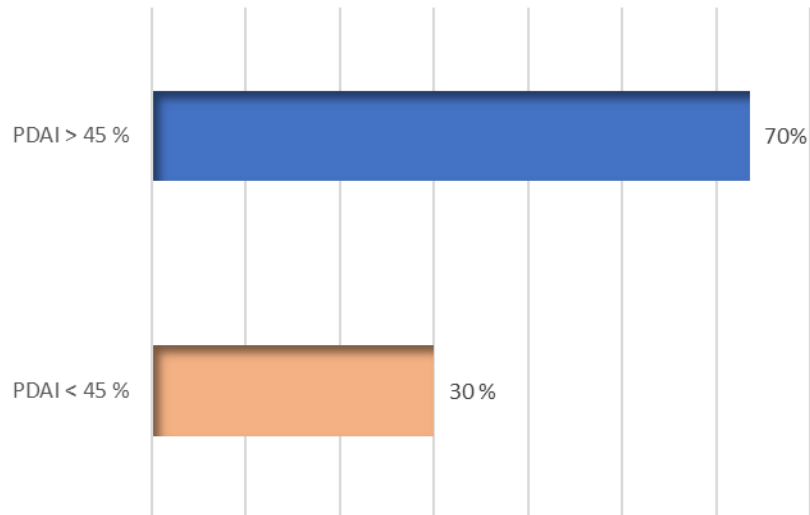


Figure 19 : Corrélation entre la sévérité de l'atteinte cutanée actuelle et la présence d'éruption prurigineuse durant les grossesses antérieures

3.4.2. Manifestations muqueuses et phanériennes

- L'atteinte de la muqueuse buccale était retrouvée chez 18% des cas à type de chéilite chez 5 patientes (15%) et d'érosions endo-buccales chez une patiente (3%).
- Une érosion au niveau de la muqueuse génitale était retrouvée chez une seule patiente soit 3%.
- Les autres muqueuses ainsi que les phanères n'étaient atteintes chez aucune des patientes.

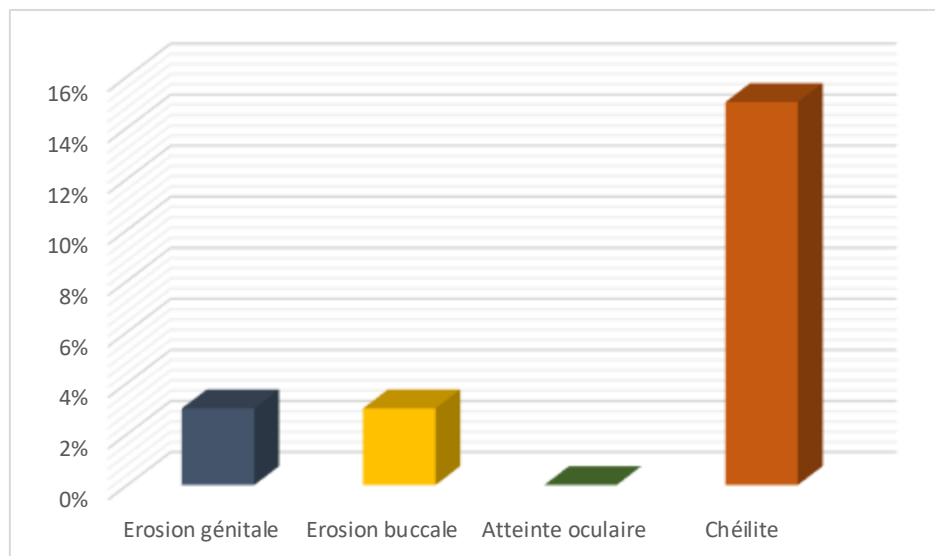


Figure 20 : Répartition selon l'atteinte des muqueuses

4. Données paracliniques

4.1. Bilans biologiques

- Une hyperéosinophilie a été détectée chez 90% des patientes :
 - Sévère (supérieure à 5000/ mm³) chez 24 % des patientes
 - Modérée (entre 1500/ mm³ et 5000/ mm³) chez 39% des patientes
 - Minimale (entre 600/ mm³ et 1500/ mm³) chez 27% des patientes
 - 70% des patientes ayant une hyperéosinophilie sévère avaient une atteinte cutanée sévère.
- Un taux d'éosinophiles inférieur à 500 a été retrouvé chez 10% des patientes

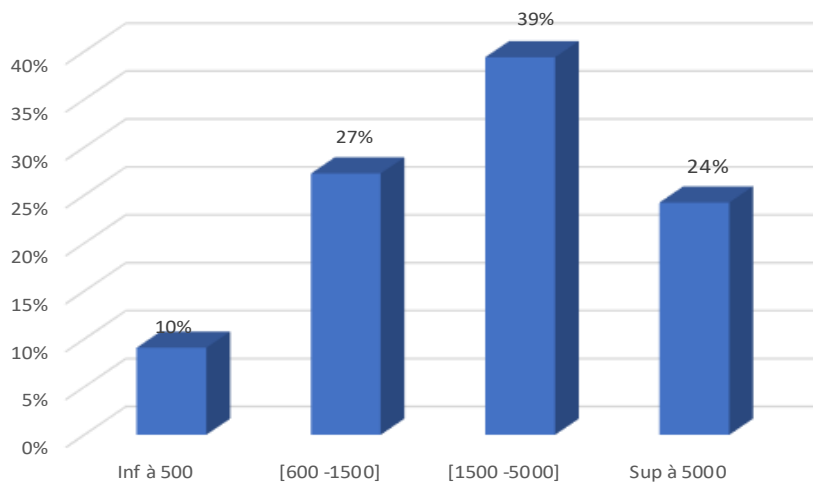


Figure 21 : Répartition des taux de PNE

- Une anémie ferriprive était retrouvée chez 48 % des patientes.
- La CRP et la VS étaient élevées chez 58 % des patientes et normales chez 42%.
- Une infection urinaire a été objectivée chez 15% des patientes.
- Une hypercholestérolémie avec une hypertriglycéridémie étaient retrouvées chez 6 patientes soit 18 % , dont 5 avaient une obésité associée.
- Une thyroïdite avec des anticorps anti-TPO et anti-TG élevés était retrouvé chez une patiente.
- Les PAL étaient élevés (à deux fois la normale) chez une patiente mais le reste du bilan hépatique était normal écartant ainsi une cholestase gravidique.
- Une sérologie EBV était positive (IgM+ et IgG+) chez une patiente.

4.2. Histologie et immunofluorescence

- La biopsie cutanée confirmait dans tous les cas le diagnostic de pemphigoïde gestationis.
- L'œdème a été identifié dans le derme supérieur et moyen avec la présence d'un infiltrat inflammatoire péri-vasculaire, fait de lymphocytes, d'histiocytes, et d'un nombre variable d'éosinophiles , associés à une spongiose épidermique et une nécrose kératinocytaire focale .
- Elle montrait des bulles sous-épidermiques avec un infiltrat éosinophilique et quelques kératinocytes nécrotiques dans 70% des cas
- L'IFD a objectivé un dépôt linéaire de C3 à la jonction dermo-épidermique dans 40% des cas.
- L'IFI a été faite dans 36% des cas objectivant la présence d'auto-anticorps circulants anti-jonction dermo-épidermique.

5. Prise en charge thérapeutique

Chez nos patientes :

- Les soins locaux et les émoullients étaient préconisés chez toutes les patientes (33 cas).
- Des dermocorticoïdes très puissants étaient prescrits seuls chez 10 patientes (30%).
- La corticothérapie orale était indiquée d'emblée chez 22 patientes soit 67% des cas. Les doses de corticoïdes variaient de 0,5 et 1mg/kg/jr en fonction de la gravité de l'atteinte ; à raison de 0.5 mg/kg/j chez 20 patientes, de 0.7mg/kg/j chez 2 patientes et 1 mg/kg/j chez 3 patientes.
- Une seule patiente (3%) a reçu la dapsone à raison de 150 mg/j.
- 10 patientes (30%) ont été mises sous antibiothérapie dont 5 cas pour infection urinaire et 5 cas pour surinfection bactérienne des lésions cutanées.
- Des antihistaminiques ont été indiqués chez 9 patientes (27%) pour un prurit intense.

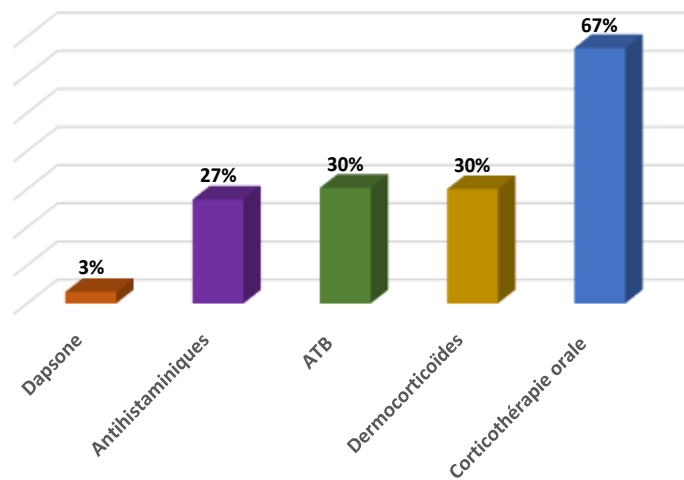


Figure 22 : Répartition des traitements reçus

6. Evolution et réponse au traitement

6.1. L'évolution chez la maman

- L'évolution était favorable après le début du traitement avec un début de cicatrisation des lésions au bout d'une semaine.
- Une patiente a présenté un sepsis à point de départ cutané, elle a été adressée en réanimation puis elle est décédée suite à un choc septique.
- Deux patientes mises sous dermocorticoïdes ont présenté une exacerbation avant l'accouchement, nécessitant la mise sous corticothérapie orale.
- 4 patientes soit 12% ont présenté une exacerbation au post-partum dont 3 au post-partum immédiat (1 à 2 semaines du post-partum) et une patiente à 1 mois du post-partum. Parmi ces 4 patientes une a arrêté d'elle-même le traitement par corticothérapie orale. L'évolution était marquée par la régression des symptômes après une durée moyenne de 6 semaines.
- 10 patientes soit 30% ont eu une récurrence durant les grossesses ultérieures (atteinte plus précoce).
- Une patiente a présenté une psychose puerpérale avec tentative d'infanticide 15j après le début de la corticothérapie. La patiente a été adressée en psychiatrie qui l'ont mis sous neuroleptique (Largactil r)

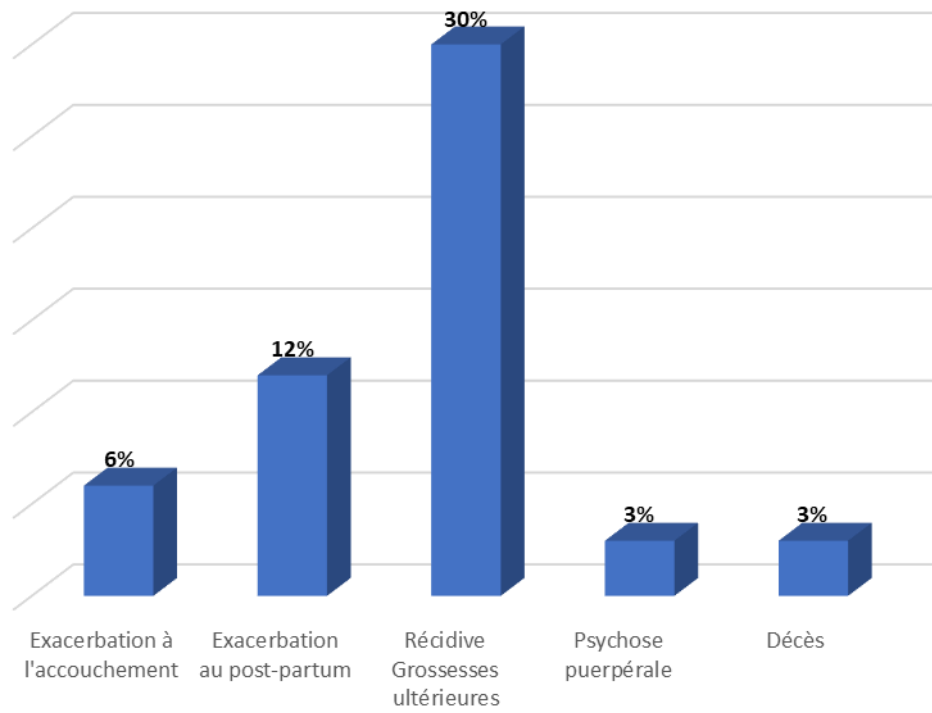


Figure 23 : Répartition des complications de la PG

6.2. L'évolution chez le nouveau-né

- 64% des nouveaux nés étaient normaux.
- 5 cas de mort fœtale in-utéro étaient objectivés à l'échographie obstétricale (absence d'activité cardiaque).
- La prématurité (< 37 SA) était rapportée chez 4 nouveaux nés.
- 3 cas de nouveaux nés hypotrophes (< 2,5 kg) ont été notés.

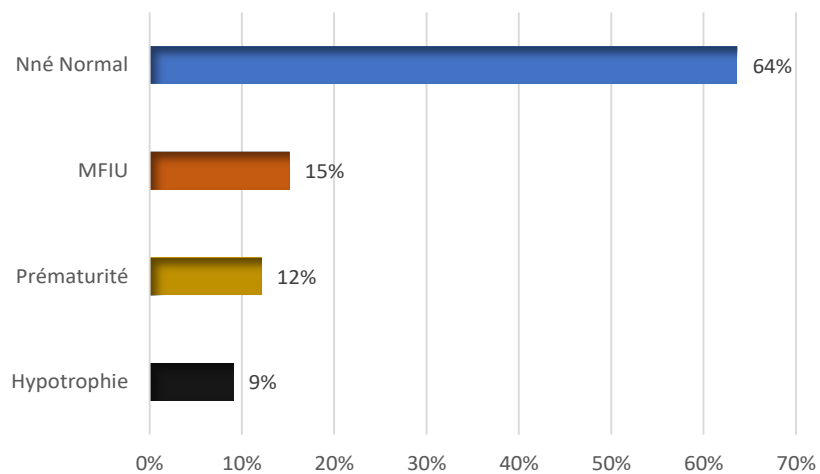


Figure 24 : Répartition des complications fœtales

- En ce qui concerne ces cas de prématurité, d'hypotrophie ou de MFIU :
 - Le début des symptômes :
 - 100% des patientes (soit 3 patientes) chez qui la symptomatologie a débuté au cours du 1^{er} trimestre ont eu des complications fœtales.
 - 50% des patientes chez qui la symptomatologie a débuté au cours du 2^{ème} trimestre ont eu des complications fœtales.
 - 20% des patientes chez qui la symptomatologie a débuté au cours du 3^{ème} trimestre ont eu des complications fœtales.

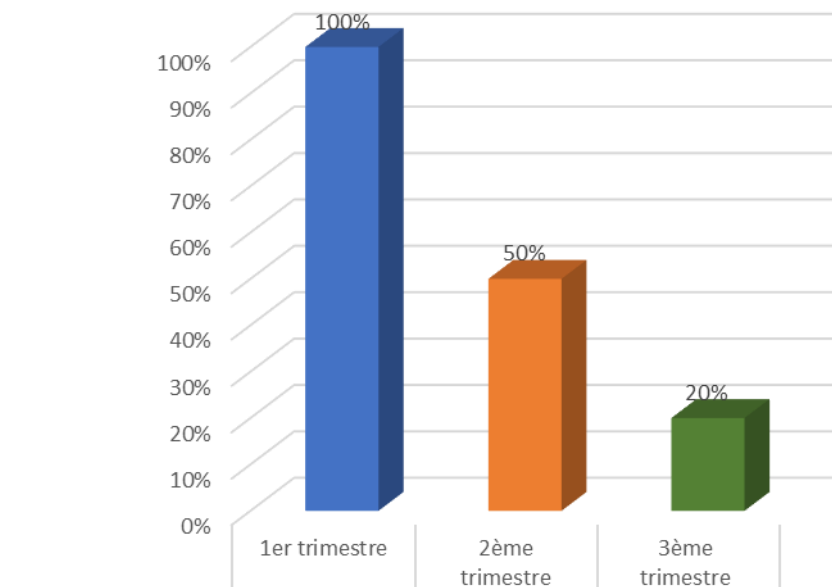


Figure 25 : Corrélation entre l'atteinte précoce et les complications fœtales

- Toutes les mamans présentaient des bulles à l'examen clinique
- Le PBDAl était estimé sévère chez 60% des patientes concernées.
- Un syndrome inflammatoire sévère était retrouvé chez 92 % des patientes concernées.
- Une hyperéosinophilie sévère a été notée chez 55% des patientes
- Parmi les 7 cas d'hypotrophie et de prématurité, 4 étaient de sexe masculin et 3 de sexe féminin.

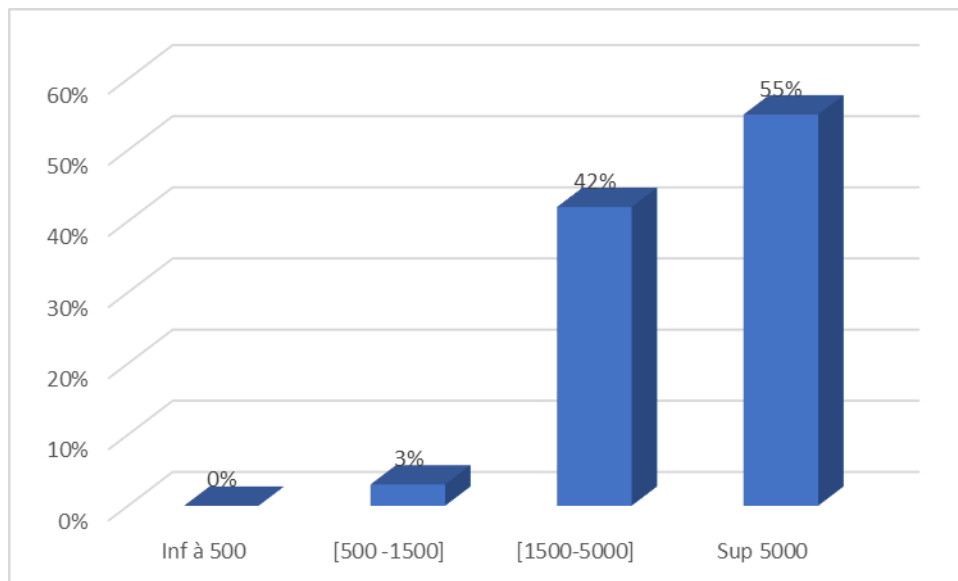


Figure 26 : Corrélation entre complications fœtales et hyperéosinophilie

DISCUSSION

1. Historique

Cette entité a été décrite pour la première fois par Bunel en 1811 [1], et plus tard en 1872, Milton l'a dénommé "herpes circinatus bullosus seu gestationis" ou "Herpès gestationis" (HG) qui fut par la suite très courant [2].

Le terme "herpès gestationis" est incorrect dans la mesure où l'herpès gestationis ne constitue pas une vraie maladie virale. Bien que certaines patientes puissent présenter à un certain stade de leur maladie des signes caractéristiques comme le groupement vésiculaires en bouquet des lésions, il n'existe aucune preuve d'une cause virale [3].

HG était autrefois considérée comme une variante du pemphigus, de la dermatite herpétiforme ou de l'érythème polymorphe. On pensait même que l'éruption était une réaction allergique aux produits de conception. [4]

Des travaux approfondis comprenant des études de microscopie électronique par Pierard et al. et Schaumburg-Lever et al. [5], ainsi que l'utilisation des techniques d'immunofluorescence par Provost et Tomasi, Jablonska et al., Bushkel et al., et Kocsis et al. [6], nous ont permis de découvrir l'ultrastructure de cette maladie. Il a été prouvé que cette entité ressemblait plutôt aux pemphigoïdes bulleuses (PB) [7] ; ainsi, en 1982, 74 et Black [8] ont proposé que le trouble devrait être nommé "pemphigoïde gestationis".

2. Epidémiologie

Les études sur l'épidémiologie des PG sont rares. Selon les études basées sur la population l'incidence annuelle est comprise entre 0,5 et 2,0 cas pour 1 million de personnes en France, au Koweït, en Iran et en Allemagne [9,10,11,12]. Ce qui concorde avec nos résultats, soit une incidence de 1 à 2 cas par an.

L'incidence de la pemphigoïde gestationnelle est estimée à 1 sur 50 000 grossesses en Amérique du Nord [13], 1 sur 40 000 au Royaume-Uni [14], 1 femme enceinte sur 20000 à 50000 en France [15] ou même aussi élevée comme en Tunisie où elle semble être plus fréquente (1/6000 grossesses) [16]. Elle est donc beaucoup plus rare que les autres dermatoses de la grossesse. Sur 505 patientes ayant présenté une dermatose prurigineuse de la grossesse, dans l'étude d'Ambros-Rudolph et al.[26], 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.

La maladie présente une distribution mondiale et aucune différence ethnique n'a été prouvée [17]. L'âge médian des femmes touchées varie entre 17 et 41 ans, avec un âge moyen d'apparition autour de 26–32 ans [18,19]. Chez nos patiente l'âge moyen était de 33 ans avec une extrême de 45 ans. Elle survient davantage chez les multipares que les primipares surtout au cours du troisième ou deuxième trimestre, rarement en post-partum ou postabortum [18-20]. Dans notre série il n'y avait aucun cas de survenue en postabortum mais un antécédent d'avortement précoce précédant la grossesse actuelle a été retrouvé chez 15% des patientes avec un délai entre les grossesses qui variait de 09 mois à 2 ans.

Selon la plus grande série publiée par Jenkins et al. en 1999 , portant sur 117 cas de PG, le moment d'apparition variait de 5 semaines de gestation à 35 jours post-partum. Sur les 117 grossesses, 21 cas (17,9 %) se sont présentés au premier trimestre, 40 cas (34,2 %) au cours du deuxième trimestre, 40 cas (14,2 %) au cours du troisième trimestre et dans 16 cas (13,7 %) l'éruption a débuté au post partum [21].

La tendance à l'apparition tardive au cours de la grossesse a également été confirmée dans une série marocaine publiée en 2017 par Chakiri et al et incluant 16 patientes : l'âge moyen était de 30,43 ans, 12 patientes étaient multipares et le début de la maladie se faisait dans 43,7 % des cas au 3ème trimestre, dans 25 % des cas au 2ème trimestre, avec trois cas de début en post-partum et un cas en post-abortum [22]. Ce qui rejoint les données de notre série où elle touche davantage les multipares que les primipares, au cours du deuxième ou troisième trimestre. (Tableau 1)

La PG peut apparaître pour la première fois pendant n'importe quelle grossesse, mais le plus souvent le début survient au cours des trois premières grossesses (63 à 75% des cas), comme les résultats de notre série.

Dans un petit nombre de cas, la maladie peut être une manifestation paranéoplasique de tumeurs trophoblastiques : môle hydatiforme ou choriocarcinome [23]. Elle peut être induite par l'utilisation de contraceptifs oraux mais s'en remet rapidement. Dans notre série 8 patientes étaient sous oestroprogestatifs ; dont une pour le traitement d'un kyste ovarien ;

mais le lien avec la PG n'a pas été prouvé.

Une association avec les haplotypes HLA-DR3 chez 61-80% des patients, et HLADR4 chez 52-53% des patients, a été prouvée. En outre, 50% des patients atteints de pemphigoïde gestationis expriment les deux types HLA, contre seulement 3% de la population générale.

Tableau 1 : Données épidémiologiques de la pemphigoïde gestationis

	Incidence	Moyenne d'âge	Parité		Age gestationnel d'apparition de la lésion			
			Multipares	Primipares	T1	T2	T3	POSTP
Royaume-Uni 1994 [24]	1/60000	-	53%	47%	0	27%	54%	13%
Royaume-Uni 1994-2004 [25]	1/1700	30 ans	52%	48%	0	29%	71%	0
France 1989 [26]	-	-	100%	0	0	0%	100%	0
Marrakech 2007 [27]	-	27 ans	100%	0	0	50%	50%	0
Fès 2016 [22]	-	30 ans	75%	25%	0	25%	44%	31%
Fès 2017[28]	1/7200	24 ans	100%	0	0	100%	0	0
Notre série	-	32 ans	79%	21%	9%	33%	45%	12%

3. Physiopathologie

3.1. Rappels sur la jonction dermo-épidermique (JDE)

La jonction dermo-épidermique constitue une lame continue de la matrice extracellulaire, intercalée entre les cellules de la couche basale de l'épiderme et du tissu conjonctif dermique. Elle joue plusieurs rôles, dont le principal est l'adhésion dermo-épidermique.

3.1.1. Structure

En microscopie optique, elle apparaît sous forme d'une ligne ondulée entre kératinocytes basaux et le derme papillaire. Elle est fine et homogène de 0,5 à 1 μm d'épaisseur et où s'alternent des saillies épidermiques dans le derme dites « crêtes épidermiques » et des saillies dermiques dans l'épiderme appelées « papilles dermiques ». (Figure 26)

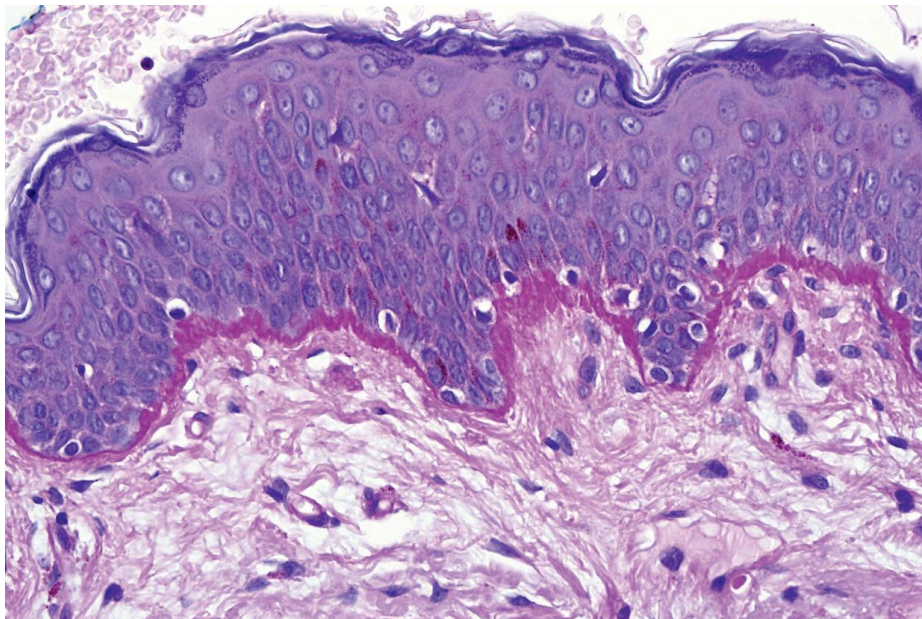


Figure 27 : Coupe histologique de la peau vue au MO montrant la membrane basale fortement colorée par l'acide périodique-Schiff.[29]

En microscopie électronique, la jonction dermo-épidermique est composée de trois compartiments : la membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme (Kératinocytes, mélanocytes et cellules de Merkel), la lame basale qui comporte la Lamina lucida et la Lamina densa et finalement le derme papillaire superficiel avec un réseau fibreux dermique.[29]

❖ **Membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme :**

Sur le pôle basal des kératinocytes basaux de l'épiderme se trouve de nombreuses structures opaques (0.1- 0.4µm) qui sont les « Hémidesmosomes ». Ces hémidesmosomes sont formés d'une plaque dense intracytoplasmique, dédoublée avec une partie externe accolée à la membrane basale cytoplasmique des kératinocytes et une partie interne sur laquelle se fixent les tonofilaments. Dans la lamina lucida ces hémidesmosomes sont étroitement liés à des microfilaments qui sont les filaments d'ancrage.[30] (Figure 28)

❖ **La lame basale :**

Elle est uniforme constituée par la lamina lucida traversée par des filaments verticaux « filaments d'ancrage » de 5-7nm de diamètre. Ils traversent la lamina lucida pour s'ancrer dans la lamina densa qui constitue une zone d'ancrage formée de collagène IV.[29]

❖ **Le derme papillaire superficiel :**

Cette zone se confond avec le collagène du derme superficiel où l'on distingue 3 types de fibres, dont les plus importantes sont les fibrilles d'ancrage qui naissent perpendiculairement de la lamina densa, plongent dans le derme et se terminent sur les plaques d'ancrages dermiques. Elles sont formées de collagène VII. Et deuxièmement la plaques d'ancrage de 20- 60nm d'épaisseur.

Il existe un autre type d'adhésion kératinocytaires qui sont les adhésions focales aux pôles ventraux des kératinocytes qui permettent la migration cellulaire et le maintien de l'homéostasie de la JDE. [29,30]

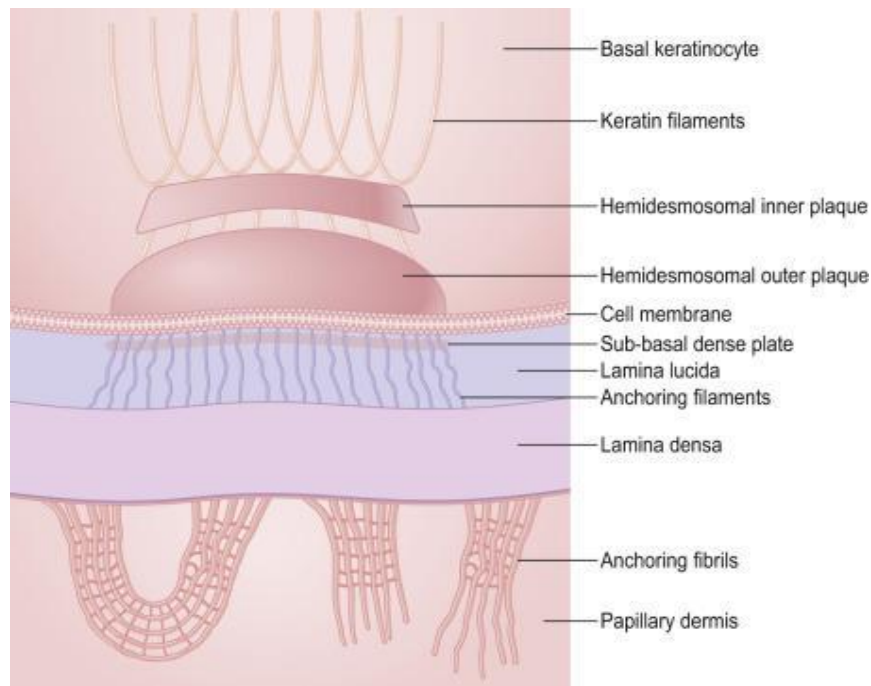


Figure 28 : Constituants de la JDE[30]

3.1.2. Composition biochimique de la JDE :

Les protéines des tonofilaments sont composés de kératines 5 et 14. Les protéines des hémidesmosomes (HD) sont constitués d'antigène (Ag) de la pemphigoïde bulleuse (PB). L'antigène PB1 ou antigène PB 230 ou Antigène majeur est une glycoprotéine localisée sur la plaque dense cytoplasmique de l'hémidesmosome. Il est produit par les kératinocytes de la couche basale et comporte des sites de liaison pour les tonofilaments. [31] L'Antigène PB2 ou Antigène PB 180 est transmembranaire, il présente un domaine N-terminal intracytoplasmique associé aux hémidesmosomes, une région transmembranaire et un domaine C-terminal extracellulaire, de type collagénique. En pathologie il est reconnu par anticorps de la pemphigoïde bulleuse « Antigène mineur » mais aussi par les antigènes cible de deux autres dermatoses : la pemphigoïde cicatricielle et la pemphigoïde gestationis. L'Ag BP180 n'est pas seulement exprimé au niveau de la membrane basale dermo-épidermique mais également dans la placenta et au niveau des épithéliums des membranes amniotiques.

Les protéines des HD sont constituées également de la tétraspanine CD 151, qui est une glycoprotéine membranaire s'associant avec l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ et $\alpha 3\beta 1$, de la plectine qui s'associe aux filaments intermédiaires, et finalement de l'intégrine $\alpha 6-\beta 4$ qui est une glycoprotéine transmembranaire nécessaire à l'assemblage des hémidesmosomes.

Les structures moléculaires de la lame basale sont : la laminine 5 ou 332, qui fait partie des filaments d'ancrage, sa liaison avec le ligand intégrine $\alpha 6-\beta 4$ permet l'adhésion dermo-épidermique, la laminine 6 ou 311 qui fait partie également des filaments d'ancrage ; et le collagène IV de 500kd formant un réseau qui confère forme et rigidité à lame basale. Il fait partie des plaques d'ancrage. Parmi les structures moléculaires de la lame basale on trouve aussi le nidogène qui est une glycoprotéine de plus petite taille (150 Kd), elle assure la liaison entre la laminine et le collagène IV, le Collagène VII de 1000K principal constituant des fibrilles d'ancrage et enfin les protéoglycanes. [32] (Figure 29)

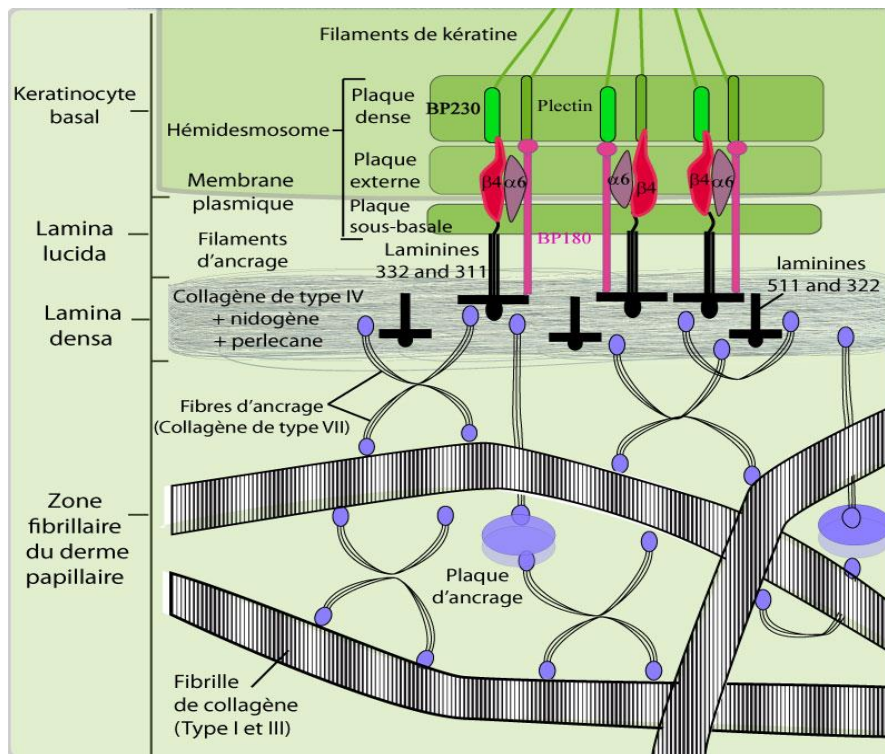


Figure 29 : Structures moléculaires de la lame basale [32]

3.2. Etiopathogénie de la pemphigoïde gestationis

Dans les grossesses normales, il existe un état d'homéostasie entre la mère et le fœtus, dans lequel la mère tolère le tissu fœtal génétiquement et immunologiquement différent [33]. Les modifications de ce système immunitaire étroitement régulé chez la mère pendant la grossesse peuvent entraîner le développement de diverses maladies auto-immunes dont la PG. Les cellules trophoblastiques fœtales sont généralement dépourvues de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1 et 2, et ceci pour s'assurer que l'immunité maternelle ne produit pas de réponse immunitaire contre la croissance du fœtus.[34]

La pathogenèse de la PG est encore mal connue et, contrairement à ce qui était reçu auparavant, elle n'est pas liée à une infection virale. Elle est fortement associée aux HLA-DR maternels DRB1*0301 (HLA-DR3), trouvés chez 61 à 80 % des patientes porteuses d'une PG, mais seulement 22 % des témoins, et DRB1*0401/040X (HLA-DR4), présent chez 52 % des patientes présentant une PG et uniquement dans 33 % des témoins. Notamment, la combinaison de ces deux haplotypes HLA se retrouve dans 45 % des patientes avec une PG et chez seulement 3 % des témoins [33,34].

Cette forte association explique le rôle central du CMH de classe II dans la pathogenèse de la pemphigoïde gestationis. Dix molécules du CMH de classe II sont exprimées de manière aberrante sur les cellules stromales amnio-chorioniques et sur le trophoblaste. Cette expression aberrante est responsable de la perte de l'équilibre immunologique de l'unité fœto-placentaire. En conséquence, le PB180 exprimé dans l'épithélium amniotique du placenta et du cordon ombilical [35] est présenté aux molécules du CMH de classe II maternel et est reconnu comme un antigène étranger, ce qui entraîne la formation d'auto-anticorps IgG, principalement les sous classes IgG1 et IgG3 [36] dirigés contre Ag PB180. Plus récemment, avec l'utilisation de l'immunofluorescence sandwich double anticorps (SDAI), la sous-classe prédominante identifiée est IgG4.[37] L'IgG4 peut traverser le placenta, et donc le nourrisson développe progressivement une réponse immunitaire aux différentes séquences PB180 de la mère, ce qui pourrait expliquer pourquoi la PG se développe plusieurs mois après le début de la grossesse et pourquoi elle disparaîtrait

après l'accouchement. Un article récent a identifié des anticorps IgE réactifs contre le domaine NC16A de PB180. Il y a eu aussi des rapports d'auto-anticorps IgA dirigés contre la partie C-terminale de l'ectodomaine PB180 chez une patiente présentant une PG avec une atteinte buccale importante.[38]

L'épitope dominant de la protéine transmembranaire hémidesmosomale PB180 se trouve dans le domaine extracellulaire NC16A (figure 29), mais récemment d'autres épitopes ont été mis en évidence, y compris dans le domaine intracellulaire de la protéine et à des stades précoces de la maladie [39].

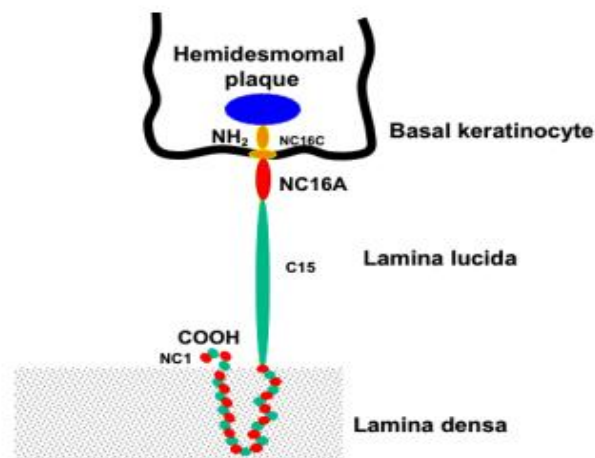


Figure 30 : Schéma montrant la structure de l'Ag PB180.

De plus, le contact direct entre le système immunitaire maternel et paternel provoque la formation d'anticorps contre le CMH I paternel. Ces auto-anticorps sont détectés chez tous les patientes atteintes de PG, mais chez seulement 25 % des multipares saines. Cependant le rôle pathogène de ces anticorps anti-CMH-I n'a pas été encore révélé.[40] Et donc un changement de partenaire ne signifie pas une augmentation du risque de développer une PG, mais on ne sait pas s'il modifie le risque de récurrence.

Un autre facteur semble contribuer à l'émergence de la PG, c'est l'aberration du système du complément. En effet 90 % des patientes ayant une PG sont porteuses de l'allèle nul C4 (C4*QO), contre 43 % des témoins. Cela a comme conséquence une difficulté à l'élimination des complexes immuns et facilite ainsi leur déposition. Ceci est mis en évidence par le dépôt de C3 le long de la zone de la membrane basale pendant à l'immunofluorescence.

La membrane basale placentaire des patientes porteuses de la PG présente de légères altérations structurelles avec un déficit du développement des hémidesmosomes au niveau des zones basales trophoblastiques associé à un décollement partiel des membranes des trophoblastes, ce qui est conforme à la réponse immunitaire qui se produit. Malgré ces modifications structurelles, le placenta ne présente pas d'altérations fonctionnelles.[41]

En plus du placenta, l'Ag PB180 est exprimé dans la peau et dans le système nerveux central. Dans la peau, il constitue une glycoprotéine transmembranaire hémidesmosomale indispensable à l'adhésion dermo-épidermique. En conséquence, et par réaction croisée les auto-anticorps anti-PB180 se déposent à la jonction dermo-épidermique, où ils activent le complément et d'autres cascades inflammatoires. La formation des bulles est la conséquence d'un phénomène identique 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 [42]. Il n'a pas été observé de microchimérisme fœtal dans la peau des mères atteintes de PG.

Les hormones constituent à leur tour un autre facteur de complexité surajouté à la pathogenèse de la PG [43]. L'évolution de la maladie est apparemment corrélée aux niveaux de progestérone et d'oestrogènes. L'activité de la maladie diminue généralement vers la fin de la grossesse lorsque le taux de progestérone est élevé, puis augmente immédiatement après l'accouchement lorsque les niveaux de progestérone diminuent et que les niveaux d'oestrogènes augmentent ; de même, les niveaux de progestérone diminuent avant les menstruations lorsque la PG peut potentiellement survenir.[44]

4. Clinique

Certains prodromes comme le malaise, la fièvre et les frissons, les nausées, les céphalées et la constipation, annoncent l'apparition de l'éruption pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines. Cliniquement la PG débute par un prurit insomniant caractéristique de la maladie. Il précède l'éruption de 1 à 4 semaines. Dans notre série 100% de nos patientes ont présenté un prurit. Ce prurit précédait l'éruption cutanée d'une semaine dans 51%, de deux semaines dans 40% des cas avec une extrême d'un mois chez une patiente.

Le prurit est suivi par l'apparition de lésions maculo-papuleuses confluentes en placards parfois circonscrits [45] (Figures 31,32). En 2 à 4 semaines, ces plaques vont se couvrir de vésicules et ou bulles claires et tendues donnant un aspect en cible ou en cocarde (Figure 32). Plus rarement, on peut observer des lésions pustuleuses (Figure 34) . Dans notre série, la fréquence des lésions pustuleuses était relativement élevée (45 % des cas) ainsi que les vésiculo-bulles retrouvées dans 70 % des cas.

Le site initial de début de l'éruption est le plus souvent la région ombilicale/péri ombilicale suivi d'une extension centrifuge des lésions avec atteinte de l'abdomen, des extrémités, du tronc et du dos. Un début péri-ombilicale et une extension centrifuge étaient notés chez la majorité de nos patientes (79%). Le signe de Nikolsky est généralement négatif.

Rarement les lésions présentent une distribution atypique, avec un début plutôt au niveau des extrémités associés à une atteinte des paumes ou des plantes. Le visage est touché dans environ 10% des cas, les lésions buccales sont observées chez 20% des patientes et les autres muqueuses sont classiquement respectés [46].

Notre série se distingue par une fréquence élevée de l'atteinte palmoplantaire retrouvée chez 36 % des patientes (Figure 35) . Par ailleurs, nous avons également noté la présence d'une atteinte muqueuse (Figure 36,37) chez 21 % des cas faite de chéilite chez 5 patientes, d'érosions endo-buccales chez une patiente et d'érosion de la muqueuse génitale chez une seule patiente alors qu'elle est rarement rapportée dans la littérature [46]. L'atteinte du visage était retrouvée chez 6% des cas. (Figure 35)

Les lésions commencent à cicatriser au bout d'une à trois semaines sous traitement [47]. D'ailleurs la durée moyenne d'hospitalisation de nos patientes était de 7 jours.

Les patientes peuvent présenter une rémission durant la grossesse suivie d'une exacerbation au cours des 6 dernières semaines de grossesse et du post-partum immédiat. L'apparition précoce de la PG, avec la présence de bulles constituent des facteurs de risque de complications fœtales. [48] Des cas de PG persistantes ont été rapportés, évoluant de façon autonome plusieurs années après la grossesse [21]. La PG récidive de façon plus précoce et plus sévère lors des grossesses ultérieures. La prise d'oestroprogestatifs pourrait également déclencher une nouvelle poussée (cf évolution).

L'intensité de la maladie varie d'une femme à l'autre, et chez la femme même d'une grossesse à l'autre. Elle peut être subclinique avec un léger érythème pendant une grossesse, et explosive et vésiculo-bulleuse pendant une autre. [49]



Figure 31 : Lésions maculo-papuleuses confluentes en placards parfois circinés avec érosions péri-ombilicales

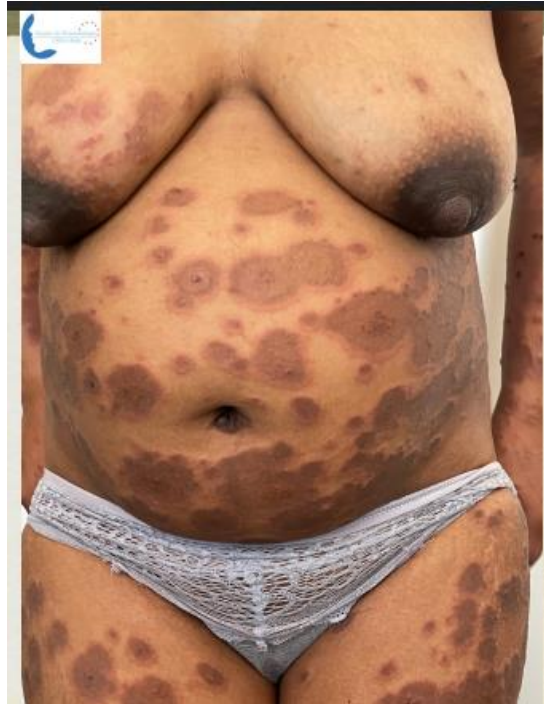


Figure 32 : Lésions maculo-papuleuses à bordure circoné



Figure 33 : Bulles claires et tendues au niveau des membres supérieurs



Figure 34 : pustules groupées en bouquer au niveau de l'ombilic



Figure 35 : Présence de deux bulles au niveau de la face palmaire de la main droite



Figure 36 : Bulles et pustules au niveau du visage associées à une chéilite



Figure 37 : Erosion endojugale

Le score BPDAI (Bullous Pemphigoid Disease Area Index) est un score composite sur 360 points permettant une évaluation des érosions cutanées et muqueuses, et des lésions urticariennes. Il est utilisé pour stadifier la pemphigoïde bulleuse et par analogie il peut être utilisé pour la PG aussi. Il a été employé dans certaines séries pour évaluer la sévérité mais aussi pour suivre la réponse au traitement de la PG. Ce score a été également employé dans notre étude. Un score BPDAI strictement supérieur à 45 définit une atteinte sévère, lorsqu'il est inférieur à 45 il traduit une atteinte modérée ou minime.

Tableau 2 : Score BPDAl (Bullous Pemphigoid Disease Area Index)

BPDAl					
SKIN	ACTIVITY		ACTIVITY		DAMAGE
Anatomical location	Erosions/Blisters	Number of Lesions if <3	Urticaria/ Erythema / Other	Number of Lesions if <3	Pigmentation / Other
	0 absent		0 absent		Absent 0, present 1
	1 1-3 lesions, none > 1 cm diameter		1 1-3 lesions, none >6 cm diameter		
	2 1-3 lesions, at least one > 1 cm diameter		2 1-3 lesions, at least one lesion > 6 cm diameter		
	3 >3 lesions, none > 2 cm diameter		3 >3 lesions, or at least one lesion > 10 cm		
	5 >3 lesions, and at least one >2 cm		5 >3 lesions and at least one lesion > 25 cm		
	10 >3 lesions, and at least one lesion >5 cm diameter or entire area		10 >3 lesions and at least one lesion > 50 cm diameter or entire area		
Head					
Neck					
Chest					
Left arm					
Right arm					
Hands					
Abdomen					
Genitals					
Back/Buttocks					
Left leg					
Right leg					
Feet					
Total skin	/120		/120		
MUCOSA	Erosions/Blisters				
	1 1 lesion				
	2 2-3 lesions				
	5 >3 lesions, or 2 lesions >2cm				
	10 entire area				
Eyes					
Nose					
Buccal mucosa					
Hard palate					
Soft palate					
Upper gingiva					
Lower gingiva					
Tongue					
Floor of Mouth					
Labial Mucosa					
Posterior Pharynx					
Anogenital					
Total Mucosa	/120				

5. Paraclinique :

5.1. Biologie

Les constantes biologiques sanguines standards sont généralement dans les normes et peu spécifiques. Seule l'éosinophilie sanguine est suggestive. Une hyperéosinophilie sanguine est fréquemment constatée. Elle était trouvée chez 90% de nos malades. Sa corrélation à la sévérité de la maladie est controversée. Selon Lipozenčić et al. plus le taux d'éosinophiles augmente plus l'atteinte cutanée est sévère.[50] Contrairement à l'étude d'Al-Fouzan où aucune corrélation entre le taux d'éosinophiles et la sévérité de la PG n'a été prouvée. [51] Notre série rejoint l'hypothèse de Lipozenčić , puisque 70% de nos patientes ayant une hyperéosinophilie sévère avaient une atteinte cutanée sévère .

D'autres valeurs de laboratoire peuvent être élevées comprenant les taux d'immunoglobulines, la vitesse de sédimentation, et les anticorps antithyroïdiens.

Dans notre étude un cas de thyroïdite a été découvert fortuitement, la VS était accélérée chez 17 patientes et une anémie ferriprive a été retrouvée chez 11 patientes. Une hypercholestérolémie avec une hypertriglycéridémie étaient retrouvées chez 6 des patientes et qui ; selon l'avis endocrinologue ; étaient physiologiques. Les phosphatases alcalines (PAL) étaient élevés à deux fois la normale chez une patiente (augmentation physiologique durant la grossesse). Et enfin une sérologie EBV était positive (IgM+ et IgG+) chez une patiente.

5.2. Histopathologie

Les moyens les plus utiles pour confirmer le diagnostic d'une pemphigoïde gestationis et qui permettent de la différencier des autres dermatoses gravidiques sont histopathologiques et immunopathologiques. Les résultats de la biopsie cutanée sur peau lésionnelle dépendent du stade et de la sévérité de la maladie. Au stade initial, pré-bulleux, l'œdème est identifié dans le derme supérieur et moyen avec la présence d'un infiltrat inflammatoire péri-vasculaire, fait de lymphocytes, d'histiocytes, et d'un nombre variable d'éosinophiles. La présence d'éosinophiles représente un critère histopathologique constant de la PG. La spongiose épidermique et la nécrose kératinocytaire focale peuvent également être observés dans cette étape. La biopsie cutanée réalisée sur une lésion bulleuse récente montre un

décollement sous épidermique sans nécrose du toit ni acantholyse associé à un infiltrat inflammatoire lymphohistiocytaire du derme papillaire riche en éosinophiles. Sur le plan ultra-structural les bulles sous-épidermiques sont situées dans la lamina lucida e la zone de la membrane basale. (Figure 37 et 38)

L'examen clé pour la confirmation de la PG est l'immunofluorescence directe (IFD) sur peau péri-lésionelle, qui montre, dans 100% des cas, un dépôt linéaire de C3 le long de la membrane basale. Ceci représente une caractéristique immunopathologique fixe dans le diagnostic de la PG. De plus, un dépôt d'IgG (sous-classe IgG1) peut être observé dans 25-30% des cas (Figure 39)

L'immunofluorescence indirecte (IFI) sur peau clivée au NaCl montre des IgG circulants anti-membrane basale dans 92% des cas. L'ancienne technique d'immunofluorescence indirecte consistait en la recherche d'autoanticorps sériques de type IgG1 dirigés contre la membrane basale anciennement dénommés « herpes gestationis factor ». Ils sont détectés par fixation du complément du fait de leur capacité à activer le complément par la voie classique. Malgré une bonne spécificité, la sensibilité de ces auto-anticorps n'est que de 20 à 30% [52].

Selon certains auteurs il existe une bonne corrélation entre les taux d'auto-anticorps et la gravité de la maladie tandis que d'autres indiquent qu'il n'y a aucune corrélation. Dans une étude prospective de 200 femmes enceintes, Vaughan-Jones et al, [24], ont constaté une faible corrélation entre le titre d'auto-anticorps et l'activité de la maladie. Dans notre étude l'IFI n'a été réalisée que chez 36% des cas.

Les techniques d'immuno-transfert ont permis de mettre en évidence deux cibles antigéniques : les antigènes cibles de la pemphigoïde bulleuse, PBAg1 (230 kD) et PBAg2 (180 kD). Dans la majorité des PG, les auto-anticorps circulants reconnaissent uniquement l'antigène PBAg2, plus rarement les deux. Les autoanticorps de la PG ont un site antigénique commun avec le domaine non collagénique (NC16a) de PBAg2 [53].

L'immunomicroscopie électronique détecte les dépôts de C3 et IgG dans la lamina lucida, le long du pôle basal des kératinocytes. Cet examen n'est pas de pratique courante, d'ailleurs dans notre étude cette technique n'a pas été faite.

L'évaluation des placentas chez les mères atteintes de PG objective une altération légère de la morphologie ultra-structurale de la membrane basale placentaire. L'examen au doppler de l'artère ombilicale ne montre aucun changement fonctionnel placentaire [21].

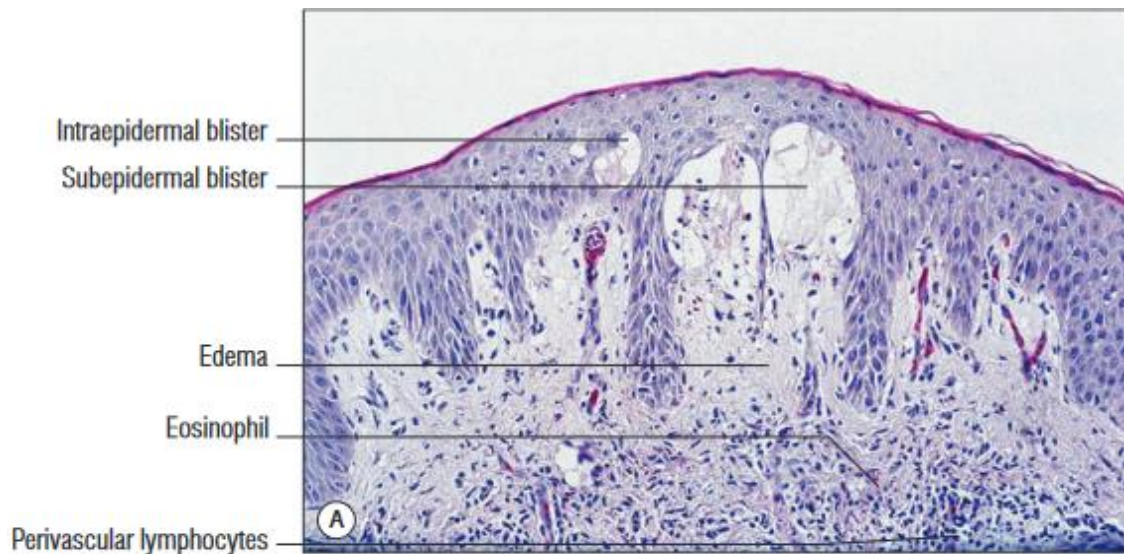


Figure 38 : Biopsie au niveau d'une bulle : Bulle sous-épidermique avec des éosinophiles, des infiltrats périvasculaires de lymphocytes et d'histiocytes [52]

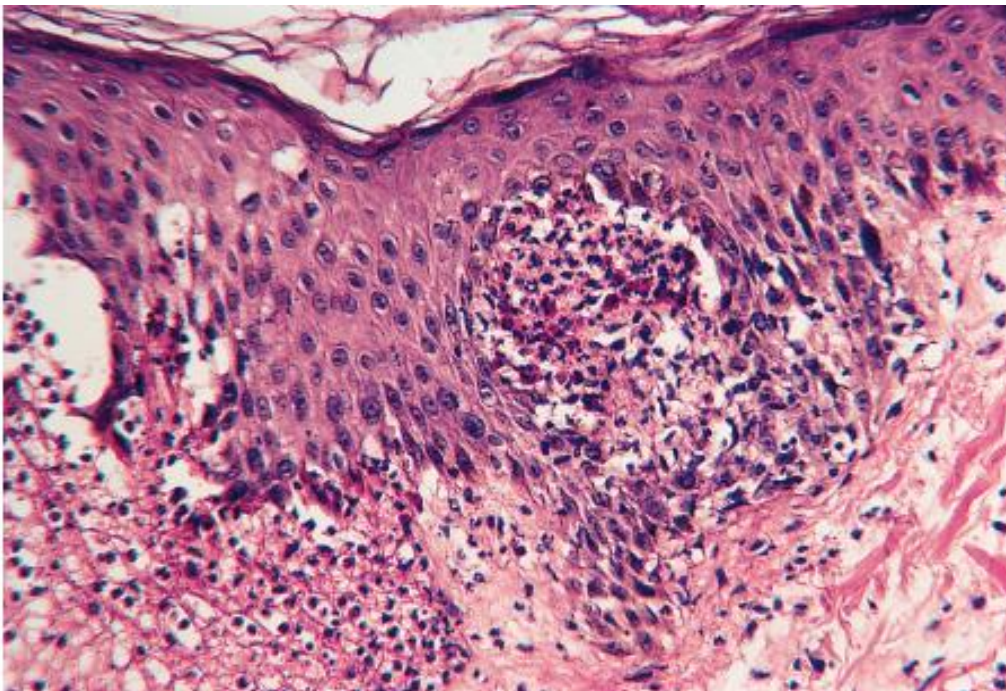


Figure 39 : Fente sous-épidermique avec un infiltrat dermique fait de neutrophiles et d'éosinophiles [52]

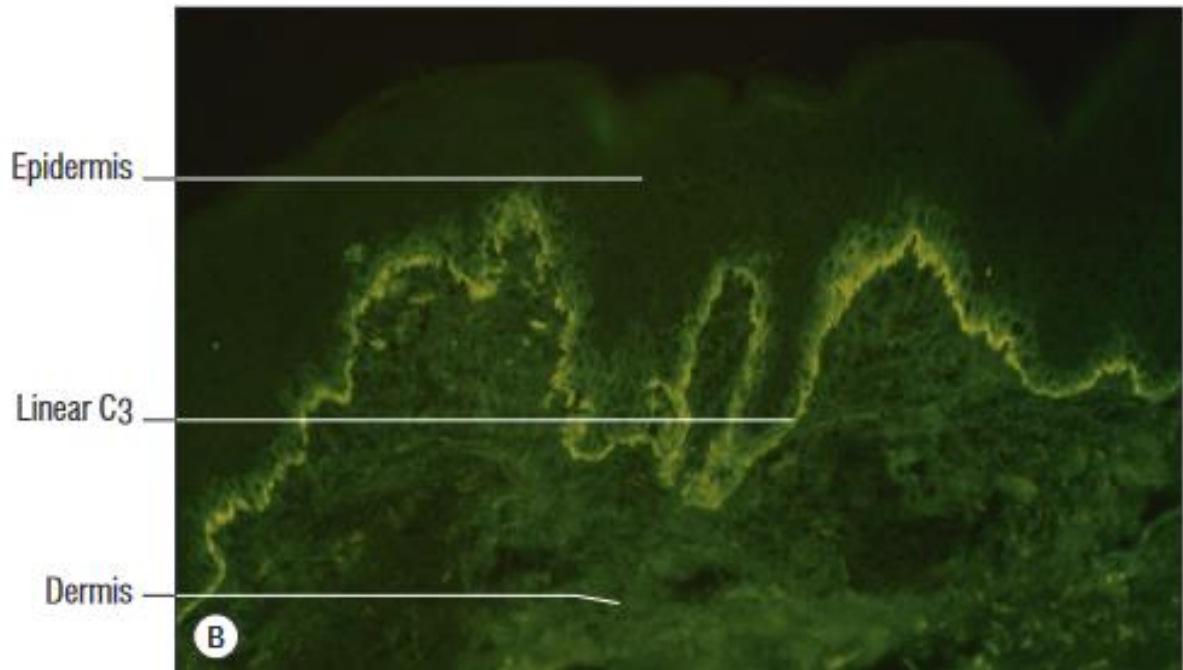


Figure 40 : Immunofluorescence directe montrant un dépôt linéaire de C3 le long de la membrane basale [53]

6. Maladies associées

La PG survient préférentiellement sur des terrains génétiquement prédisposés (Haloptype HLADR3 et/ou DR4). Son association avec d'autres maladies auto-immunes constitue un élément important qui soutient et renforce l'étiologie auto-immune de la PG.[24]

Les femmes ayant une PG sont considérées comme ayant une prévalence plus élevée à certaines maladies auto-immune, en particulier la maladie de Basedow. En effet la prévalence féminine de la maladie de Basedow dans la population normale est de 0,4 %, alors que son incidence dans la PG est de 10,3 %.[21]

D'autres maladies peuvent y être associées y compris la thyroïdite de Hashimoto, le vitiligo, la thrombocytopénie, l'anémie pernicieuse, la rectocolite hémorragique, la pelade, la cirrhose biliaire primitive et l'atopie.[18].

Selon la série de Jenkins et al., douze patientes atteintes de PG sur 87 (soit 13,8 %) avaient une maladie auto-immune associée. Neuf avaient la maladie de Basedow, une patiente avait une pelade, une patiente avait une thyroïdite de Hashimoto, une avait une thrombocytopénie auto-immune et une patiente avait une association d'un vitiligo et de la maladie de Basedow.[21]

Un cas hypercalcémie de découverte fortuite dont le bilan étiologique a mis en évidence une hyperparathyroïdie primaire a été rapporté dans la série de Chakiri et al.[22].

Dans notre étude, un cas de thyroïdite a été rapporté chez une patiente et deux cas d'atopie.

7. Diagnostic positif

La pemphigoïde gravidique doit être évoquée devant toute dermatose prurigineuse de la grossesse. Les examens conseillés sont essentiellement l'histopathologie et l'immunofluorescence. L'image histologique est presque constamment non spécifique dans les formes initiales, alors qu'une bulle sous-épidermique avec un infiltrat éosinophile et quelques kératinocytes nécrotiques sont observés dans la phase bulleuse. Le diagnostic de certitude repose sur les examens immunopathologiques par détection des auto-anticorps IgG et du complément C3 déposés à la jonction dermo-épidermique par IFD . L'IFD reste parfois positif même pendant 6 mois à 4 ans après la rémission clinique.

Certains centres s'abstiennent de biopsier les femmes enceintes et posent le diagnostic de PG par détection des auto-anticorps circulants IgG anti-BP180, soit par immunofluorescence indirecte (test de liaison du complément), en présence d'une source de complément, ou par ELISA. Ce dernier est plus sensible et plus spécifique. L'ELISA convient pour surveiller l'activité de la maladie si on considère que les taux sériques d'anti-BP180 NC16A sont en corrélation avec la gravité de la maladie.

Alternativement, les auto-anticorps IgG anti-BP180 peuvent être détectés efficacement par la technologie BIOCHIP. Une nouvelle stratégie a été distinguée pour le diagnostic de PG, c'est l'utilisation de l'immunohistochimie C4d .

Il a récemment été montré que la détection des dépôts de C4d au niveau de la jonction dermo-épidermique est spécifique de la PG [54]. Le C4d est un produit d'activation stable de la voie classique du complément classique et son dépôt au niveau de la JDE reflète l'activation de cette voie par la liaison des auto-anticorps IgG1 antiBP180. L'avantage de cette technique est qu'elle peut être réalisée sur des tissus enrobés de paraffine fixés au formol ; ainsi, une seule biopsie cutanée suffit à la fois pour l'histopathologie de routine et la détection des dépôts de C4d à la JDE.[55]

8. Diagnostics différentiels

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

- **L'éruption polymorphe de la grossesse**

Anciennement dénommée PUPPP (Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy). Elle survient chez des patientes primipares et débute classiquement au 3ème trimestre de la grossesse . Elle prédomine sur les vergetures abdominales (Fig. 40). Elle se présente sous la forme d'une éruption eczématiforme ou urticarienne. Parfois des vésicules palmo-plantaires peuvent être présentes donnant un aspect dishydrosique. Le pronostic fœtal est conservé. Elle régresse spontanément généralement en 7 à 10 jours après l'accouchement. La dermatose est corticosensible. [28]

- **La cholestase intra-hépatique gravidique**

Elle se manifeste par un prurit nu généralisé, puis secondairement, apparaissent des excoriations linéaires du tronc, causées par le grattage jusqu'à l'apparition des nodules de prurigo. Cette dermatose est associée à une élévation des acides biliaires. Le pronostic fœtal est dominé par le risque de prématurité et de mort fœtal in utero sans retard de croissance. La mère peut présenter un ictère associé à une cholestase extrahépatique favorisant ainsi la stéatorrhée et la malabsorption. Le traitement repose sur la prise d'acide ursodésoxycholique [56]

- **L'eczéma gravidique**

Il est caractérisé par un début souvent précoce (75% des patientes avant le 3ème trimestre de la grossesse). Il correspond parfois à l'exacerbation d'une dermatite atopique (20%) pendant la grossesse. Le traitement repose sur les émoullients et les dermocorticoïdes.

- **La folliculite aiguë de la grossesse**

Elle se manifeste entre le 4ème et le 9ème mois par l'apparition de papules folliculaires inflammatoires prurigineuses, similaires à l'acné cortisonique. L'origine hormonale est probable et une cholestase intrahépatique est souvent associée. Il n'existe pas

de traitement codifié pour cette affection d'individualisation encore incertaine. Des applications de dermocorticoïdes ou de peroxyde de benzoyle, constituent des possibilités thérapeutiques. (Figure 42) [56]

- **Le prurigo de la grossesse**

Il est caractérisé par sa localisation temporelle au milieu de la grossesse (environ 25-30 semaines de gestation) mais des cas de prurigo de grossesse d'apparition dans les trois trimestres de la grossesse ont également été rapportés de. Les lésions sont faites de papules érythémateuses et de nodules sur les faces d'extension des membres et / ou du tronc. Plus tard, l'éruption peut devenir polymorphe avec excoriation, croûte et lésions eczématiformes. Parfois, des lésions folliculaires peuvent être présentes mais pas de bulles. (Figure 43) [57]

- **Le psoriasis pustuleux de la grossesse**

Il est de résolution spontanée après l'accouchement autrefois appelé impétigo herpétiforme. Une histoire familiale de psoriasis pustuleux est fréquemment retrouvée. (Figure 44) [58]

- **Dermatite auto-immune à la progestérone**

Exceptionnelle lors de la grossesse, sa survenue est plus fréquemment cyclique en période prémenstruelle (7 à 10 jours avant les règles). Elle est attribuée à une réaction allergique à la progestérone endogène. Elle caractérisée par un début précoce dès les premiers jours de la grossesse. L'éruption est polymorphe, pseudo-urticarienne, papulo-vésiculeuse ou acnéiforme siégeant au niveau des fesses et extrémités. Elle peut être associée à une arthrite des poignets et des chevilles. Le diagnostic positif repose sur l'IDR à la progestérone. Le traitement fait appel à l'éthinylœstradiol, aux analogues GRH ou au tamoxifène. Le pronostic maternel est généralement bon mais 2 cas de mort fœtale in utero ont été décrits. (Figure 45) [59]

- **Dermatite à IgM linéaire :**

C'est une dermatose rare, érythémateuse et papuleuse se différenciant des autres éruptions polymorphes de la grossesse par des dépôts linéaires d'IgM sur la jonction dermo-épidermique, mais dont la spécificité n'a pas été confirmée. (Figure 46)

Une étude marocaine a été publiée par l'équipe de gynécologie de Fès (Oussi et al.[28]) portant sur les dermatoses spécifiques de la grossesse. Les dermatoses étudiées dans cette série étaient réparties comme suivants : 2 cas de d'impétigo herpétiforme soit 6%, un cas de pemphigoïde gravidique soit 3% , 23 cas de dermatose polymorphe de la grossesse soit 68% et 8 cas de Folliculite gravidique soit 23%.

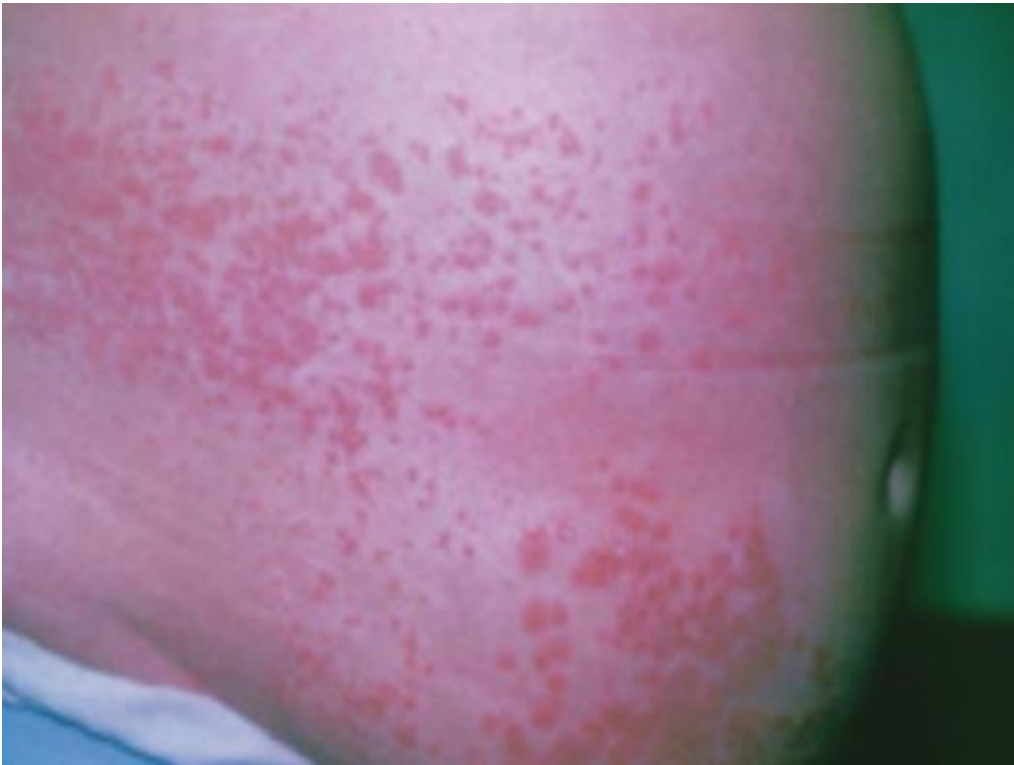


Figure 41 : Eruption polymorphe de la grossesse [28]



Figure 42 : Prurigo de la grossesse à 26 semaines de grossesse, avec des papules érythémateuses prurigineuses, des nodules, ainsi que des excoriations, des lésions cryptées et eczémateuses sur les surfaces d'extension des membres et du tronc [28]



Figure 43 : Folliculite prurigineuse de la grossesse [28]



Figure 44 : Impétigo hépétiforme avec plaques érythémateuses aux bords polycycliques recouvertes de pustules très répandues sur l'abdomen [28].



Figure 45 : Dermatite auto-immune à la progestérone avec présence de lésions papulo-vésiculaires partiellement groupées sur l'abdomen et le tronc latéral [59]



Figure 46 : Dermatite à IgM linéaire [28]

Tableau 3 : Résumé des différents diagnostics différentiels de la PG

	US Rates	Clinical Data	Lesion Morphology and Distribution	Important Laboratory Findings	Fetal Risks
Pemphigoid gestationis	1:50,000	Second or third trimester or postpartum Flare at delivery (75%) Resolution postpartum with a good chance of recurrence in future pregnancies	Abdominal urticarial lesions progress into a generalized bullous eruption.	Skin immunofluorescence shows linear deposition of C3 along basement membrane.	Neonatal pemphigoid gestationis SGA infants Preterm delivery
Polymorphic eruption of pregnancy	1:130–1:300	Third trimester or postpartum Resolution postpartum Association with multiple gestation No recurrence in future pregnancies	Polymorphous eruption starts in the abdominal striae and shows periumbilical sparing.	None	None
Atopic eruption of pregnancy	>50% of pruritic dermatoses	First or second trimester Resolution postpartum with possible recurrence in future pregnancies	Flexural surfaces, neck, chest, trunk	Serum IgE elevations (20%–70%)	None
Prurigo of pregnancy	1:300–1:450	Second or third trimester Resolution postpartum with recurrence in future pregnancies	Grouped excoriated papules over the extensor extremities and occasionally the abdomen	None	None
Pruritic folliculitis of pregnancy	>30 cases	Second or third trimester Resolution postpartum with possible recurrence in future pregnancies	Follicular papules and pustules	Biopsy: sterile folliculitis	None

9. Modalités thérapeutiques

Du fait de la rareté de la PG, aucune stratégie 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.

Ci-dessous seront expliquées les bases du traitement de la PG :

9.1. Mesures générales :

- Le but du traitement est de stopper le processus auto-immun et d'obtenir une rémission, contrôler le prurit, éviter la surinfection, éviter les complications fœtale et néonatales, prévenir les récurrences et assurer un soutien psychologique.
- Une hospitalisation dans un service de dermatologie à la phase aiguë devra être préconisée afin de surveiller l'évolution clinique et biologique, de rechercher les complications précoces et d'initier le traitement. Les soins locaux (chlorhexidine) avec perçage stérile des bulles doivent être privilégiés. Les tulle gras vaselinés ou les pansements en silicone peuvent être appliqués sur les lésions.
- Cette affection est généralement prurigineuse et, si nécessaire, un antihistaminique comme la cétirizine, la loratadine et la lévocétirizine peuvent être indiqués. Une infection bactérienne secondaire doit être traitée par un antibiotique approprié.
- Le traitement systémique ne doit être initié que lorsque le bénéfice l'emporte sur les risques sur le fœtus. Après confirmation du diagnostic de PG et avant de commencer les immunosuppresseurs, les bilans préthérapeutiques doivent être réalisés incluant une numération sanguine complète, les fonctions hépatique et rénale.
- Dans notre série 10 patientes (30%) ont été mises sous antibiothérapie dont 5 cas pour infection urinaire mises sous triméthoprime/sulfaméthoxazole (Bactrim®), et 5 cas pour surinfection bactérienne des lésions cutanées mises sous amoxicilline protégée ou acide fusidique topique. Des antihistaminiques de la famille de la cétirizine, de la lévocétirizine et de la desloratadine ont été indiqués chez 9 patientes (27%) pour un prurit intense.

9.2. La corticothérapie

- A l'instar de la pemphigoïde bulleuse, la corticothérapie constitue le traitement de choix de la PG. Les dermocorticoïdes de classe très forte sont devenus le traitement de première intention en France pour le traitement de la pemphigoïde bulleuse des sujets âgés [85]. Des études montrent une efficacité similaire des dermocorticoïdes versus corticothérapie générale avec une meilleure tolérance vis-à-vis de l'utilisation au long cours pour le traitement des PB. Ainsi, la corticothérapie par voie topique est employée également pour le traitement des PG.
- Les recommandations thérapeutiques concernant le choix du traitement (orale ou topique) la dose et la durée dépendent de la sévérité de la maladie. Cependant les références sont mal définies puisque les critères de sévérité ne sont pas bien codifiés. Une étude propose la surface cutanée atteinte ; inférieure ou supérieure à 10% ; comme critère [48]. En analogie avec la PB, le nombre de bulles (inférieur ou supérieur à 10 bulles) ou le score PBDAl peuvent aussi constituer un critère [61].
- Les recommandations sont les suivantes :
 - ❖ Pour les formes bénignes ou modérées : utilisation de dermocorticoïdes de classe très forte comme Clobétasol propionate: Dermoval® ou Bétaméthasone dipropionate: Diprolène® à raison de 4 tubes par jour en traitement d'attaque.
 - ❖ Pour les formes sévères : une corticothérapie générale est indiquée en débutant par 0,5 mg/kg/jour et parfois jusqu'à 1mg/kg/jour en traitement d'attaque suivie d'une décroissance progressive, associée à une supplémentation en calcium et vitamine D. Compte tenu des poussées en post-partum immédiat, il est recommandé de ne pas dégresser trop rapidement la corticothérapie.
- La corticothérapie générale est généralement sans danger pendant la grossesse, mais il faut garder à l'esprit que leur utilisation à long terme peut induire des effets indésirables tels que l'hypertension, le syndrome de Cushing, l'ostéopénie/ostéoporose, des troubles psychiatriques, la pré-éclampsie, l'insuffisance

cardiaque ainsi que des anomalies du métabolisme du glucose. Il existe un rapport d'une jeune femme asiatique avec PG ayant développé un diabète gestationnel après une semaine de prise de prednisolone à forte dose.

- L'axe corticotrope est modifié chez la femme enceinte mais peut spontanément se normaliser après l'accouchement. Il a été rapporté des syndromes de Cushing induits par la grossesse [62]. Ainsi, les taux de cortisol plasmatique et urinaire sont augmentés physiologiquement au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse. L'association à un hypercorticisme iatrogène 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 cure courte de corticothérapie générale [63].
- Chez l'enfant, l'augmentation du risque de fente labio-palatines (FLP) induit par la corticothérapie est controversée. Il est néanmoins établi que l'utilisation de corticoïdes oraux chez l'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 de leur utilisation [64].
- Quant à la corticothérapie locale, des études chez l'animal ont objectivé un risque tératogène et un retard de croissance fœtale. Selon la récente revue Cochrane [65], il existe une sécurité à l'emploi des dermocorticoïdes chez la femme enceinte. L'étude menée par Chi et al. en 2013 [66] avait comme objectif 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 la prématurité, un faible poids de naissance, la mort fœtale in utero, un score d'Apgar bas, le mode d'accouchement (voie basse ou haute) et les FLP (notamment lors d'une exposition précoce au cours du premier trimestre). En revanche, ils identifiaient un risque d'hypotrophie à la naissance en cas d'utilisation de dermocorticoïdes de classe forte ou très forte supérieure à 300g pendant toute la grossesse. Le risque relatif était évalué à 7,74.
- L'allaitement est autorisé chez les femmes ayant une forme peu sévère de la maladie,

traitées par des doses limitées de corticothérapie locale mais contre-indiqué chez les femmes traitées par corticothérapie générale. Dans tous les cas un avis de l'obstétricien ou du pédiatre est nécessaire.

- Selon la série de Jenkins et al. portant sur 87 PG , la grande majorité des patientes (80%) ont été traitées par corticothérapie générale, les autres ont été contrôlées par une corticothérapie locale [21]. En 2004, Mokni et al. soulignent l'intérêt des dermocorticoïdes dans les formes modérées de la maladie , en effet seule la moitié des patientes ont reçu une corticothérapie générale [19]. Dans l'étude de Saidi et Joly en 2008 [67], sur 7 PG, seules 3 (43%) ont reçu une corticothérapie générale dont 2 patientes après échec des dermocorticoïdes. Le traitement par voie locale était efficace chez les 4 autres patientes qui présentaient des formes bénignes ou modérées et la durée moyenne du traitement était de 12 semaines [67]. L'étude marocaine menée par Chakiri et all en 2017 souligne l'efficacité des corticoïdes de classe très forte dans le traitement des PG ainsi toutes les patientes ont été traitées par la bétamétasone à raison de 30 g/jour avec une dégression progressive sur plusieurs mois. [22]
- L'expérience d'autres équipes reste pourtant plutôt en faveur de la corticothérapie générale, comme celle de Cobo et al. qui rapportent en 2009 que sur 7 patientes, 6 ont eu recours à une corticothérapie orale à forte dose, de 0,5 à 1 mg/kg/j en première intention [68]. Aucun effet indésirable maternel ou fœtal spécifique de la corticothérapie locale ou générale n'a été rapporté dans ces études.
- Dans notre étude la corticothérapie orale était indiquée en 1ère intention chez 22 patientes soit 67% des cas. Les doses de corticoïdes variaient de 0,5 et 1mg/kg/jr. Des dermocorticoïdes de classe très forte étaient prescrits chez 10 patientes (30%) dont deux ont été réhospitalisées pour exacerbation avant l'accouchement et ont été mises sous corticothérapie orale. Un effet indésirable exclusif liée à la corticothérapie orale a été rapporté chez une de nos patientes, il s'agit d'un cas de psychose puerpérale avec tentative d'infanticide 15j après le début de la corticothérapie.
- Dans les formes exceptionnellement dépendantes ou résistantes à la corticothérapie, les thérapies immunosuppressives utilisées dans les autres dermatoses bulleuses auto-

immunes ont été rapportées dans des cas isolés et ayant donc un niveau de preuve scientifique faible. Ces traitements incluent la doxycycline/minocycline et nicotinamide, la plasmaphérèse, la cyclosporine, l'azathioprine, la dapsone, les cyclophosphamides, le méthotrexate et le cyclophosphamide puis plus récemment le rituximab et les Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV).

9.3. Doxycycline/Minocycline et Nicotinamide

Deux petites séries de cas ont rapporté le succès du traitement combiné avec la doxycycline 200 mg/j et nicotinamide 500 mg/j, ou minomycine 100 mg/j et nicotinamide 1000 mg/j pendant une période de 6 mois en post partum chez les patientes avec PG persistant, c'est-à-dire chez qui les bulles persistent plusieurs mois à années après l'accouchement. Cependant, les tétracyclines sont répertoriées dans la catégorie D pendant la grossesse, en raison des dommages potentiels à la formation osseuse chez le fœtus ainsi que l'hypoplasie de l'émail dentaire et la coloration des dents. Il n'y a aucune information sur le suivi à long terme et donc des effets secondaires de ces traitements dans ces rapports de cas du Royaume-Uni et de l'Italie. [69,70].

9.4. Cyclosporine

Le traitement à la cyclosporine peut être envisagé en prénatal lors du traitement d'une PG sévère et persistante résistante aux glucocorticoïdes topiques et systémiques.

La Cyclosporine régule à la baisse la fonction des lymphocytes T, elle a été utilisée pendant la grossesse chez les patientes transplantées et dans diverses maladies auto-immunes sans lien avec un risque accru de malformations congénitales. Comme un agent lipophile, la cyclosporine diffuse à travers le placenta et pénètre dans la circulation et les tissus fœtaux, et peut augmenter ainsi l'exposition du fœtus à d'autres médicaments. Dans les rapports précédents les risques maternels et fœtaux sont surtout associés à des comorbidités maternelles.

La cyclosporine était utilisée après la naissance en association avec la prednisolone après un traitement par immunoglobuline intraveineuse dans un cas de PG persistant sévère durant 1,5 an [71] et en prénatal dans un cas à raison de 100 mg/jour de cyclosporine associé

à la prednisolone à raison de 25 mg/jour [72]. Dans une petite série publiée par Huilaja et al .[73] trois patientes ont été traitées avec plus de cyclosporine (100–400 mg/jour ; 1,5–2,7 mg/kg/jour) et prednisolone (40–60 mg/jour ; 0,55–0,67 mg/kg/jour) dont deux patientes avait un accouchement prématuré de deux nouveaux nés hypotrophes.

La cyclosporine est excrétée dans le lait maternel et d'ailleurs l'American Association of Pediatrics déconseille l'allaitement pendant le traitement.

En plus du suivi dermatologique, des soins obstétriques rapprochés sont justifiés en raison des risques de prématurité et de retard de croissance in utéro.

9.5. Azathioprine

L'azathioprine a été utilisée en complément des corticostéroïdes systémiques en cas de PG persistant dans la période post-partum, généralement à des doses de

50 à 150 mg/j, avec un succès variable. L'utilisation de l'azathioprine pendant la grossesse pour le PG est difficile à justifier en raison du risque d'aplasie médullaire fœtale et d'immunosuppression ultérieure. L'allaitement est contre-indiqué .[21,74]

9.6. Dapsone

La Dapsone a été un autre adjuvant pour les corticostéroïdes systémiques dans les cas graves et persistants de PG. Les doses rapportées varient de 50 à 150 mg/j. Avant de commencer ce médicament, il est important de réaliser un test sanguin pour G6PD pour réduire le risque d'hypersensibilité sévère à la dapsone. [21, 74,105].

La dapsone a été utilisée dans divers rapports mais les sulfones avaient été signalées comme étant inefficaces dans une série de cas de 11 patients [76]. De plus, le risque d'hémolyse induite par la dapsone chez la mère et fœtus doit être pris en compte.

Dans notre série une seule patiente était traitée par dapsone à raison de 150 mg/j avec une bonne évolution.

9.7. Cyclophosphamide

Un cas traité par cyclophosphamide a été rapporté dans la littérature. Il s'agissait d'une patiente atteinte de PG sévère et persistante au cours du post partum qui avait également à syndrome des antiphospholipides. La patiente a été mise initialement sous prednisone 20 mg/j, portée à 120 mg/j. Elle a accouché d'un bébé à 32 semaines de gestation par césarienne d'urgence. Malgré de fortes doses de prednisone, la formation des bulles persistait d'où l'association de l'azathioprine à son traitement à 8 mois du post-partum. Ce traitement a été arrêté après 4 semaines en raison d'une élévation significative de ses enzymes hépatiques. A 9 mois du post-partum, en concertation avec son rhumatologue, le cyclophosphamide a été indiqué à raison à 0,75 g/m² a commencé. Elle a reçu 2 doses sur une période de 8 semaines, suivies par une autre dose 5 mois plus tard, entraînant une rémission complète 18 mois après la naissance.[77]

9.8. Les Immunoglobulines polyvalentes

Initialement utilisées 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 mal connu et complexe à ce jour. Ils interviennent dans la cascade immunitaire en interagissant avec de nombreuses cellules de l'immunité et notamment en inhibant l'action médiée par le complément, en bloquant les récepteurs des macrophages spléniques, en modulant la production des cytokines pro et anti-inflammatoires, et en neutralisant les auto-anticorps circulants par des anticorps anti-idiotypiques. Elles sont composées d'immunoglobulines de type G. Dans la littérature 10 patientes atteintes de PG ont été traitées par IgIV. Les IgIV ont été utilisées avec efficacité durant la grossesse et/ou en post-partum à la dose de 2g/kg par cycle. Le nombre de cycles était variable avec une médiane de 4 cycles. Elles sont le plus souvent utilisées en association avec d'autres immunosuppresseurs tels la corticothérapie générale, l'azathioprine ou la cyclosporine et rarement en monothérapie. La rémission complète était obtenue dans la majorité des cas (8/10) après 4 mois de traitement. 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 maternel [78] .

9.9. Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique de type immunoglobuline G1 (IgG1) dirigé contre le récepteur CD20 des lymphocytes B matures. Son administration conduit à une déplétion des cellules B en quelques jours mais 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 inflammatoires et autoimmunes. Ce traitement possède l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la polyarthrite rhumatoïde et la 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 pour cette indication. Kasperkiewicz et al. rapportent l'utilisation du rituximab dans 17 cas de maladies bulleuses auto-immunes (pemphigus vulgaire et foliacé, PB, et maladies bulleuses de la JDE). Ils ont rapporté douze rémissions complètes, 4 rémissions partielles et une rechute. Ce traitement est actuellement utilisé sur le schéma de 2 perfusions de 1g à 15 jours d'intervalle. Il existe seulement trois cas rapportés de l'efficacité du rituximab dans la PG persistante et chronique dans la littérature [79,80,75]. La rémission complète a été obtenue au bout de 2 mois en moyenne après la dernière perfusion. Il n'y a pas eu d'effet secondaire rapporté chez les patientes.

Le rituximab a déjà été employé au cours de la grossesse, notamment au cours d'hémopathies malignes tel le lymphome de Burkitt, les lymphomes B non Hodgkiniens, des anémies hémolytiques auto-immunes ou des purpura thrombotiques thrombocytopéniques. Il a été également utilisé au cours de la grossesse en traitement d'une polyarthrite rhumatoïde ou d'une dermatite atopique. Il existe cependant un passage transplacentaire pendant la grossesse exposant l'enfant à un risque hématologique. En effet il a été noté des lymphopénies transitoires néonatales dans environ 30% des cas. A plus long terme, il n'y a pas eu d'anomalie du développement psychomoteur des enfants mise en évidence. 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 échec de toutes les autres thérapeutiques possibles. L'allaitement est déconseillé car il est présent en petites quantités dans le lait maternel par la suite [78].

9.10. Plasmaphérèse et immuno-aphérèse

L'immuno-aphérèse est un outil spécifique pour éliminer les complexes immuns et les immunoglobulines de la circulation. Elle est utilisée avec succès dans diverses maladies à médiation par les auto-anticorps et dans quelques cas de PG qui ne répondent pas aux schémas thérapeutiques conventionnels. La plasmaphérèse, bien que moins spécifique dans le sevrage des auto-anticorps comme l'immuno-aphérèse, elle est utile pour la prise en charge des cas récalcitrants de PG dans les centres où les filtres pour ces dernières méthodes ne sont pas disponibles.

Une seule séance d'immuno-aphérèse éliminerait 80 % des immunoglobulines, alors que 2 cycles en 3 jours en épuiserait 95 %. Il a été démontré que l'effet thérapeutique à long terme des immunoaphérèses répétées résulte d'une réduction moyenne des anticorps pathogènes spécifiques dans la même proportion que la teneur totale en immunoglobulines.

Amato et al. ont rapporté un cas d'une femme avec PG sévère et persistante 2 ans après accouchement. Une plasmaphérèse a été indiquée en association avec de la prednisone à forte dose, de l'azathioprine et la dapsons, sans grand succès.[74]

An plus tôt un article fait état du succès des échanges de plasma chez une femme de 40 ans à la 20ème semaine de sa cinquième grossesse. Elle a reçu plusieurs échanges plasmatiques pendant 26 semaines, pendant l'accouchement et au post-partum, avec une résolution rapide des prurit et lésions cutanées. [81]

Il y a eu des rapports sur le succès de l'ajustement l'immuno-aphérèse dans le traitement des PG sévères. Le plus récent est celui d'une femme de 30 ans présentant une PG sévère insuffisamment contrôlée par la méthylprednisolone à forte dose. Elle a reçu 15 séances d'immunoaphérèse (14 pré-partum et 1 post-partum) en plus de la méthylprednisolone, avec une excellente réponse. [82]

9.11. Goséréline

La goséréline est un analogue de l'hormone entraînant la libération des gonadotrophines (l'hormone lutéinisante (LHRH)).

Il y a eu un cas rapporté d'une femme de 46 ans au Royaume-Uni présentant une PG sévère évoluant depuis 10 ans et nécessitant de fortes doses orales de prednisolone. Elle a présenté une rémission complète après ovariectomie chimique avec la goséréline. [21]

9.12. Autres

La revue rétrospective de Jenkins portant sur de 87 patients atteints de PG au Royaume-Uni a également cité l'utilisation de pyridoxine (Vitamine B6® cp 250 mg) à 200 à 600 mg/j pour le traitement symptomatique du prurit (efficacité dans 1/3 des cas), de la sulfapyridine et du méthotrexate en complément de la corticothérapie.[21]

En 2021 Riquelme et al ont publié un cas de PG traité par Dupilumab. Elle a reçu 600 mg à la 30ème semaine de grossesse, suivie de 300 mg deux semaines plus tard. La prednisone a été réduite à 10 mg/jour clairance des lésions cutanées actives et négativation des anticorps BP180 après 3 mois de suivi [83].

Les femmes qui sont sous méthotrexate, cyclophosphamide ou rituximab doivent être informées d'arrêter le traitement 12 semaines avant d'entamer une nouvelle grossesse.

Le tableau 4 résume les différentes thérapeutiques administrées pour le traitement de la PG dans différentes séries.

Tableau 4 : 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	Plasmaphérèse	CP	DPS	IFN	Tétracycline
Shomick 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.

10. Evolution

10.1. Evolution maternelle

❖ Evolution naturelle

Le pronostic de la PG est favorable après l'accouchement avec habituellement une guérison en quelques semaines à quelques mois avec une médiane de 16 semaines du post partum [84]. Elle est dite auto-limitée. Après 6 mois, l'évolution est dite chronique. L'évolution de la PG est souvent marquée par une poussée au post-partum immédiat dans 75 % des cas environ. Selon la cohorte de Shornick et al.[84], sur 42 grossesses compliquées de PG , 31 grossesses ont présenté une exacerbation dans les 48 premières heures du post-partum. Des exacerbations ont aussi été rapportées en pré-partum.

Les facteurs hormonaux jouent très probablement un rôle dans cette poussée. En effet les hormones ont une action modulatrice sur le système immunitaire. Ainsi, les œstrogènes et la prolactine qui augmentent pendant la grossesse constituent des facteurs immunostimulateurs et la progestérone est considérée comme un immuno-suppresseur.

Également, l'allaitement semble jouer un rôle bénéfique en accélérant la guérison des femmes. Dans la série de Holmes et al en 1983, les lésions bulleuses persistaient en moyenne 35 semaines après l'accouchement et les lésions pseudo-urticariennes persistaient environ 68 semaines chez les femmes qui nourrissaient exclusivement leur enfant au lait artificiel contre respectivement 5 semaines et 24 semaines chez les femmes qui allaitent. [85]

Des récurrences rythmées par les cycles menstruels ont été également décrits. Ainsi, dans la série de Castro et al. 3 patientes sur 10 présentaient des exacerbations prémenstruelles.

La contraception oestro-progestative (OP) est théoriquement contre-indiquée chez les femmes ayant un antécédent d'une PG. Dans la cohorte de Jenkins et al. , sur 56 patientes prenant une contraception OP, 10,7% présentaient des exacerbations rythmées par les cycles menstruels et déclenchées par la prise d'œstro-progestatifs [21]. Dans la cohorte d'Holmes et al., trois patientes sous contraception OP ont présenté des récurrences. Deux patientes indemnes de récurrence prenaient une pilule progestative. [85]

❖ Les récurrences

Le pronostic est marqué par un risque de récurrences élevé estimé entre 30 à 70% lors de grossesses ultérieures. La récurrence survient alors plus précocement et les manifestations cutanées sont plus sévères. Selon la cohorte de Al-Saif et al. le taux de récurrence lors d'une deuxième grossesse était de 60% [18]. Dans l'étude de Jenkins et al. uniquement 7 cas de récurrences sur 87 patientes soit 8% ont été rapportés.[21]

Le rôle de l'antigène d'histocompatibilité paternel, dans la genèse de la PG, est controversée. De ce fait, l'effet potentiel du changement de partenaire sexuel lors de la récurrence ultérieure a été suggéré. Ainsi, Holmes et al.[85] rapportaient 5 récurrences de PG qui coïncidaient avec un changement de partenaire sexuel dans leur série de 25 patientes, Shonrick et al. 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 [35]. Enfin, Reunala et al. ont souligné la tendance des femmes à développer des anticorps dirigés contre les antigènes HLA paternels [86]. Jenkins et al. dans leur cohorte ne trouvaient pas d'augmentation du risque de récurrence en cas de changement de partenaire [21].

De plus, il semble exister une augmentation du risque de récurrence lorsque le fœtus est de sexe masculin (sexe ratio M/F 2/1) [63].

❖ L'autonomisation de la PG

La persistance des symptômes pendant plusieurs mois du post-partum est peu fréquente. La PG est considérée comme chronique à partir de 6 mois d'évolution. Dans moins de 5% des cas, la PG peut persister au-delà de 12 mois, quelques cas rapportés dans la littérature évoluaient jusqu'à 12 ans après l'accouchement. Dans la cohorte de Jenkins et al. 2 cas sur 87 ont été rapportés. [21]

En effet il existe un problème de nosologie, est ce que c'est une PG chronique ou une forme de conversion vers la pemphigoïde bulleuse (PB) de la personne âgée [74]. Plusieurs similarités cliniques mais aussi paracliniques sont à noter dans ces deux maladies. Elles ont des manifestations cutanées identiques : éruption prurigineuse urticarienne surmontée de

bulles à toit tendu, pas d'atteinte muqueuse, absence de grain de milium et de cicatrice atrophique. Deuxièmement, elles ont les mêmes caractéristiques histologiques avec présence d'un décollement bulleux à la JDE et un infiltrat du derme superficiel riche en polynucléaires éosinophiles. A l'immunofluorescence directe il existe des dépôts linéaires de C3 et IgG à la JDE. Biologiquement on trouve une hyperéosinophilie, avec présence d'anticorps antimembrane basale à l'IFI. Mais aussi, elles ont des caractéristiques immunopathologiques similaires dont un site antigénique commun : le domaine Nc16A de la glycoprotéine transmembranaire PBAg2. Ces arguments sont en faveur d'une relation entre ces deux maladies, nous permettant de les classer à un même spectre.

Cependant, il existe plusieurs contre-arguments. Premièrement, la PB touche surtout les personnes âgées sans prédominance de sexe. Deuxièmement, elle est plus fréquemment rencontrée sur des terrains génétiquement prédisposés liés à HLA-DQ3 (et non HLA-DR3/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 d'IgG sont retrouvés uniquement dans 25% des cas dans la PG [53]. Enfin, les auto-anticorps anti-PBAg1 ont une prévalence supérieure aux anticorps anti-PBAg2. 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.

L'étude de Boulinguez et al. avait comme objectif de comparer 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 d'identifier des marqueurs prédictifs d'autonomisation de la PG [87]. Il en résulte que l'autonomisation est plus fréquemment associée à des femmes plus âgées (37,6 versus 31,25 ans), à des patientes multigestes (3,66 versus 2,25), à la présence d'antécédents de PG lors de grossesses précédentes et à une cortico-dépendance et ou une cortico-résistance. Cependant, il n'y avait pas de marqueur biologique ou immunologique associés à la chronicité.

❖ Dans notre étude

L'évolution était favorable après le début du traitement avec un début de cicatrisation des lésions au bout d'une semaine. Une patiente a présenté un sepsis à point de départ cutané, elle a été adressée en réanimation puis elle est décédée suite à un choc septique. Deux patientes mises sous dermocorticoïdes ont présenté une exacerbation avant l'accouchement, nécessitant une ré-hospitalisation durant laquelle elles ont été mises sous corticothérapie orale. 4 patientes soit 12% dont une a arrêté d'elle-même le traitement par corticothérapie orale, ont présenté une exacerbation au post-partum qui a régressé après une durée moyenne de 6 semaines. 10 patientes soit 30% ont eu une récurrence durant les grossesses ultérieures (atteinte plus précoce). Et enfin une patiente a présenté une psychose puerpérale avec tentative d'infanticide 15j après le début de la corticothérapie. La patiente a été adressée en psychiatrie qui l'ont mis sous neuroleptique (Largactil r) avec une très bonne évolution.

10.2. 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 bien précisées. Le tableau 5 résume les principaux résultats des séries de cas rapportés dans la littérature. La série de Lawley publiée en 1978 et portant sur 40 cas a été la première à mettre en évidence une augmentation du risque de prématurité (22,5%) et de mortalité péri-natale (7,5%) [88]. Récemment de nouvelles études ont confirmé 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 10ème de percentile). En 1982 puis en 1984, Holmes [8-85], rapportait 20% de prématurité et 26% d'hypotrophie et de retard de croissance. Sur la plus grande série de grossesses compliquées de PG menée en 1992, Shornick et al. rapportaient 32% de prématurité [89]. Parmi les 22 cas de PG de la cohorte de Mascaro et al. en 1995, 43% des accouchements étaient prématurés et 17% des nouveau-nés présentaient un faible poids de naissance. [90]

Les naissances par césarienne étaient plus fréquentes en cas de PG (entre 17 et 39% selon les études versus 16% dans la population générale). Il semblerait exister une majorité de nouveau-nés de sexe masculin mais seule la série de Holmes en 1982 a rapporté ce fait avec un sex ratio M/F à 3/1 .

Dans une étude récente portant sur 61 grossesses compliquées de PG, les auteurs ont mis en évidence des facteurs de risque de complications fœtales dans une analyse multivariée [48]. Ainsi, une survenue précoce de la PG au 1er ou au 2ème trimestre de la grossesse ainsi que 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 et le traitement par corticoïdes oraux n'étaient pas statistiquement corrélés à une augmentation du risque de complications fœtales. Toutefois il semblerait qu'une forte corticothérapie à une dose supérieure à 60 mg/jour puisse augmenter le risque de complications fœtales mais l'étude manquait de puissance pour le déterminer.

Les complications fœtales à type de prématurité et d'hypotrophie peuvent être en lien avec une insuffisance placentaire secondaire aux réactions auto-immunes au sein des villosités choriales. Les données morphologiques et fonctionnelles de 12 placentas de grossesses compliquées d'une PG ont été analysés dans une étude finlandaise en 2013 [91]. Parmi ces grossesses, 5 se sont compliquées d'une prématurité (< 38 SA). Chez ces 5 patientes, des dépôts de C3 ont été mis en évidence le long de la membrane basale des villosités trophoblastiques. L'étude en microscopie électronique des placentas concluait à un sous-développement des hémidesmosomes placentaires et avec présence par endroit d'amorces de clivage au sein de la membrane basale. Le doppler des artères ombilicales ne montrait pas d'anomalie fonctionnelle vasculaire.

❖ **Mortalité**

En dehors de la cohorte de Lawley et al.[88], les études n'identifient pas d'augmentation du risque de mortalité péri-natale (avortement spontané ou mortalité néonatale) . En 1992, dans la série de Shornick et al, la mortalité péri-natale n'était pas significativement augmentée par rapport à la population générale (1,6% versus 1%). [89]

❖ Manifestations cutanées néonatales

Classiquement, des manifestations néonatales transitoires au cours de maladies auto-immunes gravidiques telles que le lupus érythémateux, la myasthénie, la maladie de Basedow les maladies bulleuses auto-immunes comme le pemphigus peuvent être rapportés. En 1957 le premier cas d'atteinte néonatale au cours d'une PG a été rapportée [76]. A ce jour, il existe une vingtaine de cas rapportés dans la littérature à notre connaissance. Les manifestations cutanées néonatales compliquent environ 5 % des PG . Cliniquement l'atteinte correspond principalement à une éruption érythémateuse maculo-papuleuse et plus rarement vésiculeuse ou bulleuse dans moins de 3%. Cette éruption est similaire à l'atteinte maternelle, à la fois cliniquement et histologiquement avec mise en évidence de dépôts linéaires de C3 le long de JDE . Néanmoins la biopsie cutanée chez l'enfant n'est pas indispensable. La sévérité est souvent moindre chez l'enfant. Les lésions bulleuses ou érosions post-bulleuses peuvent être présentes dès la naissance ou dans les 2 premières semaines de vie. (Figure 46) L'éruption est spontanément résolutive en moins de 3 semaines avec ou sans traitement par une corticothérapie locale. Il a été aussi rapporté un cas d'aplasie cutanée congénitale associée [92]. (Figure 47)

Une revue systématique récente de la littérature a étudié 51 cas de maladies bulleuses autoimmunes 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 d'épidermolyse bulleuse acquise, un cas associant une PG et une DIGAL et un cas de lupus érythémateux systémique bulleux [93]. 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 dues au passage transplacentaire des anticorps maternels de type IgG dirigés contre PBAg2, mis en évidence dans les vaisseaux du cordon ombilical. Cependant le taux d'anticorps n'est pas corrélé à l'atteinte du nouveau-né puisque leur demi-vie 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. Reunala et al. ont

rapporté la présence d'anticorps anti-membrane basale avec un dépôt linéaire de C3 à la JDE chez un enfant asymptomatique issu d'une grossesse compliquée d'une PG sévère [94]. Dans le cas rapporté par Laugel et al., le nouveau-né présentait une éruption bulleuse dès la naissance en rapport avec la PG confirmée par l'IFD cutanée. La recherche d'anticorps anti-membrane basale était négative chez la mère et chez cet enfant pourtant symptomatique.

La pathogénicité directe des anticorps n'est donc pas bien définie, le rôle des lymphocytes T cytotoxiques reste à définir.



Figure 47 : Eruption bulleuse à 10 jours de vie du nouveau-né issu d'une grossesse compliquée d'une PG.[95]



Figure 48 : Aplasie cutanée congénitale localisée au niveau des lobes de l'oreille, des coudes, des poignées, des mains, des genoux, des jambes, des chevilles et des pieds chez un nouveau née issu d'une grossesse compliquée de PG [92]

❖ **Autres manifestations**

Aucune malformation congénitale associée à la PG n'a été rapportée. Seul, Berthier et al. rapporte le cas d'un enfant ayant présenté des manifestations neurologiques faites d'hypertonie, d'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.[96]

❖ **Dans notre étude**

Le pourcentage de mort fœtale in-utéro était assez élevé par rapport aux autres études (15% dont toutes étaient des grossesses non ou mal suivies). Le taux de prématurité était de 12% est d'hypotrophie de 9%. Ces complications fœtales étaient corrélées au début précoce de la PG chez la mère puisque 100% et 50% des patientes chez qui la symptomatologie a

débuté respectivement au cours du 1er et 2ème trimestre ont eu des complications fœtales et néonatales. Il existait également un lien entre la présence de bulles mais aussi entre la surface cutanée atteinte chez la maman puisque 60% des mères avaient une atteinte cutanée sévère. Deux autres facteurs de risque ont été mis en évidence dans notre étude. La présence d'un syndrome inflammatoire sévère ainsi qu'une hyperéosinophilie sévère chez la mère étaient corrélés à la survenue de complications fœtales et néonatales.

Tableau 5 : Synthèse des séries de cas concernant les complications fœtales au cours de la pemphigoïde de la grossesse

Auteurs	Année	Nb de patientes	Nb de PG	Césarienn e	Préma	Hypotrophie	MFIU	Lésions cutanées	Sexe M/F
Lawley[88]	1978	40	40	8	9(22.5%)	ND	4	4(10%)	13/8
Holmes [8]	1982	24	39	6	7(18%)	ND	0	1(2.5%)	3/1
Holmes [85]	1984	33	54	10	10(20%)	13(26%)	3	1(2%)	29/21
Shornick [89]	1992	74	126	4	37(32%)	ND	8	ND	45/31
Mascaro [90]	1995	22	22	9	10(43%)	4(17%)	3	0(0%)	ND
Chi [66]	2009	59	61	ND	20(34%)	19(34%)	3	ND	ND
Chakiri[22]	2016	16	16	ND	2(12.5%)	0(0%)	1	0(0%)	ND
Notre étude	2022	33	33	ND	4(12% °)	3(9%)	5	0(0%)	4/3

CONCLUSION

La pemphigoïde gestationis est une dermatose bulleuse auto-immune, rare et spécifique de la grossesse. Cette pathologie survient fréquemment chez la multipare et se caractérise par une éruption prurigineuse maculo-papuleuse et bulleuse survenant au 2ème ou au 3ème trimestre de grossesse mais aussi dans le post-partum immédiat ou en cas de môle hydatiforme voire de choriocarcinome.

La physiopathologie, assez complexe, comporte une dysrégulation immunitaire entre l'unité fœtoplacentaire et la mère survenant sur un terrain génétiquement prédisposé (haplotype HLA DR3-DR4). C'est ce qui conduit à la synthèse d'anticorps détruisent la membrane basale. Les facteurs hormonaux jouent très probablement un rôle inducteur.

La PG peut être diagnostiquée par une combinaison d'examen clinique, de biopsie cutanée et de tests sanguins. L'étude en immunofluorescence directe est pathognomonique : elle permet de mettre en évidence des dépôts linéaires d'IgG et de fraction C3 du complément le long de la jonction dermo-épidermique. En immunofluorescence indirecte on recherche un auto-anticorps sérique circulant.

Jusqu'à ce jour, il n'existe aucune stratégie thérapeutique consensuelle. Le traitement fait principalement appel à la corticothérapie topique ou par voie générale selon la gravité.

La plupart des femmes atteintes de PG connaissent une résolution complète de leurs symptômes quelques mois après l'accouchement, bien que certaines puissent présenter des récurrences lors des grossesses ultérieures. La PG expose à un risque accru de prématurité et de faible poids de naissance. Des cas de mort fœtale in utero ont également été rapportés.

Vu la rareté des données sur la PG, nous avons mené une étude sur les caractéristiques anatomo-cliniques, thérapeutiques et évolutives de la PG, qui permettront au terme de ce travail de proposer une prise en charge codifiée ainsi qu'une surveillance adaptée dans la mesure du possible à notre contexte.

RESUMES

RESUME

Titre : Pemphigoïde gestationis : Expérience du service de dermatologie A de Rabat

Auteur : Ait khabba Chaimae

Mots-clés : Dermatose bulleuse auto-immune ; Grossesse ; Pemphigoïde gestationis

La pemphigoïde gestationis(PG) est une dermatose bulleuse sous épidermique rare. Elle survient généralement chez la multipare au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de grossesse, rarement en post-partum. Il s'agit d'une étude rétrospective, colligeant 33 cas de PG diagnostiqués sur une période de 21 ans.

L'âge moyen était de 33 ans. 79% des patientes étaient multipares et 21% primipares. Le début de la maladie se faisait dans 45 % au 3^{ème} trimestre, dans 33 % au 2^{ème} trimestre, avec quatre cas de début en postpartum. Toutes les patientes avaient débuté leur maladie par un prurit suivi d'une éruption faite de papules urticariennes avec des pseudo-cocardes, les vésiculo-bulles étaient trouvées dans 70 %, et les pustules dans 45 %. Le début se faisait en péri-ombilical dans 79 % des cas; le visage n'était atteint que dans deux cas. Notre série se distingue par une fréquence élevée de l'atteinte palmoplantaire retrouvée dans 36 % avec une atteinte muqueuse chez 21 %. L'histologie objectivait des bulles sous-épidermiques avec un infiltrat éosinophilique dans 70% des cas. L'IFD objectivait un dépôt linéaire de C3 le long de la JDE dans 40% et l'IFI objectivait la présence d'auto-anticorps anti-JDE dans 36%. Une hyperéosinophilie était retrouvée dans 90 %, une hypercholestérolémie chez 6 patientes et une thyroïdite chez une patiente. La corticothérapie générale était utilisée dans 67 %. Dix malades étaient améliorées par les dermocorticoïdes. Une exacerbation en post-partum était notée chez 4 patientes, avec dix cas de récurrence lors d'une grossesse ultérieure. Concernant le pronostic fœtal ,on a recensé 4 cas de prématurité, 5 cas de MFIU et 3 cas d'hypotrophie. Notre série rejoint celles de la littérature quant au pourcentage de multiparité, à la survenue au 2^e et au 3^e trimestre, aux données cliniques et immuno-pathologiques.

ملخص

العنوان: شبيه الفقاع الحملي: خبرة قسم الأمراض الجلدية أ في الرباط

المؤلف: آيت خابا شيماء

الكلمات الرئيسية: التهاب الجلد الفقاعي المناعي الذاتي؛ حمل؛ شبيه الفقاع الحملي

هو مرض جلدي فقاعي نادر تحت الجلد. يحدث عادة عند المرأة متعددة الولادة خلال الثلث الثاني أو الثالث من الحمل، ونادرا ما بعد الولادة. هذه دراسة بأثر رجعي، جمعت 33 حالة على مدى 21 عاما.

كان متوسط العمر 33 سنة. كان 79% من المرضى متعددي الولادة و21% لم يلدوا من قبل. بدأ ظهور المرض بنسبة 45% في الثلث الثالث من الحمل، و33% في الثلث الثاني من الحمل، مع أربع حالات بداية بعد الولادة. بدأ جميع المرضى مرضهم بحكة تبعها طفح جلدي مكون من حطاطات شروية ذات حواف دائرية، تم العثور على فقاعات حويصلية في 70%، وبثور في 45%. كانت البداية حول السرة في 79% من الحالات. تأثر الوجه في حالتين فقط. تتميز سلسلتنا بنسبة عالية من إصابة راحتي اليدين والقدمين الموجودة في 36% وكذلك إصابة الاغشية المخاطية بنسبة 21%. أظهر علم الأنسجة وجود فقاعات تحت الجلد مع ارتشاح حمضي في 70% من الحالات.

أدى التألق المناعي المباشر إلى تجسيد ترسب خطي لـ "س3" في 40%، وقام التألق المناعي غير المباشر بتجسيد وجود أجسام مضادة ذاتية مضادة للألياف التي تربط الطبقة الخارجية من الجلد (البشرة) والطبقة التي تليها من الجلد (الأدمة) في 36%. تم العثور على فرط اليوزينيات في 90%، فرط كوليسترول الدم في 6 مرضى والتهاب الغدة الدرقية في مريض واحد. تم استخدام العلاج بالكورتيكوستيرويد العام في 67%. تم تحسين عشرة مرضى بالكورتيكوستيرويدات الموضعية. لوحظ تفاقم ما بعد الولادة في 4 مرضى، مع عشر حالات تكرار حمل لاحق. فيما يتعلق بتشخيص الجنين، كانت هناك 4 حالات خداج و5 حالات من وفاة الاجنة و3 حالات نقص التغذية. تنضم سلسلتنا إلى تلك الموجودة في الأدبيات فيما يتعلق بنسبة التعددية، والحدوث في الثلث الثاني والثالث من الحمل، والبيانات السريرية والمرضية. المناعية

Abstract

Title: Pemphigoid gestationis: Experience of dermatology department A in Rabat

Author: Ait Khabba Chaimae

Keywords: Autoimmune bullous dermatosis; Pregnancy ; Pemphigoid gestationis

Pemphigoid gestationis (PG) is a rare subepidermal bullous dermatosis. It usually occurs in the multiparous during the 2nd or 3rd trimester of pregnancy, rarely postpartum. This is a retrospective study, collecting 33 cases of PG over a period of 21 years.

The average age was 33 years old. 79% of the patients were multiparous and 21% primiparous. The onset of the disease occurred in 45% in the 3rd trimester, in 33% in the 2nd trimester, with four cases of postpartum onset. All the patients had started their disease by pruritus followed by an eruption made up of urticarial papules with pseudo-roundels, vesiculo-bullae were found in 70%, and pustules in 45%. The onset was periumbilical in 79% of cases; the face was only affected in two cases. Our series is distinguished by a high frequency of palmoplantar involvement found in 36% with mucosal involvement in 21%. Histology showed subepidermal bullae with an eosinophilic infiltrate in 70% of cases. Direct immunofluorescence objectified a linear deposit of C3 along the BMZ in 40% and the IIF objectified the presence of anti-BMZ auto-antibodies in 36%. Hypereosinophilia was found in 90%, hypercholesterolemia in 6 patients and thyroiditis in one patient. General corticosteroid therapy was used in 67%. Ten patients were improved by topical corticosteroids. A postpartum exacerbation was noted in 4 patients, with ten cases of recurrence during a subsequent pregnancy. Regarding the fetal prognosis, there were 4 cases of prematurity, 5 cases of MFIU and 3 cases of hypotrophy. Our series joins those of the literature as for the percentage of multiparity, the occurrence in the 2nd and 3rd trimester, the clinical and immuno-pathological data.

REFERENCES

1. Bunel J (1811) Essai sur le pemphigus. Paris
2. Milton J (1872) The pathology and treatment of diseases of the skin. Hardwicke, London
3. Dacus JV (1990) Pruritus in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 33:738–745
4. Sasseville D, Wilkinson RD, Schnader JY (1981) Dermatoses of pregnancy. Int J Dermatol 20:223–241
5. Schaumburg-Lever G, Saffold OE, Orfanos CE et al (1973) Herpes gestationis. Histology and ultrastructure. Arch Dermatol 107:888–892
6. Jablonska S, Chorzelski TP, Maciejowska E et al (1975) Immunologic phenomena in herpes gestations. Their pathogenic and diagnostic significance. J Dermatol 2:149–158
7. Lim HW, Bystryn JC (1978) Evaluation and management of diseases of the vulva: bullous diseases. Clin Obstet Gynecol 21:1007–1022
8. Holmes RC, Black MM (1982) The specific dermatoses of pregnancy: a reappraisal with special emphasis on a proposed simplified clinical classification. Clin Exp Dermatol 7:65–73
9. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. Int J Dermatol. 2004;43(12):876–881.
10. Bertram F, Bröcker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. J Dtsch Dermatol Ges. 2009;7(5):434–440.
11. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. Arch Dermatol. 1995;131(1):48–52.
12. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Payandemehr P, Nassiri S, Valikhani M, Safai-Naraghi Z. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Iran: a 10-year review. Int J Dermatol. 2012;51(1):35–41.
13. Yancey KB. Herpes gestationis. Dermatol Clin 1990; 8: 727-34
14. Black MM. Progress and new directions in the investigation of the specific dermatoses of pregnancy. Keio J Med 1997; 46: 40-1

15. Roger D, Vaillant L, Fignon A, et al. Specific pruritic diseases of pregnancy: a prospective study of 3192 pregnant women. *Arch Dermatol* 1994; 130: 734-9
16. Aounallah A, Lahouel I, Boussofara L, Mokni S, Ghariani N, Korbi M, Saidi W, Sriha B, Denguezli M, Belajouza C, Nourira R. Pemphigoid gestationis: Report of 44 cases. *Our Dermatol Online*. 2017;8(3):255-259.
17. Shornick JK, Meek TJ, Nesbitt LT, Jr, Gilliam JN. Herpes gestationis in blacks. *Arch Dermatol*. 1984;**120**(4):511–513.
18. Al-Saif F, Elisa A, Al-Homidy A, Al-Ageel A, Al-Mubarak M. Retrospective analysis of pemphigoid gestationis in 32 Saudi patients – clinicopathological features and a literature review. *J Reprod Immunol*. 2016;**116**:42–45.
19. Mokni M, Fourati M, Karoui I, et al. Pemphigoid gestationis: a study of 20 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2004;**131**(11):953–956.
20. Triki S, Zeglaoui F, Fazaa B, Mokhtar I, Kamoun MR. La Pemphigoïde Gravidique. A propos de 30 cas. *Tunisie Méd*. 2006;84:275-8.
21. Jenkins RE, Hern S, Black MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24:255–259
22. R. Chakiri, M. Meziane, S. Gallouj, F. Mernissi Pemphigoïde gravidique : étude prospective de 16 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Volume 142, Issue 12, Supplement , December 2015, Page S516
23. Inani, K., Meziane, M., Bouyahyaoui, Y., Mernissi, F.-Z., Sekal, M., Harmouch, T., ... Melhouf, M.-A. (2014). Le choriocarcinome : une face cachée de la pemphigoïde gestationnelle. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 42(5), 357–359. doi:10.1016/j.gyobfe.2013.11.003
24. Vaughan-Jones S, Hern S, Nelson-Piercy C, et al. A prospective study of 200 women with dermatoses of pregnancy correlating clinical findings with hormonal and immunopathological profiles. *Br J Dermatol* 1999; 141: 71-81
25. 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.
26. Denis Roger , loic Vaillant et al. Specific Pruritic Diseases of Pregnancy A

- Prospective Study of 3192 Pregnant Women Arch Dermatol. 1994;130:734-739
27. Kbir el morabit, les manifestations dermatologique de la grossesse,these n° 35/2008, marrakech
 28. Oussi Fatima , Dermatoses spécifiques de la grossesse à propos de 34 cas , thèse n°123/2017 , FES
 29. Civatte J (1982) Histopathologie cutanée. Éditions Flammarion Médecine-Sciences
 30. Lever WF (1969) Histologie de la peau. Éditions Masson et Cie
 31. Meziou, T.J. (2013). Histologie de la peau. In: Abrégé de physiologie à l'usage des acupuncteurs et des réflexothérapeutes. « Médecines D'Asie — Savoirs & Pratiques », vol 2. Springer, Paris. https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0361-6_5
 32. B. Dréno .Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes . Annales de Dermatologie et de Vénérologie Volume 136, Supplement 6, October 2009, Pages S247-S251
 33. Semkova K, Black M. Pemphigoid gestationis: current insights into pathogenesis and treatment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;145:138–44.
 34. Yip L, McCluskey J, Sinclair R. Immunological aspects of pregnancy. Clin Dermatol 2006;24:84–7.
 35. Shornick, J.K., Jenkins, R.E., Artlett, C.M., et al. Class II MHC typing in pemphigoid gestationis. Clin Exp Dermatol. 1995;20:123-126.
 36. Fairley, J.A., Heintz, P.W., Neuburg, M., et al. Expression pattern of the bullous pemphigoid-180 antigen in normal and neoplastic epithelia. Br J Dermatol. 1995;133:385-391.
 37. Patton T, Plunkett RW, Beutner EH, et al. IgG4 as the predominant IgG subclass in pemphigoides gestationis. J Cutan Pathol 2006;33:299–302.
 38. Shimanovich I, Skrobek C, Rose C, et al. Pemphigoid gestationis with preominant involvement of oral mucous membranes and IgA autoantibodies targeting the C-terminus of BP180. J Am Acad Dermatol 2002;47:780–4.
 39. Giudice, G.J., Emery, D.J., Zelickson, et al. Bullous pemphigoid and herpes gestationis autoantibodies recognize a common non-collagenous site on the BP180 ectodomain. J Immunol. 1993;151:5742-5750.

40. Di Zenzo, G., Calabresi, V., Grosso, F., et al. The intracellular and extracellular domains of BP180 antigen comprise novel epitopes targeted by pemphigoid gestationis autoantibodies. *J Invest Dermatol.* 2007;127:864-873.
41. Di Zenzo G, Calabresi V, Grosso F, Caproni M, Ruffelli M, Zambruno G. The intracellular and extracellular domains of BP180 antigen comprise novel epitopes targeted by pemphigoid gestationis autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2007;127:864—73.
42. Huilaja, L., Makikallio, K., Sormunen, R., et al. Gestational pemphigoid: placental morphology and function. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:33-38.
43. Doffoel-Hantz V, Cogné M, Drouet M, Sparsa A, Bonnetblanc JM, Bedane C. Physiopathology of bullous pemphigoid. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136:740—7.
44. D'Alessio MC, Mazzanti C, Simone ND, Mancuso R, Reddicono G, Garzia M. No evidence of fetal microchimerism in the skin of patients
45. Schmutz JL. Dermatoses spécifiques de la grossesse. *Press Med.* 2003;32:1813-7.
46. Boudaya S, Turki H, Meziou TJ, Marrekchi S, Bouassida S, Zahaf A. Pemphigoïde gestationis: une Radia C, Salim G, Kawtar I, Zahra MF, Taoufiq H. Pemphigoid gestationis: A Moroccan study. *Our Dermatol Online.* 2017;8(2):128-132 étude de 15 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2003;32:30-4.
47. Kar Sumit, Krishnan Ajay .Pregnancy and Skin, *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* (May–June 2012) 62(3):268–275
48. Chi CC, Wang SH, Charles-Holmes R, et al. Pemphigoid gestationis: early onset and blister formation are associated with adverse pregnancy outcomes. *Br J Dermatol.* 2009;160:1222–1228.
49. James G.H. Dinulos MD .Vesicular and Bullous Diseases Habif's Clinical Dermatology, Chapter 16, 631-668.e1.2021
50. Lipozenčić J, Ljubojevic S, Bukvić-Mokos Z. Pemphigoid gestationis. *Clin Dermatol* 2012; 30:51–5.
51. Al-Fouzan, A.-W. S., Galadari, I., Oumeish, I., & Oumeish, O. Y. (2006). *Herpes gestationis (Pemphigoid gestationis).* *Clinics in Dermatology*, 24(2), 109–112.
52. Ingen-Housz-Oro, S. (2011). *Pemphigoïde de la grossesse : revue de la littérature.*

Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 138(3), 209–213.

53. Amato L, Mei S, Gallerani I, Moretti S, Fabbri P. A case of chronic herpes gestationis: Persistent disease or conversion to bullous pemphigoid? *J Am Acad Dermatol* 2003;49:302-7.
54. Kwon, E.J., Ntiamoah, P., and Shulman, K.J. The utility of C4d immunohistochemistry on formalin-fixed paraffin-embedded tissue in the distinction of polymorphic eruption of pregnancy from pemphigoid gestationis. *Am J Dermatopathol*. 2013;35:787-791.
55. Rudolph CM, Al-Fares S, Vaughan-Jones SA, et al. Polymorphic eruption of pregnancy: clinicopathology and potential trigger factors in 181 patients. *Br J Dermatol*. 2006;154:54–60.
56. Nasser N, Sasseville D. Dermatologic diseases of pregnancy [in French]. *Dermatologie – Conférences Scientifiques* 2006; 5 (3): 1-6
57. Kroumpouzou G, Cohen LM. Dermatoses of pregnancy. *JAmAcad Dermatol* 2001; 45 (1): 1-19
58. K. Sellami, S. Marrakchi, E. Bahloul, A. Masmoudi, S. Halouani, D. Elleuch, M. Mokni, S. Boudaya, M. Amouri, M. Mseddi, H. Turki, Psoriasis pustuleux et grossesse : 6 cas, *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 143, Issue 12, Supplement, 2016, Pages S254-S255, ISSN 0151-9638
59. Poffet, F., Sonia Abraham, Philip Taramaraz, Lionel Fontao and Luca Borradori. “Autoimmune Progesterone Dermatitis: Potential Role of Cutaneous Angiogenin Expression?” *Dermatology* 223 (2011): 32 - 35.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Taylor D, Pappo E, Aronson IK. Polymorphic eruption of pregnancy. *Clin Dermatol* 2016; 34:383–91.
 64. 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.
 65. Chi C-C, Wang S-H, Wojnarowska F, et al. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; p89.
 66. 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.
 67. 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.
 68. Cobo MF, Santi CG, Maruta CW et al. Pemphigoid gestationis : clinical and laboratory evaluation. *Clinics* 2009; 64: 1043-7
 69. Amato L, Coronella G, Berti S, et al. Successful treatment with doxycycline and nicotinamide of two cases of persistent pemphigoid gestationis. *J Dermatolog Treat* 2002;13:143–6.
 70. 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
 71. 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: 185–188.
 72. Paternoster DM, Bruno G, Grella PV. New observations on herpes gestationis therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 56: 277–278.
 73. Huilaja, L., Mäkikallio, K., Hannula-Jouppi, K., Väkevä, L., Höök-Nikanne, J., & Tasanen, K. (2015). Cyclosporine Treatment in Severe Gestational Pemphigoid. *Acta Dermato Venereologica*, 95(5), 593–595. doi:10.2340/00015555-2032

74. Amato L, Mei S, Gallerani I, et al. A case of herpes gestationis: persistent disease or conversion to bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:302–7.
75. Cianchini G, Masini C, Lupi F, et al. Severe persistent pemphigoid gestationis: long-term remission with rituximab. *Br J Dermatol* 2007;157:388–9.
76. Russell B, Thorne NA. Herpes gestationis. *Br. J. Dermatol.* 1957; 69: 339–57.
77. Castle, S. P., Mather-Mondrey, M., Bennion, S., David-Bajar, K., & Huff, C. (1996). Chronic herpes gestationis and antiphospholipid antibody syndrome successfully treated with cyclophosphamide. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 34(2), 333–336. doi:10.1016/s0190-9622(07)80003-x
78. 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.
79. Narayanan A, Pangti R, Agarwal S, Bhari N. Pemphigoid gestationis: a rare pregnancy dermatosis treated with a combination of IVIg and rituximab. *BMJ Case Rep.* 2021 Mar 16;14(3):e241496. doi: 10.1136/bcr-2020-241496. PMID: 33727302; PMCID: PMC7970317
80. Tourte M, Brunet-Possenti F, Mignot S, Gavard L, Descamps V. Pemphigoid gestationis: a successful preventive treatment by rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Apr;31(4):e206-e207. doi: 10.1111/jdv.13962. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27606493.
81. Van de Wiel A, Hart CH, Flinterman J, et al. Plasma exchange in herpes gestationis. *Br Med J* 1980;281:1041–2.
82. Marker M, Derfler K, Monshi B, et al. Successful immunoadsorption of bullous autoimmune disease: pemphigus vulgaris and pemphigoid gestationis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:27–31.
83. Riquelme-Mc Loughlin, C., & Mascaró, J. . (2021). *Treatment of pemphigoid gestationis with dupilumab. Clinical and Experimental Dermatology.* doi:10.1111/ced.14765
84. 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.
85. Holmes RC, Black MM, Jurecka W, et al. Clues to the aetiology and pathogenesis of

- herpes gestationis. *Br J Dermatol* 1984; 109:131–9.
86. Reunala T, Karvonen J, Tiilikainen A, Salo OP. Herpes gestationis. A high titre of antiHLA-B8 antibody in the mother and pemphigoid-like immunohistological findings in the mother and the child. *Br J Dermatol* 1977; 96:563–8.
87. Boulinguez S, Bédane C, Prost C, et al. Chronic pemphigoid gestationis: comparative clinical and immunopathological study of 10 patients. *Dermatology* 2003; 206:113–9. 54
88. Lawley TJ, Stingl G, Katz SI. Fetal and maternal risk factors in herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1978; 114:552–5.
89. Shornick JK, Black MM. Fetal risks in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:63–8.
90. Mascaró JM, Lecha M, Mascaró JM. Fetal morbidity in herpes gestationis. *Arch Dermatol* 1995; 131:1209–10.
91. 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.
92. 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. 53
93. Zhao CY, Chiang YZ, Murrell DF. Neonatal Autoimmune Blistering Disease: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol* 2016; 33:367–74.
94. Reunala T, Karvonen J, Tiilikainen A, Salo OP. Herpes gestationis. A high titre of antiHLA-B8 antibody in the mother and pemphigoid-like immunohistological findings in the mother and the child. *Br J Dermatol* 1977; 96:563–8.
95. DHERS marie 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
96. Berthier M, Nasimi A, Boussebart T, et al. Manifestations neurologiques chez un enfant de mère atteinte d'herpès gestationis. *Arch Pédiatrie* 1996; 3:460–2.