



Syndrome auto-immun multiple (SAIM): illustration de cours et parcours en Afrique subsaharienne

Multiple Autoimmune Syndrom (MAS): An illustration of features and pathways in sub-saharian Africa

SOW M, KANE BS, DIAGNE N, NDOUR MA, BA M, NDAO AC, DJIBA B, DIENG M, FAYE A, POUYE A.
Service de Médecine Interne du CHU Aristide Le Dantec de Dakar

Auteur correspondant : Sow Maïmouna

Résumé:

Introduction : Le SAIM est une entité rare. La maladie de Biermer se caractérise classiquement par une anémie macrocytaire mais avec plusieurs subtilités possibles qui lui confère l'appellation d'anémie pernicieuse. Cette observation illustre un cours inhabituel de cette affection avec notamment une absence d'anémie dans un contexte de SAIM de type 3.

Nous rapportons le parcours d'un cas clinique de maladie de Biermer sans anémie dans un contexte de SAIM de type 3.

Observation : Une patiente de 24 ans a été admise devant un tableau neurologique associant un syndrome de sclérose combinée de la moelle, une mélanodermie sans anémie et un goitre diffus. Le diagnostic de maladie de Biermer associée à une insuffisance surrénale lente auto-immune et une thyroïdite de Hashimoto a été posé grâce à la présentation clinique et aux explorations immunologiques. Un traitement hormonal substitutif par hydrocortisone et vitamine B12 a été instauré avec succès entraînant la régression de tous les signes cliniques et biologiques.

Conclusion : les comorbidités, fréquentes dans notre contexte, peuvent modifier le cours habituel de certaines affections. Notre observation illustre la grande variabilité de présentation de la maladie de Biermer dont le diagnostic est possible même en l'absence d'anémie. Aussi, elle impose la recherche de pathologies auto-immunes associées.

Mots clés : Syndrome auto-immun multiple, maladie de Biermer, Sclérose combinée de la moelle, insuffisance surrénale, Afrique subsaharienne.

Summary

Context: Multiple autoimmune syndrom (MAIS) is an uncommon entity and Biermer's disease is usually found in a context of macrocytic anemia. Nevertheless, several features are reported for this so subtle disease, which explain why it is called *Pernicious anemia*.

We aim to highlight a new and unusual course of Biermer's disease despite absence of anemia in a global context of type 3 MAIS.

Results: A 24-year-old female patient was admitted for neurological sign consistent with a combined sclerosis of the spinal cord. She also presented melanoderma and an important goiter.

Clinical presentation and immunological explorations lead to confirm the diagnosis of pernicious anemia, autoimmune adrenal insufficiency and Hashimoto's thyroiditis. The treatment initiated with hydrocortisone and vitamin B12, has provided a regression of the symptoms.

Conclusion: A lot of comorbidities are able to change the usual course of diseases known by classical presentation. Our work contributes to show, once more, the great variability of pernicious anemia. Therefore, it seems important to search for other associated autoimmune.

Keywords: multiple autoimmune syndrome, pernicious anemia, combined sclerosis of spinal cord; adrenal insufficiency, sub-Saharan Africa.



(RAFMI)

Introduction

Le syndrome auto-immun multiple se définit par la présence chez un même individu d'au moins trois pathologies auto-immunes [1]. Il est classé en 3 types. Le type 1 regroupe la myasthénie auto-immune, le thymome, la polymyosite et la myocardite auto-immune. Le type 2 concerne l'association: syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, cirrhose biliaire primitive, sclérodermie et thyroïdites auto-immunes. Le type 3 comprend les thyroïdites auto-immunes, la myasthénie auto-immune, le thymome, le syndrome de Sjögren, la maladie de Biermer, le purpura thrombopénique idiopathique, la maladie d'Addison, le diabète de type 1, le vitiligo, l'anémie hémolytique auto-immune, le lupus et la dermatite herpétiforme [1].

Cette entité rarement rapportée dans nos régions constitue un véritable défi diagnostique.

Nous illustrons les difficultés diagnostiques d'un syndrome auto-immun multiple de type 3 dans un contexte d'accessibilité délicate aux examens de laboratoires de pointe.

Observation

Il s'agissait d'une patiente âgée de 24ans, admise pour un déficit moteur des membres inférieurs associé à des douleurs radiculaires et à une asthénie physique intense. Dans ses antécédents, elle a été suivie en Gambie pour une dysthyroïdie avec une hyperthyroïdie initiale en 2006 traitée par carbimazole et qui avait secondairement évolué vers une hypothyroïdie en 2013 justifiant une hormonothérapie substitutive par lévothyroxine.

A son admission dans notre service, ses constantes hémodynamiques étaient les suivantes : une pression artérielle à 120/80 mmHg, une fréquence cardiaque à 93 cycles/min, une glycémie capillaire à 1,06 g/l, une température à 38° c et une fréquence respiratoire à 23 cycles/min.

L'examen physique mettait en évidence un syndrome cordonal postérieur et un syndrome pyramidal des membres inférieurs. Il était aussi noté une mélanodermie palmo-plantaire acquise, et un goitre diffus, élastique et non vasculaire.

Les explorations biologiques montraient une macrocytose à 126fl sans anémie (le taux

d'hémoglobine étant à 12,6 g/dl) avec un taux de réticulocyte abaissé à 54500 /mm³, la fonction rénale, l'ionogramme sanguin et les différents composés lipidiques du sang étaient à des taux normaux. La vitamine B12 sérique était effondrée (<83pg/ml). Le taux de T4 libre était à 15,57 pmol/l (normes : 9 à 19), et la TSH ultrasensible à 5,07 UI/L (normes : 0,35 à 4,94). La cortisolémie de 8H était abaissée à 7ng/L.

L'exploration de l'auto-immunité révélait une positivité des anticorps anti-thyropéroxydase (>1000 UI/ml), des anticorps anti-facteur intrinsèque (47,4 AU/ml) et des anticorps anti-21 hydroxylase (11,26 U/ml).

L'endoscopie œsogastroduodénale révélait chez notre patiente une incontinence cardiaque non compliquée. L'histologie de la pièce de biopsie gastrique faite lors de l'examen concluait à une gastrite atrophique fundique active avec métaplasie épithéliale et absence d'*Helicobacter pylori*. L'échographie cervicale montrait une glande thyroïde de volume normal et d'échostructure hétérogène en rapport avec la présence de zones hypo-échogènes et de micro calcifications. La tomодensitométrie abdominale était normale avec notamment l'absence d'atrophie surrénalienne. L'imagerie par résonance magnétique cérébro-médullaire était normale. Elle a été effectuée, après le début de la supplémentation en vitamine B12, à la recherche d'une sclérose combinée de la moelle.

Le diagnostic retenu était un syndrome auto-immun multiple de type 3 associant une maladie de Biermer (sans anémie), une insuffisance surrénale primitive auto-immune et une thyroïdite de Hashimoto.

Le traitement administré à la patiente était à base d'hydrocortisone 30mg/j, une ampoule de vitamine B12 par jour en mini-perfusion pendant une semaine puis 2 ampoules par semaine en per os pendant un mois puis 2 ampoules par mois per os à vie. La stratégie thérapeutique pour la thyroïdite a été l'abstention et la surveillance.

L'évolution a été marquée en cours d'hospitalisation par une régression quasi complète de l'asthénie, une reprise de la marche sans séquelles neurologiques et la disparition progressive de la mélanodermie.



(RAFMI)

La crise réticulocytaire (taux de réticulocytes passant à $177000/\text{mm}^3$) a été notée après une semaine de traitement par vitamine B12 avec disparition secondaire de la macrocytose. Les taux de TSH et de T4 se sont normalisés au cours du suivi.

Discussion

Nous avons rapporté l'observation d'une patiente présentant une maladie de Biermer, une insuffisance surrénale primitive auto-immune et une thyroïdite d'Hashimoto.

L'association d'au moins trois maladies auto-immunes définit le SAIM. Il s'agit d'une entité clinique particulière et rare ; classé en 3 types [1, 2].

Notre observation correspondait à un SAIM type 3 et une polyendocrinopathie auto-immune de type 2.

La survenue chez un même individu de plusieurs maladies auto-immunes n'est pas fortuite du fait d'une très possible prédisposition génétique [3, 4]. Ainsi, l'haplotype HLA-DR3 ou HLA-DR4 pourrait jouer un rôle important dans l'association de plusieurs maladies auto-immunes, particulièrement dans la polyendocrinopathie auto-immune de type 2 [5, 6].

En plus de la génétique, des facteurs environnementaux sont également impliqués [7].

Aussi, un patient porteur d'une maladie auto-immune a tendance à en développer une autre [8, 9].

Les thyroïdites auto-immunes semblent représenter un élément clé des syndromes auto-immuns multiples [10].

Dans notre observation, la thyroïdite a été la première manifestation et le délai entre sa confirmation et le diagnostic des autres affections auto-immunes était de 11 ans. Ceci conforte les données de la littérature qui soutiennent que l'atteinte thyroïdienne et le vitiligo précèdent les autres maladies auto-immunes [8].

La thyroïdite auto-immune peut s'associer à d'autres maladies auto-immunes comme dans la série tunisienne de 66 cas avec présence de l'insuffisance surrénale dans 27 cas soit 2,5% [11].

En outre, une maladie de Biermer est présente chez un tiers des patients ayant une thyroïdite auto-immune [12].

Ainsi, la découverte d'une thyroïdite auto-immune doit inciter à rechercher des arguments pour une maladie auto-immune associée, particulièrement une maladie de Biermer pour confirmer un cadre de SAIM de type 3 ou de polyendocrinopathie.

Les difficultés diagnostiques de la maladie de Biermer étaient en rapport avec l'absence d'anémie chez notre patiente. Cette possible présentation de la maladie de Biermer constitue un challenge diagnostique [13]. En effet, plusieurs auteurs rapportent des cas de maladie de Biermer sans anémie [14, 15, 16]. Le diagnostic de maladie de Biermer a été orienté par la sclérose combinée de la moelle, car la mélanodermie pouvait être attribuée à l'insuffisance surrénale lente primitive. Dans l'étude de Maamar [14] concernant les troubles neurologiques par carence en vitamine B12, l'atteinte neurologique révélait le déficit en vitamine B12 dans 15,3% des cas et il s'agissait d'un tableau de sclérose combinée de la moelle dans la majorité des cas. Dans cette même étude, la présence d'atteinte neurologique s'associait à des taux d'hémoglobine et de plaquettes plus élevés [14].

L'imagerie par résonance magnétique peut orienter le diagnostic en mettant en évidence des anomalies de signal (hyposignal T1 et hypersignal T2) des cordons postérieurs et latéraux de la moelle cervico-dorsale [14]. Cependant sa réalisation tardive après supplémentation en vitamine B12 pourrait expliquer le résultat normal obtenu. A noter toutefois que cette rapide réversibilité de l'atteinte neurologique ; tant sur le plan clinique qu'à l'imagerie ; constitue un argument diagnostique important [14].

L'insuffisance surrénale primitive auto-immune constituait la 3^{ème} affection auto-immune identifiée chez notre patiente. Elle a fait l'objet d'observations restreintes en milieu tropical [17]. Son identification doit être précoce en raison du risque évolutif vers une insuffisance surrénale aiguë [17]. De principe, ce diagnostic a été envisagé chez notre patiente.

Le traitement par la cobalamine à vie instauré chez notre patiente est en accord avec les données de la littérature [14, 15, 16].



Pour l'atteinte thyroïdienne aucun traitement n'avait été administré car la surveillance doit être de mise devant une forme infra clinique. L'évolution rapidement favorable, comme dans notre cas, est aussi rapportée [13]. Toutefois ; des cas de persistance du tableau neurologique ont été décrits [15, 16]. Le délai de survenue de la crise réticulocytaire est plus court en présence de signes neurologiques selon Maamar [14].

Conclusion

Le SAIM est une entité rare dont le délai diagnostique entre les différentes pathologies auto-immunes constitutives peut être long. La recherche de pathologies auto-immunes associées est la règle devant la présence de l'une d'entre elles. L'absence d'anémie n'élimine pas une maladie de Biermer dont le diagnostic peut et doit être évoqué même devant une macrocytose isolée.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. Humbert P, Dupond JL. Les syndromes auto-immuns multiples (SAM). *Ann Med Inteme* 1988 ; 139 : 159-68
2. Gaches F, Sauvage PH, Vidal E et al. Syndrome auto-immun multiple. *Rev med Int* 1993; 14 : 177-178
3. Cárdenas-Roldán J, Rojas-Villarraga A and Anaya JM. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2013; 11: 73
4. Castiblanco J, Sarmiento-Monroy JC, Mantilla RD, Rojas-Villarraga A and Anaya JM. Familial Aggregation and Segregation Analysis in Families Presenting Autoimmunity, Polyautoimmunity, and Multiple Autoimmune Syndrome. *J Immunol Res.* 2015; 2015 (572353): 1-10
5. Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndroms. *Autoimmunity Reviews* 2014; 13(2): 85 – 89

6. Husebye E S, Anderson M S and Kampe O. Autoimmune Polyendocrine Syndroms. *N Engl J Med.* 2018; 378(12): 1132–1141
7. Anaya JM, Ramirez-Santana C, Alzate MA, Molano-Gonzalez N and Rojas-Villarraga A. The Autoimmune Ecology. *Front. Immunol.* 2016; 7:139
8. Cojocaru M, Cojocaru I M, Silosi I. Multiple autoimmune syndrom. *Maedica A Journal of Clinical Medicine* 2010; 5(2): 132-134
9. Sloka S. Observations on Recent Studies Showing Increased Co-occurrence of Autoimmune Diseases. *Journal of Autoimmunity* 2002 ; 18 : 251–257
10. Zulficar A A, Pennaforte J L, Drame M, Andres E. La maladie de Biermer au cours des syndromes auto-immuns multiples : étude rétrospective de 74 observations et revue de littérature. *Rev med int* 2012 ; 33 (S2) : A104
11. Chabchoub G, Mnif M, Maalej A et al. Étude épidémiologique des maladies autoimmunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. *Annales d'Endocrinologie* 2006; 67 (6): 591-595
12. Toh B-H. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. *Immunologic Research* 2017; 65 (1): 326–330
13. Thein H O, Rojas-Hernandez CM. Challenging clinical presentations of pernicious anemia. *Discov Med.* 2017; 24(131):107-115
14. Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H et al. Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas. *Rev med int* 2006; 7 (6): 442-447
15. Hall CA. Vitamin B12 deficiency and early rise in mean corpuscular volume. *JAMA.* 1981 20; 245(11): 1144-6



16. Carmel R. Macrocytosis, mild anemia, and delay in the diagnosis of pernicious anemia. Arch Intern Med. 1979; 139(1): 47-50

17. Djiba B, Faye A, Ndour M A et al. Insuffisance surrénalienne d'origine auto-immune en milieu tropical: mythe ou réalité. Rafmi 2018 ; 5 (2) : 22-24