

La mélanodermie acquise : Devrait-on la considérer comme une particularité de l'anémie de Biermer chez l'africain de race noire ? (A propos d'une analyse portant sur une série de 41 cas)

Acquired Melanoderma: Should it be considered as a Biermer disease characteristic among black African? A 41 cases analysis

Berthe A^{1,2}, Diop M M^{1,2}, Dioussé P^{1,3}, Toure P S¹, Faye F A², Diop B M¹, Ka M M¹

1- Université de Thiès - UFR des Sciences de la Santé

2- Service de Médecine Interne Centre Hospitalier Régional de Thiès,

3- Service de Dermatologie-Vénérologie Centre Hospitalier Régional de Thiès,

Résumé

La maladie de Biermer est de présentation atypique et polymorphe avec certaines particularités chez le noir : elle survient à un âge moins avancé associée parfois à une mélanodermie. Cette hyperpigmentation cutanée acquise, disparaissant avec le traitement, est de plus en plus rapportée chez les sujets de race noire présentant une maladie de Biermer sans association avec une insuffisance surrénale. Dans ce travail nous rapportons une série de 41 observations de maladie de Biermer associées à une mélanodermie. Il s'agit d'une étude transversale prospective à caractère descriptif. Elle a eu pour cadre le service de Médecine Interne du Centre Hospitalier Régional de Thiès et a concerné 41 dossiers de malades admis entre le 1^{er} Mai 2007 et le 30 Juin 2016 (soient 9 ans). Les patients inclus présentaient tous un syndrome neuro-anémique récidivant en accord avec une Anémie Pernicieuse. L'âge médian était de 55 ans. Le sex-ratio H/F est de 0,8 en faveur des femmes. Le délai médian pour le diagnostic était de 4 ans avec des extrêmes entre 2 et 8 ans. Les manifestations cliniques étaient dominées par : un syndrome neuroanémique et une mélanodermie dans tous les cas, une glossite dans 36,58% des cas. Le taux médian d'hémoglobine était égal à 5g/dl. La vitamine B12 sérique était effondrée chez 27 patients dont 21 avaient un anticorps anti-facteur intrinsèque présent. Une hyperhomocysteinémie était notée dans 2 cas. L'histologie notait une gastrite atrophique chronique dans 74% des cas. Le traitement a ainsi consisté en des transfusions de sang total, une supplémentation en fer dans les situations où la maladie de Biermer était associée à une carence martiale et une vitaminothérapie B12 par voie parentérale. L'évolution a été favorable chez tous nos patients, marquée par une régression complète de la mélanodermie, une disparition de la glossite et une normalisation de l'hémogramme et les troubles moteurs neurologique (neuroanémie).

Conclusion : La mélanodermie acquise peut révéler une maladie de Biermer en cas d'anémie chronique. Cette association est fréquemment retrouvée chez le sujet noir africain.

Mots clés : Biermer-Mélanodermie-Noir africain

Summary

Biermer disease also known as Pernicious anemia often occurs by atypical and polymorphic presentation in black patients, such as the young age and the association with melanoderma. This cutaneous sign is usually found during adrenal insufficiency and disappear when a vitamin B12 treatment is appropriately administered for Biermer disease. Thus, melanoderma could lead to the diagnosis of pernicious anaemia. We aimed to highlight such fact in a forward-looking and transversal study carried out from May 1st, 2007 to June 30th, 2016 (i.e 9 years) at the department of Internal Medicine of the Thies regional hospital, Senegal. We recruited all files of patients presenting recurrent anemia. Finally, 41 cases were collected. The median age was 55 years and the sex-ratio H/F at 0, 8 in favour of women. The time elapse from onset of symptoms to diagnosis was in a mean time of 4 years with extremes between from 2 to 8 years The main clinical manifestation was neurologic-anemic syndrom associated to melanoderma (in each case), glossitis was found in 36, 58 % of cases. Median rate of haemoglobin was 5g / dl. Determination of anti intrinsic factor antibodies was made in the serum of 27 patients among whom 21 were positive. High level of homocystein was noted in 2 cases. Histology showed chronic atrophic gastritis in 74 % of cases. That could lead to iron deficiency because of the low level of chloridyic acid which is involved for transformation of the iron from dietary to ferrous fraction. Furthermore, Biermer disease is sometimes associated to other contexts of iron losses. So, treatment consisted to blood transfusions, iron supplementation if necessary, and supplementation by vitamin B12.

A very good outcome occurred for all patients consisting to regression of melanoderma, disappearance of glossitis and normalization of the hematological disorders.

Conclusion: Acquired melanoderma can reveal Biermer disease during chronic anemia.

This association is frequently reported from the African black population.

Keywords: Biermer Disease -Melanoderma- Black African

Introduction :

La mélanodermie est un signe classique d'insuffisance surrénalienne périphérique. Cependant, elle est exceptionnellement rencontrée et parfois trompeuse au cours de la maladie de Biermer [1]. Cette affection présente certaines particularités chez le sujet de race noire comme la survenue à un plus jeune âge [2]. La mélanodermie acquise est de plus en plus rapportée, chez les sujets à carnation noire, sans autre cause pouvant l'expliquer [2, 3, 4].

Nous présentons une série de 41 observations d'anémie pernicieuse colligées sur 9 ans. Elles mettent en exergue la fréquence de la mélanodermie en dehors d'une autre cause pouvant l'expliquer.

Matériel et Méthode

Il s'agit d'une étude transversale prospective à visée descriptive qui s'est déroulée dans le service de médecine interne du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Thiès (Sénégal) du 1^{er} Mai 2007 au 30 Juin 2016, concernant 41 malades admis pour anémies récidivantes avec syndrome neuroanémique sans spoliation sanguine dans les antécédents. La recherche de glossite et/ou de mélanodermie a été systématique chez tous les patients. N'ont pas été inclus tous les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique, d'une leucémie ou d'un lymphome. De même les malades âgés de plus de 80 ans ou connus éthyliques, ceux atteints de tuberculose ou souffrant d'une carence en acide folique n'ont pas été retenues pour l'étude.

La suspicion de maladie de Biermer chez nos malades reposait sur l'existence d'un syndrome neuro-anémique et d'un effondrement du taux de vitamine B12 sérique. La confirmation tenait en la présence des anticorps anti-facteurs intrinsèques ou une réponse positive au test thérapeutique à la vitamine B12.

Résultats :

Pour ces 41 dossiers, les malades avaient un âge médian de 55 ans avec comme valeurs extrêmes 26 et 80 ans. Le sex-ratio H/F était de 0,8 en faveur des

femmes. Le délai médian pour le diagnostic était de 4 ans avec comme délais extrêmes 2 ans et 8 ans.

Le mode de révélation consistait en : une thrombose veineuse profonde chez deux patients (4,87 %), un accident vasculaire cérébral ischémique chez un malade (2,43%). La maladie était associée à une hyperthyroïdie chez trois patients, une beta thalassémie chez un patient et une cirrhose auto-immune chez un autre.

Au plan clinique, un syndrome anémique était observé chez tous nos malades, 15 patients (36,58 %)



Figure 1: Patient présentant une glossite de Hunter

présentaient une glossite (Figure 1) associée à des tâches brunâtres linguales (Figure 2), une mélanodermie palmaire (Figure 3) et plantaire (Figure 4).



Figure 2 : Patient présentant une glossite avec mélanodermie

Un syndrome neuro anémique était relevé chez tous les patients. L'atteinte neurologique était soit

subjective consistant en des paresthésies au niveau des membres inférieurs dans 25 cas (61%), soit



Figure 4 : Patient présentant une mélanodermie plantaire

objective par la mise en évidence d'une ataxie sensitive dans 5 cas (12,2%) ou la présence d'un syndrome de sclérose combinée de la moelle dans 1 cas (2,43%) (Tableau 1).



Figure 3 : Patient présentant une mélanodermie palmaire

Une pancytopenie arégénérative a été notée dans 17 cas (43,5%) (Voir Tableau 2). Toutefois, chez 2 patients, l'hémogramme n'objectivait pas une anémie.

Tableau 1 : Répartition des différentes manifestations associées au Biermer

| Signes cliniques | | Effectif | % |
|------------------------|--------------------------------|----------|-------|
| Hématologiques | Syndrome anémique | 41 | 100 |
| Digestifs | Glossite Hunter | 15 | 36,58 |
| Dermatologiques | Mélanodermie | 41 | 100 |
| Neurologiques | Paresthésie | 25 | 61 |
| | Ataxie sensitive | 5 | 12,2 |
| | Sclérose combinée de la moelle | 1 | 2,43 |
| MTE | TVP | 2 | 4,87 |
| | AVCI | 1 | 2,43 |
| | Hyperthyroïdie | 3 | 4,87 |
| Association | Béta thalassémie | 1 | 2,43 |
| | Syndrome Plummer Vinson | 1 | 2,43 |
| | Cirrhose auto-immune | 1 | 2,43 |

L'hémogramme révélait une anémie avec un taux médian d'hémoglobine de 5 g/dl avec des valeurs extrêmes 1,7 et 6,9 g/dl chez 39 patients (95,1%). Elle était macrocytaire dans 24 cas (61,5 %) avec un taux de réticulocytes chez tous les patients inférieur à 20 000/mm³, normocytaire dans 8 cas (20,5%), microcytaire chez 1 patient (2,56%) qui présentait une béta thalassémie associée.

En outre, le taux de vitamine B12 était effondré chez 27 patients avec une valeur médiane de 62pg/ml et les anticorps anti-facteur intrinsèque étaient présents dans 21 cas (51,2%). Toutefois, leur recherche n'était pas effectuée chez les autres patients pour des raisons financières. Cependant, le test thérapeutique a été concluant chez ces mêmes malades.

Le taux sérique d'homocystéine était très élevé chez 2 patients (4,8%).

développement [5,8]. Toutefois, les sujets sont plus jeunes dans notre série, par rapport aux cas rapportés par Loukili [9] avec une moyenne de 74 ans. A noter

Tableau 2 : Répartition des malades en fonction du VGM, du taux d'Hémoglobine et des plaquettes

| Volume globulaire moyen (VGM) | | Hémoglobine (Hb) | | Plaquettes (PLT) | |
|-------------------------------|-------------|---------------------|------------------------|---------------------|------------|
| μ^3 | Effectif | g/100ml | Effectif | PLT/mm ³ | Effectif |
| < 80 | 3 (7,32%) | < 6 | 27 (65,8%) | < 150 | 25 (60,9%) |
| 80-100 | 24 (58,53%) | 6-9 | 11 (26,82%) | 150-400 | 18 (43,9%) |
| > 100 | 14 (34,1%) | > 9 et < 11 > 11 | 1 (2,43%) 2 (4,87%) | > 400 | 0 |

La fibroscopie œsogastroduodénale avec biopsie réalisée chez 23 malades était normale dans 6 cas (26%). Une gastrite atrophique dans tous ces cas où elle a été effectuée (74%). L'endoscopie n'avait pas aussi été effectuée chez les autres patients.

Chez tous les malades, le traitement a consisté en des injections intramusculaires de vitamine B12 (hydroxocobalamine). L'évolution a été favorable, dans un délai médian de 10 jours, chez tous les cas avec régression complète de la mélanodermie, disparition de la glossite, l'amélioration du syndrome neuro anémique et normalisation de l'hémoграмme. L'association à un traitement anticoagulant a aussi permis une levée de la thrombose dans les cas concernés.

Discussion

Cette étude a été limitée par le bas niveau socio-économique de certains patients et par la faiblesse du plateau technique (le bilan immunologique et la vitamine B12 sérique étaient réalisés dans les laboratoires privés d'où leurs coûts élevés)

La plupart des publications sur la maladie de Biermer rapportent une prédominance féminine [5,6]. Ce constat, est similaire à celui retrouvé dans notre étude. Cependant, certains auteurs [7] relèvent une prédominance masculine. Concernant l'âge, la médiane était de 55 ans. Elle était ainsi superposable à celle rapportée dans la majorité des pays en voie de

aussi, un jeune âge de survenue dans d'autres cas rapportés chez des sujets de race noire avec respectivement 42 et 35ans [2,3]. La survenue de la maladie de Biermer dans le jeune âge, est une caractéristique marquante chez le sujet africain de race noire. En effet, deux travaux sénégalais rétrospectifs montraient une moyenne d'âge au diagnostic de la maladie de Biermer respectivement de 51 ans chez 26 patients et de 43 ans chez 28 patients [10].

S'agissant du mode de révélation, la maladie thromboembolique retrouvée chez trois de nos patients pourrait s'expliquer par l'état de thrombophilie liée à hyperhomocystéinémie acquise [11,12].

Chez nos malades, on relevait un délai diagnostic médian de 4 ans alors que pour Mseddi [13] le retard était de 19 ans. Toutefois, un délai diagnostic de 1 à 2 ans était rapporté par Diop [14] chez un malade pauci symptomatique. Sur le plan clinique, les manifestations révélatrices étaient dominées par le syndrome anémique et des signes neurologiques avec glossite, tâches brunâtres linguales et mélanodermie. L'anémie et la glossite sont relevées dans respectivement 62% et 15% des cas dans la série de Wun Chan [15]. La glossite de Hunter, comme dans notre série est aussi rapportée par d'autres travaux sénégalais où elle constituait un des principaux symptômes révélateurs [15,16].

D'autre part, la neuropathie sensitive relevée chez tous nos patients constitue la première manifestation dans la littérature [17]. Ainsi, N'diaye [18] avait montré que 42,3% des patients de sa cohorte avaient une neuropathie périphérique.

Concernant la mélanodermie, elle est plus évocatrice d'insuffisance surrénalienne, qu'elle soit d'origine auto-immune ou tuberculeuse. Cependant, une fixation sur ces deux hypothèses peut induire une errance voire absence de diagnostic. En effet, une anémie chronique de type central avec long passé d'hyperpigmentation cutanée a été rapportée, il y a près de 2 décennies, sans certitude diagnostique [19,20]. Toutefois, elle est de plus en plus décrite en association au Biermer avec une plus grande fréquence chez le sujet de race noire [3, 18, 21]. Cependant, il ne s'agit pas d'un signe spécifique au diagnostic. En effet, les lésions histologiques dans l'anémie de Biermer, ne montrent pas d'excès de mélanine et/ou mélanocytes épidermiques ou dermiques [1]. La présence de la mélanodermie au cours de l'anémie de Biermer et sa réversibilité sous vitamine B12 suggèrent une intervention de cette vitamine dans le métabolisme de la mélanine. En effet, elle pourrait relever de l'excès de concentration sérique en tyrosine précurseur de la mélanine [1,22]. Concernant l'anémie, un taux d'hémoglobine inférieur à 6g/dl était noté chez 29 (74,3%) de nos malades. Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres auteurs ouest africains avec un taux moyen de 6,02 g/dl [4,21].

Cette profondeur de l'anémie dans les séries africaines pourrait s'expliquer par le retard de consultation liée à la longue tolérance. Aussi, l'insuffisance des plateaux techniques dans les pays en voie de développement constitue une source de retard diagnostique [4]. D'autre part au cours de la maladie de Biermer, l'anémie peut être multifactorielle impliquant une carence martiale induite par la gastropathie ou liée à une comorbidité [2, 3,23]. En effet, cette affection peut aussi être diagnostiquée en l'absence de toute anémie ou autres anomalies hématologiques [5,14].

Comme dans les travaux de Segbena et Diop [4,14], notre étude a montré une hypovitaminose B12. Aussi, concernant les anticorps anti-facteurs intrinsèques, ils étaient présents chez 21 malades (51,2%) comme dans la série de Savage [24] avec une positivité chez 8 patients sur 14. Ces anticorps étant très spécifiques de la maladie de Biermer mais pouvant être absents dans 30 à 50 % des cas [20].

Sur le plan histologique, nous avons relevé une constance de la gastrite chronique atrophique. Cette gastropathie induit une carence martiale à cause de l'achlorydie qui empêcherait la transformation du fer alimentaire en fer ferreux. De plus, l'anémie de Biermer peut être associée à d'autres causes de pertes en fer [lagarde]. Et concernant les associations avec d'autres affections auto-immunes, la série tunisienne de Maktouf [8] avait également montré une thyroïdite auto-immune chez 22 malades (23,4 %). Dans nos observations, une association avec une maladie d'Addison d'origine auto-immune ne pourrait être formellement éliminée. Toutefois, la cortisolémie et le cortisol libre urinaire n'ont pas été recherchés.

Chez tous nos malades, la vitamine B12 par voie parentérale avait entraîné une régression progressive et complète de toutes les manifestations cliniques et paracliniques. Ainsi, l'aspect de la langue était devenu normal au bout d'un mois comme dans les 2 observations de Diop [14]. Egalement, la mélanodermie et les signes neurologiques avaient disparu précocement au bout de 10 jours. Nous n'avons pas cependant relevé un cas de décès ou de récurrence durant le suivi.

Conclusion

La maladie de Biermer est encore diagnostiquée après une longue errance en Afrique au Sud du Sahara. Chez le sujet noir africain elle est fréquemment accompagnée d'une mélanodermie acquise sans autre cause. La formation des praticiens et l'information des populations sur cette association peuvent aider à une reconnaissance précoce de cette maladie auto-immune.

REFERENCES

1. Ben Kacem Emez S, Ach K, Maaroufi A. et al. Manifestation pseudo-addisonnienne révélatrice d'une maladie de Biermer
Rev Med Int 2004 ; 25 : 475-6
2. Diop M M, Toure Ps, Leye M Y. et al. Maladie de Biermer de présentation inhabituelle sur un profil β thalassémique : apport d'un nouveau cas et revue de la littérature
Mali Med 2012 ; 27(1) :71-2.
3. Diop M M, Leye M Y, Toure P S. et al. Syndrome de Plummer Vinson de découverte fortuite au cours d'une maladie de Biermer, cas et revue de la littérature.
Rev int Sc Méd 2012; 14(2):165-8
4. Segbena Ay, Ambofo-Planche Y, Gbadoe Ad. et al. A propos de quatre observations de maladie de Biermer en Afrique de l'Ouest.
Med Trop 2003; 63: 593-6.
5. Zulfiqar Aa, Serraj K, Pennaforte JI, Andrès E. et al. Maladie de Biermer : de la physiopathologie à la clinique
MT 2012 ; 18 (1): 21-9
6. Ndiaye Fsd, Fall S, Sarr A. et al. Données actuelles sur la maladie de Biermer: Étude rétrospective de 26 observations sénégalaises.
Hématologie 2009 ; 15 :474-7.
7. Diop Mm, Berthe A, Toure PS. et al. Peculiarities of Biermer Disease in a Senegalese Internal Medicine Department: A 6 Year Prospective Study
J Blood Disorders Transf 2013; 5 (1): 1-3
8. Maktouf C, Bchir F, LouziR H. et al. Clinical spectrum of cobalamin deficiency in Tunisia.
Ann Biol Clin 2007; 65: 135-42.
9. Loukili Nh, Noel E, BlaisoN G. et al. Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations
Rev Med Int 2004 ; 25 : 556-61
10. Diop Mm, Berthe A, Andres E. et al. L'anémie de Biermer et ses présentations déroutantes : mise au point avec un focus chez le sujet de race noire
Mt 2015 ; 21(5) : 340-6
11. Ammouri W., Tazi M.Z., Harmouche H. et al. Analyse de quatre observations de thrombose veineuse révélant une maladie de Biermer
Rev Med Int 2009; 30: 64
12. Diop Mm, Berthe A, Diousse P. et al. Thrombose veineuse révélant une maladie de biermer, rôle de l'hyperhomocystéinémie. À propos de 2 observations et revue de la littérature
Rev Int Sc Méd 2013 ; 15 (3) : 252-4.
13. Mseddi M, Bouassida S, Marrakchi S. et al. Ulcérations muqueuses révélatrices d'une anémie de Biermer.
Rev Med Liège 2006 ; 61 (9) : 611-13.
14. Diop S., Ka M.M., Mbengue M. et al. La maladie de Biermer sans anémie : à propos de deux cas révélés par une glossite avec macrocytose
Dakar Med 1999 ; 44 (1) : 134-6
15. Wun Chan Jc, Yu Liu Hs, Sang Kho Bc. et al. Pernicious anemia in Chinese: a study of 181 patients in a Hong Kong hospital.
Med 2006; 85: 129-38.
16. Sidibe El H, Diop AN, Thiam A, Diop S. Anémie de Biermer: expérience africaine (à propos de 3 observations
Cahier Santé 1999; 9: 301-4.
17. Ammouri W., Tazi Mezalek Z., Harmouche H. et al. Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas
Rev Med int 2006; 27 (6):442-7
18. Ndiaye Fsd, Diouf MI, Fall S. et al. Maladie de Biermer révélée par une hépatite à Epstein-Barr Virus.
Hématol 2006; 12 (5) : 357-9.
19. Bertello P, Ciocca Vasino Ma, Ferrua F. et al. A case of melanoderma erroneously considered to be addisonian
Minerva Med 1979; 70(6): 493-6.
20. Muroi K, Amemiya Y, Miwa A. et al. Long-term bone marrow failure accompanied by skin pigmentation
International journal of hematology 1991; 54(4):281-7
21. Iba Ba J, Bignoumba I R, Moussavu B. et al. Mélanodermie et maladie de Biermer chez le noir Africain : A propos de trois observations
Louvain Medical 2008; 127, 8: 344-9
22. Kaltenbach G, Andres E, Barnier- Figue G. et al. Low vitamin B12 levels in elderly patients cured within one week by oral cobalamin therapy.
Press Med 2005; 34: 358-62.
23. Lagarde S, Jovenin N, Diebold MD. Is there any relationship between Pernicious anemia and iron deficiency?
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2006; 30(11): 1245-9.
24. Savage D, Gangaidzo I, Lindenbaum J. et al. Vitamin B12 deficiency is the primary cause of megaloblastic anaemia in Zimbabwe.
Br J Haematol 1994; 88 (3): 664.