

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Année 2012

Thèse N° 161/12

**LES MANIFESTATIONS NEUROPSYCHIATRIQUES
REVELANT LA MALADIE DE BIERMER
(NEUROBIERMER) ET LEUR EVOLUTION APRES
SUPPLEMENTATION EN VITAMINE B12
(A propos de 30 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/12/2012

PAR

Mlle. BOUCHAL SIHAM

Née le 16 Juin 1985 à Rich

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Anémie de Biermer - Vitamine B12 - Manifestations neuropsychiatriques - IRM cérébro
Médullaire - Traitement par voie injectable et par voie orale

JURY

M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI.....PRESIDENT

Professeur de Neurologie

Mme. MESSOUAK OUAFAE.....

RAPPORTEUR

Professeur agrégé de Neurologie

M. BONO WAFAA.....

Professeur de Médecine interne

M. MAAROUFI MUSTAPHA.....

JUGES

Professeur agrégé de Radiologie

SOMMAIRE

Partie théorique.....	5
I. INTRODUCTION	6
II. HISTORIQUE.....	7
III. Physiologie :	9
La vitamine B12 ou cobalamine.....	9
1. Structure.....	9
2. Métabolisme.....	11
3. Rôle	13
VI-Physiopathologie.....	17
Partie pratique.....	18
I. Introduction :	19
II. Matériel et méthode	20
A-Type et cadre de l'étude	20
B-Période de l'étude	20
C- Échantillonnage	20
E-Recueil des données	21
III-RESULTATS.....	24
A- Données épidémiologiques	24
B- Données cliniques.....	26
1. Antécédents pathologiques.....	26
2. Mode d'installation	27
3. Signes neurologiques.....	27
4. signes digestives	28
5. Signes hématologiques	28
6. Autres	28

C- Données paracliniques.....	29
1. Hémogramme et myélogramme.....	29
2. Dosages vitaminiques.....	30
3. Dosage des anticorps	30
4. Gastroskopie	30
5. IRM médullaire	32
6. EMG	36
D-Traitement	36
E- L'évolution.....	37
IV-Discussion	39
1) Données épidémiologiques	39
2) Données cliniques	40
A-signes neurologiques	40
B-signes hématologiques	44
C-signes digestives.....	44
D-Autres symptômes	47
3) Données paracliniques.....	48
A-Hémogramme et frottis sanguin	48
B-Myélogramme.....	49
C- Le dosage vitaminique.....	50
D- Bilan immunologique.....	52
E- Gastroskopie.....	53
F-Test de Schilling	57
G- IRM du SNC	58
H- EMG	67
I- Diagnostic différentiel	67

4) Traitement	68
A- Traitement classique	68
B- Nouveaux modes de traitement	69
5) Évolution	73
CONCLUSION	74
ABREVIATIONS	77
RESUME	78
BIBLIOGRAPHIE	85

PARTIE THEORIQUE

I-INTRODUCTION :

La maladie de Biermer est une gastrite atrophique auto-immune responsable d'une carence en vitamine B12 (cobalamine) par malabsorption. Sa traduction hématologique classique est une anémie macrocytaire ou parfois une bi ou pancytopenie. [3] Cependant cette affection peut être diagnostiquée, en l'absence de toute anomalie hématologique, par des signes neurologiques qui sont polymorphes et de gravités variables. Certains sont classiques comme le syndrome de sclérose combinée de la moelle (qui est aussi très évocateur) [7][8] et la neuropathie périphérique en particulier sensitive. D'autres sont rares comme les atteintes cognitives ou méconnues telles que les manifestations dysautonomiques. [4]

L'objectif de notre travail est d'étudier les manifestations neurologiques de la maladie de Biermer et leur évolution après la mise en route du traitement dans le service de Neurologie du centre hospitalier universitaire de FES.

Nous débuterons par une partie théorique avec une revue de la littérature afin de mieux élucider les données physiopathologiques et cliniques de cette affection, puis on va exposer notre étude dans la partie pratique.

II-HISTORIQUE : [7][32] [52]

La maladie de Biermer a été décrite pour la première fois par Addison en 1849. Anton Biermer, médecin suisse, en 1872, a fait également une description de la maladie, il a été le premier à utiliser le terme d'anémie pernicieuse(AP).

Les troubles neurologiques ont été considérés initialement comme liés à l'anémie d'où la dénomination de (syndrome neuro-anémique). En 1877, Osler et Garden ont aussi décrit des signes neurologiques de l'anémie pernicieuse.

L'AP fut reconnue en 1926 par Minot et Murphy comme étant la conséquence d'un déficit en un facteur hématopoïétique qu'ils ont appelé « facteur antipernicieux » présent au niveau du foie animal et qui s'est révélé efficace dans l'amélioration des signes hématologiques de l'anémie pernicieuse ce qui leur a valu le prix Nobel en 1934.

Quelques années après, des recherches ont été menées pour déterminer ce facteur et c'est Cohn, en 1927 qui a été le premier à produire un extrait de foie de veau qu'il a appelé « la fraction G ». La formule chimique de cet extrait hépatique n'était pas connue. West et d'autres chercheurs ont conclu après plusieurs études que c'était probablement un polypeptide. [52]

Les travaux de Castle ont abouti à la découverte du facteur intrinsèque(FI) en 1929 et ont apporté des renseignements importants sur la physiopathologie de l'anémie pernicieuse. En 1952, Christensen a pu prouver que le FI est sécrété par les cellules pariétales du fundus. La théorie de l'auto-immunité a été fondée par Morton et Wolff.

C'est la chercheuse D.Hodgking qui a découvert vers les années 1960 la configuration tridimensionnelle de la vitamine B12 par cristallographie aux rayons X, ce qui lui a valu le prix Nobel en 1964. La production industrielle de la substance date de 1972.

Les manifestations neurologiques de la MB ont été considérées, à partir des années 1940, comme pouvant être isolées et révéler la MB. Cette atteinte a été attribuée selon White et al à l'intervention de la vitamine B12 dans la réaction d'isomérisation de l'acide méthylmalonique en acide succinique.

III-PHYSIOLOGIE :

La vitamine B12 ou cobalamine : [1][2][29][30]

1. Structure : [29][30][31]

Les cobalamines (vitamine B12) sont des composés organiques stables contenant un atome de cobalt. Quatre formes de cobalamines ont été isolées des tissus mammifères : cyanocobalamines, hydroxocobalamine, méthylcobalmine et adénosylcobalamine.

Au centre un atome cobalt « Co » = portion nucléotique spécifique de la vitamine B 12.

- L'atome « Co » central est relié à 4 noyaux pyroles.
- La 5ème liaison se fait avec l' amino propanol.
- La 6ème liaison avec un ligand R variable :
 - Si Hydroxyl => Hydroxycobalamine.
 - Si Méthyl => Méthylcobalamine.
 - Autres = > plusieurs formes chimiques.

C'est une vitamine hydrosoluble, ayant un poids moléculaire de 1335 Daltons.

(Fig A)

- Formes chimiques :
 - a) *Formes stables* : Cyanocobalamine et Hydroxycobalamine qui ont un intérêt thérapeutique.
 - b) *Formes instables* : ou actives qui sont facilement oxydables ; le passage à la forme active se fait par réduction du Co trivalent en Co divalent

2. Métabolisme :(FigC)

- Les apports :

Chez l'homme l'origine des cobalamines utilisées pour l'hématopoïèse est exclusivement alimentaire : Absentes des végétaux, elles sont apportées par la consommation de produits d'origine animale.

Les aliments courants les plus riches sont la viande, le foie, les œufs et les produits laitiers.

- Les Besoins : [1]

Physiologiquement, les besoins en vitamine B12 sont largement assurés car :

- Les apports quotidiens sont importants (3-30µg/jour).
- Les besoins quotidiens (2-5 µg/jour) : sont largement couverts.
- Les pertes sont très faibles.
- Les réserves totales (5 mg) sont très importantes.

Les réserves en vitamine B12 de l'organisme sont considérables étant donné les besoins journaliers minimes. Elles représentent 3 à 4 mg, localisées essentiellement au niveau hépatique.

- Absorption de la vitamine B12 : (Fig B)

L'absorption intestinale de la vitamine B12 se fait essentiellement selon un mécanisme saturable et actif, nécessitant la présence du facteur intrinsèque (FI) et de la protéine R. [1][2][5][31]

Ø *Au niveau de l'estomac :*

- La vitamine B12 est dissociée de son complexe protéique sous l'influence de l'acidité gastrique (HCl ; Pepsine) puis captée par les protéines R.
- Les protéines R : sont présentes dans de nombreuses sécrétions : salive, suc gastrique, et le plasma... ; ce sont des protéines de transport à forte affinité pour la vit B12 mais peu spécifiques.

Ø *Au niveau du duodénum :*

- La vitamine B12 liée aux protéines R est libérée sous l'action des protéases pancréatiques et transférée sur le FI. [31]
- Le facteur intrinsèque : glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales du corps et du fundus gastrique.

La présence d'auto anticorps anti-FI (maladie de Biermer) aboutit à un défaut d'absorption de la vitamine B12.

Ø *Au niveau de l'iléon terminal :*

- Le complexe B12-FI arrivé à la partie distale de l'iléon, se fixe sur un récepteur spécifique de la bordure en brosse de l'entérocyte, et est rapidement internalisé par un phénomène d'endocytose.
- Transport :

Le transport est assuré par des transporteurs spécifiques :

Ø *La transcobalamine II :*

La plus importante car elle fixe plus de 80 % de la vitamine B12 absorbée. C'est une glycoprotéine synthétisée par divers tissus (hépatocyte, entérocyte, macrophage, cellules médullaires). Elle délivre la vitamine B12 aux cellules utilisatrices (moelle osseuse, foie, glandes endocrines).

Ø *Les transcobalamines I et III :*

Ce sont des glycoprotéines ubiquitaires produites essentiellement par les granulocytes, surtout les promyélocytes et myélocytes. Elles transportent la vitamine B12 sans la distribuer aux cellules utilisatrices ; mais en la véhiculant aux organes de réserves (foie).

- Élimination : (Fig B)

La vitamine B12 excédentaire est excrétée dans la bile. Elle subit un cycle entéro-hépatique avec réabsorption au niveau de l'iléon. L'élimination est double, urinaire et digestive.

3. Rôle (FigD) : [1][5]

Au niveau cellulaire, la vitamine B12 est un cofacteur et une coenzyme de nombreuses réactions biochimiques notamment la synthèse de l'ADN. La carence en vitamine B12, via l'altération de la synthèse de l'ADN, affecte principalement les tissus à renouvellement rapide. [1] Alors que les troubles neurologiques seraient dus à un défaut de méthylation des gaines de myéline. En effet, la vitamine B12 est un cofacteur permettant la méthylation de l'homocystéine en méthionine qui participe à la formation de la protéine basique de la myéline. Un autre mécanisme évoqué dans la genèse de ces troubles neurologiques serait l'accumulation de l'acide méthylmalonique qui constitue un acide gras toxique pour la myéline. [25]

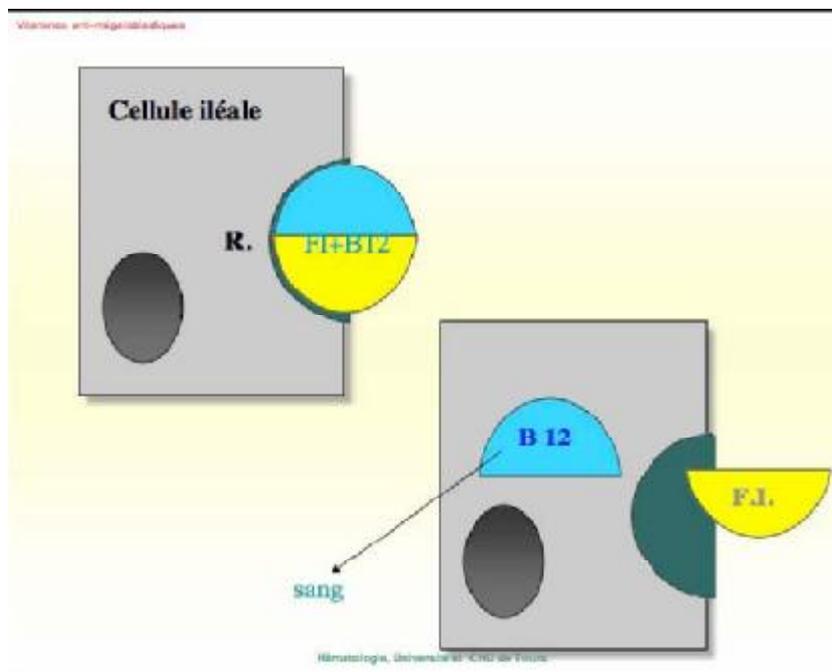
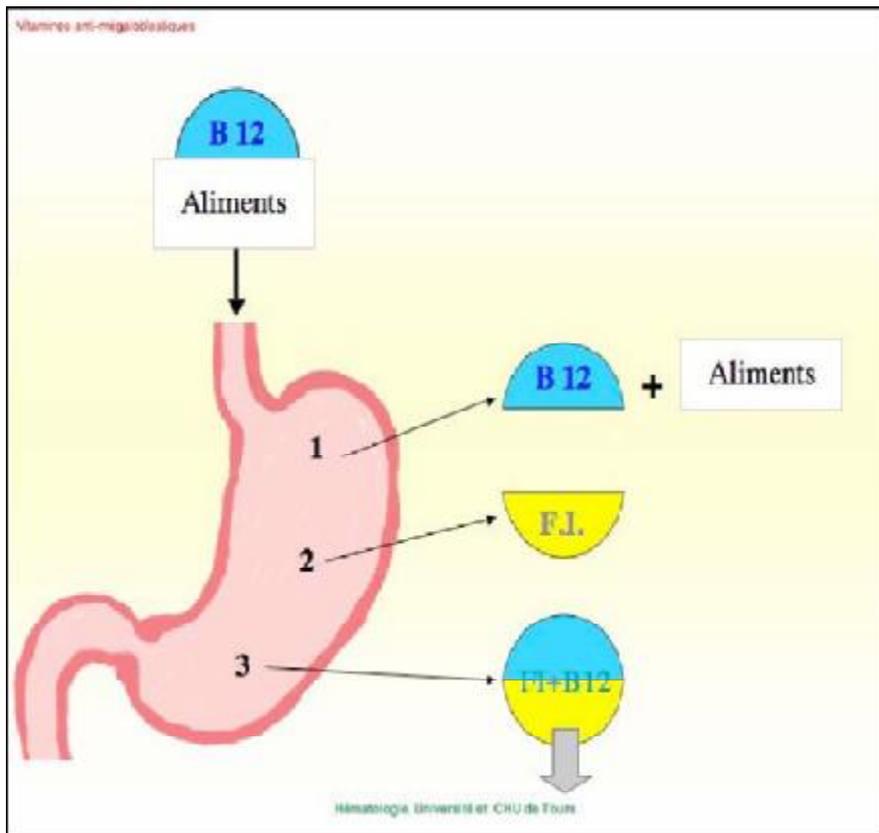


Fig B : transport et absorption de la vitamine B12 [47]

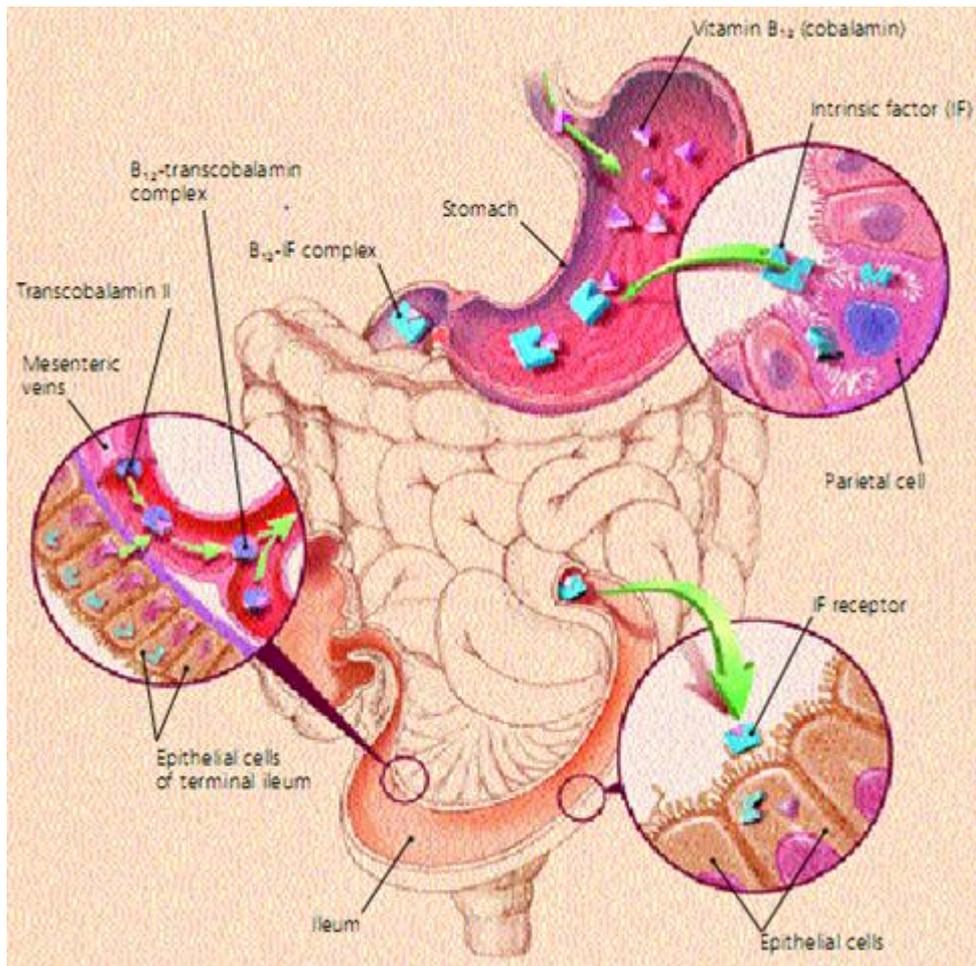


Fig C : Métabolisme de la vitamine B12 [30]

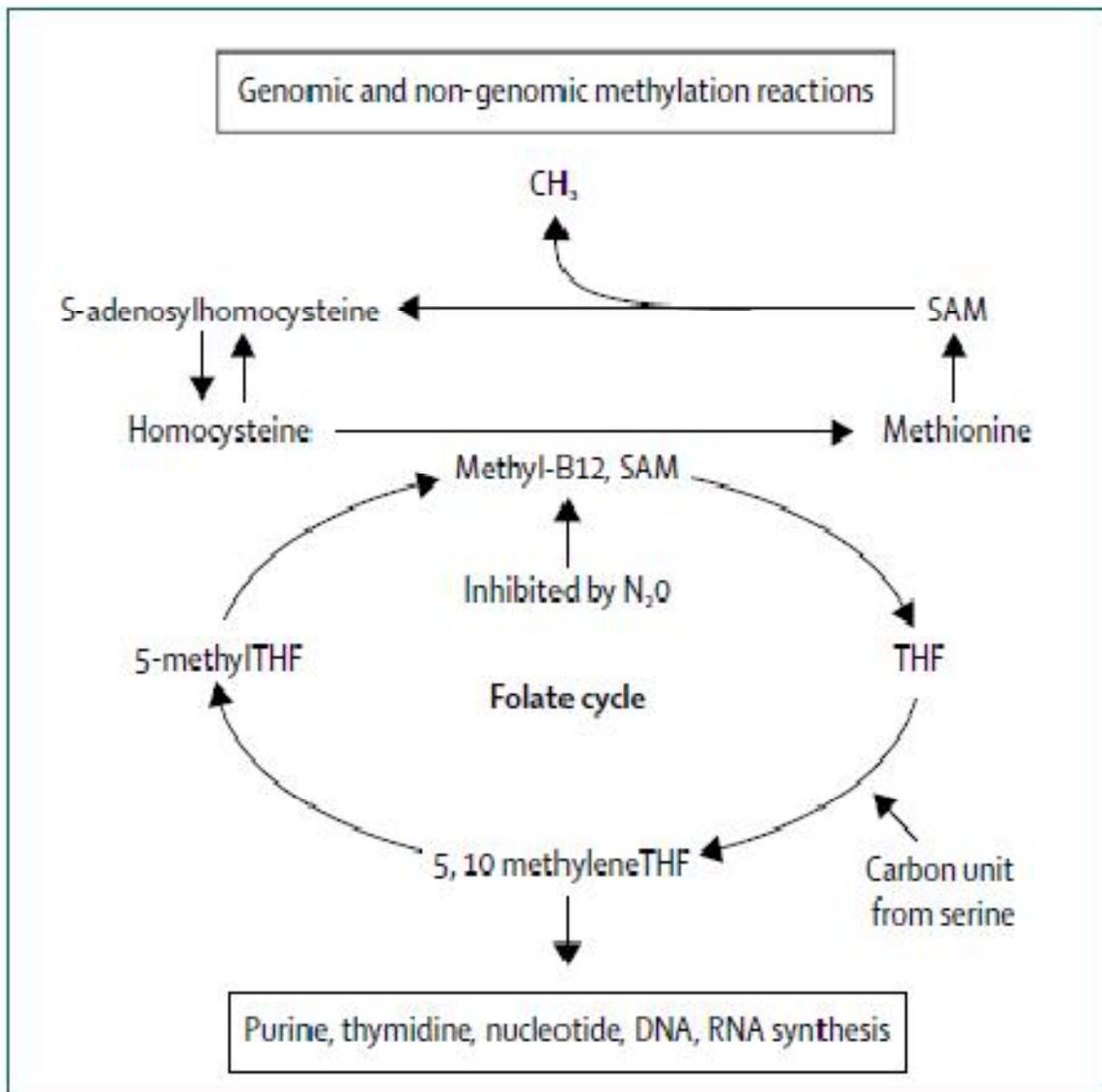


Fig D : Rôle de la vitamine B12 [47]

VI-Physiopathologie :

Au cours de la maladie de Biermer, la carence en vitamine B12 résulte d'une atteinte auto-immune dirigée contre le Facteur Intrinsèque (FI) et l'épithélium gastrique. Les auto-anticorps anti-FI (marqueur spécifique de cette maladie), ont la propriété de bloquer la fixation de la B12 au FI ou de bloquer la fixation du complexe B12-FI sur les récepteurs iléaux. La 2^{ème} composante de la maladie est une gastrite atrophique, vraisemblablement secondaire à des lymphocytes T CD4 auto-réactifs dirigés contre la pompe ATPase H⁺-K⁺ dépendante (pompe qui libère les ions hydrogène dans la lumière gastrique en échange du potassium). [44][46]

Rôle d'Helicobacter Pylori (HP): Discuté [43][44][60]

- n Prévalence de 58% d'infection HP chez des sujets asymptomatiques avec des anti-cellules pariétales versus 39% chez population témoin (p= 0,04) mais prévalence idem entre Biermer avéré et population générale : intervention d'HP à un stade précoce de la gastrite auto-immune puis éradication spontanée du fait de l'achlorhydrie.
- n Mimétisme antigénique entre épitopes d'HP et des épitopes de la pompe H⁺/K⁺. Possible déclenchement de la gastrite auto-immune par l'infection HP chez des sujets génétiquement prédisposés. [44]

PARTIE PRATIQUE

I. Introduction :

La maladie de Biermer constitue une des principales étiologies du déficit en vitamine B12 chez l'adulte. C'est une maladie auto-immune caractérisée par une gastrite atrophique et un défaut en facteur intrinsèque, et par conséquent une malabsorption de la vitamine B12.

Elle est habituellement responsable d'anomalies hématologiques et de troubles digestifs. Les troubles neurologiques y sont également classiques représentés essentiellement par la sclérose combinée de la moelle.

Le but de cette étude rétrospective menée dans le Service de Neurologie du CHU du FES de 2004 à 2011 est d'étudier les différentes manifestations neuropsychiatriques révélant la maladie de Biermer, et leur évolution après la mise en route d'une supplémentation vitaminique quel que soit son mode d'administration (injectable ou orale).

II. Matériel et méthode :

A-Type et cadre de l'étude :

Nous avons analysé rétrospectivement 30 dossiers des patients hospitalisés en service de neurologie CHU HASSAN II et qui répondaient à nos critères d'inclusion.

B-Période de l'étude :

L'étude a été menée du janvier 2004 au décembre 2011

C-Echantillonnage :

Les critères d'inclusion :

- La présence des manifestations neuropsychiatriques
- Carence en vitamine B12 < 200pg/mL
- Un taux d'acide folique normal
- Diagnostic de Biermer retenu sur :
 - ü Une gastrite atrophique fundique à la gastroscopie et/ou
 - ü La présence d'anticorps anti facteur intrinsèque et /ou des anticorps anti-cellules pariétales
 - ü Le test de schilling n'était réalisé chez aucun de nos patients.

D-Recueil de données :

Pour l'analyse des dossiers nous avons établi une fiche d'exploitation commune :

Identité

Date d'hospitalisation :

IP :

Age :...ans

Sexe : F M

Niveau sociaux-économique :

Origine géographique :

ATCDs :

Personnels : oui non

Si oui le(s)quel(s).....

.....

Chirurgicaux : oui non

Si oui le(s)quel(s).....

.....

Mode d'installation : AIGUE SUBAIGUE CHRONIQUE

Tableau clinique :

- Symptômes neurologiques :

Sclérose combinée de la moelle

Syndrome pyramidal

Syndrome cordonal post

Troubles sphinctériens

Tableau de compression médullaire

Syndrome cérébelleux

Neuropathie périphérique Sensitive et/ ou Motrice

- Neuropathie optique
- Atteinte d'autres Nerfs crâniens
- Syndrome démentiel
- Manifestations psychiatriques : si

Oui, la(s)quelle(s) :

.....

- Hématologiques:.....
- Digestifs :.....
- Autres.....

PARACLINIQUE

- IRM : oui non
 Atteinte cérébrale oui non si oui, préciser :

.....

Atteinte médullaire oui non si oui, préciser :

.....

- EMG : oui non

Si oui :

- Atteinte axonale atteinte démyélinisante atteinte mixte
- Atteinte sensitive atteinte motrice atteinte mixte

- Biologie :

1-NFS :

- Normale
- Anémie HB :...g/dl
- Macrocytose VGM :...fL
- Bicytopénie GB :... Plaquettes :...
- Pancytopénie
- Taux de réticulocytes :...

2-Taux de la vit B12 :pg /ml

3-Taux de l'acide folique :ng/ml

4-Bilan immunologique :

Ac anti-FI positif négatif

Ac anti-CPG positif négatif

• Fibroscopie et biopsie gastrique :

Atrophie fundique : oui non

Métaplasie : oui non

Helicobacter pylori : oui non

• Ponction Sternale : mégaloblastose oui non

Traitement :

Supplémentation par la vitamine B12 :

Protocole : Voie orale voie injectable

Autres traitements :

Martiale

Traitement de la douleur neuropathique

Rééducation motrice

Évolution :

Clinique :

Stabilisation amélioration aggravation

NFS :

Hémoglobine :

Crise réticulocytaire :

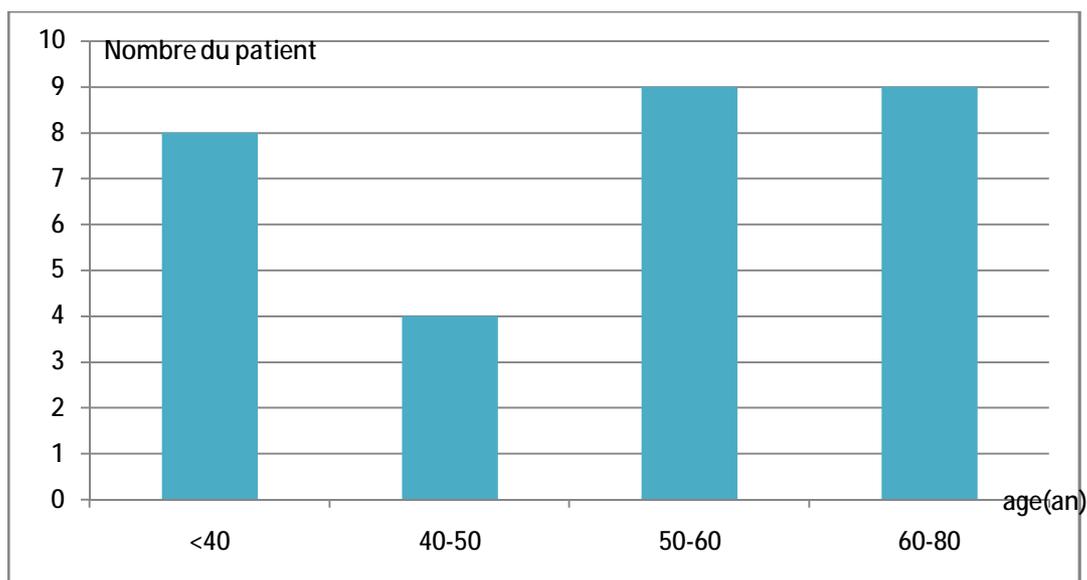
Taux de la vitamine B12 : ...

III-Résultats :

A- Données épidémiologiques :

1. Age :

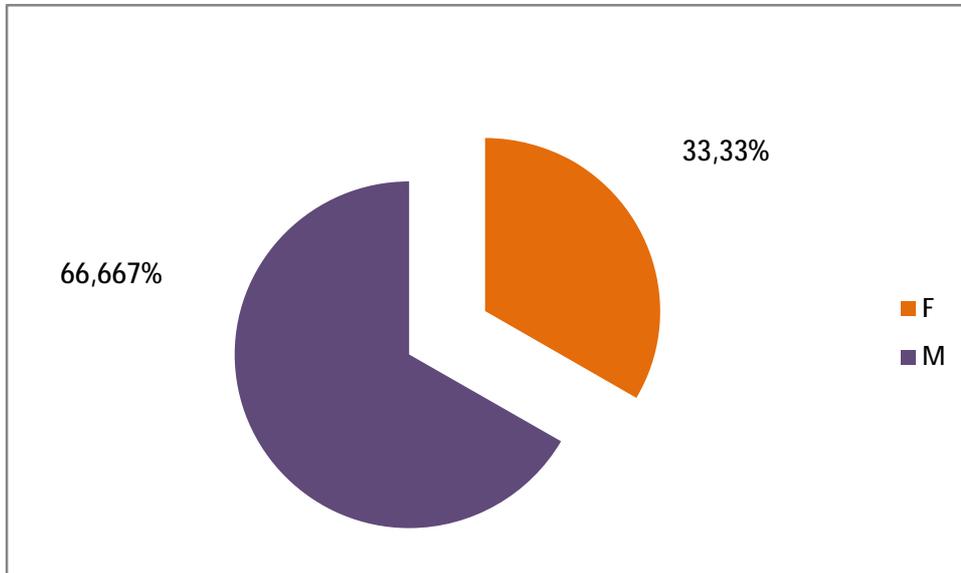
L'âge moyen de nos patients était de 51,4 ans avec des extrêmes entre 14 ans et 80 ans. Ils étaient classés par tranche d'âge : < 40 ans ; de 40-50 ans ; de 50-60 ans et de 60-80 ans :



-Répartition selon l'âge-

2. Sexe :

Parmi les 30 dossiers étudiés, on avait 20 hommes et 10 femmes, soit un sexe ratio H/F =2.



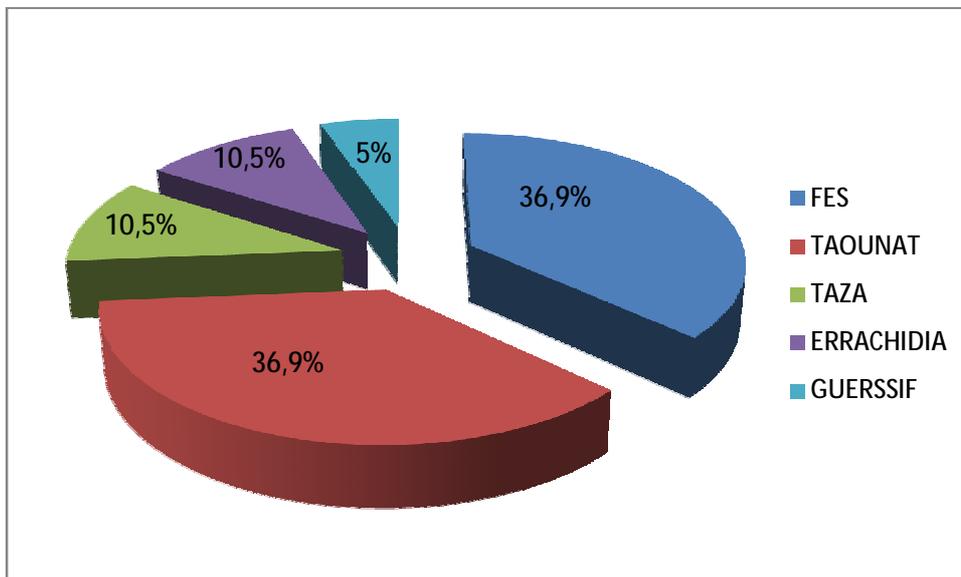
-Répartition selon le sexe-

3. Niveau socio-économique :

Dans ce travail, 25 patients avaient un niveau socio-économique bas, le reste était de niveau socio-économique moyen.

4. Origine géographique :

Il était précisé dans 19 dossiers et la répartition géographique était la suivante :



-Répartition selon la région géographique-

B – Données cliniques :

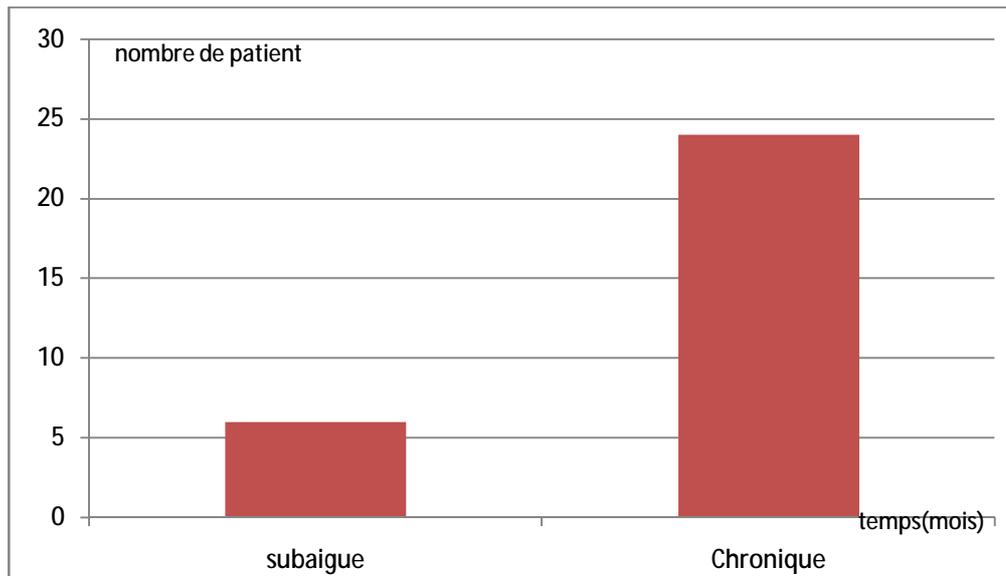
1) ATCDS pathologiques :

- ü Un antécédent d'anesthésie générale chez 04 patients pour : hernie inguinale, cholécystectomie, hypertrophie bénigne de la prostate. A noter que tous ces patients étaient opérés 10 ans avant l'installation des manifestations neurologiques.
- ü Deux patients ont reçu un traitement antibacillaire pour une tuberculose pulmonaire.
- ü Deux patients ont un antécédent d'anémie traitée traditionnellement.
- ü Les antécédents d'auto-immunité étaient retrouvés chez 05 patients (17%) : un cas de psoriasis, un cas de syndrome de Gougerot-Sjogren, un cas de pityriasis versicolor, et 02 cas de vitiligo.
- ü Pas de cas similaire dans la famille des patients.

2) Mode d'installation :

Le délai moyen de diagnostic était de 17 mois avec des extrêmes de 1,5 et 60 mois.

Le tableau neurologique s'est installé de façon chronique chez 24 patients (80%) et de façon subaigüe chez 06 patients (20%).



-Le délai entre l'installation et la consultation-

3) signes neurologiques :

Chez tous nos patients, c'est les manifestations neurologiques qui ont révélé la maladie de BIERMER. Elles étaient inaugurales chez 23 patients (77%), isolées (cliniquement) chez 19 patients (64%) et associées à des manifestations cliniques : digestives chez 5 patients (17%) et hématologiques chez 6 patients (20%).

- ü Le tableau de la SCM domine les manifestations neurologiques (57%). Il est fait du déficit moteur des membres inférieurs, et de réflexes ostéo-tendineux (ROT) vifs polycinétiques chez 17 cas, et un syndrome cordonal postérieur fait d'hypoesthésie ou d'anesthésie vibratoire chez 10 cas et d'ataxie proprioceptive chez 07 cas.

- ü Aucun cas de syndrome pyramidal isolé n'a été rencontré dans notre travail.
- ü Un syndrome neurogène périphérique a été noté chez 10 patients (33%).
- ü Les troubles sphinctériens sont rencontrés chez 7 patients (24%).
- ü Un tableau de compression médullaire a été observé chez 05 patients (16,7%).
- ü L'atteinte du nerf optique sous forme d'une baisse de l'acuité visuelle bilatérale chez un seul patient.
- ü Un syndrome cérébelleux a été noté chez 5 patients (16,7%), et un syndrome démentiel a été rencontré chez 3 patients (10%).
- ü Un syndrome dépressif chez 02 patients et un trouble obsessionnel a été observé chez un seul patient.

4) Signes digestifs :

L'atteinte digestive était représentée essentiellement par des épigastralgies chez 6 cas (20%), un seul cas de glossite du HUNTER (3,5%) et un seul cas avait des troubles de transit fait de constipation (3,5%).

5) Signes hématologiques :

Une pâleur cutanéomuqueuse était présente chez 07 patients (23,5%), une asthénie chez 02 d'eux (6,7%). Un syndrome anémique mal toléré nécessitant une transfusion, était observé chez 02 patients (6,7%).

Aucun cas d'accident hémorragique n'a été rencontré dans notre série.

6) Autres symptômes :

Un seul patient avait une thrombose veineuse du membre inférieur mais ce patient avait un déficit moteur lourd.

Quatre patients avaient des lésions cutanées en rapport avec un vitiligo, pityriasis versicolor et psoriasis.

Un patient avait des manifestations articulaires en rapport avec psoriasis articulaire.

C-Données paracliniques :

1. Hémogramme et myélogramme :

La numération formule sanguine a été réalisée chez tous les patients :

- ü Le taux moyen d'hémoglobine (Hb) était de 9,5 g/dl. Une anémie profonde avec un taux d'Hb < 7 g/ dl a été retrouvée dans 04 cas (13,4%).
- ü Le volume globulaire moyen VGM était de 107 μ^3 (133,5-80).
- ü Un VGM normal a été noté chez 6 patients. (21,5%).
- ü Une macrocytose isolée a été observé chez 04 patients.
- ü Une thrombopénie a été observée chez 03 patients et Une leucopénie chez 05 patients.
- ü Une pancytopénie a été rencontrée chez un seul patient.
- ü Une numération normale chez 02 patients. (6,7%)

-Tableau récapitulatif des résultats de l'hémogramme dans notre travail-

Données de la NFS	Résultats N=30
Taux d'hémoglobine moyen (g/dl)	9,5
VGM moyen (μm^3)	107
Thrombopénie < 150000/mm ³	3patients (10%)
Leucopénie	5patients (17%)
Pancytopénie	1patient (3%)

- ü La ponction sternale a été pratiquée seulement chez 04 patients (13,4%).

Elle était normale chez un seul patient et une mégalo blastose médullaire typique a été retrouvée chez les autres cas (75%).

2-le dosage vitaminique :

Le dosage sérique des cobalamines (B12 et B9) a été effectué chez tous les patients.

Le taux moyen de la vitamine B12 était de 53 pg/mL avec des extrêmes (0-118pg/mL).

Le taux de l'acide folique était normal chez tous les patients.

Le dosage des métabolites HCY et l'AMM n'a été pratiqué chez aucun patient.

3-le bilan immunologique :

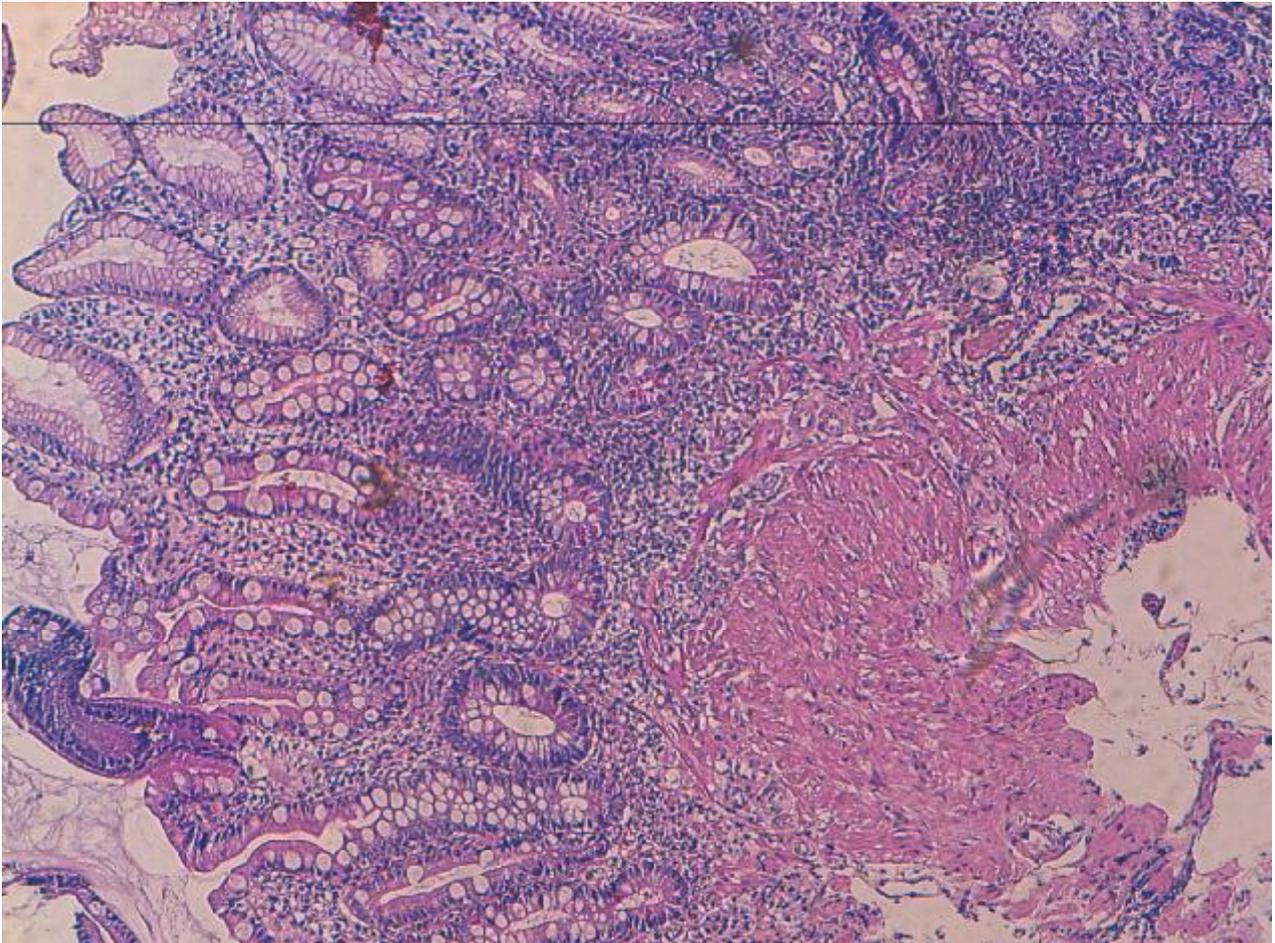
Le dosage des AC anti-FI et les AC anti-cellules pariétales, a été réalisé chez tous les patients :

- ü Les AC anti FI étaient positifs chez 15 patients (50%).
- ü Les AC anti-cellules pariétales étaient positifs chez 23 patients (77%).
- ü Les deux AC étaient présents chez 12 patients (40%).

4- gastroscopie :

Elle a été pratiquée chez 29 patients avec biopsie chez 28 patients : une patiente avait refusé la fibroscopie et un patient avait une thrombopénie sévère à 30000 /mm³. Les résultats étaient comme le suivant :

- ü Une gastrite fundique atrophique compatible avec une pathologie auto-immune, a été retrouvée chez 20 patients (66,7%), dont 7(23,3%) avaient une métaplasie type intestinale.
- ü Une gastrite atrophique diffuse chez 5 patients (17%).
- ü L'HP était présent chez 7 patients (23,3%).
- ü Aucun cas de dégénérescence tumorale n'a été rencontré.



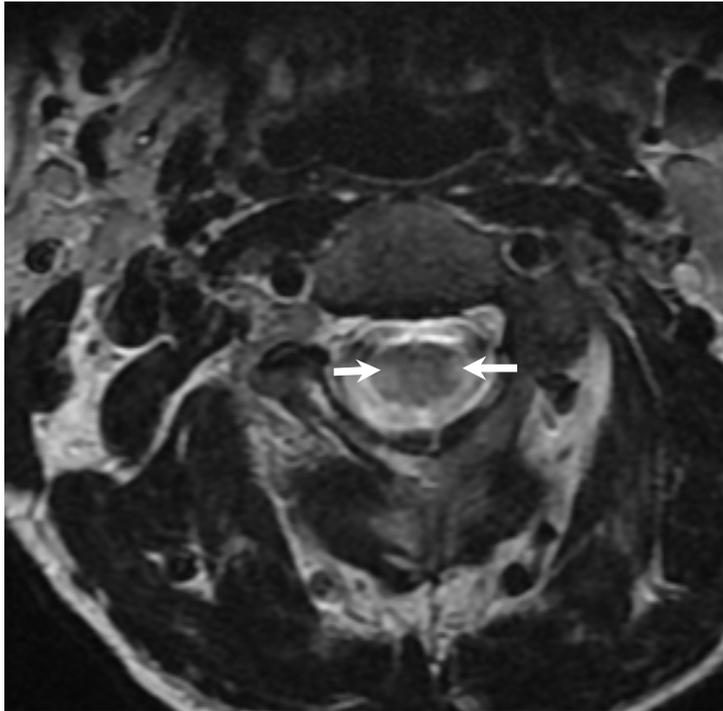
Biopsie fundique : histologiquement il s'agit d'une muqueuse fundique siège d'une fundite chronique modérée, d'atrophie modérée et de métaplasie intestinale étendue.

5-L'IRM cérébro-médullaire :

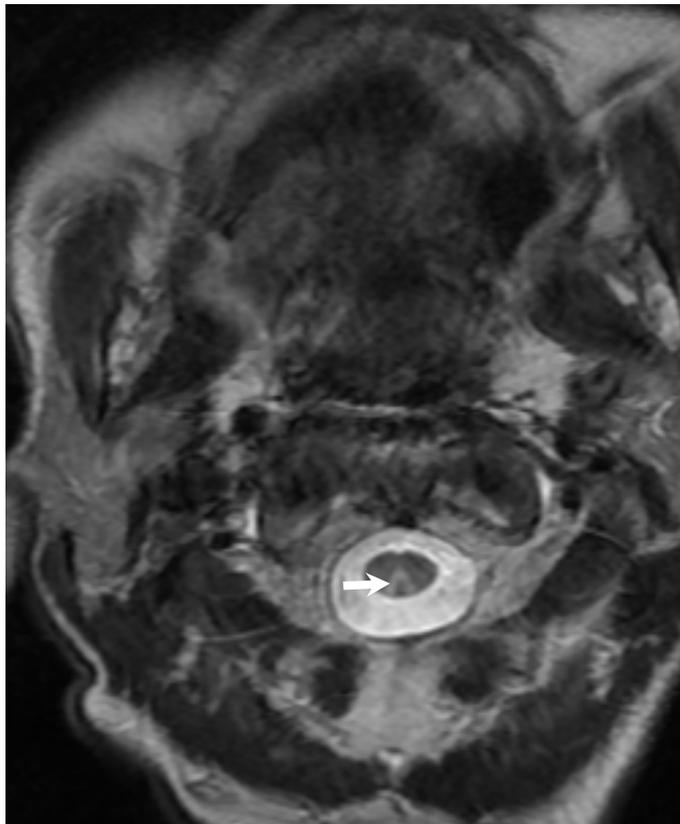
L'IRM médullaire a été réalisée chez 21 patients et elle était pathologique chez 07 patients (33,4%) ; le complément cérébral a été réalisé chez 08 patients.

Les anomalies étaient comme le suivant :

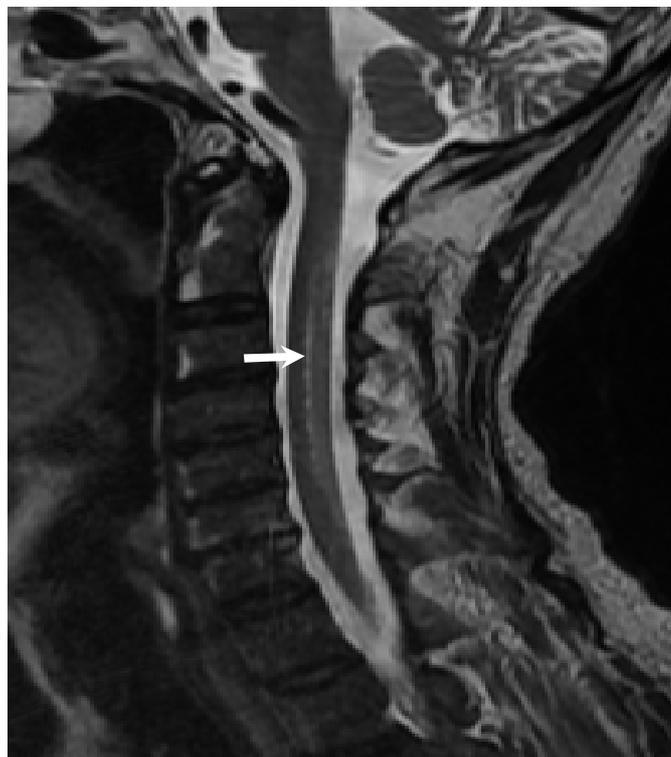
- ü Hypersignal T2 médullaire cervical et dorsal avec prise de contraste chez une patiente.
- ü Hypersignal T2 du cordon postérieur et latéral de la moelle cervicale chez 02 patients.
- ü Hypersignal T2 des cordons postérieurs de la moelle cervicale chez 02 patients.
- ü Hypersignaux T2 de la moelle cervicale et dorsale haute postéro-latérale associée à une atrophie de la moelle chez un patient.
- ü Hypersignal T2 des faisceaux pyramidaux depuis l'étage cérébral et s'étend à la moelle cervicale chez un patient.



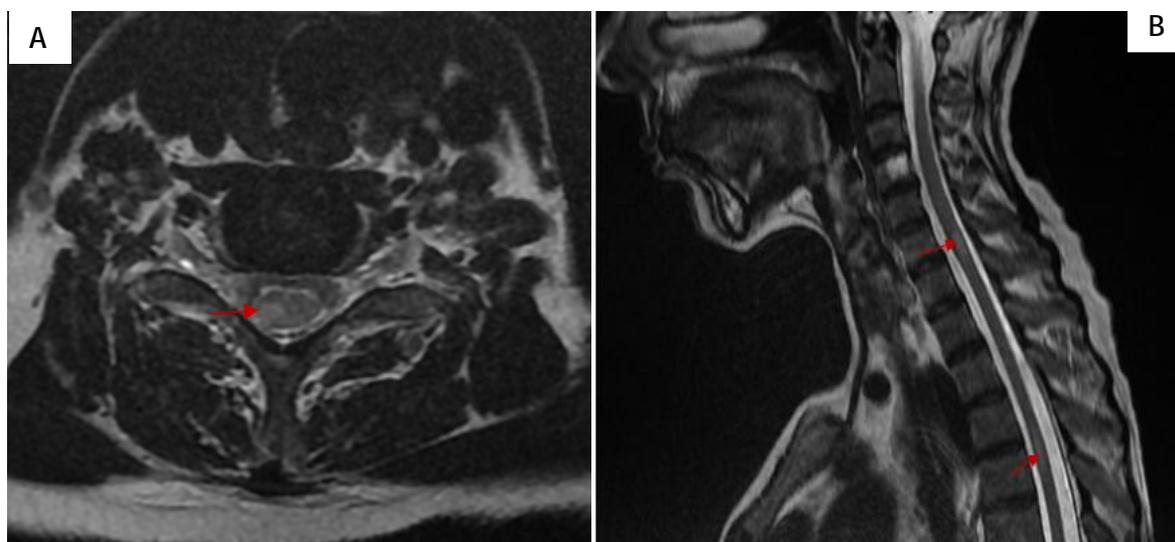
IRM médullaire séquence T2 coupe axiale montrant un Hypersignal des cordons latéraux



IRM médullaire séquence T2 en coupe axiale montrant un hypersignal des cordons postérieurs en V

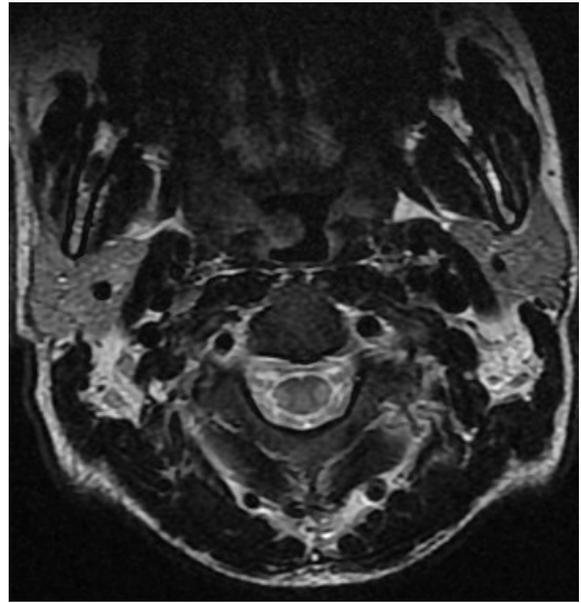
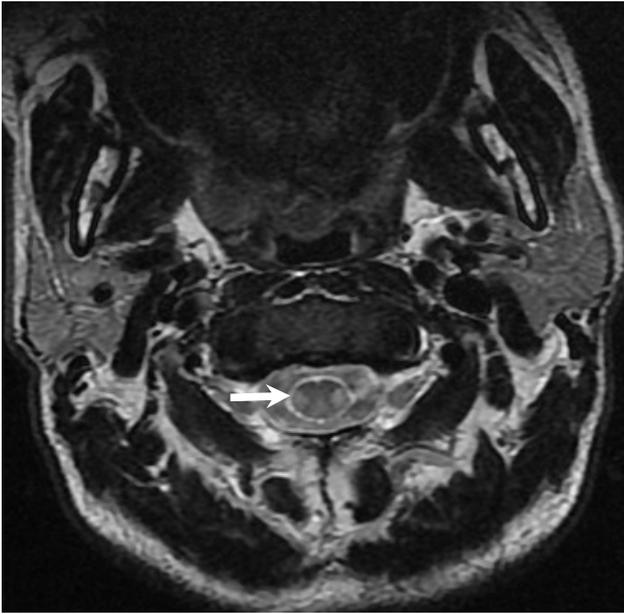


IRM médullaire cervicale séquence T2 en coupe sagittale montrant un hypersignal médullaire étendu

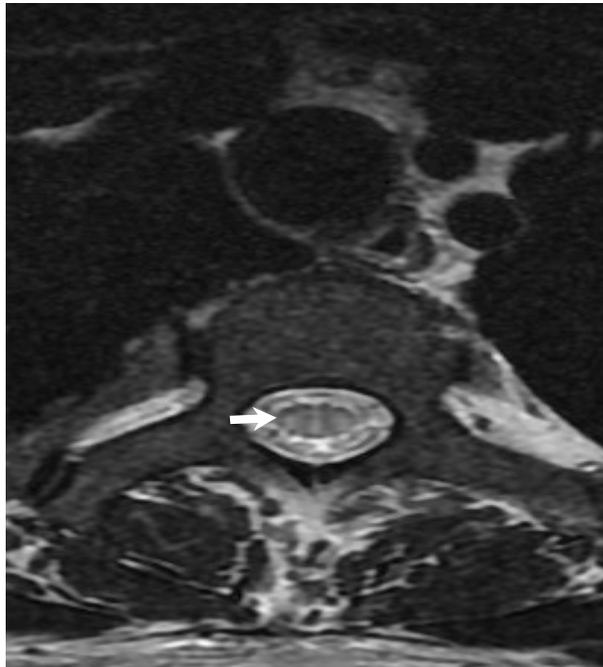


(A) IRM médullaire séquence T2 coupe axiale : montrant un hypersignal intéressant l'hémi-moelle droite.

(B) IRM médullaire séquence T2 coupe sagittale : montrant des hypersignaux multifocaux cervical et dorsal.



IRM médullaire à l'étage cervical, séquence T2 en coupe axiale: Hypersignaux intramédullaires symétriques des cordons latéraux et postérieurs



À l'étage dorsal : des hypersignaux intramédullaires symétriques des cordons latéraux

6-L'EMG :

L'EMG a été réalisée dans de bonnes conditions en particulier- la température cutanée était correcte-chez 08 patients parmi les dix patients ayant cliniquement une atteinte neurogène périphérique et il a permis à conclure aux résultats suivantes :

- ü Une polyneuropathie sensitive axonale a été noté chez 02 patients.
- ü Une polyneuropathie sensitivo-motrice axonale chez 03 patients .
- ü Une polyneuropathie sensitivo-motrice mixte chez 02 patients.
- ü Un seul cas de polyneuropathie sensitivo-motrice démyélinisante.

D-TRAITEMENT :

1-La supplémentation vitaminique :

Le traitement spécifique fondé sur la prescription à vie de la vitamine B12 comme indiqué dans la littérature était proposé à tous nos patients.

Depuis 2004 jusqu'au janvier 2011, le protocole thérapeutique adopté par le service était : Hydroxocobalamine 10000 GAMA en intramusculaire(IM) par jour pendant 15 jours, puis 10000 GAMA en IM mensuelle .

Une NFS avec un taux de réticulocytes doivent être réalisés le 6^{ème} jour du début du traitement.

A partir du Janvier 2011, une étude prospective a été menée au service de neurologie sur l'efficacité de l'hydroxocobalamine administré par voie orale dans les carences en vitamine B12, à raison de 5000µg*3/jours pendant 10 jours, puis 15000µg en monoprise chaque mois. L'efficacité du traitement a été évalué par le dosage sérique de la vitamine B12 à J10, au 3^{ème} mois puis tous les 6 mois (critère majeur), les données de l'hémogramme et les manifestations cliniques. A noter que c'est la seule étude qui utilise l'hydroxocobalamine par voie orale.

La durée du traitement d'entretien est à vie quel que soit le protocole adopté.

Ainsi, dans notre série 22 patients (73,5%) ont reçu la supplémentation vitaminique par voie injectable et 08 patients (26,5%) ont eu l'hydroxocobalamine par voie orale.

2-Autres :

- Un traitement à visée antalgique pour la douleur neuropathique a été prescrit chez 04 patients (13,4%).
- Un traitement martial a été prescrit chez 02 patients (6,7%) ayant une carence en fer associé à la MB.[56]
- Une rééducation motrice a été prescrite pour tous les patients ayant un déficit moteur.

E-L'évolution :

L'évolution clinique et biologique sous traitement a été analysée chez 23 patients. Les autres patients sont perdus du vue(n=7).

a)Clinique :

Sur le plan neurologique, une amélioration a été noté après 03 mois de la mise en route du traitement, chez 18 patients (79%), et une stabilisation chez 05 patients. Aucune aggravation n'a été rencontrée.

Pour les patients ayant reçu un traitement par voie injectable, l'amélioration des symptômes neurologiques était noté chez 13 patients soit 81,25% et chez les trois autres on avait une stabilisation clinique.

Pour le groupe ayant reçu un traitement par voie orale : 5 patients (72%) se sont améliorés , deux patients se sont stabilisés et un est perdu de vue.

Les signes hématologiques ont régressé complètement chez tous les patients après 04 mois.

Les signes digestifs ont complètement disparu chez tous les patients.

b)Paraclinique :

-L'hémogramme et le taux de réticulocytes :

la recherche d'une crise réticulocytaire n'a été effectuée que chez 10 patients(43,5%), et elle était retrouvée chez 07 patients(70%).

Pour les patients suivis dans l'étude prospective de l'efficacité de la voie orale l'hémogramme (Hémoglobine, le volume globulaire moyen, le taux de plaquettes, les globules blancs) s'est normalisé chez tous les patients après 03 mois du début du traitement.

Une augmentation significative du taux sérique de la vitamine B12 est obtenue chez les 04 patients qui avaient bénéficié de dosage après 03 mois avec une moyenne de 1056 pg /ml. A noter pour les patients inclus dans l'étude de l'efficacité de l'hydroxocobalamine administré par voie orale , le dosage de la vitamine B12 a été effectué à J10 et J30, et on avait une nette augmentation avec une moyenne 1374,2 pg/mL à J10 et à 533,5 pg/mL à J30.

IV-Discussion :

1-Données épidémiologiques :

La MB touche le plus souvent les sujets âgés de plus de soixante ans, ainsi l'anémie pernicieuse juvénile est exceptionnelle. On note une prédilection pour le sexe féminin. [5][6][7][38]

La MB est plus fréquente chez les blancs et plus particulièrement chez la population du nord de l'Europe.

Au fil de notre étude de 30 patients ayant une atteinte neuropsychiatrique dans le cadre de la maladie de BIERMER , l'âge moyen de survenue était de 51,4 ans avec des extrêmes de 14 et 80 ans. Cette moyenne âge était superposable à celle rapportée dans la majorité des publications. Ainsi que dans la série de F.S.D.Ndiaye et al, l'âge moyen des patients étaient de 51 ans.[54]

Pour le sexe ratio, dans notre travail on avait une prédominance masculine alors que la plupart des auteurs rapportent une prédominance féminine.[43][54]

Les antécédents pathologiques à type de maladies auto-immune sont réputées d'être fréquentes et elles sont estimées à 26,5% ans la série d'N.H.Loukili de 49 cas ayant une maladie de Biermer sous forme de thyroidite d'Hascimoto, maladie de Basdow, maladie d'Addison, vitiligo, syndrome de Sjogren...[27] Dans notre série, les antécédents d'auto-immunité étaient connus et /ou ont été diagnostiqués lors du diagnostic de la MB chez 5patients (17%).

Le délai moyen du diagnostic dans notre travail (17 mois) était presque similaire à celui rapporté dans la série de F.S.D.Ndiaye et al.[54]

2-Données cliniques :

A-signes neurologiques :

Aucune étude détaillant les signes neurologiques intégrés dans la MB n'a été trouvé, et donc on avait comparé nos résultats à celles rapportées dans les séries des atteintes neurologiques par carence en vitamine B12 en général.

Les manifestations neurologiques sont extrêmement polymorphes et de gravité très variable, allant d'une simple paresthésie jusqu'à des tableaux gravissimes de sclérose combinée de la moelle. elle traduisent l'atteinte du cerveau, de la moelle épinière, des nerfs périphériques et même les nerfs crâniens [6][7][8]

Sur le plan clinique, il faut noter que ces signes peuvent mettre plusieurs années avant de se révéler et que les manifestations neuropsychiatriques peuvent être isolées. [7][8][9][10][22][28]

a/ Atteinte du système nerveux central :

✚ La sclérose combinée de la moelle : C'est un tableau très évocateur d'installation le plus souvent subaigüe ; elle traduit une dégénérescence simultanée des cordons médullaires postérieurs et antéro-latéraux. Elle associe de façon très variable un syndrome cordonal postérieur et des signes pyramidaux [7][8][18][22][25]. les paresthésies bilatérales des extrémités sont en premier plan, et peuvent revêtir des aspects variés à types de fourmillements, de picotements, de brûlures, ou d'engourdissements. Elles prédominent souvent aux membres inférieurs.

Les troubles de la sensibilité profonde sont représentés à l'examen par une diminution ou abolition de la sensibilité vibratoire (au diapason) et une ataxie à la marche aggravée franchement à la fermeture des yeux.

✚ Le Syndrome pyramidal : [24]

Peut faire partie du tableau clinique de la SCM ou être isolé. Il est rarement inaugural, et souvent masqué par une neuropathie périphérique. Il se manifeste par un déficit des membres inférieurs qui s'installe progressivement et il peut aller d'une simple lourdeur des membres inférieurs à une paraplégie flasque, une hypertonie spastique, des réflexes ostéo-tendineux vifs. Un signe de Babinski peut être isolé. [47]

✚ Les manifestations neuropsychiatriques :

À côté des signes neurologiques, des symptômes psychiatriques divers sont rapportés : une amnésie antérograde, un syndrome dépressif, des troubles cognitifs voire une démence ou psychose. [7][8]

La dépression est la manifestation psychiatrique de la MB la plus fréquemment décrite dans la littérature. Les manifestations maniaques sont beaucoup moins fréquentes.

Plusieurs études ont mis en évidence l'association de symptômes psychotiques et carence en vitamine B12. Il s'agit le plus souvent d'un délire paranoïde, des hallucinations auditives ou visuelles (la folie mégaloblastique). Un changement de personnalité, et une labilité émotionnelle sont aussi décrits. [15][20][21][30][67]

✚ Dysautonomie : [8] L'atteinte du système nerveux autonome reste rare, cependant des cas d'incontinence urinaire ou fécale [24], impuissance sexuelle et d'hypotension orthostatique sont rapportées dans la littérature. [7] [8]

✚ Autres : Mouvements anormaux [17], crises d'épilepsie [16][66] et accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) [19] sont rapportés dans la littérature. L'hyperhomocystéinémie secondaire à la carence en vitamine

B12 est incriminée dans les AVCI comme étant un facteur du risque cardio-vasculaire. [19][20]

b/ : Atteinte du système nerveux périphérique :

✚ La polyneuropathie périphérique : [7][8][9][11][12][21]

Les études qui rapportent une neuropathie périphérique isolée sont rares, elle est souvent associée à une atteinte centrale. Elle réalise un tableau sensitivo-moteur périphérique prédominant aux membres inférieurs. La sémiologie reste habituellement dominée par des paresthésies, une hypo ou anesthésie en gants aux membres supérieurs et en chaussettes aux membres inférieurs, et une aréflexie ostéo-tendineuse qui témoigne aussi de caractère périphérique de la symptomatologie.

✚ Atteinte des nerfs crâniens : [25] L'atteinte du nerf optique est l'atteinte la plus rapportée et la plus anciennement connue des paires crâniennes. Elle peut se manifester par des anomalies oculaires telles qu'une baisse de l'acuité visuelle, un scotome central ou une atrophie optique. Dans l'anémie pernicieuse, la participation visuelle a été rapportée pour la première fois par Cohan en 1936. Il a souligné que l'atrophie optique pourrait être la première manifestation de Biermer. Il y a peu d'études qui ont utilisé des potentiels évoqués visuels afin de documenter l'implication des voies visuelles chez les patients atteints de carence en vitamine B12, dont une concernant 3 patients ayant une maladie de Biermer avait montré un prolongement de leur potentiels évoqués visuels (PEV), sans avoir de symptômes visuels. [14]

Une atteinte du nerf trijumeau V et du l'oculomoteur externe VI a été rapportée dans la série d'Andrés. [26]

L'atteinte des autres nerfs n'est pas rapportée dans la littérature.

Dans notre travail, les signes neurologiques étaient inauguraux dans 77% contre 15,3% dans la série de Maamar. Cette grande différence peut être expliquée par le fait que notre étude est réalisée dans un service de neurologie et que celle de Maamar s'est déroulée dans un service de médecine interne.

La SCM constituait le tableau neurologique dominant dans notre série dans 57% ainsi que la plupart des séries de la littérature comme dans celle d'El Otmani (2009) dans 67% et de Maamar dans 44%. [7][8]

En 2^{ème} position, la neuropathie périphérique sensitivo-motrice chez 20% et sensitive pure dans 14% alors que dans la série d'El Otmani la neuropathie sensitive périphérique dans 30% puis sensitivo-motrice dans 15% . [8]

Quand au syndrome cérébelleux, il est dit rare[26][68]. Or, dans notre travail il représente 17% des signes neurologiques.

On avait un seul patient présentant une baisse de l'acuité visuelle bilatérale. [26][5]

Huits patients (23%) avaient des symptômes évoquant une dysautonomie : incontinence urinaire(n=4), rétention urinaire(n=2), et une dysfonction érectile (n=2) ainsi que dans l'étude d'El Otmani, 22% des patients avaient des manifestations dysautonomiques. [8]

Dans notre série, un syndrome démentiel a été rencontré chez 3 patients (10%), alors qu'il était présent chez 4 patients (8%) dans la série d'Andrés et un seul patient dans la série d'El Otmani. [26] [8]

Les manifestations psychiatriques sont représentées dans notre travail par une dépression chez deux patients (5%) et un seul cas du trouble obsessionnel, et 3,8% dans la série de F.S.D.Ndiaye alors qu'ils sont rares dans la série d'Andrés et celle d'El Otmani.

B-signes hématologiques : [7][30]

Le syndrome anémique joue un rôle primordial dans l'orientation étiologique de l'atteinte neurologique. Il se développe habituellement progressivement ce qui le rend tolérable par la majorité des patients même si l'anémie est souvent profonde. Il associe à des degrés variables une pâleur cutanéomuqueuse, une asthénie plus ou moins marquée, une dyspnée d'effort, des signes d'hypoxie cérébrale à type de céphalées, d'épisode de lipothymies, et d'acouphènes ; mais également des signes d'angor fonctionnel notamment la tachycardie réflexe, et le souffle systolique inorganique.

Un subictère (pâleur paille) peut être observé. Il est dû à un catabolisme exagéré de l'hémoglobine, lui-même consécutif à un excès d'érythropoïèse inefficace dans la moelle osseuse.

Une splénomégalie modérée est parfois décrite. [5][48]

Les auteurs rapportent dans environ 10% des cas, des tableaux d'atteinte hématologiques mettant potentiellement en jeu le pronostic vital à type d'anémie sévère ou hémolytique, pancytopenie ou de pseudomicroangiopathie thrombotique.

Le syndrome anémique était présent chez 07 patients(24%) fait d'une pâleur cutanéomuqueuse, associée à une dyspnée chez 02 patients alors qu'il est présent dans 92,3% de la série de Maamar, et 80% de la série de F.S.D.Nidaye .

C-Les signes digestives :

Ils traduisent l'atteinte de la muqueuse digestive : [7][28][48]

✚ La classique glossite atrophique de Hunter décrit pour la première fois à la fin du 19^{ème} siècle. Elle évolue en 2 phases : une première, pré-atrophique : langue rouge lisse et vernissée, parfois siège d'ulcérations, et une seconde, atrophique. L'atrophie débute à la pointe de la langue pour

s'étendre jusqu'au V lingual. Les bords et la face ventrale de la langue sont le plus souvent épargnés. (Fig E)

Histologiquement, il s'agit de la disparition des papilles filiformes (les plus nombreuses) et fongiformes.

Cliniquement, elle se manifeste par une sensation de brûlures, de sécheresse buccale ou de gêne à l'alimentation.

- ✚ Epigastralgie, dyspepsie ou une anorexie élective à la viande.
- ✚ Troubles du transit à type de vomissements, de diarrhées ou de constipation.
- ✚ Perte de poids en relation avec une malabsorption due à une anomalie de l'épithélium digestif.
- ✚ Risque majeur d'adénocarcinome gastrique à un stade avancé de la maladie de Biermer. [46]
- ✚ Autres plus rares : chéilite, ulcérations récidivantes...



Fig E : Glossite de HUNTER avec des perlèches

Dans notre série, les épigastralgies étaient présentes chez 20%, et chez 35% dans la série de Maamar. [7]

La glossite du HUNTER a été retrouvé chez un seul patient soit 3,5%, chez 10,2 % des cas dans la série d'Andrés et chez 92,3% dans la série de Maamar. [26][7]

Un seul cas avait des troubles de transit fait de constipation (3,5%) alors qu'ils représentent 15% fait essentiellement de diarrhée dans l'étude de Maamar et dans celle de F.S.D.Ndiaye .[7][54]

D-Autres symptômes :

Il faut signaler que la MB peut augmenter le risque des accidents vasculaires (AVC ischémique ; infarctus du myocarde ; des thromboses veineuses) [5][19][30]. Cette thombophilie acquise est expliquée par l'hyperhomocystéinémie décrite dans cette maladie.

Sur le plan clinique, une autre particularité de cette maladie est d'être associée à de nombreux désordres auto-immuns [8][27][48] : diabète insulino-dépendant, vitiligo, dysthyroidies, maladie d'Addison, syndrome de Goujerout Sjogren....d'exceptionnelles associations avec l'hépatite chronique C.

Dans notre série, un seul patient avait une thrombose veineuse profonde du membre inférieur mais ce patient avait un déficit moteur lourd. Ainsi, dans l'étude d'Andrés et al concernant 49 patients ayant une anémie pernicieuse il y avait un cas de thrombose fémorale profonde et deux cas d'AVC ischémique. Le dosage de l'homocystéinémie n'a pas été fait chez nos patients.

3-Données paracliniques :

A. Hémogramme et frottis sanguin : [3][23][28][32][33]

Dans sa forme classique, il objective une anémie macrocytaire franche (volume globulaire moyen VGM > 110 μ^3) normochrome, arégénérative avec parfois un taux d'hémoglobine très effondré. La macrocytose peut être isolée sans anémie. Le VGM peut être normal. [55]

Les autres lignées sanguines sont souvent diminuées : leuconéutropénie, thrombocytopénie modérée, voire une pancytopenie.

Ces anomalies lorsqu'elles sont associées aux manifestations neurologiques facilitent leur diagnostic étiologique. [55]

L'examen du frottis sanguin [3][23] montre des anomalies morphologiques portant sur les trois lignées. On note la présence des anomalies suivantes : des hématies de grande taille, une anisocytose une macro-ovalocytose, une poikilocytose, une polychromasie, des hématies en «poire» et souvent des corps de JOLLY dans de nombreuses hématies témoignant d'un trouble de division cellulaire. [33]

La lignée blanche n'est pas épargnée : Les polynucléaires présentent un noyau hypersegmenté à 05 ou plus. Cette hypersegmentation est la première à apparaître et a une valeur diagnostique. Les plaquettes sont souvent géantes. [33]

Dans notre étude, l'anémie était présente chez 26 patients(86,7%) avec une Hb moyenne à 9,5g/dl alors que l'anémie était constatée chez 67,4% avec une Hb à 10,2 dans la série de N.H.Loukili. le volume globulaire moyen VGM était égal à 107 fl dans notre série et à 109,3 dans celle de N.H.Loukili. Une thrombopénie chez 10% contre 32 ;6% dans l'étude de N.H.Loukili, une leuopénie chez 17% contre 16,3% et une pancytopenie chez 3% contre 10,2% dans l'étude de N.H.Lloukili. Une numération sanguine était normale chez 02 patients (6,7%).

B- Le myélogramme (Fig F) :

La moelle osseuse est habituellement hypercellulaire avec un excès d'érythroblastes immatures, la plupart de grande taille, d'où le nom de mégaloblastose. La moelle est dite riche ou bleue à cause de sa richesse en ARN.

Une mégaloblastose était présente chez 75% comme dans la série de N.H.Loukili.

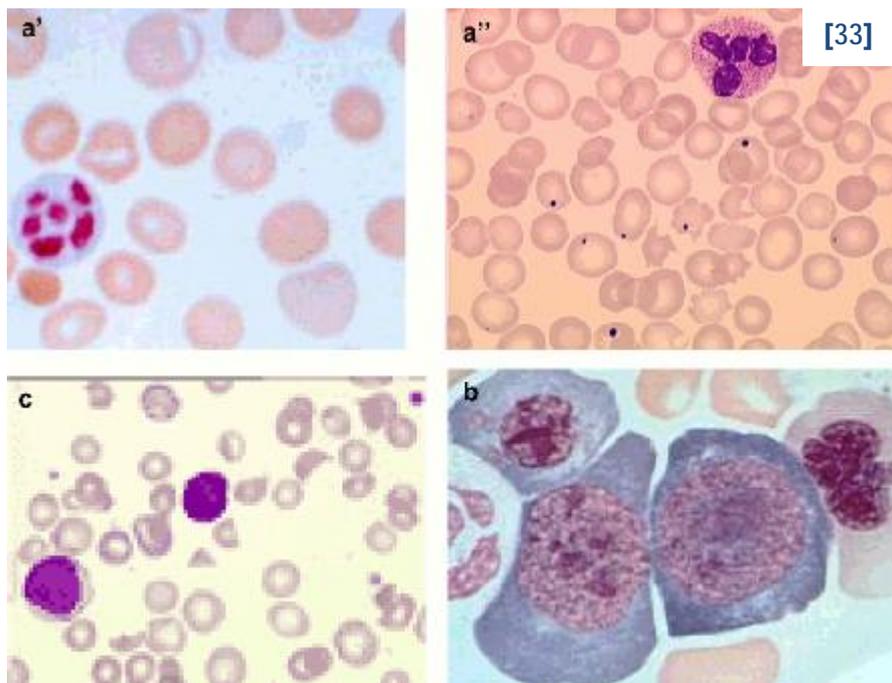


Fig F : Principales anomalies hématologiques en rapport avec une carence en vitamine B12.

a: a') frottis sanguin : présence d'une hypersegmentation des neutrophiles (déviation vers la droite de la formule d'Arneth), présence d'une anisocytose, d'une macrocytose et d'une ovalocytose ; a'') frottis sanguin : présence de corps de Jolly.

b : myélogramme : présence d'une mégaloblastose.

c : frottis sanguin : aspect de pseudomicroangiopathie thrombotique.

Illustrations fournies par le Pr Marc Zandecki du laboratoire d'hématologie du CHU d'Anger.

C-le dosage vitaminique :

✚ Le dosage de la vitamine B12 : [26][29][34]

Il s'effectue au niveau sanguin. Les techniques de références sont celles qui utilisent des méthodes microbiologiques ; les micro-organismes les plus utilisés sont *Euglena gracilis* et *Lactobacillus leichmanii*. D'autres utilisent la radiodilution isotopique au cobalt 57.

La définition d'une carence en vitamine B12 est différente d'un auteur à autre [5][6][26]. Ce tableau résume les principales définitions selon Andrès et al. : [26]

Vitamine B12 sérique à 2 reprises < 200 pg /ml
Vitamine B12 sérique < 160 pg/mL
Vitamine sérique < 200 pg/mL + homocystéine totale sérique > 13 $\mu\text{mol/L}$ ou acide méthylmalonique > 0,4 $\mu\text{mol/L}$ (en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en folates et vitamine B6 et /ou de la présence d'un mutant thermolabile de la méthyl tétrahydrofolate réductase).
Vitamine B12 sérique < 200 pg/mL + signes cliniques neurologiques et / ou anomalies hématologiques compatibles avec une carence en vitamine B12)

- La vitamine B12 est souvent effondrée dans la maladie de Biermer, généralement < 100 $\mu\text{g/ mL}$.

✚ Le dosage de l'acide folique sérique est systématiquement associé à celui de la vitamine B12. Il trouve son intérêt dans le diagnostic différentiel devant les manifestations neurologiques et l'anémie mégalo-blastique.

Dans notre étude, le dosage sérique des cobalamines (B12 et B9) a été effectué chez tous nos patients.

Le taux de la vitamine B12 était bas chez tous les malades avec un taux moyen de 53 pg/mL avec des extrêmes (0- 118pg/mL). Alors qu'il était abaissée dans 84,6 % des cas (n = 22) avec un taux moyen = 70 pg/L (30 à 120 pg/L) dans la série de F.S.D.Ndiaye. L'acide folique était normal chez tous nos patients.

✚ Le dosage des deux métabolites : l'homocystéine(HCY) et l'acide méthylmalonique (AMM) : Un taux normal de vitamine B12 n'exclut pas le diagnostic d'anémie de Biermer : [28][29][30][32][34]

Le diagnostic positif repose alors sur le dosage de l'homocystéine. En effet, la vitamine B12 étant nécessaire à la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine, l'une des conséquences du déficit en vitamine B12 est l'accumulation de l'homocystéine. Donc, devant un tableau clinique très évocateur d'une anémie de Biermer associé à un taux normal de la vitamine B12, le dosage des deux métabolites : l'homocystéine(HCY) et l'acide méthylmalonique (AMM) est utile à plusieurs égards : ils précèdent la réduction des taux de Cbl, ainsi ils permettent d'affirmer le déficit en vitamine B12 alors que cette dernière est encore normale.

Le taux d'AMM a une spécificité plus grande pour détecter le déficit en cobalamine à un stade précoce. Le taux d'AMM sérique est franchement élevé dans les carences en vitamine B12, des valeurs de l'ordre de 2000000nM ont été observées.

Dans notre travail, le dosage des ces métabolites n'a été pratiqué chez aucun patient puisque la vitamine B12 était basse chez tous.

D-le bilan immunologique : [26][44][50]

La MB se définit comme une malabsorption de la vitamine B12 due à un tarissement de la sécrétion en facteur intrinsèque. Les anticorps (AC) dirigés contre le cytoplasme des cellules pariétales de l'estomac, les AC anti-facteurs intrinsèques(FI) font partie des critères biologiques permettant le diagnostic différentiel de la maladie de Biermer avec les autres causes possibles de malabsorption de la vitamine B12. Deux types d'auto-AC anti-FI ont été décrits : les auto-AC bloquants (type I) inhibant la liaison de la vitamine B12 et les auto-AC liants (type II) qui se fixent aux complexes FI-B12 empêchant ainsi leur absorption par la muqueuse intestinale. Actuellement, la méthode de choix pour la détection des AC anti-FI est la RIA, utilisant la vitamine B12 marquée au cobalt 58. Quantitative elle constitue la méthode de référence bien que ne détectant que les AC de type I. L'autre méthode utilisée est l'ELISA, qualitative, elle détecte les AC de type I et de type II : [41]

✚ AC anti-facteur intrinsèque (FI) : [5][27][50]

- présents dans 53% à 74% selon la littérature
- Sensibilité 50% et Spécificité > 98%

✚ AC anti-cellules pariétales gastriques [5][27]

- spécifiquement dirigés contre la pompe à protons ATPase H⁺/K⁺.
- Présents dans 52 à 91% selon la littérature
- Sensibilité > 90% et Spécificité : 50%

Notons que ces derniers sont détectés chez 2 à 5 % des adultes sains, avec une prévalence qui augmente avec l'âge, et ils sont présents chez les parents du 1^{er} degré d'un sujet ayant une MB.

Dans notre série, le dosage des AC anti FI et les AC anti-cellules pariétales, a été réalisé chez tous les patients :

- ü Les AC anti FI étaient positifs chez 15 patients (50%).
- ü Les AC anti-cellules pariétales étaient positifs chez 23 patients (77%).
- ü Les deux AC étaient présents chez 12 patients (40%).

E- gastroscopie :

Elle est obligatoire pour poser le diagnostic de Biermer, mais aussi pour dépister et diagnostiquer précocement une dégénérescence en adénocarcinome gastrique parce que les malades atteints de BIERMER ont plus du risque (3 à 4 fois que la population générale) de développer ce cancer. [41][44][46][53]

Classiquement, elle met en évidence une gastrite fundique. La muqueuse antrale est souvent normale sauf en cas d'infection à H.pylori associée. Les lésions histologiques sont d'intensité très variée, allant d'une atrophie minime jusqu'à une atrophie complète. A la phase précoce de la maladie on observe un infiltrat mononucléé dense de chorion, essentiellement lymphocytaire, associé à des aspects de destruction des glandes fundiques par l'infiltrat lymphoïde. Cet infiltrat contient des lymphocytes T et des cellules non-T. Une gastrite fundique atrophique compatible avec une pathologie auto-immune, a été retrouvée dans notre série chez 20 patients (66,7%), dont 7(23,3%) avaient une métaplasie type intestinale, et une gastrite atrophique diffuse chez 5 patients (17%).

L'hyperplasie des cellules à gastrine de l'antra est habituelle secondaire à l'achlorhydrie. Les lésions les plus évoluées sont caractérisées par une atrophie de plus en plus marquée des glandes fundiques, qui sont remplacées par des zones de métaplasie pylorique et intestinale. [53]

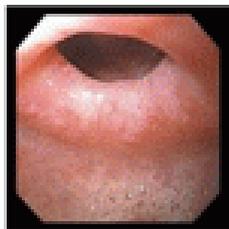
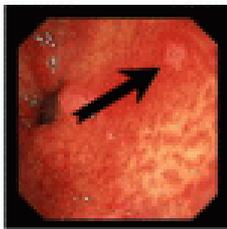
C'est à ce stade d'atrophie fundique sévère que peuvent se développer les lésions d'hyperplasie et de dysplasie des cellules endocrines (ECL), avec risque

d'apparition de tumeurs carcinoides. [42] Si la survenue des adénocarcinomes gastriques est classique au cours de la maladie de Biermer, l'existence de tumeurs carcinoides gastriques dans cette affection est moins bien connue. Leur prévalence chez les patients présentant une maladie de Biermer varie de 4 à 7 % selon les séries. Leur incidence apparente semble actuellement en augmentation, surtout du fait des progrès réalisés en immunohistochimie et peut être aussi de la diffusion des endoscopies gastriques. [53]Elles peuvent revêtir différents aspects: polyploïde, sessile, pédiculé ou ulcéré. La principale caractéristique des tumeurs carcinoïdes gastriques survenant au cours de la MB est leur faible malignité. Elles sont toujours de siège fundique et multiples dans 50 % des cas, le plus souvent de petite taille (inférieure à 1 cm).[53] Aucun cas de dégénérescence tumorale n'a été rencontré dans notre série.

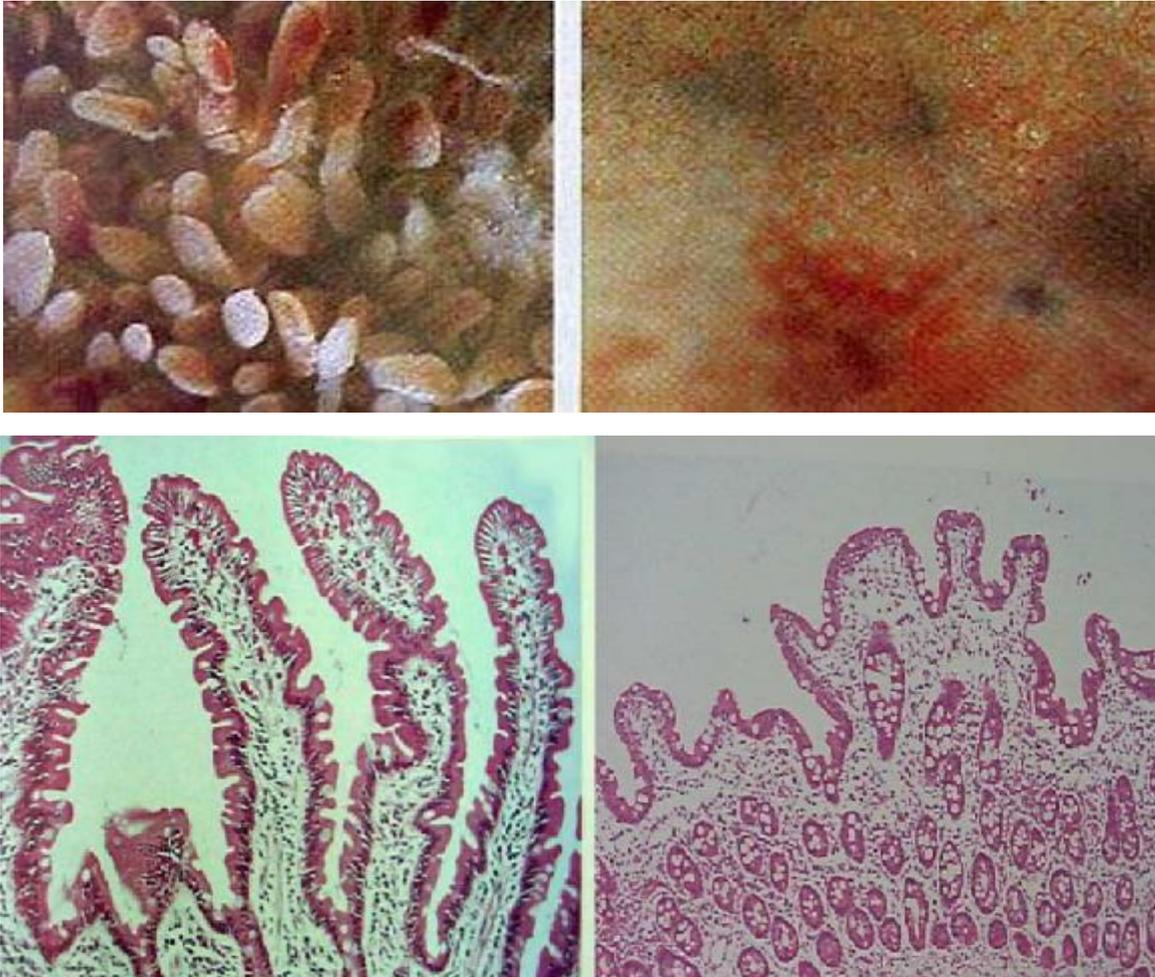
L'Helicobacter Pylori (HP) peut être présent dans 5 à 10% des cas. [42][51] Alors qu'il était présent chez 7 patients (23,3%).

Gastrite atrophique : 1431 endoscopie

Plages blanchâtres siège de l'atrophie muqueuse



Avec haute résolution



Aspect endoscopique et histologique de la gastrite atrophique rencontrée dans la maladie de Biermer

F- Test du Schilling : [5][6][48]

Le test de schilling est un examen simple, mais de moins en moins utilisé. Il consiste en l'ingestion et l'injection de cobalamine pour explorer son absorption, qui se fait normalement au niveau de l'iléon terminal. L'absorption de cette vitamine nécessite la présence du facteur intrinsèque. Une malabsorption peut ainsi orienter sur une pathologie liée à un défaut de facteur intrinsèque ou une maladie iléale.

Il ne faut pas que le patient a reçu dans les 8 jours précédents de vitamine B12.

Technique : [5]

A T0 : après avoir vidé la vessie, faire ingérer une capsule de vitamine B12 marquée au cobalt 58 ;

T+30 minutes : faire ingérer une capsule de vitamine B12 marquée au cobalt 57 additionnée au facteur intrinsèque ;

T+120 minutes : faire une injection intra-musculaire de 100 microgrammes de vitamine B12 froide (c'est-à-dire sans marqueurs). Une réaction locale est possible en raison du caractère corrosif du produit.

Recueillir les urines sur 24 heures et à J2 recueillir les premières urines de la journée dans un récipient et les envoyer au laboratoire.

Résultats :

L'excrétion de 8 à 40 % de la vitamine B12 dans les 24 heures est normale. Un taux bas de B12 marquée 57 et 58 signe une malabsorption intestinale, un taux bas uniquement de 58 oriente vers une MB. La spécificité de ce test est supérieur à 99 %, mais il reste un critère qui n'est actuellement plus utilisé. [26][54].Ainsi que dans notre série il n'était effectué chez aucun de nos patients.

G- IRM du système nerveux : [10][24][25][35][36][37][38]

Les premières descriptions radiocliniques datent des années 1990 et furent publiées par Joseph et al.

L'apport de l'IRM est essentiel en complément de la clinique et de la biologie, surtout dans les présentations neurologiques pures sans modification hématologique ou sans baisse de la vitamine B12. [38][55] Elle permet aussi d'écarter les autres affections pouvant être responsable cliniquement d'un tableau de sclérose combinée de la moelle notamment une urgence chirurgicale « la compression médullaire ». Elle assure aussi le suivi évolutif sous vitaminothérapie.[63][64]

L'IRM montre classiquement des hypersignaux T2 non spécifiques intéressant préférentiellement les cordons postérieurs puis latéraux, le plus souvent cervical rarement dorsal. En général l'hypersignal est longitudinal, étendu, rarement multifocal [36][37][38][39][40]. Ainsi dans notre étude, L'IRM médullaire était pathologique chez 07 patients (32%) et elle a montré des hypersignaux T2 intéressant les cordons postérieurs et latéraux.

Les autres signes décrits sont un élargissement médullaire précoce évoluant tardivement vers une atrophie de la moelle, et une prise de contraste inconstante des lésions après injection liée à l'accentuation de la perméabilité de la barrière hématologique médullaire [37][38]. Dans notre série on avait un seul cas dont l'IRM montrait une lésion médullaire cervicale en hypersignal T2 prenant le contraste. Les anomalies de signal peuvent également intéresser plus tardivement l'aire des faisceaux pyramidaux à l'étage cérébral. Par ailleurs des hypersignaux T2 de la substance blanche cérébrale, en rapport avec une leucoencéphalopathie[35][68], peuvent être associés à une sclérose combinée de la moelle. Ces anomalies à l'étage cérébral sont retrouvées chez un de nos patients.

Des anomalies de signal de la moelle osseuse peuvent être associées : un hyposignal T1 et T2 traduisant une conversion de la moelle jaune en moelle rouge dans ce type d'anémie arégénérative. [37]

Le diagnostic différentiel des hypersignaux T2 médullaires est large, incluant les myélopathies infectieuses (myélopathie vacuolaire du VIH, herpès...), dégénératives, inflammatoires(SEP), tumorales (astrocytomes, épendymomes, lymphomes, syndromes paranéoplasiques), toxique (n-hexane, hexanedione), métabolique, vasculaire (malformations, ischémies), et radique. [65]En effet, les hypersignaux des autres affections démyélinisantes dépassent rarement 2 corps vertébraux et souvent elles sont multiples. L'élargissement médullaire et la prise de contraste dans les pathologies inflammatoires et tumorales sont plus importante que dans la myélopathie carencielle [35][38][39][63].

Les signes cliniques peuvent précéder les anomalies IRM et également persister malgré la résolution des images supposant une atteinte axonale irréversible ou la participation d'une neuropathie périphérique. La résolution plus ou moins complète des images est habituellement décrite, d'autant que le diagnostic est précoce (inférieur à 12 mois de délai). [37][38] Dans notre étude aucune IRM du contrôle n'était faite.

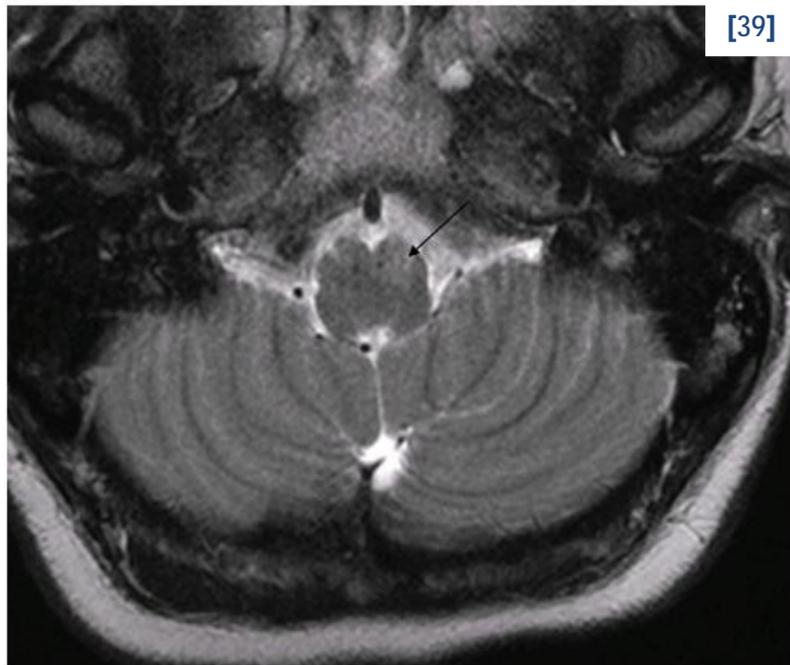


Figure 1 Transverse T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) scan of the posterior cerebral fossa showing symmetric signal intensity within the medulla oblongata before treatment.

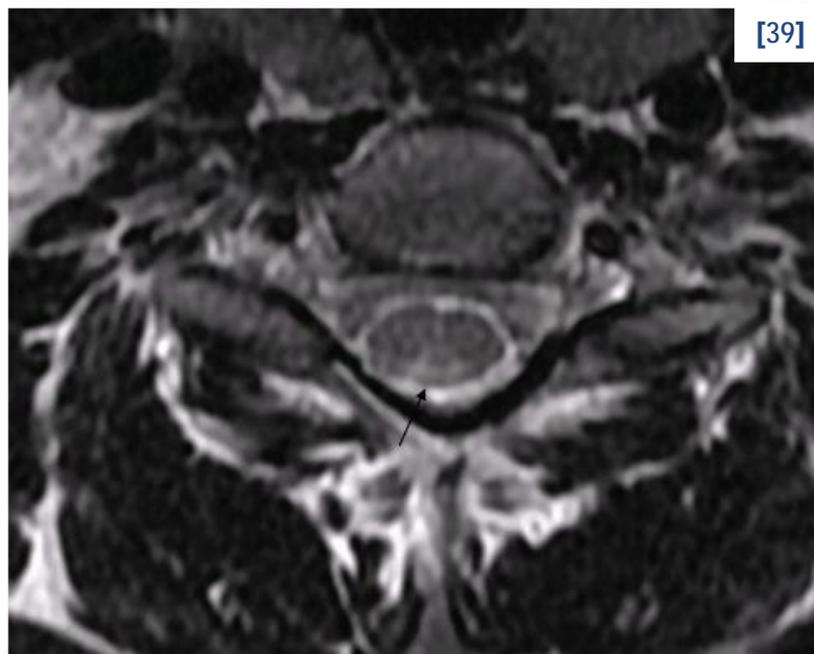


Figure 2 Transverse T2-weighted MRI scan of the cervical spinal cord at the C2 level demonstrating bilateral symmetric signal intensity within the dorsal columns (inverted V sign) before treatment.

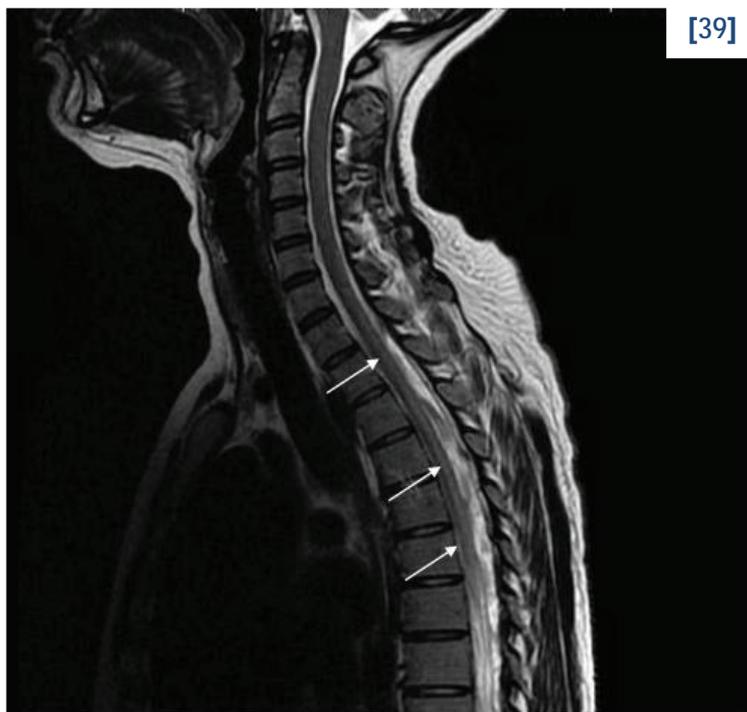


Figure 4 Sagittal T2-weighted MRI scan showing the dorsal spinal cord with hyperintensity involving the posterior and lateral columns before treatment.

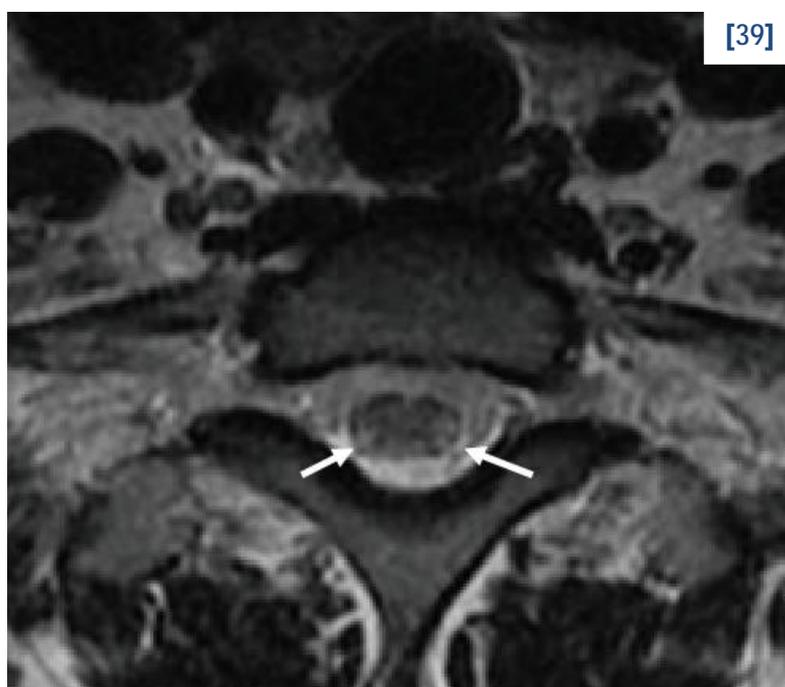


Figure 3 Transverse T2-weighted MRI scan of the cervical spinal cord at the C7 level demonstrating symmetric signal intensity within the lateral and dorsal columns before treatment.



[39]

Figure 6 Transverse T2-weighted MRI scan of the cervical spinal cord at the C7 level with normal signal intensity of the lateral and dorsal columns after treatment.



[39]

Figure 5 Sagittal T2-weighted MRI scan showing an area of hyperintensity involving the bilateral posterior and lateral columns of the thoracic and lumbar junction before treatment.



IRM de la moelle cervicale Coupe sagittale en séquence T1 (A) et T2 (B) chez un patient présentant un tableau d'une SCM montrant un renforcement du signal en T2 dans la partie postérieure (B).

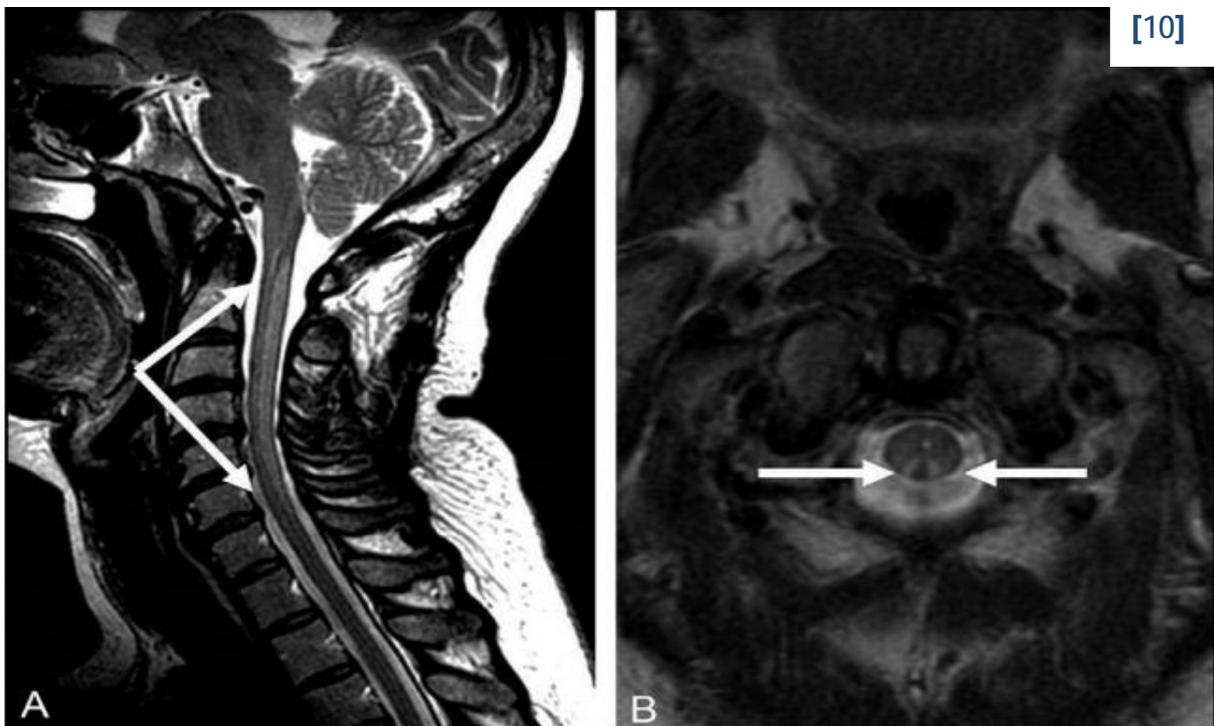
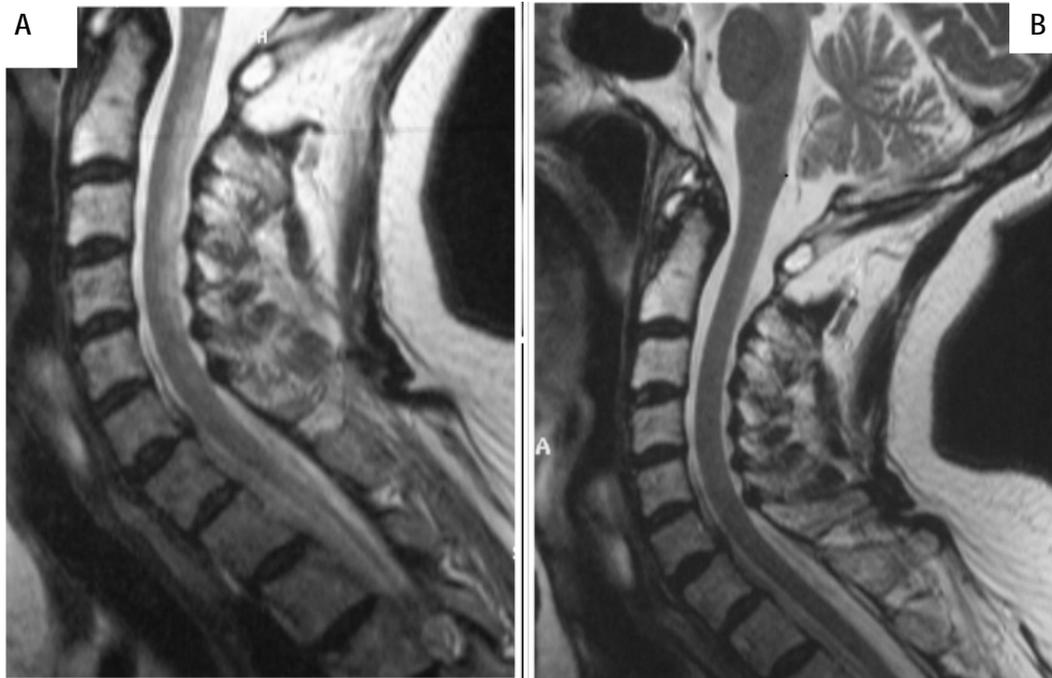


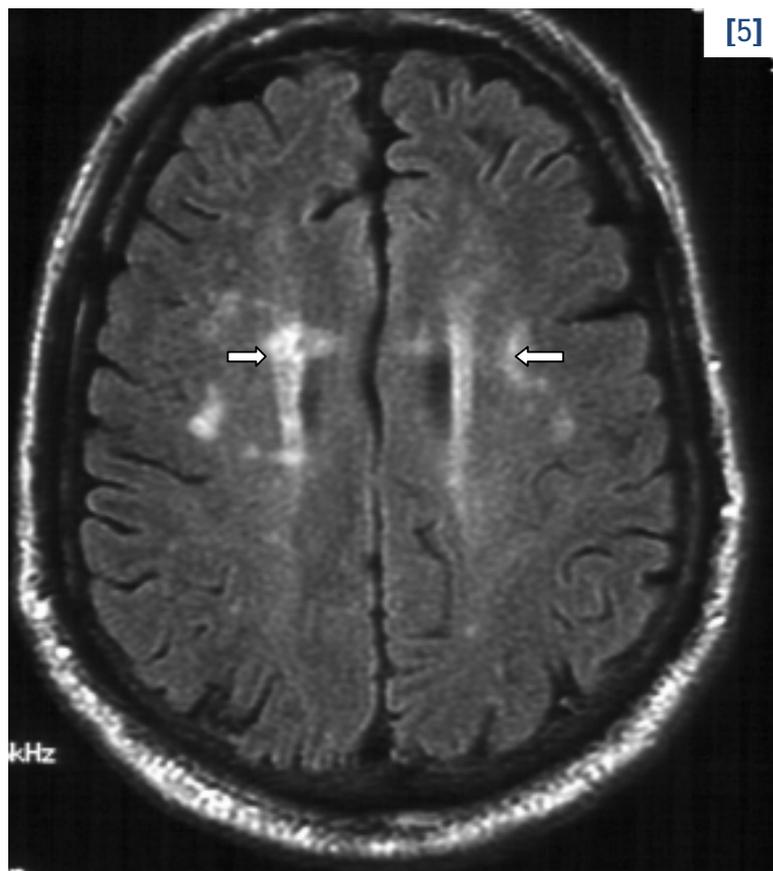
Figure Sagittal T2-weighted MRI (A) shows abnormal high signal with local cord expansion in the dorsal aspect of the spine at the level C2-C6. The corresponding axial image (B) confirms that the high signal is localized in the dorsal columns of the spinal cord.



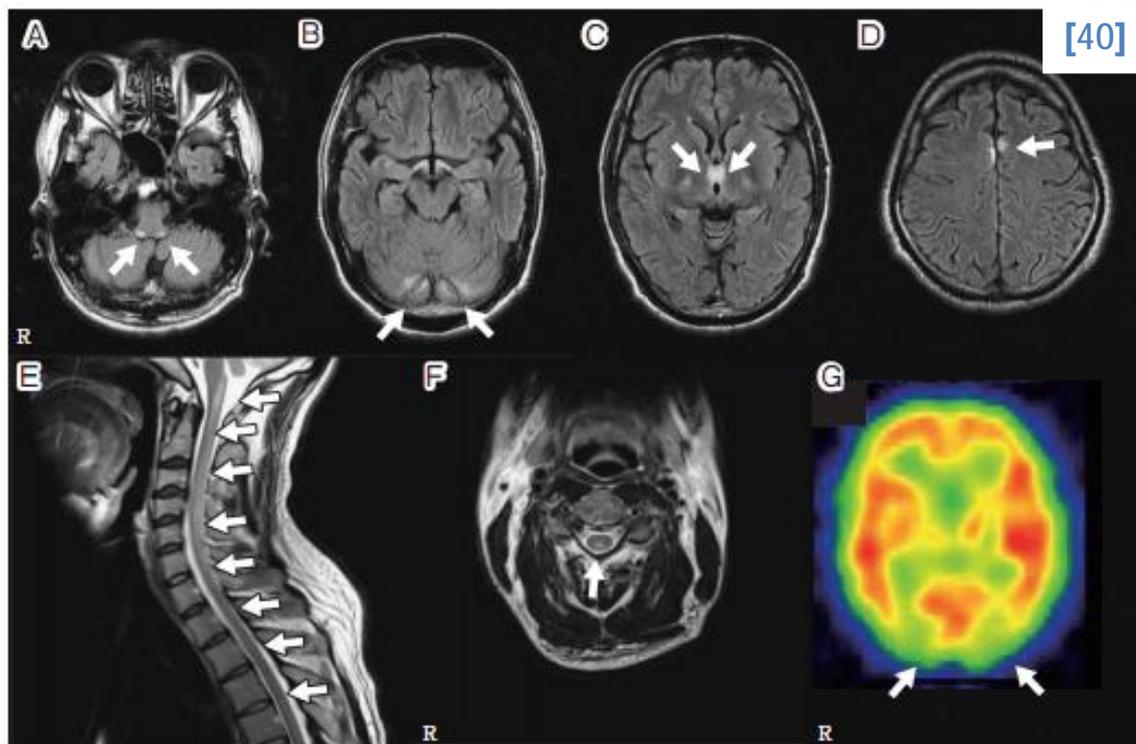
Coupes sagittales T2 montrant un hypersignal médullaire cervical (A) ayant disparu après traitement (B). [37]



Figure 1. Left, Sagittal T2-weighted image demonstrates high signal abnormality in the posterior aspect of the cervical cord extending from C1 through C5. Right, Sagittal T2-weighted image reveals resolution of signal abnormality in cervical cord after therapy. [22]



IRM cérébrale séquence FLAIR montrant des hypersignaux de la substance blanche chez un patient présentant des manifestations neuropsychiatriques en rapport avec une carence en vitamine B12



[40]

Fig. 5 Brain MRI (1.5T), spinal cord MRI (1.5T) and ¹²⁵I-IMP-SPECT performed on the second admission.

A-D: FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) image (TR = 9,000.0 msec, TE = 143.0 msec) of the brain shows multiple new high-intensity lesions in the bilateral dorsal side of the medulla (A), the cerebellar hemisphere (B), the interthalamic adhesion (C), and the left frontal cortex (D).

E, F: T2-weighted image (E: TR = 3,300.0 msec, TE = 85.0 msec, F: TR = 3,960.0 msec, TE = 83.0 msec) of the spinal cord shows a high-intensity signal along the posterior columns.

G: ¹²⁵I-IMP-SPECT shows hypoperfusion areas in the bilateral occipital lobes.

H-L' EMG : [11][14][15]

L'atteinte la mieux connue du système nerveux en cas de déficit en vitamine B12 est une démyélinisation des cordons postérieurs et latéraux de la moelle. Toutefois, l'atteinte nerveuse périphérique n'est pas rare et s'associe souvent à l'atteinte centrale. [9]

Les études qui rapportent une neuropathie périphériques isolée dans le cadre de maladie de BIERMER sont rares, et un complément d'exploration par L'EMG est alors d'un grand apport diagnostique et évolutif. L'EMG permet d'objectiver une neuropathie périphérique sensitive, motrice ou mixte dont le mécanisme le plus souvent rapporté est une dégénérescence axonale rarement myélinique. La coexistence des deux mécanismes est également rare. Dans notre série l'atteinte axonale est aussi dominante dans 62,5%, alors que le mécanisme démyélinisant n'est retrouvé que chez un seul patient (12,5%). Contrairement à littérature, la coexistence des deux mécanismes était constatée chez 25% de nos patients.

I-Diagnostic différentiel :

Chez le sujet âgé, les principales étiologies des manifestations neuropsychiatriques liées à une carence en vitamine B12 en outre que la maladie de Biermer, sont :

- ü la carence d'apport, surtout chez des sujets dénutris ou en cas de régime végétalien strict depuis plusieurs années.
- ü le syndrome de non-dissociation de la B12 de ses protéines porteuses (ND B12) ou « food-cobalamin malabsorption » pour les Anglo-Saxons [2-4]. Ce syndrome est caractérisé par une incapacité à libérer la B12 des protéines alimentaires et/ou des protéines intestinales de transport (haptocorrine, facteur intrinsèque), notamment par hypochlorhydrie. Sur le plan clinique, il est défini par une carence en B12 avec un apport alimentaire en cobalamine

satisfaisant et un test de Schilling normal (excluant une malabsorption de la vitamine B12 cristalline ou une maladie de Biermer).

- ü Gastrite atrophique non Biermérienne, gastrite chronique à HP ; Gastrectomies ; By-pass gastrique.
- ü Résection iléale...

4-Traitement :

A-Traitement classique : administration parentérale [26]

Le traitement des manifestations neurologiques rencontrées dans la maladie de Biermer, repose classiquement sur l'administration parentérale de la vitamine B12, sous forme de cyanocobalamine, plus rarement d'hydroxocobalamine. Cette voie de supplémentation a été validée et ses modalités sont bien codifiées. Le schéma préconisé repose sur l'injection de B12 en intramusculaire ; l'administration par voie intraveineuse étant exceptionnelle (risque allergique). Afin de recharger rapidement les stocks tissulaires vitaminiques et de corriger l'hypovitaminose B12 sérique, l'administration de 1000µg par jour pendant une semaine, puis 1000 µg par semaine pendant un mois, puis injection de la même dose mensuelle , est recommandée en France, et ce habituellement dans la maladie de Biermer. Dans les pays anglo-saxons, des posologies de 100 à 1000 µg par jour sont utilisées selon des schémas sensiblement identiques, avec la même efficacité. Dans notre service de neurologie, ainsi dans la série du Maamar, le protocole thérapeutique adopté était :Hydroxo 10000 µg en intramusculaire /jour pendant 10 jours, puis 10000 GAMA mensuelle.[7]

La durée du traitement d'entretien est à vie.

B-nouveaux modes de traitement : administration par voie orale, sub-linguale ou nasale : [26][48][59][61] [62]

Il faut signaler que des études récentes ont ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques en proposant d'autres voies d'administration de la vitamine B12 notamment la voie orale. La cyanocobalamine administrée par voie orale était efficace dans les carences en vitamine B12. Des études ont montré que l'efficacité de ce traitement chez des patients ayant une anémie de Biermer au moins sur les paramètres sanguins et hématologiques. Après 3 mois de traitement, la concentration de vitamine B12 sérique a augmenté de façon significative chez tous les patients. Soixante-quinze pour cent des patients ont normalisé le niveau de cobalamine sérique (> 200 pg/mL). Les paramètres hématologiques ont eu tendance à se normaliser chez plus de 90 % des patients. Aucune étude n'a été réalisée sur l'efficacité de l'hydroxocobalamine avant celle menée dans notre service de neurologie de Janvier 2011 au décembre 2012. L'hydroxocobalamine a été administré à raison de 15000µg en trois prises par jour pendant 10 jours, puis 15000µg en monoprise chaque mois. son efficacité a été évalué par le dosage sérique de la vitamine B12 à J10, au 3 ème mois puis tous les 6 mois (critère majeur), les données de l'hémogramme et les manifestations cliniques.

Cette efficacité est expliquée par l'absorption passive préservée de la vitamine B12 qui a été documentée de longue date chez l'homme (1948) mais elle est « tombée dans les oubliettes de l'Histoire ». Cette absorption débute potentiellement au niveau de la cavité buccale et concerne tous les segments du tube digestif. Elle permettrait l'absorption d'environ 1 % de la vitamine B12, et ce quel que soit l'état de l'individu et la maladie sous-jacente. Ce mécanisme physiologique est encore méconnu de nombreux cliniciens. Pour un grand nombre d'entre eux, une carence en vitamine B12 est synonyme de maladie de Biermer, et

donc de malabsorption imposant le dogme du « tout parentéral ». [27][48][49] Avec la mise en évidence du syndrome de maldigestion des cobalamines alimentaires, la physiopathologie des carences en vitamine B12 et la voie orale ont été redécouvertes.

Si la voie orale est mal connue en France , elle est la plus utilisée depuis de nombreuses années en Suède et au Canada. Par rapport à la voie injectable, la voie orale pourrait permettre d'éviter les inconvénients et l'inconfort des injections et le coût plus élevé (liés aux soins infirmiers). La voie orale est utile chez les patients traités par anticoagulants ou antiagrégants pour qui les injections intramusculaires sont contre-indiquées. Les modalités thérapeutiques exactes, en termes de forme biochimique de vitamine B12 (hydroxy- [non disponible en France] ou cyanocobalamine), de fréquence des prises et de durée de traitement, restent à préciser. Il faut promouvoir des travaux supplémentaires sur un plus grand nombre de patients et sur une plus longue durée.[48][61][62]

Études prospectives strasbourgeoises sur l'intérêt d'un traitement par vitamine B12 administré par voie orale
(*Prospective studies of oral cobalamin therapy*)

Type d'étude Population concernée	Modalités thérapeutiques	Principaux résultats	Référence
<ul style="list-style-type: none"> • Étude prospective ouverte • n = 10 sujets 	Cyanocobalamine administrée par voie orale à la posologie moyenne de 650 µg/jour pendant 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Normalisation de la vitamine B12 sérique chez 80 % des sujets • Élévation significative de l'Hb de 1,9 g/dL et diminution significative du VGM de 7,8 fL • Disparition des anomalies cliniques chez 20 % des sujets 	[42]
<ul style="list-style-type: none"> • Carence en vitamine B12 documentée en rapport avec un syndrome de NDB12PP • Étude prospective ouverte • n = 30 	Cyanocobalamine administrée par voie orale à la posologie de 250 à 1000 µg/jour pendant 1 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Normalisation de la vitamine B12 sérique chez 87 % des sujets • Élévation significative de l'Hb de 0,6 g/dL et diminution significative du VGM de 3 fL ; correction de l'Hb et du VGM chez 54 % et 100 % des sujets, respectivement • Mise en évidence d'un effet dose (posologie > 500 µg/jour plus efficace) • Normalisation de la vitamine B12 sérique chez les sujets traités à une posologie > 250 µg/jour ; mise en évidence d'un effet dose (posologie > 500 µg/jour plus efficace) 	[41]
<ul style="list-style-type: none"> • Carence en vitamine B12 documentée en rapport avec un syndrome de NDB12PP • Étude prospective ouverte • n = 10 sujets 	Cyanocobalamine administrée par voie orale à la posologie de 1000 µg/jour pendant 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Normalisation de la vitamine B12 sérique chez 100 % des sujets • Élévation significative de l'Hb de 5,45 g/dL et diminution significative du VGM de 10,4 fL • Disparition des anomalies cliniques chez 30 % des sujets 	[50]
<ul style="list-style-type: none"> • Carence en vitamine B12 documentée en rapport avec une maladie de Biermer 			

NDB12PP : non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ; Hb : hémoglobine ; VGM : volume globulaire moyen.

Administration par voie orale :

Traitement d'attaque :

[26]

Pour les carences d'apport et les non-dissociations :

Vitamine B12 : 500 à 1000 µg/jour pendant 1 mois

Pour la maladie de Biermer :

Vitamine B12 : 1000 µg/jour

Traitement d'entretien :

Pour les carences d'apport et les non-dissociations :

Vitamine B12 : 125 à 500 µg/jour

Pour la maladie de Biermer :

Vitamine B12 : 1000 µg/jour

(jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer)

Administration parentérale :

Traitement d'attaque :

Vitamine B12 : 1000 µg/jour pendant 1 semaine,
puis 1000 µg/semaine pendant 1 mois

Traitement d'entretien :

Vitamine B12 : 1000 µg/mois

(jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer)

5-L'évolution :

A-Clinique :

Sous substitution vitaminique, l'évolution des atteintes neurologiques est diversement appréciée dans la littérature médicale. Certains auteurs rapportent un effet relativement limité (Hvas et al., 2001) et d'autres (Bolaman et al., 2003 ; Misra et Kalita, 2007) notent une amélioration clinique chez la majorité des patients traités. Dans notre série, aucun des patients n'a continué à s'aggraver sous traitement. Les patients qui avaient des symptômes minimes, et ceux traités précocement répondaient le mieux au traitement. Néanmoins, ce constat doit être interprété avec précaution compte tenu du caractère rétrospectif de cette étude et l'absence d'utilisation de paramètres objectifs d'évaluation de la réponse au traitement.[8][57]

B-Biologique :

- NFS :

Les auteurs rapportent qu'une correction des anomalies hématologiques peut être obtenue chez plus de 80% des patients en trois mois.[26][33] ainsi que pour nos patients ayant eu un hémogramme du contrôle ont eu une normalisation des anomalies.

- Vitamine B12 :

Une normalisation rapide pendant le 1^{er} mois du traitement des concentrations sériques de B12 a été rapportée dans la série de E.Andrès et al [26] et celle de L.Federici et al [33]. Dans notre travail, les patients ayant reçu de l'hydroxocobalamine par voie orale , le dosage de la vitamine B12 a été effectué à J10 et J30, et on avait une nette augmentation avec une moyenne 1374,2 pg/mL à J10 et à 533,5 pg/mL à J30. 04 patients parmi ceux traités par voie injectable avaient bénéficié de contrôle après 03 mois et une augmentation significative du taux sérique de la vitamine B12 a été observée avec une moyenne de 1056 pg /ml.

CONCLUSION

L'atteinte neurologique dans le cadre de la MB a suscité l'intérêt des praticiens il y a un siècle et demi. Son diagnostic n'est pas toujours évident à cause du polymorphisme et de la non spécificité des symptômes neuropsychiatriques et surtout lorsqu'ils sont isolés.

L'étude que nous avons présentée est illustrative ; Elle montre le polymorphisme et la gravité du tableau neurologique et de l'existence de tableaux hématologiques déroutants (NFS normale, anémie normocytaire) et qu'un traitement substitutif précoce est le seul garant du pronostic de cette atteinte.[7] Donc on incite à réaliser un dosage vitaminique devant tout tableau neurologique ne faisant pas la preuve de son mécanisme.

Le traitement par de cyanocobalamine plus rarement d'hydroxocobalamine a été validé et ses modalités sont bien codifiées. Des études récentes ont ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques en proposant d'autres voies d'administration notamment la voie orale. Cette voie pourrait permettre d'éviter les inconvénients de la voie injectable. Soulignons cependant qu'à ce jour aucune étude n'est disponible dans la littérature pour répondre à la question de la dose minimale nécessaire de vitamine B12 administrée par voie orale ? De même, aucune étude n'est disponible pour répondre à la question de la durée de ce traitement par vitamine B12 per os et de sa forme : administration « à vie » en continue ou administration séquentielle ? Intérêt d'un « traitement d'attaque » ? Des études prospectives sont dans ce sens plus que nécessaires avant d'étendre le traitement par B12 administrée par voie orale à tous les patients .

Cette étude nous a poussé à poser certaines questions ?

ü Y'a-t-il des facteurs environnementaux qui favorisent la MB ?

ü Y'a-t-il encore une place pour la ponction sternale et le test du schilling dans la démarche diagnostique de la MB ?

- ü Le choix de la voie d'administration du traitement et aussi est-ce qu'il ne faut pas diminuer la posologie de la vitamine B12 administrée ?
- ü Y ' a-t-il un intérêt pour faire la NFS et le dosage de la vitamine B12 après la mise en route du traitement ?

ABREVIATIONS

AC	: anticorps
ADN	; acide désoxyribonucléique
AMM	: acide méthyl malonique
AP	: anémie pernicieuse
ARN	: Acide ribonucléique
ATCD	: Antécédents
B12	; vitamine B12
B9	: acide folique
Cbl	: cobalamines
EMG	: Eléctromyogramme
FI	: facteur intrinsèque
Fig	: figure
GB	: globule blanc
GR	: globule rouge
Hb	: hémoglobine en g/dl
HCY	: homocystéine
HP	: Helicobacter pylori
IM	: intramusculaire
IRM	: imagerie par résonance magnétique
MB	: maladie de Biermer
Plq	: plaquettes
PNN	: polynucléaires neutrophiles
ROT	: réflexes ostéo-tendineux
SCM	: sclérose combinée de la moelle
VGM	: volume globulaire moyen en fL

RESUME

RESUME

Les manifestations neuropsychiatriques révélant la maladie de Biermer (NEUROBIERMER) et leur évolution après supplémentation en vitamine B12

(A propos d'une série de 30 cas)

Mots clés : anémie de Biermer -vitamine B12-manifestations neuropsychiatriques-IRM cérébro-médullaire- traitement par voie injectable et par voie orale

Nom et prénom de l'étudiant : BOUCHAL SIHAM

Rapporteur : Pr MESSOUAK OUAFAE

La maladie de BIERMER est une gastrite auto-immune qui se manifeste classiquement par des signes hématologiques, digestifs et neurologiques. L'atteinte neurologique est très variée et elle peut être isolée.

Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques (NFS- le dosage des cobalamines – les anticorps –la fibroscopie).

L'IRM cérébro-médullaire permet d'orienter le diagnostic surtout dans les formes neurologiques isolées et d'éliminer d'autres étiologies notamment une compression médullaire.

Le traitement classique repose sur la supplémentation vitaminique par voie injectable mais de nouvelles perspectives thérapeutiques sont ouvertes.

Nous visons, à travers cette étude rétrospective de 30 observations des patients présentant une atteinte neuropsychiatrique en rapport avec la MB colligées dans le service de neurologie de CHU HASSAN II FES entre Janvier 2004 et Décembre 2011, à établir le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif et à comparer nos résultats à ceux rapportées dans la littérature.

Nos 30 patients étaient âgés en moyenne 51,4 ans avec un sexe ratio H/F =2.

L'atteinte neurologique retrouvée dans notre série d'étude était polymorphe et relativement sévère, dominée par le tableau de la SCM chez 17 cas sur 30 soit 57%.

Le taux moyen d'hémoglobine était de 9,5g/dl et un VGM 107 fl.

Le taux moyen de vitamine B12 sérique était de 53 pg/ML.

La gastroscopie avec biopsie étaient réalisées chez 28 patients et une gastrite atrophique auto-immune a été notée chez 66,7%.

Le dosage des AC anti-FI et des AC anti-cellules pariétales a été effectué chez tous nos patients et il été positif chez 50% et 77% respectivement.

L'IRM médullaire a été réalisée chez 21 patients et elle était pathologique dans 33,4%.

Tous nos patients étaient mis sous vitaminothérapie B12 dont 73,5% ont reçu de l'hydroxocobalamine par voie injectable avec une dose 10000 µg, et 26,5% par voie orale.

Concernant l'évolution clinique, une amélioration a été noté chez 79% et une stabilisation chez 21%.

L'évolution paraclinique a été marquée par une normalisation de l'hémogramme et par une augmentation significative de la vitamine B12 chez tous les patients ayant bénéficié du contrôle.

Dans cette optique, nous proposons à travers notre modeste travail :

- que le dosage de cobalamines soit élargi à toute atteinte neuropsychiatrique dont la cause n'a pas été mise en évidence.
- d'accorder une place au dosage de l'AMM et de l'HCY dans l'arsenal diagnostique, en l'occurrence si le dosage de cobalamines n'a pas été concluant afin de faire un diagnostic précoce.
- d'accorder une place importante également à l'IRM cérébro-médullaire dans le diagnostic et le suivi de l'atteinte neurologique dans la MB.
- de faire une étude prospective en comparant 02 groupes de malades atteints de MB : un reçoit l'hydroxocobalamine par voie orale et l'autre par voie injectable.

SUMMARY

The neuropsychiatric manifestations revealing pernicious anemia (NEUROBIERMER) and their evolution after vitamin B12

(About a series of 30 cases)

Keywords: pernicious anemia -vitamin B12-neuropsychiatric manifestations-MRI cerebro-spinal -treatment by injection and orally

Name of student: BOUCHAL SIHAM

Supervisor: Pr MESSOUAK OUAFAE

The Pernicious anemia is an autoimmune gastritis manifested classically by hematological, gastrointestinal and neurological disorders. Neurological involvement is varied and can be isolated.

Its diagnosis is based on a combination of clinical and paraclinical (blood count-the dosage of cobalamin - antibodies-gastroscopy).

MRI cerebral spinal orient the diagnosis especially in isolated neurological forms and eliminate other etiologies include spinal cord compression.

Conventional treatment based on vitamin supplementation by injection, but is open new therapeutic perspectives.

We aim, through our retrospective study of 30 cases of patients with neuropsychiatric related to Pernicious anemia collected in the neurology department of CHU Hassan II FES to determine the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutive and compare our results with those of the literature. Our 30 patients had a mean age 51.4 years with a sex ratio M / F =2. Neurological involvement in our series study was polymorphic and relatively severe, dominated by the SCM table in 17 out of 30 cases or 57%.

The mean hemoglobin was 9.5 g / dl and mean corpuscular volume 107 fl. The average serum vitamin B12 was 53 pg / ml.

Gastroscopy with biopsy was performed in 28 patients and autoimmune atrophic gastritis was noted in 66.7%.

The dosage of anti-AC and AC FI anti-parietal cells was performed in all patients and was positive in 50% and 77% respectively.

Spinal MRI was performed in 21 patients and was abnormal in 33.4%.

All patients were placed under vitamin therapy B12 73.5% received injectable hydroxocobalamin dose with 10,000 mg, and 26.5% orally.

On clinical course, an improvement was noted in 79% and stabilization in 21%.

The paraclinical evolution was marked by a normalization of blood counts and a significant increase of vitamin B12 in all patients who received control. In this context, we propose through our modest work:

- As the dosage of cobalamins be extended to any neuropsychiatric whose cause has not been demonstrated.
- To give a place to the determination of MA and HCY in the diagnostic armamentarium, namely if the dosage of cobalamin was not conclusive to make an early diagnosis.
- To give an importance to cerebro-spinal MRI in the diagnosis and monitoring of neurological in Pernicious anemia.
- Make-a prospective study comparing 02 groups of patients with Pernicious anemia: a receiving hydroxocobalamin orally and the other by injection.

ملخص:

الاعراض العصبية النفسية لمرض بييرمير وتطورها بعد تلقي العلاج بالفيتامين ب 12 (دراسة 30 حالة)

الكلمات الأساسية : مرض بييرمير , الفيتامين ب 12 , الاعراض العصبية النفسية , التصوير بالرنين المغناطيسي

الجهاز العصبي , العلاج عن طريق الفم او الحقن

اسم الطالب : بوشال سهام

المشرف : الاستاذة مساوك وفاء

داء بييرمير هو التهاب المعدة المناعتي الذاتي تتجلى أعراضه كلاسيكيا في اضطرابات الدم والجهاز الهضمي والعصبي.

وتتنوع إصابة الجهاز العصبي كما يمكن أن تكون منعزلة.

ويستند التشخيص على مجموعة من الدلائل السريرية وغيرها (التحليل الدموي-قياس الكوبالامين - الأجسام المضادة -

المنظار الباطني).

يمكن التصوير بالرنين المغناطيسي الشوكي الدماغي من توجيه التشخيص في الحالات العصبية المنعزلة والتأكد من عدم

وجود اسباب اخرى لهذه الاعراض خصوصا انضغاط الحبل الشوكي .

يعتمد العلاج كلاسيكيا على مكملات فيتامين عن طريق الحقن كما توجد وسائل علاجية جديدة في طور الدراسة.

نهدف من خلال هذا البحث لثلاثين حالة مرضية يعانون من اعراض عصبية ونفسية ذات صلة بمرض بييرمير والتي تم

انجازها بمصلحة أمراض الدماغ و الأعصاب بالمركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس (من يناير 2004 الى

دجنبر 2011), تحديد الجانب الوبائي، السريري، والعلاجي وكذا مقارنة نتائج دراستنا مع تلك الواردة في المقالات والمنشورات

الطبية.

في هذا البحث لدينا 30 مريضا متوسط أعمارهم 51,4 عاما مع نسبة الذكور الى الاناث تعادل 2. الاعراض العصبية

النفسية متعددة الأشكال وشديدة نسبيا،و يسيطر عليها تصلب العمود الفقري في 17 حالة من أصل 30 أي 57 بالمئة.

متوسط الهيموجلوبين هو 9,5 غرام /ديسيلتر , والحجم الكروي المتوسط هو 107

متوسط الفيتامين ب 12 في الدم هو 53 بيكوغرام / ملليمتر

تم إجراء منظار المعدة مع خزعة ل 28 مريضا ولوحظ التهاب المعدة الضموري المناعتي الذاتي في 66.7 بالمئة

تم إجراء قياس مضادات الأجسام المضادة للخلايا الجدارية و مضادات الأجسام للعامل الداخلي لجميع المرضى وكان إيجابيا

بنسبة 77 بالمئة و 50 بالمئة على التوالي.

تم إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي الشوكي ل 21 مريضا وكان غير طبيعيا ل33.4 بالمئة

تلقى جميع المرضى علاجا بالفيتامين ب 12, 73.5 بالمئة منهم تلقوا حقن هيدروكسوبالامين (10000 µg) و 26.5 بالمئة عن طريق الفم.

على المستوى السريري لوحظ تحسن في 79 بالمئة واستقرار 21 بالمئة.

وقد تميز التطور أيضا بعودة التحليل الدموي لحالته العادية وزيادة كبيرة في فيتامين ب 12 لدى جميع المرضى. وفي هذا السياق، نقترح من خلال عملنا المتواضع:

- أن يعمم قياس كوبالامين لجميع الإصابات العصبية أو النفسية التي لم يثبت بعد سببها.
- إعطاء مكانة لقياس I'AMM و I'HCY في التشخيص إذا لم يكن قياس كوبالامين قاطعا, وذلك لإجراء التشخيص في وقت مبكر.
- إعطاء مكانة مهمة أيضا للتصوير بالرنين المغناطيسي الدماغي الشوكي في تشخيص ورصد الآثار العصبية المرتبطة بمرض بييرمير.
- القيام بدراسة استطلاعية لمقارنة مجموعتين من المرضى الذين يعانون من مرض بييرمير : واحدة تأخذ هيدروكسوبالامين عن طريق الفم والأخرى عن طريق الحقن.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] C.Thauvin-Robinet, E.Roze. Troubles du métabolisme des cobalamines chez l'adulte. Rev Neurol (2007) 163 : 10, 911-918
- [2] J.Zittoun. Métabolisme des folates et des cobalamines Méthodes d'exploration Immunoanal Biol Spéc(1992) 32, 9-15
- [3] Marc Zandecki. Maladie de Biermer (et autres carences en vitamine B12). Hématologie biologique (2006).
- [4] Lawrence R. Solomon. Disorders of cobalamin (Vitamin B12) metabolism: Emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Reviews (2007) 21, 113-130
- [5] Niranjana N Singh, Florian P Thomas. Vitamin B-12 Associated Neurological Diseases. E Medicine Neurology (2010) 1-22
- [6] Emmanuel Andrès, Josep Vidal-Alaball, Laure Federici, Noureddine Henoun Loukili, Jacques Zimmer, Georges Kaltenbach. Clinical aspect of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy. European Journal of Internal Medicine (2007)18 456-462
- [7] M. Maamar, Z. Tazi-Mezalek, H. Harmouche, W. Ammouri, M. Zahlane, M. Adnaoui, M. Aouni, A. Mohattane, A. Maaouni. Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas. La Revue de médecine interne (2006). 442-447

[8] H. El Otmani. Carences en cobalamine : aspects neurologiques chez 27 patients. Revue neurologique (2009)165 263-267

[9]David S.Saperstein, MD; Gil I. Wolfe, MD; Gary S.Gronseth, MD ;Sharon P . Nations, MD; Laura L. Herbelin, BS; Wilson W. Bryan, MD; Richard J.Barhon. Challenges in the Identification of Cobalamin-Deficiency Polyneuropathy ARCH NEUROL (2003)

[10] Kshitij Mankad, MRCP, FRCR Dimitri M. Kullmann, MA, Dphil, FRCP, FMedSci. Neurological Manifestation of Vitamin B12 Deficiency. THE AMERICAN JOURNAL of MEDICINE, Vol (2010) 123

[11] G. Sakly, O.Hellara , A. Trabelsi , M. Dogui. Neuropathie périphérique réversible liée au déficit en vitamine B12.Neurophysiologie Clinique (2005) 35 149-153

[12] James Svenson MD. Neurologic disease and vitamin B12 deficiency. American Journal of Emergency Medicine (2007)25, 987.e3- 987.e4

[13] J. Kalita; U.K.Misra. Vitamin B12 deficiency neurological syndromes: correlation of clinical, MRI and cognitive evoked potential. J Neurol (2008) 255:353-359

[14] (Fusun Mayda Domaç, Geysu Karlikaya, Yilmaz Çetinkaya, Mehmet Gencer,Tülin Tanridag, Onder U. Electrophysiological studies in asymptomatic patients with vitamin B12 deficiency. /Clinical Neurophysiology (2008) 119 S59 THO34

[15] V. Di Lazzaro, D. Restuccia, D. Fogli, R. Nardone, S. Mazza and P. Tonali. Central sensory and motor conduction in vitamin B12 deficiency . Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 84 (1992) 433-439

[16] L'atteinte neurologique liée à la carence en vitamine B12. Etude rétrospective de 2003 au 2006 dans le service de médecine interne et le service de neurologie du CHU de FES.

[17] Kumar S. Vitamin B12 deficiency presenting with an acute reversible extrapyramidal syndrome . Neurol India 2004;52:507-9

[18] Olavo M. Vasconcelos, MD,Erika H. Poehm, MD, Robert J. McCarter, ScD,William W. Campbell, MD,Zenaide M. N. Quezado, MD. Potential Outcome Factors in Subacute Combined Degeneration Review of Observational Studies J GEN INTERN MED (2006) 21:1063-1068

[19] B. Leemann, N. Boughanem, A. Schnider. L'accident ischémique cérébral, une complication rare de la maladie de Biermer. Rev Neurol (Paris) (2006).; 162 : 10, 1007-1010

[20] Steven F Werder. Cobalamin deficiency, hyperhomocysteinemia, and dementia. Neuropsychiatric Disease and Treatment (2010); 159-195

[21] Yasser Metwally. Neurologic manifestations related to deficiency of Vitamin B12.Eneurology (2010); 1-13

[22] SEAN J. PITTOCK, MD; TROY A. PAYNE, MD; AND C. MICHEL HARPER, MD (2002). Reversible Myelopathy in a 34-Year-Old Man With Vitamin B12 Deficiency. Mayo Foundation for Medical Education and Research, vol 77 291-294

[23] G. Nedellec, F.X. Brocq , K. Doghmi, T. Fagot , T. Samson 2, B. Souleau , T. De Revel. La maladie de Biermer en 2003 : propositions pour une démarche diagnostique économiquement raisonnée(2003)

[24] H. Abida, F. Arfaoul, N. Mankar Bennisb, I. Bendeddoucheb, N. Hajjaj, Hassouni. Les troubles vésicosphinctériens dans l'anémie de Biermer : à propos de 3 cas clinique et revue de la littérature. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* (2011) 54 S e296–e318

[25] E. Andrès, V. Renaux, F. Campos, C. Opréa, C. Sonntag-Fohrer, J.M. Warter, P. Dufour, F. Maloisel. Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune. *Rev Méd Interne* (2001)22 : 389–93

[26] E.Andrès, S.Affenberger, S.Vinzio, E. Noel, G. Kaltenbach , J.-L. Schlienger: Mise au point Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *La revue de médecine interne* (2005) 26 : 938–946

[27] N.H. Loukili, E. Noel, G. Blaison , B. Goichot, G. Kaltenbach ,M. Rondeau , E.Andrè. Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations. *La revue de médecine interne* (2004) 25 : 556–561

[28] Robert W. Malizia, Brigitte M. Baumann, Michael E. Chansky, and Michael A. Kirchhoff .AMBULATORY DYSFUNCTION DUE TO UNRECOGNIZED PERNICIOUS ANEMIA. *The Journal of Emergency Medicine* (2010) Vol. 38, No. 3, pp. 302–307

- [29] Sagaya Selva Kumar, Raghuraj Singh Chouhan, Munna Singh Thakur. Trends in analysis of vitamin B12. *Analytical Biochemistry* (2010) 398: 139–149
- [30] ROBERT C.DAVID L. BROWN (2003). Vitamin B12 Deficiency. *AMERICAN FAMILY PHYSICIAN VOL 67* 979-986
- [31] Giuseppe Scalabrino. Cobalamin (vitamin B12) in subacute combined degeneration and beyond: traditional interpretations and novel theories. *Experimental Neurology* (2005) 192 :463– 479
- [32] Gabsi-Gherairi .S, Gouider-Khouja N. Anémie de Biermer avec un taux normal de la vitamine B12. Importance du dosage de l'homocystéine(2007).
- [33] L. Federici, N. Henoun Loukili, J. Zimmer, S. Affenberger, F. Maloisel, E. Andrès. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature *La Revue de médecine interne* (2007) 28 : 225–231.
- [34] Wiebke Schrempf , Marco Eulitz , Volker Neumeister, Gabriele Siegert ,Rainer Koch ,Heinz Reichmann , Alexander Storch. Utility of measuring vitamin B12 and its active fraction, holotranscobalamin, in neurological vitamin B12 deficiency syndromes. *J Neurol* (2011) 258:393–401
- [35] Eduardo R. Locatelli, Robert Laurenó, Pamela Ballard and Alexander S. Mark. MRI in Vitamin B12 Deficiency Myelopathy. *THE CANADIAN JOURNAL OF NEUROLOGICAL SCIENCES* Volume (1999) No 26

[36] Benjamin K.-T. Tsang, Nicholas Crump, Richard A. Macdonell. Subacute combined degeneration of the spinal cord despite prophylactic vitamin B12 treatment. *Journal of Clinical Neuroscience*(2012)

[37] R.UZAN , D.BERTELOOT. SEMIOLOGIE IRM DE LA SCLEROSE COMBINEE DE LA MOELLE CERVICALE. *Journal Français de Radiologie*

[38] A Rimbot , R Juglard , E Stéphant , C Bernard , F Aczel , B Talarmin H Paoletti. Sclérose combine médullaire: apport de l'IRM. *J Radiol* (2004) 85 :326-8

[39] Samira Rabhi, Mustapha Maaroufi, Hajar Khibri, Faouzy Belahsen, Siham Tizniti , Rhizlane Berrady And Wafaa Bono .Magnetic resonance imaging findings within the posterior and lateral columns of the spinal cord extended from the medulla oblongata to the thoracic spine in a woman with subacute combined degeneration without hematologic disorders: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports* (2011) 5:166

[40] Carmen Jiménez, Marcos Bustos, Carlos Besses. A patient with subacute degeneration of the spinal cord secondary to pernicious anemia. *Haematologica* (2001) 86:444

[41] R W STOCKBRUGGER, G G MENON, J O W BEILBY, R R MASON, AND P B COTTON . Gastroscopic screening in 80 patients with pernicious anaemia. *Gut* (1983) 24, 1141-1 147

[42]JD de Karwin, m Frédéric. Gastrites chroniques. *EMC*(2003) 9-017-A-10

[43] Patricia. Maladie de Biermer. Journée de DES (2004).

[44] Lahner, Bruno Annibale. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* (2009)15(41): 5121-5128

[45] Daniel Cattan. Pernicious anemia: What are the actual diagnosis criteria?. *World J Gastroenterol* (2011) 17(4): 543-544

[46] Faïda Ajili, Nadia Ben Abdelhafidh, Imen Gharsallah, Leïla Metoui, Janet Laabidi, Fahmi Msadak, Bassem Louzir, Riadh Battikh, Salah Othman. Une anémie avec une parésie des membres inférieurs. *Presse Med* (2011) 40: 781-783

[47] C. Thauvin-Robinet, E. Roze. Troubles du métabolisme des cobalamines chez l'adulte. *Rev Neurol* (2007) (Paris)

[48] Faïda Ajili, Nadia Ben Abdelhafidh, Imen Gharsallah, Leïla Metoui, Janet Laabidi, Fahmi Msadak, Bassem Louzir, Riadh Battikh, Salah Othman. Une anémie avec une parésie des membres inférieurs. *Presse Med*. 2011; 40: 781-783

[49] M. Cristina Castelli, PhD; Kristen Friedman; James Sherry, MD, PhD; Karen Brazzillo;

Lise Genoble; Prateek Bhargava; and M. Gary I. Riley, DVM, PhD. Comparing the Efficacy and Tolerability of a New Daily Oral Vitamin B12 Formulation and Intermittent Intramuscular

Vitamin B12 in Normalizing Low Cobalamin Levels: A Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study. *Clinical Therapeutics* (2011) Vol 33

[50]YB Absalon, L Dubel, C Jjohanet. Dosage des anticorps anti-facteur intrinsèque : étude comparative RIA-ELISA.Immunoanal Bio Spéc (1994) 9 :246-249

[51]B. Annibale ; E. Lahner ; C. Bordi ; G. Martino ; P. Cauana ; C. Grossi ; R. Negrini ; G. Delle Fave. Role of Helicobacter pylori infection in pernicious anaemia. Digest Liver Dis (2000) 32:758-62

[52] DAVID G. SAVAGE; JOHN LINDENBAUM. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. Baillière's Clinical Haematology 657 Vol (1995). 8, No. 3: 657-677

[53] C Boudray , C Grange , I Durieu 1 R Levrat. Association d'une anémie de Biermer et de tumeurs carcinoïdes gastriques. Rev Méd Interne (1998).19 : 51-4

[54] Fatou Ndiaye, Seynabou Fall , Anna Sarr, Saleh Dine Laraki, Mamadou Mourtalla , Thérèse Moreira Diop. Données actuelles sur la maladie de Biermer. Hématologie (2009) 15 (6) : 473-7

[55] Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med (1988) 318:1720-8

[56]P. Saint-Leger, J.-C. Barbare, J.-L. Dupas. Maladie de Biermer et anémie microcytaire. Gastroentérologie Clinique et Biologique (2008) 32, 374—377

- [57] Aaron S, Kumar S, Vijayan J, Jacob J, Alexander M, Gnanamuthu.C. Clinical and laboratory features and response to treatment in patients presenting with vitamin B12 deficiency-related neurological syndromes. *Neurol India* (2005); 53:55–9
- [58] (26) Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demangeat C, RuellanA, et al. Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts. À propos de 20 observations. *Rev Med Interne* (2000) 21:946–55
- [59] Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of vitamin B12 deficiency anemia : oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* (2002) 36: 1268–72.
- [60] Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, et al. *Helicobacter pylori* — is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* (2000) 160:1349–53
- [61] Roth M, Orija I. Oral vitamin B12 therapy in vitamin B12 deficiency. *Am J Med* (2004) 116:358
- [62] Andres E, Fothergill H, Coca C. Life-threatening anemia related to pernicious anemia cured with oral cyanocobalamin therapy. *Eur J Intern Med* (2004) 15 : 329
- [63] Kumar A, Singh AK. Teaching NeuroImage: inverted V sign in subacute combined degeneration of spinal cord. *Neurology* (2009) 72:e4.
- [64] Nadich MJ, Ho SU. Case 87: Subacute combined degeneration. *Radiology* (2005) 237:101–105

[65] Bou-Haidar P, Peduto AJ, Karunaratne N: Differential diagnosis of T2 hyperintense spinal cord lesions: part B. *J Med Imaging Radiat Oncol* (2009) 53:152-159

[66] Korenke GC, Hunneman DH, Eber S, Hanefeld F. Severe encephalopathy with epilepsy in an infant caused by subclinical maternal pernicious anaemia: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* (2004) 163:196-201

[67] Payinda G, Hansen T. Vitamin B12 deficiency manifested as psychosis without anemia. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (4): 660-1

[68] Morita S et Al. Cerebellar ataxia and leucoencephalopathy associated with cobalamin deficiency. *J Neurol Sci* 2003; 216: 183-4