



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2017

Thèse N° 156/17

## ANÉMIE DE BIERMER :

POLYMORPHISME CLINIQUE, CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES, THÉRAPEUTIQUES,  
ET ÉVOLUTIVES ETUDE D'UNE SÉRIE DE 50 CAS COLLIGÉS AU SERVICE DE MÉDECINE INTERNE  
DE L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAÏL MEKNÈS

### THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/07/2017

PAR

Mme. ES-SABBAHI BTISSAME

Née le 06/03/1991 à Taounate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

### MOTS-CLES :

Anémie de Biermer- vitamine B12- polymorphisme clinique- auto immunité

### JURY

M. MOUDDEN Mohamed Karim .....PRESIDENT et RAPPORTEUR

Professeur de Médecine Interne

M. ER-RAMI Mohammed.....

Professeur de Parasitologie

M. EL KARTOUTI Abdeslam .....}

Professeur de Pharmacologie

JUGES

Mme. EL BOUKHRISSI Fatima .....}

Professeur de Biochimie

M. EDDOU Hicham ..... MEMBRE ASSOCIE

Professeur d'Hématologie Clinique

## Liste des abréviations:

<b>A.B</b>	: anémie de biermer
<b>ACP</b>	: anticorps anti cellules pariétal gastriques
<b>AHAI</b>	: anémie hémolytique autoimmune
<b>CPAg</b>	: cellule présentatrice d'antigène
<b>ECL</b>	: cellule enterochromaffine
<b>ENMG</b>	: électroneuromyographie
<b>FI</b>	: facteur intrinsèque
<b>Fig</b>	: figure
<b>GA</b>	: gastrite atrophique
<b>GCAF</b>	: gastrite chronique atrophique fundique
<b>H.P</b>	: hélico bacter pylori
<b>IRM</b>	: imagerie par résonance magnétique
<b>LDH</b>	: lactate déshydrogénase
<b>LED</b>	: lupus érythémateux disséminée
<b>MB</b>	: maladie de biermer
<b>MC</b>	: methylcobalamine
<b>NDVB12 PP:</b>	syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses
<b>NO2</b>	: protoxyde d'azote
<b>PE</b>	: potentiel évoqué
<b>PEA</b>	: potentiel évoqué auditif
<b>PES</b>	: potentiel évoqué somesthésique
<b>PEV</b>	: potentiel évoqué visuel
<b>ROT</b>	: réflexe ostéo-tendineux

SCM : sclérose combinée de la moelle  
TC : transcobalamine  
THF : tétra hydro folate  
TNF : tumor necrosis factor  
TSH : THYROID STIMULATING HORMONE

# PLAN

Liste des abréviations.....	0
PLAN.....	3
I. INTRODUCTION.....	8
II. ÉPIDÉMIOLOGIE .....	10
III. Métabolisme de la vitamine B12.....	11
A. Structure.....	11
B. Apports.....	12
C. Absorption et transport.....	13
D. Réserves .....	15
E. Rôle physiologique .....	16
1. Atteinte hématologique et digestive.....	19
2. Atteinte neurologique.....	19
3. Risque vasculaire .....	20
F. Définition de la carence en vitamine b12 .....	21
IV. Physiopathologie.....	22
A. Physiopathologie de la gastrite chronique atrophique .....	22
B. Retentissement de l'atrophie glandulaire .....	24
C. Rôle de l'Helicobacter pylori.....	26
V. Diagnostic positif.....	28
A. Manifestations cliniques .....	28
1. Signes généraux .....	28
2. Syndrome hématologique .....	28
3. Manifestations neurologiques .....	29
a. La sclérose combinée de la moelle : .....	29
b. Le syndrome pyramidal .....	30

c. La neuropathie périphérique .....	30
d. L'atteinte des nerfs crâniens .....	30
e. Les troubles cognitifs et psychiatriques .....	31
f. Autres .....	32
4. Manifestations épithéliales .....	32
5. Manifestations vasculaires .....	33
B. Bilan Paraclinique .....	36
a. L'hémogramme .....	36
b. Le frottis sanguin .....	37
c. Le myélogramme .....	38
d. Le dosage de la vitamine B12.....	40
e. Dosage des métabolites vitaminiques .....	40
f. Bilan immunologique.....	41
g. Bilan d'hémolyse .....	42
h. Test de shilling.....	43
i. Fibroscopie gastrique .....	44
j. IRM cérébrale et médullaire .....	45
k. L'électroneuromyographie (ENMG) .....	46
l. Potentiels évoqués .....	47
C. Critères diagnostiques .....	47
VI. Prédisposition génétique et association à d'autres maladies auto-immunes: .....	50
VII. Diagnostic différentiel de l'anémie de Biermer .....	52
A. Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou syndrome de carence en vitamine B12 avec test de Schilling normal.....	52
B. La carence d'apport en vitamine B12 .....	54

C. Gastrectomies, maladies iléales, et/ou malabsorptions .....	54
D. Maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12 .....	55
VIII. Traitement .....	56
A. Vitaminothérapie .....	56
B. Autres thérapeutiques .....	58
IX. Surveillance .....	59
A. A court et moyen terme .....	59
B. A long terme : le risque néoplasique.....	60
1. L'adénocarcinome gastrique .....	60
2. Les tumeurs endocrines à ECL ou tumeurs carcinoïdes .....	60
<b>NOTRE ETUDE</b> .....	63
I. Introduction .....	64
II. Matériel et méthodes .....	64
A. Type et cadre d'étude .....	64
B. Echantillonnage.....	65
1. Critères d'inclusion .....	65
2. Critères d'exclusion .....	65
C. Recueil des données .....	67
III. Résultats .....	73
A. Données épidémiologiques .....	73
1. Nombre de patients .....	73
2. Niveau socioéconomique .....	73
3. Délai diagnostique .....	73
4. L'âge.....	73
5. Le sexe ratio .....	74

B. Les données cliniques .....	74
1. ATCD pathologiques.....	74
2. Motif de consultation.....	75
3. Tableau Clinique .....	75
C. Données biologiques .....	77
1. Hémogramme .....	77
2. Frottis sanguin .....	78
3. Myélogramme .....	78
4. Dosage vitaminique .....	78
5. L'homocystéine et l'acide méthylmalonique .....	78
6. Folates .....	78
7. Bilan immunologique .....	78
8. Dosage de la ferritinémie.....	79
9. Données endoscopiques et histologiques.....	80
10. Electromyographie (EMG) .....	80
D. Traitement .....	80
1. La supplémentation vitaminique .....	80
2. Autres .....	81
E. Surveillance .....	81
1. Clinique .....	81
2. Para clinique .....	81
DISCUSSION .....	82
CONCLUSION .....	96
RESUMES.....	99
BIBLIOGRAPHIE.....	105

## I. INTRODUCTION

La maladie de Biermer (anciennement dénommée anémie pernicieuse) est une gastrite atrophique auto-immune, à prédominance fundique, responsable d'une carence en vitamine B12 (cobalamine) par malabsorption de cette dernière [1, 2]. Elle passe dans certaines études au second rang après le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (NDB 12PP), compliquant les approches diagnostiques [3].

Le terme de "maladie de Biermer" est préféré à celui d'"anémie de Biermer", car l'affection, peut être diagnostiquée en l'absence de toute anémie, sur l'existence de troubles neurologiques ou dans un contexte de maladie auto-immune, elle est trois à cinq fois plus fréquente chez les porteurs d'un diabète de type 1 ou d'une thyroïdite auto-immune [4].

Les conséquences cliniques sont rares, polymorphes et le plus souvent frustes. Elles sont liées à l'atteinte des tissus à haut renouvellement cellulaire tels que la moelle osseuse, et la muqueuse digestive [5].

Le manque de spécificité des signes cliniques permet d'expliquer la fréquence des retards diagnostiques [6]. Son diagnostic doit donc être évoqué et envisagé de principe devant tout tableau neurologique et hématologique ne faisant pas la preuve de son origine.

Le traitement repose sur la supplémentation en vitamine B12 à vie, puisque la maladie de Biermer est irréversible [2].

L'atrophie glandulaire fundique liée à la maladie de Biermer, constitue un risque pour le développement de tumeurs carcinoïdes mais également pour l'adénocarcinome gastrique.

L'objectif de cette étude est d'illustrer, à travers des observations, le

polymorphisme clinique des manifestations pouvant inaugurer une maladie de Biermer, ainsi que les caractéristiques épidémiologiques, thérapeutiques, et évolutives de cette maladie.

Un autre enjeu à plus long terme, est de mettre en avant la nécessité d'une reconnaissance précoce des signes d'une maladie de Biermer afin d'éviter les conséquences les plus graves, telles que l'atteinte neurologique qui peut être irréversible. Celle-ci peut occasionner une dépendance, une prolongation des soins et au final un coût plus important pour les organismes de santé.

Ce rôle est dévolu au médecin généraliste qui est le premier intervenant dans le parcours de soin.

## II.ÉPIDÉMIOLOGIE

L'anémie de Biermer représente 10 à 70 % des causes des carences en vitamine B12 diagnostiquées selon les études [1, 7-10].

Sa prévalence est de 0,1 % dans la population générale et de 1,9 % chez les sujets de plus de 60 ans [1].

Son incidence n'est pas connue que ce soit sur le plan national ou international [5].

C'est une affection à prédominance féminine.

Il n'y a pas de facteur de risque en rapport avec l'origine ethnique des patients [5].

Cette anémie est rare avant 30 ans, sa fréquence augmente ensuite avec un pic vers 60 ans [5]. Elle est encore plus rare avant 18 ans [5].

La maladie de Biermer peut s'associer à d'autres maladies auto-immunes, soit en les précédant, de façon concomitante ou à leur suite. Dans ce cas l'âge moyen du diagnostic est aux alentours de 30 ans[7]. Il s'agit principalement du diabète de type 1 et de dysthyroïdies auto-immunes:

50% des patients avec maladie de Biermer ont des anticorps antithyroïdiens antithyroperoxydase. les formes symptomatiques (telles que la thyroïdite de Hashimoto ou de Basedow) sont retrouvées dans 2 à 12% des cas. Elle est retrouvée chez 4% des patients avec diabète de type 1.

### III. Métabolisme de la vitamine B12:

#### A. Structure

La vitamine B12 est hydrosoluble et son poids moléculaire est de 1335 daltons.

Elle existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées par le terme de cobalamines.

La structure de base comprend quatre parties dont les trois premières sont communes à toutes les cobalamines:

- un noyau tétrapyrrolique,
- un atome de cobalt qui possède deux valences libres,
- un nucléotide relié à l'atome de cobalt et dont la base est spécifique de la vitamine B12,
- une partie variable reliée à l'atome de cobalt et définissant la cobalamine: il s'agit par exemple d'un groupement OH caractérisant l'hydroxy-cobalamine qui est la forme utilisée en thérapeutique.

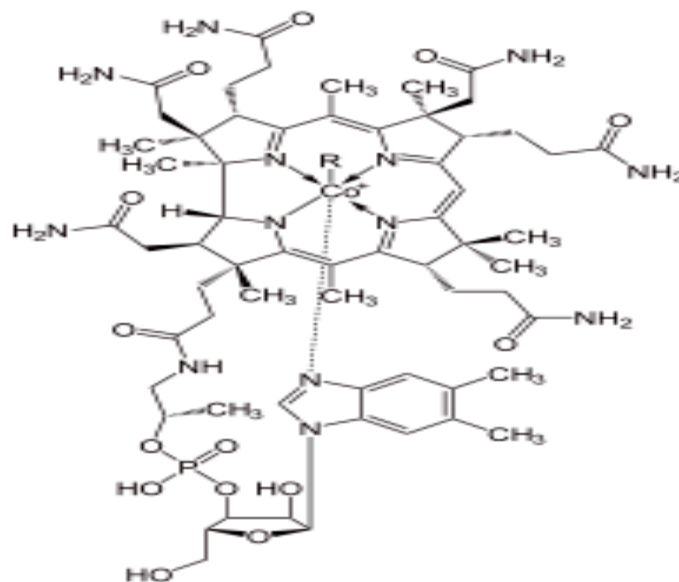


Figure 1: Structure chimique de la vitamine B12. [42]

## B. Apports:

Les différentes formes naturelles de la vitamine B12 sont apportées uniquement par l'alimentation, notamment les viandes et les poissons. Un régime occidental apporte de 3 à 30 mg par jour de cobalamines pour des besoins estimés entre 2 et 20 µg par jour [11].

Absente des végétaux.

**Tableau 1: principaux aliments riche en vitamine B12 (selon l'AFSSA)**

[http://www.afssa.fr/ftp/basedoc/tablesaliments/Vitamines\\_hydrosolubles.htm\(juillet2003\)](http://www.afssa.fr/ftp/basedoc/tablesaliments/Vitamines_hydrosolubles.htm(juillet2003)).

Produits	Teneur en cobalamines (µg/100g)
Foie d'agneau, de genisse et de veau cuit	65-70
Foie de volaille cuit, rognon ou de veau d'agneau braisé, rognon de bœuf cuit	30-40
Rognon de porc cuit, huitre crue, clam, palourdre crue, bulot cuit, bigorneau cuit	15-30
Cœur de bœuf cuit, hareng fumé, sardine à l'huile, thon rouge cuit au four, moule cuite à l'eau, hareng grillé ou frit	10-15
Lapin en ragout, paté de foie, cervelle d'agneau cuite, paté de foie ou de campagne, sardine à la sauce tomate, maquereau cuit ou frit, pilchard, thon cuit, hareng frais, raie cuite, crabe en conserve, filet de maquereau à la sauce au vin blanc ou maquereau fumé, thon crue, raie crue, sardine crue, truite de rivière cuite...saumon cuit ou fumé, jaune d'œuf cru	4-10

### C. Absorption et transport:

La vitamine B12 est initialement liée à des protéines alimentaires. Elle en est dissociée sous l'influence de l'acidité gastrique puis liée aux haptocorrines (« cobalophilines » ou « R-protéines »), glycoprotéines porteuses présentes dans les sécrétions salivaires et gastriques. Dans le duodénum, ces protéines sont progressivement digérées et la vitamine B12 est alors liée au facteur intrinsèque, sous l'effet des sécrétions biliaires et pancréatiques [11, 12].

La vitamine B12 liée au FI, protégée des dégradations enzymatiques, est transportée jusqu'à l'iléon distal. A ce niveau, elle est absorbée par un mécanisme actif et saturable, elle se lie à son récepteur, la cubuline, et après endocytose, (selon un mécanisme calcium dépendant) la vitamine B12 est dissociée du facteur intrinsèque et arrive dans la circulation portale [11].

Cette étape est explorée en clinique par le test de schilling.

Il faut également noter que 1 à 5 % des cobalamines libres sont absorbés par un mécanisme de diffusion passive. Cette voie n'est donc pas suffisante pour répondre aux besoins quotidiens si la dose ingérée provient uniquement d'un apport alimentaire standard [11].

Dans le plasma, trois protéines porteuses, les **transcobalamines** véhiculent la vitamine B12.

Les transcobalamines 1 et 3 sont synthétisées par le granulocyte neutrophile et véhiculent la B12 aux organes de réserves (foie). La transcobalamine 2 est synthétisée par l'hépatocyte et transporte la B12 aux cellules utilisatrices (moelle osseuse).

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 [12].

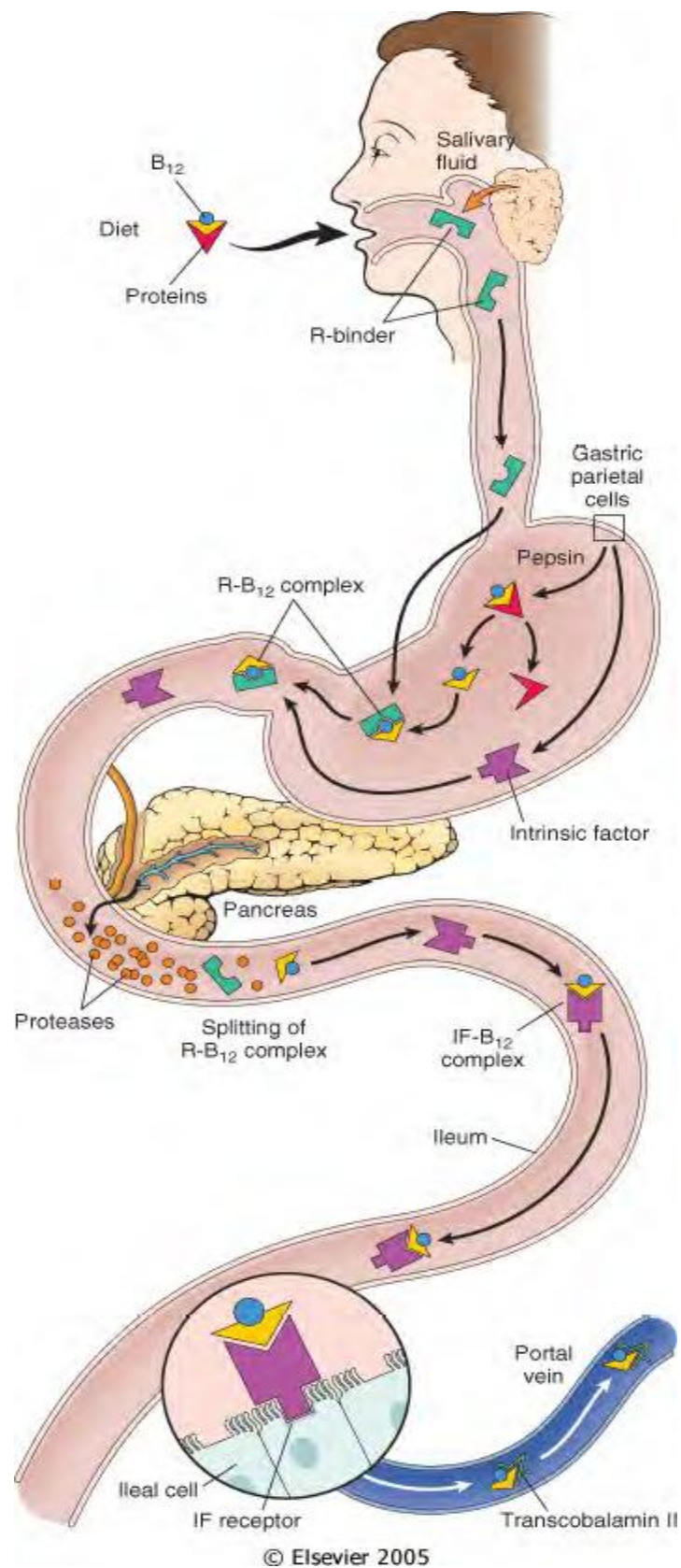


Figure 2: absorption de la vitamine B12

## D. Réserves:

Les réserves de vitamine B12 sont essentiellement **hépatiques** (> 1,5 mg de cobalamines) [11].

Une alimentation équilibrée apporte habituellement des quantités nettement supérieures aux besoins physiologiques, ainsi l'existence d'un cycle entérohépatique permet une épargne des cobalamines. De même, la mégaline, qui est un récepteur tubulaire proximal rénal, permet la réabsorption de la vitamine B12 excrétée dans l'urine primitive. Les réserves physiologiques en vitamine B12 sont de ce fait très abondantes, expliquant, d'une part, l'installation souvent tardive et insidieuse des signes cliniques (sept ans en moyenne) et, d'autre part, la dissociation fréquente entre la profondeur des anomalies biologiques, notamment l'anémie, et le caractère discret du retentissement clinique [14].

Des besoins augmentés de façon temporaire ne nécessitent donc pas de supplémentation systématique (grossesse par exemple).

Chez le nouveau-né, la réserve en vitamine B12 est constituée en période anténatale par passage transplacentaire [56].

Les carences maternelles entraînent une diminution des réserves néonatales puis une décroissance progressive des taux dans les mois qui suivent s'il n'y a pas d'autres apports que le lait maternel. Ces situations décrites initialement chez des enfants allaités par des mères malnutries dans les pays en voie de développement comme l'Inde peuvent survenir également chez des mères allaitant de façon exclusive lorsqu'elles sont végétariennes strictes ou atteintes de maladie de Biermer [13, 59].

## E. Rôle physiologique

Au sein des cellules, la vitamine B12 est convertie en ces deux coenzymes actifs :

**La méthylcobalamine**: un cofacteur qui intervient, avec la vitamine B6 et les folates, dans les deux réactions combinées suivantes [5]:

- Conversion de l'homocystéine en méthionine.
- Conversion du méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate (THF) qui pourrait être utilisée dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.
- Ces 2 réactions sont de première importance car le tétrahydrofolate est utilisé pour la synthèse d'AND, et la méthionine intervient dans le cycle des méthylation pour la synthèse et la stabilité de la myéline nerveuse [5, 14].

**La 5'adenosylcobalamine**: intervient comme cofacteur au niveau mitochondrial pour la conversion du méthylmalonylcoenzyme A en succinylcoenzymeA (CoA).

Ce rôle physiologique explique la plupart des manifestations cliniques liées au déficit en vitamine B12 [5, 14].

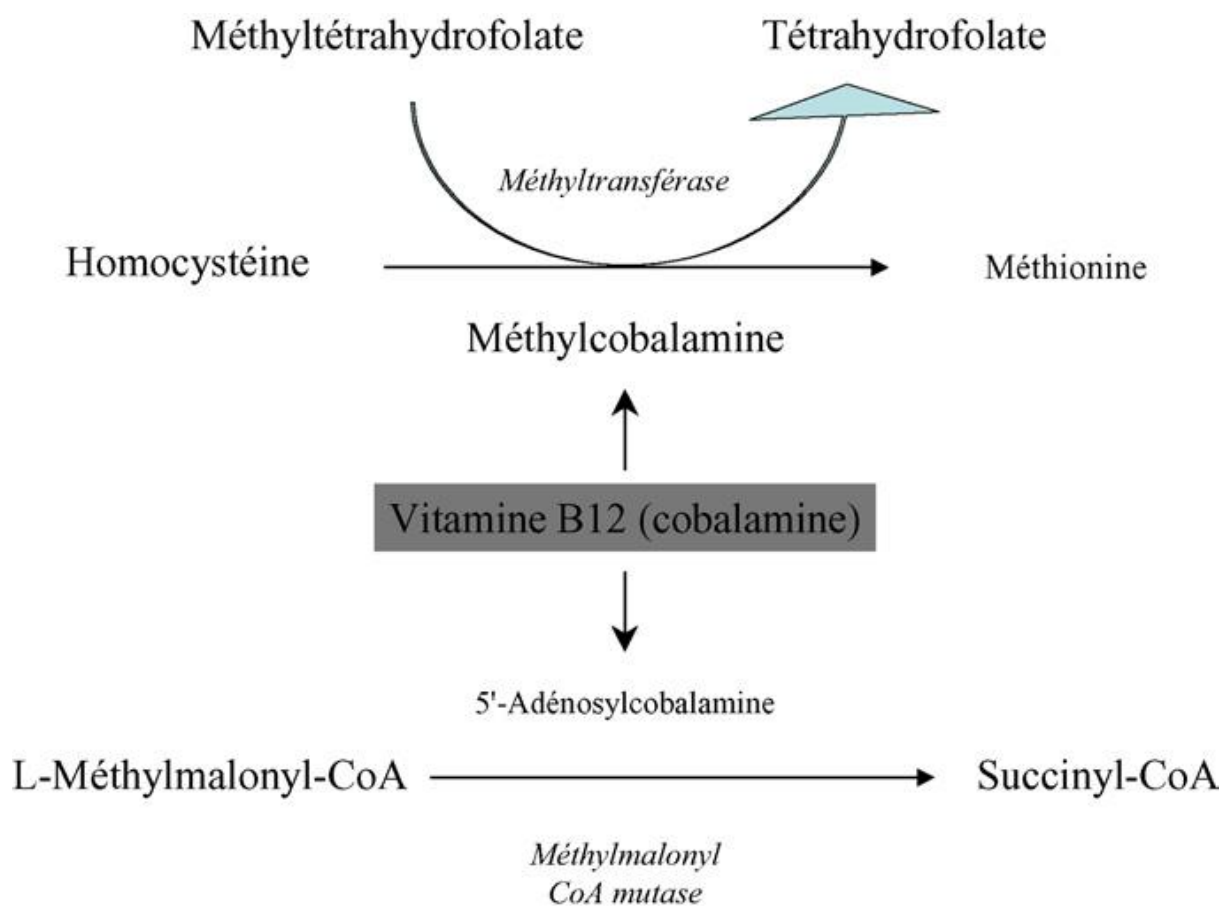


Figure 3: Rôle de coenzyme de la vitamine B12 [59].

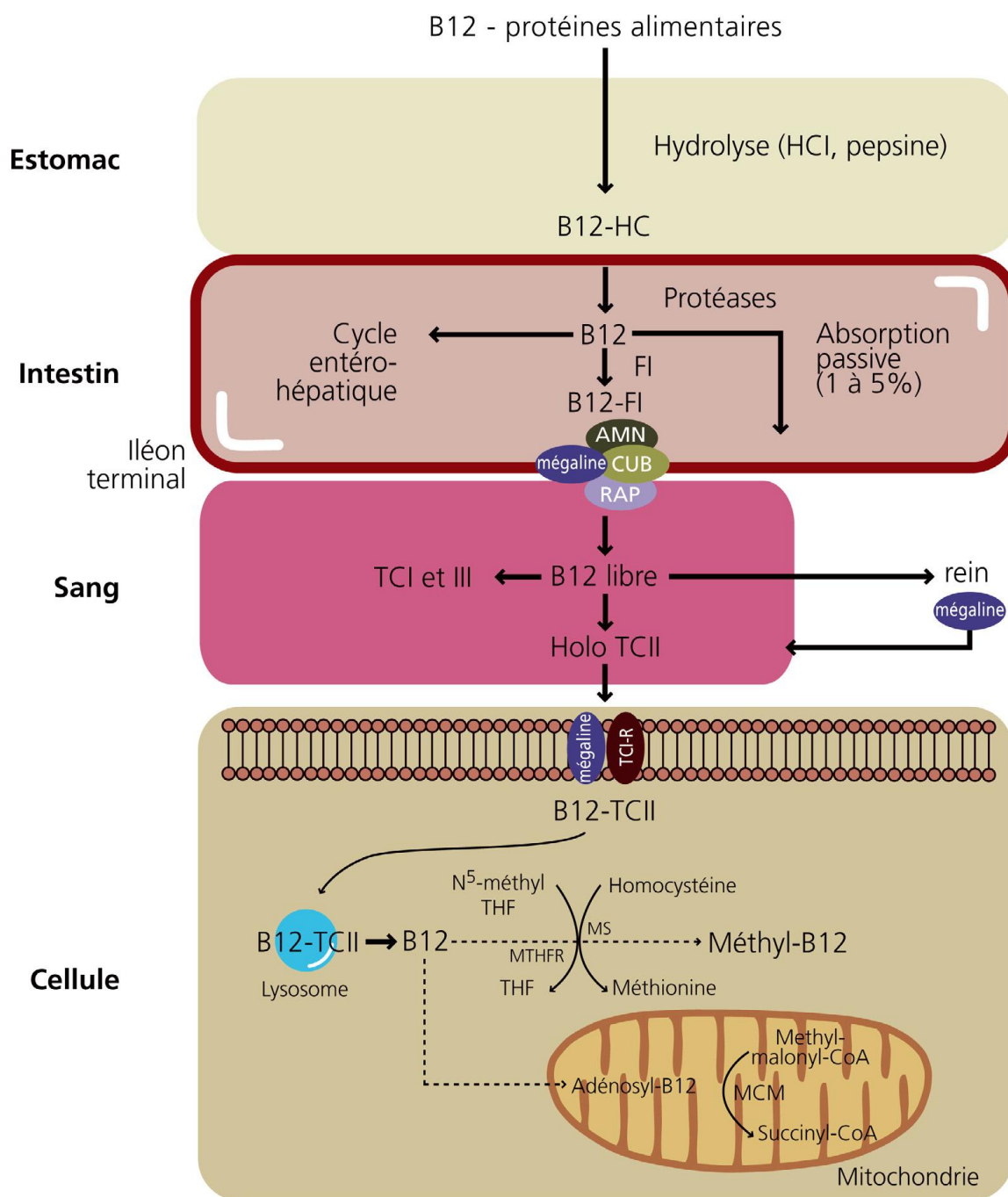


Figure 4: Voies métaboliques de la vitamine B12, d'après Serraj et al [42].

## 1. Atteinte hématologique et digestive

La vitamine B12 est indispensable à la synthèse d'acide thymidilique, donc à la synthèse de l'ADN lors de la multiplication cellulaire.

Sur le plan hématologique, le blocage de synthèse d'ADN et la synthèse conservée d'ARN sont à l'origine de l'asynchronisme nucléocytoplasmique, qui définit le terme de mégaloblastose.

«L'avortement » intra médullaire lié à l'hématopoïèse inefficace et la mégaloblastose sont responsables de tableaux clinicobiologiques pouvant simuler une authentique anémie hémolytique, une microangiopathie thrombotique, ou encore une leucose aiguë [14].

Plus le gigantisme cellulaire s'accroît plus s'installent une atrophie des épithéliums, et une érythropoïèse de type mégaloblastique cause d'anémie. Les lignées granulocytaires neutrophiles et mégacaryocytaires ne sont pas épargnées et le tableau hématologique est celui d'une pancytopénie.

La vitamine B12 est appelée "**vitamine antimégaloblastique**".

## 2. Atteinte neurologique:

Les mécanismes du syndrome neurologique lié au déficit en cobalamine sont complexes et encore très imparfaitement compris.

L'altération de synthèse de méthionine est la principale théorie incriminée [14]. La cobalamine, en tant que cofacteur de la méthionine synthétase va transformer, en présence de folates, l'homocystéine en méthionine. Cette dernière se transforme en S adénosylméthionine qui participe à la formation de la protéine basique de myéline [9].

Un rôle de la vitamine B12 dans la régulation de la synthèse et de l'activité de certaines cytokines à tropisme neurologique a été également évoqué pour expliquer les troubles neurologiques [14]. Des observations récentes de patients avec déficit en

vitamine B12 et atteinte neurologique ont mis en évidence une augmentation locale, sérique et au niveau du liquide céphalorachidien des taux de cytokines neurotoxiques, notamment le tumor necrosis factor (TNF) alpha neurotoxique, le nerve growth factor (NGF) et le ligand du facteur CD40 soluble, et une baisse concomitante de certaines cytokines neurotrophiques comme le neurotrophic epidermal growth factor (EGF) et l'interleukine (IL) 6. Les lésions observées résulteraient du déséquilibre entre ces deux groupes de substances neurotoxiques et neurotrophiques [14, 15, 41].

Une normalisation des taux de ces différentes cytokines a été constatée après correction de la carence [14].

D'autre part la vitamine B12 intervient aussi dans la réaction d'isomérisation de l'acide méthyl-malonique en acide succinique [16 ; 17].

L'atteinte de la voie de la méthylmalonylCoA mutase conduit à l'accumulation en méthylmalonylCoA et en acide méthylmalonique au niveau sérique et urinaire. Ce composé serait toxique pour les cellules nerveuses [15].

Les études anatomopathologiques montrent précocement un épaississement des fibres nerveuses myéliniques, évoluant vers la rupture des gaines de myéline fragilisées par des vacuoles, suivies de lésions axonales [18].

### **3. Risque vasculaire :**

D'autre part la carence en vitamine B12 peut constituer l'une des causes, favorisant les événements thrombotiques par le biais de l'hyperhomocystéinémie qu'elle entraîne.

L'association de l'hyperhomocystéinémie, même modérée, à un risque thrombotique veineux accru, est aujourd'hui bien établie [19].

Le mode d'action de l'homocystéine dans la génèse de la thrombose demeure imprécis, cependant on sait qu'elle entraîne, lorsqu'elle est présente à un taux

plasmatique élevé, un certain nombre de perturbations fonctionnelles au niveau de la cellule endothéliale qui vont dans le sens de la thrombose: inhibition de l'action de la protéine C, inhibition de l'expression de la thrombomoduline par la cellule endothéliale, augmentation de l'activité du facteur V et du facteur tissulaire, diminution de la synthèse de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA)...[19]

## **F. Définition de la carence en vitamine b12 :**

En l'absence de consensus plusieurs définitions de la carence en vitamine B12 ont été proposées dans la littérature (tableau 2). Elles reposent sur des critères cliniques et biologiques plus ou moins stricts:

**Tableau 2: définitions de la carence en vitamine B12 [54]**

---

1-vitamine B12 sérique <300-500 pg/ml
2-vitamine B12 sérique <200 pg /ml (sur 1 ou 2 prélèvements)
3-vitamine B12 sérique <160 pg/ml
4-vitamine B12 sérique <200 pg /ml + homocystéine totale sérique >13 µmol/l ou acide méthyl malonique >0,4 µmol/l
5-vitamine B12 sérique <200 pg/ml + signes cliniques (neurologiques) ou anomalies hématologiques compatibles avec une carence en vitamine B12

---

## IV. Physiopathologie:

### A. Physiopathologie de la gastrite chronique atrophique

La gastrite chronique associée à la maladie de Biermer répond à la classification « Sydney system » de gastrite chronique atrophique de type A [20]. Elle se limite au fundus en épargnant l'antrum, ce qui la distingue de la gastrite chronique de type B associée à *Helicobacter pylori*.

C'est une gastrite dite auto-immune car son mécanisme d'apparition est immunologique à médiation cellulaire contre des auto-antigènes gastriques.

L'infiltrat inflammatoire atteint et détruit progressivement la muqueuse fundique, où se trouvent les cellules principales<sup>i</sup> qui sécrètent les enzymes zymogènes et les cellules pariétales responsables de la synthèse de l'acide chlorhydrique et du facteur intrinsèque.

Cet infiltrat contient à la fois des lymphocytes et des anticorps spécifiquement dirigés contre les cellules pariétales et des anticorps anti facteur intrinsèque. Ces anticorps sont également retrouvés au niveau sérique [1].

La cible antigénique initiant le processus inflammatoire est la pompe à protons H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> adénosyl-triphosphatase, située au pôle luminal des cellules pariétales [1].

Chez des sujets génétiquement prédisposés, la tolérance au soi est rompue.

Des cellules présentatrices d'antigènes (CPAg) arborent des épitopes de la pompe à protons en association avec les molécules de CMH type II aux lymphocytes T.

Les lymphocytes T activés (Th1 CD4<sup>+</sup>), spécifiques de la pompe à protons, migrent de la sous-muqueuse vers la muqueuse fundique et sécrètent des molécules pro-inflammatoires (INF gamma et TNF alpha) aptes à augmenter l'expression de CMH type II à la surface des cellules épithéliales et pariétales gastriques.

Ces cellules gastriques acquièrent à leur tour des capacités de CPAg et

deviennent des cibles pour l'activité cytotoxique et pro-apoptotique des lymphocytes T: c'est par ce mécanisme que les cellules pariétales seraient détruites avec constitution de l'atrophie glandulaire.

Sous l'influence des lymphocytes T activés, il y a production d'anticorps anti-cellules pariétales et anti-facteur intrinsèque par des lymphocytes B.

Les anticorps anti-cellules pariétales sont dirigés contre la pompe à protons des cellules pariétales gastriques.

Les anticorps anti-facteur intrinsèque sont de deux types: le type I bloque la liaison du facteur intrinsèque à la vitamine B12 et le type II empêche la fixation de complexe vitamine B12-facteur intrinsèque à son récepteur iléal.

Outre la perte de tolérance et l'implication de molécules de CMH type II, le mécanisme déclencheur de l'anémie de Biermer demeure débattu: la bactérie *Helicobacter pylori* y jouerait un rôle.

## **B. Retentissement de l'atrophie glandulaire :**

La réduction du tissu glandulaire est à l'origine de modifications histologiques et biochimiques.

La destruction des cellules pariétales occasionne une baisse de leur produit de synthèse : le pepsinogène.

L'atrophie des glandes pariétales, site de synthèse de l'acide chlorhydrique et du facteur intrinsèque est responsable d'une hypochlorhydrie et à long terme une achlorhydrie.

La dissociation de la vitamine B12 des protéines alimentaires est dépendante de l'acidité gastrique, désormais inefficace et participant à la malabsorption initialement liée à l'épuisement du facteur intrinsèque.

La carence en cobalamine alimentaire à son tour, constitue un cercle vicieux en majorant l'atrophie gastrique par défaut de synthèse de l'ADN

L'augmentation du pH gastrique provoque en réponse, une hypergastrinémie réactionnelle par les cellules G antrales, agissant comme facteur trophique sur les cellules « enterochromaffin like » (ECL) du fundus avec risque de dégénérescence en tumeur carcinoïde [1, 21].

La modification du pH gastrique empêche la solubilisation normale du fer alimentaire et peut induire une carence martiale par malabsorption du fer.

Les cellules détruites sont progressivement remplacées par une métaplasie intestinale.

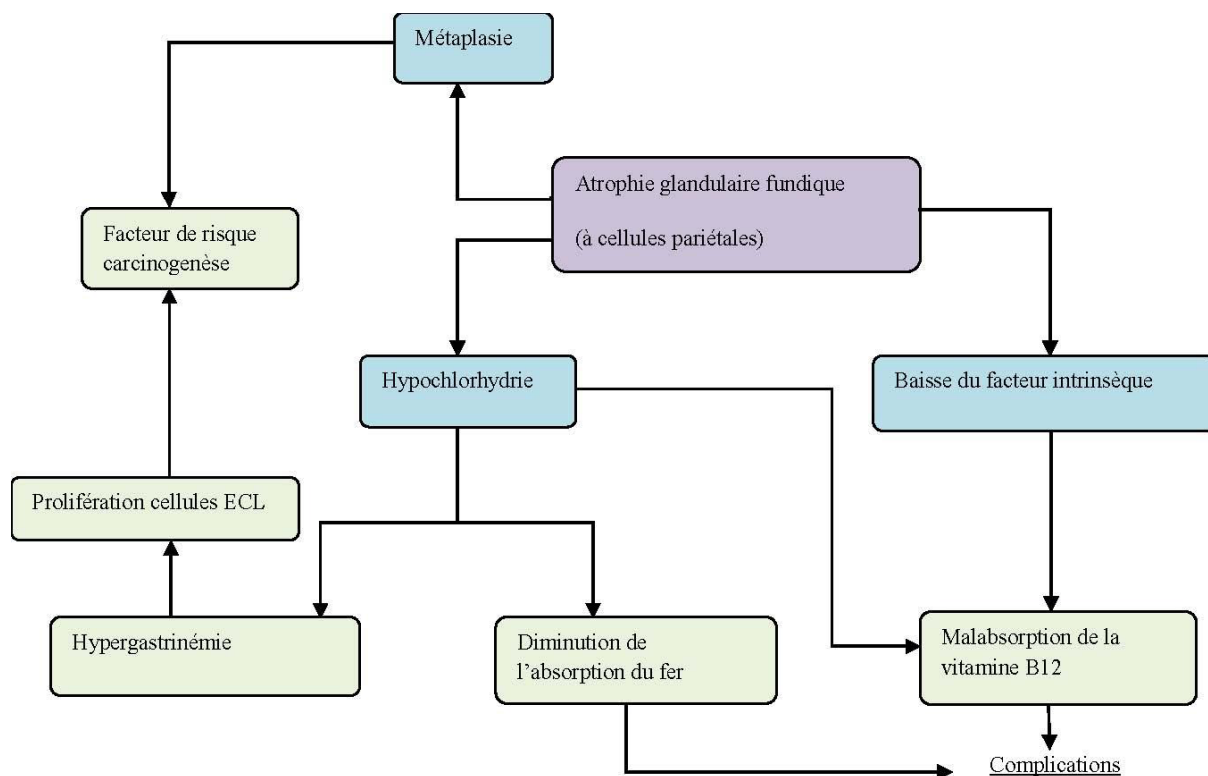


Figure 5: Répercussions de l'atrophie glandulaire (ECL pour cellules entérochromaffines)

## C. Rôle de l'Helicobacter pylori

La bactérie colonise uniquement l'estomac humain où elle constitue le principal facteur étiologique dans la gastrite chronique non auto-immune de type B dont l'atteinte principale est l'antrum.

L'implication de la bactérie dans le déclenchement de l'auto-immunité au niveau gastrique et de son rôle initiateur pour la maladie de Biermer demeure controversée [22].

Certaines études suggèrent qu'Helicobacter pylori est capable d'induire une auto-réactivité gastrique avec une corrélation hautement significative [1].

La réponse immune et le résultat histologique qui en découle, sont semblables à ceux impliqués dans la gastrite auto-immune liée à la maladie de Biermer à partir du même auto-antigène qu'est la pompe à protons.

Le mécanisme impliqué consiste en un mimétisme moléculaire entre les antigènes microbiens et certains antigènes de la pompe à protons.

La reconnaissance croisée entre les antigènes du soi et peptides bactériens par les lymphocytes T, conduit à l'activation d'une réponse immune spécifique à médiation cellulaire et à la production d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques. Par la suite, les cellules pariétales sont détruites par mécanisme cytotoxique et apoptotique: c'est la gastrite atrophique auto-immune dépendante d'Helicobacter pylori. La maladie de Biermer peut alors se développer.

La gastrite auto-immune, ayant débuté par l'infection bactérienne, devient indépendante et évolue pour son propre compte.

Les signes histologiques de la présence de la bactérie disparaissent à mesure que progresse l'atrophie gastrique et ne reste qu'une sérologie positive comme stigmate de la rencontre de l'hôte avec le micro-organisme.

D'autres résultats contredisent la présence d'un lien significatif entre l'infection bactérienne, l'auto-réactivité gastrique et la maladie de Biermer.

## **V. Diagnostic positif:**

### **A. Manifestations cliniques :**

Les manifestations cliniques de la carence en vitamine B12 sont très polymorphes et de sévérité variable, allant des polynévrites sensitives banales ou d'anomalies isolées de l'hémogramme à type de macrocytose ou d'hypersegmentation des neutrophiles, à des tableaux gravissimes de sclérose combinée de la moelle ou d'anémie hémolytique, voire de pancytopénie et de pseudo-microangiopathie thrombotique, mettant en jeu le pronostic vital [5].

L'établissement de critères stricts de définition de la carence en vitamine B12 a permis d'homogénéiser les séries de patients et l'identification de nouveaux modes d'expression clinique du déficit en cobalamine [14].

#### **1. Signes généraux :**

Les signes généraux de la carence en vitamine B12 associent le plus souvent une asthénie, avec une anorexie responsable d'amaigrissement et une altération de l'état général.

Une fébricule peut être associée.

#### **2. Syndrome hématologique:**

Il peut aller d'une simple perturbation asymptomatique de l'hémogramme jusqu'à des tableaux sévères de pancytopénies profondes ou encore à des présentations atypiques pouvant simuler une hémolyse aiguë ou une hémopathie maligne [14].

Sur le plan clinique, le syndrome anémique, lié à la maladie de Biermer, est d'installation très progressive (réserves de vitamine B12 de cinq à dix années). Le teint est souvent subictérique en rapport avec la composante hémolytique associée, les cheveux sont gris et le visage bouffi [14].

« L'avortement intramédullaire » peut être à l'origine d'un syndrome hémolytique clinicobiologique souvent marqué, pouvant être au premier plan et faire penser à une authentique anémie hémolytique [14].

Outre les désordres précités, la carence en vitamine B12 peut se révéler par un syndrome simulant une microangiopathie thrombotique.

### **3. Manifestations neurologiques:**

Les manifestations cliniques neurologiques de la maladie de Biermer sont extrêmement polymorphes et de gravité variable et l'anémie mégaloblastique n'est pas toujours présente ce qui risque de faire errer le diagnostic.

En pratique courante, ces tableaux cliniques s'associent de façon variable chez un même patient. Dans 41 % des cas, ils illustrent une atteinte mixte: médullaire et périphérique [8].

#### **a. La sclérose combinée de la moelle :**

La SCM représente 10% des atteintes neurologiques, Les formes révélatrices sont exceptionnelles [6, 15].

Les signes neurologiques, sont dominés par un syndrome cordonal postérieur auquel s'associe un syndrome pyramidal.

Les premiers signes de sclérose combinée sont des paresthésies bilatérales des extrémités, à type de fourmillement ou d'engourdissement, prédominant aux membres inférieurs.

Il existe, de façon quasi constante, des troubles de l'équilibre et une hypopallesthésie liée à l'atteinte des fibres de la sensibilité profonde.

En l'absence de traitement, les troubles neurologiques s'accroissent, avec extension proximale et évolution possible vers un déficit moteur des quatre membres.

Un diagnostic précoce est donc nécessaire afin d'optimiser la prise en charge

thérapeutique et d'éviter l'évolution vers la chronicisation douloureuse. [2, 11, 15].

**b. Le syndrome pyramidal :**

Faisant partie du syndrome de la SCM ou isolé.

Il se manifeste par un déficit moteur des membres inférieurs allant d'une simple lourdeur à une paraplégie, un signe de Babinski et la libération des réflexes de défense.

En revanche, l'atteinte des afférences des réflexes monosynaptiques limite la composante spastique du syndrome pyramidal.

Il faut signaler que le syndrome pyramidal peut être masqué par la neuropathie périphérique associée.

**c. La neuropathie périphérique :**

La neuropathie périphérique, sensitive pure ou sensitivomotrice essentiellement axonale est assez fréquente. Sa prévalence varie de 20 à 70 % selon les études.

Elle peut être cliniquement asymptomatique et n'est révélée que par l'ENMG [8].

Le tableau clinique associe souvent une faiblesse musculaire avec une paralysie prédominante aux membres inférieurs, voire n'intéressant que ces derniers. Des signes sensitifs à type de paresthésies des extrémités sont également fréquents. Toutefois, les signes cliniques initiaux peuvent ne pas permettre une distinction claire entre une atteinte nerveuse centrale ou périphérique. Un complément d'exploration par l'EMG, les potentiels évoqués sensitifs et moteurs (PES et PEM) et l'IRM sont alors nécessaires [52].

**d. L'atteinte des nerfs crâniens :**

La neuropathie optique est la plus classique des atteintes des nerfs crâniens dans le cadre de la maladie de Biermer .Elle s'associe le plus souvent à d'autres manifestations neurologiques, elle est rarement révélatrice de cette carence. Elle se

manifeste généralement par une baisse progressive sur des mois voire des années de l'acuité visuelle, cette baisse est typiquement symétrique. Cependant, elle peut être asymétrique au début.

Une dyschromatopsie bilatérale est le plus souvent présente lors de cette atteinte. L'examen des champs visuels peut révéler également un scotome central ou centrocecal bilatéral et tardivement un aspect atrophique de la papille.

Le PE visuel est de grand intérêt dans le diagnostic précoce de la neuropathie optique même en absence de manifestation clinique. Des modifications du goût ont été rapportées.

L'atteinte du nerf olfactif, cochléovestibulaire et le nerf facial sont également rapportés dans la littérature, mais plus rares que l'atteinte optique [2, 23].

#### **e. Les troubles cognitifs et psychiatriques :**

Ils étaient décrits depuis 1849 par Addison. Ils sont exceptionnellement révélateurs et dans ce cas, ils peuvent précéder l'anémie de 8 à 9 ans [8].

Les troubles cognitifs et psychiatriques décrits dans le contexte de la maladie de Biermer couvrent un large spectre de manifestations, allant des changements d'humeur (agitation, dépression, manie), à des épisodes psychotiques (paranoïa, hallucinations auditives et visuelles, délire), voir des troubles cognitifs (ralentissement intellectuel, troubles de la mémoire, confusion, démence) [8, 23].

Payinda et al ont étayé les facteurs évocateurs de l'organicité du trouble psychotique: le début brutal, l'absence d'antécédents psychiatriques ou toxiques, la note confusionnelle, la fluctuation des symptômes et la coexistence de troubles somatiques [8].

## **f. Autres**

Les autres troubles neurologiques sont polymorphes. On cite l'ataxie cérébelleuse, le parkinsonisme et les mouvements anormaux [8]. Les myoclonies sont exceptionnellement rapportées en cas de déficit en vitamine B12 de l'adulte et du sujet âgé [9], mais sont fréquents chez l'enfant [5].

L'atteinte dysautonomique n'est pas rare au cours de la carence en B12. Il s'agit principalement d'une hypotension artérielle orthostatique asympaticotonique ou de troubles génitosphinctériens [57].

### **4. Manifestations épithéliales :**

Elles sont dominées par les signes digestifs.

La glossite atrophique de Hunter est la manifestation la plus classique. La langue est dépapillée, sèche, lisse, avec une gêne douloureuse à l'alimentation.

D'autres symptômes à type de dyspepsies, de diarrhées ou de troubles fonctionnels digestifs ont été observés.

Les autres manifestations épithéliales observées sont: Les ulcères cutanéomuqueux récidivants, l'atrophie vaginale, les infections urogénitales à répétition liées à une défaillance de la barrière muqueuse de l'appareil urinaire [14].



Figure 6: Glossite de Hunter

#### 5. Manifestations vasculaires :

La carence en vitamine B12 est une des causes d'hyperhomocystéinémie. Cette dernière est actuellement reconnue comme étant un facteur de risque indépendant de maladie thromboembolique veineuse, avec un risque relatif relativement modéré de 1,5 à 2 selon les études. Cependant, les cas de thrombose veineuse avec carence en cobalamine bien documentés demeurent peu fréquemment rapportés dans la littérature. Cela serait dû au caractère modéré de l'hyperhomocystéinémie secondaire à la carence en vitamine B12, mais aussi en partie à une certaine méconnaissance de cette complication. La plupart des cas de carence en vitamine B12 révélés par une thrombose veineuse profonde rapportés dans la littérature sont en rapport avec une maladie de Biermer ou avec une insuffisance d'apport exogène.

En pratique, une thrombose associée à une anémie arégénérative, une

macrocytose, ou une hémolyse, et/ou à des manifestations neuropsychiatriques doit faire rechercher une carence en vitamine B12. Par ailleurs, la présence d'une homocystéinémie majeure (supérieure à 80 voire 100  $\mu\text{mol/L}$ ) doit faire rechercher d'autres causes associées comme l'insuffisance rénale, l'âge avancé, le déficit en folates, les dysthyroïdies, la mutation homozygote C677T de la méthyltétrahydrofolate réductase en plus des causes héréditaires, comme les déficits d'autres enzymes impliquées dans la transformation de l'homocystéine en méthionine: cystathionine bêtasynthase...etc.

Sur le plan thérapeutique, le traitement de la thrombose secondaire à une carence en vitamine B12 fait appel à l'anticoagulation classique ainsi qu'à la supplémentation en cobalamine dont les modalités pratiques ne sont pas bien déterminées. Cette dernière aurait un rôle protecteur contre les récives thrombotiques.

L'athérosclérose et les accidents vasculaires ont été évoqués comme des manifestations associées à l'hyperhomocystéinémie due à la carence en vitamine B12. Le lien n'est toutefois pas encore bien documenté et reste actuellement discuté [14].

Le tableau 3 regroupe les principales manifestations cliniques de carence en vitamine B12.

**Tableau 3: Manifestations cliniques de la carence en vitamine B12 [11]****Manifestations hématologiques**

Fréquentes : macrocytose, hypersegmentation des neutrophiles, anémie macrocytaire arégénérative, mégaloblastose médullaire (moelle bleue).

Rares : thrombopénie, et neutropénie isolées, pan cytopénie.

Exceptionnelles : anémie hémolytique, tableau de micro angiopathie thrombotique (présence de schizocytes).

**Manifestations neuro-psychiatriques**

Fréquentes : polynévrites (surtout sensitives), ataxie, signe de Babinski

Classiques : sclérose combinée de la moelle.

Rares : syndrome cérébelleux, atteinte des nerfs crâniens dont névrite optique, atrophie optique, incontinence urinaire et/ou fécale.

En cours d'études : altération des fonctions supérieures voire démences, accidents vasculaires, athérosclérose (hyperhomocystéinémie) syndrome parkinsoniens, dépression.

**Manifestations digestives :**

Classiques : glossite de Hunter, ictère et élévation des LDH et de la bilirubine ("avortement intramédullaire")

Discutables : douleurs abdominale, dyspepsie, nausées et vomissements, diarrhées, troubles fonctionnels intestinaux.

Rares : ulcères cutané-muqueux rebelles et/ou récidivants.

**Manifestations gynécologiques :**

En cours d'études : atrophie de la muqueuse vaginales et infections chroniques vaginales et/ou urinaires ; hypofertilité et avortements à répétition

**Autres :**

En cours d'étude : maladie thromboembolique veineuse, angor (hyperhomocystéinémie), AVC

## **B. Bilan Paraclinique :**

### **a. L'hémogramme**

L'anémie macrocytaire mégaloblastique arégénérative est l'anomalie la plus fréquente.

La macrocytose est classiquement très marquée au cours d'une carence en cobalamine, en général supérieure à 110–120 fL [11, 14, 16].

Mais il existe des situations pouvant masquer la macrocytose, compliquant ainsi la démarche diagnostique. C'est le cas d'association de l'anémie de Biermer avec:

- La carence en fer,
- Syndrome de plummer vinson,
- Des hémoglobinopathies à tendance microcytaire,
- Des anémies d'origine inflammatoire [24, 25].

La carence en fer peut apparaître de façon précoce au cours de la maladie de Biermer, elle s'explique par la non transformation du fer ferrique en fer ferreux au sein de la cavité gastrique due à l'achlorydrie. Celle est responsable de l'augmentation du PH gastrique au dessus de 3, niveau à partir du quel le fer ferrique devient insoluble et précipite. Ce qui explique certains cas de maladie de Biermer révélée par une anémie microcytaire [26].

On a également décrit, dans la maladie de Biermer, la présence de fragments de globules rouges qui coexistent avec des macrocytes; lorsque ces fragments sont suffisamment nombreux, le volume globulaire moyen peut apparaître normal. L'examen du frottis sanguin qui fait apparaître des macrocytes associés à ces fragments permet de déjouer ce piège diagnostique [16].

Une leucopénie et/ou une thrombopénie de sévérité variable y sont souvent associées, réalisant des tableaux de pancytopénie [3, 14].

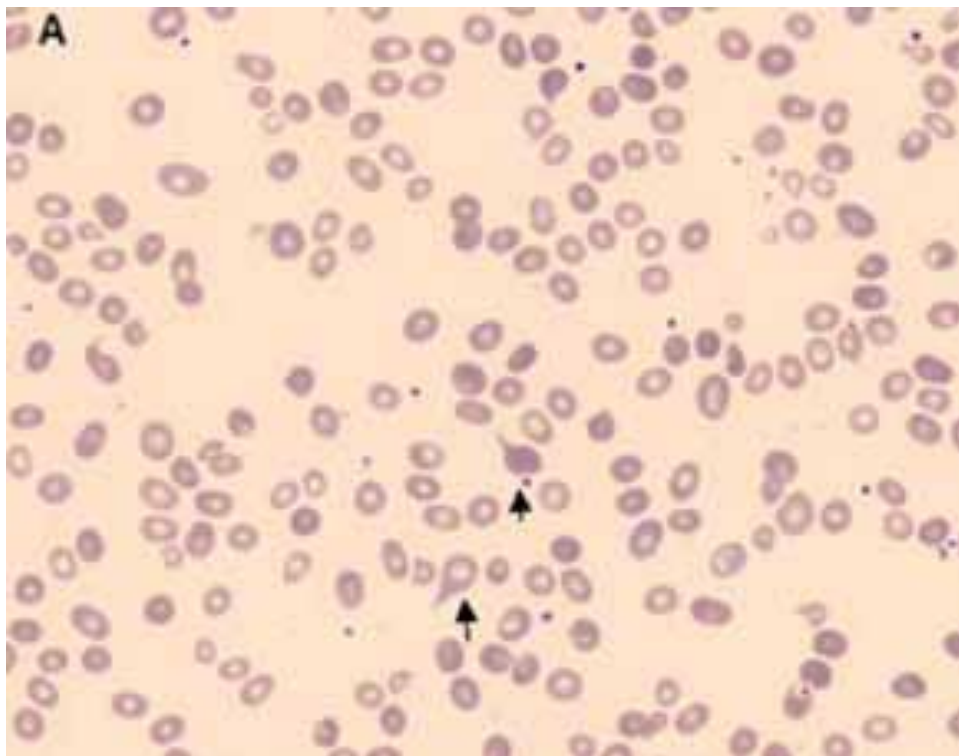
Concernant la fréquence des cytopénies habituellement observées, elle est de l'ordre de 32,6 % pour la thrombopénie ( $< 150,103/mm^3$ ), 16,8 % pour la leucopénie  $< 4000/mm^3$ , et de 10 % pour la pancytopénie [3].

Outre les désordres précités, la carence en vitamine B12 peut se révéler par un syndrome simulant une microangiopathie thrombotique, associant anémie hémolytique (plus ou moins régénérative), thrombopénie et schizocytose. Ce tableau est observé dans environ 10 % des cas [14].

### **b. Le frottis sanguin**

Il existe fréquemment une hypersegmentation des neutrophiles (déviation vers la droite de la formule d'Arneth) qu'il convient de rechercher sur le frottis (un signe pathognomonique) [1, 14].

Concernant la lignée rouge, les hématies de grande taille, avec une anisocytose, des corps de Jolly et une déformation globulaire sous forme d'ovalocytes [1, 49].



**Figure 7: Frottis de sang périphérique où l'on retrouve une anisocytose, une poikilocytose et quelques dacryocytes [16].**

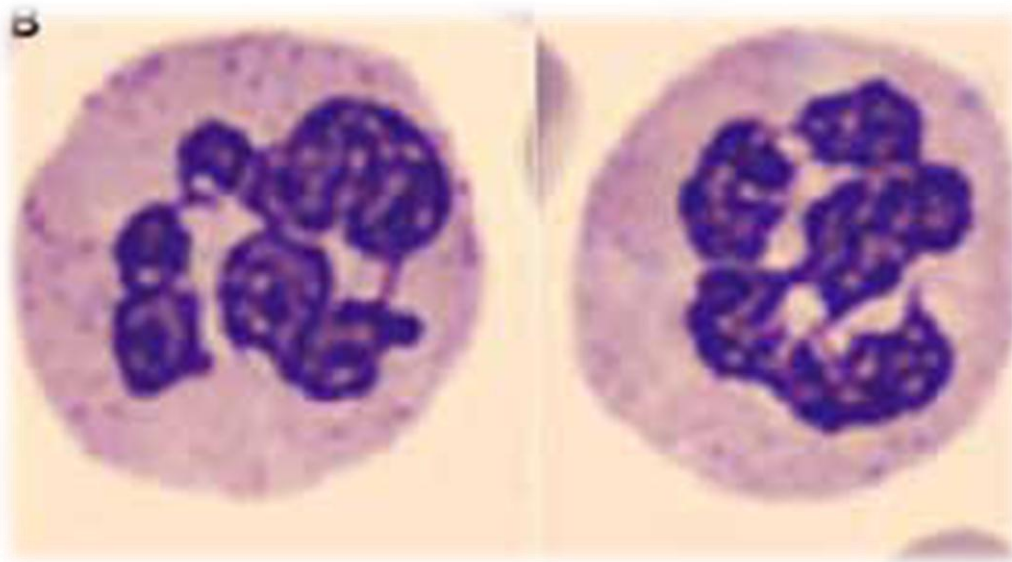


Figure 8: Polymorphonucleaires neutrophiles présentant une hyperlobulation nucléaire, observés sur un frottis de sang périphérique [16].

### c. Le myélogramme

Non indispensable au diagnostic.

S'il est réalisé, il montre une mégaloblastose donnant à la moelle un aspect bleuté en rapport avec l'hyperbasophilie cytoplasmique.

Tous les stades de maturation érythroblastique sont représentés, mais l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique est marqué avec des noyaux jeunes et un cytoplasme déjà acidophile [1, 14].

#### ❖ **Dysérythropoïèse : Présence de Mégaloblastes:+++**

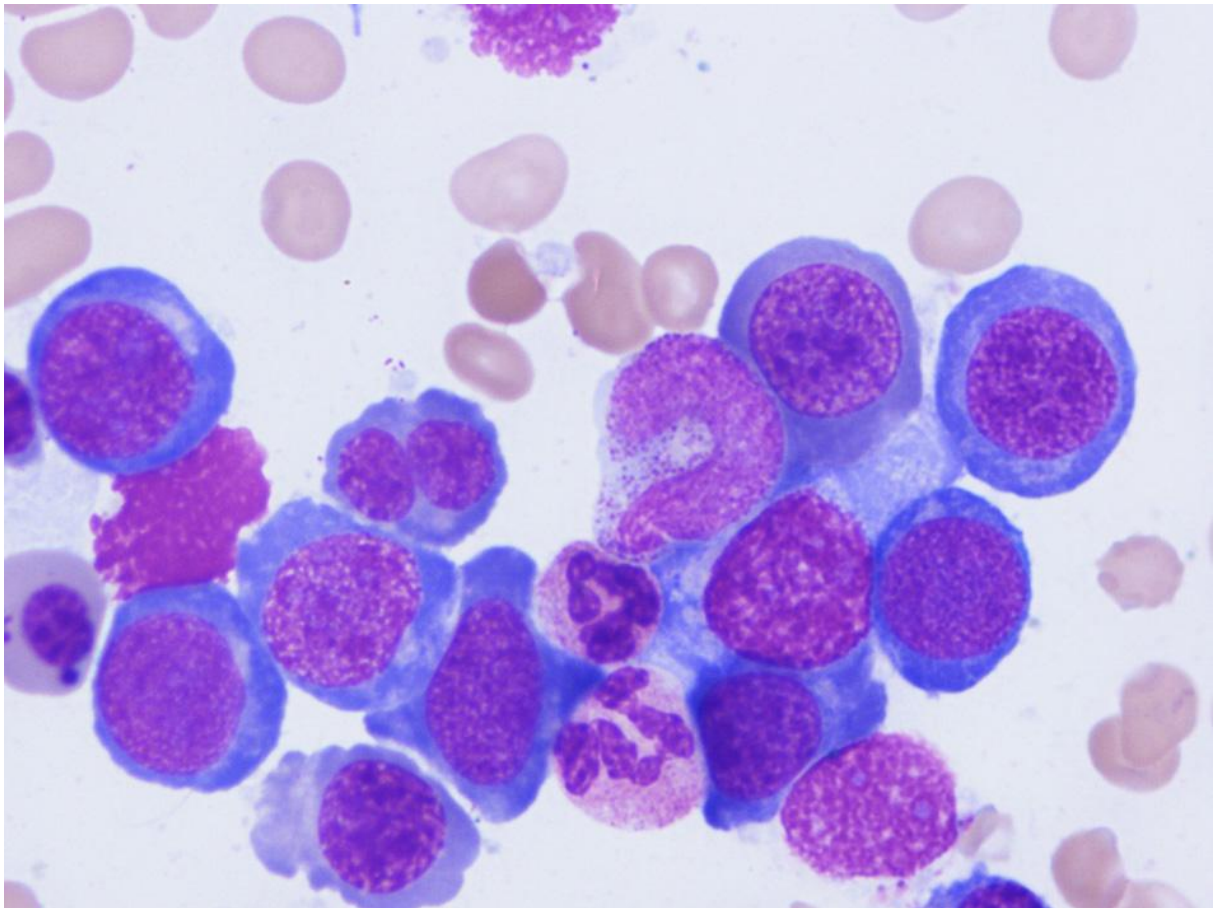
- cellules de grande taille (25m)
- cytoplasme basophile et bleuté, noyau à chromatine « **perlée** », témoin d'un: **asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique**. Noyau jeune avec cytoplasme hemoglobiné.

#### ❖ **Dystrophie des autres lignées:**

- la lignée blanche:
  - myélocytes et métamyélocytes à noyaux rubannés; excellent signe indirect

dans un f. décapité

- monocytes géants
- mégacaryocytes hyperségmentés



**Figure 9: Mégaloblastes médullaires : grandes cellules, à cytoplasme très basophile, à noyau volumineux, à chromatine perlée. Membrane claire autour du noyau (archoplasme) [3].**

#### **d. Le dosage de la vitamine B12:**

Le taux normal de la vitamine B12 est de 200 – 1000 pg/mL.

L'analyse est réalisée sur sérum, sang hépariné ou EDTA. Si le dosage doit être postposé, l'échantillon est congelé. L'hémolyse invalide le test.

Le diagnostic de la carence en vitamine B12 se base habituellement sur le dosage sérique de la cobalamine en cas de suspicion clinique [5].

Seule la fraction liée à la transcobalamine II, appelée holotranscobalamine II, environ 6 à 20 %, est biodisponible et donc biologiquement active.

Les désavantages de cette méthode sont les variations des intervalles de références en fonction des différents immunoessais utilisés.

Des faux positifs sont possibles si l'haptocorine est diminuée (grossesse) et des faux négatifs si elle est augmentée (néoplasies myéloprolifératives, hépatomes) [13].

Bien que la sensibilité du dosage sérique de la vitamine B12 soit médiocre et qu'il existe une corrélation imparfaite entre carence et conséquences cliniques, ce dosage de réalisation simple peut éviter le retard diagnostique des formes sévères [6].

Si on suspecte un faux négatif ou si le dosage de vitamine B12 se situe dans la limite inférieure basse, il est intéressant de doser l'homocystéine totale ou l'acide méthylmalonique.

#### **e. Dosage des métabolites vitaminiques :**

- Dosage de l'homocystéine totale :

Prélèvement–propriétés de l'échantillon:

L'analyse est réalisée sur plasma (EDTA) ou sérum

Le prélèvement est maintenu sur glace

Plasma et globule rouges doivent être séparés dans l'heure

Si l'analyse est postposée, le plasma est congelé

Valeurs de référence:

Homme < 16  $\mu\text{mol/L}$

Femme < 20  $\mu\text{mol/L}$

La concentration augmente avec l'âge.

La concentration de ce dernier sera augmentée en cas de déficit en vitamine B12.

L'homocystéine totale plasmatique est un marqueur sensible de déficit en vitamine B12 mais sa spécificité n'est pas parfaite, car une élévation peut aussi s'observer en cas de déficit en folate, en vitamine B6, en cas d'insuffisance rénale, et dans certaines maladies constitutionnelles ou polymorphismes génétiques [16].

- Dosage l'acide méthylmalonique :

L'acide méthylmalonique plasmatique est également un bon marqueur de déficit en vitamine B12 et ne nécessite pas de précautions particulières lors du prélèvement.

Il peut aussi être augmenté dans d'autres situations comme une insuffisance rénale, une hémococoncentration ou un syndrome de l'anse stagnante mais pas en cas de déficit en folate ou en vitamine B6 [16].

Le taux de ce dernier est inférieur à 0,4  $\mu\text{mol.L}^{-1}$ .

**f. Bilan immunologique:**

Les anticorps anti-cellules pariétales gastriques, sont présents avec une fréquence élevée de l'ordre de 80–90 %. Du fait de la progression de la gastrite auto-immune et d'une perte de la masse des cellules pariétales gastriques, l'incidence des anticorps anti-cellules pariétales gastriques diminue, parce que le taux antigénique diminue, ce qui explique une incidence moyenne de 55 % d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques, lors des récentes études chez des sujets biermériens.

Ils ne sont cependant pas spécifiques (la spécificité avoisine 90, 3%) et peuvent être retrouvés à une fréquence faible dans d'autres maladies auto-immunes, telles que

la maladie de Hashimoto ou le diabète, voire chez des sujets âgés, indemnes de toute gastrite atrophique.

Les anticorps anti-facteurs intrinsèques sont le deuxième type d'anticorps à rechercher, bien que leur rôle pathogénique dans le développement de la gastrite, n'est pas bien déterminé. En revanche, ils ont un rôle bien documenté dans l'apparition de l'anémie pernicieuse, via la carence en vitamine B12 (cobalamine) qu'ils induisent.

Deux types d'auto-anticorps ont été décrits:

Les auto-anticorps bloquants (type I), inhibant la liaison de la vitamine B12 au facteur intrinsèque et empêchant donc la formation des complexes vitamine B12/facteur intrinsèque et les auto-anticorps liants (type II) qui se fixent au complexe facteur intrinsèque-vitamine B12, empêchant ainsi leur absorption par la muqueuse intestinale. Ils sont retrouvés dans 1/3 des cas et seulement chez des malades ayant déjà des anticorps anti-type I [1].

En ce qui concerne les performances diagnostiques en utilisant un test Elisa, pour les anticorps anti-facteur intrinsèque, la sensibilité est faible, de l'ordre de 37 % dans les travaux les plus récents, alors que la spécificité est >98 %, Ils peuvent être cependant retrouvés chez 2 à 5 % de sujets sains, ainsi que chez les parents au 1er degré d'un sujet atteint [1, 3].

Pour les anticorps anti-cellules pariétales gastriques, la sensibilité est de l'ordre de 81,5 % alors que la spécificité avoisine les 90,3 %. Les deux combinés, pour la maladie de Biermer ont une sensibilité de 73 % et une spécificité à 100 % [1].

#### **g. Bilan d'hémolyse:**

« L'avortement intramédullaire » peut être à l'origine d'un syndrome hémolytique clinicobiologique souvent marqué, pouvant être au premier plan et faire

penser à une authentique anémie hémolytique, avec une augmentation de la bilirubinémie, une baisse de l'haptoglobine sérique et une élévation très marquée du taux des LDH. Ce dernier est l'un des paramètres les plus rapides à se normaliser après supplémentation [14].

#### **h. Test de shilling.**

Il s'agit d'un test d'exploration de l'absorption de la vitamine B12.

Il doit être réalisé après le dosage radioimmunologique de la vitamine B12 car sa phase initiale comporte une saturation de l'organisme par injection parentérale de 1000 microgrammes de vitamine B12.

On fait ensuite ingérer 1 microcurie de vitamine B12 marquée (B12\*) au cobalt 57:

- Chez le sujet normal, la B12\* se fixe au FI, arrive à l'iléon, traverse la muqueuse et se retrouve dans le plasma. Comme les transporteurs sont saturés, la B12\* réellement absorbée est éliminée dans les urines des 24 heures où une radioactivité supérieure à 10% de la radioactivité ingérée doit donc être normalement retrouvée.
- Chez le sujet carencé par déficit en FI (gastrectomie – maladie de Biermer) ou par déficit intestinal (résection – tumeur) la vitamine B12 n'arrive pas au plasma et la radioactivité des urines de 24 heures reste inférieure à 3% de la radioactivité ingérée.
- Pour faire la différence entre malabsorption secondaire à un défaut de facteur intrinsèque et malabsorption d'origine intestinale (résection de l'iléon par exemple) on recommence le test en donnant simultanément à ingérer 1 microcurie de vitamine B12 (marquée au cobalt 57) et 1 microcurie de vitamine B12 (marquée au cobalt 58) déjà couplée à du facteur intrinsèque.

Si le déficit est secondaire à un problème gastrique, une radioactivité 58 supérieure à 10% est seule observée dans les urines de 24 heures, la radioactivité 57 restant inférieure à 3%.

Si le déficit est secondaire à un problème intestinal, les radioactivités urinaires 57 et 58 restent inférieures à 3%.

#### **i. Fibroscopie gastrique :**

Une fibroscopie gastrique avec biopsie à la recherche d'une gastrite atrophique fundique dite de type A, avec achlorhydrie résistante à la pentagastrine.

Cependant la gastrite atrophique (GA) n'est pas spécifique: aucun signe histologique ne permet de différencier une GA simple d'une GA de maladie de Biermer. Ainsi la fréquence élevée de la gastrite atrophique chez la personne âgée est un obstacle à un diagnostic étiologique précis de la carence en vitamine B12 [6].

On cherche aussi un effondrement du débit gastrique de facteur intrinsèque, avant stimulation par la pentagastrine, avec débit dans l'heure post stimulation nul ou inférieur à 200 UI (normale : 1 000 à 2 000 UI).

Des signes inconstants peuvent se voir:

Hypergastrinémie en cas de respect de l'antra est due à l'hyperplasie des cellules G antrales réactionnelle à l'achlorhydrie [a].

Il peut y avoir une métaplasie antrale de la muqueuse fundique

Il peut y avoir une métaplasie intestinale avec évolution possible vers la dysplasie et le cancer.

Une hyperplasie des cellules ECL peut aussi se voir.

La gastrite chronique atrophique auto-immune peut se compliquer d'adénocarcinome de l'estomac (par la séquence métaplasie intestinale/dysplasie/adénocarcinome) et du développement de tumeurs endocrines à cellules ECL.

**j. IRM cérébrale et médullaire:**

L'IRM occupe une place importante dans l'arbre diagnostique, détecte précocement la démyélinisation, et assure le suivi évolutif sous vitaminothérapie.

Elle montre typiquement des hyper signaux T2 non spécifique, reflet de la démyélinisation.

Les autres signes décrits sont un élargissement précoce médullaire évoluant tardivement vers une atrophie de la moelle (constaté après 20 mois d'évolution clinique), une prise de contraste inconstante des lésions après injection liées vraisemblablement à une accentuation de la perméabilité de barrière hémato-médullaire. Il est également décrit un signal T1 parfois diminué [15, 18].

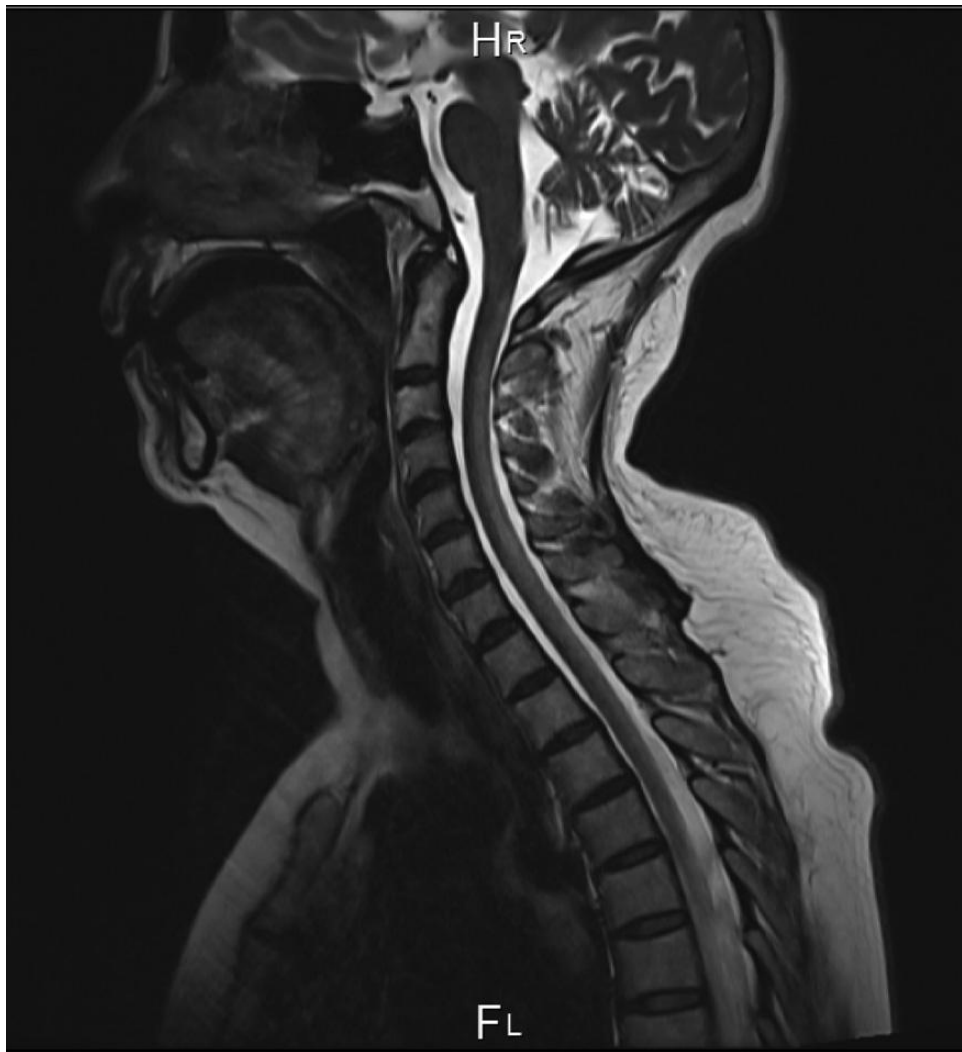


Figure 10: IRM médullaire cervicale séquence T2 en coupe sagittale montrant un hypersignal cervical médullaire étendu [8].

k. L'électroneuromyographie (ENMG) :

En pratique, elle est peu utilisée sauf en cas de doute diagnostique, Dans la plupart des études, l'EMG permettait d'objectiver une neuropathie périphérique sensitivomotrice dont le mécanisme le plus souvent rapporté est une dégénérescence axonale, rarement myélinique. La coexistence des deux mécanismes est également rare.

## **I. Potentiels évoqués :**

Si à la phase d'état, le diagnostic de carence en vitamine B 12 est facile, au début le tableau clinique n'est pas révélateur, puisque il est souvent limité à des paresthésies ou dysesthésies des quatre membres. C'est à ce stade que l'électrophysiologie peut apporter des arguments diagnostiques. En effet, on peut décrire un « profil » des carences en vitamine B12 avec potentiels évoqués auditifs (PEAP) normaux, potentiels évoqués visuels (PEV) discrètement altérés, potentiels évoqués somesthésiques (PES) significativement altérés associés parfois à une atteinte périphérique sensitive de type axonale.

Au total les signes cliniques initiaux peuvent ne pas permettre une distinction claire entre une atteinte nerveuse centrale ou périphérique. Un complément d'exploration par l'EMG, les potentiels évoqués sensitifs et moteurs (PES et PEM) et l'IRM sont alors d'un grand apport diagnostique et évolutif [43].

## **C. Critères diagnostiques**

Le diagnostic de la maladie de Biermer est établi classiquement (historiquement devrions nous écrire) en routine clinique en:

Démontrant l'absence de facteur intrinsèque par une étude du liquide gastrique. Un taux de sécrétion de facteur intrinsèque en dessous de 200 U/h, après une stimulation par la pentagastrine (la normale étant >2 000 U/h) est spécifique de l'anémie pernicieuse;

Ou indirectement en réalisant un test de Schilling qui met en évidence une absorption anormale de la cobalamine radioactive avec une correction de celle-ci lors de l'administration de facteur intrinsèque.

La récente disparition des tests de Schilling et la difficulté à trouver un laboratoire capable d'apprécier la sécrétion du facteur intrinsèque ont conduit les

cliniciens à développer d'autres stratégies diagnostiques comme l'illustre la figure 11.

Ainsi, les critères diagnostiques ont changé dans les études publiées ces dernières années.

Il convient néanmoins de garder à l'esprit que le test de Schilling et le déficit de sécrétion en facteur intrinsèque restent des « Gold standard » pour le diagnostic de la maladie de Biermer.

De nos jours, les autres critères habituellement adressés pour asseoir le diagnostic de maladie de Biermer sont variables, parfois non spécifiques ou sensibles, prêtant à discussion, non disponibles en routine et ou nécessitant des examens plus ou moins invasifs [1]. Ces derniers incluent notamment:

- la présence d'anticorps anti facteur intrinsèque sérique dont la sensibilité est faible (1 patient avec une vraie maladie de Biermer sur 2 n'en a pas !);
- la présence de lésions histologiques de gastrite auto-immune fundique (comme nous l'avons vu plus haut), surtout en l'absence d'H. Pylori (dans les prélèvements);
- l'hypergastrinémie ou l'augmentation de la chromogranine A en réponse à l'achlorhydrie, qui oriente fortement vers la maladie de Biermer en l'absence de prise d'inhibiteurs de la pompe à protons [7].

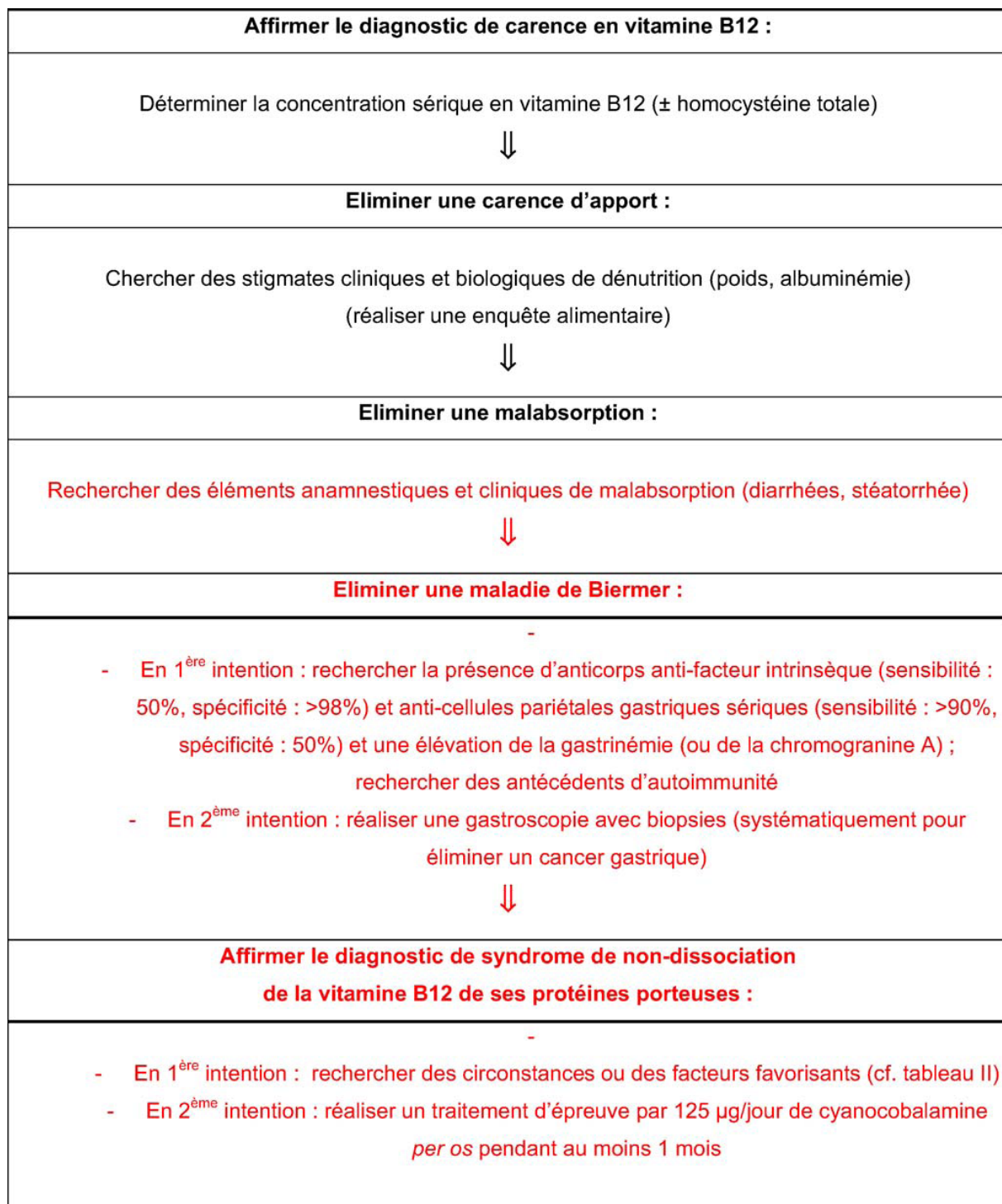


Figure 11 : Algorithme diagnostique d'une carence en vitamine B12 chez l'adulte [48]

## VI. Prédilection génétique et association à d'autres maladies

### auto-immunes:

La prédisposition génétique pour l'anémie pernicieuse apparaît comme génétiquement déterminée bien que le mode d'hérédité reste méconnu. Les preuves pour le rôle de facteurs génétiques incluent notamment l'assemblage de cette maladie au sein des familles et son association avec d'autres pathologies auto-immunes.

Ainsi un certain nombre de maladies auto-immunes surviennent avec une fréquence élevée chez les sujets ayant une maladie de Biermer ou encore chez les membres de la famille de patients biermériens. Elles peuvent précéder la maladie de Biermer ou survenir au décours de cette affection.

Dans ce cadre, le rôle du système HLA est démontré pour certains locus comme par exemple HLA B8 DR3.

Néanmoins, les données s'intéressant à la génétique sont encore relativement parcellaires, voire préliminaires et/ou non confirmées (rôle du gène AIRE par exemple?) et des études intensives sont actuellement en cours pour essayer d'identifier d'autres gènes de prédisposition, notamment dans le cadre des maladies de Biermer familiales.

L'association de la maladie de Biermer à des pathologies auto-immunes telles que le diabète de type 1 (insulinodépendant), la thyroïdite auto-immune (notamment de Hashimoto), ou le vitiligo est fréquente.

D'autres associations sont aussi fréquemment décrites comme celle avec le syndrome de Sjögren, la maladie cœliaque, l'insuffisance surrénalienne d'Addison [1].

Malgré que rare, une anémie de Biermer est également décrite au cours de lupus érythémateux disséminé (LED) [27].

Son association à une anémie hemolytique auto-immune (AHA) est également décrite [58]

Des cas de syndrome auto-immun multiple incluant la maladie de Biermer sont également répertoriés [1].

## VII. Diagnostic différentiel de l'anémie de Biermer :

### A. Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou syndrome de carence en vitamine B12 avec test de Schilling normal:

Le diagnostic différentiel de l'anémie de Biermer principal chez l'adulte est le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses, entité qui est la principale étiologie des carences en vitamine B12 chez les sujets âgés.

Le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou mal digestions des cobalamines alimentaires (« food-cobalamin malabsorption »), est caractérisé par une incapacité à libérer la vitamine B12 de ses protéines alimentaires et/ou des protéines intestinales de transport, notamment en cas d'hypochlorhydrie alors que l'absorption de la vitamine B12 non liée est normale [55].

L'existence d'un lien entre le syndrome de NDB12 et la maladie de Biermer a été évoqué, certaines observations rapportées dans la littérature, permettent d'envisager qu'un certain nombre de NDB12 associées aux gastrites atrophiques, en particulier celles non liées à H. pylori puissent évoluer, ou être un terrain favorable pour le développement d'une authentique maladie de Biermer [40].

**Tableau 4: définition du syndrome NDVB12PP [101, 103]:**

1. Concentration sérique de vitamine B12 < 200 pg/ml
2. Test de scilling standard (avec de la cyanocobalamine libre marquée au cobalt-58) normal, ou test de schilling modifié (utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines alimentaires) anormal
3. Pas de carence nutritionnelle en vitamine B12 (> 2 à 5 µg/jr)
4. Existence d'un facteur prédisposant à la carence en vitamine B12 :
  - Gastrite atrophique, Infection chronique à H. pylori, Gastrectomie, by pass gastrique.
  - Insuffisance pancréatique
  - Ethylisme chronique, prise d'anti-acides (antihistaminique de type 2, IPP) ou de biguanides
  - Pullulation microbienne, VIH
  - Syndrome de sjogren, sclérodermie
  - Idiopatique (lié à l'âge), et/ou déficit en Haptocorrine

La présence des 3 premières Item s est nécessaire au diagnostic du syndrome NDVB12PP

Le test de schilling modifié utilise de la vitamine B12 liée à des proeine d'œuf, de poulet ou de poisson.

## **B. La carence d'apport en vitamine B12:**

Est exceptionnelle dans les pays industrialisés, en dehors des végétaliens stricts et des nouveau-nés de femmes végétaliennes.

## **C. Gastrectomies, maladies iléales, et/ou malabsorptions :**

Les malabsorptions de vitamine B12 sont, quant à elles, de plus en plus rares [1].

Les gastrectomies et les atteintes du grêle terminal sont une des étiologies classiques des malabsorptions des cobalamines.

Les gastrectomies totales et la majorité des gastrectomies des 2/3, de moins en moins pratiquées, suppriment la seule source de facteur intrinsèque, et surtout la source de l'acidité gastrique

Les maladies entraînant des lésions de la muqueuse intestinale sur les 80 derniers centimètres du grêle sont également susceptibles d'entraîner une malabsorption de la vitamine B12: maladie de Crohn, lymphomes, tuberculose intestinale, amylose, sclérodermie, maladie de Whipple,... voire maladie cœliaque.

La résection de cette portion du grêle entraîne des conséquences identiques.

L'atteinte du pancréas exocrine, notamment dans le cadre d'une pancréatite chronique, ou d'une pancréatectomie, peut aussi aboutir, mais plus rarement, à une malabsorption ou une non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines réversibles sous enzymes pancréatiques [11].

## D. Maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12 :

Chez les enfants, il convient de discuter les déficits génétiques des protéines impliquées dans le métabolisme de la vitamine B12: déficits en facteur intrinsèque, en cubiline, comme dans la maladie d'Imerslund, et en transcobalamine II [1, 11, 45].

Les premières manifestations apparaissent entre la naissance et l'âge de 2 à 3 ans, classiquement après épuisement des réserves constitués pendant la gestation.

Ces carences atteignent des individus en pleine phase de croissance, notamment du système nerveux central, d'où la gravité potentielle des carences en vitamines B12 d'origine génétique [11].

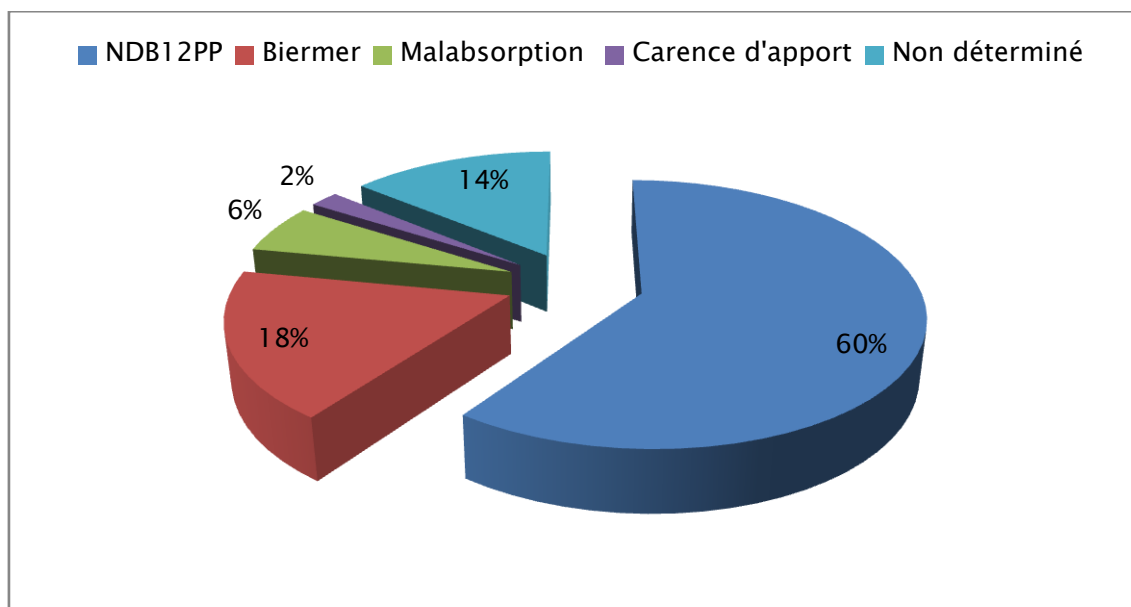


Figure 12: Distribution des diverses causes de carence en vitamine B12 chez l'adulte [102]. NDB12PP: non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou syndrome de mal digestion des vitamines B12 alimentaires.

## VIII. Traitement:

### A. Vitaminothérapie:

Le traitement de la maladie de Biermer repose dans la majorité des pays sur la vitamine B12 administrée en intramusculaire sous forme de: cyanocobalamine, l'hydroxycobalamine, ou la méthylcobalamine.

Une certaine supériorité de l'hydroxycobalamine est toutefois reconnue et relative à sa captation tissulaire et à son stockage meilleurs que dans les autres formes.

La substitution par vitamine B12, quelle que soit la voie d'administration, n'est pas directement toxique, mais il existe de rares cas d'anaphylaxies. Le traitement consiste en deux phases:

1. traitement de charge : apporter de la vitamine B12 aux cellules déficitaires et former un stock.
2. traitement d'entretien: apporter aux cellules l'équivalent de leurs besoins en B12.

Les attitudes concernant la posologie et le rythme d'administration sont très différentes d'une équipe à l'autre.

Aux États-Unis et au Royaume-Uni, les doses sont de 100 à 1 000 µg par mois à vie.

En France, il s'agit d'un traitement d'attaque à la dose de 1 000 µg par jour pendant 1 semaine, puis 1 000 µg par semaine pendant 1 mois, puis une dose mensuelle de 1 000 µg à vie.

Il existe une absorption passive préservée de vitamine B12 libre indépendamment du facteur intrinsèque et de son récepteur (cubiline) (environ 1 % selon les individus) [65, 66, 74], supportant le rationnel d'un traitement par vitamine

B12 administrée par voie orale.

Plusieurs études ont été analysées dans une revue systématique publiée en 2005 par Vidal-Alaball et al. Cette revue a conclu à l'efficacité de la voie orale à visée curative, avec une augmentation significative du taux sanguin de vitamine B12 et une amélioration des troubles hématologiques, de manière comparable à la voie intramusculaire [96].

La dose requise doit être supérieure à 200 fois la dose quotidienne alimentaire recommandée ( $3\mu\text{g}/\text{jour}$ ), soit une dose journalière  $> 500 \mu\text{g}/\text{jour}$ , allant dans la maladie de Biermer de 1000 à  $2000\mu\text{g}/\text{jour}$  de cyanocobalamine [97].

Aucun schéma n'a été encore validé de manière définitive, en l'état actuel des connaissances.

Il est à souligner que par rapport à la voie injectable, la voie orale pourrait permettre d'épargner ou d'éviter les inconvénients liés à l'inconfort des injections et du coût probablement plus élevé (soins infirmiers). Elle peut également se révéler particulièrement utile chez les patients sous anticoagulants ou antiagrégants chez qui les injections intramusculaires sont contre indiquées.

Il est nécessaire d'assurer une surveillance annuelle de ces patients pour vérifier l'observance thérapeutique (la vitamine doit être administrée à vie), dépister les complications néoplasiques de la maladie de Biermer (endoscopie au moins biannuelle en l'absence de lésions décelables) et les associations à d'autres désordres auto-immuns (sans nécessité d'un bilan exhaustif systématique mais en traquant tous signes cliniques ou plaintes anormales) [1, 28].

## **B. Autres thérapeutiques :**

Les transfusions sanguines peuvent s'avérer nécessaires si l'anémie est mal tolérée.

Substitution d'une éventuelle carence martiale associée. Lors de la reprise de l'érythropoïèse normale, une supplémentation en fer est habituellement nécessaire à cause de l'utilisation accrue de ce dernier dans l'hématopoïèse.

Rééducation motrice : occupe une place très importante dans la récupération du déficit moteur.

## **IX. Surveillance :**

### **A. A court et moyen terme :**

Après le diagnostic et le traitement, un suivi régulier doit être programmé afin de vérifier l'efficacité thérapeutique, la rémission des signes cliniques (pas toujours constante), et la normalisation du taux sérique de vitamine B12.

Sur un plan pratique, les anomalies hématologiques disparaissent au maximum en quelques jours, voire quelques semaines, sans séquelle, avec une restitution quasi obligatoire et ad integrum du statut hématologique (la non-guérison devant faire remettre en doute le diagnostic de carence en vitamine B12 pour ces anomalies hématologiques).

Ainsi, une crise réticulocytaire s'observe en moyenne en une semaine, et la normalisation du volume globulaire moyen en un mois, celle de la concentration d'hémoglobine en deux à trois mois.

La récupération neurologique semble essentiellement en rapport avec la précocité du traitement de supplémentation. Selon Heaton, trois facteurs interviennent dans la récupération des troubles neurologiques: la gravité des symptômes, la durée de l'évolution de la maladie et le taux « élevé » de l'hématocrite. Un diagnostic précoce, et donc un traitement adapté et précoce sont le garant d'une amélioration des symptômes cliniques. Qu'il s'agisse de la marche, des troubles vésicosphinctériens quand ils existent, des troubles psychiatriques, tous les auteurs témoignent de l'amélioration des symptômes; toutefois la persistance à un moindre degré des troubles sensitifs subjectifs semble la règle [2, 6, 9, 11, 15, 23, 29].

## **B. A long terme : le risque néoplasique**

Les conséquences à long terme de l'atrophie gastrique conduisent à un risque accru de développement tumoral, rendant nécessaire une surveillance endoscopique rigoureuse.

L'anémie de Biermer (MB) est responsable d'une gastrite chronique atrophique fundique (GCAF), état prénéoplasique dont le risque de dégénérescence en cancer gastrique est multiplié par deux à trois, une prédisposition aux tumeurs gastriques de tous types allant des tumeurs carcinoïdes . . . jusqu'aux lymphomes malins non hodgkiniens.

Si une surveillance par fibroscopie gastrique (FG) est admise, peu d'études se sont intéressées aux modalités de cette prévention.

Deux types principaux de tumeurs gastriques sont retrouvés: l'adénocarcinome gastrique et la tumeur endocrine à ECL [1, 30].

### **1. L'adénocarcinome gastrique**

Les cellules gastriques détruites par le processus immunologique, sont progressivement remplacées par des cellules de « type intestinal ». La métaplasie intestinale constitue une lésion précancéreuse pour l'adénocarcinome gastrique par la séquence métaplasie dysplasie-cancer.

### **2. Les tumeurs endocrines à ECL ou tumeurs carcinoïdes**

Cependant, les tumeurs carcinoïdes fundiques restent les tumeurs les plus fréquemment rencontrées au cours de l'évolution d'une maladie de Biermer [31].

L'hypergastrinémie réactionnelle à l'hypochlorhydrie, elle-même secondaire à l'atrophie glandulaire, est directement responsable de la prolifération des cellules ECL situées au niveau du fundus, à l'origine de la formation de tumeurs carcinoïdes gastriques [46].

Ces tumeurs associées à la gastrite chronique atrophique sont dites de type I (les EC-Lomes de type 1) [32].

Elles représentent 2 à 4 % des tumeurs carcinoïdes, et 0,3 % des tumeurs gastriques en général. La prévalence des tumeurs carcinoïdes gastriques chez des patients présentant une maladie de Biermer varie de 4 à 7 % selon les séries [1].

Elles sont multiples dans 50 % des cas (d'où la nécessité de faire des biopsies multiples [1]).

Le risque de malignité (métastases) des EC-Lomes de type 1 est très faible [1, 32].

Il est nul pour les tumeurs de moins de 1 cm et considéré nul pour les tumeurs qui respectent la musculature. De ce fait, il est inutile de faire des explorations complémentaires morphologiques pour les tumeurs de moins de 1 cm, sauf signes suspects d'agressivité tumorale associés

Pour les tumeurs de plus de 1 cm, les explorations morphologiques seront celles habituellement recommandées pour toutes les tumeurs neuroendocrines bien différenciées : échoendoscopie, tomodensitométrie [1, 32].

L'échoendoscopie permet d'évaluer l'infiltration dans la paroi (90 % n'atteignent pas la musculature) et l'existence d'adénopathies suspectes de malignité (exceptionnelles), la tomodensitométrie évaluera les métastases à distance. Enfin, les biopsies fundiques recherchent aussi un adénocarcinome ou ses signes précurseurs (dysplasie épithéliale) [32].

Cette faible malignité des tumeurs carcinoïdes gastriques biermériennes conduit à des traitements conservateurs, à type d'exérèse limitée, avec 3 principaux critères décisionnels selon Cattan [1]: l'âge, la taille, et le nombre de tumeurs.

Une abstention thérapeutique est préconisée chez les sujets >70 ans; la

gastrectomie totale reste exceptionnellement indiquée.

L'intervalle de surveillance par endoscopie conseillé est en général de 1 an, au moins au début, car habituellement toutes les tumeurs n'ont pas été ôtées lors du premier traitement.

Une surveillance morphologique (TDM ou IRM) annuelle n'est nécessaire que s'il existe des facteurs de risque de malignité (G2, envahissement de la musculature).

La surveillance des taux de chromogranine A et de gastrine, bien que d'intérêt non démontré, est probablement utile dans cette situation [32].

# NOTRE ETUDE

## **I. Introduction:**

La maladie de Biermer est habituellement responsable d'anomalies hématologiques, des troubles neuropsychiatriques polymorphes, et de troubles digestifs.

Elle est souvent sous-diagnostiquée en raison de son installation insidieuse et de ses manifestations cliniques polymorphes et frustes.

Notre travail consiste en une étude rétrospective, portant sur 50 patients qui présentent une maladie de Biermer, recrutés au service de médecine interne de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès entre Janvier 2000 et Mars 2016.

Nous analysons le profil épidémiologique, les aspects cliniques et paracliniques et les modalités évolutives sous traitement de ces patients, nous rapportons les résultats de notre série et nous les comparons aux données de la littérature.

## **II. Matériel et méthodes :**

### **A. Type et cadre d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur une période de 16 ans, à l'Hôpital militaire Moulay Ismaïl Meknès, au sein du service de médecine interne.

La sélection des dossiers a été faite à partir des conclusions de sortie des malades. Fondée sur l'analyse de tous les dossiers de patients présentant une anémie mégaloblastique ou carence en vitamine B12, colligés du janvier 2000 au mars 2016.

## **B. Echantillonnage:**

### **1. Critères d'inclusion :**

Cette étude a inclu des patients âgés de plus de 18 ans et répondant à **au moins trois des quatre critères diagnostiques majeurs**, à savoir:

- Une carence en vitamine B12,
- Une anémie macrocytaire arégénérative,
- La positivité des anticorps anti cellules pariétales gastriques et/ou anti-facteur intrinsèque
- Un diagnostic histologique d'atrophie fundique en présence ou non d'*Helicobacter pylori*.

Le diagnostic histologique était considéré comme positif sur la mention «compatible avec une maladie de Biermer » figurant sur le compte-rendu, cette mention était indispensable en l'absence du critère immunologique. Sans cette mention, la présence d'une atrophie glandulaire fundique avec un infiltrat de cellules de type lymphoplasmocytaire associée aux autres critères était considérée comme un diagnostic positif.

### **2. Critères d'exclusion :**

Ont été exclues:

- les autres étiologies de carence en vitamine B12: insuffisance d'apport, le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (antécédent de gastrectomie et/ou de colectomie terminale, prise d'IPP ou de metformine...).
- les autres étiologies d'anémie: par carence isolée en folates ou en fer, les anémies inflammatoires ou hémorragiques, l'anémie d'insuffisance rénale chronique.

- Nous n'avons pas retenu les patients ne répondant qu'à un ou deux critères majeurs sur les quatre, notamment en cas d'anémie par carence en vitamine B12 mais avec négativité immunologique et absence de compatibilité histologique.

Au final, 50 patients dont 31 hommes et 19 femmes, ont été inclus.

## C. Recueil des données :

Pour l'analyse des données nous avons établi une fiche d'exploitation commune.

### FICHE D'EXPLOITATION

#### IDENTITE :

Num de dossier :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe : M

F

Origine :

habitat :

Profession :

#### Motif de consultation :

Syndrome anémique:

Troubles neurologiques:

Troubles digestifs:

Fortuit:

Autres:

#### ATCD :

**Personnels :**

#### Médicaux

Diabète de type 1

Thyroïdite auto-immune

Vitiligo

Maladie cœliaque

Insuffisance surrénalienne d'Addison

Thrombose veineuse profonde:

Ulcère

Autre

Chirurgicaux :

Gastrectomie :

Résection intestinale :

Autre : .....

Toxique et prises médicamenteuses : .....

Familiaux: .....

Mode d'installation :

Délai de consultation :

CLINIQUE :

Signes généraux :

Asthénie : OUI NON

Anorexie : OUI NON

AMG : OUI NON

AEG : OUI NON

Signes cutanéomuqueux :

Pâleur cutanéomuqueuse : OUI NON

Glossite OUI NON

Ulcère ; aphtose : OUI NON

Ictère : OUI NON

Sécheresse cutanéomuqueuse :

Examen cardio vasculaire :

Souffle systolique : OUI NON

Troubles digestifs

Diarrhée

OUI

NON

**Troubles neurologiques (regroupement syndromique)**

Sclérose combinée de la moelle :

SD pyramidal :

déficit moteur ;

sg de Babinski ;

Neuropathie périphérique :

Sensitive

Motrice

Sensitivomotrice

Les troubles cognitifs:

Les troubles psychiatriques :

Atteinte des nerfs crâniens :

Atteinte du nerf optique :

(BAV ; dyschromatopsie ; scotome ; autre)

Autres :

Atteinte du système nerveux autonome :

Hypotension orthostatique :

Trouble du rythme cardiaque

Incontinence urinaire ou fécale:

Autres :

**PARACLINIQUE :****Bilan biologique :**

NFS :

Hémoglobine : .... g/dl

VGM : ..... fL CCMH : .....

Hématocrite : .....%

GB : ..... élé/mm<sup>3</sup>

PNN:..... lymph : .....

Plqt : .....élé/mm<sup>3</sup>

Taux de réticulocytes : .....

**Frottis sanguin :**

Fait : non fait :

(si fait) la présence de polynucléaires polysegmentés (déviations vers la droite de la formule d'Arneth : .....

Autre anomalie : .....

**Myélogramme :**

Fait : non fait :

Si fait : Megaloblaste : OUI NON

Autre lignée :

Taux de la vit B12 : ..... pg/ml

Taux de l'acide folique : .....ng/ml

**Dosage de l'homocysteine:**

Fait : Non fait : Valeur du dosage (si fait) : .....

**Acide méthyl malonique sérique :**

Fait : Non fait :

Valeur du dosage (si fait): .....

**Bilan immunologique :**

Ac anti-FI : Ac anti-CPG :

Ac antiTPO : Ac anti-nucléaire :

**Test de schilling :**

Fait Non fait

Résultat (si fait) :.....:

**Autres**

LDH :

BT :

Haptoglobine :

Test de coombs :

Fer sérique :

Ferritine :

VS :

CRP :

**EMG :**

Fait Non fait

Sensitive Motrice Mixte

Axonale Démyélinisante Mixte

**IRM :**

Interprétation :

Cérébrale :.....

Médullaire.....

**Fibroscopie et biopsie gastrique :**

Type de lésion : métaplasie : Atrophie fundique :

Helicobacter pylori : Oui Non

**TRAITEMENT :**Supplémentation par la vitamine B12 Voie orale Voie injectable



### III. Résultats :

#### A. Données épidémiologiques

##### 1. Nombre de patients:

50 patients ont été inclu.

##### 2. Niveau socioéconomique :

Tous les patients sont d'un niveau socioéconomique moyen et mutualistes.

##### 3. Délai diagnostic :

Le délai moyen du diagnostic était de 03 mois avec des extrêmes de 01 à 12 mois.

##### 4. L'âge:

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 51.7 ans (extrêmes de 19 à 75)

La figure 13 montre la repartition des patients selon les tranches d'âge:

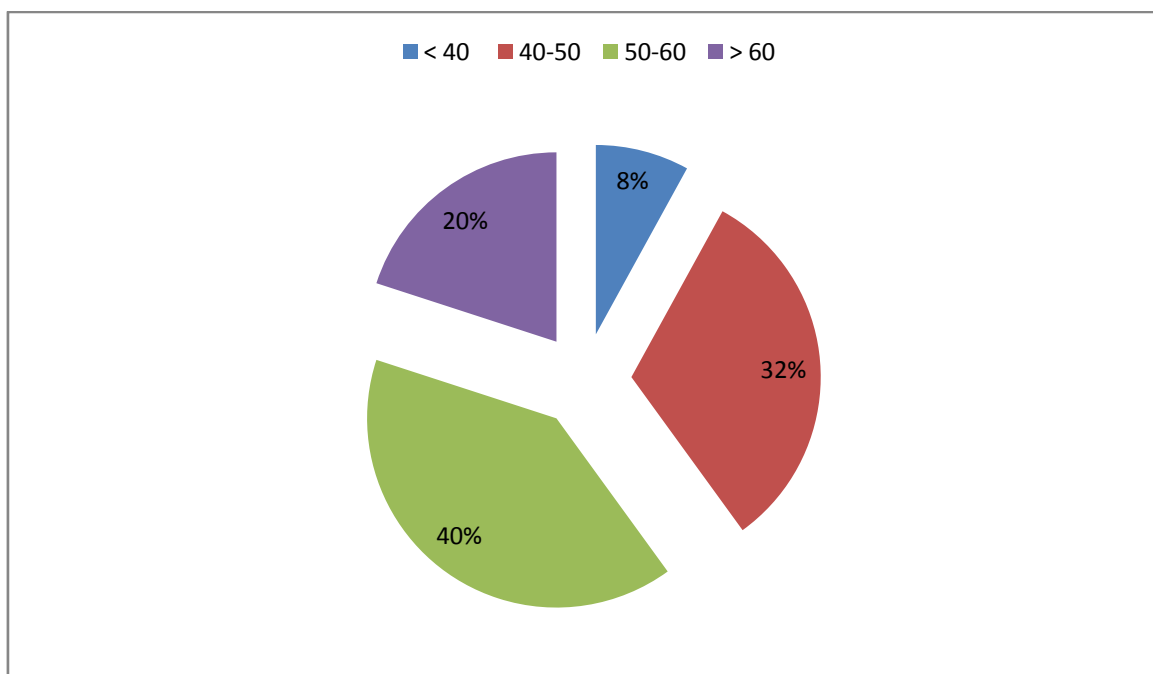


Figure 13: répartition des patients selon les tranches d'âge.

## 5. Le sexe ratio :

Le sexe ratio H/F était de 1,63 (31H/ 19F)

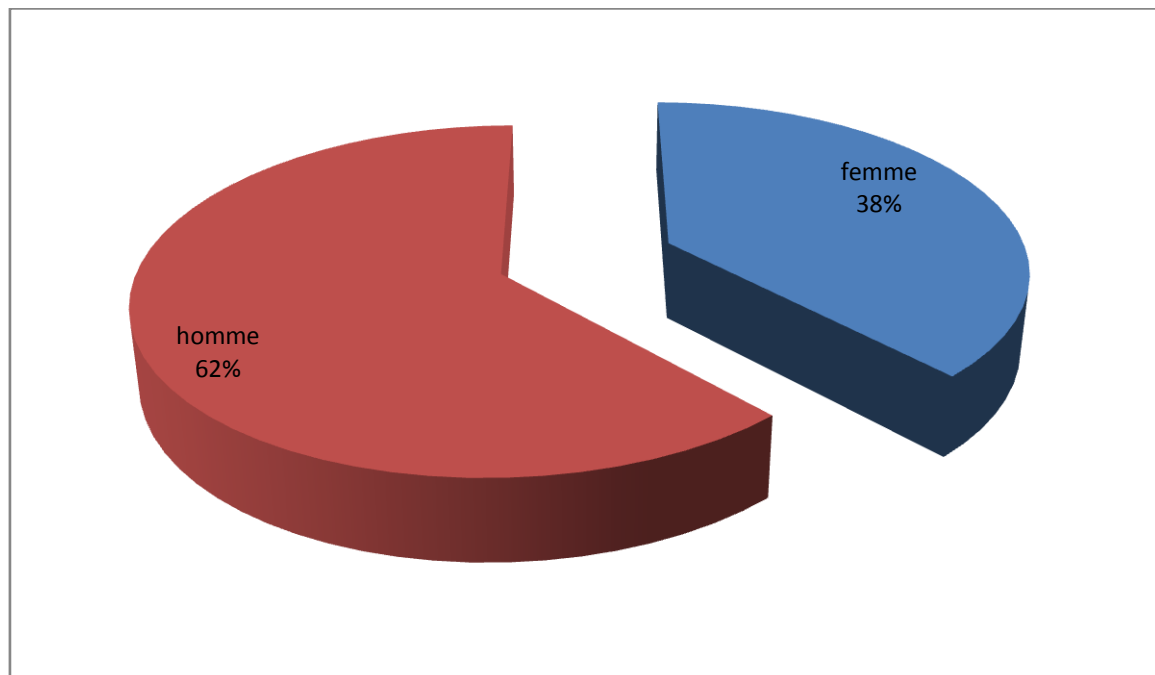


Figure 14: répartition des patients selon le sexe

## B. Les données cliniques :

### 1. ATCD pathologiques :

Quatre patients (3,8%) avaient des antécédents d'auto-immunité :

Deux patients avec une dysthyroïdie auto-immune (une maladie de Basedow et une thyroïdite de Hashimoto),

Un cas de diabète de type 1.

Un cas de vitiligo.

9 patients (25%) avaient un antécédent de diabète de type 2.

Un cas de thrombose veineuse profonde (TVP) survenue quatre mois avant l'hospitalisation avec un bilan initial de thrombophilie négatif.

## 2. Motif de consultation:

Le syndrome anémique: 41 patients (82%)

Manifestations neurologiques : 4 patients

Trouble psychiatrique (état d'agitation) : 1 patient

Découverte fortuite: 4 patients (8%)

## 3. Tableau Clinique:

### a. Signes généraux :

Les signes généraux étaient représentés par une asthénie chez 18 patients (36%), et un amaigrissement non chiffré chez 4 patients (8%).

### b. Syndrome anémique:

Les signes cliniques hématologiques étaient représentés par un syndrome anémique retrouvé chez 41 patients (82%), fait d'une pâleur cutanéomuqueuse (n = 35), soit 70%, ictère cutanéomuqueux (n = 6) soit 12%, et souffle systolique cardiaque chez 4 patients (8%).

Ce syndrome anémique a été mal toléré chez 10 patients (20%), d'où la nécessité d'une transfusion chez ces derniers.

### c. Symptomatologie neurologique

10 patients présentaient des manifestations neurologiques réparties comme suit:

- 3 cas de sclérose combinée de la moelle associés à un babinski bilatéral dans 2 cas.
- 3 cas de paresthésies isolées .
- 2 cas de neuropathie périphérique sensitive
- 1 cas : troubles psychiatriques à type d'irritabilité et d'incohérence
- 1 cas : troubles démentiels.

Ces signes cliniques sont répertoriés dans le tableau 5:

Tableau 5: caractéristiques des patients avec signes neurologiques

1	<u>SCM</u> : Ataxie proprioceptive (marche talonnate), sens positionnel du gros orteil perturbé, anesthésie vibratoire des 2 MI, Babinski bilatéral, ROT vifs des MI
2	<u>SCM</u> : hypoesthésie vibratoire, SPGO perturbé + babinski bilatéral
3	<u>SCM</u> : hypoesthésie vibratoire+ ataxie proprioceptive
4-5-6	Paresthésies isolés à type de fourmillements ou picotements
7	<u>Neuropathie périphérique sensitive</u> : Hypoesthésie thermoalgique des 2 MI en chaussette + fourmillement
8	<u>Neuropathie périphérique sensitive</u> : hypoesthésie tactile à topographie distale des 2 MI
9	<u>troubles psychiatriques</u> : à type d'irritabilité et d'incohérence
10	<u>Troubles démentiels</u>

#### d. Signes digestifs

16 patients (32%) de notre série présentaient des signes digestifs à type de:

- Épigastralgies atypiques chez 13 patients.
- Une glossite de Hunter associant une macroglossie à la langue lisse dépapillée, était notée dans 30% des cas (n=15), associée dans un cas à d'intenses douleurs buccales.
- Des troubles du transit chez 3 patients soit 6% des cas (2 cas de constipation, et 1 cas de diarrhée).

#### e. Signes cutanéomuqueux :

- Sécheresse cutanée et vaginale avec infections urinaires récidivantes (n = 1), chez une patiente.

- Un cas de vitiligo.
- Les autres signes cutanés étaient en rapport avec l'anémie:
  - Pâleur cutanéomuqueuse (n = 35), soit 70%.
  - Ictère cutanéomuqueux (n = 6), soit 12%.

## C. Données biologiques:

### 1. Hémogramme :

Sur le plan biologique, l'anémie était constante et le taux moyen d'hémoglobine était de 7,1 g/dl (des extrêmes de 4 et 12.3 g/dL). Chez 16 malades (32%), le taux d'hémoglobine était inférieur à 6 g/dl, et il était entre 6 et 9g/dl chez 28 patients (56%). L'anémie était macrocytaire dans 70 % des cas (n=35), alors que dans 30% des cas (n= 15) elle était normocytaire. Le volume globulaire moyen était égal à 113 fl. avec des extrêmes de 90 et 129 fl.

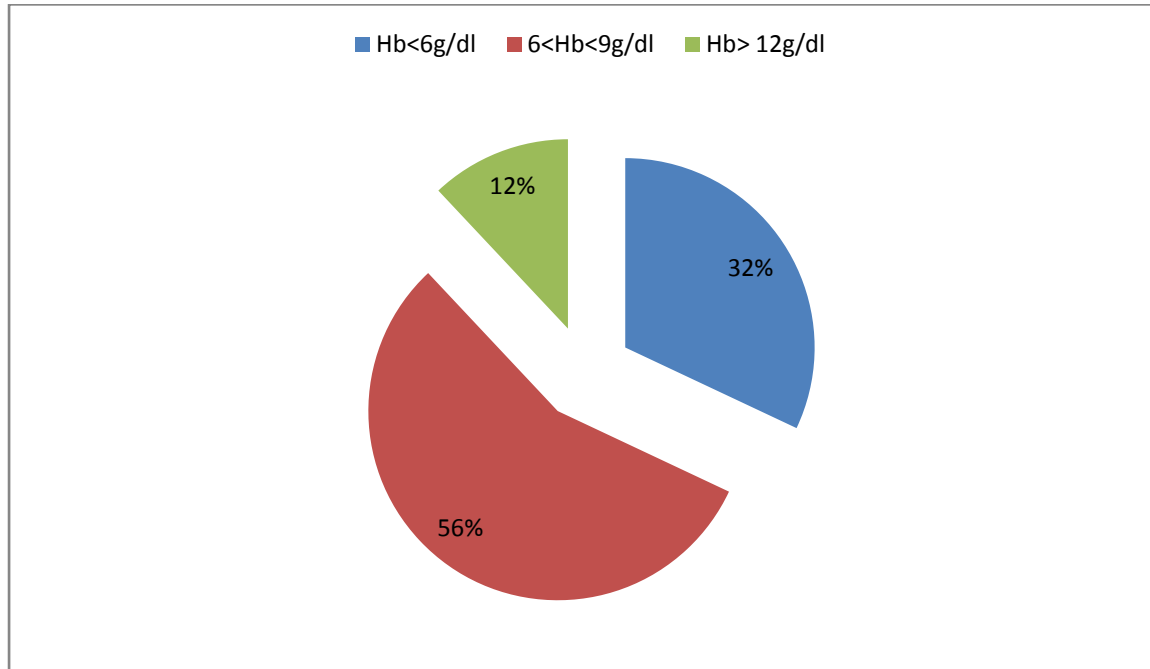


Figure 15: répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

Les autres anomalies de l'hémogramme se répartissaient entre:

- Une leucopénie: notée chez 14 % de nos patients (n =7).
- Une thrombopénie: chez 20 cas, soit 40% des patients.
- Une pancytopénie dans 12 % des cas (n=6).

## 2. Frottis sanguin:

Réalisé chez tous nos patients et qui montrait:

Une hyperségmentation des polynucléaires neutrophiles chez 9 patients

Des anomalies des globules rouges (corps de jolly, ovalocytose..) chez 5 cas.

## 3. Myélogramme:

Dix patients avaient un myélogramme, qui évoquait une carence en vitamine B12, et un aspect typique de mégaloblastose médullaire dans tous les cas (100%).

## 4. Dosage vitaminique:

Le dosage sérique de la Vitamine B12 a été réalisé chez tous les patients. Il était bas dans 49 cas avec un taux sérique moyen de 64,97 pg/mL (les extrêmes : 30 – 150 pg/mL). Dans 1 cas ce taux était normal.

## 5. L'homocystéine et l'acide méthylmalonique :

Aucun patient n'a bénéficié du dosage sérique des métabolites HCY et l'AMM

## 6. Folates :

Le dosage sérique des Folates était normal chez tous les patients.

## 7. Bilan immunologique :

pour les 42 résultats disponibles :

- les anticorps anti facteur intrinsèque (Ac anti FI) étaient positifs chez 35 patients (83,3%). Ils ont été négatifs chez sept patients (16,6%).
- les anticorps anti cellules pariétales gastriques (Ac anti CPG) ont été positifs chez 22 patients (52,38%) et négatifs chez 20 patients (47,6%).

La double positivité a été retrouvée chez 16 patients (38.09%).

#### 8. Dosage de la ferritinémie:

Réalisé chez les patients ayant un VGM < 110 fl, il objectivait dans 15 cas une carence martiale associée.

**Tableau 6: tableau résumant les caractéristiques biologiques chez nos patients**

Taux moyen d'hémoglobine (g/dL)	7, 1 g/dl (4-12.3 g/dL)
VGM moyen (fL)	113 fl (101 et 129 fl.)
Taux moyen de réticulocytes (/IL)	35 000 (13 000-53 000)
Anémie sévère (Hb < 6 g/dL)	16 patients
Leucopénie (GB < 4 000/mm <sup>3</sup> )	(14%) n=7
Neutropénie (PNN < 1 000/mm <sup>3</sup> )	(4 %) n=2
Thrombopénie (plaquettes < 150 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	(40%) n=20
Hyper segmentation des polynucléaires Neutrophiles	(18 %) n=9
Mégaloblastose médullaire	Frottis médullaires analysés (100 %)
Pancytopénie	(12%) n=6
Pseudo-microangiopathie thrombotique	1 patient
Anémie hémolytique	2 patients
Vitamine B12 (pg/ml)	64,97 (extremes 30- 150)
Anticorps anti facteur intrinsèques	83,3 %
Anticorps anticellules pariétale gastriques	52,38 %
Ferritine (carence martiale associée)	(30%) 15 cas
Concentration sérique de folate (ng/ml)	3,9

## **9. Données endoscopiques et histologiques**

La fibroscopie et la biopsie gastrique étaient réalisées chez tous nos patients, leurs analyses étaient en faveur d'une gastrite atrophique fundique avec infiltrat du chorion, compatible avec une origine auto-immune dans 32 cas soit 64 %.

Alors qu'une gastrite atrophique diffuse est retrouvée dans 10 cas, (20%).

Elle était normale chez 8 cas (soit 16%).

L'Helicobacter Pylori était positif dans 10 cas, soit 20 %.

Une métaplasie intestinale était présente chez 10 cas soit 20%, dont 3 cas avec métaplasie multifocale.

Aucun cas de dégénérescence tumorale n'a été rencontré.

## **10. Electromyographie (EMG)**

L'EMG était réalisé chez 6 patients (présentant des manifestations neurologiques cliniques), il a objectivé une Polyneuropathie axonmyélique sensitive dans 2 cas.

Elle était normale dans les autres cas.

## **D. Traitement :**

### **1. La supplémentation vitaminique :**

La supplémentation vitaminique consistait en l'administration de la vitamine B12 sous forme d'hydroxocobalamine en intramusculaire (IM) chez tous les patients, suivant un protocole de traitement d'attaque suivi d'un traitement d'entretien.

Le traitement d'attaque: 5000 µg/j d'hydroxocobalamine en IM pendant 1 semaine, puis 5000 µg/ semaine pendant 1 mois.

Le traitement d'entretien: 5000 µg/mois à vie.

Aucun effet secondaire n'a été noté.

## 2. Autres:

10 patients (20 %) ont été transfusés en raison d'une mauvaise tolérance clinique de l'anémie. le nombre médian de culots globulaires était égal à 2 CG (14).

Un traitement martial a été associé dans 20 cas (40%).

Un traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* était prescrit pour 10 patients.

## E. Surveillance

### 1. Clinique :

L'évolution était marquée par l'amélioration du syndrome anémique et des signes neurologiques, (sauf dans un cas ou la patiente n'a pas rapporté d'amélioration de ses paresthésies des extrémités, qu'ils persistaient malgré le traitement)

### 2. Para clinique :

Le suivi de l'évolution Para clinique était possible chez tous nos patients.

Elle était marquée par une crise réticulocytaire au 8e jour du traitement chez 46 patients. Pour les 4 patients restant, l'exploration a montré une carence martiale associée, dont la correction a permis la récupération de l'hémoglobine.

Une normalisation de l'hémogramme a été obtenue pour tous les patients après un traitement de 03 mois.

Chez tous les patients, une normalisation des concentrations sériques de vitB12 était observée.

Au cours du suivi de ces patients nous n'avons pas mis en évidence de tumeurs gastriques.

Le rythme de La fibroscopie gastrique n'a pas été précisé.

# DISCUSSION

Sur le plan épidémiologique, l'âge moyen de nos patients était de 51,7 ans, avec des extrêmes de 19 et 75 ans. Cette moyenne d'âge est semblable à la majorité des publications réalisées dans les pays en voie de développement [33–35], où cette maladie est généralement rare avant 30 ans, mais sa fréquence augmente ensuite avec un pic vers 60 ans [5, 61]. Cette maladie atteint rarement l'adolescent, de rares cas sont rapportés dans la littérature [38, 62, 63].

Par rapport au sexe, notre travail retrouve une prédominance masculine, ce qui est contradictoire avec ce qui est rapporté dans la littérature, où la prédominance féminine est courante [33–35], en Tunisie, Maktouf et al. [64] notaient la prédominance féminine avec un ratio de 1,19 dans leur cohorte de 103 malades.

Cela peut être expliqué par le fait que notre étude a été effectuée au sein d'un hôpital militaire, où le mode de recrutement est essentiellement masculin.

Concernant le délai diagnostique, il était en moyenne de 03 mois.

Un délai variable pour le diagnostic est observé couramment dans la littérature: six mois [110], huit mois [111], et dans certains cas [112], deux ans se sont écoulés entre les premiers symptômes et l'aggravation sous forme de signes déficitaires, d'ordre psychiatrique conduisant à l'hospitalisation. Ce délai plus ou moins long, est en partie lié au caractère chronique et longtemps asymptomatique de la maladie. D'autre part le polymorphisme des manifestations cliniques qui est la règle, et la polyopathie habituelle chez le sujet âgé, expliquent les délais diagnostics.

Le tableau suivant montre une comparaison entre les données épidémiologiques dans notre série et celle de Samba et al (à propos de 26 observations sénégalaises) [35], et une autre burkinabé à propos de 8 cas (étude prospective) [33].

**Tableau 7: caractéristiques épidémiologiques de notre série et d'autres séries de la littérature**

Données épidémiologiques	Notre série	Série sénégalaise de Samba et al (2000–2007) [35]	Série de koulidiati et al (2009–2013) au burkina faso [33]
Âge	51,7 ans	51 ans	58,5 ans
Sexe	Prédominance masculine avec un sexe ratio H/F 1,63	Prédominance féminine avec un sexe ratio H/F 0,73	Prédomnane féminine sexe ratio H/F 0,14

Toutefois, il faut noter que la maladie de Biermer peut être associée à d'autres maladies auto-immunes notamment le diabète, et les dysthyroïdies [67, 68]. Elle est trois à cinq fois plus fréquente chez les porteurs d'un diabète de type 1 ou d'une thyroïdite auto-immune [4, 69], d'où l'intérêt du dosage de la vitamine B12 en présence d'une symptomatologie neurologique dans les dysthyroïdies auto-immune [108].

Dans notre étude, nous avons observé une association avec le diabète de type I (1 cas), vitiligo (1 cas), et une thyroïdite auto-immune (2 cas).

Dr Ach et al ont mené une étude rétrospective à propos de 28 patients incluant les sujets avec maladie de Biermer confirmée et une présence d'au moins une maladie auto-immune. Les thyroépathies auto-immunes étaient majoritaires : 16 patients soit 57 % des cas. Elle a précédé la maladie de Biermer chez 9 patients avec une durée moyenne de 5 ans. Le profil étiologique était dominé par la maladie de Hashimoto confirmée par des Ac anti-TPO présents chez 10 patients (35 %). Une maladie de Basedow était présente chez 6 autres patients (21 %) avec des Ac anti-récepteur à la TSH positifs. Un diabète de type I était associé à la maladie de Biermer chez 9 patients

(32 % des cas) confirmé par une auto-immunité positive à type d'Ac anti-GAD et anti-IA2. Les autres maladies auto-immunes sont : vitiligo : 7 patients (25 %), maladie d'Addison : 3 patients (10 %), syndrome Gougerot-Sjögren (n = 2), lupus érythémateux disséminé et anémie hémolytique auto-immune (n = 1). Un syndrome auto-immun multiple était retrouvé chez 9 patients [104].

Les circonstances de découverte et la présentation clinique étaient classiques, dominées par le syndrome anémique chez 41 patients (82%), comme l'indiquent la majorité des auteurs [33–35], suivies par les troubles neurologiques dans 8% des cas (n=4), troubles psychiatriques avec état d'agitation chez 1 patient, et chez 4 patients la découverte de la maladie a été fortuite à l'occasion d'un bilan.

La figure 16 montre les circonstances de diagnostic de la maladie de Biermer au CHU de Reims.

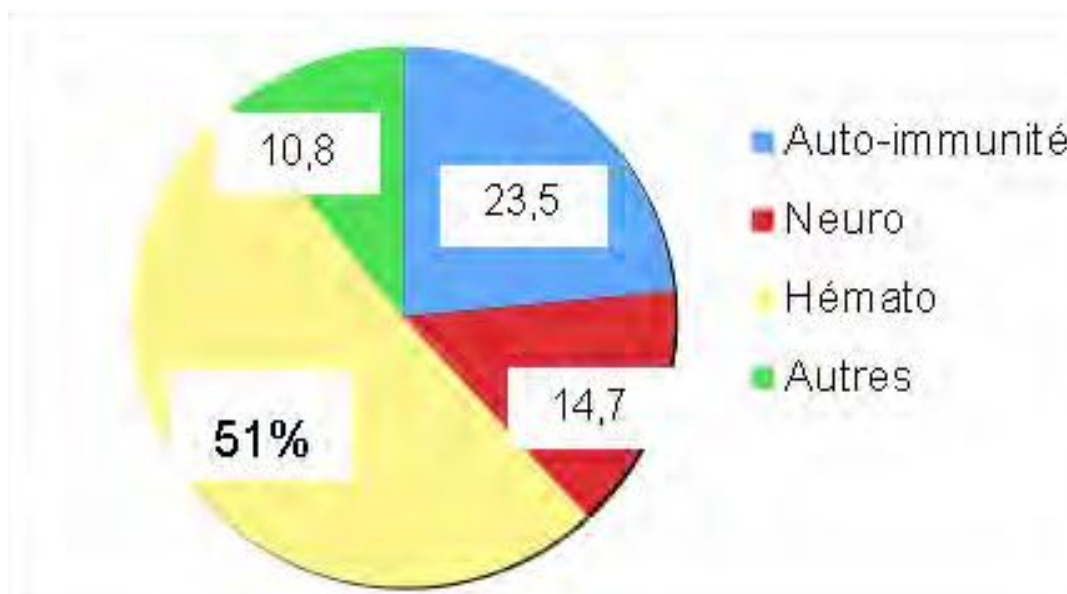


Figure 16: Circonstances de diagnostic au CHU de Reims

Lagarde et al. GCB 2006;30:1245 [113]

Certes, les manifestations neuropsychiatriques sont classiques au cours de la maladie de Biermer mais elles sont rarement inaugurales. [8, 29, 70, 71].

La dégénérescence combinée de la moelle, reste le tableau neurologique classique au cours de cette maladie, elle représente 20 à 30 % des maladies de Biermer à présentation neurologique [9], il associe cliniquement un syndrome pyramidal et un syndrome cordonal postérieur, où l'ataxie proprioceptive et les paresthésies sont au premier plan. Les paresthésies sont décrites plusieurs mois avant les troubles de la sensibilité profonde [8]. Ainsi la majorité des observations fait état de paresthésies [41, 72, 73], et cela a été le cas dans notre étude, dont 03 patients présentant une SCM, avaient des paresthésies. Les troubles de la marche représentent le second signe par ordre de fréquence, ils étaient présentes chez 2 patients.

2 de nos patients présentaient un signe de Babinski bilatéral. En fait le syndrome pyramidal est souvent réduit à un signe de Babinski bilatéral [70], le déficit moteur est rare, il est surtout l'apanage des formes évoluées de diagnostic tardif [6]. Il manque dans notre série peut être en rapport avec le mode de recrutement hématologique de nos patients. Il est probablement également due au caractère rétrospectif du travail, les troubles neurologiques n'ayant pas été systématiquement notifiés.

Des cas de compression médullaire révélant un neurobiermer ont été rapporté dans la littérature [60].

La neuropathie périphérique est assez fréquente. Sa prévalence varie de 20 % à 70 % selon les études peut être cliniquement asymptomatique et n'est révélée que par l'ENMG [9, 29, 57]. Il s'agit principalement de neuropathies sensitives, modérées, non ataxiantes, symétriques. Dans notre série on a noté la présence de 2 cas de neuropathie périphérique sensitive pure.

Une atteinte motrice peut se voir, au second plan, le plus souvent infraclinique et

prédominant aussi en distalité des membres inférieurs. Des neuropathies axonales à prédominance motrice ont néanmoins exceptionnellement été décrites [57, 75].

Les troubles psychiatriques et cognitifs sont fréquemment associés à l'anémie de Biermer. Ils étaient décrits depuis 1849 par Addison [8]. Dans notre étude un patient a présenté des troubles psychiatriques à type d'irritabilité et d'incohérence, un autre a présenté des troubles démentiels.

Des troubles de l'humeur, des tableaux psychotiques, des troubles du sommeil, des troubles obsessionnels compulsifs sont rapportés surtout chez le sujet âgé [76, 77]. Ils sont exceptionnellement révélateurs et dans ce cas, ils peuvent précéder l'anémie de 8 à 9 ans [8, 23, 29, 78].

En évoluant, la maladie peut conduire à une faiblesse marquée, à la spasticité, à des clonies, à la paraplégie, et même à l'incontinence sphinctérienne [107]. D'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et de la mise en place d'un traitement.

Si dessous un tableau comparatif entre les signes neurologiques dans notre série et dans la série de Samba et al [35], et la série de Loukili et al à propos d'une étude rétrospective (de 1996–2002) multicentrique (5 service de médecine interne) de 49 observations [34].

**Tableau 8: tableau comparatif entre les signes neurologique dans notre série et dans 2  
3 autres séries de la littérature**

Signes neurologiques	Notre série	Série de Loukili et al (1996–2002 en france)	série de Samba et al (2000–2007 au sénégal)
Paresthésies des extrémités	14%	24,5%	42,3% (11 cas/26)
Syndrome pyramidal	4%	8,16%	–
Neuropathie sensitive pure	4%	–	–
Trouble cognitifs	2%	–	3,8% (1 cas/26)
Troubles démentiels	2%	8,16%	–
Atteinte des nerfs craniens	0	4%	–

Les manifestations digestives étaient dominées par les épigastralgies atypiques (13 cas 26%), suivies de la glossite (6 cas soit 12%) et des troubles du transit répartis en 2 cas de diarrhée et 1 cas de constipation. C'est concordant avec les études [35].

Parmi toutes les manifestations digestives trouvées, la glossite de Hunter est le signe le plus évocateur de la maladie, même en l'absence des autres atteintes. C'est ainsi que Diop et al [79] en 1999 ont publié deux observations de maladie de Biermer dont la glossite constituait le seul symptôme clinique révélateur.

Le tableau si dessous résume les manifestations digestives dans notre série et dans les séries de Loukili et Samba :

**Tableau 9: les manifestations digestives dans notre série et dans les séries de Loukili et al et Samba et al**

Signes digestifs	Notre série	Série de Loukili et al [34]	Série de Samba et al [35]
Épigastalgies	26% (13 cas)	–	61,5% (16/26)
Glossite	30% (15)	10,2%	23% (6/26)
Diarrhée	2% (1)	–	10,3% (3)
Constipation	4% (2)	–	3,4% (1)

La maladie de Biermer peut constituer l'une des causes, favorisant les événements thrombotiques par le biais de l'hyperhomocystéinémie qu'elle entraîne [19]. Cette dernière est actuellement reconnue comme étant un facteur de risque indépendant de maladie thromboembolique veineuse, avec un risque relatif relativement modéré de 1,5 à 2 selon les études [14]. Cependant, des cas de maladie de Biermer compliquée de thrombose veineuse n'ont que rarement été rapportés dans la littérature [80, 81], ce qui confirme le caractère multifactoriel de la maladie thromboembolique veineuse. Donc chez notre patient qui a présenté une thrombose veineuse profonde du MI, survenu 4 mois avant le diagnostic de la maladie de Biermer, avec un bilan initial de thrombophilie négatif, l'hyperhomocystéinémie peut être considérée comme un facteur de risque transitoire.

Sur le plan biologique, l'anémie était constante et le taux moyen d'hémoglobine était de 7,1 g/dl (g/dl). Ce qui était moins sévère que chez Nidaye et al [82], au Sénégal, chez Savage et al, au Zimbabwe [83], ou chez Segbena et al [84] en Afrique de l'Ouest, qui notent respectivement des taux d'hémoglobine moyen de 6,2 g/dL, 6 g/dL, et 6,02 g/dL. Maktouf et al [64] avaient rapportés qu'en Tunisie 19,5 %

d'anémies graves (taux d'hémoglobine inférieur à 4 g/dL) étaient retrouvées. Mais il est à rappeler que la maladie de Biermer peut se présenter sans anémie [29, 33]. Lindenbaum, dans sa cohorte de 141 patients, a montré que 24 % des patients n'étaient pas anémiés [81].

En dehors de l'anémie, d'autres manifestations hématologiques sont également rapportés, à type de: neutropénie, thrombopénie, et plus rarement on retrouve une pancytopénie. Loukili dans son série de 49 patients, a noté la présence de 4 cas de pancytopénie [34]. Ces anomalies sont rapportées dans la littérature, avec des fréquences variables selon les études.

Une anémie hémolytique sévère, d'exceptionnels tableaux de micro angiopathie thrombotique avec schizocytose, peuvent aussi révéler une anémie mégalo-blastique [3, 36, 37, 47], dans notre série l'anémie hémolytique était révélatrice de la maladie dans 2 cas, et le tableau de micro angiopathie thrombotique dans 1 cas. Ces cas illustrent le caractère potentiellement mortel de certaines présentations aiguës de cette maladie. Ainsi La connaissance de cette particularité sémiologique permet d'éviter des errances diagnostiques et des mesures thérapeutiques inadaptées.

L'analyse hématimétrique notait plus fréquemment une macrocytose (70%) qu'une normocytose (30%), avec un volume globulaire moyen de 113fl (90/129). Classiquement la maladie de Biermer se manifeste avec une macrocytose, [24, 38] avec un volume globulaire moyen largement >100fl et parfois > 130 fl [5, 38]. Mais il existe des situations pouvant masquer la macrocytose, compliquant ainsi la démarche diagnostique. C'est le cas de la carence en fer, des hémoglobinopathies à tendance microcytaire [16, 24] et des anémies d'origine inflammatoire. On a également décrit, dans la maladie de Biermer, la présence de fragments de globules rouges qui coexistent avec des macrocytes; lorsque ces fragments sont suffisamment nombreux,

le volume globulaire moyen peut apparaître normal. C'est l'examen du frottis sanguin qui fait apparaître des macrocytes associés à ces fragments, permettant de déjouer ce piège diagnostique [16].

Toutefois, le VGM peut aussi être normal en cas de Biermer même en l'absence d'autre pathologie concomitante [85].

Le tableau 10 montre la fréquence des principales anomalies hématologiques observées dans une série strasbourgeoise (incluant plus de 200 patients), et celles observées dans notre série.

**Tableau 10: Fréquences des principales anomalies hématologiques observées dans une série de 201 patients avec une carence en vitamine B12 [41], et dans notre série**

Anomalies hématologiques	Série de Federici	Notre série
Anémie	74 (37%)	50 (100%)
Macrocytose	102 (51%)	35 (70%)
Leucopénie	28 (14%)	7 (14%)
Neutropénie	6 (3%)	2 (4%)
Thrombopénie	20 (10%)	20 (40%)
Pancytopénie	10 (5%)	6 (12%)
Pseudomicroangiopathie thrombotique	5 (2,5%)	1 (2%)
Anémie hémolytique	3 (1,5%)	2 (4%)

Le taux de vitamine B12 dans notre étude était bas chez 49 patients avec un taux moyen sérique de 64,97 pg/L. Le cas restant c'est un patient qui s'est présenté avec un tableau typique d'anémie mégalo-blastique, avec un syndrome anémique

manifeste, et une glossite atrophique, chez qui l’ NFS a montré une anémie macrocytaire mais le taux de vit B12 est revenu normal à plusieurs reprises, tandis que le bilan immunologique est revenu positive avec des taux d’Ac anti FI et ACP élevés, ainsi que l’endoscopie a montré une gastrite fundique atrophique compatible avec une origine auto immune. Certains auteurs soutiennent qu’ environ 50 % des patients présentant une symptomatologie clinique peuvent avoir un taux normal de vitamine B12, sans que cela doive remettre en cause le diagnostic [33, 34]. Dans ce cas, les dosages sériques de l’acide méthylmalonique et de l’homocystéine sont plus adaptés, car ils sont plus précocement augmentés dans la carence en vitamine B12, et de ce fait plus sensibles et plus spécifiques pour ce diagnostic [33, 86].

Outre la richesse médullaire, le médullogramme (non recommandé actuellement) montre l’existence de mégalo blastes observée chez 100 % des patients ayant bénéficiés d’un myélogramme, ce qui est constamment rapportée par les auteurs [87, 88].

Une hyper segmentation des polynucléaires neutrophiles était observée dans 30% des cas (n=9).

La gastrine plasmatique est habituellement élevée dans la maladie de Biermer en raison de l’achlorhydrie mais n’a pas été dosée dans notre série. La sensibilité de cette analyse est élevée mais sa spécificité est faible, en partie du fait que bon nombre de patients prennent des inhibiteurs de la pompe à proton induisant une achlorhydrie iatrogène [89].

42 de nos patients ont bénéficié de la recherche d’Ac anti-facteur intrinsèque, et 86 % avaient un résultat positif. Ce résultat est couramment trouvé dans la littérature. Loukili et al [34] rapportent une positivité de ces Ac chez 87,5 % de leurs malades.

Les Ac anti-cellules pariétales gastriques ont été recherchés aussi chez 42 de

nos patients, et trouvés chez 50% d'entre eux. Ce taux était inférieur aux valeurs rapportées dans la littérature [34]. Chanarin [90] et Taylor [91] rapportent tous les deux 84 %.

La positivité des anticorps anti-facteur intrinsèque a permis la confirmation du diagnostic de Biermer, de part leur spécificité > 98 %. Ils peuvent être cependant retrouvés chez 2 à 5 % des sujets sains, ainsi que chez les parents du 1<sup>er</sup> degré d'un sujet atteint [3, 34, 92].

L'absence d'anticorps antifacteur intrinsèque et d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques n'élimine pas ce diagnostic, car ces anomalies immunologiques sont absentes dans environ 30 % des cas au cours d'authentiques maladies de Biermer [93].

Sur le plan histologique, le principal aspect noté dans notre étude était une gastrite atrophique fundique avec infiltrat du chorion, compatible avec une origine auto-immune, dans 32 cas, soit 64%. C'est un critère diagnostique quasi constant, rapporté avec une fréquence élevée dans la majorité des études publiées [33–35].

Mais on peut observer une anémie de Biermer en dehors de toute atrophie gastrique [3, 33].

La métaplasie intestinale observée chez 10 de nos malades, soit 20%, constitue une lésion précancéreuse.

Dix des patients testés avait une infection par *H. pylori* (20%). Un rôle déclanchant d'HP dans le processus auto-immun a été suggéré [94].

Le traitement spécifique fondé sur la prescription de vitamine B12 à vie, comme indiqué dans la littérature, était proposé à tous nos malades. La voie parentérale a été seule utilisée dans notre série, tous nos patients étaient sous vitamine B12 injectable. Actuellement, la voie de supplémentation, à la fois validée et aux modalités bien

codifiées reste la voie injectable. Cependant des études récentes ont ouvert plusieurs perspectives en suggérant l'intérêt de la voie orale voire de la voie nasale [28, 50, 51, 95, 98]. Si la voie orale est mal connue en France, elle est la plus utilisée depuis de nombreuses années en Suède et au Canada [28, 39, 99, 100].

Quoiqu'elle n'ait pas été étudiée en profondeur, l'administration sublinguale pourrait être une autre option chez les patients biermeriens [105]. Une étude n'a trouvé aucune différence sur le plan de l'efficacité entre l'administration orale et sublinguale après 4 semaines de traitement [106].

Par rapport à la voie injectable, la voie orale pourrait permettre d'éviter les inconvénients et l'inconfort des injections et du coût plus élevé (liés aux soins infirmiers). Cette voie est aussi utile chez les patients traités par anticoagulants ou antiagrégants pour qui les injections intramusculaires sont contre-indiquées.

Il n'y a pas de consensus sur la posologie et le rythme d'administration de la vitamine B12 au cours de la maladie de Biermer.

Les modalités thérapeutiques exactes, en termes de forme biochimique de vitamine B12 (hydroxycobalamine ou cyanocobalamine), de fréquence des prises et de durée de traitement, restent à préciser [39]. Il faut promouvoir des travaux supplémentaires sur un plus grand nombre de patients et sur une plus longue durée.

Il faut noter que la seule présentation d'hydroxycobalamine commercialisée au Maroc est sous forme d'ampoules dosées à 5000µg [5].

L'évolution a été marquée par l'amélioration du syndrome anémique et des signes neurologiques (sauf une patiente qui n'a pas rapporté d'amélioration de ses paresthésies qui ont persisté malgré le traitement), c'est concordant avec les données de la littérature : En cas de troubles neurologiques secondaires au déficit en cobalamine, l'amélioration est rapide dès le début de la substitution, qu'il s'agisse de

la marche, des troubles vésicosphinctériens quand ils existent, des troubles psychiatriques, tous les auteurs témoignent de l'amélioration des symptômes neurologiques [11, 15, 17, 29]; bien que certaines poly neuropathies puissent persister plusieurs mois, ou ne pas récupérer si elles sont présentes depuis une longue durée. Des états grabataires irréversibles secondaires à une interruption du traitement ou à un retard diagnostique sont rapportés [2], donc il est primordial de traiter précocement par une vitaminothérapie à forte dose une carence en vitamine B12 pour limiter le risque de séquelles.

Ainsi cette évolution a été marquée par une crise réticulocytaire au 8e jour du traitement en moyen, avec une normalisation de tous les paramètres de l'hémogramme obtenue pour tous les patients après un traitement de 03 mois. Pour tous les articles qu'on a pu lire, l'anémie et le volume globulaire moyen se normalisent dans quelques semaines [33, 35, 37, 39]. En l'absence de crise réticulocytaire et donc de réponse, il est indispensable de rechercher une autre cause surajoutée d'anémie, comme une carence en fer associée [109].

À noter que dans le cadre du suivi de ces patients nous n'avons pas mis en évidence de tumeurs gastriques malgré des gastroscopies itératives (dans la majorité des cas annuelles).

# CONCLUSION

La maladie de Biermer existe, mais paraît rare. Le sexe féminin est le plus représenté. De par son polymorphisme et le spectre de ses manifestations cliniques, la maladie de Biermer est une grande simulatrice.

Sa présentation clinique est dominée par le syndrome anémique, associé à des troubles de la sensibilité profonde, ce qui permet d'orienter rapidement le diagnostic. Cependant les récentes études sur la maladie de Biermer montrent que le tableau hématologique dont elle est responsable est le plus souvent incomplet par rapport aux descriptions historiques de l'anémie mégalo-blastique. Ces études font également apparaître la présence de formes sévères (anémie profonde < 6 g/dl, pancytopénie...), mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, voire atypiques (anémie hémolytique, pseudo-MAT...) et qu'il convient impérativement de reconnaître.

Ainsi la gravité potentielle de certaines complications neuropsychiatriques incite à réaliser un dosage vitaminique devant tout tableau neurologique ne faisant pas la preuve de son mécanisme. Son diagnostic doit être précoce afin de prévenir ces complications, un traitement substitutif précoce est le seul garant du bon pronostic de ces atteintes.

Au moindre doute, il ne faut donc pas hésiter à authentifier et documenter une maladie de Biermer (vitamine B12 sérique) voire à proposer un « traitement d'épreuve ». Une muqueuse fundique normale à l'endoscopie n'élimine pas ce diagnostic.

Le traitement de cette maladie reste la vitaminothérapie B12 par voie intramusculaire à vie. Cependant, l'utilisation de la voie per os est de plus en plus admise.

Avant de conclure, nous souhaiterions attirer l'attention sur la nécessité d'assurer une surveillance annuelle de ces patients pour vérifier l'observance thérapeutique (la vitamine se doit d'être administrée à vie), dépister les complications

néoplasiques de la maladie de Biermer (endoscopie bi-annuelle en l'absence de lésions décelables) et les associations à d'autres désordres auto-immuns (sans nécessité d'un bilan exhaustif systématique mais en traquant tous signes cliniques ou plaintes anormales).

# RESUMES

## RESUME

La maladie de Biermer est une gastrite atrophique auto-immune prédominante sur le fundus, responsable d'une malabsorption de la vitamine B12. Elle est habituellement responsable d'anomalies hématologiques, des troubles neuropsychiatriques polymorphes, de troubles digestifs, de gravité variable. Elle est souvent sous diagnostiquée en raison de son installation insidieuse et de ses manifestations cliniques polymorphes et frustes.

Dans cette étude on se propose d'illustrer, à travers des observations, le polymorphisme clinique des manifestations pouvant inaugurer une maladie de Biermer, ainsi que les caractéristiques épidémiologiques, thérapeutiques, et évolutives de cette maladie.

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service de médecine interne de **l'hôpital militaire My Ismail de Meknès** entre Janvier 2000 et Mars 2016 avec les critères d'inclusion suivants : Une carence en vitamine B12, Une anémie macrocytaire arégénérative, la positivité des anticorps anti cellules pariétales gastriques et/ou anti-facteur intrinsèque, un diagnostic histologique d'atrophie fundique en présence ou non d'*Helicobacter pylori*. Des données sociodémographiques, cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies et analysées.

50 patients d'âge médian de 51.7 ans (extrêmes de 19 à 75) avec un sexe ratio F/H de 0.61, (19F/31H) ont été inclus. Parmi eux, 41 (82%) ont présenté des signes cliniques d'anémie, 16 (32%) ont présenté des signes digestifs, et 10 (20%) des signes neuropsychiatriques. 4 (8%) patients sont restés asymptomatiques. La valeur médiane de vitamine B12 a été estimée à 64,97 pg/mL (les extrêmes : 30 - 150 pg/mL). Le taux moyen d'hémoglobine était à 7,1 g/dl (des extrêmes de 4 et 12.3 g/dL), Ce taux était

inférieur à 6 g/dl chez 16 malades (32%), une leucopénie a été notée chez 14 % de nos patients (n =7), Une thrombopénie chez 20 cas, soit 40% des patients, Une pancytopénie dans 12 % des cas (n=6), une pseudo micro-angiopathie thrombotique dans 1 cas, et une anémie hémolytique chez 2 cas. Le taux de positivité des Ac anti FI et anti CPG étaient de 83,3% (n=35 /42) et 52.38% (n=22/42) respectivement. L'atrophie fundique histologique a été trouvée dans 64% (n=32) des cas et la métaplasie dans 20% des cas (n=10). Parmi 50 cas : une transfusion a été réalisée chez 10 malades (20%), un traitement par vitamine B12 pour tous les malades (100%), avec une amélioration clinique dans 49 cas (98%) cas.

Les tableaux cliniques et les manifestations biologiques de la MB sont extrêmement variés. Son diagnostic se doit donc être évoqué et envisagé de principe devant tous tableaux neurologiques et hématologiques ne faisant pas la preuve de leur origine.

## ABSTRACT

Biermer's disease is an autoimmune atrophic gastritis, predominantly of the fundus, and is responsible for a deficiency in vitamin B12 (cobalamin) due to its malabsorption. It is usually responsible for hematological abnormalities, polymorphic neuropsychiatric disorders, and digestive disorders, with varying gravity. It is often unrecognized because of its insidious and vague onset, and its subtle clinical manifestations.

The aim of this study was to describe the present clinical characteristics of the pernicious anemia in the internal medicine department of the Military Hospital Moulay Ismail Meknés.

It is a retrospective (2000– 2016) study of 50 patients. Inclusion criteria were: a vitamin B12 deficiency and / or macrocytic aplastic anemia, presence of anti intrinsic factor antibodies (IFA) and / or gastric parietal anticellules (PCA) and / or histological diagnosis of atrophic fundic gastritis. Sociodemographic, clinical, laboratory, endoscopic, histological data, treatment and follow-up results were collected and analyzed.

50 cases were analyzed, The median age of the patients was 51,7 years [19–75], and the female/male ratio was 0.61. 41 cases (82%) showed hematologic manifestations, 16 (32%) had digestive signs, and neuropsychiatric disorders were noted in 18% (9 cases). mean serum B12 levels was 64,97 pg / mL [30–150], mean Hb levels was 7,1 g / dL [4–12,3], ( hemoglobin < 6 g / dL in 16 (32%) cases), pancytopenia was found in 6 (12%) cases, pseudo thrombotic microangiopathy in 1 cases, and hemolytic anemia was noted in 4% (2 cases). Anti-intrinsic factor or anti-parietal gastric cells antibodies were found in respectively 83,3% (n = 35/42) and 52,38% (n = 22/42) of the cases. The histological fundic atrophy was found in 64% (n

= 32) of cases and metaplasia in 10 % (n = 20). Among 50 cases: a transfusion was performed in 20% (n=10), treatment with B12 vitamin in 100%, with clinical improvement in 49 (98%) cases.

PA may be responsible of various clinical manifestations or biological abnormalities, its diagnosis must therefore be evoked and considered in the presence of neurological and hematological manifestations of undetermined origin.

## المخلص

فقر الدم الوبيل هو التهاب ضموري ذاتي المناعة يتم باستجابة مناعائية تجاه الخلايا الجدارية للمعدة، و العامل الداخلي، مما يؤدي إلى سوء امتصاص فيتامين ب 12، وهو عادة ما يكون مسؤولاً عن أعراض فقر الدم، اضطرابات نفسية و عصبية، و اضطرابات على مستوى الجهاز الهضمي، متفاوتة الخطورة. في هاته الدراسة نعتمد توضيح الأعراض السريرية المتعددة التظاهرات التي يمكن أن تكشف عن الإصابة بفقر الدم الوبيل، الخصائص الوبائية، و كذلك علاج و تطور هذا المرض، بمصلحة الطب الباطني بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس.

لقد قمنا بدراسة رجعية النطاق، وقد اعتمدنا كمعايير لإدماج الحالات: تواجد فقر دم ضخم الأرومات، ارتفاع نسبة الأجسام المصلية المضادة للخلايا الجدارية و/أو العامل الداخلي، التهاب المعدة الحؤولي مع أو بدون وجود الملوية البوابية. وقد تم جمع وتحليل معطيات سوسيوديمغرافية، سريرية، بيولوجية، وكذلك كل ما يتعلق بعلاج و تطور المرض.

في هاته الدراسة تم إدماج 50 مريضا بمعدل سن 51,7 (19-75)، ونسبة جنس إناث/ذكور 0.61 (19 أنثى / 31 ذكر). من بين هؤلاء 41 حالة (82 بالمائة) ظهرت عليهم علامات فقر الدم، 16 (32 بالمائة) أظهروا اضطرابات على مستوى الجهاز الهضمي، 10 (20 بالمائة) اضطرابات عصبية و نفسية مختلفة. المعدل العام لمستوى فيتامين ب 12 بالدم قدر ب 64,97 بغم/مل (30-150)، معدل الهيموغلوبين كان 7,1 غ/دل (4-12,3)، وكانت هاته النسبة أصغر من 6 عند 16 مريضا أي بنسبة (32 بالمائة)، انخفاض نسبة الصفائح الدموية عند 20 مريضا (40 بالمائة)، و نقض الكريات الشامل في 6 حالات (12 بالمائة). أما اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري فقد سجل عند مريض واحد، وفقر الدم الانحلالي عند مريضين. في حين ارتفاع نسبة الأجسام المصلية المضادة للعامل الداخلي والخلايا الجدارية كان على التوالي بنسبة 83,3 بالمائة و 52,38 بالمائة، و التهاب قاع المعدة الضموري وجد بنسبة 64 بالمائة (32 مريضا). من بين 50 مريضا، استفاد 10 مرضى من نقل الدم، بينما استفاد كل المرضى من العلاج ب فيتامين ب 12 (هيدروكسوكوبالامين) عبر الحقن العضلي. وقد لوحظ تحسن على مستوى الأعراض السريرية عند 49 حالة أي بنسبة 98 بالمائة.

الأعراض السريرية لفقر الدم الوبيل جد متعددة ، لذلك يجب قياس كوبالامين عند كل الأشخاص الذي تظهر عليهم أعراض فقر الدم، والإصابات العصبية والنفسية التي لم يثبت بعد سببها.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Abrar–Ahmad Zulfiqar<sup>1</sup>, Khalid Serraj, Jean–Loup Pennaforte, Emmanuel Andrès. **Maladie de Biermer : de la physiopathologie à la Clinique.** Revue mt 2012 ; 18 (1) : 21–9
- [2] F Clère, V Soriot, J Delgrange, Veys. **Douleurs neuropathiques périphériques révélatrices d'une maladie de Biermer.** Le Courrier de l'algologie 2003 ; 2 : 68–70
- [3] F. Thuillier a, C. Salas a, P. Blancb, A. Gérardina. **Pancytopénie mégaloblastique en l'absence d'atrophie gastrique: une forme de maladie de Biermer.** JCC Open 2014 ; 2, 12—15.
- [4] A. Lokrou, A. Doumbia, A. Tolo. **Diabète de type 1 et maladie de Biermer chez une patiente noire africaine en Cote–d'Ivoire.** Médecine des maladies Métaboliques 2009 ; 3 (3) : 277–279
- [5] R Amrani, A Es–seddiki, S Messaoudi, N Tazi. **LA MALADIE DE BIERMER: UNE ENTITÉ RARE EN PÉDIATRIE.** Revue marocaine de santé publique 2014 ; 1 (1) : 35–7
- [6] O. Beauchet, V. Exbrayat, G. Navez, M.A. Blanchon, B. Lee Quang, R. Gonthier. **Sclérose combinée médullaire révélatrice d'une carence en vitamine B12: particularités gériatriques à propos d'un cas évalué par imagerie par résonance magnétique nucléaire.** Rev Méd Interne 2002 ; 23 : 322–7
- [7] D. Cattan. **Anémies d'origine digestive.** EMC 9–001–B–80
- [8] S. Mrabet, F. Ellouze, S. Ellini, M.F. Mrad. **Manifestations neuropsychiatriques inaugurant une maladie de Biermer.** ENCEP ; 2015 ; 779 : 1–6
- [9] E. Andrès, V. Renaux, F. Campos, et al. **Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune.** Rev Méd Interne 2001 ; 22 : 389–93
- [10] Le Dr Alex Chatelier. **Macrocytose et carence en acide folique et en vitamine B12.** Le Médecin du Québec, 2003; 38 (10): 62–70

- [11] N. Loukili ; E. Andrés. **vitamine B12 chez l'adulte : du métabolisme aux carences.** Ann. Endocrinol., 2003; 64, 5 : 376–382
- [12] E Andrès Laure Federici, Georges Kaltenbach, Frédéric Maloisel. **Carence en vitamine B12: données d'intérêt pour l'hématologue.** Hématologie, 2007 ; 13 (3) : 186–92.
- [13] S. Elmachtani Idrissi et al. **La carence maternelle en vitamine B12: quelles conséquences pour le nouveau-né? À propos d'un cas marocain.** Immuno-analyse et biologie spécialisée (2013) IMMBIO ; 2013 : 2592
- [14] K Serraj, M Mecili, E Andrès. **Signes et symptômes de la carence en vitamine B12: revue critique de la littérature.** Mt, 2010 ; 16 (1) : 13–20
- [15] J Drissi, F Kassidi, J Kouach, et al. **Sclérose combinée de la moelle diagnostiquée au cours d'une grossesse: à propos d'un cas.** International Journal of Innovation and Applied Studies ISSN 2015; 12 ( 4): 899–902
- [16] J. Dewulf, A. Dermine, J.–P. Defour, M.–C. Vekemans. **Une anémie de Biermer se dissimulant sous les traits d'une anémie normocytaire.** louvain med 2015; 134 (7): 381–88
- [17] F.A. Cisse. H. Bah. F. Konate et al. **Manifestations neurologiques associées à la carence en vitamine B12 en milieu carcéral en Guinée: étude de 22 observations.** Bull. Soc. Pathol. Exot. 2013 ; 106:156–59.
- [18] A Rimbot; R Juglard ; E stéphant; et al. **Sclérose combiné médullaire : apport de l'IRM.** Jradiol 2004;85:326–8.
- [19] A. Kharchafi, Z. Oualim, T. Amezyane, et al. **Maladie de Biermer et thrombose veineuse. À propos de deux observations.** Rev Méd Interne 2002 ; 23 : 563–6
- [20] D Chatelaina, C Attencourta, J Flejoub. **Les classifications des gastrites : mise au point.** REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES – 2014 – N°458. 31–40

- [21] A. Rkiouak · A. Zinebi · M. Rabhi · et al. **Tumeurs carcinoïdes gastriques, maladie de Biermer et anémie ferriprive: quels liens?** J. Afr. Hépatol. Gastroentérol. 2013;7:32–36
- [22] D. Lamarque. **Gastrite à H. pylori et maladie de Biermer: les liens d'une filiation.** La lettre de l'hépto-gastroentérologue 2002 ; n° 3 :107–8
- [23] A. Gochard, K. Mondon, B. De Toffol, A. Autret. **Carence en vitamine B12, ataxie cérébelleuse et troubles Cognitifs.** Revue neurologique 2009 ; 165 : 1 09 5 – 9 8
- [24] D Madoky M, Berthe A, Toueps, Diousse P, et al. **Maladie de biermer de cours inhabituel: a propos d'association avec une beta thalassémie et un syndrome de plumer Vinson.** Rev. CAMES SANTE 2014 ; 2 (1): 45–8
- [25] DIOP Madoky Magatte TOURE P S. LEYE M Y et al. **Maladie de biermer de présentation inhabituelle sur un profil béta thalassémie: à propos d'un nouveau cas et revue de la littérature.** MALI MEDICAL 2012 ; 1 : 71–2
- [26] P.saint Leger, J.C.Barbar, J.L.Dupas. **Maladie de biermer et anémie microcytaire.** Gastroenterol clin biol 2008; 32: 374–77
- [27] D. HILLION, J. ZITFOUN, M. ALVAREZ, et al. **Une observation d'anémie de Biermer et de lupus érythémateux disséminé.** La Revue de Médecine interne, 1983 ; N°1 : 65 –67.
- [28] E. Andrés, K.Serraj, M. Mecili, et al. **Mise au point sur la vitamine B12 administrée par voie orale.** Annales d'endocrinologie 2009 ; 70 : 455–61.
- [29] M. Maamar, Z. Tazi–Mezalek, H. Harmouche, et al. **Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas.** La Revue de médecine interne 2006 ; 27 : 442–47
- [30] Y. Imberta, J.–C. Grassetta, E. Duponta, et al. **Surveillance endoscopique de l'estomac au cours de la maladie de Biermer ?** Rev méd Interne 2013 ; 03 : 259.

- [31] C Boudray, C Grange, I Durieu R Levrat. **Association d'une anémie de Biermer et de tumeurs carcinoides gastriques.** Rev Méd Interne 1998 ; 19 : 51–4
- [32] Guillaume Cadiot. **La prise en charge des tumeurs neuroendocrines du fundus gastrique.** Post'U 2012 ; 43–48
- [33] Koulidiati J, Sawadogo S, et al. **Maladie de Biermer : aspects diagnostiques et évolutifs au Burkina Faso.** Médecine et Santé Tropicales 2015 ; 25 : 428–31
- [34] N.H. Loukili, E. Noel, G. Blaison, et al. **Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations.** La revue de médecine interne 2004 ; 25 : 556–61
- [35] Fatou Samba Diago Ndiaye, Seynabou Fall, Anna Sarr, et al. **Données actuelles sur la maladie de Biermer : Étude rétrospective de 26 observations sénégalaises.** Hématologie 2009 ; 15 (6) : 473–7
- [36] V Jubault, I De Lacroix-Szmania, J Zittoun, et al. **Hémolyse et schizocytose, malabsorption et « piège à folates » : à propos de particularités sémiologiques mal connues des carences en vitamine B12.** Rev Med Interne 1998; 19: 921–3
- [37] K. Serraja, B. Housnib, H. Fothergillc, et al. **Maladie de Biermer chez une adolescente de 15 ans révélée par une anémie hémolytique aiguë et massive et une ascite.** JCC Open 2013 ; 1 : 1–3
- [38] M Guilloteau, Y Bertrand, A Lachaux, V Mialou, C LE Gall, S Girard. **La maladie de biermer : une cause possible d'anémie microcytaire chez l'adolescent.** Gastroenterol Clin Biol 2007; 31: 1155–6.
- [39] A. Troilo, M. Mecili, E. Ciobanu, et al. **Efficacité et tolérance de la vitamine B12 par voie orale chez 31 patients avec une maladie de Biermer ou une mal digestion des cobalamines alimentaires.** Presse Med. 2010; 39: 273–79.

- [40] E.Andrés, E.Noel. **Existe-t-il un lien entre les non dissociation de la vitamine B12 et la maladie de Biermer ?** Ann.Endocrinol 2004 ; 65,2 : 118-20
- [41] H. Bage. **Un nouveau cas de sclérose combinée de la moelle révélatrice d'un déficit en vitamine B12 découverte à l'occasion de la rééducation.** Journal de réadaptation médicale 2008;28:7-14
- [42] A. Loup-Leuciuc, P. Loup, T. Lombardi, et al. **Carence en vitamine B12 (1re partie) : mise au point.** Med Buccale Chir Buccale 2011;17:211-24
- [43] G. Sakly, O. Hellara, A. Trabelsi, M. Dogui. **Neuropathie périphérique réversible liée au déficit en vitamine B12.** Neurophysiologie Clinique 2005 ; 35 : 149-53
- [44] E. Andrès, A.E. Perrin 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 Méd Interne 2000 ; 21 : 946-54
- [45] R Ratschmann, et al. **Transcobalamin II deficiency at birth.** Molecular Genetics and Metabolism 2009 ; 98 : 285-88
- [46] P. Guillem, et al. **Tumeurs endocrines fundiques sur gastrite atrophique : intérêt de l'antrectomie.** Gastroenterol clin biol 2002 ; 26 : 782-85
- [47] S. Abourazzak et al. **Pseudo-microangiopathie thrombotique liée a un déficit en vitamine B12.** Archives de Pédiatrie 2012;19:616-19
- [48] E. Andrès et al. **Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement.** Rev méd interne 2005 ; 26 : 938-46
- [49] L. Federici et al. **Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature.** Rev méd interne 2007 ; 28 : 225-31
- [50] Drs Pierre Rufenacht et Anne Iten. **Hypovitaminose B12 : challenge diagnostique et thérapeutique.** Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 2212-7

- [51] Drs Chiara Bosco, Bernard Favrat et Michel Cheseaux. **Carences en vitamine B12 et fer : du diagnostic au suivi.** Rev Med Suisse 2012 ; 8 : 1348–51
- [52] G. Sakly, O. Hellara, A. Trabelsi, M. Dogui. **Neuropathie périphérique réversible liée au déficit en vitamine B12.** Neurophysiologie Clinique. 2005 ; 35 : 149–53.
- [53] Guillaume Grzych et al. **Congrès 2015 de la Société d'hématologie immunologie pédiatrique.** Revue d'oncologie hématologie pédiatrique 2015 ; 3 : 224—29.
- [54] G. Le Guenno, D. Quilliot . **Conduite à tenir devant une carence en vitamine B12 (cobalamine).** Nutrition clinique et métabolisme (2014) 2503; No. of Pages 5
- [55] E. Andrès et al. **Malabsorption des cobalamines alimentaires et carence en vitamine B12 chez l'adulte et chez le sujet âgé : quel est le problem.** Rev méd interne 2016 ; 5105 : 3
- [56] J. Caltagirone et al. **Régression psychomotrice par carence en vitamine B12.** ARCPED 2016; 4304; 1– 3.
- [57] J. Franques, S. Gazzola. **Neuropathies métaboliques et carencielles: mise au point sur le diabète, les carences en vitamine B12 et les carences en cuivre.** Revue neurologique 2013 ; 169 : 991\_96.
- [58] N. Ghannouchi et al. **Association anémie hémolytique auto-immune et anémie de Biermer. À propos de 3 cas.** Rev Méd interne 2016 ; 67 : 89–200
- [59] C. Mathey et al. **Stagnation pondérale et régression psychomotrice révélant une carence en vitamine B12 chez 3 nourrissons.** ARCPED 2007 ; 14 : 467–71
- [60] I. El Bou Ould et al. **Syndrome de compression medullaire revelant un neurobiermer : à propos d'un cas.** Diabetes Metab 2011 ; 37 : A36–A108
- [61] Blanc P L, Mus O, Marc J M, Legrand E, Klioua R. **Une forme pancytophique de maladie de Biermer.** Rev Med Interne. 1996; 17: 951–52.

- [62] Facchini SA et al. **A treatable cause of ataxia in children.** *Pediatr neurol* 2001; 24: 135–8
- [63] Wolach B et al. **Idiopathic non obstructive hypertrophic cardio myopathy, vitamine B12 deficiency and gastric adenocarcinoma. An unreported association in a teenager ?** *Eur J padiatr* 1998; 157: 715–8.
- [64] Maktouf C, Bchir F, Louzir H, et al. **Clinical spectrum of cobalamin deficiency in Tunisia.** *Ann Biol Clin* 2007; 65: 135–42.
- [65] Dali–Youcef N, Andrès E. **An update on cobalamin deficiency in adults.** *QJM* 2009; 102:17–28
- [66] Andrés E, Loukili NH. Et Al. **vitamine B12 (cobalamine) deficiency in elderly patients.** *CAMJ* 2004, 171: 251–60.
- [67] Maazouna F, Frikhaa F, Snoussia M et al. **La maladie de Biermer en milieu de médecine interne : une série de 31 cas.** *Rev Med Interne.* 2011;32:313–434.
- [68] Chebbi W, Berriche O, Alaya W, Zantour B, MSfar M H. **Association anémie de Biermer et maladies auto–immunes : étude prospective de 30 cas.** *Rev Med Interne.* 2012;33:A–90–A–198.
- [69] De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. **Autoimmune gastritis in type 1 diabetes: a clinically oriented review.** *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:363–71.
- [70] Healton EB, Savage DG, Brust JC, et al. **Neurologic aspects of cobalamin deficiency.** *Medicine (Baltimore)* 1991; 70(4):229–45.
- [71] Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garret TJ, Podell ER, et al. **Neuropsychiatric disorder caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis.** *N Engl J Med* 1988; 318: 1720–8.
- [72] Katsuoka H, Watanabe C, MimoriY, Nakamura S. **A case of vitamin B12 deficiency with broad neurologic disorder and canities.** *No To Shinkei* 1997; 49(3):283–6.

- [73] Nogales–Gaete J, Jimenez P, Garcia P, Saez D, Aracena R, Gonzalez J, et al. **Subacute combined degeneration of the spinal cord caused by vitamin B12 deficiency. Report of 11 cases.** Rev Med Chil 2004; 132(11):1377–82.
- [74] Andrés E, Federici L, et al. **update of nutrient deficiency anemia in elderly patients.** Eur j inter med 2008; 19: 488– 93
- [75] Gutierrez M, Franques J, Faivre A, Koric L, Chiche L, Attarian S, et al. **Diagnosis of vitamin B12 deficiency: a case illustrating diagnostic pitfalls.** Rev Neurol 2010; 166(2):242–7.
- [76] Lerner V, Kanevsky M. **Acute dementia with delirium due to vitamin B12 deficiency: a case report.** Int J Psychiatry Med 2002; 32:215–20.
- [77] Green A. **Biochemical investigations in patients with dementia.** Ann Clin Biochem 2002; 39:211–20
- [78] Zucker DK, Livingston RL, Nakra R, et al. **B12 deficiency and psychiatric disorders: case report and literature review.** BiolPsychiatry 1981;16(2):197—205.
- [79] Diop S, Ka MM, Mbengue M, et al. **La maladie de Biermer sans anémie: à propos de 2 cas révélés par une glossite avec macrocytose.** Dakar Med 1999; 44: 134–6.
- [80] Marie I, Lévesque H, Lecam–Duchez V, Borg JY, Ducrotté P, Philippe C. **Mesenteric venous thrombosis revealing both factor II G20210 mutation and hyperhomocysteinemia related to pernicious anemia.** Gastroenterology 2000; 118: 237–8.
- [81] Agarwal MB, Manocha S. **Acquired hyperhomocysteinemia, megaloblastosis with subacute combined degeneration and deep venous thrombosis.** J Assoc Physicians India 2000; 48: 545–6.
- [82] Ndiaye FSD, Fall S, Sarr A, et al. **Données actuelles sur la maladie de Biermer.** Hématologie 15: 473–7.

- [83] Savage D, Gangaidzo I, Lindenbaum J. **Vitamin B12 deficiency is the primary cause of megaloblastic anaemia in Zimbabwe.** Br J Haematol 1994; 86: 844–50.
- [84] Segbena AY, Ambofo–Planche Y, Gbadoe AD, et al. **A propos de quatre observations de maladie de Biermer en Afrique de l’Ouest.** Med Trop 2003; 63: 593–6
- [85] Prentice AG, Evans IL. 1979 **Megaloblastic anaemia with normal mean cell volume.** The Lancet 17, 1: 606–7.
- [86] Haltmayer M, Mueller T, Poelz W. **Erythrocyte mean cellular volume and its relation to homocystéine, vitamin B12 and folate.** Acta Med Austriaca. 2002 ; 29 : 57–60.
- [87] Wun Chan JC, Yu Liu HS, Sang Kho BC, et al. **Pernicious anemia in Chinese: a study of 181 patients in a Hong Kong hospital.** Med 2006; 85: 129–38.
- [88] Solanki DL, Jacobson RJ, Green R, McKibbin J, Berdoff R. **Pernicious anemia in blacks. A study of 64 patients from Washington, DC, and Johannesburg, South Africa.** Am J Clin Pathol 1981; 7: 6–9.
- [89] Lahner E, Norman GL, Severi C, et al. **Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency.** Am J Gastroenterol 2009; 104: 2071–79?
- [90] Chanarin I. **Pernicious anemia as an auto-immune disease.** Br J Hem 1972; 23: 101–7.
- [91] Taylor KP, Roitt IM, Doniach D, et al. **Auto-immune phenomena in pernicious anemia: gastric antibodies.** Br Med J 1992; 2: 1347–52.
- [92] Toh B, et al. **Pernicious anemia.** N Engl J Med 1997; 337:1441—8.
- [93] Meehan Carr J. **Megaloblastosis.** N Engl J Med 1996; 335: 2000
- [94] Annibal B, Lahner E et al. **lack of specific association between gastric auto immunity hallmarks and clinical présentations of atrophic body gastritis.** World J

gastroenterol 2005; 11: 5351–7

- [95] Elia M. **oral or parenteral therapy for B12 deficiency.** Lancet 1998; 352: 1721–2
- [96] Vidal–Alaball J, Butler CC, Cannings John R et al. **oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency.** Cochrane database Syst Rev 2005;20:CD004655
- [97] Eussen S, de Groot LC, Clarke, Shneede, Ueland Pm et al . **Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamine B12 deficiency: a dose– finding trial.** Arch Intern med 2005; 165: 1167–72.
- [98] Lane LA, Rojas–fernandez C. **treatment of vitamine B12 deficiency anemia: Oral versus parenteral therapy.** Ann pha pharmacother 2002; 36: 1268–72.
- [99] Andrès E, Fothergill H, Mecili M. **Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy.** Expert Opin Pharmacother 2010; 11:249–56.
- [100] Nilsson M, Norberg B, Hulldin J, Sandstrom H, Westman G, Lökk J. **Medical intelligence in Sweden. Vitamin B12: oral compared with parenteral?** Postgrad Med J. 2005; 81:191–3.
- [101] Andrès E, Perrin AE, Demangeat C, et al. **The syndome of food cobalamin mal absorption revisited in a departementof internal Medicine. A monocentric cohort study of 80 patients.** Eur J Inter Med 2003; 14: 221–6.
- [102] Anrès E, Goichot B, Schlienger JL, **Food cobalamin malabsorption: a usual cause oh vitamin B12 deficiency.** Arch inter Med 2000; 160:2061–2.
- [103] Carmel R. **Malabsorption of food cobalamin.** Bailiere’s Clin Haematol 1995; 8: 639–55.
- [104] M.T. Ach (Dr) , I. Akkari (Dr), A. Maaroufi (Dr), M. Kacem (Dr) M. Chaieb (Pr), K. Ach (Pr). **Anémie de Biermer et maladies auto–immunes : à propos de 28 cas.** Annales d’Endocrinologie 77 (2016) 372–402

- [105] Michael R. Kolber, Sherilyn K.D. Houle. **Vitamine B12 par voie orale: une option rentable** Canadian Family Physician 2014 ; 60:
- [106] Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, Garty M. **Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route.** Br J Clin Pharmacol 2003;56(6):635–8.
- [107] Z. Teyeb, S. Hamzaoui, T. Larbi, A. Elouni, K. Bouslema, S. M'rad **Un neuroBiermer historique.** La Revue de médecine interne 35S (2014) A96–A200
- [108] S. Matali, I. Yassine , M. Diarra (Dr) , H. El Ouahabi (Pr) , F. Ajdi (Pr). **Maladie de Basedow et syndrome neuro-anémique à propos d'un cas.** Annales d'Endocrinologie (2015) 412–453
- [109] Rodgers GP, Young N.S. **The Bethesda Handbook of Clinical Hematology**, Third Edition, Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins 2013.
- [110] Morishita A, Tomita H, Takaishi Y, Nishihara M, Kohmura E. **A case of subacute combined degeneration of the spinal cord diagnosed by characteristic findings of magnetic resonance imaging; case report and review of 22 cases.** No Shinkei Geka 2005;33(5):489–95.
- [111] Nogales–Gaete J, Jimenez P, Garcia, et al. **Subacute combined degeneration of the spinal cord caused by vitamin B12 deficiency. Report of 11 cases.** Rev Med Chil 2004; 132(11):1377–82.
- [112] Katsuoka H, Watanabe C, Mimori Y, Nakamura S. **A case of vitamin B12 deficiency with broad neurologic disorder and canities.** No To Shinkei 1997; 49(3):283–6.
- [113] Lagard et al. **Is there any relationship between pernicious anemia and iron deficiency?** GCB 2006 ; 30 : 1245–9.