

Données actuelles sur la maladie de Biermer

Étude rétrospective de 26 observations sénégalaises

Update of pernicious anemia

A retrospective study of 26 senegalese cases

Fatou Samba Diago Ndiaye
Seynabou Fall
Anna Sarr
Saleh Dine Laraki
Mamadou Mourtalla Ka
Thérèse Moreira Diop

Service de médecine interne,
CHU Le Dantec, Dakar, Sénégal
<kinepierre1@yahoo.fr>

Résumé. Le but de notre étude était de décrire les caractéristiques cliniques biologiques et thérapeutiques de la maladie de Biermer au Sénégal.

Patients et méthode. Nous avons effectué une étude rétrospective transversale de janvier 2000 à décembre 2007 de 26 dossiers de patients présentant une mégalo-blastose médullaire, avec baisse de la vitamine B12 sérique, atrophie gastrique, présence d'Ac antifacteur intrinsèque et/ou anticellules pariétales. **Résultats.** Les patients (15 F et 11 H) avaient un âge moyen de 51 ans. Le délai moyen au diagnostic était de 16 mois avec des extrêmes de 6 et 48 mois. Les manifestations révélatrices étaient : l'anémie dans tous les cas, les épigastralgies dans 61,5 % des cas, et des manifestations neurologiques dans 42,3 % des cas et cutanées dans 42,3 % des cas. Le taux d'hémoglobine moyen était égal à 6,2 g/dL (1,3-11 g/dL). La vitaminémie B12 était abaissée chez 22 patients. Les anticorps antifacteurs intrinsèques étaient fortement positifs dans 50 % des cas. L'histologie notait une gastrite atrophique chronique dans 86 % des cas. Tous nos patients ont présenté une crise réticulocytaire au 8^e jour de la vitaminothérapie B12. **Conclusion.** Dans notre étude, la principale circonstance de découverte de la maladie est une anémie macrocytaire avec mélanodermie, une atteinte digestive et neurologique. Le traitement de la maladie de Biermer reste la vitaminothérapie B12 par voie intramusculaire. Cependant, l'utilisation *per os* est de plus en plus admise.

Mots clés : maladie de Biermer, données actuelles, Sénégal

Abstract. Purpose. The aim of this study was to describe the present clinical characteristics of the pernicious anemia (PA). **Method.** It is a retrospective (2000-2007) study of 26 patients presenting an established cobalamin deficiency related to PA. **Results.** The median age of the patients was 51 years (24-79), the male/female ratio 0.73. The median delay of the diagnosis was 16 months (6-48). Various clinical manifestations, mainly neurological in 42.3%, cutaneous in 42.3% and gastric in 61.5 % were at least one hematological abnormalities in 100 %. Average serum vitamin B12 was very low in 84.6% (n = 22) of cases. Anti-intrinsic factor or anti-parietal gastric cells antibodies were found in all the cases. All the followed patients were successfully treated with intramuscular (n = 25) or oral crystalline cyanocobalamin (n = 1). **Conclusions.** PA may be responsible of various clinical manifestations or biological abnormalities; and oral crystalline cyanocobalamin treatment may be successful.

Key words: pernicious anemia, update, Senegal

Tirés à part :
F.S.D. Ndiaye

La maladie de Biermer est une pathologie auto-immune caractérisée par une malabsorption de la vitamine B12 par défaut de sécrétion du facteur intrinsèque. Le diagnostic est retenu devant une anémie macrocytaire, une mégaloblastose médullaire, une hypovitaminémie B12, la présence d'anticorps anticellules pariétales et/ou antifacteur intrinsèque et d'une atrophie fundique. L'objectif de notre étude était d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives de la maladie de Biermer au Sénégal.

Patients et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive à partir de dossiers de malades suivis durant la période allant du 1^{er} janvier 2000 au 31 décembre 2007.

Tout patient présentant une mégaloblastose médullaire avec baisse de la vitamine B12 sérique associée à une atrophie gastrique et à la présence des anticorps antifacteurs intrinsèques et/ou des anticellules pariétales a été inclus dans l'étude. Les paramètres suivants ont été étudiés : l'âge des patients, les données de l'examen clinique, la cytologie médullaire à la recherche d'une mégaloblastose, le dosage de la vitamine B12 sérique par méthode immuno-enzymatique réalisé à l'Institut Pasteur de Dakar, de même que la recherche d'anticorps antifacteurs intrinsèques et d'anticorps anticellules pariétales. Une atrophie gastrique avait été recherchée à l'histologie. Les données ont été consignées sur une fiche d'enquête informatisée à l'aide du logiciel Excel Office 2007 Pro de Microsoft Corporation. L'analyse des données a été réalisée avec le logiciel SPSS 15.0 (*Statistical Package for Social Sciences*). L'analyse univariée permettait de déterminer la distribution de chaque variable à étudier. Les données quantitatives sont exprimées sous forme de moyenne avec les extrêmes. L'analyse multivariée par l'intermédiaire des tableaux de croisement utilisait le test Fischer. Elle était considérée comme significative pour une valeur de $p < 0,05$.

Résultats

Données épidémiologiques

Quinze femmes et 11 hommes ont été colligés, soit un sex-ratio de 0,73. Leur âge moyen était de 51 ans avec des extrêmes de 24 et 79 ans. Le délai moyen du diagnostic était de 16 mois avec des extrêmes de 6 à 48 mois.

Circonstances de découverte

L'anémie était retrouvée chez tous les malades. Les signes digestifs étaient présents dans 61 % des cas ($n = 16$), les signes neurologiques dans 53 % des cas ($n = 14$) et les signes dermatologiques (mélanodermie) dans 42,3 % des cas ($n = 11$).

Signes cliniques

Une anémie clinique était notée chez tous les malades. Un syndrome anémique était observé dans 80 % des cas ($n = 21$). Un cœur anémique était noté chez 4 malades dont un avec une tachyarythmie par fibrillation auriculaire. Dans 61,5 % des cas ($n = 16$), des signes digestifs à type d'épigastalgies atypiques ont été retrouvés. La glossite de Hunter associant une macroglossie à la langue dépapillée était notée dans 23 % des cas ($n = 6$). Des troubles du transit avaient été notés chez 4 patients : il s'agissait de 3 cas de diarrhée et 1 cas de constipation. Un patient avait une dysphagie dont les caractères n'étaient pas précisés. Les manifestations neurologiques étaient principalement des paresthésies aux membres inférieurs retrouvés dans 42,3 % des cas ($n = 11$). Parmi ces malades, un avait une hyporéflexie ostéo-tendineuse. Des troubles psychiatriques à type d'irritabilité et d'incohérence étaient notés dans 1 cas.

Dans 42,3 % des cas ($n = 11$), nous avons constaté une mélanodermie palmoplantaire. L'hyperpigmentation de la muqueuse buccale localisée sur la face interne de la joue n'était notée que chez 2 malades. Ces signes cliniques sont répertoriés dans le *tableau 1*.

Résultats de l'hémogramme

L'anémie était présente chez tous les malades, elle était macrocytaire dans 69 % des cas ($n = 18$) et normocytaire dans 31 % des cas ($n = 8$). Le volume globulaire moyen était égal à 103,5 fl avec des extrêmes de 84,5 et 129 fl. 26,9 % des patients ($n = 7$) présentaient une pancytopenie et 23,1 % ($n = 6$) une bicytopenie.

Tableau 1
Répartition en fonction des signes cliniques

Signes cliniques	Effectifs	%	
Anémiques	Anémie clinique	26	100
	Syndrome anémique	21	80,8
	Cœur anémique	4	15,4
Digestifs	Épigastalgies	16	61,5
	Glossite	6	23,1
	Diarrhée	3	11,5
	Constipation	1	3,8
	Dysphagie	1	3,8
	Neurologiques et psychiatriques	Paresthésies membres inférieurs	11
Hyporéflexivité tendineuse		1	3,8
Troubles psychiatriques		1	3,8
Dermatologiques	Mélanodermie	11	42,3

Taux de la vitamine B12 (dosage de la vitamine B12)

Elle était abaissée dans 84,6 % des cas (n = 22) avec un taux moyen = 70 ng/L (30 à 120 ng/L).

Le myélogramme

La moelle était très riche dans 51,5 % des cas. Une mégalo-blastose médullaire était notée dans 88,4 % des cas (n = 23) avec des anomalies de la lignée érythroblastique dans 53,8 % des cas (n = 14) avec des érythroblastes géants. Dans 38,4 % des cas (n = 10), on notait un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique.

L'immunologie

Le dosage des anticorps antifacteurs intrinsèques a été réalisé chez 24 patients, il était augmenté dans tous les cas. Ces anticorps étaient fortement positifs dans 50 % des cas (n = 12). Le taux des anticorps anticellules pariétaux était élevé chez les 21 malades chez lesquels le dosage a été effectué. Dans 90,5 % des cas (n = 19) ces anticorps étaient faiblement positifs.

L'histologie gastrique

Dans 86 % des cas, nous avons retrouvé une gastrite chronique atrophique, dont un cas avec métaplasie antropylorique, et chez 2 patients une gastrite chronique érosive.

Traitement

Vingt-cinq patients ont bénéficié d'un traitement par la vitamine B12 en intramusculaire. Chez un patient sous traitement par antivitamine K (AVK) la vitamine B12 avait été administrée par voie *per os*.

Douze patients présentant une anémie sévère mal tolérée ont bénéficié d'une transfusion sanguine iso-groupe-iso-rhésus.

Deux patients qui avaient présenté un trouble du métabolisme du fer par carence martiale ont bénéficié d'un traitement martial.

L'évolution a été marquée par une crise réticulocytaire au 8^e jour du traitement.

Commentaires

Nous avons ainsi colligé 26 observations de maladie de Biermer, sur une période de 7 ans. Notre étude constitue la plus grande série rapportée au Sénégal. En France, 95 observations de maladie de Biermer ont été colligées entre 1990 et 2005 [1]. Des séries importantes ont été colligées en Asie, notamment en Chine où Wun Chan *et al.* ont rapporté 181 cas sur une période d'étude de 11 ans [2].

Sur le plan épidémiologique, l'âge moyen de nos patients était de 51 ans avec des extrêmes de 24 et 79 ans. Cette moyenne d'âge était superposable à celle

rapportée dans la majorité des publications des pays en voie de développement [3-5]. Par rapport au sexe, notre travail retrouve la prédominance féminine rapportée par la plupart des auteurs ; en Tunisie, Maktouf *et al.* [3] notait la prédominance féminine avec un ratio de 1,19 dans leur cohorte de 103 malades.

Concernant le délai du diagnostic, il était en moyenne de 16 mois. Ce long délai est en partie lié au caractère chronique et longtemps asymptomatique de la maladie. Mseddi *et al.* [6] ont rapporté un retard diagnostique de 19 ans.

Sur le plan clinique, les manifestations révélatrices étaient dominées par les symptômes liés à l'anémie (26 cas), suivis des signes digestifs (16 cas), neurologiques (14 cas) et dermatologiques (11 cas). L'anémie est quasi constante au cours de la maladie de Biermer et constitue la principale manifestation rapportée par les auteurs [3, 4, 8].

Dans la série de Wun Chan *et al.* [2] les manifestations révélatrices étaient l'anémie dans 62 % des cas, suivies de la glossite dans 15 % des cas, des troubles du transit dans 11 % des cas et des manifestations neuro-psychiatriques dans 8,3 % des cas. Dans notre série, les manifestations digestives étaient dominées par les épigastralgies (16 cas), suivies de la glossite (5 cas) et des troubles du transit répartis en 3 cas de diarrhée et 1 cas de constipation. Parmi toutes ces manifestations digestives, 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.* [9] ont publié deux observations de maladie de Biermer dont la glossite constituait le seul symptôme clinique révélateur.

Dans notre étude, les manifestations neurologiques étaient principalement des paresthésies des membres inférieurs (42,3 % des cas). Cette neuropathie sensitive périphérique constitue la première manifestation neurologique selon les données de la littérature [10]. Dans la cohorte de Wun Chan *et al.* [2], 2,8 % avaient une neuropathie périphérique.

La mélanodermie, principale manifestation dermatologique notée chez 11 de nos malades, est rarement décrite dans la littérature ; elle serait plus fréquente chez les sujets noirs que chez les leucodermes [11].

Sur le plan biologique, l'anémie était constante et le taux moyen d'hémoglobine était de 6,2 g/dL (1,3-11 g/dL). Chez plus de la moitié des malades (53,8 %), le taux d'hémoglobine était inférieur à 6 g/dL. Ségbéna *et al.* [4] ont rapporté des résultats similaires avec un taux d'hémoglobine moyen de 6,02 g/dL (4-8,4 g/dL). L'analyse des constantes hématimétriques notait plus fréquemment une macrocytose (69 %) qu'une normocytose (31 %). Cette macrocytose est liée à un défaut de synthèse de l'ADN par déficit progressif en vitamine B12. L'anémie survient lorsque les réserves en vitamine B12 sont épuisées. En dehors de l'anémie, une leucopénie est parfois observée au cours de la maladie de Biermer : elle était notée chez 32 % de nos patients (n = 8) qui avaient un taux moyen de globules blancs de 2 237/mm³ (1 500-3 700/mm³). Cette leucopénie

s'explique par une atteinte centrale liée au ralentissement de la mitose et à l'hémolyse intramédullaire. En Afrique du Nord, Maktouf *et al.* [4] notaient 46 cas de leucopénie.

La thrombopénie est aussi fréquente : 50 cas de bicytopenie sur les 103 patients de leur cohorte dans la série de Maktouf *et al.* [4], et dans celle de Wun Chan *et al.* [2] avec 99 cas sur leurs 181 malades (54,7 %) de la série.

Les cytopénies peuvent s'associer et réaliser, comme observées chez 23,1 % de nos malades, une pancytopenie que nous avons notée dans 26,9 % des cas. Alliot *et al.* [12] ont décrit un diagnostic de la maladie de Biermer au stade de pancytopenie. D'autres auteurs ont décrit des cas de pancytopenie au cours de la maladie de Biermer [7]. Cette dernière est plus fréquente dans les travaux de Maktouf *et al.* [13] qui en avaient observé 38 cas.

Dans notre étude, nous avons observé une baisse quasi constante (84,6 %) de la vitamine B12 en rapport avec la pathogénie de la maladie de Biermer. L'hypovitaminémie B12 est un critère diagnostique permanent rapporté par divers auteurs comme Diop et Segbena [4, 9].

Outre la richesse médullaire, le médullogramme montre l'existence de mégalo blasts observée chez 88,4 % des malades, celle-ci est constamment rapportée par les auteurs [2, 5].

Les anticorps antifacteurs intrinsèques étaient présents chez tous les malades qui en avaient eu le dosage, ils sont très spécifiques de la maladie de Biermer. Selon certains auteurs [14, 15], ces anticorps peuvent être absents dans 30 à 50 % des cas.

Sur le plan histologique, le principal aspect noté dans notre étude était la gastrite chronique atrophique dans 86 % des cas. C'est un critère diagnostique quasi constant, Maktouf *et al.* [13] l'ont rapporté chez 79 des 81 patients de leur série qui avaient bénéficié d'une endoscopie digestive. Dans notre étude, deux patients avaient une gastrite chronique érosive non atrophique associée à une infection à *Helicobacter pylori*. Ce dernier peut être responsable d'une gastrite chronique atrophique pouvant exacerber l'hypovitaminémie B12.

La métaplasie intestinale observée chez 1 de nos malades a été publiée par Petersson *et al.* [16] à propos d'un cas, elle constitue une dysplasie qui est lésion précancéreuse.

Dans notre étude, nous avons observé une association avec des maladies auto-immunes que sont le diabète de type I (1 cas), un vitiligo (1 cas) et une maladie de Gougerot Sjögren (1 cas). Dans l'étude tunisienne faite par Maktouf *et al.* [4], 22 malades (23,4 %) avaient une thyroïdite auto-immune.

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 la plus fréquemment utilisée dans notre série : 96,2 % (n = 25) de nos patients étaient sous vitamine B12 injectable. Cette voie parentérale est quasi utilisée dans toutes les études africaines [3, 4]. 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. Il en est de même pour l'utilisation de la vitaminothérapie orale.

Baucoup d'essais thérapeutiques comparatifs ont confirmé l'efficacité de la vitamine B12 orale [17-21] au cours des hypovitaminémies B12. Cependant, rares sont les études consacrées exclusivement à des malades biémeriens, les auteurs ont souligné l'intérêt de donner de fortes doses par voie orale car seul 1 % de la vitamine B12 a une absorption indépendante du facteur intrinsèque [22, 23]. Une de nos malades sous traitement anticoagulant qui avait reçu la vitamine B12 orale, à la dose de 2 000 µg par jour avait présenté une bonne évolution clinico-biologique.

Conclusion

La maladie de Biermer au Sénégal est sous-diagnostiquée avec un délai diagnostique moyen de 16 mois, l'âge moyen au diagnostic est de 51 ans. Ce retard diagnostique est lié à un manque de plateau technique adéquat. Dans notre étude la principale circonstance de découverte de la maladie est une anémie macrocytaire avec mélanodermie, atteinte digestive et neurologique. Le traitement de la maladie de Biermer reste la vitaminothérapie B12 par voie intramusculaire. Cependant, l'utilisation de la voie *per os* est de plus en plus admise. ■

RÉFÉRENCES

1. Lagarde NJ, Diebold MD, Jaussaud R, *et al.* Is there any relationship between pernicious anemia and iron deficiency? *Gastroenterol Clin Biol* 2006 ; 30 : 1245-9.
2. 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.
3. Maktouf C, Bchir F, Louzir H, *et al.* Clinical spectrum of cobalamin deficiency in Tunisia. *Ann Biol Clin* 2007 ; 65 : 135-42.
4. Segbena AY, Ambofo-Planche Y, Gbadoe AD, *et al.* À propos de quatre observations de maladie de Biermer en Afrique de l'Ouest. *Med Trop* 2003 ; 63 : 593-6.
5. 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.
6. Mseddi M, Bouassida S, Marrakchi S, Khemakhen M, Turki H, Zahaf A. Ulcérations muqueuses révélatrices d'une anémie de Biermer. *Rev Med Liège* 2006 ; 61 : 611-3.
7. Girard D, Jacob P, Damon H, Espinouse D, Cœur P, Savoye B. Grande pancytopenie de Maladie de Biermer à propos de 5 cas. *Ann Med Int* 1994 ; 145 : 177-80.
8. Loukili NH, Noel E, Blaison G, *et al.* Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations. *Rev Med Int* 2004 ; 25 : 556-61.
9. 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.
10. Heaton EB, Savage DG, Brust JCM, Garret TJ, Lindenbaum J. Signe neurologique observé dans les carences en vitamines B12 d'après une étude portant sur 153 cas. *J Neurologic Med* 1991 ; 70 : 229-44.
11. Bakar SJ. Hyperpigmentation and pernicious anemia in blacks. *Arch Intern Med* 1979 ; 139 : 13-6.

- 12.** Alliot C, Durigon F, Barrios M. Febrile pancytopenia and psychosis revealing pernicious anemia. *Minerva Med* 2003 ; 94 : 187-90.
- 13.** Maktouf C, Bchir F, Louzir H, *et al.* Clinical spectrum of cobalamin deficiency in Tunisia. *Ann Biol Clin* 2007 ; 65 : 135-42.
- 14.** Kaltenbach G, Andres E, Barnier-figue G, *et al.* Low vitamin B12 levels in elderly patients cured within one week by oral cobalamin therapy. *Press Med* 2005 ; 34 : 358-62.
- 15.** Schackleton PJ, Fish DJ, Dawson DW. Intrinsic factor antibody tests. *J Pathol* 1989 ; 48 : 210-2.
- 16.** Petersson F, Borch K, Franzén LE. Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in the general population and in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 2002 ; 37 : 262-6.
- 17.** Kaltenbach G, Andres E, Barnier-figue G, *et al.* Low vitamin B12 levels in elderly patients cured within one week by oral cobalamin therapy. *Press Med* 2005 ; 34 : 358-62.
- 18.** Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003 ; 25 : 3124-34.
- 19.** Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, *et al.* Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2006 ; 3 : 279-85.
- 20.** Casassus P. Anémies pernicieuses, anémies de Biermer et vitamine B12: B twelve orale or not? *Med* 2006 ; 2 : 106-8.
- 21.** Euseun SJ, De Groot LC, Clarke R, *et al.* Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency, a dose finding trial. *Arch Int Med* 2005 ; 165 : 1167-72.
- 22.** Andres E, Fothergill H, Coca C. Life-threatening anemia related to pernicious anemia cured with oral cyanocobalamin therapy. *Eur J Intern Med* 2004 ; 15 : 329.
- 23.** Nyholm E, Turpin P, Swain D, *et al.* Oral vitamin B12 can change our practice. *Postgrad Med J* 2003 ; 79 : 218-20.