

Maladie de Biermer : de la physiopathologie à la clinique

Abrar-Ahmad Zulficar¹, Khalid Serraj², Jean-Loup Pennaforte¹,
Emmanuel Andrès²

¹ Service de Médecine Interne, CHRU de Reims, Hôpital Robert Debré, 51100 Reims

² Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies Métaboliques, Clinique Médicale B, Hôpital Civil – Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 porte de l'Hôpital, 67091 Strasbourg Cedex, France
<emmanuel.andres@chru-strasbourg.fr>

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. Elle est caractérisée par la présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque. Ces dernières années, elle a connu un renouveau en ce qui concerne la pathogénie. Sa prévalence est de 0,1 % dans la population générale et de 1,9 % chez les sujets de plus de 60 ans. Elle représente 50 % des étiologies des carences en vitamine B12 de l'adulte. De par son polymorphisme et le spectre de ses manifestations cliniques, la maladie de Biermer est une grande simulatrice. Son diagnostic se doit donc d'être évoqué et envisagé de principe devant tous tableaux neurologiques et hématologiques ne faisant pas la preuve de leur origine. Son traitement repose sur l'administration de vitamine B12 parentérale mais d'autres voies d'administration sont encours d'étude comme la voie orale. Dans cette mise au point, nous aborderons ces différents aspects en mettant l'accent sur les données d'intérêt pour le clinicien.

Mots clés : maladie de Biermer, carence en vitamine B12, anémie, manifestations neurologiques, traitement

L'hypovitaminose B12 est fréquente chez l'adulte et chez sujet âgé avec une prévalence variant de 15 à 40 % selon les études et la définition retenue [1]. Elle est sous-diagnostiquée en raison de manifestations cliniques frustes. Cependant, ses complications hématologiques et neuropsychiatriques potentiellement graves nécessitent l'exploration diagnostique de tout malade ayant un déficit en vitamine B12 quelle qu'en soit sa cause.

Sa principale étiologie est représentée par la classique maladie de Biermer, encore appelée « anémie pernicieuse » [2]. Il s'agit d'une gastrite atrophique auto-immune, responsable d'une carence en vitamine B12 par malabsorption de cette

dernière [3]. La maladie de Biermer représente 20 à 50 % des étiologies des carences en vitamine B12 chez l'adulte selon les séries [4]. La prévalence de la maladie de Biermer est de 0,1 % dans la population générale et de 1,9 % chez les sujets de plus de 60 ans [5, 6]. Elle pose de ce fait souvent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques au clinicien.

Ces dernières années, elle a connu un renouveau tant en ce qui concerne la pathogénie les caractéristiques cliniques que pour ses critères diagnostiques et son traitement.

Dans cette mise au point nous aborderons ces différents aspects en mettant l'accent sur les données d'intérêt pour le clinicien.

mt

Tirés à part : E. Andrès

Définition

La maladie de Biermer est définie par les éléments suivants :

- la destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique (classique gastrite atrophique auto-immune de type A), par un processus d'auto-immunité à médiation cellulaire [6, 7] ;

- et la présence de divers anticorps, anticorps détectables notamment au niveau plasmatique et des sécrétions gastriques sous forme d'anticorps anti-facteur intrinsèque (sensibilité 50 %, spécificité > 98 %) et anticorps anti-cellules pariétales gastriques, ces derniers étant spécifiquement dirigés contre la pompe à protons ATPase H⁺-K⁺ (sensibilité > 90 %, spécificité : 50 %) [8].

Sur le plan histologique, elle se caractérise par une infiltration lymphocytaire au niveau de la muqueuse et de la sous-muqueuse du corps et du fundus de l'estomac, s'associant à une dégénérescence des cellules pariétales gastriques et des cellules zymogènes, remplacées par une métaplasie intestinale [9].

Sa traduction hématologique classique est une anémie macrocytaire avec leucopénie et thrombocytopénie plus modérées, parfois responsable d'une pancytopenie par hémato-poïèse inefficace. Le terme « maladie de Biermer » est cependant préféré à celui « d'anémie de Biermer », encore couramment utilisé en France. En effet, cette affection peut être diagnostiquée en l'absence de toute anémie ou autre anomalie hématologique, souvent sur des signes neurologiques ou encore dans un contexte de maladies auto-immunes associées [3].

Sur le plan physiologique, est caractérisée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre les cellules pariétales dont la cible moléculaire est l'ATPase H⁺/K⁺ [7, 8]. L'atrophie fundique s'accompagne d'une réduction de la sécrétion d'acide gastrique, d'une réduction de la sécrétion de facteur intrinsèque et d'une malabsorption de la vitamine B12, corrigée par l'adjonction de facteur intrinsèque [9].

Histologie gastrique

Certains auteurs ont proposé une classification de la gastrite en fonction des caractères histologiques au niveau de la muqueuse gastrique, de la présence des AC anti-cellules pariétales gastriques et d'un taux sérique de gastrine [3]. Ces éléments permettent en pratique d'isoler la maladie de Biermer des autres gastrites, notamment atrophiques et/ou à *Helicobacter pylori*.

La gastrite atrophique de type A, « anémie pernicieuse » est restreinte au niveau du fundus et du corps gastrique. Les lésions précoces sont caractérisées par une inflammation chronique au niveau de la sous-muqueuse, qui s'étend au niveau de la *lamina propria*

de la muqueuse, entre les glandes gastriques, avec une perte des cellules gastriques et des cellules zymogènes [3, 7-9]. En cas de maladie avancée, l'atrophie gastrique est reconnue macroscopiquement. L'architecture du corps et du fundus gastrique est comparable à du papier journal car les glandes gastriques sont en nette diminution ou absentes. En particulier, les cellules pariétales gauches et les cellules zymogènes sont absentes de la muqueuse gastrique et remplacées par la métaplasie intestinale.

La raison pour laquelle les cellules zymogènes sont en diminution n'est pas bien établie car il n'y a pas de preuves convaincantes de l'existence d'une séquence auto-immune, dirigées contre elles. Les études des modèles expérimentaux murins, présentant une gastrite auto-immune, suggèrent que la perte des récepteurs Fas des cellules pariétales gastriques résulte d'un arrêt de la maturation et un échec dans la différenciation pour les cellules souches de se différencier en cellules zymogènes [7, 8].

Il faut souligner en pratique que le processus pathologique associé à la gastrite atrophique de type A caractéristique de la maladie de Biermer apparaît comme étant dirigé vers les cellules pariétales gastriques [7-9] et que la lésion pathologique est de ce fait restreinte au fundus, comportant les cellules pariétales gastriques.

En pratique, il convient également de remarquer que la recherche d'*H. pylori* est négative lorsque la maladie de Biermer est évoluée (ce point sera discuté dans le détail plus loin) [4], la croissance de ce germe n'étant pas optimale en milieu alcalin (en présence d'une atrophie immunitaire avec achlorhydrie).

Pathogénie et rôles du système immunitaire et d'*Helicobacter pylori*

Une découverte majeure dans la compréhension de la pathogénie de la gastrite atrophique de type A est que l'enzyme gastrique H⁺/K⁺ ATPase est l'antigène cible reconnu par les anticorps anti-cellules pariétales gastriques [7, 10].

Cette pompe à protons est responsable de la sécrétion acide au niveau gastrique. Cette enzyme est la protéine majeure des canalicules sécrétoires des cellules pariétales gastriques. Il s'agit d'un hétéro dimère, constitué d'une sous-unité α , de 92 kDa, et d'une sous-unité β , fortement glycosylée, avec un poids moléculaire apparent de 60-90 kDa. Le processus auto-immun est initié en réponse à l'expression des épitopes de la sous-unité β de la pompe à protons [10]. La sous-unité α n'est pas susceptible d'avoir un rôle dans l'initiation de la gastrite mais plutôt dans sa perpétuation.

Les modèles murins expérimentaux ont contribué de manière significative à la connaissance de la pathogénie

de la gastrite auto-immune. Les études montrent donc que la gastrite est due à l'action des cellules inflammatoires LTCd4Th1, dirigés vers les sous-unités α et β de cette enzyme ; responsables des dommages causés au niveau de la muqueuse gastrique et que la sous-unité β est l'antigène causal, source de la réponse auto-immune [9].

La gastrite auto-immune est caractérisée par une infiltration par des cellules mononuclées au niveau de la muqueuse gastrique. Il s'agit bien d'une maladie médiée par les cellules T CD4+, des macrophages et des cellules B. Les lésions précoces sont constituées principalement par des macrophages et des cellules T CD4+ [7].

L'évaluation des cytokines produites au niveau des lésions indique des cytokines Th1/Th2, incluant interleukine (IL) 2, interféron (IFN) γ , IL 3, IL 5, IL 6, IL 10 et *Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (GM-CSF)*, avec l'absence de l'IL 4.

Un rôle majeur de l'IFN γ a été démontré par Barrett et coll. [11] dans les modèles expérimentaux, utilisant des anticorps anti-IFN γ , qui arrêtent le développement de la gastrite après une thymectomie néonatale.

Le défaut d'IL 4 et l'expression d'IFN γ soutiennent l'idée de rôle important des cellules Th1 dans la pathogénie associée et la récente observation que les cellules Th1 migrent préférentiellement au niveau de la muqueuse gastrique.

Les cellules Th1 sont impliquées dans la gastrite auto-immune humaine [9]. Une réponse des cellules T à la sous-unité β de la pompe gastrique est un prérequis nécessaire à l'initiation de la maladie. La sous-unité α a un rôle de diffusion épitopique. Délios et ses collègues [12] ont rapporté que les patients avec une gastrite auto-immune ont développé des réponses cellulaires T à la pompe gastrique, affichant un profil Th1. Ces observations suggèrent que les cellules T CD4+ type Th1, sécrétant l'interféron γ , sont importantes dans la pathogénie de la gastrite murine auto-immune.

La découverte des lymphocytes T régulateurs (Treg) exprimant CD4, CD25, FoxP3, ayant des fonctions immunosuppressives a permis de mieux comprendre la physiopathologie de certaines maladies auto-immunes [13]. Ces lymphocytes jouent probablement un rôle dans la maladie de Biermer même si ce dernier n'est pas encore bien établi et/ou reposant sur des données robustes.

De nombreuses populations de lymphocytes T exercent également des fonctions régulatrices dont le Treg et se caractérisent par un phénotype CD4+ CD25+ ainsi que par l'expression du facteur de transcription FoxP3. Ces lymphocytes T CD4+ CD25+ représenteraient 5 % des thymocytes de la médulla et de 2 à 5 % des lymphocytes T CD4+ périphériques [14]. Ces lymphocytes T CD4+ CD25+ exercent une activité suppressive, tant vis-à-vis des réponses T anti-tumorales, que vis-à-vis des réponses T anti-greffon ou T auto-réactives. L'engagement

vers la voie Treg est sous la dépendance du TGF- β en l'absence d'IL 6 et l'inhibition de la réponse immune se fait notamment *via* des contacts cellulaires, mettant en jeu CTLA-4 ou *via* des cytokines immunosuppressives (IL 10/TGF- β) [15].

Dans des modèles murins, l'élimination de clones T CD4+ CD25+ spécifiques de certains antigènes du soi suffit à induire diverses maladies auto-immunes dont les gastrites, le diabète, etc., alors que ces maladies auto-immunes sont prévenues en revanche par l'infusion de ces mêmes clones T CD4+ CD25+.

L'environnement gastrique semble être important dans la genèse de la lésion car l'expression transgénique de la sous-unité β de l'enzyme H+/K+ ATPase dans les îlots pancréatiques n'induit pas une destruction insulinaire après une thymectomie néonatale [6].

Dans les modèles expérimentaux murins, les cellules T CD4+ Th1 sont activées de manière inappropriée lorsqu'elles sont présentées aux antigènes H+/K+ ATPase par les cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques, qui drainent la muqueuse gastrique. Les cellules T CD4+ activées migrent alors à la muqueuse gastrique et recrutent des cellules inflammatoires et des cytokines. Elles activent les cellules B, produisant des anticorps anti-H+/K+ ATPase. Ce processus mène à la destruction des cellules pariétales gastriques et l'atrophie de la muqueuse gastrique [16].

Le rôle potentiel d'*Helicobacter pylori* dans la pathogénie de la gastrite auto-immune et de l'anémie pernecieuse a été développé et envisagé ces dernières années. Les études sont largement basées sur la présence d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques chez les individus ayant une infection à *H. pylori*. Cependant, du fait de la large prévalence d'infection à *H. pylori* au sein de la population humaine, il est difficile d'affirmer et de conclure que tous les sujets infectés vont développer une gastrite auto-immune.

C'est d'autant plus vrai que les récentes études murines sur l'association *H. pylori* — gastrite auto-immune ne sont pas concluantes [9]. À noter toutefois quelques observations cliniques troublantes qui semblent retrouver des liens (une filiation ?) entre *H. pylori* et maladie de Biermer [17], liens qui devront ou non être documentés ou infirmés dans le futur.

Anticorps et leurs intérêts en clinique

Les anticorps anti-cellules pariétales gastriques, dirigés contre l'antigène ATPase H+/K+ gastrique ou pompe à protons, localisé dans les canalicules sécrétoires des cellules pariétales et dans les microsomes gastriques, sont présents avec une fréquence élevée de l'ordre de \approx 80-90 % [3, 6]. Ils ne sont cependant pas spécifiques et peuvent être retrouvés à une fréquence faible dans d'autres

maladies auto-immunes telles que la maladie de Hashimoto ou le diabète [18], voire chez des sujets âgés, indemnes de toute gastrite atrophique.

Les anticorps anti-cellules pariétales gastriques sont retrouvés chez 90 % des patients présentant une anémie pernicieuse. 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 de 80 % 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 biermériers [7].

Pour le développement de la gastrite, les anticorps anti-facteurs intrinsèques ne semblent pas avoir un rôle pathogénique bien déterminé [8]. 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 aux complexes 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 [19].

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 à 100 % ; 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 % [20].

Manifestations cliniques

Bien que la maladie de Biermer prédomine chez le sujet âgé, surtout après la cinquantaine, elle peut parfois survenir chez le sujet jeune, en particulier de sexe féminin [21].

L'anémie est le signe le plus souvent rencontré au cours de cette maladie auto-immune, avec les signes fonctionnels qui l'accompagne, suivant la gravité de celle-ci. Elle peut comporter assez souvent une note hémolytique avec subictère [22]. D'autres manifestations hémato-logiques sont également classiquement rapportées à type de : neutropénie, thrombopénie, pancytopenie, anémie hémolytique, tableau de pseudo microangiopathie thrombotique [22].

Le *tableau 1* reprend ces diverses manifestations [1, 22]. Il est à noter que les signes les plus fréquents sont la présence de macrovalocytes et une hypersegmentation des neutrophiles sur le frottis sanguin [22].

Ici, il convient de remarquer que la maladie de Biermer débutante peut s'accompagner chez les femmes jeunes d'une tendance à la microcytose par carence martiale liée à : une malabsorption du fer par achlorhydrie, des pertes menstruelles, et un non-épuisement des réserves de 10 ans en vitamine B12 [21].

Une glossite (dite de Hunter) avec langue lisse, dépaillée et brûlures au contact de certains aliments est généralement associée, bien que de description de moins en moins fréquente dans les séries récentes consacrées à la maladie de Biermer [4].

La carence en vitamine B12 peut être responsable d'une atteinte neurologique qui peut se manifester en l'absence de toute anémie, voire de toute macrocytose (30 % des cas de maladies de Biermer). Les signes neurologiques réalisent généralement un tableau de sclérose combinée de la moelle. Les troubles prédominent aux membres inférieurs [23-25]. L'atteinte des fibres longues est responsable d'ataxie, de paresthésies, d'aréflexie

Tableau 1. Éléments du tableau hématologique des carences en vitamine B12.

NFS : Anémie macrocytaire franche, normochrome et arégénérative ; leucopénie et thrombopénie modérées en général associées.

FROTTIS SANGUIN : hématies de grande taille, anisocytose, corps de Jolly et déformations globulaires sous forme d'ovalocytes ; granulocytes grande taille avec noyaux hypersegmentés (déviation vers la droite de la formule d'Arneth).

BIOLOGIE : élévation du taux de LDH et de bilirubine libre et diminution du taux d'haptoglobine (hémolyse par avortement intramédullaire).

FROTTIS MÉDULLAIRE : moelle riche et bleue du fait de l'hyperbasophilie cytoplasmique ; érythroblastose médullaire accrue avec érythroblastes mégalo-blastiques. 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.

Tableau 2. Principales manifestations cliniques du déficit en vitamine B12.

Manifestations neuro-psychiatriques	Manifestations digestives	Autres manifestations
<p>Fréquentes : Sclérose combinée de la moelle Polynévrites Ataxies Babinski</p> <p>Rares : Syndrome cérébelleux Atteinte des paires crâniennes Troubles sphinctériens</p> <p>Autres : Troubles mnésiques Démence Athérosclérose Syndrome parkinsonien Dépression</p>	<p>Fréquentes : Glossite de Hunter Ictère hémolytique</p> <p>Autres : Douleur abdominale Troubles du transit</p>	<p>Atrophie de la muqueuse vaginale Infections urogénitales (surtout à type de mycoses) Ulcères cutanéomuqueux rebelles et/ou récidivants Thrombose (maladie thromboembolique veineuse et cardiopathies ischémiques) Hypofertilité et avortements à répétition (infertilité masculine)</p>

tendineuse, de troubles de la sensibilité profonde avec signe de Romberg. Il est à souligner que les signes neurologiques restent inconstants et le spectre clinique éminemment variable allant de névrite optique à des tableaux de dépression. . .

Il est à garder en mémoire que le tableau neurologique peut ne régresser que partiellement malgré une vitaminothérapie B12 à forte dose et prolongée, laissant des séquelles parfois irréversibles.

À ce niveau, il convient de noter que le rôle de la carence en vitamine B12 dans le cadre des tableaux démentiels (« pseudo-Alzheimer) est loin de faire consensus, les données d'études d'intervention étant pour le moins peu convaincantes [26].

Pour être complet, le *tableau 2* présente les autres manifestations cliniques qui s'ajoutent aux manifestations classiques de la maladie de Biermer comme par exemple [1] : les manifestations thromboemboliques, l'athérombose avec les atteintes cardiaques (infarctus du myocarde) et cérébrales (accident vasculaire ischémique) via l'hyper homocystémiémie, les problèmes de fertilité et d'avortements à répétition.

Prédisposition génétique et association à d'autres maladies auto-immunes

La prédisposition génétique pour l'anémie pernicieuse apparaît comme génétiquement déterminé 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 [16].

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.

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 [2, 16, 27]. D'autres associations sont aussi fréquemment décrites comme celle avec le syndrome de Sjögren, la maladie coeliaque, l'insuffisance surrénalienne d'Addison [2]. Des cas de syndrome auto-immun multiple incluant la maladie de Biermer sont également répertoriés [28, 29].

Dans le cadre de la *prédisposition à la maladie de Biermer, le rôle du système HLA est démontré pour certains locus comme par exemple HLA B8 DR3 [16, 30]. 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 [2].*

Complications néoplasiques

La progression à plus ou moins bas bruit de la gastrite auto-immune en maladie de Biermer peut durer 20 à 30 ans, voire plus, en se souvenant qu'il existe des réserves de vitamine B12 d'environ 5 à 10 ans selon les individus [1]. À ce niveau, il faut souligner que le diagnostic de

la maladie de Biermer est important, non pas uniquement du fait des conséquences de l'anémie, mais aussi des complications neurologiques et surtout d'une prédisposition aux tumeurs gastriques de tous types allant des tumeurs carcinoïdes... jusqu'aux lymphomes malins non hodgkiniens [2].

Les tumeurs carcinoïdes gastriques 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. Sur le plan histologique, il s'agit de tumeurs d'architecture trabéculaire, constituées de petites cellules argyrophiles, rarement argentaffines, à activité mitotique souvent modérée. Les tumeurs carcinoïdes gastriques sont de faible malignité, de siège fundique, multiples dans 50 % des cas (d'où la nécessité de faire des biopsies multiples), de petite taille < 1 cm, pouvant s'accompagner de métastases dans 16 % des cas, sans syndrome carcinoïde, avec un immunomarquage positif à la chromogranine A [31].

L'hyperplasie des cellules endocrines est un phénomène spontané chez les patients présentant une atrophie gastrique, par perte préférentielle des cellules non endocrines. Les tumeurs carcinoïdes gastriques sont développées à partir des cellules ECL, décrites dans 2 pathologies que sont la maladie de Biermer et le syndrome de Zollinger-Ellison isolé ou dans le cadre d'une néoplasie endocrine multiple de type 1 [31].

L'hypergastrinémie est directement responsable de la prolifération des cellules ECL, à l'origine de la formation de tumeurs carcinoïdes gastriques. Cette faible malignité des tumeurs carcinoïdes gastriques biernériennes conduit à des traitements conservateurs, à type d'exérèse limitée, avec 3 principaux critères décisionnels selon Cattan [32] : âge, taille, nombre de tumeurs. Une abstention thérapeutique est préconisée chez les sujets > 70 ans ; la gastrectomie totale reste exceptionnellement indiquée. La surveillance par endoscopie haute est recommandée, trimestrielle la première année en présence de lésions néoplasiques, puis plus espacée en l'absence de récurrence macroscopique ou histologique. Il est à noter qu'en l'absence de telle lésion une surveillance endoscopique bi-annuelle est souhaitable.

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 [33] ;

- 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 [2, 3, 33].

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 1*. Ainsi, les critères diagnostiques ont changé dans les études publiées ces dernières années [1, 2]. 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 [33].

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 de seulement 50 % (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.

Diagnostic différentiel des carences en vitamine B12

Le diagnostic différentiel des carences en vitamine B12 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 (*figure 1*) [1].

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 [34, 35].

La carence en vitamine B12 d'apport est exceptionnelle dans les pays industrialisés, en dehors des végétaliens stricts et des nouveau-nés de femmes végétaliennes. Les malabsorptions de vitamine B12 sont, quant à elles, de plus en plus rares [1].

Chez les enfants, il convient de discuter les déficits génétiques des protéines impliquées dans le métabolisme

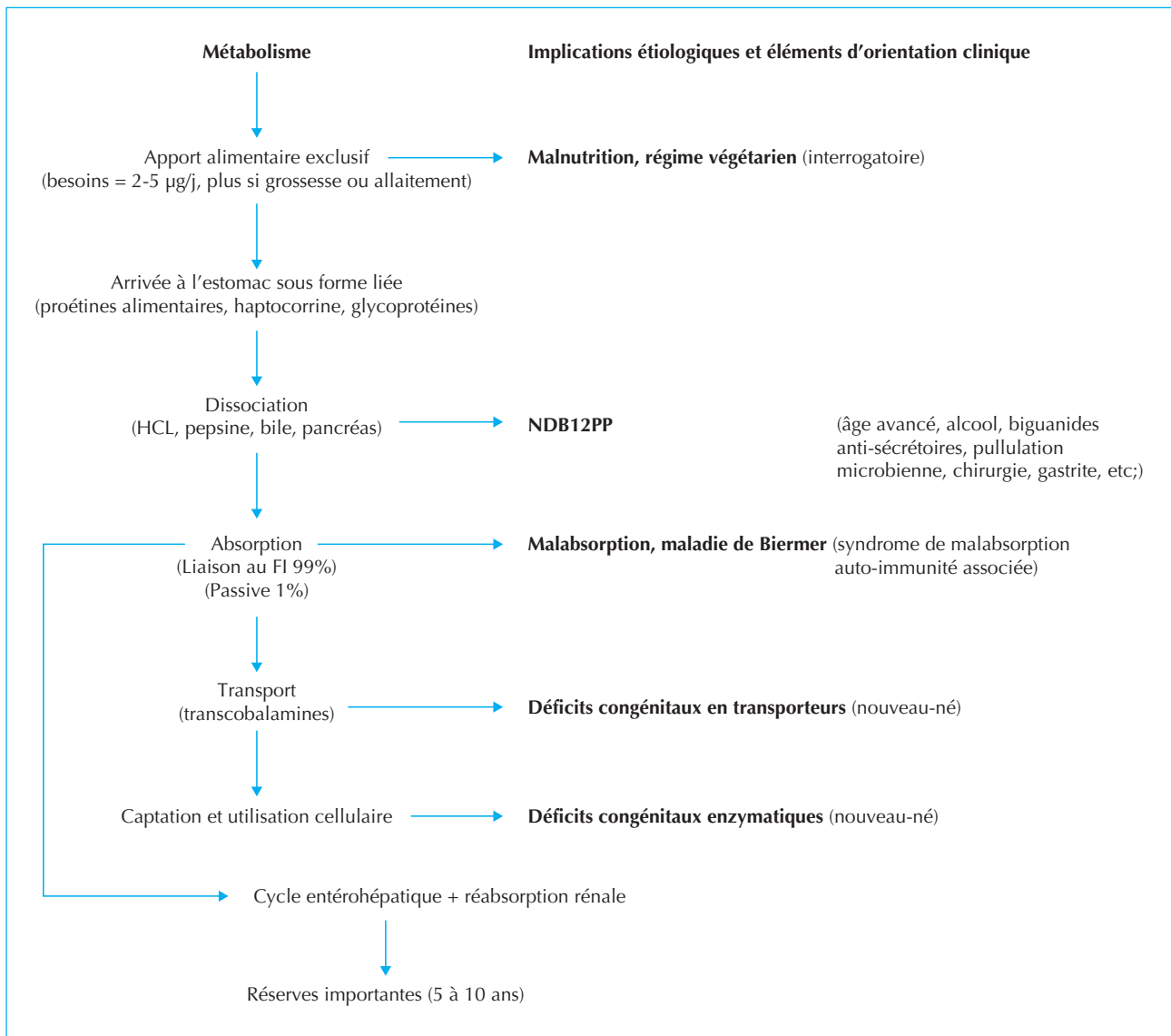


Figure 1. Métabolisme de la vitamine B12, implications et éléments d'orientation étiologiques.

de la vitamine B12 : déficits en facteur intrinsèque, déficits en transcobalamine II [1].

À ce niveau, il convient de garder en mémoire que la maladie de Biermer est une grande simulatrice comme nous l'avons vu plus haut, de par le polymorphisme et le spectre de ses manifestations cliniques, et que son diagnostic doit être évoqué et envisagé de principe devant tous tableaux neurologiques et hématologiques ne faisant pas la preuve de leur origine et ce, d'autant que le diagnostic est relativement aisé et non invasif, notamment chez la personne âgée [1, 36].

Traitement de la carence en vitamine B12 et surveillance

Le traitement des carences en vitamine B12 repose dans la majorité des pays sur la vitamine B12 administrée en intramusculaire sous forme de : cyanocobalamine, l'hydroxycobalamine ou la méthylcobalamine [37, 38]. En France, seule la première est utilisée dans cette indication. 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 [38].

Les attitudes concernant la posologie et le rythme d'administration sont très différentes d'une équipe à l'autre [38]. Aux États-Unis et au Royaume-Uni, les doses sont de 100 à 1 000 µg par mois à vie [37, 38]. 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 [2, 38].

En ce qui concerne le traitement curatif par la vitamine B12 administrée par voie orale (1 % de la vitamine B12 libre est absorbée de façon passive, indépendamment du facteur intrinsèque et de son récepteur (cubiline), aucun schéma n'a été encore validé de manière définitive, en l'état actuel des connaissances [38]. Les doses habituellement utilisées doivent en tout cas dépasser largement celles requises physiologiquement allant dans la maladie de Biermer de 1000 à 2000 µg/jour de cyanocobalamine [39, 40].

Dans notre expérience, cette attitude est à réserver aux conséquences avant tout hématologiques des carences en vitamine B12 ; les données relatives aux formes neurologiques étant nettement plus parcellaires [38]. Ainsi il est toujours recommandé si l'on se réfère aux données de l'*Evidence-Based Medicine* d'avoir recours à la voie parentérale dans les formes neurologiques « sévères ».

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) [38]. Elle peut également se révéler particulièrement utile chez les patients sous anticoagulants ou antiagrégants chez qui les injections intra-musculaires sont contre-indiquées [38].

Avant de conclure, nous souhaiterions attirer l'attention du praticien de terrain 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 au moins 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).

Conflits d'intérêts : aucun. Le Pr E. Andrès est membre de la Commission nationale de Pharmacovigilance. Les données développées ici n'engagent que son avis personnel. Il est responsable du Centre de compétences des cytopénies auto-immunes de l'adulte au CHRU de Strasbourg. Il anime un groupe de travail sur les carences en vitamine B12 au CHRU de Strasbourg (CARE B12) et est membre du GRAMI : Groupe de recherche sur les anémies en médecine interne. Il est expert consultant auprès de plusieurs laboratoires impliqués en Hématologie (Amgen, Roche, Chugai, GSK, Vifor Pharma, Ferring, Genzyme, Actelion) et a participé à de nombreuses études internationales ou nationales sponsorisées par ces laboratoires ou travaux académiques.

Références

1. Andrès E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CAMJ* 2004 ; 171 : 251-60.
2. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger JL. Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *Rev Med Interne* 2005 ; 26 : 938-46.
3. Zittoun J. Maladie de Biermer. *Rev Prat* 2001 ; 51 : 1542-6.
4. Loukili NH, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M, Andrès E. Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 patients. *Rev Med Interne* 2004 ; 25 : 556-61.
5. Carmel R. Pernicious anemia. *Encyclopedia of Gastroenterology* 2004 : 170-1.
6. Toh BH, Van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Eng J Med* 1996 ; 337 : 1441-7.
7. Toh BH, Alderuccio F. Pernicious anemia. *Autoimmunity* 2004 ; 37 : 357-61.
8. Toh BH, Whittingham S, Alderuccio F. Gastritis and pernicious anemia. *Autoimmune Diseases* 2006 ; 39 : 527-46.
9. Alderuccio F, Sentry JW, Mashall ACJ, Biondo M, Toh BH. Animal models of human disease : Experimental autoimmune gastritis – a model for autoimmune gastritis and pernicious anemia. *Clin Immunol* 2002 ; 102 : 48-58.
10. Toh BH, Sentry JW, Alderuccio F. The causative H⁺/K⁺ ATPase antigen in the pathogenesis of autoimmune gastritis. *Immunol Today* 2000 ; 21 : 348-354.
11. Barrett SP, Gleeson PA, Silva HD, Toh BH, Van Driel IR. Interferon gamma is required during the initiation of an organ-specific autoimmune disease. *Eur J Immunol* 1996 ; 26 : 1652-5.
12. D'Elios MM, Bergmann MP, Azzuri A, et al. H⁺ + K⁺ ATPase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 377-86.
13. Bonnotte B. Physiopathologie des maladies autoimmunes. *Rev Med Interne* 2010 ; 31S : S292-5.
14. Berthelot JM, Maugars Y. Rôle des cellules TCD4⁺ suppressives dans la pathogénie des maladies auto-immunes (dont la polyarthrite rhumatoïde). Faits et hypothèses. *Rev Rhumatisme* 2004 ; 71 : 751-8.
15. Regent A, Bussone G, Kaveri SV, Mouthon L. Autoimmunité humorale et cellulaire : de la physiologie à la pathologie. *Rev Med Interne* 2009 ; 30 : 1-8.
16. Banka S, Ryan K, Thomson W, Newman WG. Pernicious anemia-Genetic insights. *Autoimmunity Reviews* 2011 ; 10 : 455-9.
17. Andrès E, Noel E, Henoun Loukili N, Coca C, Vinzio S, Blicklé JF. Existe-t-il un lien entre les non-dissociations de la vitamine B12 et la maladie de Biermer ? *Ann Endocrinol* 2004 ; 65 : 118-20.
18. Eyquem A, De Saint Martin J. Anticorps anti-estomac. *Rev Franç Allergol* 1971 ; 11 : 239-48.
19. Absalon YB, Dubel L, Johanet C. Dosage des anticorps anti-facteur intrinsèque : étude comparative RIA-ELISA. *Immunoanal Biol Spec* 1994 ; 9 : 246-9.

20. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia : New insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15 : 5121-8.
21. Guilloteau M, Bertrand Y, Lachaux A, Mialou V, Le Gall C, Girard S. La maladie de Biermer : une cause possible d'anémie microcytaire chez l'adolescent. *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : 1155-6.
22. Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloisel F, Aandrès E. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2007 ; 28 : 225-31.
23. Andrès E, Renaux V, Campos F, et al. Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune. *Rev Med Interne* 2001 ; 22 : 389-93.
24. Beauchet O, Exbrayat V, Navez G, Blanchon MA, Lee Quang B, Gonthier R. 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 Med Interne* 2002 ; 23 : 322-7.
25. Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, et al. Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas. *Rev Med Interne* 2006 ; 27 : 442-7.
26. Vogel T, Dali Youcef N, Kaltenbach G, Andrès E. Homocysteine, vitamin B12, folate and cognitive functions : a systematic and critical review of the literature. *Int J Clin Pract* 2009 ; 63 : 1061-7.
27. Perros P, Singh RK, Ludlan CA, Frier BM. Prévalence of pernicious anemia in patients with type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Diabetic Medecine* 2000 ; 17 : 749-51.
28. Gaches F, Vidal E, Berdah JF, et al. Syndromes auto-immuns multiples. A propos de 10 observations. *Rev Med Interne* 1993 ; 10 : 1165.
29. Humbert P, Dupond JL. Les syndromes auto-immuns multiples. *Ann Med Intern* 1988 ; 139 : 159-68.
30. Hrdá P, Sterzl I, Matucha P, Korióth F, Kromminga A. HLA antigen expression in autoimmune endocrinopathies. *Physiol Res* 2004 ; 53 : 191-7.
31. Boudray C, Grange C, Durieu I, Levrat R. Association d'une anémie de Biermer et de tumeurs carcinoïdes gastriques. *Rev Med Interne* 1998 ; 19 : 51-4.
32. Cattan D. Anémies d'origine digestive. *EMC-Hépatogastroentérologie* 2005 ; 2 : 124-49.
33. Cattan D. Pernicious anemia : What are the actual diagnosis criteria ? *World Journal of Gastroenterol* 2011 ; 17 : 543-4.
34. Carmel R. Malabsorption of food-cobalamin. *Bailliere's Clin Haematol* 1995 ; 8 : 639-55.
35. Andrès E, Serraj K, Mecili M, Kaltenbach G, Vogel T. The Syndrome of Food-Cobalamin Malabsorption : A Personal View in a Perspective of Clinical Practice. *J Blood Disord Transfus* 2011 ; 2 : 108. doi : 10.4172/2155-9864.1000108.
36. Andrès E, Vidal-Alaball J, Federici L, et al. B12 deficiency : a look beyond pernicious anemia. *J Fam Pract* 2007 ; 56 : 537-42.
37. Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP, et al. Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts. A propos de 20 observations. *Rev Med Interne* 2000 ; 21 : 946-54.
38. Andrès E, Fothergill H, Mecili M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 2010 ; 11 : 249-56.
39. Andrès E, Henoun Loukili N, Noel E, et al. Oral cobalamin (daily dose of 1 000 µg) therapy for the treatment of patients with pernicious anemia. An open label study of 10 patients. *Current Therapeutic Research* 2005 ; 66 : 13-22.
40. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998 ; 92 : 1191-8.