



HAL
open science

Profil épidémiologique de la maladie de Biermer en Guadeloupe : étude observationnelle au CHU de Pointe-à-Pitre de 2009 à 2014

Nadine Gerion

► **To cite this version:**

Nadine Gerion. Profil épidémiologique de la maladie de Biermer en Guadeloupe : étude observationnelle au CHU de Pointe-à-Pitre de 2009 à 2014. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01287043

HAL Id: dumas-01287043

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01287043>

Submitted on 30 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES
ET DE LA GUYANE

2015

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD

NNT : 2015ANTI0019

Profil épidémiologique de la maladie de Biermer en Guadeloupe :

Etude observationnelle au CHU de Pointe-à-Pitre de 2009 à 2014

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles et de la Guyane

Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 29 Juin 2015

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

GERION Nadine

Examineurs de la thèse : Mr le Professeur Eustase JANKY(Président)

Mme le Professeur Annie LANNUZEL

Mr le Professeur Guillaume THIERY

Mme le Professeur Jeannie HELENE-PELAGE

Mr le Docteur Eric SAILLARD

Mme le Docteur Georgette SAINT-GEORGES(directeur)

Mme le Docteur Moana GELU-SIMEON (co-directeur)



Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Serge ARFI

Médecine interne

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 22 55 - Fax : 05 96 75 84 45

Bruno HOEN

Maladies Infectieuses

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 15 45

Pascal BLANCHET

Chirurgie Urologique

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87

André-Pierre UZEL

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44

Pierre COUPPIE

Dermatologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83

Thierry DAVID

Ophtalmologie

Suzy DUFLO

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51

ORL – Chirurgie Cervico-Faciale

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 93 46 16

Eustase JANKY

Gynécologie-Obstétrique

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88

Georges JEAN-BAPTISTE

Rhumatologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

François ROQUES

Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean ROUDIE

Chirurgie Digestive

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 21 01

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean-Louis ROUVILLAIN

Chirurgie Orthopédique

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 22 28

Didier SMADJA

Neurologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 22 61 - Fax : 05 96 75 84 42

André WARTER

Anatomopathologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 23 50

André CABIE

Maladies Infectieuses

| | |
|----------------------------------|---|
| | CHU de FORT- DE - FRANCE |
| | Tel : 05 96 55 23 01 |
| Philippe CABRE | Neurologie |
| | CHU de FORT- DE - FRANCE |
| | Tel : 05 96 55 22 61 |
| Raymond CESAIRE | Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie |
| | CHU de FORT- DE - FRANCE |
| | Tel : 05 96 55 24 11 |
| Philippe DABADIE | Anesthésiologie/Réanimation |
| | CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES |
| | Tel : 05 96 89 11 82 |
| Maryvonne DUEYMES-BODENES | Immunologie |
| | CHU de FORT- DE - FRANCE |
| | Tel : 05 96 55 24 24 |
| Régis DUVAUFERRIER | Radiologie et imagerie Médicale |
| | CHU de FORT- DE - FRANCE |
| | Tel : 05 96 55 21 84 |
| Annie LANNUZEL | Neurologie |
| | CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES |
| | Tel : 05 90 89 14 13 |
| Louis JEHEL | Psychiatrie Adulte |
| | CHU de FORT- DE - FRANCE |
| | Tel : 05 96 55 20 44 |
| Mathieu NACHER | Epidémiologie |
| | CH de CAYENNE |
| | Tel : 05 94 93 50 24 |
| Guillaume THIERY | Réanimation |
| | CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES |

Magalie DEMAR

Tel : 05 90 89 17 74
Parasitologie et Infectiologue
 CH de CAYENNE
 Tel : 05 94 39 53 09

Professeurs des Universités Associé

Jeannie HELENE-PELAGE

Médecine générale
 Cabinet libéral au Gosier
 Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Christine AZNAR

Parasitologie

CH de CAYENNE
 Tel : 05 94 39 50 54

Christophe DELIGNY

Gériatrie et biologie du vieillissement

CHU de FORT- DE – France
 Tel : 05 96 55 22 55

Philippe GARSAUD

Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention

CHU de FORT- DE – France
 Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51

Jocelyn INAMO

Cardiologie

CHU de FORT- DE – France
 Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

Franciane GANE-TROPLENT

Médecine générale

Cabinet libéral les Abymes
 Tel : 05 90 20 39 37

Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE

Endocrinologie

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 03

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH**Nutrition**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 00

Sébastien BREUREC**Bactériologie & Vénérologie**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 12 80

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux**Rémi EYRAUD****Urologie**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 95

Lauren BRUNIER-AGOT**Rhumatologie**

CHU de FORT- DE – France

Tel : 05 96 55 23 52

Xavier BOUILLOUX**Chirurgie Orthopédique et Traumatologie**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 66

Philippe CARRERE**Médecin Générale**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Cédric Sandy PIERRE**ORL**

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 95

Pierre CARRET**Orthopédie**

CHU de FORT –DE- France

Tel : 05 90 55 22 28

Julie SAMBOURG**Dermatologie – Maladies Infectieuses**

| | |
|---------------------------------|--|
| Katlyne POLOMAT | CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 59 Médecine interne CHU de FORT- DE – France Tel : 05 96 55 22 55 |
| Teddy TOTO | Gynécologie Obstétrique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES |
| Laurent BRUREAU | Urologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES |
| JACQUES-ROUSSEAU Natacha | Anesthésiologie/Réanimation CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 96 89 11 82 |
| GUILLE Jérémy | ORL CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95 |
| BLETTERY Marie | Rhumatologie 5D CHU de FORT- DE – France Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44 |
| SCHOELL Thibaut | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire CHU de FORT- DE – France Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38 |
| ROUX Guillaume | Parasitologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 54 05 - Fax : 05 94 39 53 09 |

REMERCIEMENTS

Je remercie le Professeur Janky pour son émulation au travail inculquée depuis ma première année de médecine et pour l'honneur qu'il me fait en présidant mon jury de thèse.

Je remercie le Professeur Lannuzel pour avoir facilité le déroulement de mon étude au sein de son service et pour l'intérêt porté à mon travail.

Je remercie le Professeur Thierry d'avoir accepté si naturellement d'honorer de sa présence mon jury de thèse.

Je remercie le Professeur Hélène Pelage d'avoir introduit la rédaction d'une fiche de projet de thèse et d'avoir accepté de juger mon travail.

Je remercie le Dr Saillard pour l'expérience que j'ai acquise au sein de son service lors de mon premier semestre d'internat et où les prémices de ce travail ont commencé.

Je remercie infiniment ma directrice de thèse Dr Saint-Georges et ma co-directrice Dr GELU-SIMEON du temps personnel consacré à la direction de ce travail et pour leurs encouragements à pousser mes réflexions méthodologiques pour mener à bien cette thèse.

Je remercie les Drs Messiaen, Southwell et Prévot d'avoir facilité le déroulement de l'étude au sein de leur service.

Je remercie les Drs Beltan et Diedhiou pour leur disponibilité et leur implication dans mon travail.

Je remercie Mr Bhakkan Bernard pour son aide précieuse et le temps consacré à l'analyse statistique de ma thèse.

Je remercie les secrétaires des services de gastro-entérologie, de médecine A, B, C et neurologie pour leur disponibilité et leur professionnalisme.

Je remercie chaleureusement mon compagnon David, mes parents, mon frère et ma sœur ainsi que tous mes amis pour leur aide, leur patience et leur soutien sans faille.

RESUME

Profil épidémiologique de la maladie de Biermer en Guadeloupe : étude observationnelle au CHU de Pointe-à-Pitre de 2009 à 2014.

Contexte : La morbidité accrue de la maladie de Biermer, son risque néoplasique et sa co-existence avec des pathologies auto-immunes comme le diabète de type 1, ont motivé l'étude de son profil épidémiologique en Guadeloupe. **Objectifs** : L'objectif principal de ce travail a été de décrire le profil épidémiologique de la maladie de Biermer en Guadeloupe. Les objectifs secondaires ont été d'identifier les facteurs discriminants selon l'âge, ainsi que les facteurs prédictifs de sévérité. **Méthodes** : Il s'agit d'une étude rétrospective menée dans 5 services du CHU de Pointe-à-Pitre, de 2009 à 2014 avec les critères d'inclusion suivants : une carence en vitamine B12 et/ou une anémie macrocytaire arégénérative, une positivité des anticorps anti facteur intrinsèque (Ac antiFI) et/ou anticellules pariétales gastriques (Ac anti CPG) et/ou une atrophie fundique à l'histologie. Des données sociodémographiques, cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies et analysées. **Résultats** : 52 patients d'âge médian 65.5 ans [15-95] avec un sex ratio à 0.52 ont été inclus. Parmi eux, 41 (78.8%) ont présenté des signes cliniques d'anémie, 39 (75.0%) ont présenté des signes digestifs et 25 (48.1%) des signes neuropsychiatriques. Deux (3.8%) patients sont restés asymptomatiques et 15 (30.6%) patients ont présenté des signes de mauvaise tolérance clinique. La valeur médiane de vitamine B12 a été estimée à 90 pg/mL [53-964], l'hémoglobine à 5.4 g/dL [2.1-16.3], celle du taux de globules blancs à 3.95 G/L [1.6-23] et celle des plaquettes à 117 G/L [31-614]. L'hémoglobine était inférieure à 8g/dL dans 42 (80.8%) cas, une pancytopenie a été retrouvée dans 15 (28.8%) cas et une pseudo micro-angiopathie thrombotique dans 2 (3.8%) cas. Le taux de positivité des Ac anti FI et anti CPG étaient de 84.4% (n=38/45) et 52.2% (n=24/46) respectivement. L'atrophie fundique histologique a été trouvée dans 87.5% (n=28/32) des cas et la métaplasie dans 74.3% des cas (n=26/35). Parmi 51 cas : une transfusion a été réalisée dans 36 (70.6%) cas, un traitement par vitamine B12 dans 50 (98.0%) cas avec une amélioration clinique dans 35 (70%) cas. Des complications ont été observées dans 13 (25%) cas responsables d'un décès (1.9%). Les patients de moins de 65 ans présentaient plus d'anémie clinique (p=0.025), une maladie plus sévère (p=0.024), un taux de vitamine B12 et de globules blancs plus bas (p=0.000 et 0.003 respectivement). L'anémie clinique était un facteur prédictif de la sévérité en analyse univariée (p=0.000). **Conclusion** : La présentation clinique de la maladie de Biermer en Guadeloupe, est comparable aux données de la littérature bien que son expression soit plus sévère chez les moins de 65 ans.

Mots-clés : maladie de Biermer, anémie, vitamine B12, anticorps anti facteur intrinsèque.

ABSTRACT

Epidemiological profile of pernicious anemia in Guadeloupe: an observational study at the University Hospital of Pointe-à-Pitre from 2009 to 2014.

Background: The increased morbidity of pernicious anemia, its neoplastic risk and its coexistence with autoimmune diseases such as type 1 diabetes, have motivated the study of the epidemiological profile in Guadeloupe. **Aims:** The main objective of this work was to describe the epidemiological profile of pernicious disease in Guadeloupe. Secondary objectives were to identify the discriminating factors by age, as well as predictors of severity. **Methods:** This is a retrospective study in 5 services at hospital of Pointe-à-Pitre, from 2009 to 2014 with the following inclusion criteria: a vitamin B12 deficiency and / or macrocytic aplastic anemia, presence of anti intrinsic factor antibodies (IFA) and / or gastric parietal anticellules (PCA) and / or atrophy in fundic histology. Sociodemographic, clinical, laboratory, endoscopic, histological data, treatment and follow-up results were collected and analyzed. **Results:** 52 patients, median age 65.5 years [15-95] with a sex ratio to 0.52 were included. Of these, 41 (78.8%) showed clinical signs of anemia, 39 (75.0%) had digestive signs and 25 (48.1%) had neuropsychiatric signs. Two (3.8%) patients remained asymptomatic and 15 (30.6%) patients had poor clinical safety signs. The median value of B12 was estimated at 90 pg / mL [53-964], hemoglobin at 5.4 g / dL [2.1-16.3], the white blood cell count at 3.95 G / L [1.6-23] and the wafers at 117 G / L [31-614]. The hemoglobin was below 8 g / dL in 42 (80.8%) cases, pancytopenia was found in 15 (28.8%) cases and pseudo thrombotic microangiopathy in 2 (3.8%) cases. The positivity rate of IFA and anti PCA were 84.4% (n = 38/45) and 52.2% (n = 24/46) respectively. The histological fundic atrophy was found in 87.5% (n = 28/32) of cases and metaplasia in 74.3% of cases (n = 26/35). Among 51 cases: a transfusion was performed in 36 (70.6%) cases, treatment with B12 vitamin in 50 (98.0%) cases with clinical improvement in 35 (70%) cases. Complications were observed in 13 (25%) cases responsible for one death (1.9%). The less than 65 years patients had more clinical anemia (p = 0.025), more severe disease (p = 0.024) low levels of vitamin B12 and low white blood cell count (p = 0.000 and 0.003 respectively). Clinical anemia was a predictor of severity in univariate analysis (p = 0.000). **Conclusion:** The clinical presentation of pernicious anemia in Guadeloupe, is comparable to the literature although his expression is more severe in less than 65 years patients.

Keywords: pernicious anemia, anemia, vitamin B12, anti intrinsic factor antibody.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| Remerciements | 8 |
| Résumé | 10 |
| Abstract | 11 |
| Table des matières | 12 |
| Sommaire des figures et tableaux | 15 |
| Liste des abréviations | 16 |
| 1 Introduction | 17 |
| 2 Généralités | 19 |
| 2.1 Epidémiologie de la maladie de Biermer | 19 |
| 2.2 Histoire naturelle de la maladie de Biermer | 20 |
| 2.3 Mécanisme physiopathologique de la maladie de Biermer | 21 |
| 2.3.1 Physiopathologie de la gastrite atrophique | 24 |
| 2.3.2 Retentissement de l'atrophie glandulaire | 25 |
| 2.3.3 Rôle de l' <i>Helicobacter pylori</i> | 27 |
| 2.4 Métabolisme de la vitamine B12 | 27 |
| 2.4.1 Cycle de la vitamine B12 | 28 |
| 2.4.2 Réactions biochimiques au niveau cellulaire | 30 |
| 2.4.3 Atteinte médullaire et digestive | 30 |
| 2.4.4 Toxicité neurologique et risque vasculaire | 32 |
| 2.5 Critères diagnostiques de la maladie de Biermer | 32 |
| 2.5.1 Manifestations cliniques | 32 |
| 2.5.1.1 Les signes d'anémie | 33 |
| 2.5.1.2 Les signes digestifs | 33 |
| 2.5.1.3 Les manifestations neuropsychiatriques | 35 |
| 2.5.1.4 Autres signes | 35 |
| 2.5.2 Tests usuels et leur valeur diagnostique | 38 |
| 2.6 Prise en charge thérapeutique | 39 |
| 2.7 Surveillance | 39 |
| 2.7.1 A court et moyen termes | 39 |

| | |
|--|----|
| 2.7.2 A long terme : le risque néoplasique | 40 |
| 3 Matériels et méthodes | 42 |
| 3.1 Type d'étude | 42 |
| 3.2 Population d'étude | 42 |
| 3.3 Critères d'inclusion et d'exclusion | 43 |
| 3.4 Protocole de l'étude | 44 |
| 3.5 Méthodes de laboratoire | 45 |
| 3.6 Méthodes statistiques | 46 |
| 4 Résultats | 48 |
| 4.1 Schéma des inclusions | 48 |
| 4.2 Caractéristiques de la population | 50 |
| 4.2.1 Données sociodémographiques | 50 |
| 4.2.2 Données cliniques | 51 |
| 4.2.3 Données biologiques | 55 |
| 4.3 Données endoscopiques | 59 |
| 4.4 Critères de sévérité | 60 |
| 4.5 Prise en charge thérapeutique et évolution | 61 |
| 4.6 Comparaison de deux sous-populations | 63 |
| 4.6.1 Facteurs prédictifs de sévérité clinico-biologique | 63 |
| 4.6.2 Par tranche d'âge | 67 |
| 5 Discussion | 70 |
| 5.1 Résultat principal et ses implications | 70 |
| 5.2 Forces et faiblesses de l'étude | 70 |
| 5.2.1 Les forces de l'étude | 70 |
| 5.2.2 Les faiblesses de l'étude | 71 |
| 5.2.2.1 Biais de sélection | 71 |
| 5.2.2.2 Puissance de l'étude | 71 |
| 5.3 Forces et faiblesses de deux études comparables | 71 |
| 5.3.1 Etude de Loukili et al. | 71 |
| 5.3.2 Etude de Song et al. | 72 |
| 5.4 Analyse des résultats | 72 |
| 5.4.1 Caractéristiques de la population | 72 |

| | |
|--|-----|
| 5.4.1.1 Données sociodémographiques | 72 |
| 5.4.1.2 Données cliniques | 73 |
| 5.4.1.3 Données biologiques | 77 |
| 5.4.1.4 Données endoscopiques et histologiques | 79 |
| 5.4.1.5 Prise en charge thérapeutique et évolution | 81 |
| 5.4.2 Comparaison de deux sous-populations | 84 |
| 5.5 Perspectives | 87 |
| 5.5.1 Constats et pistes d'amélioration | 87 |
| 5.5.2 Perspectives | 88 |
| 6 Conclusion | 89 |
| Références bibliographiques | 91 |
| Annexe (questionnaire recueil de données) | 95 |
| Serment d'Hippocrate | 100 |
| Résumé | 101 |

SOMMAIRE DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure I. Histoire naturelle de la maladie de Biermer | 20 |
| Figure II. Pathogénie de la gastrite chronique auto-immune de type A | 23 |
| Figure III. Répercussions de l'atrophie glandulaire | 25 |
| Figure IV. Réactions cellulaires impliquant la vitamine B12 | 29 |
| Figure V. Protocole d'inclusion des patients | 49 |

TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau I. Caractéristiques sociodémographiques chez 52 patients avec maladie de Biermer de 2009 à 2014 au CHUPPA | 51 |
| Tableau II. Caractéristiques cliniques des 52 patients atteints de la maladie de Biermer de 2009 à 2014 au CHUPPA | 54 |
| Tableau III. Données biologiques des 52 patients avec diagnostic de maladie de Biermer de 2009 à 2014 au CHUPPA | 57 |
| Tableau IV. Données immunologiques des 52 patients avec maladie de Biermer de 2009 à 2014 au CHUPPA | 58 |
| Tableau V. Données endoscopiques et histologiques des 52 patients avec diagnostic de maladie de Biermer de 2009 à 2014 au CHUPPA | 59 |
| Tableau VI. Critères de sévérité au cours de l'hospitalisation des 52 patients avec diagnostic de maladie de Biermer de 2009 à 2014 au CHUPPA | 61 |
| Tableau VII. Analyse comparative selon la sévérité clinico-biologique | 64 |
| Tableau VIII. Comparaison de moyennes des taux d'hémoglobine, globules blancs, plaquettes et vitamine B12 selon la présence ou non de signes digestifs | 65 |
| Tableau IX. Comparaison de moyennes des taux d'hémoglobine, globules blancs, plaquettes et vitamine B12 selon la présence ou non de signes neurologiques | 66 |
| Tableau X. Caractéristiques cliniques, immunologiques et histologiques selon la tranche d'âge | 68 |
| Tableau XI. Comparaison des moyennes des taux d'hémoglobine, globules blancs, plaquettes et vitamine B12 selon la tranche d'âge | 69 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|---------------------------------------|---|
| Ac anti CPG | Anticorps anti cellules pariétales gastriques |
| Ac anti FI | Anticorps anti facteur intrinsèque |
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| ASAT | Aspartame amino-transférase |
| Cbl | Cobalamine |
| CoA | Coenzyme A |
| CpAg | Cellule présentatrice d'antigène |
| CHUPPA | Centre hospitalo-universitaire de Pointe-à-Pitre Abymes |
| CMH | Complexe majeur d'histocompatibilité |
| H ⁺ ,K ⁺ ATPase | H ⁺ ,K ⁺ adenosyl triphosphatase |
| INF | Interferon gamma |
| LDH | Lactate déshydrogénase |
| PMSI | Programme de médicalisation des systèmes d'information |
| T4L | Tétra-iodo thyronine (thyroxine) libre |
| T3L | Tri-iodo thyronine libre |
| TNF | Tumor necrosis factor alpha |
| TSH | Thyroid stimulating hormone |
| VGM | Volume globulaire moyen |

1 INTRODUCTION

La maladie de Biermer est une pathologie auto-immune spécifique de l'organe gastrique. Sa prévalence, estimée à 0.1% en population générale s'élève à 1.9% chez les sujets de plus de 60 ans. (1)

Elle peut s'associer à d'autres maladies auto-immunes et sa prévalence est alors multipliée par 3 ou 5 en cas de thyroïdite auto-immune ou de diabète de type 1. (2)

Son mécanisme pathologique est en lien avec l'évolution d'une gastrite chronique atrophique dite de type A, caractérisée par la destruction immune ciblée des cellules pariétales fundiques aboutissant principalement à une hypo(a)chlorhydrie ainsi qu'à l'épuisement progressif du facteur intrinsèque.

Le déficit en facteur intrinsèque, indispensable au transport et à l'absorption de la vitamine B12, est à l'origine d'une carence vitaminique par malabsorption.

La vitamine B12 est impliquée dans la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et dans la stabilité de la myéline nerveuse : en cas de déficit en vitamine B12, ces mécanismes sont altérés. De plus, ses métabolites neurotoxiques et thrombotiques non convertis s'accumulent. La convergence de ces deux processus est responsable de complications hématologiques, digestives et neuropsychiatriques potentiellement sévères voire irréversibles.

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 avec un risque relatif multiplié par 6.8. (3)

En Guadeloupe, la prévalence de certaines maladies auto-immunes telles le diabète de type 1 (8.3% selon les chiffres de l'Institut de veille sanitaire en 2012), le lupus érythémateux disséminé (93.9/100000),(4) laisse supposer à une fréquence accrue de la maladie de Biermer, sans que cela n'ait encore été démontré. Toutefois, nous estimons que par sa morbidité accrue, par son risque néoplasique et l'existence d'un terrain favorable en Guadeloupe, l'étude de la maladie de Biermer est d'un intérêt majeur. D'autant plus, que dans notre exercice médical, nous avons constaté plusieurs cas incidents de cette pathologie chez des patients jeunes (moins de 65 ans).

Nous avons donc cherché à mieux caractériser la maladie de Biermer en Guadeloupe. Pour cela, nous avons mené une étude observationnelle rétrospective au CHU de Pointe-à-Pitre de 2009 à 2014 chez des patients pour lesquels le diagnostic de maladie de Biermer était posé.

L'objectif principal de cette étude a été d'établir le profil épidémiologique de la maladie de Biermer. Les objectifs secondaires ont visé à identifier les facteurs discriminants entre les moins de 65 ans et ceux de 65 ans et plus, ainsi que les facteurs prédictifs de sévérité.

Un autre enjeu à plus long terme, a été de mettre en avant la nécessité d'une reconnaissance précoce des signes d'une maladie de Biermer afin d'éviter les conséquences plus graves, telles que l'atteinte neurologique potentiellement 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 soins.

2 GENERALITES

2.1 Epidémiologie de la maladie de Biermer

La maladie de Biermer est une pathologie auto-immune avec atteinte spécifique de l'estomac dont la prévalence est estimée à 0.1% dans la population générale et qui s'accroît à 1.9% chez les sujets de plus de 60 ans. (1)

C'est une pathologie du sujet âgé dont la description est usuellement rattachée aux populations caucasiennes avec une prédominance féminine.

La maladie de Biermer peut s'associer à d'autres maladies auto-immunes, soit en les précédant, de façon concomittante ou à leur suite. 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,
- elle est retrouvée chez 4% des patients avec diabète de type 1
- en cas de dysthyroïdies auto-immunes telles la thyroïdite de Hashimoto ou de Basedow elle est retrouvée à une fréquence de 2 à 12%. (5)

2.2 Histoire naturelle de la maladie de Biermer

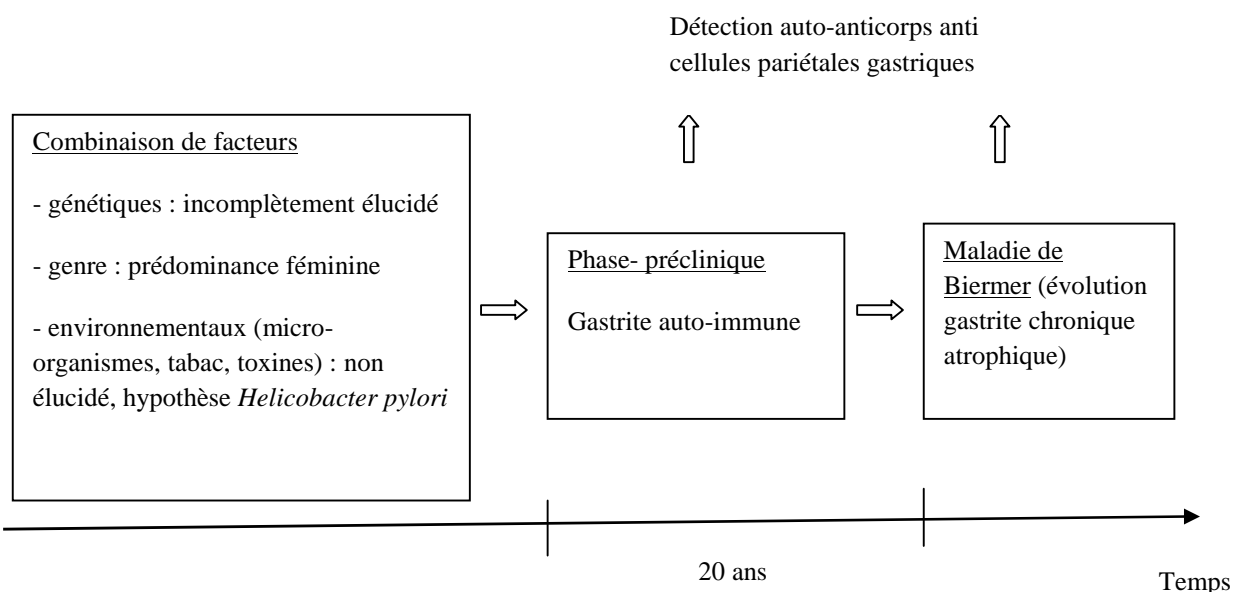
L'histoire naturelle de la maladie de Biermer est parallèle à celle des maladies auto-immunes.

La combinaison de facteurs génétiques, de facteurs environnementaux et immunologiques avec une balance de facteurs protecteurs/permisifs conduit à la perte de tolérance vis-à-vis des molécules du soi.

La phase d'apparition de l'auto-immunité est asymptomatique mais les auto-anticorps peuvent être détectés avant même l'apparition de la phase d'expression symptomatique de la maladie. (6)

Il peut s'écouler plus de vingt ans entre l'installation de la gastrite auto-immune, en passant par sa progression vers l'atrophie glandulaire gastrique et l'apparition des premiers symptômes de la maladie de Biermer. (2) (*figure 1*)

Figure I. Histoire naturelle de la maladie de Biermer



2.3 Mécanisme physiopathologique de la maladie de Biermer

La gastrite chronique atrophique auto-immune aboutit au déficit et/ou l'inhibition du facteur intrinsèque par destruction ciblée des cellules pariétales. L'épuisement du facteur intrinsèque conduit à une carence en vitamine B12 par malabsorption, génératrice des principaux symptômes.

2.3.1 Physiopathologie de la gastrite chronique atrophique

La gastrite chronique associée à la maladie de Biermer répond à la classification « Sydney system »¹ de gastrite chronique atrophique de type A. Elle se limite au fundus en épargnant l'antrum, ce qui la distingue de la gastrite chronique de type B associée à *Helicobacter pylori*.(7)

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 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. (8)

La cible antigénique initiant le processus inflammatoire est la pompe à protons H⁺/K⁺ adénosyl-triphosphatase, située au pôle luminal des cellules pariétales. (8,9)

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. (**Figure II**)

¹ Sydney system : classification histologique des gastrites chroniques selon la topographie de l'atteinte, l'aspect de l'épithélium et des glandes, la nature de l'infiltrat inflammatoire.

Les lymphocytes T activés (Th1 CD4+), 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.(8)

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.

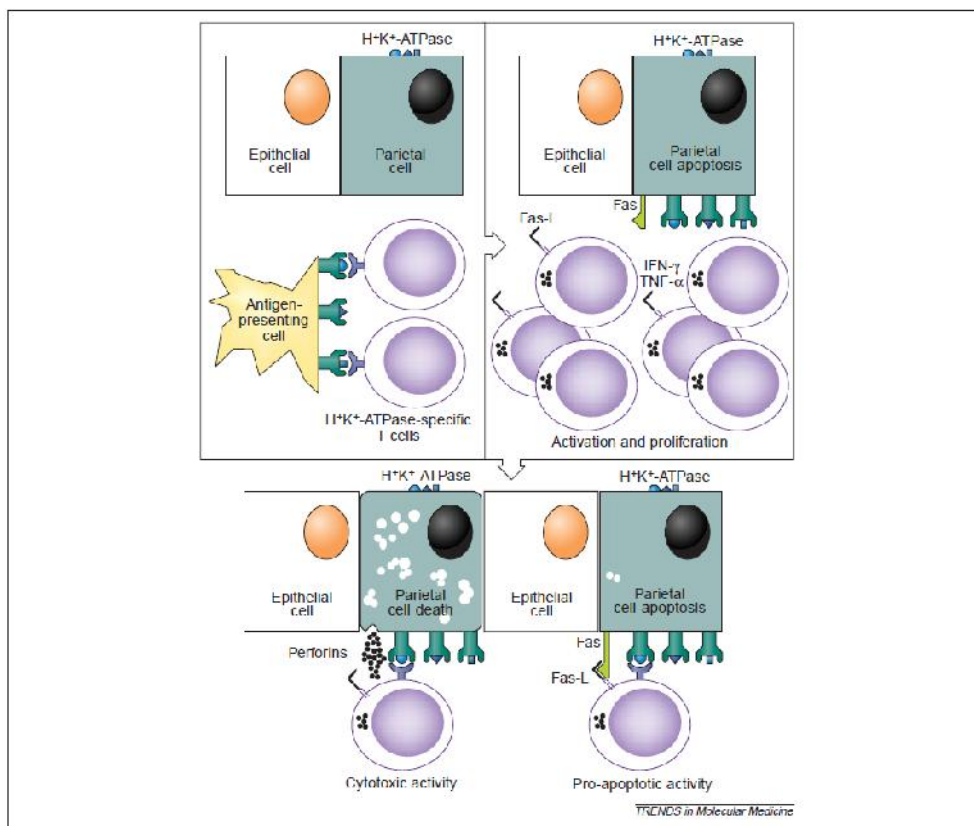
Sous l'influence des lymphocytes T activés, il y a production d'anticorps anti-cellules pariétales et anti- facteur intrinsèque par des lymphocytes B.

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 du 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.

Figure II: Pathogénie de la gastrite chronique auto-immune de type A (9)



Les cellules présentatrices d'antigènes (Antigen presenting cell) présentent des épitopes de la pompe à protons aux lymphocytes T qui s'activent et prolifèrent, les lymphocytes T spécifiques de la pompe à protons (H⁺K⁺ ATPase specific T cells) libèrent les cytokines INF γ et TNF α permettant l'expression par les cellules pariétales le récepteur de « mort » (Fas) et par les lymphocytes T le ligand qui se lie au récepteur de « mort » (FasL). La destruction des cellules pariétales se fait par mécanisme cytotoxique (cytotoxic activity) par libération de perforines (perforins) ou par apoptose (Pro-apoptotic activity).

Source : D'Elios MM et al., Gastric autoimmunity :the role of Helicobacter pylori and molecular mimicry. *Trends Mol Med* 2004;10(7):316-23

2.3.2 Retentissement de l'atrophie glandulaire

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

La destruction des cellules principales 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 terme une achlorhydrie.

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.

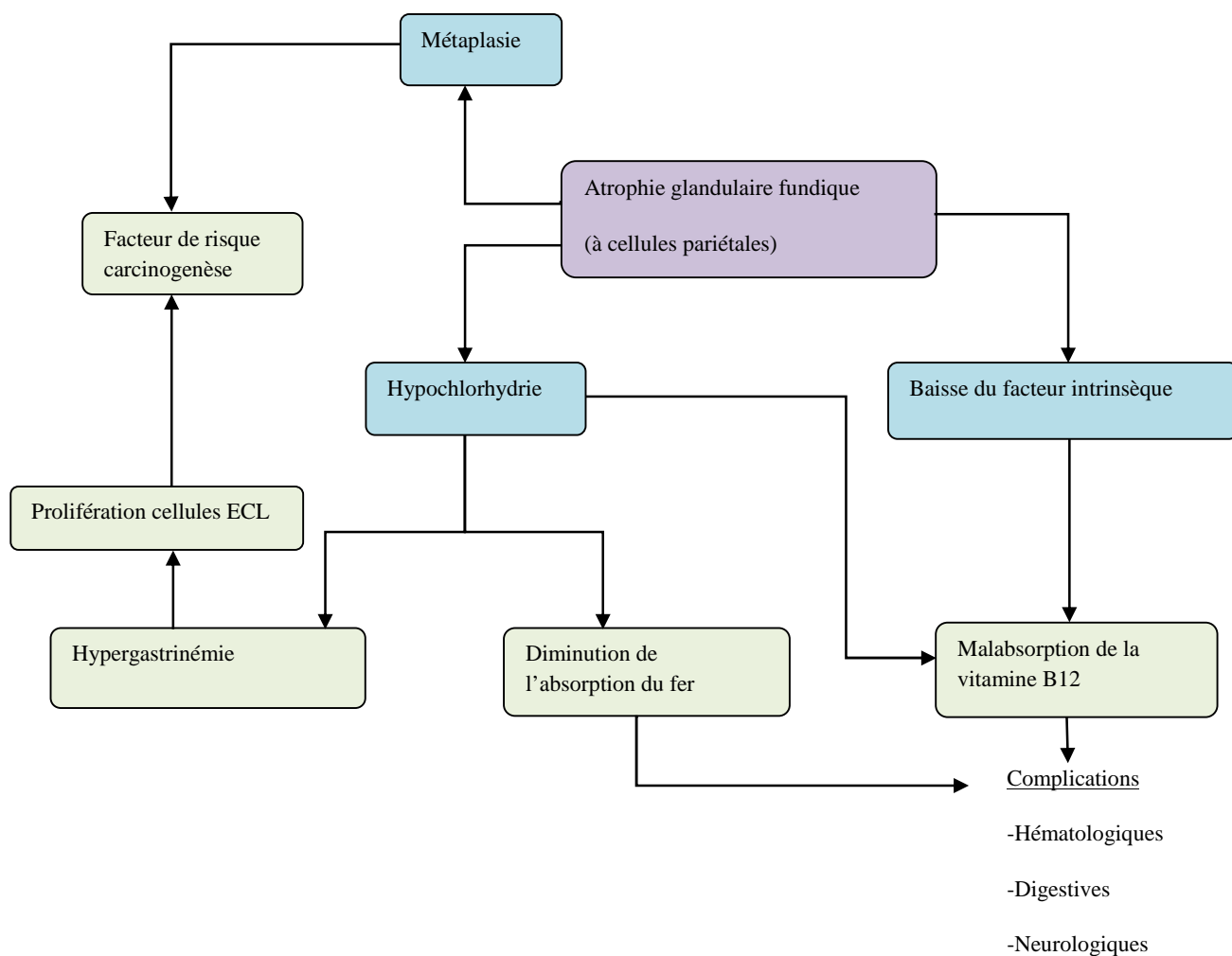
Les cellules détruites sont progressivement remplacées par une métaplasie intestinale.

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

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 alimente à son tour le cercle vicieux en majorant l'atrophie gastrique par défaut de synthèse de l'ADN. (*Figure III*)

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



2.3.3 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.

Certaines études suggèrent qu'*Helicobacter pylori* est capable d'induire une auto-réactivité gastrique avec une corrélation hautement significative. (10,11)

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. (11)

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. (10,12)

La gastrite auto-immune, ayant débuté par l'infection bactérienne, devient indépendante et évolue pour son propre compte. (9)

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 stigmatisme 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. (13)

2.4 Métabolisme de la vitamine B12

2.4.1 Cycle de la vitamine B12

L'apport en vitamine B12 (ou cobalamine) est exclusivement alimentaire par ingestion de protéines animales auxquelles elle est liée. (14)

Cet apport est amplement suffisant pour couvrir les besoins journaliers de 2 à 5 microgrammes.

Il existe deux voies d'absorption de la vitamine B12 :

- La voie principale : c'est une voie active faisant intervenir le facteur intrinsèque.

La vitamine B12 est dissociée du substrat alimentaire par hydrolyse peptique. Elle subit une succession de liaisons-dissociations protéiques puis se lie au niveau du duodénum, au facteur intrinsèque, glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales gastriques. Le complexe parcourt l'ensemble de l'intestin grêle, est internalisé par fixation à un récepteur spécifique au niveau de l'iléon terminal, puis dissocié.

Cette étape, indispensable à l'absorption de la vitamine B12, est rendue impossible au cours de la maladie de Biermer. Le premier obstacle est le défaut de synthèse du facteur intrinsèque et le second est l'inhibition de son couplage avec le facteur intrinsèque par les anticorps spécifiques.

La vitamine B12 se retrouve dans la circulation portale où son transport sérique est assuré par trois protéines porteuses, les transcobalamines. Le complexe ainsi formé se nomme holotranscobalamine.

La transcobalamine II achemine majoritairement la vitamine B12 aux cellules utilisatrices.

Les transcobalamines I et III véhiculent la cobalamine au foie où elle sera stockée en quantité suffisante pour plusieurs années.

- La voie par diffusion passive : elle représente 1 à 5% de la quantité de cobalamine ingérée. Cette voie est à la base du mécanisme d'absorption de la thérapie orale par vitamine B12.

L'élimination est digestive et urinaire.

La vitamine B12 excédentaire est excrétée dans la bile avec réabsorption iléale dépendant du facteur intrinsèque (cycle entérohépatique). Il existe également une réabsorption rénale de la cobalamine excédentaire.

La maladie de Biermer provoque une carence profonde en vitamine B12 par atteinte à la fois de la voie principale et de la voie d'épargne entérohépatique.

L'installation de la gastrite auto-immune puis le tarissement du facteur intrinsèque et enfin l'épuisement des stocks en vitamine B12 peuvent mettre plusieurs décades à s'installer, expliquant la découverte de la maladie de Biermer autour ou au-delà de 60 ans.

2.4.2 Réactions biochimiques au niveau cellulaire

Au sein des cellules, la vitamine B12 est convertie en ses deux coenzymes actifs.

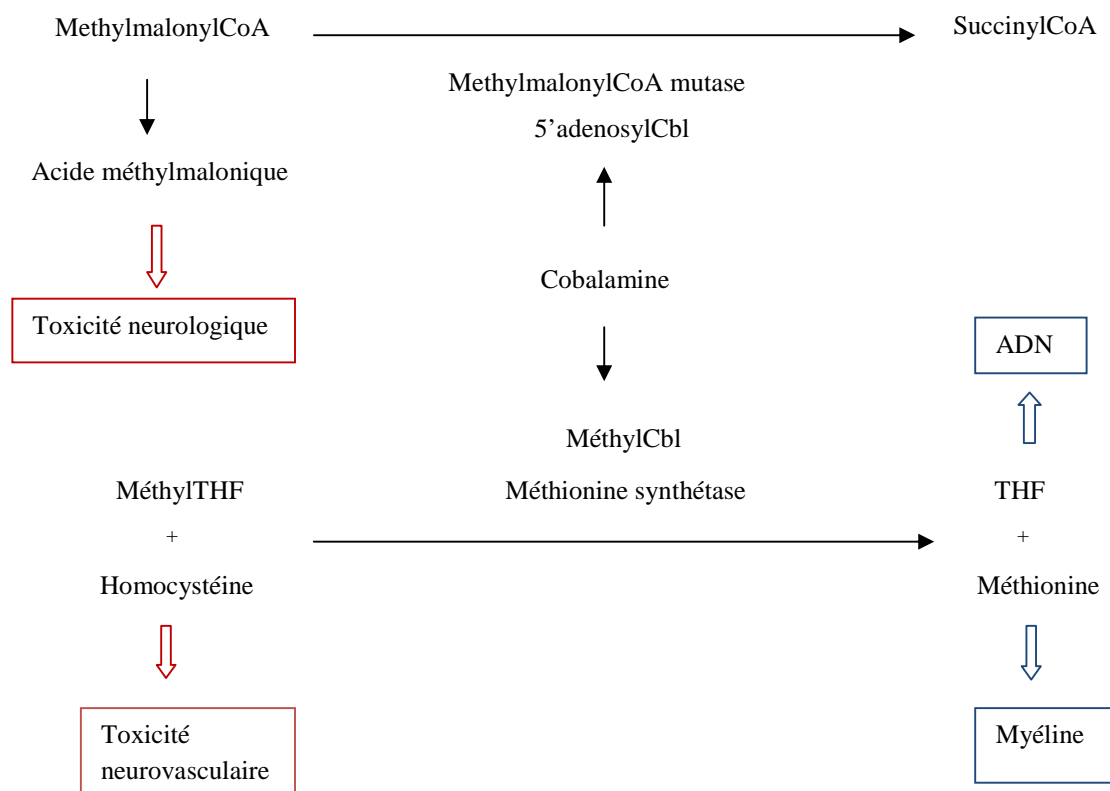
Au sein du cytoplasme et en interaction avec la vitamine B9, la méthylcobalamine est le cofacteur dans les deux réactions combinées suivantes : la conversion de l'homocystéine en méthionine et celle du méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate (THF). (15,16)

Cette réaction est de première importance car le tétrahydrofolate est utilisé pour la synthèse d'ADN et la méthionine intervient dans le cycle des méthylations pour la synthèse et la stabilité de la myéline nerveuse.

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

Le métabolisme cellulaire de la cobalamine explique la nature des principaux symptômes de la maladie de Biermer.

Figure IV. Réactions cellulaires impliquant la vitamine B12



Encadrés et flèches rouges reflètent les effets de l'absence de la vitamine B12, en bleu le métabolisme cellulaire physiologique. Cbl pour cobalamine, THF pour tétrahydrofolate, CoA pour coenzyme A.

2.4.3 Atteinte médullaire et digestive

Tout déficit en vitamine B12 se traduit par un ralentissement de la multiplication cellulaire par défaut de synthèse d'ADN, particulièrement perceptible au niveau des tissus à renouvellement rapide comme la moelle osseuse ou le tractus digestif.

Au niveau médullaire, l'atteinte de la lignée érythroblastique est la plus marquée mais toutes les autres lignées peuvent être touchées.

L'insuffisance de synthèse de l'ADN sans atteinte de la production protéique se manifeste morphologiquement par un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique avec un gigantisme cellulaire : c'est la mégaloblastose médullaire.

L'arrêt des mitoses conduit à la mort des cellules immatures, détruites par hémolyse intramédullaire : dans le sang il existe une anémie macrocytaire, une augmentation de la bilirubine et de LDH, avec parfois présence de schizocytes (fragmentations cytoplasmiques post hémolyse). (14,15)

La moelle apparaît riche par mécanisme hyperplasique de compensation du déficit.

L'atteinte digestive se traduit par une atrophie des muqueuses de tout le tractus digestif participant à la malabsorption et l'intensifiant.

2.4.4 Toxicité neurologique et risque vasculaire

C'est par le biais des métabolites en excès (homocystéine et acide méthylmalonique) et déficitaire (méthionine) que s'exercent la toxicité neurologique et/ou vasculaire.

L'hyperhomocystéinémie

L'hyperhomocystéinémie est depuis longtemps reconnue comme facteur de risque thrombotique indépendant : sa recherche fait désormais partie du bilan étiologique au cours de la maladie thromboembolique veineuse, des maladies vasculaires et cérébrovasculaires.

Une étude prospective cas-témoin récente, a démontré que l'hyperhomocystéinémie modérée est un facteur de risque indépendant pour l'accident vasculaire cérébral (AVC), quelle que soit son origine et de façon hautement significative. (17)

Plusieurs observations d'évènements thrombotiques sont décrites au cours de la maladie de Biermer. Pour autant les preuves d'une association restent à valider. (18–20)

L'acide méthylmalonique

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) (*figure IV*)

La méthionine

La méthionine est également impliquée dans les lésions du système nerveux par blocage de synthèse de la myéline avec comme conséquences une atteinte neurologique par démyélinisation puis dégénérescence axonale voire la mort neuronale.

L'accumulation des métabolites non convertis est le reflet précoce du déficit fonctionnel en cobalamine : il est évalué par des dosages spécifiques avec la mesure de l'homocystéinémie et des taux sérique et urinaire d'acide méthylmalonique.

2.5 Critères diagnostiques de la maladie de Biermer

2.5.1 Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de la maladie de Biermer, sont le reflet des complications de la carence vitaminique.

Ces symptômes sont polymorphes. Ils peuvent être dissociés et se distinguent schématiquement en trois principaux tableaux : les signes d'anémie, les signes digestifs et les manifestations neuropsychiatriques.

2.5.1.1 Les signes d'anémie

Les symptômes sont plutôt aspécifiques : ils peuvent passer inaperçus du fait de la progression lente et chronique de l'anémie.

Ce sont des signes tels qu'une asthénie, une pâleur cutanéomuqueuse, des vertiges, une dyspnée, des palpitations. (21)

La prudence est de mise chez les patients vulnérables ou avec facteurs de risques cardiovasculaires, du fait de la survenue potentielle d'un syndrome coronarien aigu, particulièrement en cas d'anémie sévère.

L'anémie carencielle d'origine centrale peut impacter sur les autres lignées et provoquer une pancytopenie d'entraînement s'exprimant par un syndrome fébrile, un syndrome hémorragique cutanéomuqueux tel un purpura, des pétéchies, gingivorragies ou ecchymoses.

Les symptômes généralement bien tolérés du fait de leur chronicité, constituent rarement des motifs de consultation uniques.

C'est lorsque l'anémie atteint un seuil critique de tolérance que le patient peut être victime de complications avec signes de gravité justifiant un recours aux urgences avec transfusion sanguine éventuelle.

2.5.1.2 Les signes digestifs

Ils sont la conséquence de l'atrophie des muqueuses et peuvent se manifester par la classique glossite atrophique de Hunter avec une langue rouge, lisse, dépapillée et sensible ou encore par des vomissements ou une diarrhée. (22)

Ces signes physiques provoquent une altération de l'état général avec amaigrissement d'installation rapide, anorexie ou dysphagie.

Un ictère cutanéomuqueux, consécutif à l'hémolyse intra-médullaire constitue un signe clinique indirect de l'anémie carencielle.

Liés à l'hypochlorhydrie, des signes dyspeptiques peuvent être relevés avec une sensation de lenteur à la digestion.

2.5.1.3 Les manifestations neuropsychiatriques

Les symptômes peuvent survenir en dehors de toute anomalie hématologique. (23)

Les signes de déficit sensitivomoteur sont en lien avec la démyélinisation pouvant évoluer vers la dégénérescence axonale voire la mort neurologique.

Trois types d'atteinte sont retrouvés : l'atteinte centrale, l'atteinte périphérique et l'atteinte cognitive.

Atteinte centrale

La sclérose combinée de la moelle, correspond à une atteinte des cordons postérieurs et latéraux de la moelle et dans sa forme complète associe une altération de la sensibilité profonde et des signes pyramidaux. Les signes sont plus marqués au niveau des membres inférieurs.

Il existe une ataxie proprioceptive à la marche, une altération du sens vibratoire ou/et de position et des signes spastiques parfois réduits à un simple signe de Babinsky. (24)

Dans les séries sur les troubles neurologiques par carence en vitamine B12, l'atteinte médullaire apparaît comme un signe très évocateur de cette carence. (22,23)

C'est une complication grave de la maladie de Biermer : une prise en charge tardive ou inadaptée peut autoriser l'aggravation des lésions vers une paraplégie et sceller le pronostic fonctionnel par irréversibilité des lésions.

Une atteinte cérébelleuse est également possible et peut se manifester par des troubles de la marche. (22)

Atteinte périphérique

Elle peut aller de signes subjectifs comme des paresthésies ou une faiblesse des membres à une neuropathie sensitive ou sensitivomotrice : ce sont les signes les plus fréquemment décrits. (22)

La névrite optique constitue une atteinte rare de la carence. (24)

Atteinte cognitive

L'association entre carence en vitamine B12 (et homocystéinémie) et troubles cognitifs notamment les troubles mnésiques, les syndromes dépressifs voire les démences fait l'objet de nombreuses controverses.

Les résultats de différentes études d'association et d'intervention demeurent contradictoires. (25)

2.5.1.4 Autres signes

Sont également rapportées, des affections thrombo-emboliques et neurovasculaires (AVC), des dysfonctions érectiles probablement en lien avec les conséquences de l'hyperhomocystéinémie.(17,22)

2.5.2 Tests usuels et leur valeur diagnostique

Le diagnostic de la maladie de Biermer est essentiellement biologique et endoscopique.

Le test de référence, permettant à la fois de mettre en évidence une hypochlorhydrie résistante à la pentagastrine et la réduction du débit en facteur intrinsèque reste le tubage gastrique dont le recours s'est vu considérablement limité par son caractère invasif et ses contraintes en termes d'organisation. (26)

En l'absence de ce dernier, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques plus ou moins spécifiques répondant à trois exigences : mettre en évidence une carence en cobalamine, affirmer le conflit auto-immun et attester de la présence d'une gastrite chronique atrophique de type A.

Mettre en évidence une carence en vitamine B12

Le déficit en vitamine B12 est reconnu par la baisse de son taux sérique en dessous de 200 pg/mL constatée à deux reprises, ou associé à une anémie macrocytaire arégénérative et à des signes cliniques évocateurs (sclérose combinée de la moelle). (22)

La sensibilité de ce dosage dépend du taux sérique relevé :

- inférieur à 200 pg/mL la carence est avérée à 95%,
- supérieure à 300 pg/mL le diagnostic est peu probable,
- entre 200 et 300 pg/mL il existe une zone d'incertitude. (16)

Dans cette dernière configuration, la recherche d'un déficit fonctionnel est utile par le dosage sérique de l'homocystéine (ou de l'acide méthylmalonique plus spécifique que l'hyperhomocystéinémie mais réservé aux laboratoires spécialisés). (16,22)

Une réponse hématologique au test thérapeutique substitutif constitue également un signe indirect de carence en cobalamine : elle se caractérise classiquement par une « crise réticulocytaire » avec un pic entre le cinquième et le huitième jour.

Affirmer le conflit auto-immun

Comme nous l'avons décrit précédemment, les anticorps anti cellules pariétales gastriques et anti facteur intrinsèque, constituent des marqueurs du caractère auto-immun de la gastrite. La technique ELISA améliore leur valeur diagnostique.

La positivité des anticorps anti facteur intrinsèque conduit au diagnostic de maladie de Biermer avec une faible sensibilité de 37% et une haute spécificité de 100%.

Bien que moins spécifiques (90.3%) mais plus sensibles (81.5%) les anticorps anti cellules pariétales gastriques sont également recherchés car une double positivité immunologique améliore encore la sensibilité à 73% avec une spécificité à 100%. (21)

Ces valeurs diagnostiques diminuent avec la disparition de l'auto-antigène c'est-à-dire avec l'évolution de la maladie.

Rechercher une gastrite chronique atrophique de type A

L'endoscopie digestive, opérateur-dépendant, permet d'évoquer l'atteinte gastrique devant une atrophie fundique.

Elle permet essentiellement de guider les prélèvements fundiques et antraux nécessaires à l'analyse histologique et de rechercher les complications inhérentes à l'anémie de Biermer à savoir des néoformations.

Associée aux autres résultats, l'analyse histologique des prélèvements suspecte une maladie de Biermer devant une atrophie fundique épargnant l'antra avec infiltrat de cellules inflammatoires mononuclées au niveau muqueux. (21)

Les tests usuels recommandés sont :

- un hémogramme, le taux sérique de réticulocytes,
- les taux sériques de vitamines B12 et B9
- un bilan martial
- les auto-anticorps anti facteur intrinsèque et anti cellules pariétales gastriques
- une gastroscopie avec prélèvements pour analyse histologique

Les autres examens, servent à affiner le diagnostic en cas de doute, à rechercher les complications ou à écarter les diagnostics différentiels.

Le myélogramme n'est pas obligatoire : il est réalisé en cas de bi ou pancytopénie afin d'éliminer une myélodysplasie. Il met en évidence des anomalies prédominant au niveau de la lignée érythroïde avec mégalo blastose et bonne représentation de toutes les lignées.

L'IRM médullaire est réalisée devant tout trouble de la marche inexplicé ou déficit neurologique systématisé compatible avec une lésion de la moelle.

La recherche d'une hypergastrinémie à jeûn peut se faire en seconde intention : elle est le reflet indirect de l'atrophie glandulaire pariétale mais est peu sensible car également retrouvée dans la gastrite chronique de type B avec atrophie.

Le taux de folates sériques et le bilan martial sont systématiquement réalisés afin de dépister une carence mixte qui peut influencer sur le type d'anémie : une carence martiale et en vitamine B12 peut conduire à un type normocytaire.

2.6 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de la maladie de Biermer est bien codifiée.

Elle repose sur le traitement substitutif en vitamine B12 : c'est un traitement symptomatique qui n'empêche pas l'évolution de la lésion histologique causale.

Le schéma thérapeutique usuel admis consiste en l'administration par voie parentérale séquentielle de cyanocobalamine (forme pharmacologique utilisée en France) :

- Une dose de charge de 1000 microgrammes par jour pendant 7 à 10 jours, afin de corriger rapidement le déficit tissulaire en cobalamine

- Une dose d'entretien permettant de couvrir les besoins journaliers à la dose de 1000 microgrammes hebdomadaire pendant un mois puis une fois tous les un à trois mois.

La maladie de Biermer étant une cause irréversible à ce jour de déficit en vitamine B12, ce traitement doit être maintenu à vie.

La voie orale a fait l'objet d'études d'efficacité probantes par rapport à la voie parentérale, mais restent encore non validées en France. (27)

L'efficacité thérapeutique est évaluée cliniquement et biologiquement, à la recherche d'une amélioration symptomatique et de l'apparition d'une crise réticulocytaire entre le cinquième et le huitième jour de traitement. Elle signe la reprise d'une érythropoïèse non avortée. Son absence doit amener à récuser le diagnostic ou rechercher une cause complémentaire comme une carence en vitamine B9.

2.7 Surveillance

2.7.1 A court et moyen termes

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

Il participe au dépistage des pathologies auto-immunes pouvant s'associer à la maladie de Biermer.

2.7.2 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.

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

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.

Une revue systématique sur l'incidence globale de cancer gastrique estime que le risque relatif de cancer gastrique pour un individu atteint de la maladie de Biermer est multiplié par près de 7 par rapport à la population générale avec un taux commun d'incidence de 0.27% par personne-année. (3)

Les tumeurs endocrines à ECL ou tumeurs carcinoïdes

L'hypergastrinémie réactionnelle à l'hypochlorhydrie, elle-même secondaire à l'atrophie glandulaire, agit comme un facteur trophique pour les cellules ECL situées au niveau du fundus.

Ces tumeurs associées à la gastrite chronique atrophique sont dites de type I et retrouvées dans 5 à 8 % des cas de maladie de Biermer. Leur délai d'apparition varie de 1 à 18 ans après le diagnostic de maladie de Biermer. (28)

Elles sont de bon pronostic avec un faible potentiel métastatique (1-5%). **(29)**

Les facteurs de risque de carcinogenèse sont l'hyperplasie et la dysplasie cellulaires à ECL pour lesquelles le diagnostic de référence est gastroscopique avec immunomarquage.

Malgré une baisse du taux d'incidence du cancer gastrique, en 2010 il était responsable de 4420 décès² et son pronostic dépend du stade de la maladie.

Pour autant, il n'existe actuellement aucun consensus sur la périodicité de surveillance des lésions pré-néoplasiques. Certains auteurs préconisent tous les trois ans, (2) d'autres tous les deux ans. (21)

² Selon les chiffres de l'Institut National du cancer

3 MATERIELS ET METHODES

3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée sur une période de six ans, de janvier 2009 à décembre 2014, au CHRU de Pointe-à-Pitre (CHUPPA) en Guadeloupe au sein de cinq services de médecine à savoir les services de gastro-entérologie, médecine interne, médecine polyvalente, endocrinologie et neurologie.

3.2 Population d'étude

Les données PMSI ont permis d'établir la liste des patients hospitalisés pour: « anémie par carence en vitamine B12 due à une carence en facteur intrinsèque » (D510) et « examen spécial de dépistage des maladies du sang, des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire » (Z130) dans les cinq services désignés ci-dessus entre 2009 et 2014.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux, des comptes-rendus hospitaliers et de consultation.

Il a fallu procéder à la réédition de seize comptes-rendus histologiques qui ne figuraient pas dans les dossiers patients et à la relecture de quinze prélèvements histologiques pour affirmer ou infirmer la présence d'*Helicobacter pylori*.

Nous avons sollicité le service d'immuno-hématologie pour la recherche des résultats manquants de seize patients vis-à-vis des anticorps anti cellules pariétales gastriques et/ou facteur intrinsèque.

3.3 Critères d'inclusion et d'exclusion

Cette étude a inclus des patients âgés de plus de 15 ans et 3 mois et répondant à :

- **Au moins trois des quatre critères diagnostiques majeurs** à savoir (i) une carence en vitamine B12, (ii) une anémie macrocytaire (ou non) arégénérative, (iii) la positivité des anticorps anti cellules pariétales gastriques et/ou anti-facteur intrinsèque et (iiii) un diagnostic histologique d'atrophie fundique en présence ou non d'*Helicobacter pylori*,
- Associés ou non à deux critères mineurs que sont la présence de signes cliniques de carence en vitamine B12 et la présence d'une réponse hématologique au traitement vitaminiq.

Le résultat du diagnostic immunologique correspondait à la mention « positif ou négatif » du laboratoire pour les deux anticorps, avec relevé du titre de l'anticorps anti-facteur intrinsèque lorsqu'il était précisé.

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. La présence des complications de l'atrophie glandulaire (métaplasie, polypes, tumeurs) a été relevée.

Endoscopiquement, nous avons estimé comme fortement évocateur la description macroscopique d'une atrophie gastrique fundique.

Ont été exclues :

- les autres étiologies de carence en vitamine B12 : insuffisance d'apport (régime alimentaire coché non normal sur la fiche de recueil infirmier), le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (antécédent de gastrectomie ou/et de colectomie terminale, prise d'IPP ou de metformine...),
- les autres étiologies d'anémie : par carence isolée en folates ou en fer, les anémies inflammatoire ou hémorragique, 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.

3.4 Protocole de l'étude

Le recueil de données a été effectué à l'aide d'une liste standardisée de paramètres.

Les éléments étudiés étaient d'ordre :

- Socio-démographiques : âge, sexe, lieu de naissance et de résidence, régime alimentaire, métier, nombre d'enfants
- Clinique : antécédents personnels et familiaux, médicaments pris, facteurs de risque, circonstances de découverte et délai de consultation, signes de gravité, présence de signes hématologiques, digestifs et neuropsychiatriques.
- Biologique : hémogramme, nombre de réticulocytes, taux sériques de vitamine B12, folates, fer et ferritine, présence d'anticorps anti cellules pariétales et anti

- facteur intrinsèque, données du bilan hépatique, glycémie à jeun, statut thyroïdien et sérologique, données du myélogramme, recherche d'une hyperhomocystéinémie
- Endoscopique et histologique

Nous avons également noté les modalités de prise en charge et de suivi au CHUPPA.

3.5 Méthodes de laboratoire

Biologie

Le statut immunologique a été déterminé par la technique d'immunofluorescence indirecte sur triple substrat pour les auto-anticorps anti cellules pariétales gastriques. Les techniques par chimiluminescence (Beckman Coulter) avec une valeur seuil de 1.2 U/mL ou par ELISA (Quanta Lite réf.708780) avec une valeur seuil de 20 U/mL ont été utilisées pour les auto-anticorps anti facteur intrinsèque.

Le taux sérique de la vitamine B12 a été déterminé par chimiluminescence (Architect Abbott).

Histologie

La présence d'*Helicobacter pylori* a été déterminée après coloration au Giemsa et analyse microscopique.

La sévérité de l'atrophie figurait dans le compte rendu histologique avec la précision sur son degré : légère, modérée, sévère.

Un résultat histologique réalisé en dehors du CHUPPA a été inclus dans les données.

Principales valeurs de laboratoire

Le déficit en vitamine B12 a été affirmé devant un taux sérique inférieur à la valeur de laboratoire de 189 pg/mL.

L'anémie macrocytaire arégénérative a été déterminée par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL chez la femme et 13 g/dL chez l'homme avec un volume globulaire moyen (VGM) supérieur à 100 fL et un taux de réticulocytes inférieur à 100 G/L.

La thrombopénie est définie par une baisse du taux de plaquettes en dessous de 150G/L et une leucopénie avec un taux de globules blancs inférieur à 4 G/L : la pancytopenie étant une diminution des trois lignées citées, associée à un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1.7 G/L.

L'anémie a été considérée sévère devant un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL, et la sévérité de la thrombopénie a été définie par un taux de plaquettes inférieur à 50 G/L.

3.6 Méthodes statistiques

Les logiciels Excel, EPI info 3.5.4 et Stata14 ont été utilisés pour la saisie des données puis l'analyse statistique.

Les résultats sont exprimés en valeur absolue et pourcentage pour les variables qualitatives et en médiane accompagnées de leurs extrêmes ou moyenne avec leurs déviations standards pour les variables quantitatives.

Les analyses comparatives entre deux sous-populations ont été réalisées avec le test de chi2 d'ajustement et la comparaison des moyennes.

Le seuil de significativité retenu était une valeur $p < 0.05$.

Nous avons ensuite comparé des sous-groupes de patients issus de notre population d'étude:

- deux sous-groupes avec et sans signes de sévérité. Afin de mieux discriminer ces deux sous-populations, nous avons proposé un ensemble de **critères cliniques et biologiques comme définition de la sévérité**. Elle a été définie par la présence d'un taux d'hémoglobine < 8g/dL ou/et une pancytopenie ou/et une pseudo micro angiopathie thrombotique (elle-même définie par la présence d'une anémie <12 ou 13 g/dL (associée à un taux de plaquettes < 150 G/L et à la présence de schizocytes au frottis sanguin) ou/et un signe de mauvaise tolérance clinique ou/et des signes de complications d'ordre métabolique, infectieux ou défaillance fonctionnelle.
- les moyennes de variables quantitatives pour les sous-groupes : avec et sans signes digestifs, avec et sans signes neuropsychiatriques, moins de 65 ans et 65 ans et plus.
- les caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques des patients de moins de 65 ans et de 65 ans et plus atteints de la maladie de Biermer.

4 RESULTATS

4.1 Schéma des inclusions

Du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2014, nous avons examiné 105 dossiers à partir du codage PMSI.

Sur ces 105 dossiers, neuf n'ont pas été retrouvés et après analyse, 44 ont été exclus. (*figure V*)

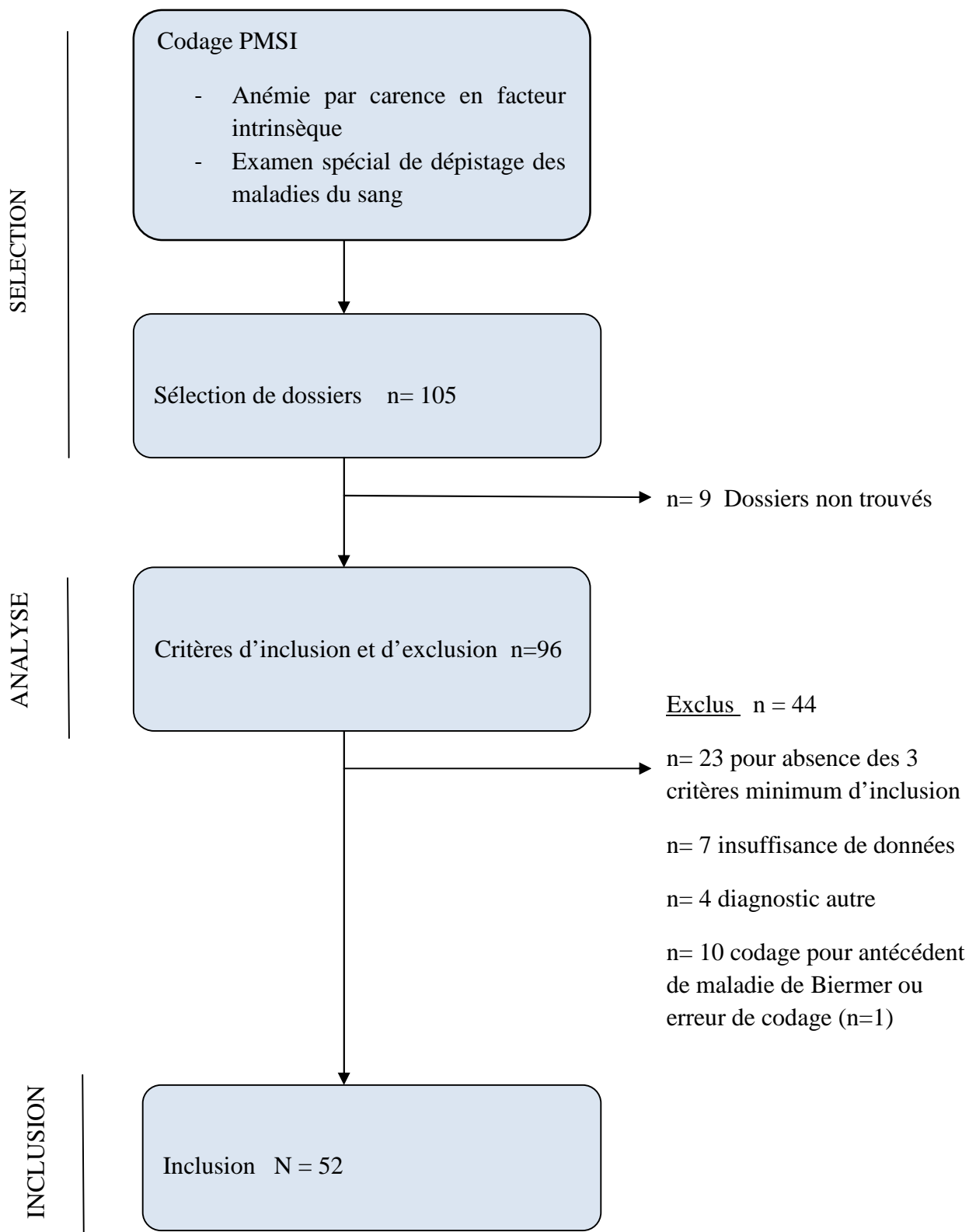
Parmi les 44 dossiers exclus : quatre l'ont été pour un anémie d'une autre origine, à savoir une anémie sur insuffisance rénale chronique, une anémie macrocytaire sur carence en vitamine B9 ou liée à une intoxication alcoolique et une anémie par carence en vitamine B12 sur gastrectomie totale. Neuf patients avec un antécédent de maladie de Biermer n'avaient pas de données biologiques ou histologiques récentes et étaient hospitalisés pour des affections intercurrentes, et un dossier de patient était probablement une erreur de codage.

Les autres patients (n= 30) ont été exclus car le diagnostic de maladie de Biermer ne suivait pas tous les critères d'inclusion ou il restait des données manquantes malgré le recours au service d'immuno-hématologie.

Au final, 52 patients avec 18 hommes et 34 femmes, ont été inclus pour la période de janvier 2009 à décembre 2014 au sein des cinq services sélectionnés au CHUPPA.

Par année, nous avons colligé : sept dossiers de patients hospitalisés en 2009, sept de 2010, cinq dossiers de 2011, 16 dossiers de 2012, 12 dossiers de 2013 et cinq dossiers de 2014.

Figure V : Protocole d'inclusion des patients



4.2 Caractéristiques de la population

4.2.1 Données sociodémographiques

L'âge médian au diagnostic était de 65.5 ans (extrêmes de 15 à 95 ans) avec 25 patients (48.1%) de moins de 65 ans et 27 patients (51.9%) de 65 ans et plus.

Le sex ratio H/F était de 0.52.

Pour 34 relevés d'information sur le lieu de naissance, 28 patients (82.4%) sont nés en Guadeloupe, cinq patients (14.7%) provenaient d'une autre île de la caraïbe (Dominique, Haïti et Saint-Domingue) et un patient (2.9%) est né en Guyane.

L'information sur la zone de résidence était disponible pour 48 patients : 37 patients (77.1%) résidaient en Grande-Terre, 10 patients (20.8%) vivaient en Basse-Terre (parmi lesquels huit provenaient du Nord-Basse-Terre) et un patient (2.1%) habitait à Marie-Galante.

Pour 37 relevés sur le type de régime alimentaire, 37 (100%) patients ont été considérés comme omnivores.

L'ensemble des résultats relatifs aux données sociodémographiques est présenté dans le tableau I.

Tableau I. Caractéristiques sociodémographiques chez 52 patients avec maladie de Biermer de 2009 à 2014 au CHUPPA

| DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES | N=52 |
|--|--------------|
| Age (années) | 65.5 [15-95] |
| Age <65 ans | 25 (48.1) |
| Age ≥ 65 ans | 27 (51.9) |
| Sex ratio H/F | 0.52 |
| Origine géographique (n=34) | |
| Guadeloupe | 28 (82.4) |
| Guyane | 1 (2.9) |
| Autre caraïbe | 5 (14.7) |
| Zone de résidence (n= 48) | |
| Basse-Terre | 10 (20.8) |
| Grande-Terre | 37 (77.1) |
| Marie-Galante | 1 (2.1) |
| Métier (n=41) | |
| Agriculteur, exploitant | 2 (4.9) |
| Artisan, commerçant, chef d'entreprise | 4 (9.8) |
| Cadre, professions libérales | 1 (2.4) |
| Professions intermédiaires | 1 (2.4) |
| Employé | 9 (22.0) |
| Ouvrier | 1 (2.4) |
| Sans emploi, retraité | 23 (56.1) |
| Tabac actif (n=37) | 3 (8.1) |
| Consommation d'alcool (n= 22) | |
| Ethylique Chronique | 2 (9.1) |
| Ethylique Sevré | 1 (4.5) |
| Occasionnel | 8 (36.4) |

4.2.2 Données cliniques

Des antécédents d'anémie ont été retrouvés chez 20 patients (38.5%) parmi lesquels: l'exploration de l'anémie (n= 6) a amené au diagnostic de maladie de Biermer (n= 3), à une étiologie supposée carencielle nutritionnelle mixte en vitamines B9 et B12 (n= 1) ou est restée non étiquetée (n= 2), pour le reste, elle a été non documentée (n= 4). De façon globale, elle était macrocytaire (n= 7), avec bi ou pancytopénie (n= 4), associée à une carence en B12 (n= 3) ou en fer (n=1), transfusée (n= 3) et toutes évoluaient depuis plus

d'un an. Son traitement a été martial (n= 5), par vitamine B12 (n= 3) dont un a été interrompu volontairement et par transfusion programmée (n= 1).

Six patients (11.5%) ont eu des antécédents d'auto-immunité : deux patients (3.8%) avec une dysthyroïdie auto-immune (une maladie de Basedow et une thyroïdite de Hashimoto), les trois patients (5.8%) pré-cités avec la maladie de Biermer et un cas (1.9%) de diabète de type 1.

Treize patients (25%) ont eu un antécédent de diabète de type 2.

Deux patients (3.8%) ont eu un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) sans autre précision, et pour ces deux patients, un antécédent d'hypertension artérielle (HTA) a été noté.

Un cas (1.9%) d'embolie pulmonaire sur thrombose veineuse profonde (TVP) est survenu quatre mois avant l'hospitalisation avec un bilan initial de thrombophilie négatif.

Dans les cinq antécédents psychiatriques, il a été retrouvé trois patients (5.8%) avec dépression dont un patient avec un traitement débuté quarante-huit heures avant l'hospitalisation, deux cas (3.8%) de démence de type Alzheimer.

Deux patients (3.8%) sont restés asymptomatiques mais un a présenté des signes de mauvaise tolérance clinique à l'entrée.

A l'entrée, des signes d'anémie ont été retrouvés chez 41 patients (78.8%), des signes digestifs chez 39 patients (75%) et des signes neurologiques chez 25 patients (48.1%).

Parmi les 25 patients avec une symptomatologie neurologique : deux patients (3.8%) ont eu des symptômes graves avec un cas de sclérose combinée de la moelle (attestée par un

neurologue) avec déficit moteur, dysphonie et syndrome cérébelleux. L'IRM médullaire cervicale est restée normale. Le second cas a été celui d'une tétraparésie sensitivomotrice d'évolution ascendante progressive associée à une atteinte des paires crâniennes. L'électromyogramme (EMG) réalisé a été en faveur d'une polyneuropathie sensitivomotrice de type axonal des quatre membres et l'IRM panmédullaire a retrouvé une myélopathie cervicarthrosique. Ce patient étiqueté syndrome de Guillain-Barré, a reçu un traitement spécifique de la maladie par immunoglobulines, inefficace.

Un AVC ischémique a révélé la maladie chez un patient (1.9%), le scanner cérébral initial n'a pas retrouvé d'hypodensité spontanée et le doppler artériel supra-aortique a objectivé des plaques d'athérome sans sténose.

Les autres symptômes neurologiques ont été représentés par :

- paresthésies (11.5%, n= 6) des extrémités parmi lesquels trois patients avec un antécédent de diabète,
- troubles cognitifs (11.5%, n= 6) avec quatre cas de troubles mnésiques et pour deux patients il a été noté des antécédents d'affection neurologique chronique,
- troubles du comportement (7.7%, n= 4),
- troubles de l'équilibre ou de la marche (5.8%, n= 3),
- déficit moteur (5.8%, n= 3),
- atteinte des paires crâniennes (5.8%,n= 3) avec une dysphonie par atteinte du nerf X, paralysie faciale centrale (lors du cas avec AVC) et avec une déviation de la langue par atteinte du nerf XII (non exploré).

Parmi les patients ayant présenté des signes digestifs :

- 18 patients (34.6%) ont présenté un amaigrissement de 1 à 15Kg sur 1 à 12 mois,
- huit patients (15.4%) ont eu des affections buccales avec deux cas d'atteinte mycologique et six cas de glossite de Hunter associée dans un cas à d'intenses douleurs buccales ayant justifiées une consultation spécialisée
- et deux cas (3.8%) d'hémorragie digestive avec endoscopie basse négative pour un cas, l'autre n'ayant pas été authentifié.

Les résultats principaux concernant les données cliniques au diagnostic de maladie de Biermer sont exposés dans le tableau II.

Tableau II. Caractéristiques cliniques des 52 patients atteints de la maladie de Biermer de 2009 à 2014 au CHUPPA

| DONNEES CLINIQUES AU DIAGNOSTIC | N=52 |
|---|------------------|
| Antécédent anémie | 20 (38.5) |
| Antécédent maladie de Biermer | 3 (5.8) |
| Antécédent dysthyroïdie auto-immune | 2 (3.8) |
| Antécédent diabète type 2 | 13 (25.0) |
| Antécédent Accident vasculaire cérébral | 2 (3.8) |
| Antécédent maladie thromboembolique | 1 (1.9) |
| Antécédent dépression | 3 (5.8) |
| Antécédent démence | 2 (3.8) |
| Signes d'anémie | 41 (78.8) |
| Asthénie | 30 (57.7) |
| Dyspnée | 13 (25.0) |
| Lipothymie | 3 (5.8) |
| Pâleur cutanéomuqueuse | 16 (30.8) |
| Palpitations | 3 (5.8) |
| Vertiges | 3 (5.8) |
| Signes digestifs | 39 (75.0) |
| Amaigrissement | 18 (34.6) |
| Glossite, affections buccales | 8 (15.4) |
| Ictère | 8 (15.4) |
| Anorexie, inappétence | 11 (21.2) |
| Epigastralgies | 10 (19.2) |
| Trouble du transit | 6 (11.5) |
| Vomissements | 7 (13.5) |

| | |
|--|------------------|
| Hémorragie digestive | 2 (3.8) |
| Signes neurologiques | 25 (48.1) |
| Atteinte médullaire | 2 (3.8) |
| Hémiplégie/AVC | 1 (1.9) |
| Syndrome cérébelleux | 1 (1.9) |
| Atteinte paires crâniennes* | 3 (5.8) |
| Paresthésies | 6 (11.5) |
| Déficit moteur* | 3 (5.8) |
| Troubles de l'équilibre ou de la marche* | 3 (5.8) |
| Troubles cognitifs | 6 (11.5) |
| Troubles du comportement | 4 (7.7) |
| Asymptomatique | 2 (3.8) |

* Ces troubles sont intégrés dans les syndromes médullaires et l'accident vasculaire cérébral (AVC) sauf dans un cas d'atteinte de paires crâniennes qui était isolé.

4.2.3 Données biologiques

Le taux d'hémoglobine médian a été de 5.4 [2.1-16.3] g/dL, celui des globules rouges a été de 1.55 [0.75-5.6] T/L et le taux médian d'hématocrite de 16.2% [7.4-49.6] %. Le taux médian des globules blancs et des plaquettes ont été respectivement de 3.95 [1.6-23] G/L et de 117 G/L [31-614] G/L pour 51 résultats relevés pour le taux de plaquettes.

Un taux d'hémoglobine supérieur à 12 (femme) ou 13 g/dL (homme) a été noté dans quatre cas (7.7%). Chez ces quatre patients il a été relevé entre autres: VGM supérieur à 100 fL (n= 1), VGM compris entre 95 et 100 fL (n= 1), taux d'hématocrite en dessous de la normale (n= 2) et taux sérique de vitamine B12 en dessous de la normale (n= 3).

Le taux sérique en vitamine B9 a été trouvé en dessous de la valeur normale chez quatre patients (9.5%) associé à un taux sérique bas de vitamine B12 pour trois d'entre eux.

Pour 20 résultats disponibles, le taux médian de fer sérique a été de 14.05 [2.5-44.9] µmol/L. Le taux de fer sérique a été analysé dans 21 cas et il a été diminué chez huit patients (38.1%) pour lesquels le VGM a été macrocytaire (n= 4), normocytaire (n= 3) et

microcytaire (n= 1), pour cinq des huit patients un taux de ferritinémie supérieur à la normale a été retrouvé.

Le taux de fer sérique a été noté normal pour neuf patients (42.9%) sans notion de traitement martial concomittant.

Aucun patient (0%) n'a bénéficié du dosage sérique de l'homocystéine ou de l'acide méthylmalonique, un patient (1.9%) a eu un myélogramme qui évoquait une carence en vitamine B12.

Le bilan hormonal thyroïdien a révélé : TSH élevée (2.8%, n= 1) T4L diminuée (20.0%, n= 5), T3L diminuée (14.3%, n= 1), une positivité pour les anticorps anti thyroperoxydase (25.0%, n= 1), pour les anticorps anti thyroglobuline (33.3% , n= 1) et pour les anticorps anti récepteurs de la TSH (50.0%, n= 1) pour respectivement 36, 25, sept, quatre, trois et deux patients testés. Il a été complet pour trois patients dont deux avec antécédent connu de dysthyroïdie auto-immune, le troisième a été négatif.

La glycémie à jeûn a été retrouvée supérieure à sept mmol/L chez quatre patients (12.1%) pour lesquels deux avaient un antécédent connu de diabète et pour les deux autres une suspicion de diabète type 2 confirmée au cours du suivi post hospitalier et une découverte de diabète type 1 pendant l'hospitalisation.

Des anticorps anti facteur intrinsèque (Ac anti FI) ont été retrouvés positifs chez 38 patients (84.4%). Ils ont été négatifs chez sept patients (15.6%) pour 45 résultats disponibles.

Pour 46 patients testés, les anticorps anti cellules pariétales gastriques (Ac anti CPG) ont été positifs chez 24 patients (52.2%) et négatifs chez 22 patients (47.8%).

Pour 41 patients avec le dosage des deux auto-anticorps, la double positivité a été retrouvée pour 14 patients (34.1%) et le statut Ac anti FI positif avec Ac anti CPG négatif a été présent dans 20 cas (48.8%).

Les principaux résultats biologiques et immunologiques figurent dans les tableaux III et IV.

Tableau III. Données biologiques des 52 patients avec diagnostic de maladie de Biermer de 2009 à 2014 au CHUPPA

| DONNEES BIOLOGIQUES AU DIAGNOSTIC | N=52 |
|--|-----------------|
| Hémoglobine (g/dL) | 5.4 [2.1-16.3] |
| Statut Hémoglobine (g/dL) | |
| < 8 | 42 (80.8) |
| ≥ 8 et < 12 (femme) ou 13 (homme) | 6 (11.5) |
| 12 (femme) ou 13 (homme) | 4 (7.7) |
| Globules rouges (T/L) (n= 49) | 1.55 [0.75-5.6] |
| Hématocrite (%) (n= 49) | 16.2 [7.4-49.6] |
| VGM (fL) (n= 51) | 105 [75.8-135] |
| Statut VGM (fL) (n= 51) | |
| ≥ 100 | 33 (64.7) |
| ≥ 80 et < 100 | 15 (29.4) |
| < 80 | 3 (5.9) |
| Association hémoglobine (g/dL) et VGM (fL) | |
| Hémoglobine <12-13 + VGM ≥100 | 33 (63.5) |
| Hémoglobine < 12-13 + VGM 80 et <100 | 12 (23.1) |
| Hémoglobine <12-13 + VGM < 80 | 3 (5.8) |
| Hémoglobine >12-13 + VGM indifféremment | 4 (7.7) |
| Réticulocyte (G/L) (n= 34) | 28 [9-110] |
| Statut réticulocyte (G/L) (n= 34) | |
| <100 G/L | 33 (97.1) |
| >100 G/L | 1 (2.9) |
| Association hémoglobine (g/dL) VGM (fL) et Réticulocyte (G/L) | |
| Hb <12-13 + VGM ≥ 100+ Réticulocyte < 100 | 22 (42.3) |
| Globules blancs (G/L) | 3.95 [1.6-23] |
| Statut globules blancs (G/L) | |
| Globules blancs < 4 | 26 (50.0) |
| Globules blancs < 4 et Polynucléaires Neutrophiles < 1.7 | 18 (34.6) |
| Plaquettes (G/L) (n= 51) | 117 [31-614] |
| Statut plaquettes (G/L) (n= 51) | |
| Plaquettes < 150 | 33 (64.7) |

| | |
|---|------------------|
| Plaquettes < 50 | 7 (21.2) |
| Vitamine B12 sérique (pg/mL) (n= 42) | 90 [53-964] |
| Statut Vitamine B12 sérique (pg/mL) (n=45) | |
| < 189 | 43 (95.6) |
| ≥ 189 et < 883 | 1 (2.2) |
| > 883 | 1 (2.2) |
| Vitamine B9 sérique (ng/mL) (n= 40) | 9 [2.34-36.5] |
| Statut vitamine B9 sérique (ng/mL) (n= 42) | |
| < 2.34 | 4 (9.5) |
| ≥2.34 et < 17.56 | 36 (85.7) |
| 17.56 | 2 (4.8) |
| Fer sérique (µmol/L) (n= 20) | 14.05 [2.5-44.9] |
| Statut fer sérique (n= 21) | |
| Diminué | 8 (38.1) |
| Normal | 9 (42.9) |
| Augmenté | 4 (19.0) |
| Ferritinémie (ng/mL) (n=29) | 277 [7-1116] |
| Statut Ferritinémie (n=29) | |
| Diminué | 1 (3.4) |
| Normal | 8 (27.6) |
| Augmenté | 20 (69.0) |
| Bilan hépatique | |
| ASAT > 2N (n= 25) | 17 (68) |
| Bilirubinémie (µmol/L) (n= 34) | 28.5 [5-114] |
| LDH (UI/L) (n= 44) | 2635 [209-8637] |
| Glycémie à jeûn > 7 (mmol/L) (n= 33) | 4 (12.1) |

Tableau IV. Données immunologiques des 52 patients avec maladie de Biermer de 2009 à 2014 au CHUPPA

| DONNEES IMMUNOLOGIQUES AU DIAGNOSTIC | N=52 |
|---|-------------|
| Ac Anti FI (n= 45) | |
| Positif | 38 (84.4) |
| Négatif | 7 (15.6) |
| Ac Anti CPG (n= 46) | |
| Positif | 24 (52.2) |
| Négatif | 22 (47.8) |

Abréviations : Ac anti FI pour anticorps anti facteur intrinsèque, Ac anti CPG pour anticorps anti cellules pariétales gastriques

4.3 Données endoscopiques et histologiques

Trente-six patients (80.0%) ont bénéficié de biopsies sur les 45 fibroscopies (86.5%) réalisées et leur analyse histologique a retrouvé : atrophie fundique (87.5%, n= 28/32), atrophie antrale (88.2%, n= 15/17) atrophies fundique et antrale (85.7%, n= 12/14).

L'ensemble des résultats relatifs aux données endoscopiques et histologiques sont présentés dans le tableau V.

Tableau V. Données endoscopiques et histologiques des 52 patients avec diagnostic de maladie de Biermer de 2009 à 2014 au CHUPPA

| DONNEES ENDOSCOPIQUES ET HISTOLOGIQUES | N=52 |
|---|-------------|
| <i>Données endoscopiques au diagnostic</i> | |
| Fibroscopie réalisée | 45 (86.5) |
| Biopsies réalisées (n= 45) | 36 (80.0) |
| Atrophie fundique (n=44) | 35 (79.5) |
| Atrophie antrale (n=43) | 4 (9.3) |
| Polype visualisé (n= 43) | 7(16.3) |
| <i>Données histologiques au diagnostic</i> | |
| Atrophie fundique (n=32) | 28 (87.5) |
| Sévérité atrophie fundique (n=27) | |
| Discrète | 4 (14.8) |
| Modérée | 7 (25.9) |
| Sévère | 16 (59.3) |
| Atrophie antrale (n=17) | 15 (88.2) |
| Sévérité atrophie antrale (n=15) | |
| Discrète | 2 (13.3) |
| Modérée | 5 (33.3) |
| Sévère | 8 (53.3) |
| Infiltrat lymphoplasmocytaire (n=31) | 30 (96.8) |
| Métaplasie (n=35) | 26 (74.3) |
| Helicobacter pylori + (n= 35)* | 7 (20.0) |
| Compatible Biermer (n=35) | 18 (51.4) |
| Histologie polype (n=3) | |
| Hyperplasique | 2 (66.7) |
| Adénomateux | 1 (33.3) |
| Néoplasie (n= 35) | 0 (0) |

*La présence d'Helicobacter pylori a été détectée a posteriori pour quatre patients.

4.4 Critères de sévérité

Quinze patients (30.6%) ont présenté des signes de mauvaise tolérance clinique à la prise en charge initiale ou en cours d'hospitalisation.

Des anomalies hématologiques graves ont été relevées parmi lesquels deux cas (3.8%) de pseudo micro-angiopathie thrombotique.

Cette particularité hématologique a motivé le transfert des urgences de Basse-Terre vers le service de réanimation du CHUPPA dans un cas pour réalisation d'une plasmaphérese annulée après investigation.

Treize patients (25.0%) ont présenté des complications pendant l'hospitalisation :

- d'ordre infectieux (17.3%, n= 9) avec infection urinaire (n=7) ou pneumopathie (n= 2) compliquées de septicémie (n= 3) associé à une pancytopenie (n= 4),
- d'ordre métabolique (3.8%, n= 2) avec découverte d'un diabète de type 1 et une suspicion de diabète,
- d'ordre thromboembolique (1.9%, n= 1) avec une thrombose veineuse profonde
- une défaillance (1.9%, n= 1) avec septicémie et défaillance cardio-respiratoire sur cardiomyopathie.

Les critères de sévérité au cours de l'hospitalisation sont présentés dans le tableau VI.

Tableau VI. Critères de sévérité au cours de l'hospitalisation des 52 patients avec diagnostic de maladie de Biermer de 2009 à 2014 au CHUPPA

| CRITERES DE SEVERITE | N=52 |
|--|------------------|
| Mauvaise tolérance clinique (n= 49) | 15 (30.6) |
| Hypotension artérielle | 2 (4.1) |
| Polypnée | 5 (10.2) |
| Tachycardie | 11 (22.4) |
| Syndrome confusionnel | 1 (2.0) |
| Manifestations hématologiques graves | |
| Taux d'hémoglobine < 8 (g/dL) | 42 (80.8) |
| Pancytopénie | 15 (28.8) |
| Pseudo micro-angiopathie thrombotique | 2 (3.8) |
| Complications pendant l'hospitalisation | 13 (25.0) |
| Infectieux | 9 (17.3) |
| Métabolique | 2 (3.8) |
| Thromboembolique | 1 (1.9) |
| Défaillance cardio-respiratoire | 1 (1.9) |
| Transfusion (n= 51) | 36 (70.6) |
| Nombre de culots globulaires | 2 [1 ; 4] |
| Décès au cours de l'hospitalisation | 1 (1.9) |

La pseudo microangiopathie thrombotique : hémoglobine < 12-13 g/dL(femme-homme) + plaquettes<150G/L + présence de schizocytes au frottis. La pancytopénie : hémoglobine < 12-13 g/dL (femme-homme) + globules blancs < 4G/L + Polynucléaires neutrophiles < 1.7G/L + Plaquettes < 150 G/L.

4.5 Prise en charge thérapeutique et évolution

Le traitement en cours d'hospitalisation a été disponible pour 51 patients avec : un recours à la transfusion pour 36 patients (70.6%) avec un nombre médian de 2 [1-4] culots globulaires, un traitement par vitamine B12 dans 50 cas (98.0%) dont un par voie orale, un traitement par vitamine B9 dans 25 cas (49.0%), un traitement martial dans 15 cas (29.4%), un traitement par inhibiteur de la pompe à protons chez 20 patients (39.2%) et aucun traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*.

Une amélioration clinique a été notée dans 35 cas (70 %) parmi 50 patients.

La crise réticulocytaire a été recherchée pour 51 patients : elle a été observée au bout d'un délai médian de 6 jours (extrêmes de 4 à 11 jours) pour 23 patients (45.1%), elle était absente dans cinq cas (9.8%) et mal vérifiée dans 23 cas (45.1%).

Le taux médian d'hémoglobine de sortie a été de 9.3 [6.1-12.4] g/dL pour 41 patients. La médiane de la différence entre hémoglobine de sortie et celle d'entrée a été de 4.4 [-1.2-8.4] g/dL pour 41 résultats disponibles.

Dans le relevé du traitement de sortie de 49 patients il a été noté: la vitamine B12 parentérale (98.0%, n= 48), la vitamine B12 orale (2.0%, n= 1), la vitamine B9 (44.9%, n= 22), un traitement martial (36.7%, n= 18), aucun traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*.

La durée médiane de l'hospitalisation a été de 11 [1-58] jours pour les 52 patients.

Le mode de sortie a été : retour à domicile (90.2%, n= 46), hospitalisation à domicile (2.0%, n= 1) et transfert en soins de suite (7.8%, n= 4) pour 51 patients sortis d'hospitalisation.

Un patient (1.9%) est décédé.

Le suivi a été réalisé dans 26 cas (51%) parmi 51 patients. Les patients ont été revus une fois [1-6] et pour deux d'entre eux pendant plus d'un an et moins de deux ans.

Au cours de ce suivi, il est survenu : une normalisation de l'hémoграмme (n= 11) entre le deuxième et le neuvième mois, une séroconversion positive des Ac anti CPG (n= 1) à un an, des réhospitalisations (n= 2) dont une pour récurrence d'AVC constitué avec aphasie à un mois. Sont également apparus un diabète de type 2 (n= 2) associé à une artérite oblitérante des membres inférieurs stade V (n= 1), une dysthyroïdie auto-immune avec positivité des

anticorps anti-thyroperoxydase (n= 2) au deuxième et au onzième mois après hospitalisation initiale. Au final les maladies auto-immunes (antérieures ou découvertes a posteriori) associées à la maladie de Biermer ont été retrouvées chez six (11.5%) patients : thyroïdite de Hashimoto (n= 3), diabète de type 1 (n= 2) maladie de Basedow (n= 1).

La réalisation d'un contrôle fibroscopique au CHU à distance, a pu être vérifiée chez 51 patients : sept patients (13.7%) en ont bénéficié, à un délai d'un an (n= 2) et deux ans (n= 4), pour deux d'entre eux il y a eu découverte d'un polype initialement non présent à deux ans et la confirmation histologique d'une maladie de Biermer avec atrophie gastrique majeure. Aucune lésion suspecte de malignité n'a été visualisée.

4.6 Comparaison de deux sous-populations

4.6.1 Facteurs prédictifs de sévérité clinico-biologique

La présence de signes d'anémie a été plus fréquemment notée pour ceux présentant des signes de sévérité : 87.2% versus 0% et cette différence était statistiquement significative ($p < 0.05$).

Les signes digestifs ont été plus fréquents chez ceux avec signes de sévérité : 78.7% versus 40% mais cette différence était à la limite de la significativité $p = 0.057$.

Lorsqu'ils étaient isolés, les signes digestifs ont été plus souvent retrouvés dans la sous-population sans signe de sévérité avec une différence statistiquement significative ($p < 0.05$).

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux groupes selon la présence de signe neuropsychiatrique bien que ceux-ci aient été plus fréquents dans le groupe sans signe de sévérité : 60% versus 46.8% pour le groupe avec signes de sévérité.

Lorsque ces signes étaient isolés, il existait une différence significative entre les deux groupes : ils ont été plus souvent retrouvés dans le groupe sans signe de sévérité avec 40% versus 2.1% pour le groupe avec signes de sévérité ($p < 0.05$).

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes en présence des trois signes.

Les résultats de l'analyse statistique comparative sont exposés dans le tableau VII.

Tableau VII. Analyse comparative selon la sévérité clinico-biologique

| SIGNES CLINIQUES | Présence d'un signe de sévérité n= 47 | Absence de signe de sévérité n= 5 | P |
|---|--|--|--------------|
| Présence d'un signe d'anémie | 41 (87.2) | 0 (0) | 0.000 |
| Présence d'un signe digestif | 37 (78.7) | 2 (40) | 0.057 |
| Présence d'un signe neuropsychiatrique | 22 (46.8) | 3 (60) | 0.575 |
| Présence simultanée des trois signes | 15 (31.9) | 0 (0) | 0.134 |
| Présence isolée de signes neuropsychiatriques | 2 (4.3) | 2 (40) | 0.004 |
| Présence isolée de signes digestifs | 1 (2.1) | 1 (20) | 0.048 |

Analyse de variance des paramètres biologiques selon la présence ou non de signes digestifs

Tous les paramètres hématologiques étaient retrouvés diminués dans le groupe avec signes digestifs mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

Une tendance à la baisse du taux d'hémoglobine a été retrouvée dans le groupe avec signe digestif (moyenne de 5.9 g/dL +/- 2.5 versus 7.7 g/dL +/- 3.8) avec une valeur $p = 0.05$ et < 0.1 .

À l'inverse, une diminution significative du taux de vitamine B12 a été retrouvée dans le groupe sans signe digestif (moyenne de 119.2 pg/mL +/-36.5 versus 132.2 pg/mL +/- 153.5) $p < 0.05$.

Les résultats de l'analyse sont présentés dans le tableau VIII.

Tableau VIII. Comparaison de moyennes des taux d'hémoglobine, globules blancs, plaquettes et vitamine B12 selon la présence ou non de signes digestifs

| Paramètres biologiques | Présence d'un signe digestif n= 39 | Absence de signe digestif n= 13 | P |
|------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--------------|
| Hémoglobine (g/dL) | 5.9 (+/- 2.5) | 7.7 (+/-3.8) | 0.062 |
| Globules blancs (G/L) | 5.242 (+/- 4.479) | 5.15 (+/- 3.37) | 0.254 |
| Plaquettes (G/L) | 148.552 (+/- 119.288)* | 157.692 (+/- 94.165) | 0.342 |
| Vitamine B12 (pg/mL) | 132.2 (+/- 153.5)* | 119.2 (+/-36.5) | 0.000 |

*La moyenne des taux de plaquettes et de vitamine B12 pour le paramètre « présence d'un signe digestif » a été faite pour un échantillon de respectivement, 38 et 33 patients.

Analyse de variance des paramètres biologiques selon la présence ou non de signes neuropsychiatriques

Tous les paramètres biologiques ont été retrouvés à un taux plus élevé dans le groupe avec signe neuropsychiatrique et cette différence n'était statistiquement significative que pour le taux de globules blancs : moyenne de 6.021 G/L +/- 5.448 versus 4.475 G/L +/- 2.444 avec une valeur $p < 0.05$ et le taux de vitamine B12 noté plus élevé dans le groupe avec signe neuropsychiatrique : moyenne de 147.6 pg/mL +/- 190 versus 111.3 pg/mL +/- 39 avec une valeur $p < 0.05$.

Les résultats de l'analyse figurent dans le tableau IX.

Tableau IX. Comparaison de moyennes des taux d'hémoglobine, globules blancs, plaquettes et vitamine B12 selon la présence ou non de signes neurologiques

| Paramètres biologiques | Présence d'un signe neuropsychiatrique n= 25 | Absence de signe neuropsychiatrique n= 27 | <i>P</i> |
|------------------------|---|--|--------------|
| Hémoglobine (g/dL) | 6.9 (+/- 2.9) | 5.8 (+/- 3) | 0.984 |
| Globules blancs (G/L) | 6.021 (+/-5.448) | 4.475 (+/- 2.444) | 0.000 |
| Plaquettes (G/L) | 161.520 (+/- 121.073) | 140.654 (+/- 104.140)* | 0.490 |
| Vitamine B12 (pg/mL) | 147.6 (+/- 190)** | 111.3 (+/-39)** | 0.000 |

*La moyenne des taux de plaquettes pour le paramètre « pas de signe neuropsychiatrique » a été faite pour un échantillon de 26 patients

**La moyenne des taux de vitamine B12 a été faite pour 21 patients dans les deux groupes.

4.6.2 Par tranche d'âge

La sévérité de l'atrophie fundique a été cotée le plus souvent légère et sévère dans le groupe de moins de 65 ans et dans celui de 65 ans et plus, modérée et sévère. Lorsque l'atrophie fundique était évaluée sévère, elle l'était plus souvent dans le groupe de moins de 65 ans (64.3% versus 53.8%) mais cette différence n'était pas significative.

La positivité des Ac anti FI et Ac anti CPG a été plus fréquemment retrouvée dans le groupe de moins de 65 ans (91% versus 78.3% pour les Ac anti FI ; 63.6% versus 41.7% pour les Ac anti CPG) mais cette différence n'était pas significative

La métaplasie a été plus souvent trouvée chez les moins de 65 ans (77.8% versus 70.6%) mais cette différence n'était pas significative.

Il n'y avait pas non plus de différence significative en ce qui concerne la présence d'*Helicobacter pylori* bien qu'elle ait été plus fréquente chez les plus de 65 ans (23.5% versus 16.7%).

Des signes de mauvaise tolérance clinique ont été retrouvés plus souvent chez les moins de 65 ans (41.7% versus 20%) mais cette différence n'était pas significative avec une valeur $p=0.1$.

Quatre différences statistiquement significatives (avec $p < 0.05$) sont apparues :

- les signes d'anémie ont été plus fréquents chez les moins de 65 ans : 92% versus 63%
- les signes de sévérité l'ont été également : 100% versus 81.5%
- la présence de signes neuropsychiatriques a été plus souvent notée chez les 65 ans et plus : 63% versus 32%

- la visualisation de polypes l'a été également : 28.6% versus 4.5%.

Les résultats figurent dans le tableau X.

Tableau X. Caractéristiques cliniques, immunologiques et histologiques selon la tranche d'âge

| Paramètres cliniques et histologiques | Moins de 65 ans n= 25 | 65 ans et plus n= 27 | P |
|---|--------------------------|-------------------------|--------------|
| Sex ratio H/F | 8/17 | 10/17 | 0.249 |
| Présence d'un signe de mauvaise tolérance | 10 (41.7) | 5 (20) | 0.100 |
| Présence d'un signe d'anémie | 23 (92) | 18 (66.7) | 0.025 |
| Présence d'un signe digestif | 18 (72) | 21 (77.8) | 0.631 |
| Présence d'un signe neuropsychiatrique | 8 (32) | 17 (63) | 0.026 |
| Positivité des Ac anti FI | 20 (91) | 18 (78.3) | 0.242 |
| Positivité des Ac anti CPG | 14 (63.6) | 10 (41.7) | 0.136 |
| Visualisation d'un polype | 1 (4.5) | 6 (28.6) | 0.033 |
| Présence d'une atrophie fundique | 14 (87.5) | 14 (87.5) | 1 |
| Sévérité atrophie fundique | | | 0.286 |
| Légère | 3 (21.4) | 1 (7.7) | |
| Modérée | 2 (14.3) | 5 (38.5) | |
| Sévère | 9 (64.3) | 7 (53.8) | |
| Présence d'une atrophie antrale | 10 (83.3) | 5 (100) | 0.331 |
| Présence <i>Helicobacter pylori</i> | 3 (16.7) | 4 (23.5) | 0.612 |
| Présence de métaplasie | 14 (77.8) | 12 (70.6) | 0.627 |
| Présence d'un signe de sévérité* | 25 (100) | 22 (81.5) | 0.024 |

L'analyse de variance des paramètres biologiques selon le critère âge de moins de 65 ans ou âge de 65 ans et plus retrouvait:

- un taux de globules blancs significativement plus élevé dans le groupe de 65 ans et plus (moyenne de 5.721 G/L +/- 5.181 versus 4.674 G/L +/- 2.786 ; p < 0.05).

- un taux de vitamine B12 significativement plus élevé dans le groupe de 65 ans et plus (moyenne de 152.3 pg/mL +/- 181.6 versus 101.7 pg/mL +/- 27.1 ; $p < 0.05$).

Les résultats sont exposés dans le tableau XI.

Tableau XI. Comparaison de moyennes des taux d'hémoglobine, globules blancs, plaquettes et vitamine B12 selon la tranche d'âge

| Paramètres biologiques | Moins de 65 ans n= 25 | 65 ans et plus n= 27 | <i>P</i> |
|------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------|
| Hémoglobine (g/dL) | 5.4 (+/- 2.6) | 7.2 (+/- 3.1) | 0.355 |
| Globules blancs (G/L) | 4.674 (+/- 2.786) | 5.721 (5.181) | 0.003 |
| Plaquettes (G/L) | 135.666 (+/- 103.943) | 164.407 (+/- 120.051) | 0.483 |
| Vitamine B12 (pg/mL) | 101.7 (+/- 27.1) | 152.3 (+/- 181.6) | 0.000 |

5 DISCUSSION

5.1 Résultat principal et ses implications

Cette étude portant sur 52 patients atteints de la maladie de Biermer menée au CHU de Pointe-à-Pitre de janvier 2009 à décembre 2014, a fait ressortir un mode de révélation comparable aux données de la littérature : au-delà de 60 ans, avec une prédominance féminine et sous forme de manifestations cliniques principalement aspécifiques. Les anomalies hématologiques d'emblée sévères, se sont amendées sous traitement substitutif principalement parentéral. Elle a fait apparaître une présentation neurologique atypique pour laquelle un diagnostic précoce conditionne le pronostic fonctionnel. Elle révèle qu'une atteinte histologique antrale est également possible et que le médecin traitant a une part active à mener dans le suivi de ces patients.

5.2 Forces et faiblesses de l'étude

5.2.1 Les forces de l'étude

Il s'agit de la première étude épidémiologique sur la maladie de Biermer en Guadeloupe. Cette étude permet de faire une mise au point sur les mécanismes de la carence en vitamine B12, ses conséquences et les moyens d'en réaliser un diagnostic précoce seul garant d'une prise en charge adaptée avant la survenue de lésions neurologiques.

L'application de critères d'inclusion stricts a permis de colliger 52 observations de maladie de Biermer avérée dans une population homogène.

5.2.2 Les faiblesses de l'étude

5.2.2.1 Biais de sélection

Notre étude est menée sur des patients qui pour la plupart, ont consulté au CHUPPA pour des symptômes graves ou invalidants : les données recueillies reflètent potentiellement une expression sévère de la maladie de Biermer écartant involontairement ceux qui sont peu symptomatiques.

Ce travail encourage toutefois à une reconnaissance précoce de la maladie avant une atteinte plus grave.

5.2.2.2 Puissance de l'étude

Le caractère rétrospectif de l'étude a conduit à la perte de certaines données, ce qui a rendu certains résultats inexploitable.

La petite taille de l'échantillon et son recrutement monocentrique diminuent la puissance de l'étude et peut empêcher l'extrapolation de certains résultats statistiquement significatifs.

5.3 Forces et faiblesses de deux études comparables

5.3.1 Etude de Loukili et al. (30)

Points forts : cette étude est multicentrique menée sur une période de 7 ans à Strasbourg et décrit le tableau clinique de 49 observations de la maladie de Biermer de façon précise et concise. L'évaluation de la forme orale est standardisée.

Points faibles : l'étude a été menée sur un petit effectif et le recrutement a été fait dans des services de médecine interne donc les pathologies atypiques associées sont plus fréquentes. La présence d'*Helicobacter pylori* a été attestée sur analyse histologique unique.

5.3.2 Etude de Song et al. (31)

Points forts : c'est une étude multicentrique menée dans cinq hôpitaux de Corée sur une période de 6 ans qui décrit les paramètres cliniques de la maladie de Biermer de 97 patients. La rémission clinique des symptômes notamment neurologiques est évaluée de façon précise.

Points faibles : il s'agit également d'un petit effectif et la conclusion exclut la causalité d'*Helicobacter pylori* alors que son absence n'a été attestée qu'histologiquement.

5.4 Analyse des résultats

5.4.1 Caractéristiques de la population

5.4.1.1 Données sociodémographiques

Dans notre étude, la maladie de Biermer survient conformément à ce qui est décrit dans la littérature à plus de 60 ans et plus précisément à un âge médian de 65.5 ans, avec une nette prédominance féminine pratiquement double.

Par rapport aux deux autres études l'âge médian de notre population est équivalent (étude de Song et al.) ou moins élevé (étude de Loukili et al.)

Une proportion équivalente de part et d'autre de 65 ans, atteste que ce diagnostic doit être évoqué même chez les plus jeunes. D'où l'intérêt d'analyser la présentation de cette maladie chez les moins de 65 ans.

Comme les autres pathologies auto-immunes, le développement de la maladie de Biermer est dépendant de multiples facteurs dont ceux liés à l'environnement.

La majorité des patients vivaient en Grande-Terre et seulement une faible proportion est née dans une autre île de la caraïbe. Les mouvements migratoires avec ces pays étant connus et le CHU de Pointe-à-Pitre recevant principalement les patients de la Grande-Terre, de Marie-Galante, Désirade et du Nord Basse-Terre, le lieu de vie n'était pas suffisamment discriminant.

Une carence nutritionnelle par végétarisme ou troubles alimentaires constitue un diagnostic différentiel d'une carence en vitamine B12 liée à la maladie de Biermer. Dans notre série, cette recherche n'a pas été exhaustive car il existait des signes immunologiques de maladie de Biermer, mais elle doit être entreprise pour ne pas méconnaître une cause réversible du déficit vitaminique.

5.4.1.2 Données cliniques

Des antécédents d'anémie d'évolution chronique ont été retrouvés, et même en présence d'une carence en vitamine B12 voire d'une pluricytopénie, ils n'ont pas mené au diagnostic de maladie de Biermer.

Ceci suggère que (i) la maladie est peut-être suffisamment bien tolérée à un stade précoce pour ne pas mener à une plainte du patient avec pour conséquence l'évolution de la maladie, (ii) la recherche étiologique d'une anémie n'est pas entreprise correctement avec un recours abusif au traitement martial, (iii) à ce stade et pour certains patients la détection précoce des auto-anticorps n'est peut-être pas suffisamment sensible pour conduire au diagnostic.

L'histoire naturelle de la maladie de Biermer évolue sur plusieurs années au cours desquelles l'anémie se développe et s'aggrave progressivement. Cette donnée doit être prise en compte, et les investigations à visée étiologique doivent être répétées en absence d'orientation avant d'envisager un traitement.

Dans notre série de patients, l'arrêt volontaire du traitement substitutif par cyanocobalamine a conduit à la réhospitalisation du patient nous amenant à penser que la maladie de Biermer constitue bien une cause irréversible de carence en vitamine B12 pour laquelle un traitement substitutif à vie est nécessaire et que la compréhension de la pathologie et l'adhésion thérapeutique par le patient sont essentielles.

La thyroïdite de Hashimoto, le diabète de type 1 et la maladie de Basedow étaient les principales maladies auto-immunes associées à la maladie de Biermer dans la population incluse. Soit elles ont précédé le diagnostic soit elles ont été découvertes a posteriori. Il existe probablement des mécanismes physiopathologiques communs.

Dans notre étude, leur proportion était minime, par rapport à l'étude de Loukili et al. et celle de Song et al, mais la thyroïdite de Hashimoto y était également la plus représentée.

Ceci est probablement en lien avec la faible réalisation d'un bilan thyroïdien complet avec dosage des auto-anticorps et l'insuffisance de données relatives au suivi.

La question se pose sur la légitimité de réaliser un bilan de maladies auto-immunes associées alors même qu'elles ne sont peut-être pas symptomatiques. La particularité des maladies auto-immunes est comme nous l'avons décrit, l'existence d'une phase préclinique au cours de laquelle des auto-anticorps sont détectables. Après cette phase, le processus

immunologique détruit le(s) organe(s) cible(s) avec des conséquences morbides spécifiques à l'affection.

Compte tenu de la fréquence d'association avec les thyroépathies auto-immunes et le diabète de type 1 et des conséquences pathologiques de ces affections, il semble utile d'en réaliser un dépistage. Sa périodicité reste encore à définir.

Des manifestations thrombotiques artérielles (AVC et artériopathie des membres inférieurs) et veineuses (TVP et/ou embolie pulmonaire) sont survenues dans notre série de patients soit avant le diagnostic de maladie de Biermer soit après. Ceci est potentiellement lié à l'existence d'une hyperhomocystéinémie secondaire au déficit en vitamine B12. L'hyperhomocystéinémie induit une dysfonction endothéliale favorisant une altération de la motilité vasculaire, une hyperagrégabilité plaquettaire et l'activation de facteurs pro-coagulants, principaux phénomènes à l'origine de l'athéro-thrombogénèse et ceci indépendamment d'autres facteurs. (32)

Dans notre étude, (i) il n'y a eu aucune mesure de l'homocystéinémie, (ii) ces affections peuvent n'être qu'intercurrentes et/ou consécutives à des complications de décubitus ou à une athérosclérose.

Toutefois, ces cas rapportés se rajoutent à ceux déjà signalés dans d'autres séries (20,30) et soulignent la nécessité d'autres études pour analyser le lien entre maladie de Biermer, hyperhomocystéinémie et affections vasculaires. Il en est de même pour les troubles cognitifs pour lesquels le lien avec la carence en vitamine B12 est encore à démontrer.

Le diabète de type 2 était l'antécédent le plus représenté. A notre connaissance, il n'existe pas d'association entre la maladie de Biermer et ce type de diabète : nous pensons qu'il

s'agit d'une association fortuite liée à la forte prévalence de diabète de type 2 en Guadeloupe.

La symptomatologie clinique est conforme à ce qui était attendu : elle était variée, rarement dissociée et majoritairement représentée par des signes aspécifiques (signes d'anémie et signes digestifs) hormis pour la glossite de Hunter qui doit être connue pour être recherchée. Cette distribution est comparable aux deux autres études citées.

Les signes neurologiques étaient tout de même présents dans près de 50% des cas, mais majoritairement représentés par des paresthésies et troubles cognitifs aspécifiques et parfois imputables à d'autres affections.

Nous pensons que le caractère aspécifique de la symptomatologie principale rend difficile un diagnostic clinique de la maladie de Biermer, il doit être complété par des investigations complémentaires.

La dégénérescence combinée de la moelle est très évocatrice de la maladie mais rarement retrouvée dans notre population.

Une autre présentation neurologique exceptionnelle doit être mentionnée : le pseudo-Guillain Barré.

Cette symptomatologie inhabituelle mimant quasi parfaitement la polyradiculonévrite aiguë a provoqué des errances diagnostiques, un traitement initial inadapté et des complications irréversibles jusqu'au décès.

Nous pensons qu'il s'agit (i) d'une atteinte médullaire très évoluée, (ii) que la maladie de Biermer par carence en vitamine B12 est un diagnostic différentiel à envisager systématiquement en cas d'atteinte neurologique atypique (iii) qu'un traitement tardif

entraîne une irréversibilité des lésions neurologiques et au final (iii) qu'un diagnostic et un traitement adaptés précoces ont une valeur pronostique importante au cours de la maladie de Biermer.

5.4.1.3 Données biologiques

Deux informations principales ressortent de l'analyse des données biologiques.

(i) Les critères diagnostiques biologiques étaient globalement conformes à ce qui était attendu : l'anémie macrocytaire était majoritairement représentée mais son caractère arégénératif plus rarement trouvé, le déficit en vitamine B12 était quasi constant, des signes d'hémolyse étaient présents prédominant sur les LDH, sur le plan immunologique la positivité des Ac anti FI était largement présente tandis que les Ac anti CPG étaient positifs dans un peu plus de la moitié des cas.

Ceci confirme que les Ac anti FI ont une plus grande spécificité que les Ac anti CPG et doivent être systématiquement prescrits.

Les autres anomalies à prendre en compte étaient la présence d'une anémie normocytaire, d'une anémie microcytaire, une normalité de l'hémoglobine avec simple macrocytose ou tendance macrocytaire ou encore baisse de l'hématocrite. Ceci suggère que l'examen attentif de l'héogramme est une étape importante afin de ne pas méconnaître une carence en vitamine B12, qu'il doit être répété et/ou approfondi en cas d'anomalie même mineure et que la présence d'un VGM microcytaire n'exclut pas le diagnostic.

Comme nous l'avons précisé, une carence martiale est possible par malabsorption liée à l'hypochlorhydrie.

Dans notre population, la carence martiale était majoritairement d'origine inflammatoire, sans lien avec le mécanisme sus-cité. Cette interprétation est limitée par la petite taille de l'échantillon bien inférieure à la moitié de notre effectif total pour l'étude de ce paramètre.

Une augmentation du taux sérique de vitamine B9 constitue un signe indirect d'une carence en vitamine B12 par accumulation du méthyltétrahydrofolate(16) (voir chapitre généralités). Dans notre étude, le résultat du dosage de la vitamine B9 n'a pas reflété la carence en vitamine B12. Toutefois, il est utile pour dépister des carences mixtes pour lesquelles un traitement est également nécessaire car la synthèse des acides nucléiques dépend également de la vitamine B9.

(ii) Le deuxième point important est qu'une large majorité de notre effectif, présentait d'emblée des signes hématologiques sévères.

La majorité de notre population avait une anémie sévère à très sévère avec menace vitale potentielle, ce qui a conduit à une transfusion dans 70.6% des cas. Cette anémie était intégrée dans une pancytopénie par atteinte des trois lignées sanguines ou dans une manifestation atypique représentée par la pseudo micro-angiopathie thrombotique. (14)

Comme pour le pseudo- Guillain Barré, elle a entraîné un retard diagnostique du fait d'une présentation inhabituelle de la carence en vitamine B12 : la connaissance des particularités hématologiques peut orienter vers une maladie de Biermer pour laquelle le traitement correcteur est plus simple qu'une plasmaphérèse.

Dans notre étude l'anémie sévère était plus présente comparativement aux données des deux autres études.

5.4.1.4 Données endoscopiques et histologiques

Il y a un écart entre ce qui était attendu et effectivement trouvé.

La description habituelle de l'atteinte gastrique dans la maladie de Biermer est une atrophie fundique épargnant l'antra avec infiltrat lymphoplasmocytaire et selon le degré d'atrophie une métaplasie.

Dans notre étude, la métaplasie et l'infiltrat inflammatoire étaient bien représentés.

Une atrophie antrale ainsi qu'une atrophie fundique avec atrophie antrale ont été retrouvées ce qui indique que (i) les prélèvements gastriques n'ont pas été systématisés selon une procédure bien définie dans notre étude, (ii) l'atteinte gastrique de la maladie de Biermer n'est pas exclusivement limitée au fundus.

Ceci implique que les biopsies gastriques doivent intéresser les régions antrales et fundiques de façon systématique lors d'une exploration endoscopique pour maladie de Biermer.

La signification de l'atrophie antrale est en lien pour certains avec la trace d'une ancienne infection à *Helicobacter pylori* (21) mais dans notre étude, peu de prélèvements ont intéressés ses deux régions simultanément donc nous ne pouvons pas analyser le lien entre atrophie antrale et présence d'*Helicobacter pylori*.

Parallèlement à cela, l'atrophie fundique était sévère dans la majorité des cas: l'expression clinique de la maladie survient lorsque les lésions histologiques de la maladie de Biermer sont déjà installées et évoluées. Ce décalage dans le temps entre les lésions histologiques et la clinique, rend le diagnostic de la maladie difficile à un stade précoce, et permet le développement silencieux de lésions à risque de transformation néoplasique.

Dans notre série, où il existait des lésions pré-néoplasiques telles que l'atrophie fundique évoluée, la métaplasie intestinale ou un polype en dysplasie légère, la surveillance endoscopique était essentielle.

Malgré cette nécessité, seule une minorité de patients a bénéficié d'un contrôle fibroscopique au CHUPPA.

L'implication médicale majeure est que l'existence du risque néoplasique associé à la maladie de Biermer doit être connue et bien être expliquée au patient. Sa compréhension des implications de la pathologie est nécessaire pour l'observance du suivi endoscopique car ce dernier n'est pas organisé actuellement.

A ce jour, il n'existe pas de recommandations bien définies sur la surveillance des lésions pré-néoplasiques gastriques, faute de définition d'une population cible et de la connaissance réelle de l'évolutivité de ces lésions.(33)

Une étude prospective de cohorte menée sur le suivi de 300 patients avec atrophie du corps gastrique pendant une durée médiane de 4.3 ans, a évalué l'incidence de survenue de lésions néoplasiques gastriques à 1% par an et identifié les facteurs de risques de progression vers ces lésions néoplasiques à savoir l'atrophie pangastrique, un âge supérieur à 50 ans et une métaplasie intestinale sévère. Cette étude est intéressante car elle suggère une population cible au dépistage mais sa limite est qu'elle intégrait dans les lésions néoplasiques des polypes en dysplasie légère. (34)

Des études prospectives randomisées avec un effectif plus important sont nécessaires pour établir le rythme de surveillance de ces lésions et chez ces patients.

En ce qui concerne la présence d'*Helicobacter pylori*, elle a été retrouvée dans 20% des cas parmi lesquels quatre patients *a posteriori* (voir chapitre méthodes).

Nous avons choisi de ne pas exclure ce facteur dans l'analyse de la maladie de Biermer dans la mesure où il constitue le facteur environnemental supposément impliqué dans la genèse de l'auto-immunité gastrique par un mécanisme décrit précédemment.

L'absence de la bactérie sur le prélèvement histologique n'élimine pas une infection ancienne, car la bactérie disparaît en cas d'atrophie et/ou de métaplasie. L'existence de l'infection est alors évaluable par la sérologie. Dans notre étude rétrospective, cette information n'était pas disponible : l'analyse relative au micro-organisme n'était basée que sur l'histologie et ceci risque de minorer l'impact réel de la bactérie.

Nous ne pouvons donc pas analyser la relation entre la bactérie et l'atrophie gastrique.

5.4.1.5 Prise en charge thérapeutique et évolution

Le traitement entrepris était conforme à la prise en charge thérapeutique usuelle au cours de la maladie de Biermer mais différait par le mode d'administration.

La sévérité de l'anémie ou/et sa mauvaise tolérance dès l'entrée ont justifié le recours initial à la transfusion dans plus de deux tiers des cas.

Après la stabilisation des paramètres hématologiques, la prise en charge thérapeutique reposait sur le traitement substitutif par vitamine B12.

La voie parentérale était largement préférée à la voie orale.

L'utilisation de la voie orale n'est pas formellement validée en France, mais elle est possible par ingestion des ampoules destinées à la voie parentérale ou par une autre galénique. Elle est basée sur l'absorption passive de 1% de la dose ingérée par voie orale.

Elle est plus rentable économiquement que la voie parentérale : les ampoules étant remboursées à 65%³ et ne faisant pas intervenir d'intermédiaire paramédical.

La voie orale a un avantage important car elle est envisageable, et probablement devrait être recommandée chez les patients sous anticoagulants, comme dans notre série avec un cas de thrombose veineuse profonde, pour qui la voie parentérale est à risque d'évènements hémorragiques.

La question de son efficacité par rapport à la voie parentérale est de première importance notamment en cas d'atteinte neurologique sévère.

Kuzminski et al., dans une étude prospective randomisée et contrôlée de 33 patients dont sept avec maladie de Biermer, ont évalué l'efficacité à quatre mois du traitement oral par la vitamine B12 *versus* la voie parentérale standard : la voie orale à 2000 µg de vitamine B12 quotidiennement est aussi efficace que la voie parentérale à 1000 µg sur l'amélioration de critères cliniques et biologiques. La force de cette étude est qu'elle rapporte une non supériorité de la voie parentérale mais les limites sont que l'observance et l'efficacité n'ont pas été évaluées à long terme et que les signes neurologiques amendés étaient modérés à l'entrée.(27)

Nous pensons qu'en attendant d'autres études randomisées contrôlées évaluant le traitement oral au cours de la maladie de Biermer dans tous ses aspects sur une période

³ Le niveau de remboursement est inscrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

prolongée, le recours au traitement parentéral standard doit être préféré quand il existe des signes cliniques ou hématologiques sévères.

Dans notre étude, l'existence d'une réticulocytose après traitement substitutif a été examinée dans un peu plus de la moitié des cas : nous pensons que c'est encore trop peu.

La recherche de la crise réticulocytaire constitue un bon outil d'épreuve thérapeutique : la survenue d'un pic du taux de réticulocytes entre le cinquième et le huitième jour après le début du traitement, signe la reprise d'une érythropoïèse efficace et atteste du bon diagnostic. Sa recherche est simple et mérite d'être réalisée car son absence permet d'évoquer des carences autres risquant de ralentir la rémission clinique et biologique.

Nous ne pouvons pas expliquer l'absence de traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* ni l'introduction d'un traitement martial et par vitamine B9 alors même que la bactérie a été détectée chez trois patients (et quatre a posteriori) et que la preuve d'une carence n'a été établie que pour une minorité de patients sur les relevés disponibles a posteriori.

Une autre notion ouvre à la discussion, celle de la séroconversion à un an survenue avec une positivité des Ac anti CPG. Deux hypothèses sont à envisager : soit la technique d'interprétation était différente (le deuxième prélèvement a été réalisé en externe), soit les anticorps sont effectivement apparus et cela peut modifier la prise en charge diagnostique.

En cas de forte suspicion, les dosages immunologiques peuvent être répétés mais en utilisant le même laboratoire pour éviter les faux-positifs ou négatifs.

Malgré la gravité hématologique, la majorité des patients est rentrée à domicile après une durée médiane d'hospitalisation courte (11 jours).

Ceci peut augurer du caractère bénin de cette pathologie : nous pensons d'une part que la balance doit être faite entre la rémission symptomatique et la progression histologique de la maladie qui n'est pas accessible au traitement par la vitamine B12 et d'autre part que près de 10% des patients ont nécessité une prolongation des soins, qu'un décès est survenu et que d'autres pathologies auto-immunes ont été détectées précocement. La surveillance de ces patients est utile.

Concernant le suivi, il était programmé pour 51% des patients mais il a rarement dépassé un an et la surveillance endoscopique n'a été réalisée que pour 13.7% des patients.

Ceci atteste que le médecin généraliste a une place centrale dans le suivi au long cours des patients avec maladie de Biermer d'autant plus que dans notre série, près de la moitié a été perdue de vue après l'hospitalisation et le reste bien avant deux ans.

Cela exige de sa part une bonne connaissance de la pathologie et des points clés de sa surveillance mais également une coordination des soins avec le patient et les spécialistes potentiellement impliqués à savoir le neurologue, l'endocrinologue et le gastro-entérologue.

5.4.2 Comparaison de deux sous-populations

Il est probable que la présentation clinique de la maladie de Biermer soit prédictive de la sévérité de son retentissement clinico-biologique.

Il est évident que la présence de signes cliniques d'anémie soit prédictive d'un retentissement hématologique et d'une mauvaise tolérance clinique, mais cela l'était moins pour les autres signes.

Au final, c'est l'association des signes cliniques d'anémie aux signes digestifs qui a conditionné la présence d'une sévérité hémato-clinique, à l'inverse des signes neuropsychiatriques, qui pris isolément ou associés avaient un retentissement hémato-clinique moins sévère.

Ceci est peut-être expliqué par les voies du métabolisme cellulaire de la vitamine B12 : l'atteinte neurologique est possible via deux voies du métabolisme tandis que l'atteinte des tissus hématopoïétique et digestif par une voie unique.

Nous ne savons pas pourquoi une voie peut être préférentiellement atteinte par rapport à une autre mais la présence de signes neuropsychiatriques semble associée à des anomalies hématologiques moins prononcées. Elle est associée de façon statistiquement significative à un taux moins diminué de vitamine B12 et à un taux plus élevé de globules blancs.

Il est même probable que les signes neuropsychiatriques précèdent l'atteinte hématologique.

L'implication clinique est qu'en présence de signes isolés neuropsychiatriques, l'absence d'atteinte hématologique ne doit pas conduire à l'élimination du diagnostic de maladie de Biermer et nous suggérons que dans de tels cas, un dosage de la vitamine B12 soit réalisé.

Cette analyse doit être interprétée avec prudence car les sous-populations étudiées étaient réduites diminuant la puissance du test. Ceci est attesté par le résultat sans lien avec le

métabolisme connu de la vitamine B12 pour les signes digestifs (taux statistiquement plus élevé de vitamine B12 par rapport à ceux sans signe digestif).

Il est également probable que l'atteinte histologique de la maladie de Biermer soit plus sévère chez les moins de 65 ans avec des signes d'atteinte auto-immune plus présents, une atrophie fundique plus sévère, des signes de métaplasie plus présents bien que cette relation ne soit pas statistiquement validée. Dans ce même groupe le taux de vitamine B12 était statistiquement plus bas.

Les moins de 65 ans ont un retentissement hémato-clinique significativement plus sévère en rapport avec la présence de signes cliniques d'anémie significativement plus présents. L'atteinte hématologique est attestée par une baisse de tous les paramètres biologiques par rapport au groupe de 65 ans et plus, statistiquement significative pour les globules blancs.

Le groupe de 65 ans et plus, ont statistiquement plus de signes cliniques neuropsychiatriques ($p = 0.026$) et plus de polypes ($p = 0.033$), ce dernier fait étant probablement expliqué par une incidence plus élevée de polypes au fur et à mesure de l'avancée en âge.

Les signes neuropsychiatriques étant statistiquement associés à un taux moins diminué de vitamine B12, ceci était également retrouvé avec une valeur statistiquement significative dans le groupe de 65 ans et plus.

Hormis la petite taille des sous-populations analysées et comparées, la critique qui peut être faite à cette étude, est l'établissement du critère de sévérité clinico-biologique qui peut paraître arbitraire. Si certaines des complications (faisant partie du critère sévérité) sont liées davantage à l'hospitalisation qu'à la maladie de Biermer, il s'avère que comme

démontré, la sévérité soit plus en lien avec les désordres hématologiques que cliniques. Ces désordres hématologiques (comme l'anémie sévère ou la pancytopénie) sont usuellement reconnus et recherchés.

Cela souligne l'intérêt d'études prospectives pour évaluer l'impact d'un début plus précoce de la maladie de Biermer sur le plan histologique, clinique et évolutif.

5.5 Perspectives

5.5.1 Constats et pistes d'amélioration

Dans notre étude, le diagnostic étiologique des anémies n'a pas semblé être correctement réalisé dans certains cas et dans d'autres, l'investigation n'a pas été concluante.

Nous suggérons qu'une anémie même modérée soit réévaluée et que l'absence d'étiologie doit conduire à répéter les examens ou à recourir à un spécialiste si besoin.

La maladie de Biermer est une cause de carence martiale via l'hypochlorhydrie, une baisse de fer non expliquée et réfractaire au traitement doit faire envisager un trouble de l'absorption du fer après élimination des principales étiologies.

Le suivi était absent pour près de la moitié des cas et nous ne savons pas s'il a été assuré par le médecin traitant mais ceci met en lumière son rôle de pivot central assurant l'adhésion et l'observance thérapeutique et faisant le lien avec les spécialistes.

Des recommandations sur la modalité de la surveillance endoscopique sont nécessaires.

5.5.2 Perspectives

Près de la moitié de notre population avait moins de 65 ans et la prédominance féminine était également présente dans cette classe d'âge. Le sex ratio dans cette tranche d'âge n'était pas précisé dans la littérature. Ceci peut avoir son importance chez les femmes en âge de procréer à cause des implications entre un faible apport maternel en vitamine B12, possible passage transplacentaire des auto-anticorps et le développement du stade embryonnaire au nourrisson.

L'étude de l'impact de la maladie de Biermer sur la grossesse et l'allaitement peut avoir un intérêt médical pour ces patientes.

Les preuves du déclenchement de l'auto-immunité gastrique par *Helicobacter pylori* sont fortes depuis la description du mimétisme moléculaire entre les antigènes bactériens et les auto-antigènes gastriques, la question se pose si l'éradication de la bactérie entraînerait la réversion de la maladie ou empêcherait son apparition et à quel stade.

6 CONCLUSION

Notre étude menée sur 52 patients au CHU de Pointe-à-Pitre de janvier 2009 à décembre 2014, a permis de décrire l'expression de la maladie de Biermer en Guadeloupe.

La présentation clinique de cette pathologie est comparable aux données de la littérature en ce qui concerne : l'âge médian de survenue au-delà de 60 ans, la prédominance féminine et les principales manifestations cliniques.

Pourtant, le caractère atypique d'une atteinte neurologique particulièrement grave et d'une anomalie hématologique, ont conduit à des errances diagnostiques.

Cela encourage à réaliser un dosage de la vitamine B12, de l'hémogramme et des réticulocytes, en présence de signes neurologiques sans orientation étiologique car un diagnostic tardif risque d'engager le pronostic fonctionnel.

De même, l'anémie d'emblée sévère au diagnostic, s'est probablement installée de façon insidieuse sur plusieurs années : une anémie même modérée ou microcytaire non expliquée ne doit pas être négligée. Elle nécessite de reconstruire les investigations en associant la recherche des Ac anti FI, car la normalité du taux de vitamine B12 n'exclut pas le diagnostic.

Malgré les limites liées au faible effectif de ce travail, plusieurs tendances se dégagent de notre analyse quant à l'approche de la maladie de Biermer.

La première tendance est l'existence d'une atrophie antrale constituant une atteinte concomitante possible. Des prélèvements biopsiques intéressant cette zone doivent faire partie des investigations lors de la maladie de Biermer. D'autres études sont nécessaires

pour déterminer si l'antre est le signe d'une infection par *Helicobacter pylori* qui aurait déclenché la maladie de Biermer puis se serait étendu au fundus.

Deuxièmement, la thyroïdite de Hashimoto semble être l'affection auto-immune la plus fréquemment associée. L'existence d'une telle association est importante à connaître car elle rend utile une surveillance régulière du bilan thyroïdien associé aux anticorps antithyroïdiens.

Enfin, il semble qu'un début plus précoce de la maladie (avant l'âge de 65 ans) conduise à des lésions histologiques plus sévères avec un retentissement hématologique également plus sévère.

Une approche pluridisciplinaire et la détermination des modalités de la surveillance endoscopique par rapport au risque néoplasique sont indispensables à la prise en charge de la maladie de Biermer, d'autant plus si son démarrage est précoce.

Le médecin traitant a une part active à mener dans le suivi de ces patients, car une bonne compréhension de la maladie et de ses implications conditionne adhésion et observance thérapeutiques pour le patient ainsi qu'un moindre recours à l'hospitalisation.

Des études ultérieures prospectives sont nécessaires pour explorer d'autres aspects de la maladie de Biermer qui restent à définir notamment l'impact de cette maladie en cas de grossesse ou l'efficacité d'un traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* sur l'évolution de la maladie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Andres E, Serraj K. Optimal management of pernicious anemia. *J Blood Med.* 10 sept 2012;3:97-103.
2. Toh B-H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. *Autoimmun Rev.* avr 2014; 13(4-5):459-62.
3. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 févr 2013; 37(4):375-82.
4. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: A 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev.* nov 2014;13(11):1082-9.
5. De Block CEM, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune Gastritis in Type 1 Diabetes: A Clinically Oriented Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 2008; 93(2):363-71.
6. Anaya J-M. The diagnosis and clinical significance of polyautoimmunity. *Autoimmun Rev.* avr 2014; 13(4-5):423-6.
7. Toh B-H, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious Anemia. *N Engl J Med.* 1997; 337(20):1441-8.
8. D'elios MM, Bergman MP, Azzurri A, Amedei A, Benagiano M, De Pont JJ, et al. H⁺,K⁺-ATPase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology.* févr 2001;120(2):377-86.
9. D'Elisos MM, Appelmelk BJ, Amedei A, Bergman MP, Prete GD. Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. *Trends Mol Med.* 1 juill 2004; 10(7):316-23.

10. Appelmelk BJ, Faller G, Claeys D, Kirchner T, Vandenbroucke-Grauls CMJ. Bugs on trial: the case of *Helicobacter pylori* and autoimmunity. *Immunol Today*. 1 juill 1998; 19(7):296-9.
11. Claeys D, Faller G, Appelmelk BJ, Negrini R, Kirchner T. The gastric H⁺,K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic *Helicobacter pylori* gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology*. août 1998;115(2):340-7.
12. Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C, et al. Molecular Mimicry between *Helicobacter pylori* Antigens and H⁺,K⁺-Adenosine Triphosphatase in Human Gastric Autoimmunity. *J Exp Med*. 20 oct 2003; 198(8):1147-56.
13. Saito M, Morioka M, Wakasa K, Izumiyama K, Mori A, Irie T, et al. In Japanese patients with type A gastritis with pernicious anemia the condition is very poorly associated with *Helicobacter pylori* infection. *J Infect Chemother*. 3 oct 2012;19(2):208-10.
14. Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloysel F, Andrès E. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne*. avr 2007;28(4):225-31.
15. Sébahoun G. *Hématologie clinique et biologique*. Wolters Kluwer France; 2005. 598 p.
16. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin b12 and folate deficiency: A guide for the primary care physician. *Arch Intern Med*. 28 juin 1999; 159(12):1289-98.
17. Parnetti L, Caso V, Santucci A, Corea F, Lanari A, Floridi A, et al. Mild hyperhomocysteinemia is a risk-factor in all etiological subtypes of stroke. *Neurol Sci*. 1 avr 2004; 25(1):13-7.

18. Caldera A, Mora J, Kotler M, Eiger G. Pulmonary embolism in a patient with pernicious anemia and hyperhomocysteinemia. *Chest*. 1 oct 2002;122(4):1487-8.
19. Kharchafi A, Oualim Z, Amezyane T, Mahassin F, Ghafir D, Ohayon V, et al. Maladie de Biermer et thrombose veineuse. À propos de deux observations. *Rev Médecine Interne*. juin 2002;23(6):563-6.
20. Bougteba A, Basir A, Kissani N. Infarctus cérébral récidivant révélant une maladie de Biermer. *Rev Neurol (Paris)*. déc 2009;165(12):1099-102.
21. Lahner E. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(41):5121.
22. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger J-L. Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *Rev Médecine Interne*. déc 2005;26(12):938-46.
23. Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, Ammouri W, Zahlane M, Adnaoui M, et al. Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas. *Rev Médecine Interne*. juin 2006;27(6):442-7.
24. Samuels MA. The Neurology of Anaemia. *Pract Neurol*. 6 janv 2003;3(3):132-41.
25. Vogel T, Kaltenbach G, Geny B, Andrès E. Vitamine B9, vitamine B12, homocystéine, et fonctions cognitives. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. août 2013;13(76):225-31.
26. Cattan D. Pernicious anemia: What are the actual diagnosis criteria? *World J Gastroenterol*. 2011; 17(4):543.
27. Kuzminski AM, Giacco EJD, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective Treatment of Cobalamin Deficiency With Oral Cobalamin. *Blood*. 15 août 1998; 92(4):1191-8.

28. Spoelstra-de Man AME, Wagenaar SS, van der Sluys Veer A, Brouwer CB. Relationship between pernicious anaemia and gastric neuroendocrine cell disorders. *Neth J Med.* févr 2000; 56(2):56-62.
29. Rindi G, Bordi C, Rappel S, Rosa SL, Stolte M, Solcia E. Gastric Carcinoids and Neuroendocrine Carcinomas: Pathogenesis, Pathology, and Behavior. *World J Surg.* 1 févr 1996; 20(2):168-72.
30. Loukili N., Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M, et al. Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations. *Rev Médecine Interne.* août 2004;25(8):556-61.
31. Song I-C, Lee HJ, Kim H-J, Bae S-B, Lee K-T, Yang Y-J, et al. A Multicenter Retrospective Analysis of the Clinical Features of Pernicious Anemia in a Korean Population. *J Korean Med Sci.* 2013;28(2):200.
32. Smach MA, Naffeti S, Charfeddine B, Ben Abdallah J, Othmen LB, Letaef A, et al. Homocystéine, vitamine B12 et acide folique dans le déclin cognitif chez les personnes âgées. *Pathol Biol.* oct 2013;61(5):184-92.
33. Lamarque D. Place de l'endoscopie dans le dépistage du cancer gastrique des pathologies néoplasiques ou préneoplasiques de l'estomac. *Hépatogastro Oncol Dig.* 1 janv 2009;16(1):47-52.
34. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Bordi C, Miglione M, Delle Fave G, et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 mai 2010;31(9):1042-50.

ANNEXES

Annexe 1 : questionnaire de recueil de données

1) Sexe du patient :H/F

2) Age au diagnostic

3) Lieu de naissance

4) Commune de résidence

5) Métier : agriculteur-exploitant, artisan-commerçant-chef d'entreprise, employé, cadres-professions libérales, professions intermédiaires, ouvrier, sans emploi-retraité, non disponible

6) Habitudes alimentaires : régime omnivore/végétalien/végétarien/non disponible

7) Tabagisme : pas de tabac/tabac sevré > 2ans/tabac actif/non disponible

8) Alcool : pas d'alcool/occasionnel/éthylisme sevré/éthylisme chronique/non disponible

9) Autres toxiques

10) Antécédents familiaux : maladie de Biermer/dysthyroïdie/diabète type 1/diabète type 2/ autre maladie auto-immune/néoplasie/autre/non disponible ET lien familial père/mère/fratrie/autre

11) Antécédents personnels : aucun/anémie/maladie de Biermer/ dysthyroïdie auto-immune/diabète de type 1/ diabète de type 2/AVC/maladie thrombo-embolique/troubles neuropsychiatriques/HTA/néoplasie/autre/non disponible

12) Nombre d'enfants

13) Traitement pris

14) Nom du médecin traitant

15) Mode d'entrée : directe/courrier/urgences/transfert interne/transfert externe/non disponible

16) Mauvaise tolérance : non/syndrome confusionnel/hypotension artérielle/tachycardie/désaturation/polypnée/douleur thoracique/non disponible

17) Signes d'anémie : non/pâleur cutanéomuqueuse/asthénie/dyspnée/palpitations/vertiges/non disponible

18) Signes digestifs : non/affections buccales-glossite/ dyspepsie-épigastralgies-dysphagie/amaigrissement/anorexie-inappétence/ictère/vomissements/trouble du transit/autre/non disponible

19) Signes neuropsychiatriques : non/troubles de l'équilibre-marche/sclérose combinée de la moelle/troubles moteurs/paresthésies-troubles sensitifs/atteinte des paires crâniennes/troubles cognitifs/troubles du comportement/autre/non disponible

20) Délai de consultation : <7 jours/ 7-15 jours/< 1mois/ 1-3 mois/>3mois et <1 an/>1 an

21) Hémoglobine au diagnostic (g/dL) : >12(F)-13(H)/>10 et <12-13/> 8 et <10/<8/non disponible ET valeur absolue

22) Volume Globulaire Moyen (fL) : <80/80-100/>100 et < 120/ >120/non disponible ET valeur absolue

23) Nombre de globules rouges (T/L) : < 3.8(F)-4.5(H)/ 3.8-5.8(F) ou 4.5-6.5(H)/>5.8 ou 6.5/non disponible ET valeur absolue

24) Hématocrite (%) : <37(F) ou 40 (H)/37-47(F) ou 40-54(H)/>47-54/non disponible ET valeur absolue

25) Réticulocytes (G/L) : < 100/>100/non disponible ET valeur absolue

26) Globules blancs (G/L) : < 4/ 4-10/> 10/non disponible ET valeur absolue

27) Plaquettes (G/L) : < 150/ 150-450/>450/ non disponible ET valeur absolue

28) Groupe sanguin

29) TP : <70/> 70/ non disponible

30) Vitamine B12 (pg/mL) : < 189/189-883/> 883/non disponible ET valeur absolue

31) Vitamine B9 (ng/mL) : <2.34/2.34-17.56/>17.56/non disponible ET valeur absolue

32) Fer sérique (µmol/L) : < 9.5/9.5-29.9/>29.9/non disponible ET valeur absolue

33) Ferritine (ng/mL) : <20/20-200/>200/non disponible ET valeur absolue

34) Bilirubine (µmol/L) : valeur absolue

35) LDH (UI/L) : valeur absolue

36) Ac anti FI (U/mL) : positif/négatif/non disponible

37) Ac anti CPG : positif/négatif/non disponible

38) Myélogramme compatible : non/oui/non réalisé

39) Dosage homocystéine ou acide méthylmalonique : non/oui

40) CRP (mg/L) : <5/>5/non disponible ET valeur absolue si >5

41) Glycémie à jeûn (mmol/L) : 3.9-5.8/5.8-7/>7

42) Statut lipidique : normal/dyslipidémie/non disponible

43) Bilan thyroïdien : normal/diminué/augmenté/négatif/positif/non disponible par rapport à TSH/T3L/T4L/Ac anti thyroglobuline/Ac anti thyroperoxydase/Ac anti TRAK

44) Bilan hépatique : ASAT/ALAT/GGT/PAL valeurs absolues >2N

45) Autres examens

46) Endoscopie digestive haute : non/oui

47) Si oui : oui/non aux items normale/non contributive/atrophie fundique/atrophie antrale/polype-néoplasie/autre/non disponible et biopsie non/oui

48) Histologie : atrophie fundique/atrophie antrale/infiltrat

lymphoplasmocytaire/helicobacter pylori/métaplasie/polype/néoplasie/compatible Biermer

49) Traitement : oui/non aux items transfusion (nombre de culots)/vitamine B12 parentérale/vitamine B12 orale/vitamine B9/traitement martial/IPP/traitement d'éradication Helicobacter pylori/non disponible

50) Posologie de vitamine B12

51) Autre traitement

52) Etat clinique après traitement : amélioration/persistance/complications/non disponible

53) Paramètres hématologiques à la sortie

54) Crise réticulocytaire : oui/non/non recherchée/non disponible ET délai de survenue

55) Durée d'hospitalisation (jours)

56) Traitement de sortie : oui/non aux items vitamine B12parentérale/vitamine B12 orale/vitamine B9/traitement martial/traitement d'éradication Helicobacter pylori/non disponible

57) Autre traitement

58) Mode de sortie : domicile/transfert

59) Délai de surveillance

60) Stabilité des paramètres biologiques : oui/non/non disponible/perdu de vue

61) Endoscopie de contrôle à 1an et 2 ans : oui/non

62) Si oui : oui/non aux items atrophie fundique/atrophie antrale/infiltrat lymphoplasmocytaire/métaplasie/polype-néoplasie/biopsie

63) Survenue d'une autre pathologie : oui/non

64) Décès : oui/non

65) Si oui : délai et circonstances

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Nom et Prénom: GERION Nadine

Sujet de la thèse : Profil épidémiologique de la maladie de Biermer en Guadeloupe, étude observationnelle au CHU de Pointe-à-Pitre de 2009 à 2014.

Thèse : Médecine – Université des Antilles et de la Guyane

Qualification : Médecine générale

Année : 2015

Mots clefs : maladie de Biermer, anémie, vitamine B12, anticorps anti facteur intrinsèque.

Introduction : La morbidité accrue de la maladie de Biermer, son risque néoplasique et sa co-existence avec des pathologies auto-immunes comme le diabète de type 1, ont motivé l'étude de son profil épidémiologique en Guadeloupe. L'objectif principal de ce travail a été de décrire le profil épidémiologique de la maladie de Biermer en Guadeloupe. Les objectifs secondaires ont été d'identifier les facteurs discriminants selon l'âge, ainsi que les facteurs prédictifs de sévérité.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée dans 5 services du CHU de Pointe-à-Pitre, de 2009 à 2014 avec les critères d'inclusion suivants : une carence en vitamine B12 et/ou une anémie macrocytaire arégénérative, une positivité des anticorps anti facteur intrinsèque (Ac antiFI) et/ou anticellules pariétales gastriques (Ac anti CPG) et/ou une atrophie fundique à l'histologie. Des données sociodémographiques, cliniques, biologiques, endoscopiques, histologiques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies et analysées.

Résultats : 52 patients d'âge médian 65.5 ans [15-95] avec un sex ratio à 0.52 ont été inclus. Parmi eux, 41 (78.8%) ont présenté des signes cliniques d'anémie, 39 (75.0%) ont présenté des signes digestifs et 25 (48.1%) des signes neuropsychiatriques. Deux (3.8%) patients sont restés asymptomatiques et 15 (30.6%) patients ont présenté des signes de mauvaise tolérance clinique. La valeur médiane de vitamine B12 a été estimée à 90 pg/mL [53-964], l'hémoglobine à 5.4 g/dL [2.1-16.3], celle du taux de globules blancs à 3.95 G/L [1.6-23] et celle des plaquettes à 117 G/L [31-614]. L'hémoglobine était inférieure à 8g/dL dans 42 (80.8%) cas, une pancytopenie a été retrouvée dans 15 (28.8%) cas et une pseudo micro-angiopathie thrombotique dans 2 (3.8%) cas. Le taux de positivité des Ac anti FI et anti CPG étaient de 84.4% (n=38/45) et 52.2% (n=24/46) respectivement. L'atrophie fundique histologique a été trouvée dans 87.5% (n=28/32) des cas et la métaplasie dans 74.3% des cas (n=26/35). Parmi 51 cas : une transfusion a été réalisée dans 36 (70.6%) cas, un traitement par vitamine B12 dans 50 (98.0%) cas avec une amélioration clinique dans 35 (70%) cas. Des complications ont été observées dans 13 (25%) cas responsables d'un décès (1.9%). Les patients de moins de 65 ans présentaient plus d'anémie clinique (p=0.025), une maladie plus sévère (p=0.024), un taux de vitamine B12 et de globules blancs plus bas (p=0.000 et 0.003 respectivement). L'anémie clinique était un facteur prédictif de la sévérité en analyse univariée (p=0.000).

Conclusion : La présentation clinique de la maladie de Biermer en Guadeloupe, est comparable aux données de la littérature bien que son expression soit plus sévère chez les moins de 65 ans.

JURY :

- Président : Professeur Eustase JANKY

- Juges : Professeur Annie LANNUZEL

Professeur Guillaume THIERY

Professeur Jeannie HELENE-PELAGE

Docteur Eric SAILLARD

- Directeur : Docteur Georgette SAINT-GEORGES et Moana GELU-SIMEON (co-directeur)

