

PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE, THERAPEUTIQUE ET EVOLUTIF DES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES PAR CARENCE EN VITAMINE B12

A. EL OUARRADI, L. MAHMAL*

*Service d'hématologie, Hôpital Ibn Tofail, CHU Mohammed VI Marrakech

ملخص

يشكل فقر الدم الضخم الأرومات بنقص فيتامين ب12 سبب شائع لفقر الدم. قمنا بدراسة بأثر رجعي على مدى 6 سنوات (2003-2008) لمائة و واحد و عشرين حالة ، و شملت المرضى الذين يعانون فقر الدم (مع أو بدون نقص الصفائح أو الكريات البيضاء) المرتبط بتضخم الخلايا النخاعية و الذين أدى علاجهم بفيتامين ب12 الى تراجع الاضطرابات الدموية. العمر المتوسط للمرضى هو 62 عاما، مع غلبة الإناث، 58% من الحالات جاءت من القطاع الريفي. تمثلت الاعراض السريرية في الشحوب الجلدي (97.5%) ، علامات جهاز القلب و الشرايين (46%) ، الجهاز الهضمي (34.7%)، و الجهاز العصبي (17.3%)، النسبة المتوسطة للهيموغلوبين هي 6.9 غ/دل (2.9-12 غ/دل) و الحجم المتوسطي للكريات الحمراء هو 109 فل (92-134 فل) ، وقد لوحض نقصان الكريات البيضاء في 29% من الحالات، و نقصات الصفائح في 28% من الحالات ، و 17.3% من الحالات كان لديهم نقص شامل للكريات الدم. دراسة النخاع العظمي وجدت تضخم الخلايا عند جميع المرضى، الفحص الدموي لفيتامين ب12 تم عند 16 مريض، 75% منهم عندهم نقص فيتامين ب12. تمثلت أسباب نقص فيتامين ب12 في مرض بيريمير (44%) و في عدم تفارق فيتامين ب12 عن بروتيناته الحاملة (42%) ، و في 14% من الحالات ، السبب غير معروف. أدى اعطاء هيدروكسيكوبالامين بالحقن الى ارتفاع عدد الخلايا الشبكية في 8 أيام و الى رجوع الصيغة الدموية الى طبيعتها في 51 يوما تقريبا. قد يؤدي فقر الدم بنقص فيتامين ب12 الى اعتلال كبير اذا لم يتم التعرف عليه و تشخيصه مبكرا . و العلاج بفيتامين ب12 مكن من تصحيح الاضطرابات الدموية.

الكلمات الأساسية : نقص فيتامين ب12- فقر الدم الضخم الأرومات - مرض بيريمير - علم الأوبئة

Résumé : Les anémies mégalo-blastiques par carence en vitamine B12 constituent une cause fréquente des anémies macrocytaires. Nous rapportons les résultats d'une étude rétrospective sur une période de 6 ans (2003-2008) de 121 observations. Elle a inclus les patients ayant une anémie, (avec ou sans thrombopénie ou leucopénie) associés à une mégalo-blastose médullaire et chez qui le traitement par vitamine B12 a entraîné une régression des troubles hématologiques, l'âge moyen des patients est 62 ans (40-89ans) avec une prédominance féminine (sex-ratio M/F est de 0,75), 58 % des cas sont venus du secteur rural. La symptomatologie clinique était dominée par la pâleur cutanéomuqueuse (97,5 %), les signes cardio-vasculaires (46 %) et les signes digestifs (34,7 %) et les signes neurologiques (17,3%). Le taux moyen d'hémoglobine était de 6,9g/dl (2,9-12g/dl), le VGM moyen de 109 fl (92-134fl), une leucopénie était notée dans 29 % des cas, une thrombopénie dans 28 % des cas et une pancytopenie dans 17,3 % des cas, le myélogramme a objectivé une mégalo-blastose chez tous les malades, le dosage de la vitamine B12 était réalisé chez 16 patients, un taux bas de vitamine B12 était observé chez 75% des malades chez qui le dosage était réalisé. Les causes de la carence en vitamine B12 étaient une maladie de Biermer dans 44%, un syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 dans 42%, et dans 14 % des cas aucune étiologie n'avait été retrouvée. L'administration parentérale de l'hydroxocobalamine a entraîné une crise réticulocytaire dans un délai moyen 8 jours et une normalisation de l'hémogramme dans un délai moyen de 51 jours. Les anémies par carence en vitamine B12 peuvent être responsables d'une morbidité importante si elles sont méconnues ou non diagnostiquées. Le traitement par la vitamine B12 a permis la correction des anomalies hématologiques.

Mots-clé : Carence en vitamine B12 - Anémie mégalo-blastique - Maladie de Biermer - Epidémiologie

Abstract : Vitamin B12 (cobalamin) deficiency is a frequent cause of macrocytic anemia .We realised a restrospectif study during 6 years (2003-2008) on 121 cases. All Patients with anemia (with or without leucopenia or thrombocytopenia) associated to megaloblastosis were included. Mean age was 62 years (40-89 years), with female preponderance (sex ratio M/F: 0,75), 58 % of the cases come from rural area. The predominal symptoms were pallor (97, 5 %), cardiovascular symptoms (46 %) and digestif symptoms (34, 7 %), neurological symptoms(17,3%).Mean haemoglobin rate was 6, 9 g/dl(2,9-12g/dl), mean MCV was 109 fl(92-134fl), leucopenia was showed in 29 %, thrombocytopenia in 28 % and pancytopenia in 17, 3 %.Bone marrow smears available for all patients showed megaloblastosis, B12 cobalamin assays realised in 16 patients, B12 deficiency were found in 75% of the 16 patients. Causes of B12 deficiency were Biermer's disease (44 %), non dissociation of B12 vitamin's (42 %) and in 14 % no causes was found. Treatment with parenteral hydroxocobalamine induced reticulocyte crisis in 8 days and normal hemogram in 51 days. Vitamin B12 deficiency can be responsible of an important morbidity if ignored or not diagnosed. The treatment with B12 vitamin resulted in the correction of hematological abnormalities.

Key words : Vitamin B12 deficiency - Megaloblastic anaemia - Biermer's disease - Epidemiology

Introduction

L'anémie mégalo-blastique par carence en vitaminique B12 se définit par la présence d'un gigantisme des érythroblastes de la moelle osseuse, résultant d'une anomalie de biosynthèse de l'ADN. Elle est due à une carence en vitamine B12. Sa prévalence est proche de 20% dans les pays industrialisés notamment aux Etats Unis [1], Au Maroc, les anémies macrocytaires représentent 23% de l'ensemble des anémies [2]. Au cours des dernières décennies, le développement de techniques de dosages standardisées et automatisées a facilité son diagnostic [4]. Parallèlement, l'étiologie des carences en vitamine B12 chez l'adulte a pu être mieux précisée mettant en avant deux causes

principales : le syndrome de non-dissociation de la cobalamine de ses protéines porteuses (maldigestion des vitamines B12 alimentaires) et la maladie de Biermer [1,5]. Dans notre contexte, en l'absence de dosages vitaminiques en routine, le diagnostic de ces carences est essentiellement hématologique et une ponction de la moelle est inévitable pour poser le diagnostic qui sera confirmé ou exclu par le traitement d'épreuve et l'évolution de l'état du malade sous traitement vitaminique.

Matériel et méthodes

Nous rapportons les résultats d'une étude rétrospective réalisée au service d'hématologie du CHU Med VI de Marrakech de 121 cas, sur

une période de 6 ans allant du 1er janvier 2003 au 31 décembre 2008. Sont inclus dans cette étude, tous les patients présentant une anémie (taux d'hémoglobine < 13,5 g/dl chez l'homme et < 12g/dl chez la femme), avec ou sans thrombopénie ou leucopénie avec mégalo-blastose médullaire ayant répondu au traitement d'épreuve par la vitamine B12. Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives des 121 cas d'anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B12 ont été recueillis sur des fiches d'exploitation.

Résultats

Cent vingt un cas d'anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B12 ont été colligés soit une incidence annuelle de 20 cas par an. Le sexe ratio M/F était de 0,75. L'âge moyen était de 62 ans (40-89 ans), L'origine des patients est urbaine dans 30,5 % des cas, rurale dans 58 %, et non précisée dans 11,5%. 8 patients avaient un diabète de type 2 comme antécédents, 2 avaient un vitiligo. Le délai médian de consultation est de 8 mois (1-36 mois). Les signes cliniques de la carence en vitamine B12 sont présentés dans le tableau I.

Tableau I: Signes cliniques de la carence en vitamine B12

Signes cliniques	Effectif	%
Pâleur cutanéomuqueuse	118	97,5
Signes digestifs	42	34,7
Signes cardio-vasculaires	56	46
Signes neurologiques	21	17,3

Sur le plan biologique, l'hémogramme a objectivé une anémie chez tous les patients, taux moyen d'hémoglobine : 6,9g/dl (2,9-12g/dl), macrocytaire dans 82% avec un VGM moyen de 109fl (92-134fl). Les résultats sont résumés sur tableau II

Tableau II : Caractéristiques de l'hémogramme

Hémogramme	Effectif	%
anémie	121	100
Anémie sévère Hb<6	41	34
VGM élevé	99	82
leucopénie	35	29
neutropénie	12	10
Thrombopénie	34	28
Pancytopenie	21	17,3

Le myélogramme a objectivé une mégalo-blastose médullaire chez tous les malades. Le dosage de la vitamine B12 par méthodes immuno-enzymatiques est réalisé chez 16 patients (13,2 %), un taux bas de vitamine B12 sérique (vitamine B12 sérique <200 pg/ml) est observé chez 12 patients (10 %), soit 75 % des cas chez qui le dosage était réalisé. Les signes d'hémolyse sont observés chez 5 patients (4,1%) et une carence martiale chez 6 malades (5%). La fibroscopie digestive haute avec biopsie est réalisée chez 106 patients (87,6 %), 43% des

malades avaient une gastrite, 28% présentaient des signes de dysplasie et de métaplasie, la recherche d'HP a été positive dans 72,7% des cas. Les étiologies des carences en vitamine B12 sont représentées sur le tableau III.

Tableau III: Etiologies de la carence en vitamine B12:

Etiologie	Effectif	%
Anémie de Biermer	54	44,6
Syndrome de non dissociation de la vitamine B12:	50	41,3
- Gastrite atrophique à HP	46	38
- Prise d'anti-H2	2	1,6
- Prise de biguanides	1	0,8
- Gastrectomie partielle	1	0,8
Etiologie non précisée	17	14

Tous les patients sont traités par la vitamine B12 (hydroxocobalamine), à la posologie de 5000µg/j pendant la première semaine suivie, en cas de crise réticulocytaire, d'une posologie de 5000 µg/semaine pendant 1 mois, puis 5000µg/mois à vie. La voie d'administration est intramusculaire dans 98 cas (81 %), sous cutanée dans 23 cas (19 %), en raison d'une thrombopénie sévère. Un traitement par sels ferreux per-os est prescrit dans 6 cas (5 %) à la posologie de 200 mg/jour. Une transfusion en culots globulaires est réalisée chez 8 patients (6,5 %). Une éradication de l'H pylori est réalisée chez les patients ayant une recherche d'HP positif. L'évolution est marquée par une crise réticulocytaire dans un délai moyen de 10 jours (4-12 jours), une normalisation de l'hémogramme dans un délai moyen de 51 jours (35-76 jours). Une rechute en rapport avec un arrêt du traitement est survenue chez 4 patients (3,4 %) en moyenne 37 mois (22-44 mois) après arrêt du traitement. La fibroscopie avec biopsie réalisée tous les 2 ans pour le dépistage du cancer gastrique lors de la maladie de Biermer, a objectivé une cancérisation dans un cas (0,8 %), 32 patients (26,4 %) sont perdus de vue.

Discussion

Les anémies mégalo-blastiques par carence en vitamine B12 constituent une cause fréquente des anémies macrocytaires arégénératives. Sa prévalence est proche de 20 % dans la population générale des pays industrialisés [1]; 15 % dans l'étude de Framingham [1]. Chez le sujet âgé et/ou institutionnalisé, cette prévalence semble plus élevée : entre 30 et 40 % [1]. Dans cette étude, l'anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B12 atteint le sujet âgé généralement de sexe féminin (âge médian de 62 ans, sex-ratio F/M : 1,3). Les manifestations cliniques de la carence en vitamine B12 sont extrêmement polymorphes et de gravité variable, allant d'un syndrome anémique bien toléré jusqu'à des tableaux plus graves de pancytopenie, de sclérose combinée de la moelle, d'anémie hémolytique ou de pseudomicroangiopathie thrombotique [1,6]. Dans

cette étude, les signes cliniques sont dominés par la symptomatologie anémique (97,5%) suivis par les signes cardio-vasculaires (46 %) et les signes digestifs (34,7%) puis les signes neurologiques (17,3%). Dans cette série, l'analyse de l'hémogramme montre une anémie macrocytaire franche (taux moyen d'hémoglobine de 6,9 g/dl et VGM moyen : 109 fl). Les résultats sont comparés avec une étude tunisienne [7], sont présentés sur le tableau IV

Tableau IV: comparaison de l'hémogramme

	Marrakech	Tunisie[7]
Anémie sévère Hb<6	34%	33%
VGM élevé	82%	29%
leucopénie	29%	25%
Thrombopénie	28%	16%
Pancytopenie	17,3%	38%

L'analyse du frottis médullaire permet d'évoquer le diagnostic d'anémie mégalo-blastique : Au faible grossissement, la moelle apparaît riche et bleue. Au fort grossissement, l'érythroblastose médullaire est accrue et les érythroblastes sont mégalo-blastiques [8,9]. Tous les stades de maturation érythroblastique sont représentés mais l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique est marqué avec des noyaux jeunes et un cytoplasme déjà acidophile. Le développement de techniques de dosage automatisées de la cobalamine a permis d'établir une définition standardisée de la carence : niveau de cobalamine inférieur à 200 pg/ml, confirmé à deux reprises ou en association à une élévation de l'homocystéinémie supérieure à 13 µmol/l. Chez nos malades, le dosage de la vitamine B12 est réalisé chez 16 patients (13,2%), un taux bas de vitamine B12 sérique (vitamine B12 sérique <200 pg/ml) est observé chez 12 patients (10%), soit 75 % des cas chez qui le dosage était réalisé. Parmi les étiologies de carence en vitamine B12 chez nos patients, la maladie de Biermer représente 44,6% des cas, Le syndrome « de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses » (NDB12PP) représente 41,3 %. La cause la plus fréquente de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses chez nos patients, est la gastrite atrophique à *Helicobacter pylori* (HP). On constate dans notre série, une haute prévalence de l'infection à HP (72,7 %). Le traitement de nos malades, se base sur l'administration parentérale de la vitamine B12, sous forme d'hydroxocobalamine (seule forme disponible au Maroc) à la posologie de 5000 µg/j pendant la première semaine suivie, en cas de crise réticulocytaire, d'une posologie de 5000 µg/semaine pendant un mois, puis 5000µg/mois. La voie d'administration est intramusculaire dans 81 % des cas et sous cutanée dans 19 % des cas en raison d'une thrombopénie sévère. Chez nos patients, la crise réticulocytaire et la normalisation de l'hémogramme se sont déroulées dans les délais habituelles. Une rechute en rapport avec un arrêt du traitement est survenue dans

3,4 % des cas, en moyenne 37 mois après arrêt du traitement. Depuis 1995, tous les essais cliniques se sont accordés pour confirmer la non-infériorité de la voie orale par rapport à la voie parentérale au cours du syndrome de la NDB12PP avec une normalisation des différents désordres hématologiques neuropsychiatriques chez la majorité des patients [1]. Concernant la durée optimale de traitement, en cas de maladie de Biermer, le traitement est à vie, en cas de syndrome de NDB12PP, il paraît logique de séparer deux situations selon la nature et la réversibilité de la cause de ce syndrome. Ainsi, Kaptan et al, ont montré que l'éradication d'*Helicobacter pylori* associée à un traitement par vitamine B12 permettaient la correction du déficit en vitamine B12 [10]. La durée du traitement substitutif correspondrait à la durée nécessaire pour traiter la cause de la NDB12PP quand celle-ci a pu être identifiée et traitée radicalement. Dans le cas contraire, il serait difficile d'envisager l'interruption de la supplémentation [1].

Conclusion

Les anémies mégalo-blastiques par carence en vitamine B12 sont fréquentes au Maroc, elles peuvent être responsables d'une morbidité importante, son diagnostic positif est facile basé sur la cytologie médullaire, cependant le diagnostic étiologique est plus difficile. Les étiologies sont dominées par la maladie de Biermer et le syndrome de NDB12PP. Le traitement bien conduit, permet l'amendement rapide des signes cliniques et biologique.

Références

- 1-Serraj K, Vogel T, Federici L, Ciobanu E, Mecili M, Kaltenbach G, Andrès E. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines alimentaires. *Presse Med.* 2009; 38: 55–62
- 2- M El Hioui, A Ahami, Y Aboussalah, J D Lemrini, H Loufi ; Anémie en milieu hospitalier marocain: Typologie et influences des facteurs sociodémographiques sur son incidence *M EL Antropo* 2006, 12, 83-91.
- 3- Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Ben abdelgheni M, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CAMJ* 2004; 171: 251–60.
- 4-Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloïsel F, Andrès E. Update of clinical findings in cobalamin deficiency: personal data and review of the literature. *Rev Med Interne.* 2007; 28(4):225-31
- 5-Loukili NH, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M, et al. Données actuelles sur la maladie de Biermer. A propos d'une étude rétrospective de 49 patients. *Rev Med Interne* 2004; 25: 556–61
- 6-Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger JL. Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *Rev Med Interne* 2005; 26: 938-46
- 7- M Elloumi, C Maktouf, F B. Said, R B. Amor, B Meddeb, T Kammoun. Anémies mégalo-blastiques et carences en vitamine B12 en Tunisie Congrès maghrébin d'hématologie, 12-14 mai 2009, Alger
- 8- Andres E, Perrin AE, Demangeat C, Kurtz JE, Vinzio S, Grunenberger F, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a Department of

Internal Medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. Eur J Intern Med 2003;14:221-6.

9- E Andrès ; L Federici ; Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature/ La revue de la médecine interne 28, 2007, 225-231

10- Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M et al. Helicobacter pylori - Is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? Arch Intern Med 2000; 160:1349-53