



La vitamine B12 par voie orale dans la prise en charge de la maladie de Biermer : résultats de services subsahariens d'Hématologie Clinique et de Médecine Interne

Vitamin B12 by oral route for the treatment of Biermer's Disease : results of a sub saharan clinical Hematology and Internal Medicine Services

Fall S_{1,2}, Dieng F₁, Diagne N₂, Faye A₂, Niang E H D₁, Camara M L₁, Sarr K₁, Dakono A₁, Ndiaye F S D_{1,2}

- 1) Service d'Hématologie Clinique Hôpital Dalal Jamm;
- 2) Service de Médecine Interne Hôpital Aristide Le Dantec

Auteur Correspondant : Dr Seynabou FALL

Résumé

Introduction : La vitaminothérapie B12 substitutive par voie orale est admise dans le traitement de la maladie de Biermer. L'objectif de notre travail est de décrire notre expérience concernant la pratique de la vitaminothérapie B12 par voie orale au cours de cette maladie auto-immune et d'en évaluer l'efficacité.

Patients et Méthodes : Une étude rétrospective (allant de janvier 2000 à juillet 2019) et observationnelle, menée dans des services d'Hématologie Clinique et de Médecine Interne d'Afrique subsaharienne, a inclus les dossiers de *biermériens* traités par vitamine B12 orale et dont l'indication était soit primaire (au diagnostic) soit secondaire (en relai de la voie injectable). Les paramètres de l'héogramme ont été analysés.

Résultats : sur un total de 101 dossiers, 32 malades (31,7%) âgés en moyenne de $46,7 \pm 15,4$ ans, avec un sex-ratio de 0,32 ont été inclus. L'indication était primaire chez 20 malades et secondaire chez 12 autres. En indication primaire, le taux moyen d'hémoglobine était à $6,4 \pm 2,3$ g/dl (Normal : 12g/dl chez la femme : 13 g/dl chez l'homme), celui de réticulocytes à $46,9 \pm 32,1$ G/L (Normal : 150G/L.) et de plaquettes à $99,5 \pm 78,6$ G/L (Normal : 450 G/L). Sous vitamine B12 orale, la crise réticulocytaire du huitième jour était en moyenne de $176,4 \pm 120,8$ G/l. L'indication secondaire était prescrite au bout de 25,6 mois [1,2 - 144 mois] chez des malades qui avaient un taux moyen d'hémoglobine à l'inclusion et au contrôle trimestriel, respectif de $12,4 \pm 2,1$ g/dl et $12,8 \pm 1,3$ g/dl.

Conclusion : Lors du traitement de la Maladie de Biermer ; les paramètres hématologiques sont réversibles sous vitamine B12 orale, et le bénéfice persiste également lors du relai per os de la voie injectable. L'efficacité de cette option en fait une thérapeutique intéressante quant à la réduction du coût et à l'amélioration de l'observance du traitement.

Mots clés : Maladie de Biermer , Vitamine B12 orale, héogramme, réponse thérapeutique.

Summary

Introduction: Even being relatively unusual, substitutive therapy by oral way of vitamin B12, is well approved for treatment of Biermer 's disease . We aim to highlight our experiences concerning such treatment throughout practices noted in an internal medicine department and studies carried out from a hematologist in order to evaluate its effectiveness for this autoimmune disease.

Materials and Methods: A retrospective and observational study was carried out from January 2000 to July 2019, in a Clinical Hematology Unity and an Internal Medicine department. This work concerned data of patients in sub-Saharan Africa who were diagnosed with (or being treated for) for Biermer 's disease . They have taken vitamin B12 by oral route and this prescription was either indicated as primary (first at the diagnosis) or secondary (i.e for relay of injection of the vitamin). The variations of hemogram parameters have been analyzed to prove effectiveness or not of this therapy.

Results : Thirty-two (32) patients (31.7%) were included out of a total of 101 files. Their average age was 46.7 years old, and the sex ratio was 0.32. The indication was primary for 20 patients and secondary for 12 of them . With the primary indication, the average hemoglobin level was 6.4 g /dl (Normal: 12g/dl for women and 13g/dl concerning men). Blood rate of reticulocytes was at 46.9 G/L (Normal: 150 G/L) and the rate of platelets was at 99.5 G/L (Normal : 450 G/L). When oral route of vitamin B12 was initiated, the known and expected , *increase of reticulocysts level after eight days of treatment* , happened showing an average of 176.4 G/l. The secondary indication was prescribed after 25.6 months [1.2 - 144 months]. It concerned patients who had an average hemoglobin level at baseline and quarterly control, respectively at 12.4 g per dl and 12.8 g per dl.

Conclusion : When treating Biermer 's disease ; hematological parameters are improved under oral vitamin B 12. Furthermore , the benefit persists after the oral relay of the injectable route . The effectiveness of this option makes it an attractive therapy in terms of reducing cost and improving adherence to treatment.

Keywords: Biermer's disease, oral vitamin B12, hemogram, therapeutic response.



Introduction

La maladie de Biermer est une gastrite chronique auto-immune, responsable d'une hypovitaminémie B12 qui entraîne des désordres hématologiques, particulièrement l'anémie macrocytaire arégénérative. L'administration de la vitamine B12 par voie orale est admise du fait de son absorption passive (1%) sans facteur intrinsèque ; et de la preuve de son efficacité [1-4]. Cette voie orale moins onéreuse et plus confortable est souvent (83%) acceptée par les malades déficients en vitamine B12 [4]. Toutefois ; il n'existe pas encore de consensus sur les modalités de prescription de la vitaminothérapie B12 orale. Notre objectif était d'évaluer l'efficacité hématologique de la vitamine B12 orale au cours de la maladie de Biermer, à travers notre pratique de prise en charge des biermériens.

Patients et méthodes

Une étude rétrospective (janvier 2000 - juillet 2019), observationnelle, descriptive et multicentrique était menée dans les services d'Hématologie Clinique (Dalal Jamm) et de Médecine Interne (hôpital Aristide Le Dantec) du Sénégal. Les dossiers de patients atteints de maladie de Biermer, traités par vitamine B12 orale, en prescription primaire (au diagnostic) ou secondaire (relai voie injectable) étaient inclus. Le protocole de vitamine B12 substitutive séquentielle par voie orale était débuté dans notre pratique hospitalière depuis les années 2000 [1], de façon empirique. La vitaminothérapie B12 orale est prescrite à l'admission en double dose avec le schéma suivant : 2000 µg (microgramme) par jour les dix premiers jours, puis 2000 µg par semaine pendant 1 mois, puis 2000 µg par quinze jours à vie. La surveillance de l'hémogramme était effectuée au huitième jour pour guetter la crise réticulocytaire, puis mensuelle pendant 3 mois, et ensuite trimestrielle pendant 1 an ; semestrielle la deuxième année et enfin annuelle les années suivantes. En prise secondaire, la vitamine B12 orale était donnée à 2000 µg par quinze jours à vie, chez des malades qui avaient un taux d'hémoglobine supérieur à 10g/dl. L'hémogramme contrôle de la première année était d'abord mensuel, puis trimestriel ; ensuite semestriel la deuxième année et annuel les années suivantes. Les malades étaient informés sur une possible utilisation de la voie

intramusculaire de la vitamine B12, si taux d'hémoglobine restait abaissé sous la prise orale. La surveillance biologique était rapprochée en cas d'affections associées (pathologies auto-immunes, maladies métaboliques, infection à *Helicobacter pylori*...) traitées par des mesures spécifiques. Les données épidémiologiques, diagnostiques (terrains, signes cliniques et paracliniques), de surveillance clinique étaient analysées, et l'hémogramme était ainsi effectuée périodiquement (huitième jour, 1^{er} mois, 3^{ème} mois, 6^{ème} mois, 1^{ère} année, 2^{ème} année). Le recueil des données et les tests statistiques (fréquence, moyenne, écart type, extrême) ont été faits avec le logiciel Stata Statistical Package for Social Sciences 20.0.

Résultats

Notre étude a inclus 32 dossiers sur un total de 101 malades suivis durant la période d'étude (31,7%). Il s'agissait de 8 hommes et de 24 femmes (sex ratio : 0,33) qui avaient un âge moyen de $46,7 \pm 15,4$ ans. Les pathologies associées (tableau I) étaient une hypertension artérielle (7 cas) et une dysimmunité observée chez 12 malades.

À l'admission, les symptômes cliniques (Tableau I), étaient des signes d'anémie dans 90,6% des cas dont 25% de syndrome neuroanémique. Une maladie thromboembolique veineuse (thrombus dans les cavités cardiaques avec défaillance cardiaque globale : 2 cas, thrombose veineuse profonde : 1 cas, thrombose Porte : 1 cas) était présente dans le groupe de prescription primaire. Sur le plan paraclinique, une hypovitaminémie B12 objectivée lorsque le dosage était effectué avant la supplémentation en vitamine B12 (96,4%), était associée à la positivité des anticorps. Il s'agissait d'anticorps anti facteur intrinsèque (78,1%), anticellules pariétales (3,1%) et associant les 2 précités (18,8%). Une gastrite fundique atrophique était objectivée chez la moitié des malades dont 6 avaient aussi, une infection à *Helicobacter pylori*.

La prescription primaire était faite chez des malades qui avaient un âge moyen de $46 \pm 17,9$ ans. Les indications étaient une thrombopénie (60 %), une inobservance thérapeutique (20 %) et une anticoagulation (20 %). Les anomalies de l'hémogramme (tableau II) à l'admission étaient une anémie macrocytaire arégénérative (95 %) avec un taux moyen d'hémoglobine à $6,4 \pm 2,3$



g/dl, celui du volume globulaire moyen à $110,6 \pm 9,2$ fl et de réticulocytes à $99,5 \pm 78,6$ G/L. Un patient (5 %) avait une macrocytose sans anémie. Le nombre moyen des plaquettes était de $99,5 \pm 78,6$ G/L chez les malades dont 4 (20%) avaient une thrombopénie inférieure à 50G/L. Sous traitement, était noté une crise réticulocytaire au huitième jour avec une moyenne à $176,4$ G/L \pm

$120,8$ G/L. L'hémogramme de surveillance objectivait aussi un gain sur l'hémoglobine (figure 1) avec un taux moyen de 11,8 g/dl au premier mois du traitement, et atteint les normes au 3^{ème} contrôle. Le nombre moyen de plaquettes aux contrôles du 1^{er} et 3^{ème} mois, était respectivement de $239,9 \pm 17,7$ G/L et $211,4 \pm 48,1$ G/L.

Tableau I : Caractéristiques épidémiologiques et diagnostiques des patients atteints de la maladie de Biermer traités par vitaminothérapie B12 orale

Paramètres		Indication		Effectif Total (N= 32) n (%)
		Primaire (N=20) n %	Secondaire (N=12) n (%)	
Genre	H/F	6 (30) /14(70)	2 (17) /10 (83)	8 (30) /24(70)
Terrain	HTA	3 (15)	4 (33)	7 (21,9)
	Vitiligo	1 (5)	0	1 (3)
	Diabète type 2	0	1	1 (3)
	Basedow	1 (5)	2 (17)	3(13)
	Thyroidite de Hashimoto	2 (10)	1 (8)	3(13)
	ISRL	1 (5)	0	1 (3)
	MAI	2 (10)	1 (8)	3 (13)
Clinique		19	10	29 (90,6)
	Mélanodermie	9 (45)	6 (50)	15 (43,9)
	Polyneuropathie	8 (40)	0	8 (25)
	Glossite de Hunter	6 (30)	2 (8)	8 (25)
	MTEV	4 (20)	0	4 (12,5)
Paracli- nique	Hypovit B12	19 (95)	9 (75)	28 (87,5,)
	Anti FI	19 (95)	8 (67)	17 (84,4)
	Anti CP	4 (20)	3 (25)	7 (21,9)
	Gastrite atrophique	10 (50)	6 (50)	16 (50)

H= homme ; F : femme ; HTA : hypertension artérielle, MAI : maladie autoimmune ; ISRL : insuffisance surrénalienne lente ; MTEV : maladie thromboembolique veineuse ; Hypovit B12 : hypovitaminémie B12 ; Anti FI : anticorps anti facteur intrinsèque ; Anti CP : anticorps anti cellules pariétales

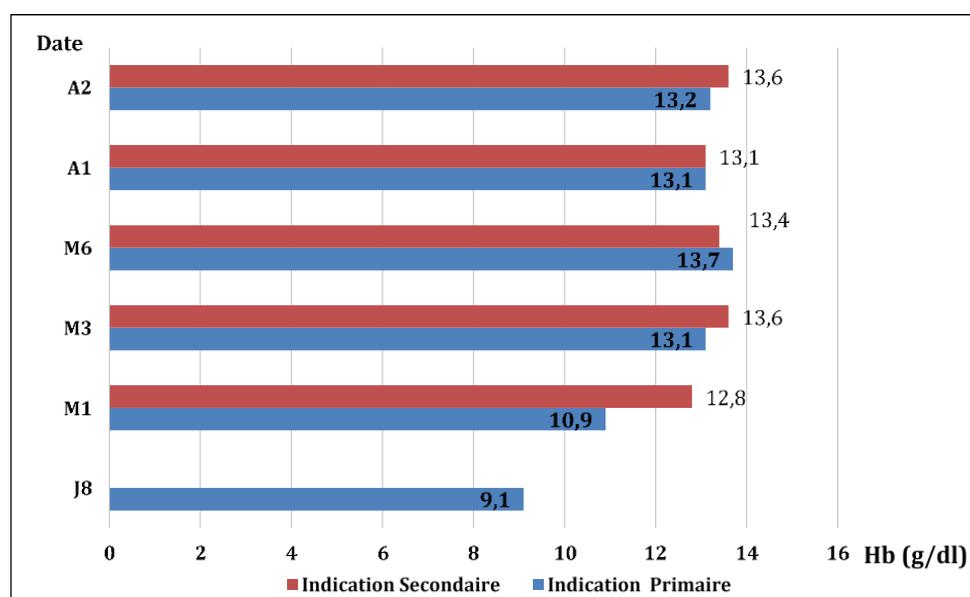
Tableau II : Caractéristiques de l'hémogramme des patients atteints de la Maladie de Biermer, traités par vitaminothérapie B12 orale

Paramètres	Indication	
	Primaire (Moy \pm ET)	secondaire (Moy \pm ET)
Hb (g/dl)	$6,4 \pm 2,3$	$12,4 \pm 2,1$
VGM (fl)	$110,6 \pm 9,2$	$87,6 \pm 9,6$
TR (G/L)	$46,3 \pm 32,1$	—
PLQ (G/L)	$99,5 \pm 78,6$	$243,2 \pm 26,2$
GB (G/L)	$3,9 \pm 1,6$	$6,06 \pm 0,6$

Hb : Hémoglobine ; VGM : Volume Globulaire Moyen ; TR : Taux de Réticulocytes ; PLQ : Plaquette ; GB : Globules blancs ; Moy : moyenne ; ET : Ecart Type

La vitaminothérapie B12 secondaire était prescrite après un délai médian de 25,6 mois [1,2 - 144 mois], chez 12 malades d'âge moyen $45 \pm 0,7$ ans. Ces malades avaient un taux d'hémoglobine moyen de $12,4 \pm 2,1$ g/dl et un

volume globulaire moyen de $87,6 \pm 9,6$ fl. L'hémogramme d'évaluation (figure 1), objectivait un taux moyen d'hémoglobine supérieur ou égal à 12,8 g/dl aux différents contrôles.



J8 : Huitième jour ; M1 : Premier mois, M3 : Troisième mois ; M6 : Sixième mois ; A1 : Première année ; A2 : Deuxième année ; Hb : Hémoglobine

Figure 1 : Variation du taux moyen d'hémoglobine chez les *biermériens* traités par Vitaminothérapie B12 orale en indication primaire et secondaire

A la fin de l'étude, tous les malades étaient encore sous vitaminothérapie B12 orale, et aucune toxicité n'était observée en indication tant primaire que secondaire.

Commentaires

La pratique de la vitamine B12 par voie orale est courante, et diverses publications [2, 5, 6] sont faites sur son usage primaire ou secondaire, comme appliquée dans notre étude. Seules les atteintes neurologiques sévères restent une contre-indication à la pratique de la voie orale de la vitamine B12 [2, 6]. Les schémas thérapeutiques sont multiples et non consensuels [2, 6]. Les formes galéniques disponibles sont la cyanocobalamine prescrite dans notre étude, à côté de l'hydroxycobalamine et du méthylcobalamine [2]. La posologie de vitamine B12 orale utilisée selon les travaux était 500 µg et 2000 µg [2, 6-8]. La dose de 2000 µg prescrite dans notre étude, était aussi utilisée dans les travaux de Kuzminski [7]. Le rythme de la prise est variable, certaines publications concernaient une administration journalière ; hebdomadaire ou mensuelle [2, 6-9]. Ainsi, dans l'étude de Bolaman [9] qui comparait l'efficacité entre la voie injectable et orale, la vitamine B12, était administrée en prise journalière pendant dix jours, puis hebdomadaire pendant un mois et enfin mensuelle. Ce schéma thérapeutique était proche du notre ; mais était différente par la prise

en double dose qui était également efficace et dénuée d'effets toxiques [7]. Cette double dose permettrait de corriger les réserves en améliorant l'absorption de la vitamine B12 orale qui est faiblement absorbée dans sa diffusion passive (1%) contrairement à celle liée au facteur intrinsèque (20 %) [2].

Ce schéma thérapeutique est à notre connaissance, une première chez nos malades subsahariens qui ont une similarité diagnostique de la maladie de Biermer décrite chez le noir africain [10]. Ce dernier est caractéristique par son âge moins avancé que les caucasiens, la mélanodermie acquise et la sévérité de l'anémie [10]. Les éléments du diagnostic sont l'hypovitaminémie, la positivité de l'autoimmunité, particulièrement les anticorps anti facteur intrinsèque [10] et la gastrite chronique atrophique souvent associée à *Helicobacter pylori* et rarement à la gastrite lymphocytaire [11].

L'efficacité de la supplémentation orale de la vitamine B12 en indication primaire au cours de la maladie de Biermer, est rapportée dans la littérature [1-4]. L'hydroxycobalamine est la forme de vitamine B12, la plus efficace, du fait d'un meilleur captage cellulaire [2]. Le gain est à la fois dans la correction du taux de vitamine B12 sérique, des métabolites sériques biochimiques (acide méthylmalonique, homocystéine) et de l'hémogramme [2, 6, 9].



Nous l'avons aussi noté dans notre série où le taux d'hémoglobine était revenu dans les normes. A côté de la classique crise réticulocytaire du 8^{ème} jour, survient à une normalisation du taux d'hémoglobine au bout de 2 mois [3, 12], que nous avons objectivé au contrôle effectué au troisième mois.

Cette efficacité de la vitaminothérapie B12 orale est aussi observée en prescription secondaire. Nyholm [5], a rapporté une augmentation de la vitamine B12 sérique et une baisse parallèle de l'homocystéinémie chez des malades qui avaient reçu la vitamine B12 per os en relai de la voie injectable. Ce constat est aussi fait dans notre série avec un maintien et mieux une augmentation du taux d'hémoglobine. Ceci pourrait être lié à une meilleure acceptation et observance thérapeutique chez nos malades qui avaient des pathologies chroniques nécessitant une polymédication prolongée associée.

Les effets secondaires sont rares et aucune toxicité n'était observée chez nos malades et dans l'étude cas - témoins de Kuzminski [7] qui avait inclus 18 malades sous 2000 µg de vitamine B12 orale en prise journalière pendant 120 jours. Toutefois, Morales-Gutierrez [13] a rapporté des signes généraux, une bouffissure du visage et des insomnies, survenus au bout de 12 jours de prise orale journalière de 1mg de vitamine B12.

Conclusion

La vitamine B12 orale permet la normalisation des anomalies hématologiques liées à la maladie de Biermer. Cette efficacité persiste aussi lors du relai per os de la voie injectable. Il s'agit d'une option thérapeutique intéressante, dont les points forts sont l'accessibilité, et une meilleure observance.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

1. Ndiaye FSD, Fall S, Sarr A, Laraki SD, Ka M M, Diop TM. Données actuelles sur la maladie de Biermer : étude rétrospective de 26 observations sénégalaises. *Hematol.* 2009 ; 15 (6) : 473-7.
2. Andres E, Serraj K, Mecili M, Ciobanu E, Vogel T, Weitten T. Mise au point sur la vitamine B12 administrée par voie orale *Update of oral vitamin B12.* *Ann Endocrinol.* 2009 ; 70 : 455 - 461.
3. Fall S, Ndiaye FSD, Diop OD, Sall AF, Diagne N. La maladie de Biermer : caractéristiques hématologiques de 66 patients suivis dans une unité d'Hématologie clinique au Sénégal. *Med Sante Trop.* 2016 ; 26 : 402 - 407.
4. Kolber MR, Houle SKD. Vitamine B12 par voie orale: une option rentable. *Can Fam Physcian.* 2014 ; 60 (2) : 118-119.
5. Nyholm E, Turpin P, Swain D et al. Oral vitamin B12 can change our practice. *Postgrad Med J.* 2003 ; 79 : 218 – 220.
6. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018 ; (3).
7. Kuzminski AM, Del Giacco EI, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood.* 1998 ; 92 : 1191 - 1198. [SEP]
8. Berri MA, Taous A, Boulahri T, Traibi I, Rouimi A. 2019 ; 32 : 108.
9. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther.* 2003 ; 25 (12) : 3124 -34.
10. Diop MM, Berthe A, Andrès E et al. L'anémie de Biermer et ses présentations déroutantes : mise au point, avec un focus chez le sujet de race noire. *mt* 2015 ; 21 (5) : 340-6 doi:10.1684/met.2015.0510
11. Thereza-Filho MA, Bansho ETO, Tonon D, I-Ching L et al. Recurrent Anaemia in a Patient With Lymphocytic Gastritis and Vitamin B 12 Deficiency. *Arab J Gastroenterol.* 2017 ;18(3):165-168. doi: 10.1016/j.ajg.2017.09.004
12. Le Guenno G, Quilliot D. Conduite à tenir devant une carence en vitamine B12 (cobalamine). *Nutr Clin metabolism.* 2014. 28 : 130 - 134.
13. Morales-Gutierrez J, Diaz-Cortés S, Montoya-Giraldo MA, Zuluaga AF. Toxicity induced by multiple high doses of vitamin B12 during pernicious anemia treatment: a case report. *Clin Toxicol.* 2020 ; 58 (2) : 129 - 131.