

MALADIE DE BIERMER DE COURS INHABITUEL : A PROPOS D'ASSOCIATIONS AVEC UNE BETA-THALASSEMIE ET UN SYNDROME DE PLUMMER VINSON

DIOP MADOKY M ⁽¹⁾, BERTHE A ⁽¹⁾, TOURE PS ^(1 ET 2), DIOUSSE P ⁽¹⁾, LEYE M Y ⁽²⁾, DIATTA BA ⁽³⁾, TALL CT ⁽⁴⁾, LEYE A ⁽²⁾, DIOP BM ⁽¹⁾, KA M M ⁽¹⁾

RESUME

La Maladie de Biermer est une pathologie auto-immune. Elle peut survenir dans un contexte d'anémie multifactorielle. Classiquement elle se manifeste avec une macrocytose. L'anémie retrouvée dans le syndrome de Plummer Vinson (SPV) et la Bêta-Thalassémie est souvent microcytaire.

L'association entre l'Anémie Pernicieuse et ces deux pathologies est rarement décrite.

Nous rapportons deux observations inhabituelles d'anémie de Biermer du fait d'une association à un SPV ou à une bêta-thalassémie. Ces deux faits survenaient toujours chez une jeune femme de race noire. On notait également dans les deux présentations une spoliation sanguine. L'origine de la perte de sang était digestive chez l'une et génitale dans l'autre cas. Le SPV était de découverte fortuite dans le premier cas mais dans le deuxième la bêta-thalassémie avait retardé pendant 8 ans le diagnostic d'anémie de Biermer.

Le diagnostic de Maladie de Biermer était retenu devant un syndrome neuroanémique une cytopénie arégénérative macrocytaire, la présence d'auto-anticorps anti-facteur intrinsèque et enfin l'amélioration clinique sous vitaminothérapie B12. Celui de SPV était suggéré par une dysphagie avec signes cliniques de carence martiale et une membrane sténosant la bouche œsophagienne de Killian. La bêta-thalassémie était retenue devant une anémie avec des signes d'hémolyse, une élévation modérée du taux d'hémoglobine A2 dans un contexte de carence martiale et la présence de 9,1% d'Hémoglobine F à l'électrophorèse.

Mots-clés : : Plummer Vinson-Biermer-Bêta-thalassémie- Anémie-Hémorragie

ABSTRACT

ASSOCIATED PATHOLOGIES MAKING UNUSUAL ASPECTS OF PERNICIOUS ANAEMIA: CASES REPORTED AND LITERATURE REVIEW ABOUT PLUMMER VINSON SYNDROM AND BETA-THALASSEMIA.

Pernicious Anaemia (PA) also called Biermer disease is auto-immun disease which can occurs in multifactorial context of anaemia. This pathology appears usually by macrocytosis.

Anaemia during Plummer-Vinson Syndrom (PVS) and beta-thalassemia often comes along with microcytosis.

Association between Biermer disease and these two entities is rarely described.

We report unusual cases of PA during association with PVS or beta-thalassemia. Each of these two events occurs at a young black woman. Bleeding was also present during these two cases. And gastrointestinal origin was noted on the first case and genital way, on the other. PVS was incidentally discovered but diagnosis of PA was late established (8 years after the beginning of disease) because of beta-thalassemia. Diagnosis of PA was set up with signs of neurological deterioration, non regenerative cytopenia with macrocytosis, presence of intrinsic auto-antibody factor and improvement of the disease during treatment by vitamin B12.

Diagnosis of PVS was suggested by dysphagia, anemia with signs of iron deficiency and an upper esophageal web. Beta-thalassemia was set up with chronic anaemia, signs of hemolysis and electrophoresis showing a few raise of A2 haemoglobin related to iron deficiency, and 9.1 % of fraction F some haemoglobin.

Keywords: Plummer-Vinson Syndrom- Beta-thalassemia-Pernicious anaemia-Haemorrhagy

1-Université of Thiès - UFR des Sciences de la Santé Ex IO éme RIAOM - Tél (221): 33 951 11 64 IBP: 967 Thiès (Sénégal).

2- Service de Médecine Interne Centre Hospitalier National de Pikine, Sis Ex Camp Militaire de Thiaroye - Tél(221): 33 853 00 71/BP: 20630 Dakar (Sénégal).

3- Service de Dermatologie Centre Hospitalier Régional de Thiès, 1 Avenue Malick Sy Prolongée Thiès (Sénégal) ; BP A 34 ; Tél.)+221.33.951.11.62.

4- Service de Médecine du Centre Hospitalier Régional de Ziguinchor, Casamance (Sénégal) ;

Auteur correspondant : Dr Madoky Magatte DIOP, Spécialiste en Médecine interne / Centre Hospitalier Régional de Thiès / UFR des Sciences de la Santé de Thiès. Tél. +221.77.635.57.44. BP : A 34 Thiès / Sénégal

INTRODUCTION

L'anémie de Biermer se présente habituellement avec une macrocytose secondaire à une carence en vitamine B12, avec parfois mélanodermie. Elle peut être associée à d'autres causes d'anémie ou engendrer une carence en fer à cause de l'achlorhydrie gastrique [1].

Le SPV et la bêta-thalassémie sont classiquement associés à une anémie microcytaire, qui est ferriprive dans la première affection. [2,3]

Nous rapportons deux cas inhabituels d'anémie pernicieuse associée pour l'une à un SPV et pour le deuxième à une bêta-thalassémie. Les deux observations étaient liées à une hémorragie, digestive dans la première et génitale dans la deuxième. Ces deux cas nous ont donné l'occasion de faire une revue de la littérature et de proposer des mesures de surveillance.

OBSERVATION 1 :

Madame F D 35 ans, était adressée le 14 Avril 2010 à l'unité d'endoscopie digestive du CHU de Pikine, pour objectiver une atrophie gastrique sur une suspicion de maladie de Biermer. La fibroscopie mettait alors en évidence un rétrécissement annulaire infranchissable à 18 centimètres des arcades dentaires. Elle était hospitalisée depuis un mois au service de Médecine Interne, pour une anémie profonde macrocytaire associée à une neuropathie sensitive. L'exploration était en faveur d'une maladie de Biermer. L'immunologie avait en effet retrouvé la présence d'Anticorps Anti-Facteurs Intrinsèque [U0607411 Laboratoire CERBA]. La vitaminémie B12 n'avait cependant pas été dosée. Dans ses antécédents, elle avait reçu plusieurs transfusions de sang total pour une anémie non documentée avec notion de mélanodermie palmoplantaire.

Elle était traitée depuis plusieurs mois par du fer à raison de 100mg par jour pour des rectorragie survenant lors de la défécation. Madame F D présentait aussi une dysphagie épisodique surtout lors de la prise d'aliments solides.

A l'examen on notait : des muqueuses pâles, une mélanodermie palmoplantaire, une chéilite angulaire, un prolapsus hémorroïdaire réductible à 6H. Les autres appareils ne présentaient pas d'anomalies.

La biologie montrait également : une pancytopenie arégénérative, avec une leuconéutropénie (Globules blancs à 2200/mm³, Polynucléaires neutrophiles à 850/mm³) une thrombopénie modérée (à 146000 plaquettes / mm³), une anémie à 3,9g/dl d'hémoglobine, macrocytaire (VGM à 119 fl), un taux de réticulocytes à 36750 / mm³. La fonction rénale était normale avec une azotémie à 0,09 g/l, une créatininémie à 5mg/l. La fonction hépatique ne révélait pas de particularités aussi. L'ionogramme sanguin était normal.

Le taux de Fer sérique était à la limite inférieure de la normale soit 65,59 microgramme /dl (pour une normale entre 65 et 175). Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire.

L'endoscopie basse montrait des hémorroïdes stades 2 avec stigmates d'hémorragie. Cette maladie hémorroïdaire était traitée avec succès par des veinotoniques associés à des mesures contre la constipation.

La malade avait reçu également de la cyanocobalamine à raison de 1000mg par jour pendant un mois puis 1000mg par mois. L'évolution a été ainsi marquée par un passage du taux d'hémoglobine à 12g/dl avec un VGM à 92 fl, un taux de globules blancs à 4100/mm³ dont 2000 polynucléaires neutrophiles, un taux de Plaquettes à 190.000/mm³.

La malade était alors adressée à l'unité d'endoscopie interventionnelle du CHU Le Dantec, pour des dilatations aux bougies de Savary-Gilliard.

OBSERVATION 2 :

Le 11 Janvier 2011, Madame M. T. D. âgée de 43ans est reçue au service de Médecine Interne du centre hospitalier régional de Thiès. Elle présentait une anémie clinique ; un ictère chronique de type hémolytique ; et une polyneuropathie sensitive des membres inférieurs. Elle se plaignait également d'une hyperménorrhée remontant à plusieurs années. D'autre part, elle était connue et suivie depuis 2003 pour une bêta thalassémie. La maladie était traitée depuis lors par de l'acide folique avec des transfusions itératives de sang total.

Les explorations montraient [Code N0224033, I Pasteur en date du 28 /02/03] : un Groupe sanguin de type O, Rhésus positif, une anémie à 6,9 g/dl, normocytaire (VGM 85fl), normochrome (CCMH 34g/dl), arégénérative avec un taux de réticulocytes à 20000/mm³, l'hématocrite était à 19,9% ; le taux de leucocytes à 4,4giga /l, avec une formule normale.

On notait la présence d'anisocytose et de poikilocytose ; le taux de plaquettes était normal à 316 giga/l. L'électrophorèse de l'hémoglobine sur Acétate de cellulose montrait : un taux d'hémoglobine A1 à 87,7% ; avec 9,1% d'hémoglobine F ; et 3,2% hémoglobine A2 évoquant une bêta thalassémie hétérozygote. Le taux de Fer sérique était légèrement abaissé à 0,43mg/l (Normal : 0,49-1,50). Le taux de prothrombine était normal à 100%. La recherche d'Agglutinines irrégulières anti-érythrocytaires était négative. La fonction hépatique ne montrait pas d'anomalies. On notait également une hyperbilirubinémie à prédominance libre (Bilirubine totale 26mg/l (N : 2 à 13) dont 4mg/l de conjuguée et 22mg/l de libre) ; et une élévation des transaminases prédominant sur les ASAT : 221 UI/l (N : 14 à 36) : ALAT : 54 UI/l (9-52). Il n'y avait également pas de syndrome inflammatoire biologique.

Le bilan d'auto-immunité montrait, l'absence d'Auto-Anticorps Anti Nucléaires, d'Anticorps Anti-DNA Natif, d'Anticorps anti-muscles lisses et Anti-mitochondries.

Le Test de Coombs direct était négatif. Le taux Glucose 6-P-Déshydrogénase était normal à 9,2 UI / g.Hb (N : 7-20,4).

A la consultation de Janvier 2011, la biologie avait montré une anémie macrocytaire avec un taux d'hémoglobine à 7,5 g/dl et un VGM à 106,3fl. Le dosage de la vitamine B12 sanguine était alors demandé montrant un taux à 63pmol/l (pour une normale entre 141 et 489). Le complément de l'exploration montrait ainsi la présence d'anticorps anti facteur intrinsèque et d'anticorps anti cellules pariétales [VO113272 066895 /biomnis 19/01/11].

La Gastroskopie montrait une muqueuse macroscopiquement normale et des biopsies systématiques de portions fundiques étaient effectuées. L'examen histologique de ces prélèvements montrait une gastrite interstitielle avec signes d'activité sans métaplasie intestinale ni présence d'*Helicobacter pylori* [UO715407 Laboratoire CERBA].

Le traitement mis en place était le suivant : cyanocobalamine par voie intramusculaire à raison 1000mg/j pendant 7 jours puis 1000mg 2 fois par semaine pendant 4 semaines ; ensuite 1000mg mensuel.

Deux mois après le début de ce traitement, les signes neurologiques subjectifs avaient disparus et le taux d'hémoglobine est passé de 7 à 11g/dl.

DISCUSSION :

La présentation de la maladie de Biermer (ou Anémie Pernicieuse) est généralement atypique chez le sujet de race noire avec une prédominance féminine et parfois une mélanodermie acquise [1].

Le diagnostic d'Anémie Pernicieuse dans nos observations était établi devant un syndrome neuroanémique avec macrocytose et présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque. Aussi, le test thérapeutique à la vitamine B12 constituait un argument supplémentaire du diagnostic positif [4].

La prévalence de l'anémie de Biermer semble sous estimée chez le sujet de race noire, certainement à cause de sa survenue relativement précoce, par rapport aux séries européennes. D'autre part, plusieurs cas rapportent une absence de macrocytose au moment du diagnostic [1, 5, 6].

Le SPV est une entité peu étudiée en Afrique au Sud du Sahara et dont la prédominance féminine est classique. Concernant les causes de carence martiale ou spoliation sanguine, une série sénégalaise montre quatre fois sur dix-neuf, l'association avec une perte de sang d'origine digestive [2]. Notre première observation est semblable à ces cas décrits par Dia [2]. Son association avec une anémie pernicieuse est rare comme le montre Remâcha [7] dans

une série de 134 malades atteints de Biermer avec un cas SPV retrouvé. D'autres auteurs ont également rapporté des cas de SPV de découverte fortuite lors de suivi d'anémie de Biermer. Comme chez notre première malade, il n'était pas relevé de carence martiale dans l'une des observations [8, 9].

En Afrique, la bêta-thalassémie est retrouvée associée à la drépanocytose [10] L'électrophorèse de l'hémoglobine permet le diagnostic de la bêta-thalassémie en montrant un pourcentage élevé d'hémoglobine fœtale. Les signes biologiques caractéristiques en sont la microcytose et une élévation de l'hémoglobine A2 (> 3,5%). Ce dernier signe pouvant être masqué par une carence en fer [3] comme chez notre deuxième malade.

Le déficit en fer est fortement incriminé dans la genèse du SPV [2]. D'autre part, l'anémie de Biermer est, en elle-même source de carence martiale. En effet l'achlorhydrie gastrique empêcherait la dissociation du fer alimentaire et sa transformation en fer ferreux. Elle peut également être associée à d'autres causes de pertes en fer [11].

Pour le premier cas on notait un saignement hémorroïdaire chronique et une chéilite angulaire. Cette présentation suggérait fortement une anémie ferriprive mais le taux de fer sérique était limite. Toutefois, il y avait une notion de prise prolongée de fer. Aussi, les mesures répétées du fer reflètent mieux les réserves totales de l'organisme que les mesures isolées [12]. Egalement les polytransfusés comme ce fût le cas dans cette observation, peuvent accumuler un excès de fer [13].

Dans les rares associations, la bêta-thalassémie masque la maladie de Biermer, comme dans un cas de la série de 7 patients rapportée par Harakati [14]. Chez ce dernier patient comme dans notre deuxième observation, la macrocytose était masquée par la bêta-thalassémie hétérozygote. Deux causes de microcytose étaient en effet présentes chez cette même malade : une hyperménorrhée chronique et un profil thalassémique.

L'anémie normocytaire ne doit donc pas exclure le diagnostic de Biermer. En effet des pathologies responsables de microcytose sont possiblement associées telle une carence martiale ou une hémoglobi-nopathie. Toutefois, le VGM peut aussi être normal en cas de Biermer même en l'absence d'autre pathologie concomitante [15].

D'autre part, la macrocytose secondaire au déficit en vitamine B12, peut être corrigée par la coexistence d'une thalassémie [16].

CONCLUSION

La surveillance de l'anémie de Biermer doit porter, en plus de celle de la muqueuse gastrique, sur l'association possible à d'autres causes d'anémie. La possible association avec des pathologies responsables

de microcytose modifie sa présentation habituelle et constituer une source d'errance diagnostic.

16-Mazzone A, Vezzoli M, Ottini E.2001
Masked deficit of B12 and folic acid in thalassemia. American Journal of Hematology 67:278.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1-Ndiaye FSD, Fall S, Sarr A, Saleh Dine L, Ka MM, Moreira D TM, 2009 Données actuelles sur la maladie de Biermer : Etude rétrospective de 26 observations sénégalaises. Hématologie : 15, 6, 473-477.

2-Dia D, Diouf M L, Diouf G, Mbengue M, Bassene ML, Fall S, Diallo S, Pouye A, Moreira-Diop TM, 2010 Le syndrome de Plummer-Vinson : aspects cliniques, paracliniques et thérapeutiques. A propos de 19 cas à Dakar. Médecine d'Afrique Noire 57(4) :189-192

3-Girot R. 2003 La Béta-thalassémie. Encyclopédie Orphanet. <http://www.>

4-Segbena A Y, Ambofo-Planche Y, Gbadoe A D, Dogba AD, Kueviakoe IM, Vovor A, David M 2003, Maladie de Biermer en Afrique de l'ouest. A propos de quatre observations. Médecine et Santé Tropicale 63 : 593-596

5-Goldberg MA, Schwartz SO.1954, Mediterranean anemia in a Negro complicated by pernicious anemia of pregnancy. Report of a case. Blood 9(6): 648-54.

6-Andres E, Perrin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demengeat C, Ruellan A, Grunenberger F, Constantinesco A, Schlienger JL 2000. Anémie causée par une carence en vitamine B12 chez les sujets âgés de plus de 75 ans: nouvelles hypothèses. Une étude de 20 cas. Revue de Médecine Interne: 21(11):946-54.

7-Remacha A, Souto JC, Ortuno F, Zuazu-Jausoro I, Monès J, Roca M, Gimferrer E. 1992 Pernicious anaemia with subtle or atypical presentation Sangre ; 37 (2) : 109-13.

8-Aldor TA.1964 Plummer-Vinson Syndrom developing during treatment for pernicious anaemia The Medical Journal of Australia: 16; 1: 761-13.

9-Procopis PG, Vincent PC. 1966 A case of dysphagia due to post cricoid web in a patient with pernicious anemia without iron deficiency. The Medical Journal of Australia. 19; 2 (21): 991-3.

10-Flemming A.F. 1989 The presentation, management and prevention of crisis in sickle cell disease in Africa. Blood 3:18-28

11- Lagarde S, Jovenin N, Diebold MD, Jaussaud R, Cahn V, Bertin E, Jolly D, Thiéfin G, Cadiot G.2006. Is there any relationship between Pernicious anaemia and iron deficiency? Gastroentérologie Clinique et Biologique : 30(11): 1245-9.

12-Vernet M, Corberand J, David V, Deugnier Y, Frey J, Giraudet P, Renverses JC, Sebahoun G.2001. Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer. Annales de biologies cliniques : 59, 2, 149-55.

13-Gabutti V, Piga A. 1996 Results of a long term iron-chelating therapy. Acta Haematologica 95(1): 26-36.

14-Harakati MS, Al-Momen AK, Al-Mohareb FI, Ajarim DS, Al-Masshadani SA, Al-Khairy KS, Higgy K.1992 Pernicious anemia in Saudi Arabs. Annals of Saudi Medicine: 12 (3): 274-8.

15-Prentice AG, Evans IL.1979 Megaloblastic anaemia with normal mean cell volume. The Lancet 17, 1: 606-7.