

Gastrite atrophique et vitamine B12

➔ **Guillaume Cadiot**

(✉) Service d'Hépatogastroentérologie. Hôpital Robert Debré. 51100 Reims

E-mail : gcadiot@chu-reims.fr

Définition de la carence en vitamine B12 et conséquences

La vitamine B12 (cobalamine) est indispensable au métabolisme et au bon fonctionnement de toutes les cellules de l'organisme. Il n'y a pas de seuil définissant formellement une carence en vitamine B12, c'est-à-dire induisant un retentissement pathologique. Le seuil recommandé par l'OMS est < 150 pmol/L (203 pg/mL) [1]. Ce seuil est cependant débattu car des anomalies neurologiques ont été observées au-delà de celui-ci. De plus il a été montré que certaines techniques de dosage sous-estiment les carences. Des résultats faussement normaux ont ainsi été notés chez 22-35 % de sujets avec maladie de Biermer [2]. En cas de doute, on peut doser l'homocystéine et l'acide méthyl malonique qui sont élevés en cas de carence en vitamine B12, la vitamine B12 étant le substrat d'une réaction transformant respectivement l'homocystéine en méthionine et l'acide méthyl malonique en succinyl coenzyme A [1]. En pratique cependant, en cas de doute dans un contexte où une carence en vitamine B12 est possible, il est inutile de faire ces dosages et il faut compléter d'emblée.

Les conséquences de la carence en vitamine B12 sont nombreuses (Tableau I). En pratique les gastroentérologues sont surtout confrontés aux conséquences hématologiques : macrocy-

tose, anémie macrocytaire, pancytopénie. Mais souvent la carence en vitamine B12 est découverte lors de la prise en charge des quelques maladies potentiellement responsables d'une carence et que nous allons développer plus loin, notamment la maladie de Biermer.

Absorption de la vitamine B12

La vitamine B12 (cobalamine) est produite par les bactéries dans les organismes animaux. Elle est apportée par les protéines animales (viande, poisson, fruits de mer, œufs, produits laitiers). La quantité recommandée de vitamine B12 consommée par jour est 2,4 microg, mais 50-60 % sont absorbés puis sont stockés essentiellement dans le foie [1]. Les réserves en vitamine B12 sont très importantes, permettant de couvrir les apports pendant plus de 5 ans. Une petite proportion (1-5 %) de la vitamine B12 libre est absorbée passivement sans l'aide du facteur intrinsèque, ce qui justifie l'utilisation de formes orales de vitamine B12 pour assurer la supplémentation [1].

Les protéines alimentaires sont hydrolysées dans l'estomac sous l'effet de HCl et de la pepsine. La vitamine B12 libérée est ensuite liée à des protéines d'origine salivaire (haptocorrine). Après passage dans le duodénum la vitamine B12 est libérée des protéines par les protéases pancréatiques et se

Liens d'intérêt

Board : Ipsen, Novartis, Keocyt, AAA

Invitation/Orateur : Abbvie, Ferring, Ipsen, Novartis, Hospira, Pfizer

Subventions de recherche : Ipsen, Novartis

Objectifs pédagogiques

- Quand évoquer une carence en vitamine B12 ?
- Connaître les causes des carences en vitamine B12
- Savoir diagnostiquer et surveiller une gastrite atrophique
- Comment faire la supplémentation : per os ou par voie parentérale ?

Tableau I. Conséquences de la carence en vitamine B12

Hématologiques : anémie macrocytaire mégalo-blastique, pancytopénie
Neurologiques : fatigue, paresthésies, neuropathie périphérique, crises convulsives, ataxie, sclérose combinée moelle, thrombose cérébrale
Psychiatriques : Alzheimer, dépression, délire, psychose
Malabsorption intestinale
Glossite
Infertilité
Thromboses veineuses

Tableau II. Principales causes de carence en vitamine B12

Carence d'apport (végétarien, végétalien)
Sujets âgés
Gastrectomie totale
Gastrite atrophique fundique (<i>H. pylori</i> ou auto-immune)
Insuffisance pancréatique exocrine (pancréatite chronique)
Maladie de Crohn de l'iléon
Réssection iléale
Autres causes de malabsorption (dont maladie coeliaque)
Colonisation bactérienne chronique du grêle
Metformine, IPP

lie au facteur intrinsèque. Le complexe vitamine B12-facteur intrinsèque est absorbé au niveau de l'iléon grâce à des récepteurs spécifiques.

Causes des carences en vitamine B12

La carence en vitamine B12 est fréquente. Elle augmente avec l'âge : 3 % chez les sujets de 30-39 ans, 4 % à 40-59 ans et 6 % au-delà [1]. Pour des seuils un peu plus élevés (148-221 pmol/L), les taux de carence sont très élevés : 15 % à 20-59 ans et 20 % au-delà [1].

Les principales causes de carence en vitamine B12 sont indiquées dans le Tableau II. Le gastroentérologue est essentiellement confronté à la gastrite atrophique fundique, la gastrectomie totale, l'insuffisance pancréatique exocrine, la maladie de Crohn iléale et la résection iléale. Enfin certains médicaments peuvent induire des carences, notamment la metformine et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), sachant que dans ce cas, les véritables carences semblent avoir été essentiellement observées dans le syndrome de Zollinger-Ellison. Il est conseillé de surveiller les taux de vitamine B12 en cas de traitement par IPP au long cours.

La suite de ce document concernera essentiellement les gastrites atrophiques fundiques.

Les gastrites atrophiques fundiques

Les 2 principales causes de gastrite atrophique fundique sont l'infection à *H. pylori* et la gastrite chronique auto-immune (maladie de Biermer). La

malabsorption de la vitamine B12 est due à la réduction de la sécrétion gastrique acide et de la production de facteur intrinsèque liées à la disparition des cellules pariétales. De plus, dans la maladie de Biermer, les anticorps anti-facteur intrinsèque empêchent la fixation du complexe vitamine B12-facteur intrinsèque sur son récepteur iléal.

En pratique, la carence en vitamine B12 comme toutes les autres conséquences des gastrites atrophiques fundiques (carence en fer, hypergastrinémie, tumeurs neuroendocrines...) concerne plus la maladie de Biermer que la gastrite liée à *H. pylori* car les lésions atrophiques sont moins sévères dans la gastrite à *H. pylori* et l'antré est normal en cas de maladie de Biermer. La prise en charge initiale doit différencier les 2 types de gastrite [3] (Tableau III).

En cas de gastrite atrophique fundique, la normalité de la muqueuse antrale est un argument très en faveur de la gastrite d'origine auto-immune. En cas de gastrite liée à *H. pylori*, il existe une gastrite antrale. La confirmation viendrait de la mise en évidence directe du germe par colorations standard ou en immunohistochimie.

Tableau III. Différences entre les gastrites atrophiques fundiques auto-immunes et liées à *H. pylori*

	Biermer	<i>H. pylori</i>
Antre	Normal	Anormal
Fundus	Gastrite auto-immune	Gastrite chronique liée à HP
<i>H. pylori</i>	Absent	Présent
Gastrinémie	Toujours (très) élevée	Parfois élevée
AC anti FI et anti cellules pariétales	Souvent positifs	Négatifs
Autres maladies auto-immunes	Fréquentes	Liées au hasard
Carence en vit. B12	Fréquente	Rare
Carence en fer	Fréquente (20 %)	Possible

Il est fondamental de bien différencier les sites de prélèvements biopsiques car, en cas d'atrophie fundique complète, il y a disparition des caractères histologiques spécifiques de la muqueuse fundique (disparition des glandes revêtues de cellules principales et pariétales) au profit de glandes revêtues de cellules mucosécrétantes (métaplasie pylorique) ou de cellules entérocytaires et calciformes (métaplasie intestinale) [3]. Enfin, l'atteinte histologique étant hétérogène (gastrite en aires), il faut multiplier les prélèvements (au moins 5 dans le fundus) et bien séparer les biopsies faites en zone polypoïde et en zone plane s'il existe des lésions polypoïdes. De plus, l'objectif des biopsies étant aussi de dépister des lésions de dysplasie endocrine et de dysplasie épithéliale, plus leur nombre est élevé, plus les chances de les détecter sont élevées.

Définition et diagnostic de la maladie de Biermer

La maladie de Biermer est l'aboutissement d'un processus auto-immun (gastrite de type A) conduisant à une gastrite atrophique limitée au fundus avec achlorhydrie résistante à la stimulation, effondrement des débits de facteur intrinsèque et malabsorption de la vitamine B12 corrigée par l'adjonction de facteur intrinsèque [3-4]. La réduction de la sécrétion gastrique acide et de celle du facteur intrinsèque sont liées à la diminution du nombre des cellules pariétales du fait de l'atrophie glandulaire fundique. D'un point de vue clinique, il ne faut pas limiter le diagnostic de la maladie de Biermer à cette phase ultime de destruction de la masse glandulaire fundique, mais prendre en considération l'ensemble de ce processus évolutif [3].

Tableau IV. 3 types de TNE (référence 3)

	Type 1	Type 2	Type 3
Fréquence relative	70-80 %	5-6 %	14-25 %
Caractéristiques	Souvent petites (< 10 mm) et multiples	Souvent petites (< 10 mm) et multiples	Unique, souvent de grande taille (> 20 mm) et ulcérée
Terrain	Gastrite atrophique fundique le plus souvent biernérienne	Syndrome de Zollinger-Ellison et néoplasie endocrine multiple de type 1	Aucun
Caractéristiques anatomo-pathologiques	G1	G1-G2	G1-G2-G3
Gastrinémie	Très élevée	Très élevée	Normale
PH gastrique	Élevé	Bas	Normal
Métastases	2-5 %	10-30 %	50-100 %
Décès	0	< 10 %	25-30 %

la plupart des hypergastrinémies majeures (> 10N), l'autre cause étant l'exceptionnel syndrome de Zollinger-Ellison, qui, quand il est responsable d'une hypergastrinémie importante, est toujours associé à des symptômes typiques de l'hypersecretion acide (ulcères duodénaux multiples, œsophagite sévère, diarrhée et amaigrissement). L'hypergastrinémie de la maladie de Biermer est aussi beaucoup plus élevée que celle induite par les IPP. L'élévation des taux sériques de chromogranine A est très fréquente dans la maladie de Biermer. Elle est probablement liée à l'hyperplasie des cellules entérochromaffin-like (EC-L) fundiques qui prolifèrent d'une part sous l'influence de l'hypergastrinémie et d'autre part qui peuvent former une hyperplasie micronodulaire du fait de l'atrophie glandulaire. Les taux peuvent être plus élevés en cas de tumeur neuro endocrine (TNE) fundique. Les TNE fundiques apparaissent à la suite du développement d'une hyperplasie de ces cellules selon une séquence hyperplasie, dysplasie, TNE [3]. L'existence d'une dysplasie endocrine est prédictive du développement de TNE [3].

Il existe principalement 3 types de TNE fundiques bien différenciées [3] (Tableau IV). La découverte de TNE bien différenciées du fundus implique impérativement de différencier les TNE de type 1 (sur maladie de Biermer) des TNE de type 3 (sporadiques). Dans le type 1, il existe une hypergastrinémie, les biopsies en muqueuse fundique non tumorale montrent une gastrite atrophique fundique et une hyperplasie des cellules neuroendocrines, les TNE sont presque toujours multiples et mesurent moins de 1 cm dans plus de 77 % des cas, moins de 2 cm dans 99 % des cas (Tableau IV) [3]. Dans le type 3, la tumeur est habituellement unique, de plus grande taille, parfois avec un aspect d'infiltration de la paroi, la gastrinémie est habituellement normale et la muqueuse fundique non polypoïde est normale. Sur le plan endoscopique, les TNE de type 1 (maladie de Biermer) sont souvent érythémateuses (fig. 1). Du fait de leur petite taille, un examen rapide risque de ne pas permettre de les voir.

Sur le plan anatomopathologique, les TNE de type 1 (associées à la maladie de Biermer) sont presque toujours de grade 1 (Ki67 \leq 2 %, mitoses < 2/10 grands champs) et bénignes alors que

Le diagnostic de maladie de Biermer repose sur un faisceau d'arguments comportant (Tableau III) :

- la gastrite chronique atrophique limitée au fundus sans autre cause, notamment infection à *H. pylori*,
- des spécificités anatomo-pathologiques permettant de différencier la gastrite atrophique fundique auto-immune de la gastrite liée à *H. pylori*, notamment l'infiltrat inflammatoire à cellules mononucléées, caractéristique au stade de début par son agressivité pour l'épithélium des glandes dont il entraîne la destruction focale et le remplacement par une métaplasie pylorique ou intestinale et
- des signes d'auto-immunité : autres maladies auto-immunes associées, notamment diabète de type I ou affections thyroïdiennes auto-immunes, présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque ou d'anticorps anti-cellules pariétales [3-4]. Les anticorps anti-facteur ne sont présents que chez environ 60 % des sujets avec la maladie de Biermer mais leur spécificité est élevée (90 %). C'est l'inverse pour les anticorps anti-cellules pariétales : forte sensibilité (90 %), mais faible spécificité (60 %). L'existence d'anticorps anti-cellules pariétales est prédictive du développement d'une maladie de Biermer [3-4].

Carence martiale et maladie de Biermer

Environ 20-27 % des patients avec maladie de Biermer ont une carence

martiale [3] et environ 20-30 % des sujets avec une anémie ferriprive inexplicée ont une maladie de Biermer, chiffre très supérieur à celui de la maladie cœliaque dans cette situation (5 %). La carence martiale liée à la maladie de Biermer est multifactorielle [3]. Dans les pays industrialisés, 80 % du fer alimentaire est apporté sous forme de fer ferrique (Fe³⁺) non lié à l'hème. Le fer ferrique est moins bien absorbé que le fer ferreux (Fe²⁺). Il est insoluble et précipite à pH > 3. Pour être absorbé, il doit être transformé en fer ferreux ou sous forme chélatée soluble. Ces transformations nécessitent la présence d'HCl et d'acide ascorbique. En milieu acide, l'acide ascorbique réduit le fer ferrique en fer ferreux et se chélate au fer ferrique ce qui réduit sa polymérisation et sa précipitation. La réduction drastique de la sécrétion gastrique acide dans la maladie de Biermer participe donc à la carence martiale. La carence martiale dans la maladie de Biermer est plus fréquente chez les femmes jeunes (< 50 ans), suggérant un rôle des pertes menstruelles [3]. Il a été montré que la carence martiale survenait environ 20 ans plus tôt que la carence en vitamine B12 [5].

Gastrine, chromogranine A et TNE

En raison de la réduction de la sécrétion gastrique acide secondaire à l'atrophie glandulaire fundique, la gastrinémie est constamment élevée dans la maladie de Biermer, sauf peut-être au stade initial de la maladie sans atrophie [3]. La maladie de Biermer est la cause de

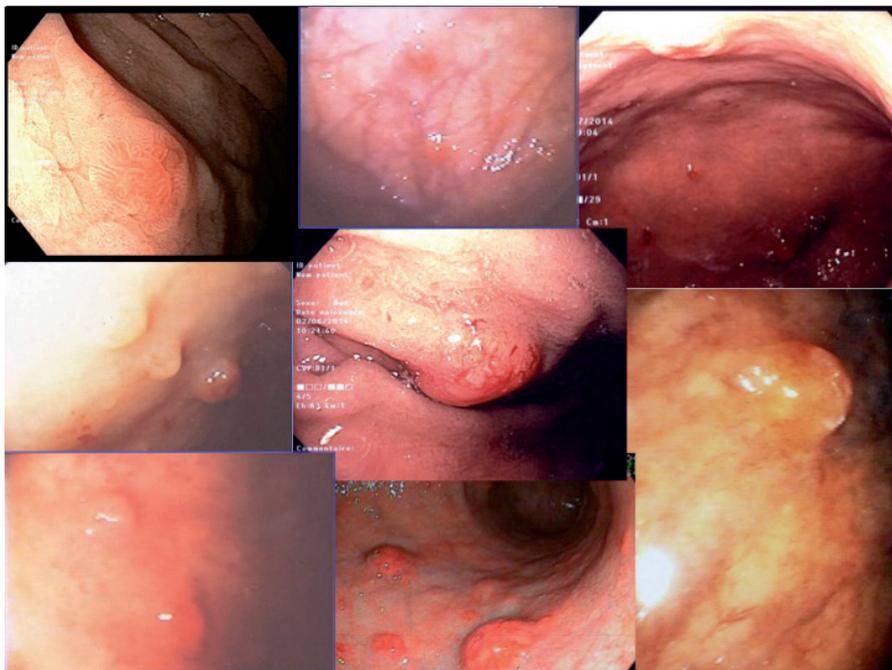


Figure 1. Photographies endoscopiques de tumeurs neuroendocrines de type 1 (Biermer).

cyanocobalamine 1 000 ou 2 000 µg/j pendant 1-3 mois. Ne pas oublier de corriger d'éventuelles carences en fer ou en folates associées. La classique réticulocytose est observée entre 5-10 jours, mais en pratique n'est pas recherchée.

En cas de carence en vitamine B12 liée à une gastrectomie, une maladie de Crohn du grêle ou une résection du grêle, il est préférable d'administrer la vitamine B12 par voie im.

Surveillance

S'il existe une carence en vitamine B12, une surveillance biologique mensuelle est indiquée jusqu'à normalisation. En l'absence de TNE fundique ou de dysplasie épithéliale (prédictive de l'adénocarcinome), la gastroscopie est faite tous les 3 ans, avec des biopsies fundiques multiples (au moins 5) [3].

Lors de la consultation annuelle sont dosés : numération formule sanguine, vitamine B12, ferritinémie, glycémie et tout autre examen adapté s'il existe des signes suggérant l'apparition d'une autre maladie auto-immune associée. Les dosages sériques de gastrine et de chromogranine A n'ont pas d'intérêt dans le suivi.

Références

1. Shipton MJ, Thachil J. Vitamine B12 deficiency. A 21st century perspective. *Clin Med* 2015;15:145-50.
2. Carmel R, Agrawal YP. Failures of cobalamin assays in pernicious anaemia. *N Engl J Med* 2012;367:385-86.
3. de Mestier L, Diebold MD, Cadiot G. La maladie de Biermer. *Hépatogastro* 2014;21:595-606.
4. Neumann WL, Coss E, Rugge M, et al. Autoimmune atrophic gastritis-pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10: 529-41.
5. Hershko C, Ronson A, Souroujon M, et al. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis: age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006;107:1673-9.
6. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:375-82.
7. Andrès E, Fothergill H, Mecili M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:249-56.

les TNE de type 3 sont considérées malignes [3].

Sur le plan clinique, les TNE fundiques liées à la maladie de Biermer sont asymptomatiques et n'entraînent pas de syndrome carcinoïde. Les éventuels symptômes associés (dyspepsie, anémie) sont soit fortuits, soit liés à la maladie de Biermer elle-même [3]. Les taux de chromogranine A n'ont pas de valeur diagnostique pour les TNE fundiques.

Les TNE fundiques représentent cependant moins de 20 % des formations polypoïdes fundiques observées dans la maladie de Biermer. Les autres sont des polypes hyperplasiques, des reliquats de muqueuse moins atrophique, des adénomes et très rarement des adénocarcinomes.

La prévalence des TNE fundiques dans la maladie de Biermer est 1,25-7,8 % et l'incidence est d'environ 0,9 pour 100 patients-année [3].

Risque d'adénocarcinome gastrique

Le risque relatif est 6,8 (2,6-18,1) fois celui de la population générale [6] avec une incidence évaluée à 0,27 % par

patient-année. Les facteurs de risque sont l'intensité de l'atrophie, l'extension de la métaplasie intestinale, l'âge > 50 ans et l'infection à *H. pylori*.

Traitement de la maladie de Biermer, administration de la vitamine B12

Il n'y a pas de traitement spécifique de la maladie de Biermer. La carence martiale doit être traitée par du fer administré *per os* ou par voie intraveineuse. La carence en vitamine B12 doit être corrigée puis prévenue par l'administration régulière de vitamine B12.

Il a été montré que l'efficacité de la vitamine B12 *per os* était similaire à celle de la vitamine B12 parentérale dans la maladie de Biermer [7]. Toutefois dans les formes avec atteinte neurologique sévère, la forme parentérale reste privilégiée. Le schéma proposé par l'équipe française qui fait référence est le suivant : cyanocobalamine 1 000 µg/j *per os* à vie (1 ampoule à boire) ou cyanocobalamine 1 000 µg par voie intramusculaire tous les jours pendant 7 jours puis toutes les semaines pendant 1 mois puis tous les mois, à vie [7]. En cas d'atteinte neurologique sévère, le schéma est renforcé :

LES CINQ POINTS FORTS

La carence en vitamine B12 n'est pas constante dans la maladie de Biermer.

Chez les femmes jeunes, la maladie de Biermer est fréquemment révélée par une anémie ferriprive.

Les tumeurs neuro-endocrines fundiques développées sur maladie de Biermer sont petites, multiples et le plus souvent bénignes.

L'endoscopie de suivi est faite tous les 3 ans et comporte de multiples biopsies fundiques pour dépister une dysplasie endocrine ou épithéliale, des TNE et exceptionnellement un adénocarcinome.

La vitamine B12 doit être administrée à vie par voie IM ou *per os*.

Questions à choix unique

Question 1

Parmi les causes suivantes, quelle est celle qui provoque l'hypergastrinémie la plus élevée ?

- A. Syndrome de Zollinger-Ellison
- B. Traitement par IPP
- C. Maladie de Biermer
- D. Gastrite liée à *H. pylori*
- E. Ulcère duodénal

Question 2

Concernant la fréquence de la carence martiale dans la maladie de Biermer, quelle est la réponse juste ?

- A. 5 %
- B. 20 %
- C. 50 %
- D. 70 %
- E. 90 %

Question 3

Concernant les biopsies gastriques dans la maladie de Biermer, quelle est la réponse juste ?

- A. Au diagnostic, biopsies limitées au fundus
- B. Au diagnostic, biopsies de l'antré inutiles
- C. Au diagnostic, biopsies de l'antré et du fundus mises dans des pots séparés
- D. Lors du suivi, biopsies gastriques annuelles
- E. Au diagnostic et lors du suivi, 2 biopsies fundiques sont suffisantes

Notes
