

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université MOULOUD MAMMARI de Tizi-Ouzou



Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
Département de Biochimie – Microbiologie

Mémoire de fin d'étude
En Vue de l'obtention du Diplôme de Master
Option : Biochimie Appliquée

Thème

***Etude Prospective Et Rétrospective De L'incidence
De L 'Anémie Par Carence En Vitamine B₁₂ ;
Stage réalisé au service d'hématologie du C.H.U
NEDIR MOHAMED de Tizi-Ouzou.***

Réalisé par :

BOUGHEZRAOUNE Karima

MOGHRAOUI Kanza

Devant le jury :

Présidente du jury : M^{me} GHEZALI-SENOUSSI. C.....Maitre Assistante Classe A à l'UMMTO

Promotrice : M^{me} SENANI –OULARBI. N.....Maitre Assistante Classe A à l'UMMTO

Examinatrice : M^{me} BEDOUHENE-FENANE. S.....Maitre Assistante Classe A à l'UMMTO

Examinatrice : M^{elle} ISSELNANE. S.....Maitre Assistante Classe B à l'UMMTO

Année universitaire : 2014/2015

Remerciements

Avant tout, nous remercions notre seigneur d'avoir donné à l'homme le pouvoir de raisonner et d'explorer les vérités de l'univers.

Et parce que rien n'aurait pu se faire sans le soutien de ceux qui nous ont aidés, nous profitons de cet espace pour leur témoigner toute notre reconnaissance et nos plus sincères remerciements.

Que nos remerciements les plus sincères s'adressent à notre encadreur M^{me} SENANI-OUULARBI Nassima qui a permis la mise en œuvre de ce mémoire ainsi que pour ses conseils, son expérience, sa franchise, sa sympathie, et son pragmatisme exemplaire qui ont donné un véritable sens à notre travail. Nous avons beaucoup appris à ses côtés et nous lui adressons notre gratitude pour tout cela.

Nous tenons à remercier chaleureusement, M^{me} GHEZALI-SENOUSSI. C de nous faire l'honneur d'être la présidente de notre jury et M^{elle} ISSELNANE. S d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Nous remercions vivement D^r ZAIR. B pour son implication dans ce travail, son grande aide et son assistance dans l'étude de cette thématique, nous avons apprécié son enthousiasme et sympathie.

Nous désirons remercier tout le corps enseignant de la faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques pour les efforts qu'ils ont bien voulu déployer afin de dispenser un enseignement de qualité.

Un grand merci s'adresse au P AIT ALI Médecin Chef du service d'hématologie du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou qui nous a bien accueilli pour faire notre stage pratique, a tous les résidents, les biologistes et les infirmiers du service.

Que nos chers parents respectifs, trouvent dans ce travail notre profonde reconnaissance et notre gratitude pour leur patience avec nous, leurs soutiens et leurs encouragements.

Enfin, pour tous ceux dont les noms ne sont pas mentionnés, nous vous remercions tous.



Dédicaces

*D'un profond amour et d'une immense gratitude et reconnaissance, je dédie ce travail aux deux personnes qui me sont les plus chères dans le monde, mes parents pour leur amour, leur patience, leur présence et encouragements qu'ils m'ont offerts durant toute ma vie. Mes chers parents qui m'ont aidée à concrétiser mon rêve sans ne jamais manquer de rien,
Qu'Allah Le Tout Puissant me les garde.*

A mes chères sœurs et à mes frères, je suis très reconnaissante pour leur bonheur qu'elle m'apporte, pour leurs aide et encouragement ;

A ma très chère grand-mère que dieu lui accorde santé et longévité ;

A tous les membres de ma famille, grands et petits.

A ma très chère amie et collègue « Kanza », avec qui j'ai passé les meilleurs moments.

A tous mes amis de promotion Biochimie Appliquée.

A toutes les personnes qui m'ont aimée et respectée tout au long de ma vie.

Boughezraoune Karima



Dédicaces

D'un profond amour et d'une immense gratitude et reconnaissance, je dédie ce travail aux deux personnes qui me sont les plus chères dans le monde, mes parents, qui m'ont aidée à concrétiser mon rêve sans ne jamais manquer de rien. Ils m'ont transmis les valeurs de la vie, l'amour du travail et l'honnêteté qui ont éclairé mon chemin.

Qu'Allah Le Tout Puissant me les garde.

A mes frères « HOCINE » « IDIR » et à mes sœurs « KAHINA » « NADIA » pour leur amour, leur soutien, leurs encouragements qu'ils m'ont offerts durant toute ma vie, et pour tous les bons souvenirs.

A mes petites nièces « THANINA » et « LAHNA » pour leur présence, affection et tendresse.

A mon cher mari «RABAH » pour le bonheur qu'il m'apporte, pour son amour, patience et pour la fierté qu'elle m'a portée depuis toutes ces années.

Je dédie ce travail à ma belle-famille, particulièrement à mon beau-frère « AMRANE », je suis très reconnaissante pour son aide et encouragement.

A ma chère grand-mère que dieu lui accorde santé et longévit.

A tous les membres de ma famille, grands et petits.

A ma très chère amie et collègue « KARIMA » avec qui j'ai passé les meilleurs moments.

A mes amies « FARIDA, KARIMA, NADJIA, SABRINA, SONIA » et a ceux tous de la promotion Biochimie Appliquée.

A toutes les personnes qui m'ont aimée et respectée tout au long de ma vie.

Moghraoui Kanza

Résumé

La vitamine B₁₂ est une coenzyme ubiquitaire impliquée dans de nombreuses réactions enzymatiques intracellulaires, dont la participation essentielle à la maturation des globules rouges, à la fonction neuronale et à la synthèse de l'ADN.

Le déficit en vitamine B₁₂ renvoie à plusieurs étiologies dont les plus fréquentes sont la maladie de Biermer et le syndrome de non dissociation de la vitamine B₁₂ de ses protéines porteuses. Le manque d'apport en cette vitamine et les gastrites séniles sont des causes particulièrement fréquentes chez le sujet âgé.

Les examens paracliniques (la formule numérique du sang, le frottis du sang périphérique, la ponction médullaire, la fibroscopie et autres) permettent de confirmer la carence en vitamine B₁₂ et d'évaluer son retentissement hématologique, digestif et même neurologique.

L'étude rétrospective à propos de 90 observations de patients présentant une carence en vitamine B₁₂, colligées au niveau du service d'hématologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou, à établir le profil épidémiologique, clinique, paraclinique et thérapeutique, à comparer cette étude avec celle de la littérature.

Les 90 patients étudiés étaient âgés en moyenne de $55,5 \pm 16,4$ ans, avec un sexe ratio F/H=1,33. Le délai entre le 1^{er} signe et la consultation est en moyenne de 3 mois. Les signes fonctionnels d'anémie sont le motif de consultation le plus fréquent (présent chez 85 patients).

Le syndrome anémique isolé est retrouvé dans 27% des cas. Associé à des troubles neurologiques dans 24% des cas et à des troubles digestifs dans 19% des cas.

Le taux moyen d'hémoglobine était de 8,16g/dl et le volume globulaire moyen était de 103,4 fl une mégalo blastose a été retrouvée dans 21 cas soit un pourcentage de 91 %. La gastroscopie avec biopsie gastrique a été réalisée chez 39 patients et a objectivé l'existence d'atrophie gastrique.

Tous les patients étaient mis sous vitaminothérapie B₁₂ injectable avec une dose de 1000 µg.

Les mots clés

Vitamine B₁₂, carence en vitamine b₁₂, anémie, épidémiologie, examens paracliniques, vitaminothérapie.

Abstract

The vitamin B₁₂ is an ubiquitous coenzyme, implied in many intracellular enzymatic reactions, of which the main participation is with the maturation of the red blood cell, the neuronal function and the synthesis of the ADN.

The deficit in vitamin B₁₂ returns to several etiologies of which most frequent are the Biermer disease and the syndrome of non-dissociation of the vitamin B₁₂ of its carrying proteins. The lack of contribution in this vitamin and the gastritis senile are particularly frequent causes at the old subject.

The diagnostic tests (the picture numeration of the blood, the smear of peripheral blood, the medullary puncture, fibroscopy and others) make it possible to confirm the deficiency in B₁₂ vitamin and to evaluate its hematologic, digestive and even neurological repercussion.

The retrospective study about 90 patients presenting a deficiency in vitamin B₁₂ collected at the level of the service of hematology of the CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou revealed that the average age of the patients be of $55,5 \pm 16,4$ years, with a sex ratio F/H=1,33.

The time between the 1st signs and the consultation is on average 3 months. The functional signs of anemia are the most frequent reason for consultation.

The isolated anemic syndrome is found in 27% of the cases. Associated neurological disorders in 24% of the cases and digestive disorders in 19% of the cases.

The average rate of hemoglobin was of 8,16g/dl and average globular volume was of 103,4fl a mégaloblastose was found in 21 cases is a percentage of 91 %. The gastroscopy with gastric biopsy was carried out among 39 patients and objectified the gastric existence of atrophy.

All the patients were put under vitamin B₁₂ therapy injectable with an amount of 1000 µg.

Keywords

Vitamin B₁₂, vitamin B₁₂ deficiency, anemia, epidemiology, diagnostic tests, vitamin therapy.

Liste des abréviations

AC : Anticorps.

Ado-Cbl : Adénosyl-Cobalamine.

AMM : Acide Méthyl-Malonique.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ARN: Acide Ribonucléique.

ATP : Adénosine triphosphate.

Vit B₁₂ : vitamine B₁₂.

Vit B₉ : vitamine B₉.

Cbl : Cobalamine.

CBP : protéines de liaison à cobalamine (Cobalamin Binding Proteins).

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

CD₄ : Cluster de Différenciation 4.

CD₈ : Cluster de Différenciation 8.

CGMH : Concentration Globulaire Moyenne en Hémoglobine.

CH₂: éthyle.

CH₃: méthyle.

Co (II) : Cobalamine II.

CoA : Coenzyme A.

dTMP : désoxy-Thymidine Mono Phosphate.

dTTP : désoxy-Thymidine Tri Phosphate.

dUMP : désoxy-Uridine Mono Phosphate.

EDTA : Éthylène Diamine Tétra-Acétique

FI : Facteur Intrinsèque.

Fl : femtolitre.

FNS : Numération de la Formule Sanguine.

GR : Globules Rouges.

HC: Haptocorrine.

HCl : Chlorure d'Hydrogène

HCY: Homocystéine.

HRV: la variabilité de la fréquence cardiaque (Heart Rate Variability).

IDR : Indice de Distribution des globules Rouges.

IgG : Immunoglobuline G.

IM : Intramusculaire.

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique.

kD : kilo Dalton.

MAT: Micro-Angiopathie Thrombotique.

Met-Cbl : Méthyl-Cobalamine.

MS: Méthionine Synthétase.

nmol : nanomole.

OH: hydroxyle.

PCM : Pâleur Cutanéomuqueuse.

pg : picogramme.

Pi : Phosphore inorganique.

PNN : Polynucléaires Neutrophiles.

SAH: Sadenosyl-Homocysteine.

SAM: Sadenosyl-Methionine.

SCM : Sclérose Combiné de la Moelle.

SNDB₁₂PP: Non-dissociation de la vitamine B₁₂ de ses protéines porteuses.

TCII : Transcobalamine II.

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

THF: Tétrahydrofolate.

UTP : Uridine Tri Phosphate.

VGM : Volume Globulaire Moyen.

Liste des tableaux

N° des tableaux	Titre des tableaux	Pages
I	Quelques propriétés des protéines de transport et de liaisons de la cobalamine « cobalamine bindingproteins ».	4
II	La détermination de la carence en vitamine B ₁₂ .	16
III	Représentation du sexe et d'âges des 07 cas étudiés.	28
IV	Renseignements cliniques des patients.	28
V	Résumé de quelques paramètres mentionnés sur l'hémogramme des patients atteint d'une carence en vitamine B ₁₂ .	29
VI	Résultat de la lecture des frottis sanguins des patients présentés en consultation.	30
VII	Représentation des traitements prescrits pour les patients étudiés et évolution de leurs hémogrammes sous traitement.	31
VIII	Résumé des signes cliniques des patients étudiés.	37
IX	Résultats de quelques anomalies du frottis médullaire.	47

Liste des figures

N° des figures	Titre des figures	Pages
1	Structure chimique de la vitamine B ₁₂ .	03
2	Mécanisme d'absorption de la vitamine B ₁₂ .	05
3	La réaction catalysée par la méthylmalonyl-CoA mutase.	06
4	Mécanisme du transfert intramoléculaire du groupement Co-S-CoA.	07
5	Action de la 2,3-aminomutase qui catalyse le transfert intramoléculaire du groupement NH ₂ .	07
6	Mécanisme du transfert du méthyl du N ⁵ -méthyl-tétrahydrofolate sur l'homocystéine pour donner la méthionine.	08
7	face dorsale d'une langue atteinte de la glossite de Hunter.	11
8	image d'une main atteinte du vitiligo.	11
9	Aspect de quelques anomalies morphologiques des globules rouges au microscope photonique au grossissement (x100) issu d'un frottis sanguin.	12
10	Aspect de plaquettes géantes au microscope photonique au grossissement (x100) issu d'un frottis sanguin.	13
11	Aspect de polynucléaires hypersegmentés au microscope photonique au grossissement (x100) issu d'un frottis sanguin.	13
12	Aspect d'une moelle riche au microscope photonique au grossissement (x20) et (x40) issu d'un frottis médullaire.	13
13	Aspect d'anomalie de globule rouge au microscope photonique au grossissement (x100) issu d'un frottis médullaire.	14
14	Aspect d'anomalie de maturation des érythroblastes au microscope photonique au grossissement (x20) et (x40) issu d'un frottis médullaire.	14
15	Aspect d'un métamyélocyte au microscope photonique au grossissement (x20) et (x40) issu d'un frottis médullaire.	14
16	Aspect d'un mégacaryocyte au microscope photonique au grossissement (x20) et (x40) issu d'un frottis médullaire.	15
17	Aspect d'atrophie gastrique: plissements fungiques raréfiés.	16
18	La fiche d'exploitation établie dans notre série d'étude.	22
19	Répartition des patients selon le sexe.	33
20	Répartitions des patients selon l'âge.	34
21	les délais entre l'installation du symptôme et la consultation.	35
22	Répartition des patients selon le motif de consultation.	36
23	Répartitions des patients en fonction du taux d'hémoglobine.	42
24	Répartition des patients selon le degré de tolérance de l'anémie.	43
25	Répartitions des patients en fonction du taux de globules blancs.	43
26	Répartitions des patients en fonction du taux de plaquettes.	44
27	Répartitions des patients en fonction du VGM.	45
28	Répartitions des patients selon la macrocytose.	46
29	Répartitions des patients selon la transfusion sanguine.	49

Sommaire

	Pages
I. Introduction.....	1
II. Partie bibliographique	
II.1. Epidémiologie.....	2
II.2. Physiologie.....	2
II.2.1. Structure de la vitamine B ₁₂	2
II.2.2. Métabolisme de la vitamine B ₁₂	4
II.2.2.1. Apports nutritionnels.....	4
II.2.2.2. Absorption et transport.....	4
II.2.3. Mécanisme d'action moléculaire et rôle métabolique de la vitamine B ₁₂	6
II.2.3.1. Réactions dépendantes de l'adénosyl-cobalamine.....	6
II.2.3.2. Réactions dépendantes de la méthyl-cobalamine.....	8
II.3. Physiopathologie	9
II.3.1. Les manifestations hématologiques.....	9
II.3.2. Les manifestations neurologiques.....	9
II.4. Le diagnostic positif	10
II.4.1. Clinique.....	10
II.4.1.1. Les signes hématologiques.....	10
II.4.1.2. Les signes neurologiques.....	10
II.4.1.3. Les signes digestifs.....	10
II.4.1.4. Autres.....	11
II.4.2. Paraclinique	12
II.4.2.1. Diagnostic hématologique	12
II.4.2.2. Diagnostic biochimique.....	15
II.4.2.3. Radiologie	16
II.4.2.4. Gastroskopie.....	16
II.4.2.5. Autres explorations.....	17
II.5. Le diagnostic étiologique.....	17
II.5.1. Carences d'apport	17
II.5.2. Gastrectomie.....	17
II.5.3. Affections intestinales.....	17
II.5.4. Anémie de Biermer	18
II.5.5. Non-dissociation de la vitamine B ₁₂ de ses protéines porteuses.....	18
II.5.6. Maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B ₁₂	19
II.5.7. Autres étiologies.....	19
II.6. Traitement.....	19
II.6.1. Transfusion de concentrés globulaires.....	19
II.6.2. Traitement vitaminique.....	19
II.6.3. Traitement étiologique.....	20
II.7. Evolution et suivi.....	20
III. Partie pratique	
III.1. Les circonstances de l'étude.....	21
III.1.1. Echantillonnage.....	21

III.1.2. Population étudiée.....	21
III.1.3. Recueil des données	21
III.2. Matériels et méthodes.....	23
III.2.1. Matériels.....	23
III.2.2. Méthodes.....	24
III.2.2.1. Formule numérique du sang.....	24
III.2.2.2. Frottis du sang périphérique.....	25
III.2.2.3. La Ponction Médullaire.....	26
III.3. Résultats et discussion.....	28
III.3.1. Etude prospective.....	28
III.3.1.1. Données épidémiologiques.....	28
III.3.1.2. Données cliniques.....	28
III.3.1.3. Données paracliniques.....	29
III.3.1.4. Traitement.....	31
III.3.2. Etude rétrospective.....	33
III.3.2.1. Données épidémiologiques.....	33
III.3.2.2. Les données cliniques.....	35
III.3.2.3. Le tableau clinique.....	37
III.3.2.4. Les données paracliniques.....	42
III.3.2.5. Traitement.....	49
III.3.2.6. Evolution sous traitement.....	50
Conclusion et perspectives.....	51
Glossaire	
Références bibliographiques	

Introduction

Les vitamines sont des composés organiques sans valeur énergétique propre, qui ne peuvent être synthétisées par l'organisme, requises en quantités minimales et qui sont essentielles à la vie. Le terme vitamines désigne généralement des composantes organiques des aliments naturels différents des glucides, lipides et protéines. Leur découverte est attribuée à un biochimiste polonais, en 1911, CASIMIR FUNK, travaillant à l'isolation d'un facteur anti bériberi. Étymologiquement le terme «vitamine» dérive de la contraction du mot latin *vita* (vie) et du terme chimique amine qui témoignait de l'ancienne croyance selon laquelle toutes les vitamines contenaient de l'azote (DELABESS *et al.*, 2010).

L'apport de vitamines, de protéines et d'oligo-éléments est indispensable à la physiologie de l'hématopoïèse. Certains de ces facteurs ont une action limitée à une lignée cellulaire : c'est le cas par exemple du fer pour l'érythroïèse. D'autres sont nécessaires pour l'ensemble de l'hématopoïèse : c'est le cas de la vitamine B₁₂ et des folates (BINET, 2010).

La vitamine B₁₂ est appelée "vitamine anti-mégaloïblastique". En cas de carence de cette vitamine une hématopoïèse inefficace s'installera et aboutira à un état pathologique de toute l'hématopoïèse mais nommé "anémie mégaloïblastique" où la moelle osseuse produit des globules rouges déformés et très gros qu'on appelle mégaloïblastes (BINET, 2010).

La vitamine B₁₂ intervient au niveau cellulaire dans la synthèse de l'ADN. Une carence se traduira par un trouble cellulaire très particulier dans lequel le noyau et la division cellulaire (ADN) seront affectés alors que le cytoplasme et la maturation cellulaire (synthèse protéique, ARN) seront peu touchés (BORDESSOULE, 2013).

L'objectif de notre travail est la connaissance du métabolisme de la vitamine B₁₂ qui permet de comprendre la physiopathologie de la carence en cette vitamine, les causes et les thérapeutiques possibles d'une part et d'autre part c'est de déterminer l'incidence de cette maladie au niveau du service d'hématologie du C.H.U NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou.

Nous avons choisi de répartir ce travail en deux parties. Une partie théorique avec une revue de la littérature afin de mieux élucider les données cliniques, physiopathologiques et étiologiques de ces atteintes, puis une partie pratique consacrée à exposer les résultats de notre étude faite au service d'hématologie de l'hôpital NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou.

Partie bibliographique

II.1. Epidémiologie

La carence en vitamine B₁₂ ou cobalamine est fréquente chez l'adulte notamment chez les sujets âgés, mais reste souvent méconnue voire inexplorée, essentiellement en raison de ces manifestations cliniques frustes (ANDRES *et al.*, 2004).

Les études épidémiologiques indiquent une prévalence des carences en cobalamine proche de 20 % dans la population générale des pays industrialisés (ANDRES *et al.*, 2005).

Chez le sujet âgé, cette prévalence semble plus élevée : entre 30 et 40 % (PAUTAS *et al.*, 1999). Toutefois, ces chiffres sont discutables puisqu'ils sont directement dépendants des seuils de normalité retenus par les auteurs.

Ainsi, cette prévalence est de moins de 5 % dans l'expérience strasbourgeoise en appliquant la définition : (Vitamine B₁₂ sérique < 200 pg/mL + homocystéine totale sérique > 13 µmol/L ou acide méthylmalonique > 0,4 µmol/l (en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en folate et vitamine B₆ et/ou de la présence d'un mutant thermolabile de la méthyltétrahydrofolate réductase)) (ANDRES *et al.*, 2003).

Dans les pays en voie de développement, des prévalences de carence en vitamine B₁₂ de l'ordre de plus de 40% ont été rapportées (CARMEL, 2000).

Sur le plan étiologique, La maladie de Biermer représente 20 à 50 % des étiologies des carences en B₁₂ chez l'adulte. Plus de 25% dans la série d'Andres, 63% dans la série d'Otmani. Le syndrome de non-dissociation de la vitamine B₁₂ de ses protéines porteuses est également une étiologie fréquente qui présente 60% des cas dans la série d'Andrés. La carence d'apport ou nutritionnelle est rare chez l'adulte « bien portant » dans les pays dits industrialisés, 5% dans la série d'Andres (MAAMAR *et al.*, 2006).

II.2. Physiologie

II.2.1. Structure de la vitamine B₁₂

En 1948, La découverte de la vitamine B₁₂ a été réalisée indépendamment par différents chercheurs. RICKES, FOLKERS (Etats Unis) et SMITH ET PARKER (Angleterre) ont réussi à isoler à partir du concentré du foie et d'une culture de *streptomyces griseus* un pigment rouge cristallin qu'ils ont appelé la vitamine B₁₂, d'où son surnom « la vitamine rouge » (AIT IDIR, 2014).

En 1955, Dorothy Hodgkin (Oxford) a découvert la structure tridimensionnelle de la vitamine B₁₂, pour lequel elle a reçu le Prix Nobel en 1964 (AIT IDIR, 2014).

La vitamine B₁₂, ou cobalamine (Cbl), est une macromolécule hydrosoluble à un poids moléculaire de 1335kD, sa formule empirique est de «C₆₃H₈₈CoN₁₄O₁₄P». Composée d'un noyau tétrapyrrolique (noyau de corrine) qui renferme en son centre un atome de cobalt (élément minéral) relié à quatre atomes d'azote ;

Partie bibliographique

Cette structure plane comporte au-dessous d'elle un groupement pseudo nucléotide (diméthylbenzimidazole-ribose-phosphate) dont le groupe imidazole est relié au cobalt et le phosphate à l'un des noyaux pyrroles. Au-dessus de cette structure se trouve un ligand anionique (X) dont la nature permettra de définir :

CN: cyanocobalamine, OH: hydroxocobalamine, CH₃: méthylcobalamine et 5'-désoxyadénosine : 5'-désoxyadénylcobalamine (Figure1) (BOURGEOIS, 2003).

La méthyl-cobalamine est la forme circulante essentielle : la méthyl- et l'adénylcobalamine sont les formes intracellulaires, métaboliquement actives, alors que la cyano- et l'hydroxocobalamine sont des dérivés thérapeutiques stables. (ZITTOUN *et al.*, 1992).

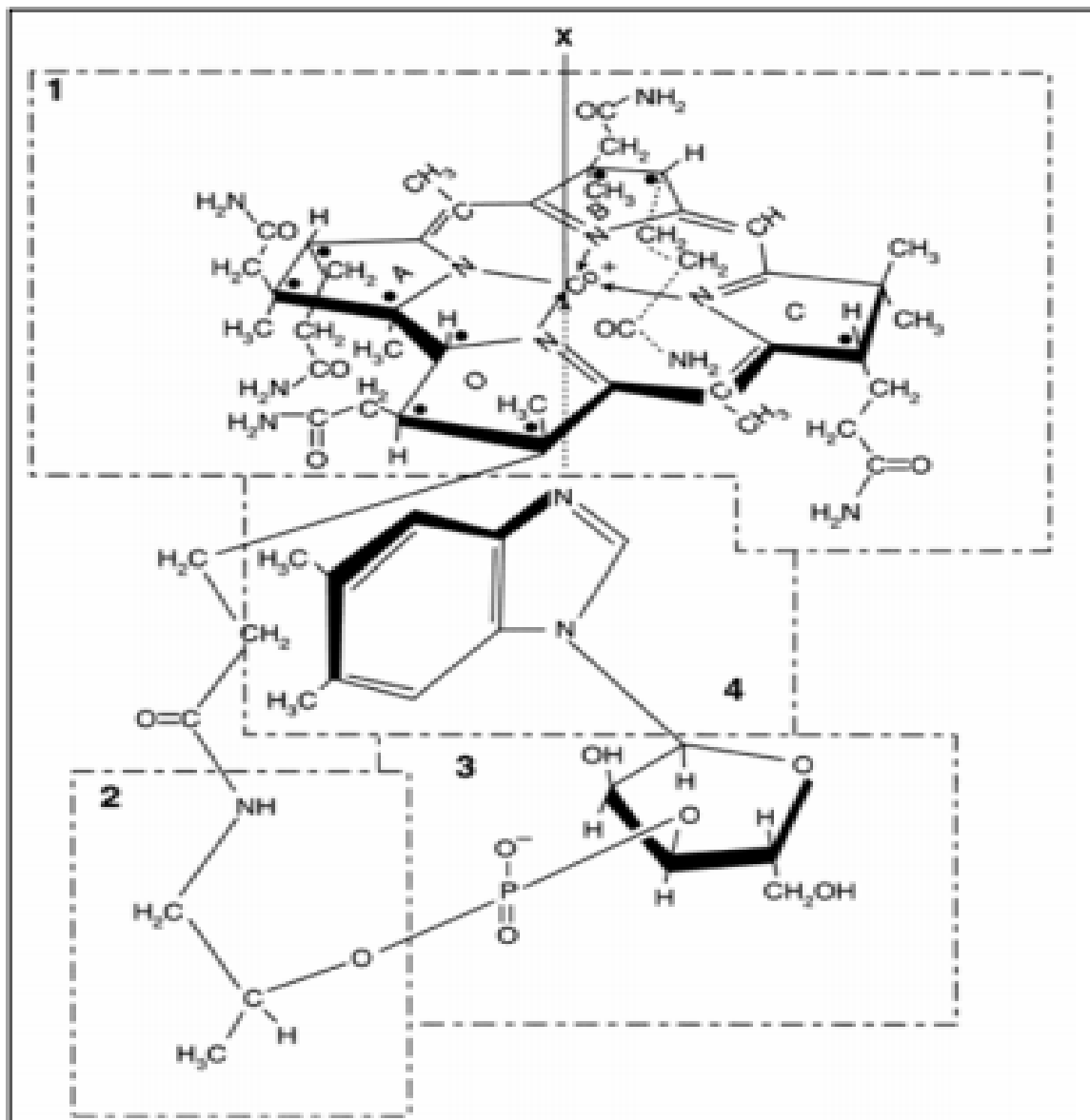


Figure 1 : Structure chimique de la vitamine B₁₂. (X= CN pour cyanocobalamine, X=OH pour hydroxocobalamine, X= CH₃ pour méthylcobalamine, X= 5'd Ad pour 5' désoxyadénylcobalamine). (1) Groupe tétrapyrrole, (2) amino-1-propanol-2, (3) Groupe ribose-3'-phosphate, (4) Groupe 5,6-diméthylbenzimidazole (SCALABRINO, 2005).

Partie bibliographique

II.2.2. Métabolisme de la vitamine B₁₂

II.2.2.1. Apports nutritionnels

La vitamine B₁₂ est apportée exclusivement par l'alimentation, absente dans les végétaux, elle est synthétisée par les micro-organismes, d'où sa présence en grandes quantités dans les protéines animales telles que le foie, la viande de bœuf, les poissons, les œufs et les produits laitiers (NICOLAS et GUEANT, 1994).

Les apports nutritionnels recommandés sont de 0,8 à 2,3µg/jour chez l'enfant, de 2,4µg/jour chez l'adulte et de 2,6µg/jour chez la femme enceinte. (GUEANT *et al.*, 2001).

II.2.2.2. Absorption et transport

La vitamine B₁₂ ne peut franchir seule la barrière épithéliale de l'intestin, lorsqu'elle est administrée à des doses physiologiques (Hall, 1973). Son absorption intestinale met en jeu un processus complexe faisant intervenir séparément trois transporteurs et leurs récepteurs respectifs exprimés au niveau de l'intestin (Tableau I) (GUILLAND et LEQUEU, 2009).

Tableau I : Quelques propriétés des protéines de transport et de liaisons de la cobalamine « cobalamine binding proteins » (GUILLAND et LEQUEU, 2009).

	Facteur Intrinsèque (FI)	Haptocorrine (HC)	Transcobalamine (TCII)
Masse molaire	43,4 kDa	128 kDa	45,4 kDa
Lieu de synthèse	Estomac, duodénum	granulocytes	ubiquitaire
Localisation chromosomique	11	22	22
Récepteurs	Cubiline	/	Mégaline

L'absorption de la cobalamine et son transport s'effectuent par un mécanisme comportant six étapes, chaque étape est désignée par un chiffre de (1) à (6) dans la figure 2 (BERNARD *et al.*, 1992):

(1) Les cobalamines (Cbl) issus de l'alimentation se dirigent vers l'estomac sous forme liées aux protéines animales (P);

(2) sous l'action de la pepsine et de l'acide chlorhydrique (HCl) dans l'estomac, les Cbl sont libérées de leur support protéique et se lient aux protéines R (R) (haptocorrine de la salive);

(3) dans le duodénum, les cobalamines alimentaires liées aux protéines R et les complexes Cbl-R sécrétés dans la bile sont soumis à l'action des enzymes pancréatiques qui dégradent les protéines R et permettent la libération des cobalamines;

(4) les cobalamines se lient au facteur intrinsèque (FI);

(5) Dans l'iléon distal, les complexes Cbl-FI se fixent à la cubiline et la cobalamine libérée se lie à la transcobalamine II (TCII) nécessaire au transport via le système porte (Nicolas et MARCOULLIS, 1980);

(6) Dans les cellules périphériques, les complexes Cbl-TCII sont internalisés par endocytose et la Cbl libérée dans le compartiment lysosomal est transformée en méthylcobalamine (méthyl-Cbl) et adénosylcobalamine (Ado-Cbl), deux formes coenzymes actives.

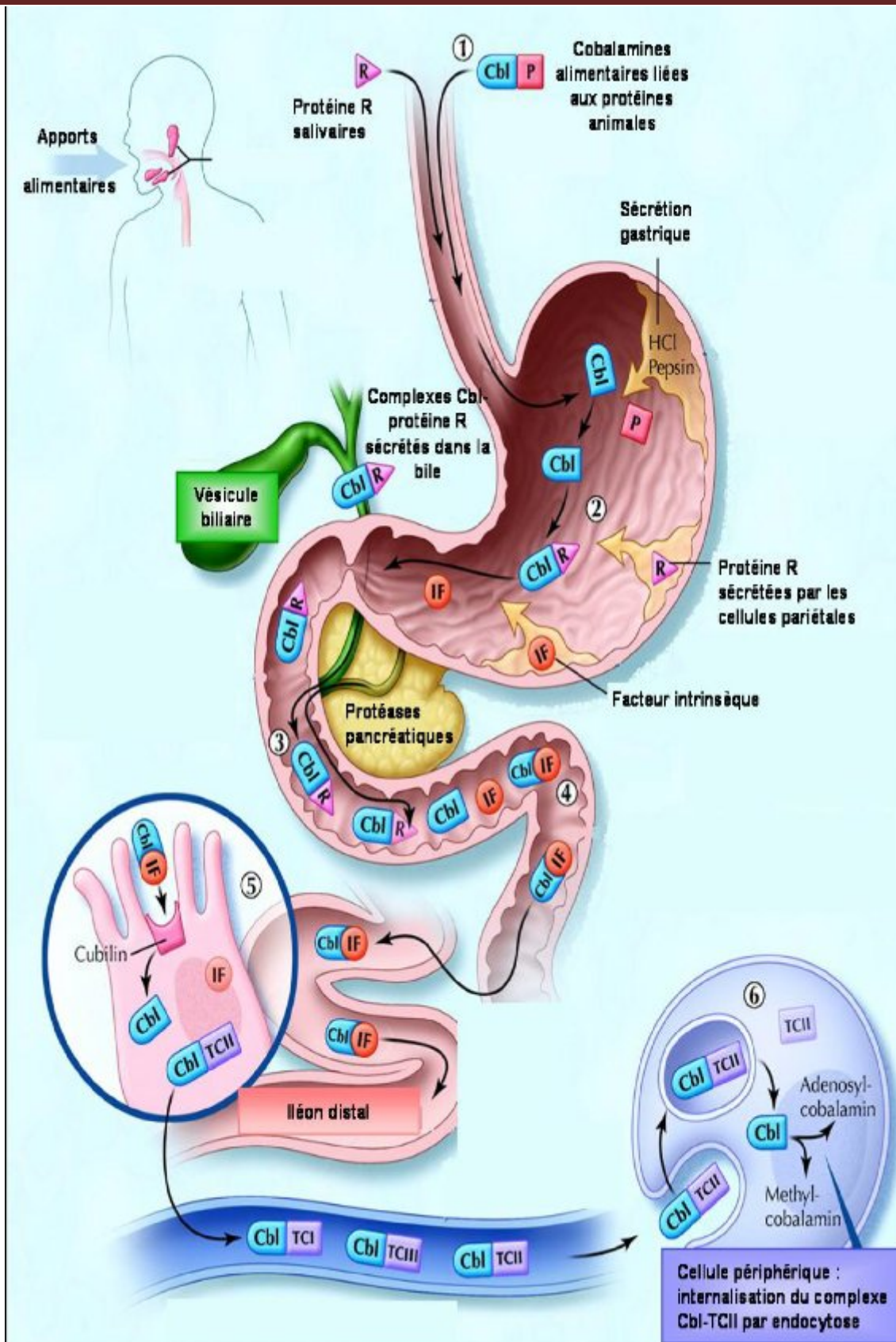


Figure 2 : Mécanisme d'absorption de la vitamine B₁₂ (PELLANDA, 2012)

II.2.3. Mécanisme d'action moléculaire et rôle métabolique de la vitamine B₁₂

Les deux formes coenzymatiques de la vitamine B₁₂, l'adénosyl-cobalamine (Ado-Cbl) et la méthyl-cobalamine (Met-Cbl), sont mise en jeu dans le métabolisme des tissus à renouvellement rapide (les cellules de la lignée hématopoïétique, les cellules épithéliales intestinales: hépatocytes) et des cellules nerveuses. Les enzymes à coenzyme B₁₂ catalysent soit des réarrangements intramoléculaires, soit des méthylations (GUILLAND et LEQUEU, 2009).

II.2.3.1. Réactions dépendantes de l'adénosyl-cobalamine

Chez les mammifères, deux réactions de réarrangement sont catalysées par des enzymes à coenzyme adénosyl-cobalamine (Ado-Cbl) :

✓ La plus connue est la transformation du méthyl-malonyl-CoA en succinyl-CoA, dans cette réaction, la méthyl-malonyl-CoA-mutase mitochondriale catalyse le transfert intramoléculaire du groupement CO-S-CoA (figure 3). Le mécanisme de réarrangement est de nature radicalaire (POSTON, 1980).

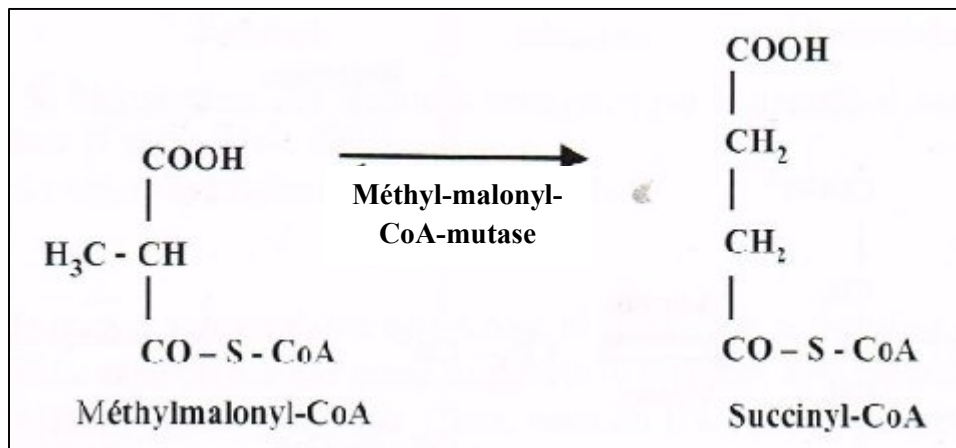


Figure 3 : La réaction catalysée par la méthylmalonyl-CoA mutase (GUILLAND et LEQUEU, 2009).

L'homolyse de la liaison « cobalt-5'-desoxyadenosine » fournit du Co(II) pentacoordiné et un radical libre sur le CH₂ en 5' de la desoxyadenosine (figure 4(1)). Ce radical libre arrache un atome d'hydrogène au méthyle du méthyl-malonyl-CoA et le radical libre, qui en résulte, se combine au cobalt en formant un composé organométallique le méthylènemalonyl-CoA (figure 4(2)). Le complexe cobalamine-méthylènemalonyl-CoA subit ensuite le réarrangement proprement dit au cours duquel l'atome de cobalt et le groupe CO-S-CoA échangent leurs places. Ce complexe se transforme ainsi en complexe cobalamine-succinyl-CoA (figure 4(3)). La dernière étape est l'inverse de la première : l'organométallique se coupe homolytiquement en Co(II) pentacoordine et radical succinyl. Celui-ci se stabilise par arrachement d'un atome d'hydrogène au méthyle de la 5'-desoxy-adenosine et il se forme l'adénosyl-cobalamine de départ (figure 4(4)). (GUILLAND et LEQUEU, 2009).

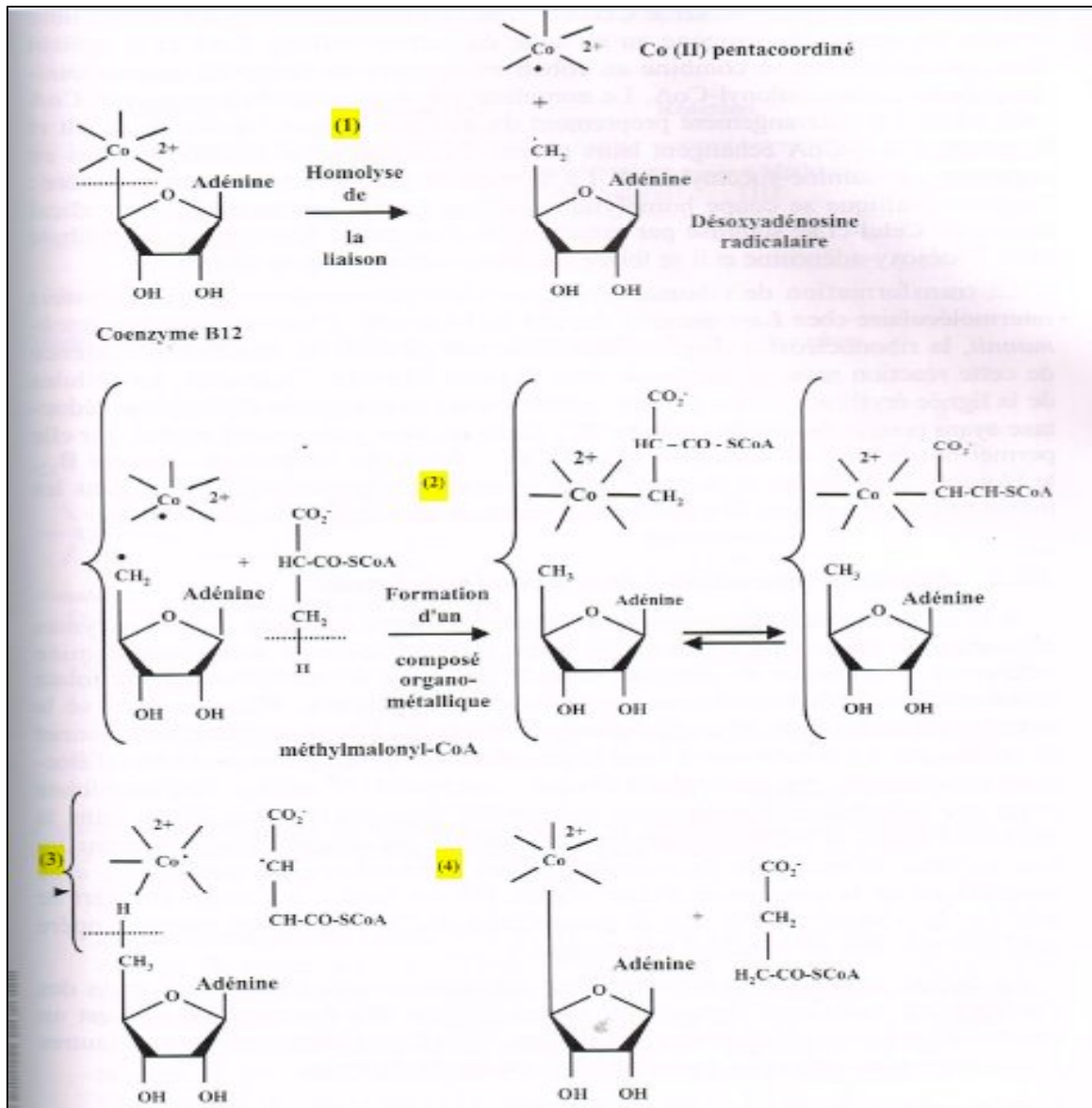


Figure 4 : Mécanisme du transfert intramoléculaire du groupement Co-S-CoA (GUILLAND et LEQUEU, 2009).

✓ Une deuxième réaction ayant pour cofacteur indispensable l'Ado-Cbl: il s'agit de l'isomérisation de la β-leucine en α-leucine en présence de la leucine 2,3-aminomutase (figure 5) (GUILLAND, LEQUEU, 2009).

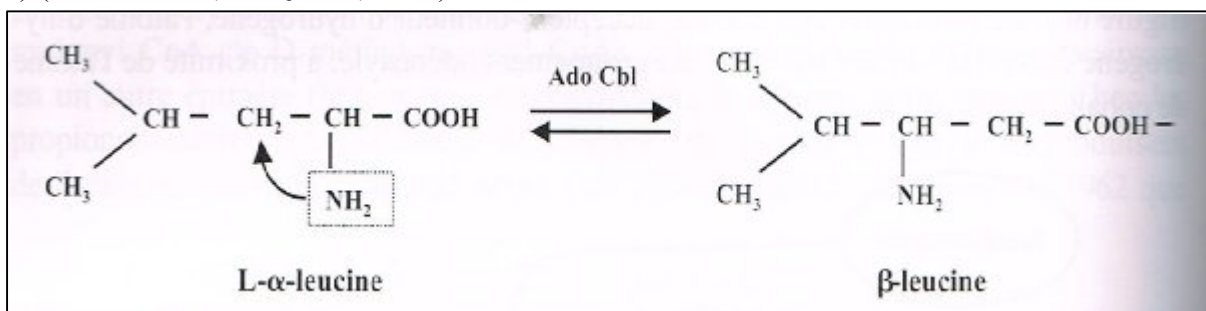


Figure 5 : Action de la 2,3-aminomutase qui catalyse le transfert intramoléculaire du groupement NH₂ (GUILLAND et LEQUEU, 2009).

II.2.3.2. Réactions dépendantes de la méthyl-cobalamine

A la différence des réarrangements intramoléculaires catalysés par les enzymes dépendants de l'Ado-Cbl, les enzymes ayant pour cofacteur la méthyl-cobalamine catalyse un transfert de méthyle. C'est le cas de la N⁵-méthyl-tétrahydrofolate homocystéine méthyl transférase ou méthionine synthétase (MS) qui catalyse le transfert du méthyle du N⁵-méthyl-tétrahydrofolate sur l'homocystéine pour donner la méthionine (VILKAS, 1994).

La cobalamine à l'état le plus réduit (le cobalt porte un doublé d'électron non partagé, très nucléophile) attaque le méthyle du N⁵-méthyl-tétrahydrofolate selon une substitution biomoléculaire nucléophile classique. Dans la deuxième étape, la méthyl-cobalamine ainsi formée est attaquée à son tour par un doublet libre du soufre de l'homocystéine, qui se transforme en méthionine, avec régénération de la cobalamine réduite.

Au total, il y a eu un transfert du méthyle du N⁵-méthyl-tétrahydrofolate vers le groupe thiol de l'homocystéine, transfert opéré par l'intermédiaire de la méthyl-cobalamine, donc la régénération du tétrahydrofolate (THF) à partir du N⁵-méthyl tétrahydrofolate (acide folique) (figure 6) (GUILLAND et LEQUEU, 2009).

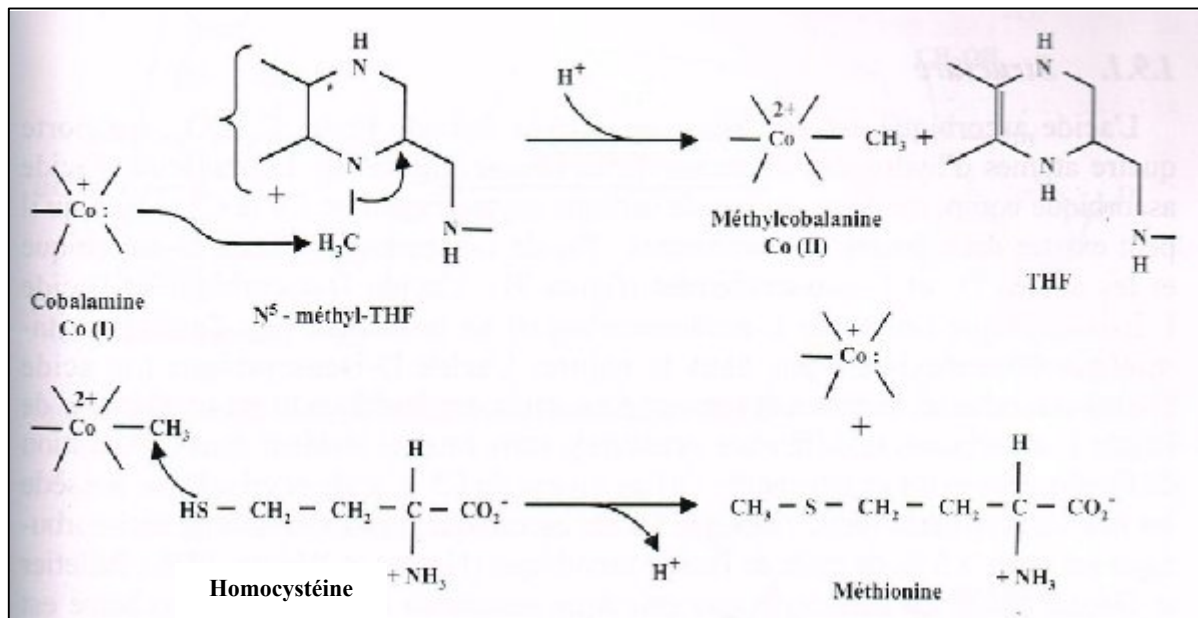


Figure 6 : Mécanisme du transfert du méthyle du N⁵-méthyl-tétrahydrofolate sur l'homocystéine pour donner la méthionine (GUILLAND et LEQUEU, 2009).

Partie bibliographique

II.3. Physiopathologie

La vitamine B₁₂ intervient dans la synthèse de l'ADN et un trouble de cette synthèse se traduit au niveau de la moelle osseuse par une mégaloblastose et un avortement intramédullaire de l'érythropoïèse (SEBAHOUN, 1990).

II.3.1. Les manifestations hématologiques

La vitamine B₁₂ est indispensable aux réactions permettant la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN. Sa carence freine ou bloque la synthèse de celui-ci, alors que la synthèse de l'ARN se poursuit (BECK WS, 1985).

La vitamine B₁₂ impliqué dans la méthylation de l'homocystéine en méthionine est nécessaire à la régénération du tétrahydrofolate (THF) à partir du N5-méthyl tétrahydrofolate, la carence en vitamine B₁₂ bloque cette réaction ce qui empêche la régénération de N5-méthylène FH₄, qui est un coenzyme de la thymidylate synthétase (CASASSUS et LEROUX, 1991).

Il y a donc blocage de la conversion de dUMP (déoxyuridylate) en dTMP (thymidilate). L'anomalie de synthèse de la dTMP induit alors une phosphorylation du dUMP en dUTP et une incorporation fautive du dUTP dans l'ADN à la place du dTTP (une des quatre désoxynécléotides triphosphates qui forme l'ADN après polymérisation). Cette incorporation entraîne une dégradation de l'ADN quand le mécanisme d'excision du dUTP et de réparation de l'ADN est dépassé. Cette instabilité de l'ADN est responsable d'anomalies et de cassures chromatidiennes et chromosomiques. Aboutissant à la mort cellulaire prématurée particulièrement des précurseurs érythroïdes et donc d'une érythropoïèse inefficace par « avortement intramédullaire », et à l'allongement de la phase S du cycle cellulaire alors que le cytoplasme continue sa différenciation à un rythme normal et devient géant. C'est l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique (noyau « immature » et cytoplasme mature) (mégaloblaste) (TREDICI *et al.*, 1998).

II.3.2. Les manifestations neurologiques

L'atteinte du système nerveux liée à la carence en vitamine B₁₂ serait la conséquence d'un défaut de conversion de la méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, adenosyl B₁₂ dépendant. L'accumulation de méthyl malonate peut entraîner des substrats anormaux pour la synthèse des acides gras. Il en résulte un nombre anormal de carbone dans les chaînes des acides gras pouvant alors être incorporés dans les feuillettes de la gaine de myéline (IROUDANE, 2007).

Une autre hypothèse est l'hypométhylation des protéines du système nerveux. Cette hypométhylation serait la conséquence du défaut de conversion de l'homocystéine en méthionine et donc d'une synthèse réduite de Sadenosyl-méthionine (SAM) et de taux accru de Sadenosyl-homocystéine (SAH), avec réduction du rapport SAM/SAH. La SAM joue un rôle important dans la formation de la protéine basique de la myéline et de ce fait sa réduction entraînerait une démyélinisation (LOUP, 2011).

Les troubles neurologiques peuvent aussi être expliqués par le rôle de cofacteur de la vitamine B₁₂ dans la régulation de la synthèse et de l'activité de certaines cytokines à tropisme neurologique (SOLOMON, 2007). Chez des patients présentant une carence en vitamine B₁₂ accompagnée d'une atteinte neurologique, récemment ils ont mis en évidence une baisse de certaines cytokines neurotrophiques comme l'EGF (Epidermal Growth Factor) et l'interleukine 6 (IL-6) et une augmentation dans le sang et le liquide céphalorachidien du taux de cytokines neurotoxiques comme le TNF (Tumor Necrosis Factor), le NGF (Nerve Growth Factor) et le ligand du facteur CD₄₀ soluble (SERRAJ *et al.*, 2010).

Partie bibliographique

II.4. Le diagnostic positif

II.4.1. Clinique

II.4.1.1. Les signes hématologiques

Le syndrome anémique joue un rôle primordial dans l'orientation diagnostic de l'atteinte neurologique. Il se développe habituellement de manière progressive ce qui le rend tolérable par la majorité des patients même si l'anémie est souvent profonde (ZITTOUN *et al.*, 1992).

Il peut comporter, en plus des signes classiques de l'anémie (pâleur cutanéomuqueuse, cheveu et angles cassant, asthénie, dyspnée, palpitations, angor), une note hémolytique avec subictère dus à un catabolisme exagéré de l'hémoglobine et quelque fois une splénomégalie modérée est notée (BERNARD *et al.*, 1992).

II.4.1.2. Les signes neurologiques

La carence en vitamine B₁₂ peut être responsable d'une atteinte neurologique qui peut se manifester en l'absence de toute anémie voire de toute macrocytose (HEALTON *et al.*, 1991).

La sclérose combinée de la moelle constitue l'atteinte classique du système nerveux central (LINDENBAUM *et al.*, 1994), cette affection associe :

- **Un syndrome cordonnal postérieur**, avec des paresthésies des extrémités (signe le plus précoce), un signe de Romberg, des troubles de l'équilibre, une diminution du sens de position des orteils (GOCHARD *et al.*, 2009);
- **Un syndrome pyramidal**, souvent limité au signe de Babinski et aux réflexes vifs, mais risquant de se compliquer de déficits moteurs plus ou moins réversibles (GOCHARD *et al.*, 2009).

Il y a d'autres manifestations, plus rares encore, comme le syndrome cérébelleux, l'atteinte des nerfs crâniens (névrite optique, atrophie optique...) et les troubles sphinctériens (ANDRES *et al.*, 2001).

A côté des signes neurologiques des symptômes psychiatriques divers ont été rapportés tel que dépression, psychose et démence (DURANDE *et al.*, 2003)

II.4.1.3. Les signes digestifs

La glossite de Hunter constitue un signe classique et fréquent de la carence en vitamine B₁₂. Elle peut se présenter sous deux aspects cliniques (ZITTOUN *et al.*, 1992) :

- La forme initiale, inflammatoire ou pré-atrophique caractérisée par l'apparition de zones vernissées et de plaques érythémateuses brillantes et sèches, intéressant la pointe et les bords de la langue (avec sensation de brûlure et inflammation) (figure 7. (1)) ;
- la phase atrophique fait suite à la phase précédente ou survient d'emblée, la langue devient lisse, et prend un aspect vernissé atrophie (figure 7. (2)).

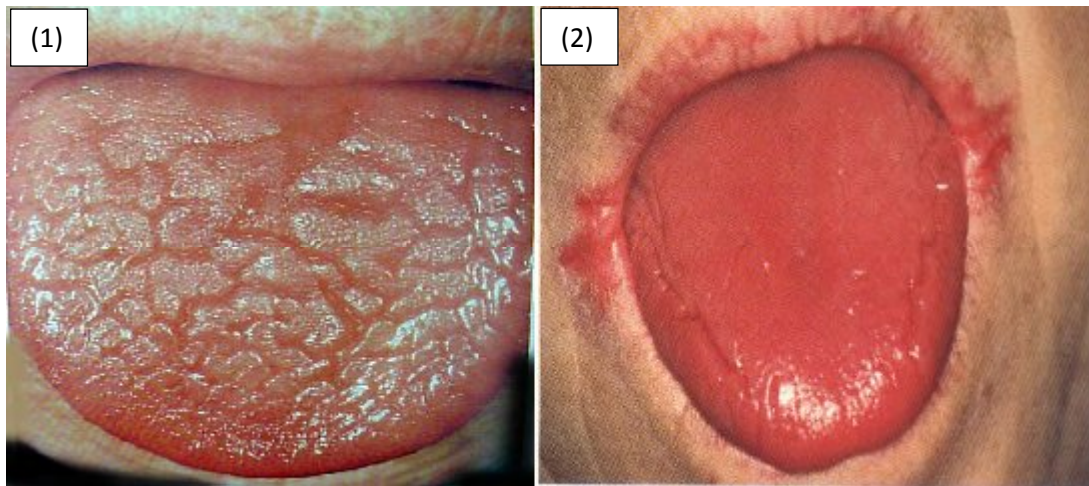


Figure 7 : face dorsale d'une langue atteinte de la glossite de hunter (BORDESSOULE, 2013)

D'autres manifestations sont fréquentes, liées à l'atrophie et les anomalies de renouvellement des muqueuses digestives : sécheresse buccale, aphtes à répétition, diarrhée ou constipation, perte de poids en relation avec une malabsorption (SEBAHOUN, 1990).

II.4.1.4. Autres

Atteinte immunitaire : Les sujets carencés en vitamine B₁₂ présentent également une baisse de certaines cytokines neurotrophiques comme l'EGF (epidermal growth factor) et l'interleukine 6 (IL-6), et une augmentation dans le sang et le liquide céphalorachidien du taux de cytokines neurotoxiques comme le TNF (tumor necrosis factor), le NGF (nerve growth factor) et le ligand du facteur CD₄₀ soluble (TAMURA *et al.*, 1999).

Atteinte dermatologique : L'atteinte dermatologique en rapport avec les maladies auto-immunes associées à la maladie de Biermer peut être également retrouvée comme le Pemphigoïde bulleuse ou le Vitiligo (figure 8) (FEDERICI *et al.*, 2006).



Figure 8: image d'une main atteinte du vitiligo (BORDESSOULE, 2013)

Atteinte gynécologique : Des cas associés d'avortements à répétition ont été décrits. Aussi, d'autres manifestations discutables sont évoqués à type d'atrophie de la muqueuse vaginale et infections chroniques vaginales (surtout mycosique) et /ou urinaires (LOUKILI *et al.*, 2004).

II.4.2. Paraclinique

II.4.2.1. Diagnostic hématologique

➤ Formule numérique du sang

A l'hémogramme, la seule modification de départ est l'augmentation du volume globulaire moyen (VGM) qu'on ne peut rattacher à aucune cause lorsqu'elle est isolée (population macrocytaire), dont le VGM dépasse 100 femtolitre (fl) pour atteindre parfois des valeurs de 130 voire 140 fl. Il peut être parfois normal ou bas, avec la présence de deux populations cellulaires macrocyte et microcytes lors d'une anémie dimorphe due à la coexistence d'une carence en fer ou d'une thalassémie mineur, ou lors de la coexistence d'une schisocytose (SEBAHOUN, 1990).

On retrouve en général (BACHY *et al.*, 2007) :

- ✓ Une anémie (hémoglobine <12g/dl), normochrome (la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) est entre 31 et 35,5g/dl) et arégénérative (réticulocytes < 120Giga/L).
- ✓ une leucopénie et/ou thrombopénie (modérées) réalisant un tableau de pancytopénie.

➤ Frottis sanguin

L'examen du frottis sanguin montre des anomalies morphologiques portant sur les trois lignées (BACHY *et al.*, 2007):

- ✓ Anomalies des GR : Anisocytose avec hématies de grande taille ou macrocytes, anisochromie, polychromatophilie, ponctuations basophiles, corps de Jolly, anneaux de cabot, ovalocytose (figure 9).

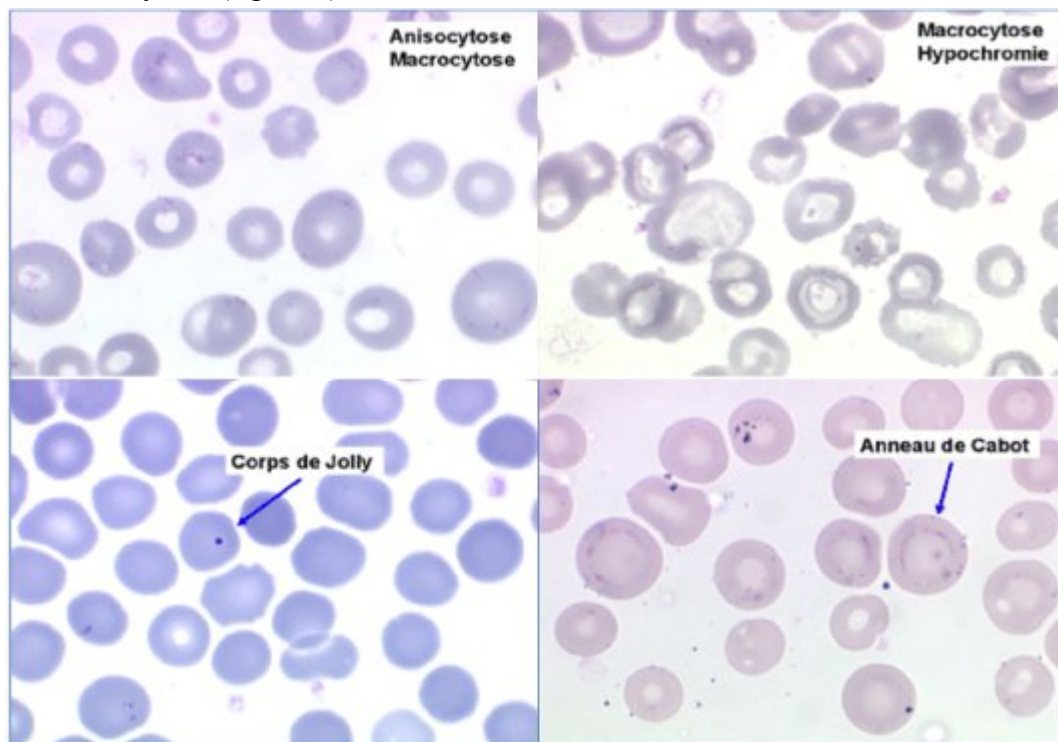


Figure 9 : Aspect de quelques anomalies morphologiques des globules rouges au microscope photonique au grossissement (x100) issu d'un frottis sanguin (ANONYME 1, 2013).

Partie bibliographique

- ✓ Anomalies des plaquettes : plaquettes géantes (figure 10).

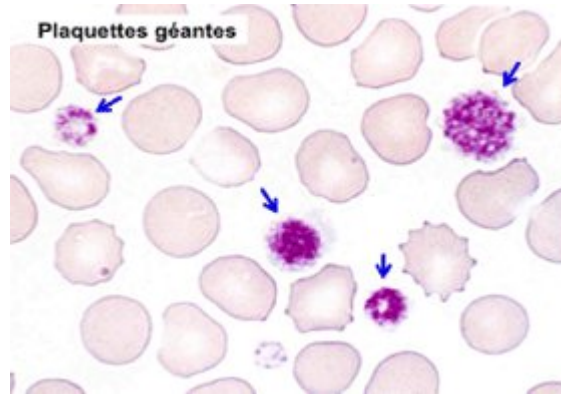


Figure10 : Aspect de plaquettes géantes au microscope photonique au grossissement (x100) issu d'un frottis sanguin (ANONYME 1, 2013).

- ✓ Anomalies des polynucléaires : polynucléaires de grande taille avec noyaux hypersegmentés (figure 11).

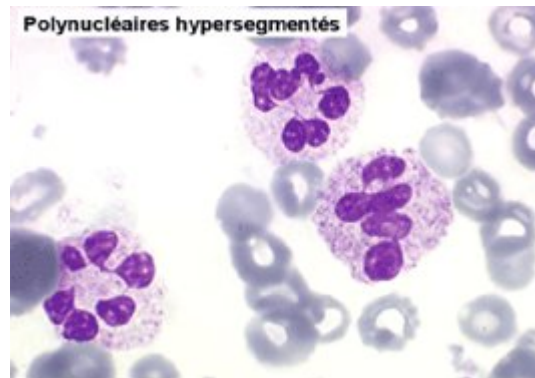


Figure11 : Aspect de polynucléaires hypersegmentés au microscope photonique au grossissement (x100) issu d'un frottis sanguin (ANONYME 2, 2013).

➤ Myélogramme

Les aspects caractéristiques du myélogramme sont : (ZITTOUN *et al.*, 1992):

- **Moelle très riche**, paraissant « bleue » par excès d'érythroblastes immatures très basophiles (figure12).

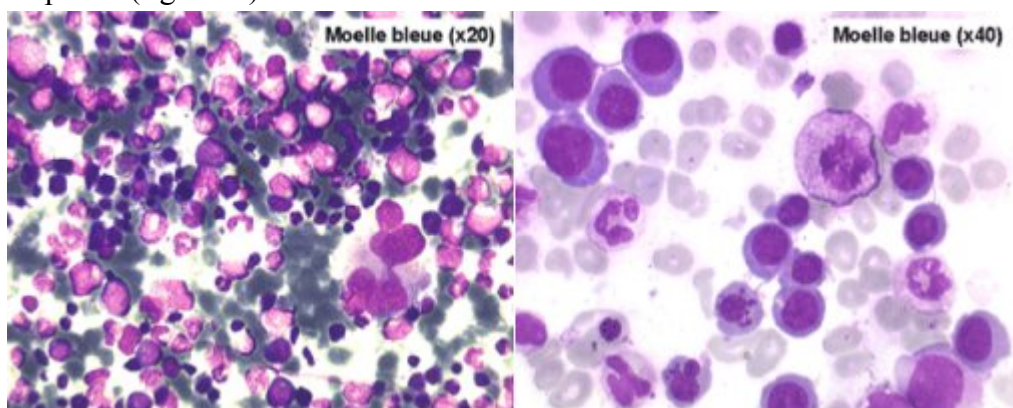


Figure 12 : Aspect d'une moelle riche au microscope photonique au grossissement (x20) et (x40) issu d'un frottis médullaire (ANONYME 3, 2013).

Partie bibliographique

- **Dys-hématopoïèse** manifestée au niveau de toutes les lignées :
 - ✓ **La lignée rouge**, apparition de mégaloblastes : érythroblastes de très grande taille, avec noyau d'aspect « immature » et cytoplasme très abondant et de maturité avancée : c'est l'asynchronisme de maturation nucléo cytoplasmique (figure13).

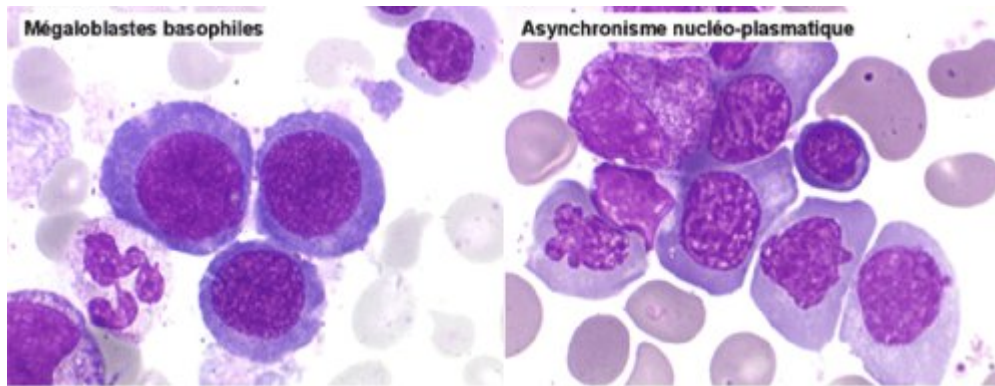


Figure 13: Aspect d'anomalie de globule rouge au microscope photonique au grossissement (x100) issu d'un frottis médullaire (ANONYME 4, 2011).

Autres signes de dysérythropoïèse : anomalie de maturation des érythroblastes (mitoses anormales) (figure14).

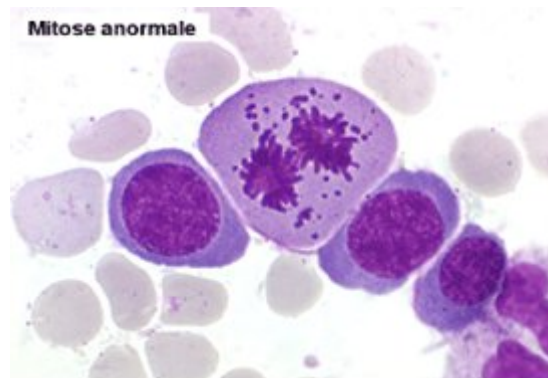


Figure 14 : Aspect d'anomalie de maturation des érythroblastes au microscope photonique au grossissement (x20) et (x40) issu d'un frottis médullaire (ANONYME 4, 2011).

- ✓ **La lignée myéloïde**, montre un excès de myélocytes et métamyélocytes, ces derniers ont un noyau anormalement allongé (en ruban) (figure15).

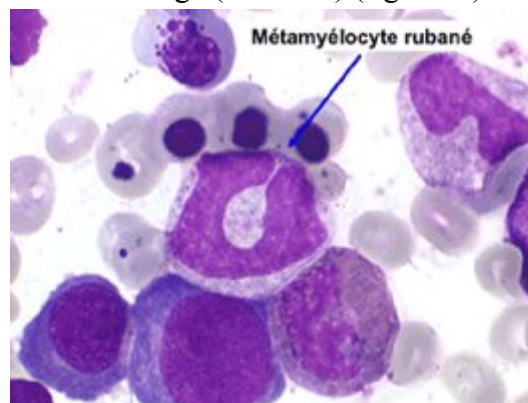


Figure 15 : Aspect d'un métamyélocyte au microscope photonique au grossissement (x20) et (x40) issu d'un frottis médullaire (ANONYME 4, 2011).

Partie bibliographique

- ✓ La lignée mégacaryo-plaquettaire est elle aussi touchée avec des mégacaryocytes multilobés (figure16).

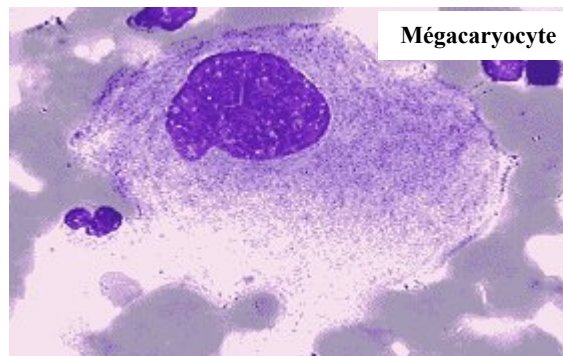


Figure 16 : Aspect d'un mégacaryocyte au microscope photonique au grossissement (x20) et (x40) issu d'un frottis médullaire (ANONYME 1, 2013).

II.4.2.2. Diagnostic biochimique

L'observation d'une macrocytose et/ou mégaloblastose oriente donc le diagnostic et conduit à effectuer des dosages sanguins de la vitamine B₁₂, ainsi qu'à pratiquer des tests complémentaires afin de préciser la cause de la carence vitaminique.

➤ **Dosage de la vitamine B₁₂ plasmatique**

Les techniques les plus utilisées sont :

- ✓ **Dosage radio-immunologique (technique par compétition)** : Consiste à saturer un récepteur de la vitamine B₁₂ (FI purifié de porc, ou transcobalamine) par de la vitamine B₁₂* radiomarquée ; le complexe B₁₂*-récepteur est ensuite mélangé à différentes dilutions de sérum : la vitamine B₁₂ sérique déplace pour partie la vitamine B₁₂* radiomarquée (mesure de la radioactivité du surnageant) (ELLEUCH, 2008).

- ✓ **Technique froide d'électrochimiluminescence (méthode par compétition sur automate)** : Utilise du FI marqué au ruthénium : la vitamine B₁₂ de l'échantillon entre en compétition avec de la B₁₂ biotinylée sur le FI marqué (ELLEUCH, 2008).

- ✓ **Dosage microbiologique** : utilisant un organisme eucaryote (*Euglena gracilis*) ou procaryote (*Lactobacillus leishmanii*, *Escherichia coli* 113) dont la vitamine B₁₂ est un facteur de croissance (dilutions de sérum déprotéinisé et suspensions seront mélangées et incubées pendant 1 à 2 jours. On apprécie ensuite par turbidimétrie la croissance bactérienne par mesure de l'opacité) (ELLEUCH, 2008).

➤ **Dosage des métabolites de la vitamine B₁₂**

Le dosage sérique des deux métabolites qui sont l'homocystéine (HCY) et l'acide méthylmalonique (AMM) ce fait par différentes méthodes comme la chromatographie et la spectrométrie de masse. L'élévation du taux de l'HCY et AMM sérique est un indice très précoce de la carence vitaminique (ANDRES *et al.*, 2005).

L'accumulation de l'HCY provient du défaut de conversion de celui-ci en méthionine. Son taux normal se situe entre 5 et 16μM (CARMEL, 2000).

Le taux d'AMM sérique est franchement élevé dans les carences en vitamine B₁₂, des valeurs de l'ordre de 2000000nM ont été observées (le taux sérique normal varie entre 53 et 367nM). Son augmentation provient du défaut de conversion du méthylmalonyl CoA en

Partie bibliographique

succinyl CoA. Il peut être mesuré également au niveau des urines, dont les taux sont jusqu'à 40 fois plus élevés (CARMEL, 2000).

Des taux normaux d'HCY et d'AMM permettent souvent d'exclure une carence vitaminiqque dans les cas inexplicables d'hypovitaminémie B₁₂ sérique, comme c'est souvent le cas dans quelques pathologies hématologiques lymphoïdes notamment dans le myélome (COMAN et KALIN, 2011).

A partir de ces dosages (dosage de la vitamine B₁₂ et dosage de ces métabolites) on peut déterminer la carence en vitamine B₁₂ comme suite (Tableau II) :

Tableau II : La détermination de la carence en vitamine B₁₂ (LOUKILI et ANDRES, 2003).

Vitamine B ₁₂ sérique a 2 reprise < 200pg/ml
Vitamine B ₁₂ sérique < 160pg/ml
Vitamine B ₁₂ sérique < 200pg/ml + homocystéine sérique > 13µmol/l ou acide méthyl malonique > 0.4µmol/l (en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en vitamine B ₉ et B ₆)
Vitamine B ₁₂ sérique < 200pg/ml + signes cliniques (neurologiques et/ou anomalies hématologiques)

II.4.2.3. Radiologie

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) occupe une place dans l'arbre diagnostique en complément de la clinique et de la biologie, surtout dans les présentations neurologiques pures sans modification hématologique ou sans baisse de la vitamine B₁₂. Elle détecte précocement la démyélinisation, assure le suivi évolutif sous vitaminothérapie et permet le diagnostic différentiel surtout des autres affections pouvant être responsable cliniquement d'un tableau de SCM en particulier une « compression médullaire » (KUMAR et SINGH, 2009).

II.4.2.4. Gastrosopie

La gastroscopie est indispensable pour le diagnostic positif des carences en cobalamine ainsi que dans l'orientation étiologique de celles-ci. Elle permet d'évaluer l'état de la muqueuse gastrique macroscopiquement et microscopiquement à l'aide des biopsies. Elle met habituellement en évidence un aspect de gastrite atrophique chronique, qui se reconnaît macroscopiquement par le manque de plis dans la muqueuse gastrique et l'amincissement de celle-ci (MAAMAR *et al.*, 2006) (figure17).



Figure 17 : Aspect d'atrophie gastrique: plissements fundiques raréfiés (BELGHAZI, 2013).

Partie bibliographique

II.4.2.5. Autres explorations

➤ **Recherche des signes d'auto-immunité**

- ✓ Recherche d'Ac sériques anti – facteur intrinsèque: de type I ou bloquants, empêchant la formation du complexe B₁₂-FI ou de type II ou facilitants (empêchent la liaison au récepteur iléal) (BACHY *et al.*, 2007).
- ✓ Recherche d'Ac anti cellules pariétales gastriques (dirigés contre une ATPase des cellules pariétales) (BACHY *et al.*, 2007).

➤ **Le test thérapeutique**

Le test thérapeutique consiste à administrer pendant 24 à 72 heures une dose physiologique de la vitamine B₁₂ et à mesurer la réticulocytose entre le cinquième et le dixième jour. Une absence totale de réponse au traitement permet pratiquement d'exclure une origine carencielle (BERNARD *et al.*, 1992).

II.5. Le diagnostic étiologique

Les étiologies de la carence en vitamine B₁₂ chez l'adulte sont multiples, représentées principalement par la classique maladie de Biermer, le syndrome de non dissociation de la vitamine B₁₂ de ses protéines porteuses, les malabsorptions et plus rarement par les carences d'apport ou nutritionnelles (ANDRES *et al.*, 2005).

II.5.1. Carences d'apport

La carence d'apport est rare chez l'adulte en bonne santé dans les pays industrialisés. Elle se limite à la population des végétaliens (SEBAHOUN, 1990). Des carences d'apport sont observées aussi chez les personnes âgées ou les personnes hospitalisées en hôpital psychiatrique. Dans les pays de tiers-monde, essentiellement en Afrique (Afrique subsaharienne) et dans certains pays d'Amérique latine, des prévalences de plus de 50% ont été rapportés (SEBAHOUN, 1990).

II.5.2. Gastrectomie

Les gastrectomies totales ou partielles peuvent être responsables de malabsorption de la vitamine B₁₂ par la suppression du tissu sécrétant le facteur intrinsèque et de l'acidité gastrique (BERNARD *et al.*, 1992).

II.5.3. Affections intestinales

Les affections intestinales peuvent être à l'origine de carence en vitamine B₁₂ par trois types de mécanismes :

- ✓ Exclusion du siège normal d'absorption (anse borgne, fistule, etc.) (GUILLAND et LEQUEU, 2009) ;
- ✓ bactéries ou parasites captant à leur profit la cobalamine ingérée (bothriocéphale, sprue tropicale, etc.) (VUYLSTEKE *et al.*, 2004) ;
- ✓ lésions de la muqueuse de l'intestin grêle (maladie cœliaque, maladie de Crohn, lymphomes intestinaux, etc.) (TEILLET *et al.*, 1979).

II.5.4. Anémie de Biermer

L'anémie de Biermer, autrefois appelée « anémie pernicieuse » est le prototype des anémies mégalo-blastiques carencielles en vitamine B₁₂ (BERNARD *et al.*, 1992). Elle survient en général chez des personnes âgées, avec une nette prédominance féminine (ZITTOUN *et al.*, 1992).

Sur le plan physiopathologique, au cours de la maladie de Biermer la carence en vitamine B₁₂ résulte d'une atteinte auto-immune dirigée contre le FI et l'épithélium gastrique. Les auto-anticorps anti-FI ont la propriété de bloquer la fixation de la vitamine B₁₂ au FI ou de bloquer la fixation du complexe B₁₂-FI sur les récepteurs iléaux. La deuxième composante de la maladie est une gastrite atrophique, vraisemblablement secondaire à des lymphocytes T CD₄ auto-réactifs dirigés contre la pompe ATPase H⁺/K⁺ dépendante (pompe qui libère les ions hydrogène dans la lumière gastrique en échange du potassium) (LEFRERE, 2006).

Sur le plan paraclinique, la maladie est caractérisée par :

- ✓ **Fibroskopie gastrique** : elle met en évidence la destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique (classique gastrite atrophique auto-immune de type A, non associé à l'infection par *Helicobacter pylori*), par un processus d'auto-immunité à médiation principalement cellulaire, l'étude microscopique, lors de la biopsie, montre un infiltrat de cellules mononuclées s'étendant de la sous muqueuse à la lamina propria. L'infiltrat contient des lymphocytes T et des cellules non-T (BACHY *et al.*, 2007).
- ✓ **Tubage gastrique** : réalisé à l'occasion de la fibroscopie montre l'achlorhydrie-histaminorésistante avec déficit en acide chlorhydrique libre et de pepsine (BACHY *et al.*, 2007).
- ✓ **Immunologie** : caractérisée par la présence de divers anticorps (AC), notamment au niveau plasmatique et des sécrétions gastriques : AC anti facteur intrinsèque avec ses deux types d'AC type 1 : bloquant la liaison VitB₁₂-FI et type 2 : précipitant le complexe VitB₁₂-FI, et AC anti cellules pariétales gastriques de type IgG spécifiquement dirigés contre la pompe à protons ATPase H⁺/K⁺ (CASASSUS et LEROUX, 1991).
- ✓ **Maladies associées** : elle est fréquemment associée à des maladies auto-immunes telles la thyroïdite auto-immune, l'hypoparathyroïdie idiopathique, le diabète de type I, la maladie d'Addison, la maladie de gougérot-sjögrenet et le vitiligo ...d'exceptionnelles association avec l'hépatite virale C ont été décrites (LOUKILI *et al.*, 2004).

II.5.5. Non-dissociation de la vitamine B₁₂ de ses protéines porteuses

Le syndrome de non dissociation de la vitamine B₁₂ de ses protéines porteuses (SNDB₁₂PP) est également appelé « syndrome de maldigestion des cobalamines alimentaires » (food cobalamin malabsorption) C'est une étiologie de description relativement récente qui est liée à l'incapacité de la vitamine B₁₂ à se détacher de ses protéines porteuses et donc à s'associer au facteur intrinsèque (ANDRES *et al.*, 2002).

Les facteurs prédisposant et/ou associés à la carence : gastrite atrophique, infection chronique à *Helicobacter pylori* (CARMEL *et al.*, 2001), gastrectomie, insuffisance pancréatique externe, éthyliisme chronique, prise d'antiacides (anti-H₂ ou inhibiteurs de la pompe à proton) ou de biguanides (metformine), pullulation microbienne, syndrome de Sjögren et sclérodermie (HOWDEN, 2000).

Partie bibliographique

II.5.6. Maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B₁₂

Ce sont des anomalies généralement de révélation néonatale et ne concernent habituellement pas les adultes; leur recherche devant ainsi avant tout se concevoir en cas de déficits familiaux en vitamine B₁₂ et/ou de manifestations neurologiques et hématologiques chez le nouveau-né (ZITTOUN *et al.*, 1992).

Elles regroupent les déficits en FI (dans le cadre de formes juvéniles et familiales de la maladie de Biermer), le déficit en cubiline tel la maladie d'Imerslund-Gräsbeck, de transmission autosomale récessive, s'accompagne d'un défaut sélectif de l'absorption de la vitamine B₁₂ et d'une protéinurie tubulaire par défaut d'expression du récepteur (cubuline) et d'un cofacteur produit du gène AMN à la surface de l'entérocyte et du tubule rénal par anomalie de structure (TANNER *et al.*, 2003). Elles comprennent également les déficits en transcobalamine II, et exceptionnellement des déficits en enzymes intracellulaires participant à la biosynthèse des formes actives des cobalamines (BISSON *et al.*, 2004).

II.5.7. Autres étiologies

Un nombre important de facteurs trouble l'assimilation de la vitamine B₁₂ (LEFRERE, 2006) :

- ✓ Alcool, drogues et tabagisme ;
- ✓ café, vitamine C et sucre (à haute dose) ;
- ✓ traitement anti-acidité et contre les ulcères ;
- ✓ traitement contre le diabète ;
- ✓ médicaments divers: (Antibiotiques, Psychotropes, Aspirine, Chimiothérapie, traitement contraceptifs contenant de l'Oestrogène, traitement hormonaux (Inhibiteurs de pompe à proton), différents médicaments contre l'arythmie (Bêtabloquant, Nitratsprays, Nitroglycérine), traitement contre l'hypercholestérolémie (Statine)...).

II.6. Traitement

II.6.1. Transfusion de concentrés globulaires

Elle est rarement utile puisque l'anémie se constitue lentement et est souvent bien tolérée. Parfois notamment en cas d'angor, il peut être utile de transfuser lorsque les taux d'hémoglobine atteignent 7g/dl (BERNARD *et al.*, 1992).

II.6.2. Traitement vitaminique

Il existe deux formes thérapeutiques correspondant à des ampoules de 1000µg pour injection intramusculaire, cyanocobalamine et hydroxocobalamine. Cette dernière forme est à préférer en raison de son meilleur stockage hépatique (SEBAHOUN, 1990).

Le traitement curatif comporte une dose de charge de 1000µg par jour par voie intramusculaire pendant quelque jours pour reconstituer les réserves, suivi d'un traitement d'entretien par des injections intramusculaires, d'abord mensuelles puis trimestrielles, lorsque la cause de la carence ne peut être guérie (BERNARD *et al.*, 1992).

Partie bibliographique

L'exemple typique en est la maladie de Biermer où le traitement par la vitamine B₁₂ doit être donné à vie. La vitaminothérapie peut être associée, à son début, à un traitement martial pour prévenir la carence en fer (BERNARD *et al.*, 1992).

Le traitement préventif, en cas de terrain prédispose a une carence (ex : gastrectomie totale, résection iléale, malabsorption chronique, etc.), consiste en une injection intramusculaire de 1000µg par mois, puis trimestriellement, tout en surveillant l'hémogramme (HILLMAN *et al.*, 2007).

La voie parentérale (surtout intramusculaire) était depuis longtemps la voie préconisée, d'autres voies ont été récemment proposées dans la supplémentation vitaminique à savoir : la voie orale, sub-linguale et nasale (ANDRES *et al.*, 2005).

II.6.3. Traitement étiologique

Le traitement de la cause s'impose quand il est possible. Il consiste à traiter l'origine de la carence : traitement de la malabsorption, correction du régime alimentaire, adaptation des apports aux besoins vitaminiques...etc. (HILLMAN *et al.*, 2007).

II.7. Evolution et suivi

Les troubles hématologiques régressent en premier avant les troubles neurologiques. De façon générale l'hémogramme redevient normal au bout de 6 à 8 semaines. Ainsi, on obtient la crise réticulocytaire dès le 5^{ème} jour, le nombre des globules rouges s'élève, suivi par le taux de l'hémoglobine puis l'hématocrite. Le VGM redevient normale graduellement. La leucopénie et la thrombopénie souvent associée se corrigent à partir de la première semaine. Alors que le taux de HCY et AMM se normalisent en 2 mois du début de la supplémentation. Au niveau de la moelle, les corrections se font également rapidement dès le troisième jour (ZITTOUN *et al.*, 1992).

La réponse de l'atteinte neurologique au traitement de supplémentation est moins prévisible. Néanmoins, il prévient toujours une éventuelle aggravation et permet souvent d'obtenir une correction partielle voire complète s'il est instauré précocement. Des réponses peuvent être obtenues dans quelques jours mais peuvent prendre jusqu'à 12 à 18 mois pour être complètes ou maximales (ZITTOUN *et al.*, 1992).

Selon HEALTON *et al.* (1991), trois facteurs interviennent dans la récupération des troubles neurologiques : la gravité des symptômes, la durée de l'évolution de la maladie et le taux « élevé » de l'hématocrite.

En cas d'interruption du traitement, il y'a un risque de récurrence des symptômes le temps que le stock hépatique s'épuise de nouveau (HEALTON *et al.*, 1991).

A noter le risque de dégénérescence vers un cancer de l'estomac au cours de l'évolution de la maladie de Biermer. Le risque de développer un adénocarcinome est multiplier par 3 par rapport à la population générale et celui de développer une tumeur carcinoïde par 13 selon une étude cohorte suédoise (LEFRERE, 2006). D'où la recommandation d'une surveillance endoscopique avec des biopsies multiples systématique tous les 3 à 5 ans.

Les circonstances de l'étude

III.1. Les circonstances de l'étude

Les observations analysées sont colligées au niveau du centre hospitalo-universitaire NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou. Il s'agit de deux études : étude prospective et étude rétrospective.

La durée d'étude s'étale sur trois mois (mai, juin et juillet 2015) pour l'étude prospective et sur trois ans, du janvier 2012 au décembre 2014 pour l'étude rétrospective.

III.1.1. Echantillonnage

➤ Les critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient la présence des anomalies hématologiques associés à des troubles neurologiques. Avec réponse au traitement substitutif par la vitamine B₁₂ injectable.

III.1.2. Population étudiée

Pour l'étude prospective, l'étude s'est basée sur l'analyse des dossiers des patients adultes qui ont consulté pour des problèmes hématologiques à savoir l'anémie ; parmi 276 patients, seulement 07 patients ont répondu à nos critères d'inclusion.

Pour l'étude rétrospective, l'étude s'est basée sur l'analyse des dossiers des patients adultes qui ont consulté pour des problèmes hématologiques; parmi 3628 patients, seulement 90 patients ont répondu à nos critères d'inclusion.

III.1.3. Recueil des données

A partir des registres de consultation des patients, nous avons cherché leurs dossiers respectifs dans le but de recueillir toutes les informations nécessaires à notre étude, Pour l'analyse des données nous avons établi une fiche d'exploitation commune (figure 18).

Les circonstances de l'étude

Fiche d'exploitation (L'anémie par carence en Vitamine B₁₂)	
Identité	
Date de première consultation :	N° du dossier :
Sexe : F <input type="checkbox"/>	M <input type="checkbox"/>
Age : ans	
Motif de consultation :	
Les antécédents	
• Médicaux :	
• Chirurgicaux :	
Décal entre le 1^{er} symptôme et la consultation :	
Tableau clinique	
• symptômes anémiques :	
• signes neurologiques :	
• Troubles digestifs :	
Données paracliniques	
➤ Formule numérique du sang (FNS)	
• Hémoglobine :g/dl	
• VGM : fl	
• CCMH :g/dl	
• GB : x10 ¹² /L	
➤ Frottis sanguin	
• GR : micro <input type="checkbox"/> macro <input type="checkbox"/>	
• PN hypersegmenté : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
➤ Myélogramme	
• Moelle : riche <input type="checkbox"/> pauvre <input type="checkbox"/>	
• Présence de mégakloblaste : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
➤ Fibroscopie oeso-gastroduodénale (FOGD) et biopsie gastrique	
• Type de lésion : métaplasie <input type="checkbox"/> Atrophie fundique <input type="checkbox"/>	
• <i>Helicobacter pylori</i> : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Traitement	
• Traitement d'attaque :	
• Traitement d'entretien :	
• Autres thérapeutiques :	

Figure 18: la fiche d'exploitation établie dans notre série d'étude.

Matériels et méthodes

III.2. Matériels et méthodes

Au niveau du service, le diagnostic de la carence en vitamine B₁₂ est suggéré par les chiffres de la Formule numérique du sang (hémogramme), se précise par l'examen attentif de la lame de sang à la recherche de la moindre anomalie morphologique évocatrice (frottis du sang périphérique) et se complète dans de nombreux cas par une ponction de moelle (myélogramme).

III.2.1. Matériels

Un ensemble de matériels et d'appareil est utilisé au niveau du service, on distingue :

- Un automate de numération (MINDRAY.BC-2800).
- Un hémateck (SIEMENS) avec son pack de coloration (WRIGH-GIESMA STAIN).
- Un microscope photonique (LEICA MICROSYSTEMS C4-9435).
- Un compteur globulaire manuel (CLAY ADAMS PANSIPANY N.J.07054).

Matériels et méthodes

III.2.2. Méthodes

III.2.2.1. Formule numérique du sang

➤ Principe

L'hémogramme, un des examens le plus couramment prescrit, Il comporte l'ensemble des examens explorant quantitativement et qualitativement des cellules du sang. Il est réalisé sur le sang veineux total prélevé sur EDTA.

➤ But

✓ **Etude des leucocytes (globules blancs) avec :**

- Numération ;
- Formule leucocytaire.

✓ **Etude des érythrocytes (hématies ou globules rouges) avec :**

- Détermination de l'hématocrite ;
- numération ;
- dosage de l'hémoglobine ;
- détermination des indices érythrocytaires : Volume Globulaire Moyen (VGM), Teneur Globulaire Moyenne en Hémoglobine (TGMH), Concentration Globulaire Moyenne en Hémoglobine (CGMH), Indice de Distribution des globules Rouges (IDR).

✓ **Etude des thrombocytes (plaquettes) avec :**

- Numération.

➤ Technique

En pratique, cet examen est réalisé sur sang veineux chez l'adulte prélevé sur anticoagulant sec (EDTA). Le patient doit rester à jeun au moins 12 heures.

Pour la réalisation de la numération, il faut d'abord :

- Prélever le sang veineux du patient sur tube EDTA.
- La lecture est effectuée sur automate de numération.

La comparaison des résultats obtenus dans notre série d'étude sera par rapport aux normes suivantes :

Hémoglobine : 12 - 16 g/dl.

Globule Blanc (GB) : 4000 - 12000 éléments/mm³.

Globule Rouge (GR) : 4000 - 6200 éléments/mm³.

Plaquette (Plq) : 150000 - 400000 éléments/mm³.

Volume Globulaire Moyen (VGM) :80 – 100 fl.

Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH) : 31 – 35 g/dl.

Matériels et méthodes

III.2.2.2. Frottis du sang périphérique

➤ Principe

La réalisation d'un frottis sanguin consiste à obtenir, sur une lame de verre, une couche unicellulaire d'éléments figurés du sang répartis sur tout le frottis et fixés dans l'aspect le plus proche de l'état physiologique.

➤ But

Permet l'étude des :

✓ **Leucocytes :**

- Effectuer la répartition à partir de 100 ou 200 cellules avec une différenciation des neutrophiles ;
- rechercher la présence de cellules anormales (cellules blastiques, cellules granuleuses immatures ou lymphocytes atypiques).

✓ **Erythrocytes :**

- Etudes morphologiques : de la taille (macrocytose, microcytose, anisocytose), de la forme (poikilocytose, drépanocytes, acanthocytes), de la coloration (hypochromie, polychromasie), recherche d'inclusions (granulations basophiles, corps de Howell-Jolly, parasites, ...);
- rechercher la présence de formes immatures (érythroblastes).

✓ **Thrombocytes :**

- Etude de la taille (macroplaquettes), recherche d'agrégats (possibles en cas d'abaissement du nombre de thrombocytes).

➤ Technique

Dans notre étude le sang étudié est le sang périphérique prélevé à partir du doigt du patient :

- Piquer le doigt du patient par l'aiguille pour faire écouler une goutte de sang ;
- déposer la goutte de sang à l'extrémité d'une lame ;
- Positionner une autre lame de façon à prendre la totalité de la goutte et la laisser se répartir de façon homogène le long du biseau ;
- appliquer un mouvement de translation horizontale rapide en maintenant la lame d'un angle de 45° environ sans appuyer tout au long de la lame ;
- sécher le frottis par déshydratation à température ambiante ;
- Enfin mettre les lames dans l'hématec pour avoir la coloration du frottis puisque la reconnaissance des différentes cellules du sang nécessite une coloration.

➤ Lecture

- ✓ faible grossissement (x40) permet d'apprécier la qualité du frottis.
- ✓ Études Cytologiques (x100) à l'immersion.

Matériels et méthodes

III.2.2.3. La Ponction Médullaire

➤ Principe

La ponction médullaire consiste à prélever par aspiration à la seringue quelques grains de moelle osseuse pour faire une analyse du dysfonctionnement de la moelle osseuse.

➤ But

Le but de la ponction médullaire est d'étudier numériquement et morphologiquement les éléments du tissu hématopoïétique.

L'examen cytologique de cette ponction permet d'avoir des résultats constituent le myélogramme. Dont ces indications sont :

- ✓ Anomalies quantitatives : anémie arégénérative, neutropénie, thrombopénie, hyperlymphocytose ;
- ✓ Anomalies qualitatives : présence de cellules anormales ;
- ✓ Autres : bilan d'extension d'un lymphome Connu, bilan d'extension d'une néoplasie.

➤ Technique

• Préparation du malade

Essentiellement psychologique: prévenir, expliquer les raisons de l'examen, que c'est un geste rapide mais désagréable (surtout pendant l'aspiration) et impressionnant car l'opérateur se place au-dessus de lui.

• Lieu de ponction

Manubrium sternal à côté de la ligne médiane au niveau du premier espace intercostal mais c'est psychologiquement difficile.

• Réalisation de l'acte médical

- Pour une ponction au niveau du sternum, le patient est allongé sur le dos et après avoir aseptisé la peau, le médecin repère tout d'abord le point de ponction, puis il introduit le trocart perpendiculairement à l'os ;
- Une fois la corticale est franchie, le médecin va retirer le mandrin pour faire adapter la seringue et puis aspirer brièvement et énergiquement quelques gouttes de moelle (ne pas aspirer trop sinon la moelle ponctionnée sera diluée dans le sang et l'étude en sera donc faussée) ;
- Ensuite le médecin va enlever la seringue et le trocart, d'une part il va étaler rapidement le suc médullaire aspiré sur les lames, c'est ce qu'on appelle un frottis médullaire, et d'autre part l'infirmier met le pansement ;
- Le biologiste récupère les lames dans lesquelles se trouvent des amas de cellules de moelle, puis elle les transfère au laboratoire,
- Au laboratoire, le biologiste commence l'exploration du frottis médullaire par une coloration dans l'hématech.

Matériels et méthodes

III.2.3.5. Lecture

La lecture au microscope photonique se fait en 2 temps :

- Une première lecture, rapide, à un faible grossissement (x20 et x40), elle sert à :
 - ✓ Apprécie la richesse de la moelle : elle comporte une cotation en 5 grades : de 0 (moelle désertique, quasi vide de cellules) à 4 (moelle hyperplasique où les cellules sont tassées les unes contre les autres), avec les intermédiaires de 1 (moelle pauvre), 2 (moelle normale) et 3 (moelle un peu trop riche) ;
 - ✓ compter les mégacaryocytes : ces derniers étant en faible nombre par rapport au reste des cellules médullaires, ils ne peuvent pas être inclus dans les pourcentages du myélogramme, en général il se situe aux alentours de 50, Ils apparaissent nettement comme de très grosses cellules ;
 - ✓ rechercher d'éventuels amas de cellules : c'est la recherche des inégalités de répartition des lignées, ainsi que la recherche de cellules non hématopoïétiques ou étrangères à la moelle : cellules graisseuses, ostéoblastes, ostéoclastes, les cellules métastatiques et cellules pathologiques ;
 - ✓ choisir le meilleur endroit, bien étalé, pour faire le décompte des cellules médullaires.

- Une seconde lecture approfondie à l'immersion (x100) : permet d'établir le pourcentage des cellules médullaires, Pour cela il faut : donner un nom à toutes les cellules observées, compter au moins 200 cellules, rendre le résultat sous forme du pourcentage de chaque catégorie cellulaire, rédiger une conclusion avec un commentaire sur les éventuelles anomalies constatées.

Résultats et discussion

III.3. Résultats et discussion

III.3.1. Etude prospective

III.3.1.1. Données épidémiologiques

Sur 276 nouveaux cas consultés pour des problèmes hématologiques, 07 cas de carence en vitamine B₁₂ ont été enregistrés, soit un pourcentage de 3% (Tableau III).

Tableau III : Représentation du sexe et d'âges des 07 cas étudiés.

N° du patient	N° du dossier	Sexe	Age (ans)
01	S017	M	64
02	S019	M	56
03	S035	F	75
04	S061	M	92
05	S117	M	85
06	S122	F	33
07	S160	F	74

III.3.1.2. Données cliniques

Le tableau suivant (Tableau IV) résume les données cliniques des patients de notre série d'étude.

Tableau IV : Renseignements cliniques des patients.

N° du dossier	Les renseignements cliniques		
	Symptômes anémiques	Troubles neurologiques	Troubles digestifs
S017	Asthénie, légère pâleur cutanéomuqueuse (PCM).	/	/
S019	PCM discrète.	Paresthésie, fourmillement des 4 membres, trouble de langages.	/
S035	/	Paresthésie des 4 membres.	Glossite.
S061	Asthénie, discrète PCM.	Paresthésie des membres inférieurs,	/
S117	Subictère conjonctival, légère PCM.	Paresthésie des membres inférieurs.	/
S122	Asthénie, PCM légère.	/	Glossite.
S160	PCM franche, subictère conjonctival.	Paresthésie au 4 membres.	/

- ✓ Le syndrome anémique a été enregistré chez 06 patients soit 86% de l'ensemble des patients, caractérisé par une discrète pâleur cutanéomuqueuse, par une asthénie et par un subictère conjonctival.
- ✓ Les troubles neurologiques ont été enregistrés chez 05 patients soit 71% de l'ensemble des patients, où la paresthésie des membres est le syndrome prédominant.
- ✓ Présence d'une glossite chez seulement 02 patients soit 29% de l'ensemble des patients.

Résultats et discussion

III.3.1.3. Données paracliniques

➤ Numération de la formule sanguine (FNS)

Les médecins commencent l'exploration de la maladie par une formule numérique du sang, dont les anomalies seront appréciées à la première lecture de l'hémogramme (Tableau V).

Tableau V: Résumé de quelques paramètres mentionnés sur l'hémogramme des patients atteint d'une carence en vitamine B₁₂.

N° du dossier	Hémoglobine (g/dl)	Globules blancs (éléments/mm ³)	Plaquettes (éléments /mm ³)	CCMH (g/dl)	VGM (fl)
S017	10,9	5000	214000	32	108,1
S019	6,1	7990	275000	33	129,9
S035	8,9	2100	359000	31,9	112
S061	10,2	6500	222000	34	104,7
S117	11,5	6400	85000	33	98
S122	8,3	6300	673000	28	95,8
S160	9,5	3400	65000	26	84,11

La formule numérique du sang a été réalisée chez tous les patients, les résultats obtenus démontrent:

- ✓ Une anémie modérée à légère chez 06 patients et un seul cas d'une anémie profonde (S019) ;
- ✓ Une leucopénie a été enregistré chez 02 patients (S035, S160) ;
- ✓ Une thrombopénie a été enregistré chez 02 patients (S117, S160) ;
- ✓ Une hypochromie a été enregistré chez 02 patients (S122, S160) ;
- ✓ Présence d'une macrocytose chez 04 patients (S012, S019, S035, S061) et une normocytose chez les 03 autres ;
- ✓ Aucun cas de bicytopenie ni de pancytopenie.

Résultats et discussion

➤ Frottis sanguin

Le frottis sanguin est un examen qui se fait à la première consultation des patients, le biologiste donne les résultats aux médecins sous forme de croix (+) pour chaque élément figuré dans le frottis et sous forme de pourcentage pour les globules blancs représentant (polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, polynucléaires basophiles, lymphocytes, monocytes) dont leurs valeurs normales (50-70%, 0-4%, 0-%, 20-40%, 2-7) successivement (Tableau VI).

Tableau VI : Résultat de la lecture des frottis sanguins des patients présentés en consultation.

N° du dossier	Présence de macrocyte	Hypochromie	Plaquettes	Globules blancs
S012	±	±	++/+++	(66,07,00,24,03)
S019	+	/	+++	(71,00,00,24,01)
S035	+	±	+++	(68,02,02,27,01)
S061	+	/	++/+++	(60,05,00,34,01)
S117	+ (et microcyte +)	/	++	(66,04,00,27,03)
S122	+ (et microcyte +)	+	+++	(64,02,02,28,14)
S160	+ (et microcyte +)	++	+ / ++	(72,03,01,21,03)

Les résultats du frottis sanguin confirment les résultats obtenus par l'hémogramme des patients étudiés, dont :

- ✓ La présence des macrocytes où le VGM > 100 fl au niveau de l'hémogramme, ainsi que la présence des macrocytes et microcytes où la population est dite normochrome ;
- ✓ coexistence d'hypochromie où le CCMH < 30 g/dl dans l'hémogramme ;
- ✓ intensité élevée de croix ou le nombre de plaquettes est élevé ;
- ✓ pour les globules blancs, il n'y a pas d'anomalies significatives (pourcentage des globules blancs est en équilibre pour la majorité des cellules) sauf pour le patient (S012) qui a une légère augmentation des polynucléaires éosinophiles ainsi que le patient (S122) où le pourcentage des monocytes dépasse la normale.

➤ Myélogramme

Sur les 07 patients étudiés, seule une femme de 33ans (S122) a fait la ponction médullaire. Le myélogramme a révélé la présence d'une moelle riche et mégaloblastique en faveur d'une carence en vitamine B₁₂.

Résultats et discussion

III.3.1.4. Traitement

Au niveau du service, chaque carence en vitamine B₁₂ est traitée par des injections de cyanocobalamine en intramusculaire. La cyanocobalamine utilisée est sous forme de solution injectable à 1000 µg/ml.

A la première consultation le médecin prescrit une même dose de la vitamine B₁₂ pendant la même durée du traitement pour tous les patients qui présentent un symptôme anémique suivi des troubles neurologiques et/ou troubles digestifs spécifiques de cette carence, selon les médecins cette cure est un test thérapeutique (Tableau VIII).

A la deuxième consultation, le traitement prescrit doit être selon la réponse des patients au premier traitement, c'est-à-dire, c'est le résultat de l'évolution de l'état clinique et paraclinique (hémogramme) qui va déterminer la dose et la durée de ce traitement (Tableau VII).

Tableau VII : Représentation des traitements prescrits pour les patients étudiés et évolution de leurs hémogrammes sous traitement.

N° du dossier	Le traitement de la première consultation	Hémogramme après le premier traitement	Le traitement de la deuxième consultation
S017	1 injection de vitamine B ₁₂ chaque mois (1000 µg /mois) pendant 3 mois.	/	/
S019	1 injection de vitamine B ₁₂ chaque jour (1000 µg /jour) pendant 1 mois.	Hb =10,9 Plq=214000 CCMH=32, VGM=99	1 injection de vitamine B ₁₂ /semaine (1000 µg /semaine) pendant 2 mois.
S035	1 injection de vitamine B ₁₂ /jour (1000 µg /jour) pendant 1 mois.	Hb =10, GB=2600 Plq=405000 CCMH=31,2 VGM=104,9	1 injection de vitamine B ₁₂ /2jours (1000 µg /2jours) pendant 2 mois.
S061	1 injection de vitamine B ₁₂ /jour (1000 µg /jour) pendant 3 mois.	/	/
S117	1 injection de vitamine B ₁₂ /jour (1000 µg /jour) pendant 1 mois.	Hb=10,2, GB=5200 Plq=81000 CCMH=34.8 VGM=95.4	1 injection de vitamine B ₁₂ /jour (1000 µg /jour) pendant 1 mois.
S122	1 injection de vitamine B ₁₂ /jour (1000 µg /jour) pendant 1 mois.	Hb =11 GB=7800 Plq=320000 CCMH=30 VGM=100	1 injection de vitamine B ₁₂ /2 jours (1000 µg /2jours) pendant 2 mois.
S160	1 injection de vitamine B ₁₂ /jour (1000 µg /jour) pendant 1 mois.	/	/

Résultats et discussion

Le traitement de la première consultation consiste en 1 injection de vitamine B₁₂ chaque jour (ampoule de 1000 µg /jour) pendant 1 mois pour tous les patients sauf pour le premier patient (S019) qui n'a pas présenté des troubles neurologiques ni des troubles digestifs.

Après un mois de traitement, une augmentation significative du taux d'hémoglobine chez 03 patients et une correction au niveau des autres éléments de l'hémogramme a été enregistrée. Donc une bonne réponse au test thérapeutique. Le nouveau traitement prescrit été 1 injection de vitamine B₁₂ chaque 2 jours ou chaque semaine pendant 2 mois.

Sur le plan clinique, une amélioration a été notée après 01 mois de la mise en route du traitement, chez 03 patients, et une stabilisation chez 01 patient. Aucune aggravation n'a été rencontrée.

❖ Conclusion de l'étude prospective

Le tableau classique d'anémie par carence en vitamine B₁₂ est de plus en plus moins fréquent dans notre série d'étude prospective. L'atteinte hématologique rapportée a tendance à être incomplète faite d'anémie isolée, ou d'anémie sans macrocytose ou bien d'un hémogramme presque normal et d'un tableau clinique de la carence en vitamine B₁₂ incomplet, car le diagnostic est posé de plus en plus précocement avant l'achèvement du tableau hématologique classique. Ceci est attribué selon les médecins spécialistes à la facilité de réalisation des explorations et à la bonne prise en charge des patients atteints de carence en vitamine B₁₂ au niveau du service d'hématologie.

Résultats et discussion

III.3.2. Etude rétrospective

➤ Objectif

Cette étude est réalisée dans le but de faire une étude statistique des données recueillies à partir des dossiers des patients au niveau du service d'hématologie.

Les données seront d'abord exposées graphiquement, puis les données qualitatives seront présentées en nombre de sujets et pourcentage (n , %) et les quantitatives en moyenne et écart-type ($M \pm SD$).

III.3.2.1. Données épidémiologiques

➤ Le sexe

La population étudiée est hétérogène, où on trouve les deux sexes masculin et féminin, sa répartition est présentée dans la figure 19.

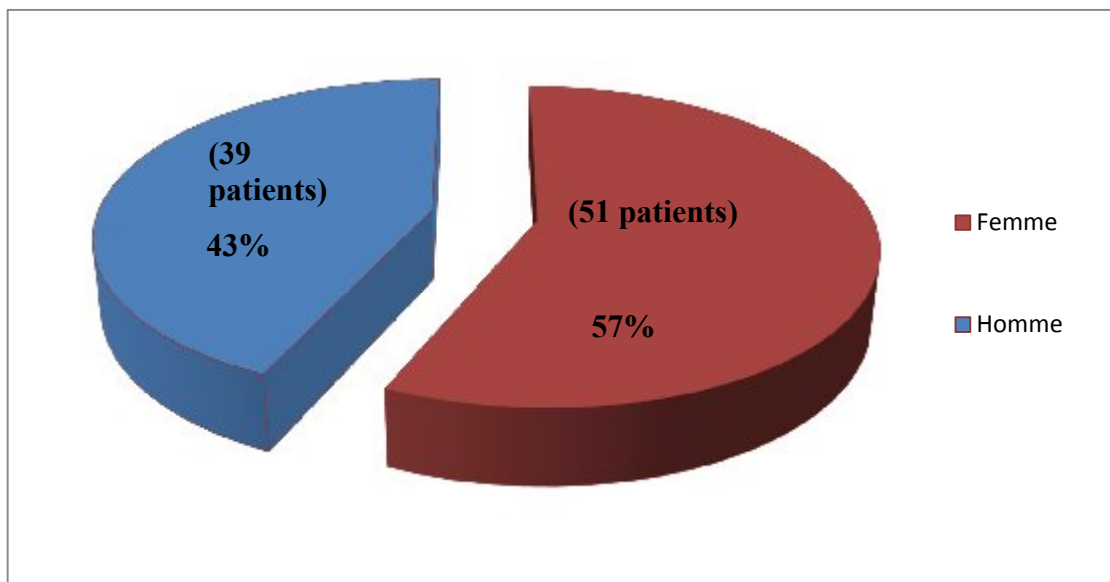


Figure 19: Répartition des patients selon le sexe.

Parmi les 90 dossiers étudiés, une prédominance féminine a été enregistrée avec 51 femmes (57 %) et seulement 39 hommes (43%) ont été enregistrés, soit un sexe ratio F/H =1,30.

Le sexe ratio retrouvé correspond également à celui retrouvé dans la littérature, Dans la série d'ANDRES *et al.* (2000) sur son étude à propos de 20 patients en France, une prédominance féminine a été enregistrée avec un sexe ratio F/H de 1,2. Ainsi dans la série de BELGHITH *et al.* (2009) où le sexe ratio est de 1,22 à propos d'une étude de 100 cas en Tunisie. Dans l'étude de TOUIL *et al.* (2009) du service d'hématologie de Sétif en Algérie, nous notons également cette prédominance féminine avec un sexe ratio (F/H)=1,17.

Résultats et discussion

➤ L'âge

Les patients étudiés sont classés par tranche d'âge ; de $15 < \leq 35$; $35 < \leq 55$; $55 < \leq 75$; $75 < \leq 95$ (figure 20).

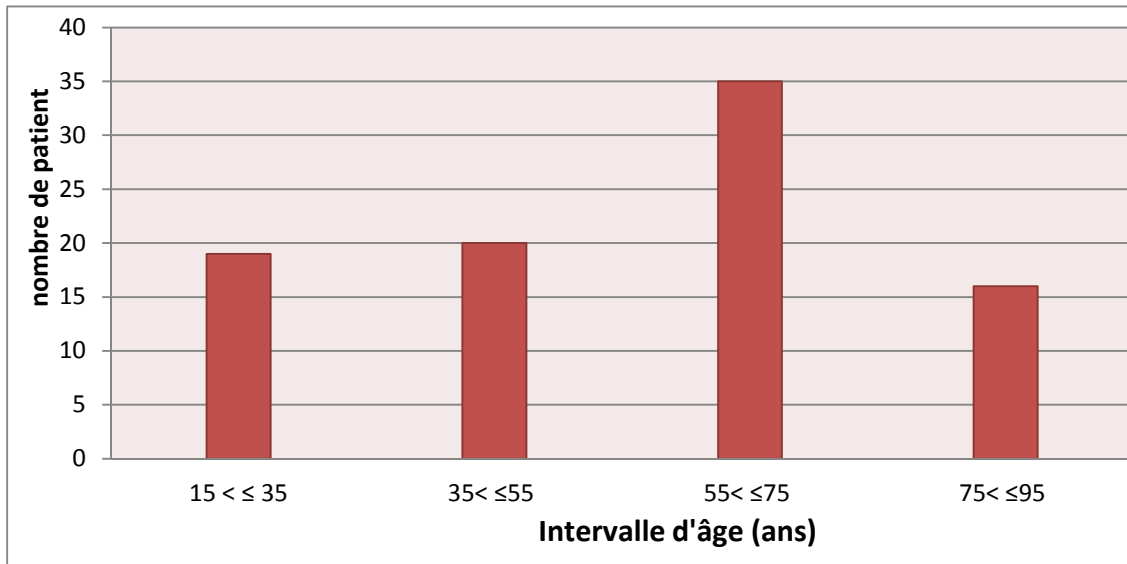


Figure 20: Répartition des patients selon l'âge.

L'âge moyen de nos patients est de $55,5 \pm 16,4$ ans avec des extrêmes de 16 ans et 87ans.

Ce résultat est superposable aux résultats rapportés dans la majorité des publications : dans l'étude de BELGHITH *et al.* (2009) en Tunisie qui a démontré que l'âge moyen était de $53,6 \pm 17,6$ ans (13-88 ans). Ainsi que les résultats rapportés par TOUIL *et al.* (2009) de Sétif dont l'âge médian étaient de 57 ans avec des extrêmes de 16 et 90 ans.

La tranche d'âge la plus touchée est située entre 55 et 75 ans. C'est un résultat similaire du résultat de FERROUDJ *et al.* (2009) du service d'hématologie CHU Beni Messous qui démontre que la tranche d'âge la plus touchée était entre 60 et 75 ans.

Résultats et discussion

III.3.2.2. Les données cliniques

➤ Délai entre le 1^{er} symptôme et la consultation

Les délais de diagnostic des patients ont été classés par des intervalles de temps:

< 01 mois ; 01-03 mois ; 04-06 mois ; 07-09 mois ; 10-12 mois ; >12 mois et N.D pour les délais non déterminés (figure 21).

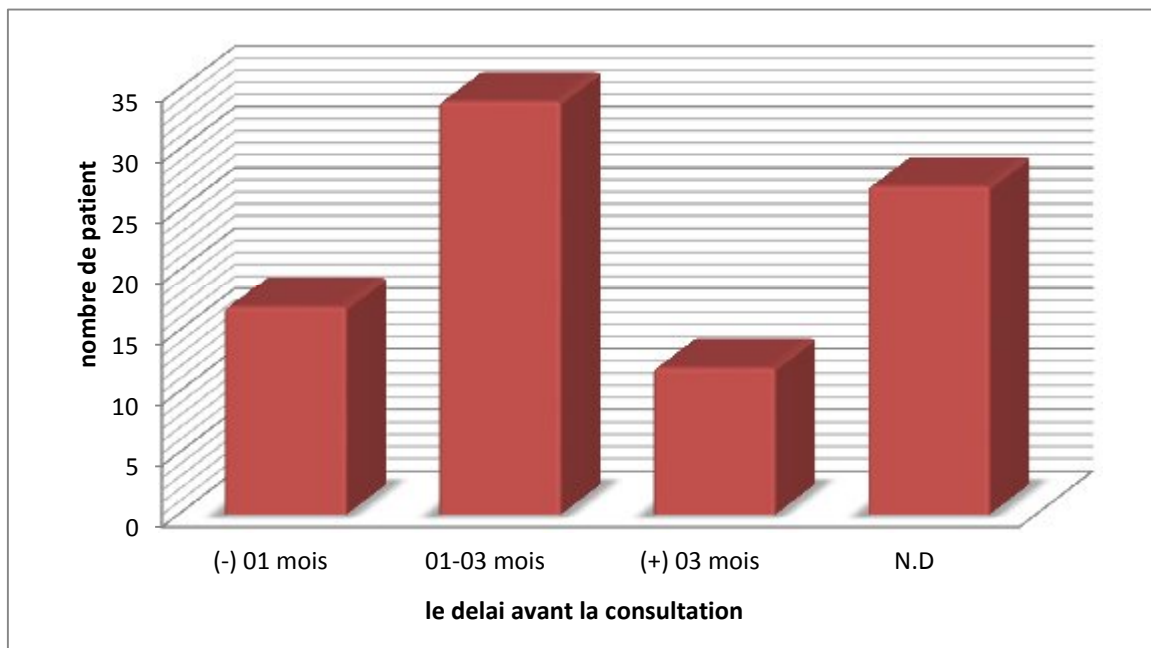


Figure 21: Les délais entre l'installation du symptôme et la consultation.

Les résultats de l'histogramme sont :

- ✓ 17 patients avaient un délai entre le 1^{er} symptôme et la consultation de moins de 01 mois ;
- ✓ 34 patients avaient un délai entre le 1^{er} symptôme et la consultation d'ordre de 01 à 03 mois ;
- ✓ 12 patients avaient un délai entre le 1^{er} symptôme et la consultation de plus de 03 mois ;
- ✓ 27 patients leur délai entre le 1^{er} symptôme et la consultation n'est pas déterminé (manque d'information).

Dans notre série, le délai moyen entre l'apparition du 1^{er} symptôme et la consultation est de 3 mois. Ce délai est important par rapport au délai de la série de KECHIDA *et al.* (2012) en Tunisie où la moyenne du délai était de 45,5 jours à propos de 50 cas étudiés.

Ainsi, le délai entre le 1^{er} signe et la consultation est entre 01 et 03 mois dans la majorité des cas. Ce résultat est similaire au résultat de l'étude faite au service d'hématologie CHU Beni Messous par FERROUDJ *et al.* (2009) où le délai était de moins de 03mois.

Résultats et discussion

➤ Le motif de consultation

La figure 22 présente les motifs de consultation collectés au long de notre série d'étude.

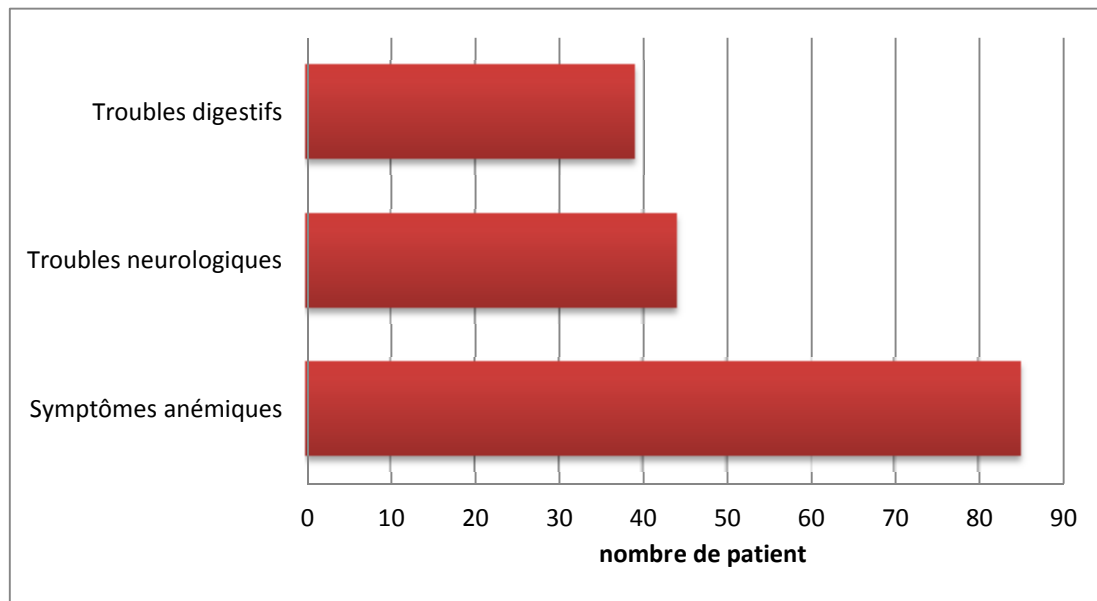


Figure 22 : Répartition des patients selon le motif de consultation.

L'étude faite sur les 90 patients a montrée qu'il y a apparition de trois motifs de consultation :

- ✓ Les troubles neurologiques sur 44 patients ;
- ✓ les troubles digestifs sur 39 patients ;
- ✓ le symptôme anémique le plus dominant sur 85 patients.

Contrairement de l'étude de BELGHITH *et al.* (2009) en Tunisie à propos de 100 cas étudiée: un syndrome anémique fonctionnel était retrouvé dans 89 cas, un syndrome digestif était présent dans 88 cas et des troubles neurologiques dans 67 cas.

Sur les 85 patients qui ont présentés le syndrome anémique, les résultats trouvés sont:

- ✓ Le syndrome anémique isolé est retrouvé dans 27% des cas ;
- ✓ Le syndrome anémique associé à des troubles neurologiques dans 24% des cas ;
- ✓ Le syndrome anémique associé à des troubles digestifs dans 19% des cas ;
- ✓ Association des trois syndromes dans 24% ;
- ✓ Aucun motif de consultation pour 6%.

En comparant à la série de FERROUDJ *et al.* (2009) a Beni Messous à propos de 59 cas: le syndrome anémique associé à des troubles neurologiques dans 17% des cas, associé à des troubles digestifs dans 13% des cas, association des trois syndromes dans 30% des cas.

Résultats et discussion

III.3.2.3. Le tableau clinique

Tableau VIII : Résumé des signes cliniques des patients étudiés.

N° du dossier	Symptômes anémiques	Troubles neurologiques	Troubles digestifs
O019	Asthénie.	/	/
O251	Asthénie, pâleur Cutanéomuqueuse (PCM) franche, dyspnée d'effort.	Paresthésie des 4 membres.	/
O325	PCM franche.	Paresthésie des membres inférieurs.	/
O335	Asthénie, vertige, subictère conjonctival, PCM franche.	Paresthésie des membres inférieurs.	/
O353	Asthénie, PCM modérée, subictère conjonctival.	/	Glossite
O361	PCM franche, subictère conjonctival, angle striés.	Paresthésie des 4 membres.	Glossite, diarrhée
O464	Asthénie, subictère conjonctival, vertige, céphalées.	/	Vomissements, langue dépapillée, hypertrophie amygdalienne bilatérale (la gorge)
O472	PCM franche subictère conjonctival,	/	Glossite
O484	Asthénie PCM discret	Paresthésie des 4 membres.	/
O669	Asthénie, PCM franche, subictère conjonctival,	Paresthésie des 2 membres inférieurs.	/
O732	Epistaxis de grande abondance, taches brunâtres au même du visage.	Fourmillement des mains.	/
O737	PCM discrète	Paresthésie des 4 membres.	langue dépapillée aux bords
O960	Asthénie, PCM franche, subictère conjonctival.	Paresthésie des 4 membres.	Glossite
O969	Asthénie	Paresthésie des 2 membranes inférieures.	/
O971	PCM modérée, subictère conjonctival.	/	/
P004	Asthénie, PCM franche, léger subictère.	/	Palpitations intestinales
P018	PCM discrète.	Paresthésie des membres inférieurs.	/
P019	PCM franche, subictère conjonctival.	Lourdement des membres inférieurs avec paresthésie.	Glossite
P041	PCM discrète.	/	Glossite

Résultats et discussion

P062	Asthénie, PCM légère.	Paresthésie des 4 membres.	Glossite
P065	PCM légère, subictère conjonctival.	Paresthésie des 4 membres.	Glossite, diarrhée
P070	/	/	/
P075	Asthénie, PCM franche, subictère conjonctival.	Paresthésie des 4 membres et fourmillement.	Glossite
P115	Asthénie, PCM discrète, subictère conjonctival.	/	/
P131	Asthénie, PCM modérée, vertige.	Paresthésie des 4 membres.	/
P168	Asthénie	/	/
P175	PCM légère	/	Glossite
P183	Asthénie, PCM modérée, subictère conjonctival.	/	/
P231	Asthénie, PCM légère.	Paresthésie des 4 membres.	Glossite
P249	Asthénie intense, PCM franche, subictère conjonctival.	/	/
P285	PCM franche, subictère conjonctival, céphalées.	fourmillement aux membres supérieurs.	langue dépapillée
P287	PCM franche, subictère conjonctival.	/	/
P309	Asthénie profonde, PCM franche.	Fourmillement et paresthésie des membres inférieurs.	/
P348	Asthénie, vertige, subictère conjonctival.	/	/
P351	Asthénie.	Paresthésie des 4 membres.	
P358	Asthénie.	/	Glossite
P377	Subictère conjonctival	Paresthésie des membres supérieurs et fourmillements	Glossite
P386	Asthénie, PCM franche, vertige.	/	Glossite
P392	Asthénie	/	Glossite
P407	Asthénie, subictère conjonctival.	/	/
P482	Asthénie, PCM fatigue, subictère conjonctival.	Paresthésie des membres supérieurs.	/
P499	Hémorragie	Paresthésie des 4 membres.	/
P515	Asthénie profonde, légère PCM.	/	langue dépapillée
P555	Asthénie, vertige.	/	Glossite
P575	Asthénie, céphalée.	/	Glossite
P579	PCM discrète, subictère conjonctival.	Fourmillements des 4 membres	Glossite
P777	Chute de cheveux, PCM franche.	/	Glossite
P778	Epistaxis de grande abondance.	Troubles psychiques.	/

Résultats et discussion

P799	/	/	/
P802	Asthénie	/	/
P889	Asthénie, dyspnée.	Fourmillements des 4 membres.	/
P895	Asthénie	/	/
P944	Asthénie, PCM modérée.	Paresthésie des membres inférieurs.	/
P964	PCM franche	Paresthésie des membres inférieurs.	/
Q014	Asthénie, PCM franche, subictère conjonctival.	Fourmillement des 4 membres, trouble de la sensibilité.	/
Q045	Asthénie, épistaxis de grande abondance.	/	/
Q104	/	/	/
Q137	PCM franche.	Crampes, fourmillement.	/
Q248	Asthénie, PCM modérée.	Fourmillement des 4 membres.	Glossite
Q277	Asthénie profonde dyspnée, PCM modérée, subictère conjonctival.	Fourmillement des 4 membres.	Vomissement
Q354	Asthénie profonde, PCM modérée.	Paresthésie des membres inférieurs et fourmillement.	/
Q365	Asthénie, PCM modérée,	/	Glossite.
Q384	Asthénie, PCM franche, subictère conjonctival, Dyspnée.	Crampes aux mollets.	langue dépapillée
Q388	Asthénie profonde, PCM franche.	Fourmillement des membranes inférieures.	/
Q389	Asthénie profonde, PCM modérée.	/	Diarrhées
Q400	/	/	/
Q419	Asthénie, vertige.	/	Epigastralgie
Q422	PCM modérée, subictère conjonctival.	Fourmillement des 4 membres.	Glossite
Q429	Asthénie, vertige, PCM modérée.	/	/
Q434	/	/	/
Q446	Asthénie profonde, dyspnée, PCM franche, subictère conjonctival.	Fourmillement des 4 membres.	Glossite
Q448	PCM franche, Céphalée.	Fourmillement des membres inférieur	Sècheresse buccale
Q450	Asthénie, PCM franche,	/	/
Q514	Asthénie, PCM franche, subictère conjonctival.	/	Glossite
Q746	Asthénie	/	/
Q749	PCM franche.	/	/
Q779	/	/	/

Résultats et discussion

Q852	Asthénie, dyspnée.	Paresthésie des 4 membres.	Vomissement, diarrhée.
Q924	PCM franche, subictère conjonctival.	Fourmillement des membres inférieurs.	Vomissement
R014	Asthénie, PCM franche.	/	/
R083	Discrète PCM.	Trouble de comportement coopérant.	/
R161	PCM légère.	Paresthésie des 4 membres, tuméfaction cervicale antérieur.	Glossite
R356	Asthénie, légère PCM.	/	/
R367	PCM franche, subictère conjonctival.	Fourmillement des 2 membres inférieurs.	Glossite
R368	Asthénie, PCM franche.	/	/
R423	PCM franche.	Fourmillent, paresthésie des membres inférieurs.	/
R442	Asthénie.	/	/
R595	Asthénie, PCM modérée.	/	/
R605	PCM discrète.	Paresthésie des membres inférieurs.	langue dépapillée
R737	Angles cassants, chute de cheveux, hémorragie.	/	/

➤ Signes hématologiques

Pour les symptômes anémiques :

- ✓ 54 patients avaient une asthénie dont 6 avec une dyspnée ;
- ✓ 31 patients avaient une pâleur cutanéomuqueuse de type franche et 29 autres de type discrète à modérée ;
- ✓ 27 patients avaient subictère conjonctival ;
- ✓ 10 patients dont 7 avaient des vertiges et 3 avaient des céphalées ;
- ✓ 4 patients avaient un syndrome hémorragique et épistaxis de grande abondance ;
- ✓ 3 patients avaient des cheveux et angles cassants.

Tous ces symptômes sont déjà décrits dans la partie théorique par BERNARD *et al.* (1992).

➤ Atteinte neurologique

Pour les troubles neurologiques :

- ✓ 28 patients avec paresthésie dont : 2 patients avaient une paresthésie des membres supérieurs, 12 patients avaient une paresthésie des membres inférieurs et 14 patients avaient une paresthésie des 4 membres ;
- ✓ 13 patients avec fourmillement dont : 2 patients avaient une paresthésie des membres supérieurs, 7 patients avaient une paresthésie des membres inférieurs et 4 patients avaient une paresthésie des 4 membres ;
- ✓ 2 patients avaient des troubles psychiques.

D'après HEALTON *et al.* (1991) ces atteintes (paresthésie et fourmillement) sont la conséquence de l'atteinte des fibres longues.

Résultats et discussion

D'autre part MAAMAR *et al.* (2006) ont décrit l'atteinte psychique comme étant un autre signe de l'atteinte du système nerveux des patients ayant la carence en vitamine B₁₂.

Atteinte digestive

Pour les troubles digestifs :

- ✓ La glossite de Hunter a été retrouvée chez 32 patients dont 6 cas ont une langue dépapillée. dans notre série. En effet dans la littérature la glossite de Hunter est un syndrome particulier de l'anémie par carence en vitamine B₁₂ est spécifiquement de la maladie de Biermer (ZITTOUN *et al.*, 1992) ;
- ✓ 5 patients avaient des troubles digestifs de type vomissement et diarrhée, Ces manifestations sont en relation avec une malabsorption d'après SEBAHOUN (1990).

Les résultats du tableau clinique de notre étude ne sont pas identiques à celles décrites dans l'étude d'URBANSKI *et al.* (2015) en France où (8 %) patients sont asymptomatiques, 37 (77 %) ont une altération de l'état général, (48 %) des signes neurologiques avec notamment 10 (21 %) des paresthésies des extrémités et (15 %) des anomalies des réflexes et 18 (38 %) patients se plaignent de troubles amnésiques. Seuls 5 (10 %) patients présentent des atteintes cliniques caractéristiques de la maladie : un (2 %) avait une sclérose combinée de la moelle et 4 (8,3 %) une glossite de Hunter.

Résultats et discussion

III.3.2.4. Les données paracliniques

III.3.2.4.1. Hémogramme

➤ Hémoglobine

Le taux d'hémoglobine (Hb) a été mentionné chez tous les patients.

La figure 23 détermine la répartition de ces patients selon deux intervalles de taux d'hémoglobine :

- Hb < 12 g/dl : présence d'anémie ;
- Hb \geq 12 g/dl : absence d'anémie.

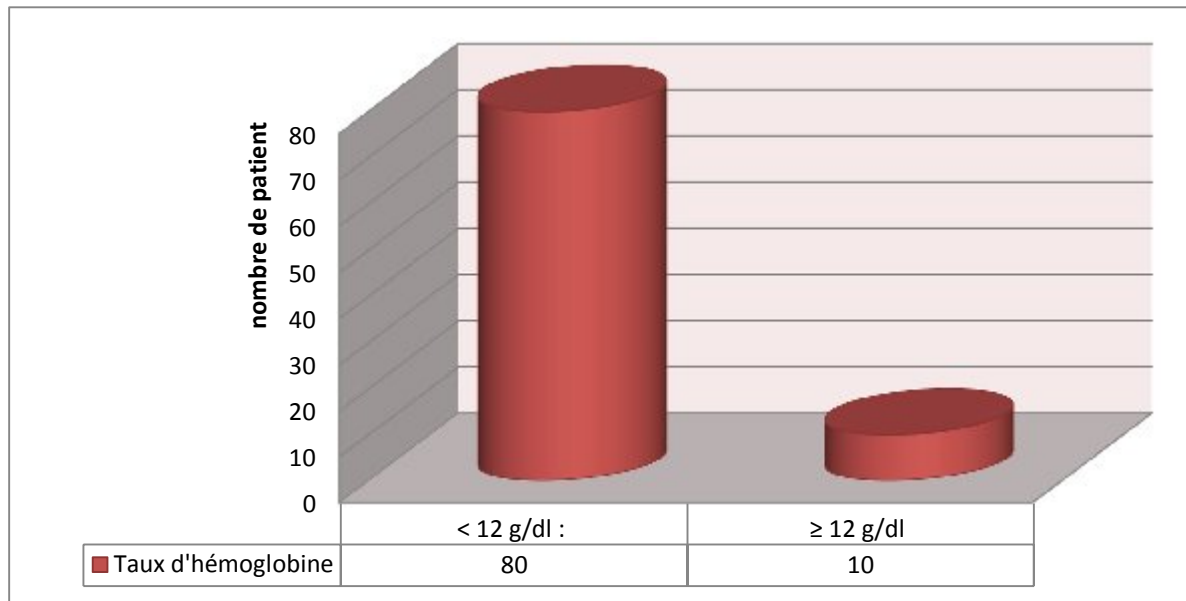


Figure 23 : Répartition des patients en fonction du taux d'hémoglobine.

Le résultat de l'histogramme est :

- ✓ la présence d'anémie chez 80 patients ;
- ✓ absence d'anémie chez 10 patients.

La baisse du taux d'hémoglobine est un diagnostic de la carence en vitamine B₁₂ d'après BACHY *et al.* (2007).

Le taux moyen d'hémoglobine est de 8,16 g/dl. Ce résultat se rapproche du résultat obtenu dans la série d'ANDRES *et al.* (2000) en France avec une moyenne d'hémoglobine de 7,9 g/dl.

L'anémie est retrouvée chez 89% des cas avec une moyenne d'hémoglobine de 7,60 g/dl avec des extrêmes de 3,3 et 11,6g/dl, Cette anémie est répartie dans la figure 24 selon des intervalles :

- Hb < 07 g/dl : l'anémie est profonde ;
- Hb entre $07 \leq < 10$ g/dl : l'anémie est modérée ;
- Hb entre $10 \leq < 12$ g/dl : l'anémie est légère.

Résultats et discussion

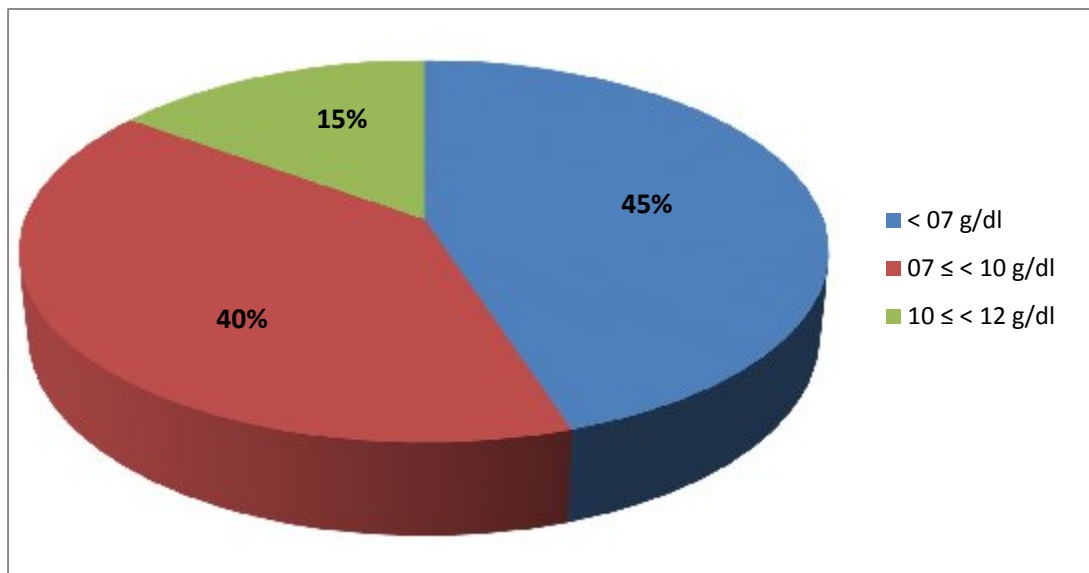


Figure 24 : Répartition des patients selon le degré de tolérance de l'anémie.

Les résultats du secteur étaient :

- ✓ Une anémie profonde dans 36 cas (45%);
- ✓ une anémie modérée dans 32 cas (40%) ;
- ✓ une anémie légère dans 12 cas (15%).

Dans l'étude d'URBANSKI *et al.* (2015) en France à propos de 48 cas : 21(44 %) patients ont une hémoglobiniémie inférieure à 10 g/dL dont 9 (19 %) inférieure à 8 g/dL.

➤ Globules blancs (leucocytes)

Le taux de globules blancs (GB) a été mentionné chez 86 patients, On a repartie les patients selon deux intervalles de taux de globule blanc (figure 25):

- < 4000 éléments /mm³ : pour des faibles taux de GB c.à.d. apparition d'une leucopénie;
- ≥ 4000 éléments /mm³ : pour des valeurs normales de GB.

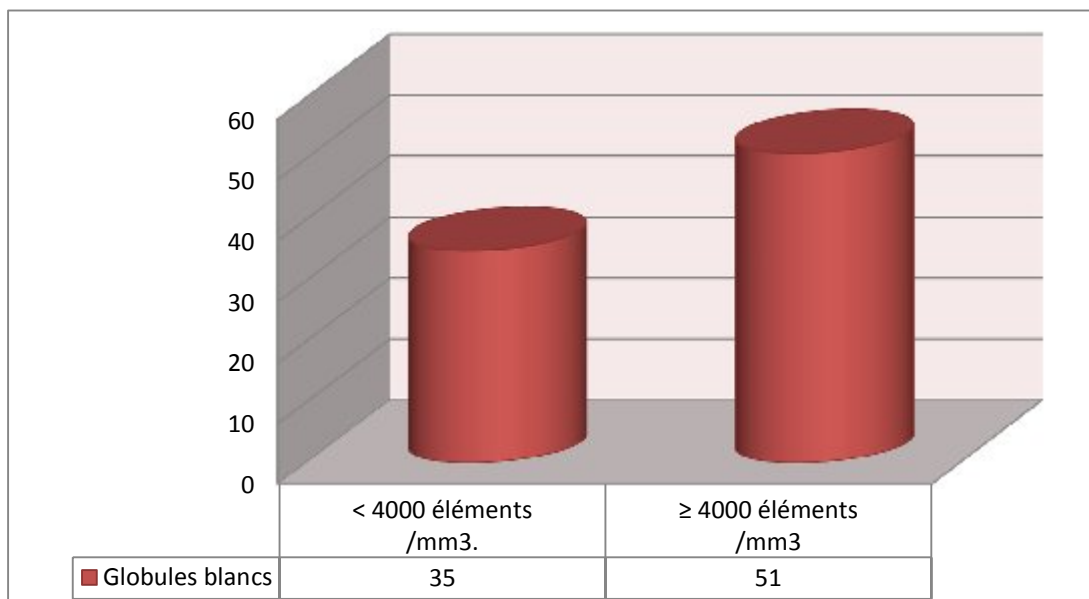


Figure 25 : Répartition des patients en fonction du taux de globules blancs.

Résultats et discussion

Le taux moyen des Globules Blancs (GB) est de 5066,2 éléments /mm³ avec des extrêmes de 1500 et 37000 éléments /mm³.

Une leucopénie est retrouvée chez 35 patients soit 41% des cas.

➤ Plaquettes

Le taux de plaquettes a été mentionné chez 87 patients, les patients ont été répartis selon deux intervalles de taux de plaquettes (figure 26):

- < 150000 éléments /mm³ : pour des faibles taux de plaquette c'est-à-dire apparition d'une thrombopénie;
- ≥ 150000 éléments /mm³ : pour des valeurs normales de plaquettes.

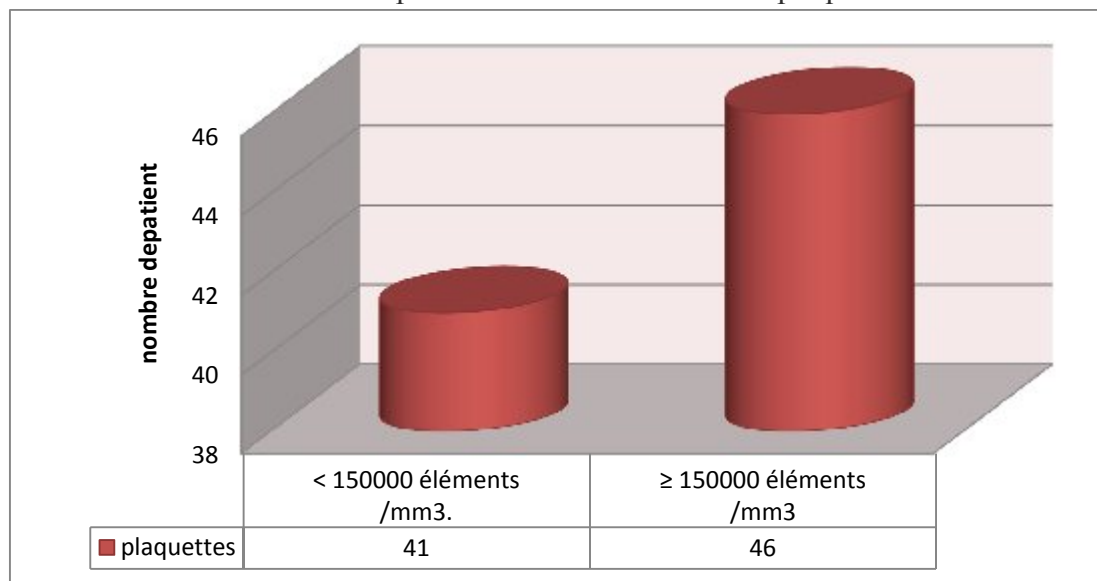


Figure 26: Répartition des patients en fonction du taux de plaquettes.

Le taux moyen des plaquettes est de 180100 éléments /mm³ avec des extrêmes de 28000 et 687000 éléments /mm³.

Une thrombopénie est retrouvée chez 41 malades soit 47% des cas.

Dans notre série, seulement 2 cas de syndrome hémorragique ont été enregistrés, sachant que 47% des patients présentent une thrombopénie, Ceci peut être expliqué par le taux relativement modéré de la thrombopénie dans notre série, avec un taux moyen de thrombopénie de 97639,02 éléments/mm³ (la thrombopénie la plus profonde à 25000 éléments/mm³).

➤ Autres anomalies associées

Dans notre série :

- ✓ Le taux de bicytopenie est estimé à 29 % (26/90 cas) ;
- ✓ le taux de pancytopenie est estimé à 28% (25/90 cas).

Les données trouvées, sont faibles par rapport aux résultats de l'étude de KECHIDA *et al.* (2012) en Tunisie qui a rapporté dans son étude une bicytopenie associée dans 40 % des cas et une pancytopenie dans 32 % des cas.

Résultats et discussion

D'autre part elles sont légèrement fortes de celles de FERROUDJ *et al.* (2009) au service d'hématologie CHU Beni Messous à propos de 59 cas étudiés: 14 patients avaient une bicytopenie (24%) et 13 patients avaient une pancytopenie (22%).

➤ Le volume globulaire moyen (VGM)

Le VGM a été mentionné chez 83 patients ; La figure 27 détermine la répartition de ces patients selon des intervalles de VGM :

- < 80 fl pour une population microcytaire ;
- $80 \leq \leq 100$ fl pour une population normocytaire ;
- $100 \text{ fl} <$ pour la population macrocytaire.

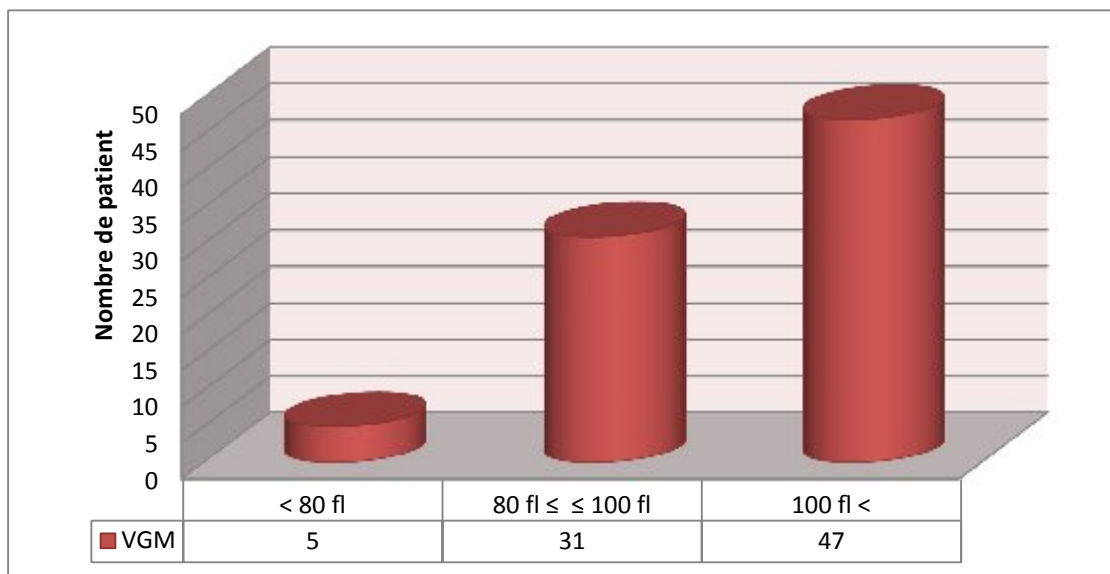


Figure 27 : Répartition des patients en fonction du VGM.

Le VGM moyen est de 103,4fl avec des extrêmes de 69 et 131fl.

Les résultats trouvés sont comparables aux résultats de la littérature où URBANSKI *et al.* (2015) a enregistré un volume globulaire moyen de 101 ± 14 fl à propos d'une étude rétrospective de 58 patients.

Les résultats de l'histogramme sont :

- ✓ Une microcytose retrouvée chez 5 patients avec un VGM < 80 fl ;
- ✓ une normocytose retrouvée chez 31 patients, VGM entre 80 et 100 fl;
- ✓ une macrocytose retrouvée chez 47 patients avec un VGM > 100 fl.

Le résultat de la présence d'une population microcytaire et d'une population à VGM normal dans notre série est expliqué par SEBAHOUN (1990) comme étant la coexistence d'une carence en fer ou d'une thalassémie mineure. Dans l'étude de FERROUDJ *et al.* (2009) à Beni Messous à propos de 59 cas étudiés : 42 patients avaient un VGM supérieur à 100fl.

Résultats et discussion

Les VGM élevés ont été répartis en 2 intervalles (figure 28) :

- $100 \text{ fl} \leq \text{VGM} \leq 120 \text{ fl}$: pour une macrocytose modérée ;
- $120 \text{ fl} < \text{VGM}$: pour une macrocytose importante.

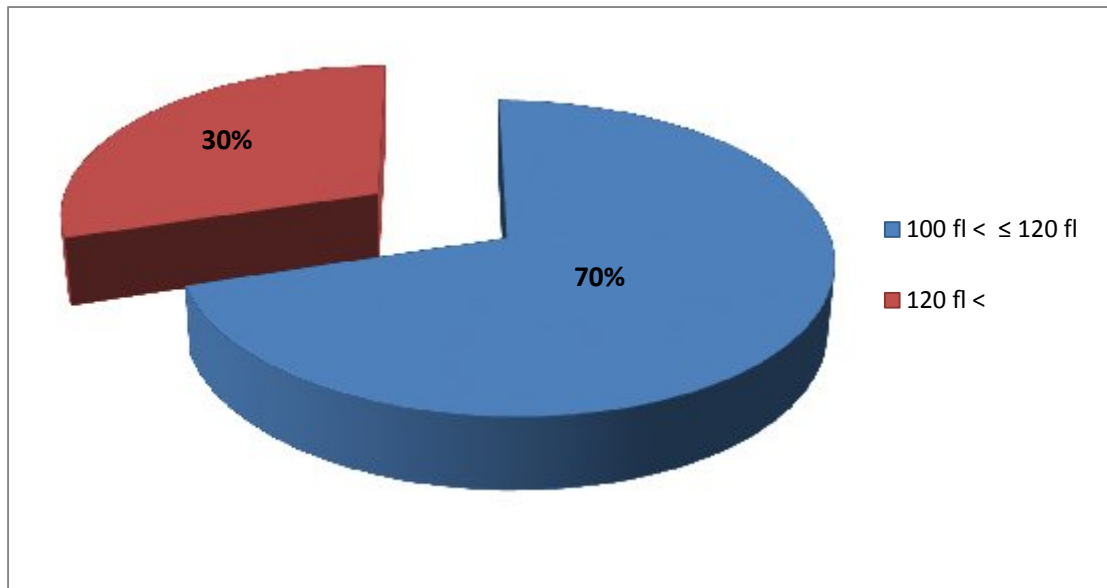


Figure 28: Répartition des patients selon la macrocytose.

Le résultat obtenu :

- ✓ Une macrocytose modérée dans 70% des cas ;
- ✓ une macrocytose importante dans 30% des cas, Avec un VGM moyen de $115 \pm 7,3 \text{ fl}$ et des extrêmes de 102 et 131 fl.

III.3.2.4.2. Frottis sanguin

Le Frottis sanguin est réalisé chez 60 patients :

- une population macrocytaire a été enregistré chez 49 patients ;
- Des Polynucléaires hypersegmentés constatés chez 31 patients ;
- Un déséquilibre leucocytaire chez 37 patients, dont :
 - ✓ une augmentation du pourcentage des polynucléaires neutrophiles dans 18 cas et une diminution dans 06 cas ;
 - ✓ une augmentation du pourcentage des polynucléaires éosinophiles dans 09 cas ;
 - ✓ une augmentation du pourcentage des polynucléaires basophiles dans 02 cas ;
 - ✓ une augmentation du pourcentage des lymphocytes dans 08 cas et une diminution dans 08 cas ;
 - ✓ une augmentation du pourcentage des monocytes dans 02 cas et une diminution dans 12 cas.

Les anomalies existantes sont déjà décrites dans la partie théorique étant le diagnostic d'une carence en vitamine B₁₂. Les autres anomalies n'ont pas été mentionnées (manque de données sur les dossiers des patients).

Résultats et discussion

III.3.2.4.3. Myélogramme

La ponction sternale a été réalisée chez 24 patients, dans 02 cas le frottis médullaire est dilué.

Le résultat de la lecture des autres frottis médullaire est résumé dans le tableau IX.

Tableau IX: Résultats de quelques anomalies du frottis médullaire.

N° du dossier du patient	Anomalies du frottis médullaire		
	La richesse de la moelle	Présence de mégalo-blaste	Présence de mégacaryocyte
O251	+++	Oui	/
O361	+	Oui	/
O732	++	Oui	Oui
O971	+++	Oui	Oui
P004	+++	Oui	/
P062	+++	Oui	Oui
P175	+++	Oui	Oui
P168	+++	Oui	Oui
P231	+	Oui	/
P285	++	Oui	/
P358	+	Oui	/
P377	+++	Oui	Oui
P499	+++	Oui	Oui
P515	+++	Oui	Oui
P799	+++	Oui	Oui
P895	++	Oui	/
P964	++	Oui	/
Q045	+++	Oui	Oui
Q365	+++	Oui	Oui
Q419	+++	Oui	Oui
Q422	+++	Oui	Oui
Q605	+++	Oui	/

Le résultat des frottis médullaire est :

- ✓ Une moelle pauvre (+) dans 03 cas, moelle normale (++) dans 04 cas et une moelle riche (+++) dans 15 cas ;
- ✓ La présence de mégalo-blaste été chez tous les patients ;
- ✓ La présence de mégacaryocyte été chez 13 patients ;
- ✓ Les autres anomalies du frottis médullaire n'ont pas été mentionnées.

Dans la série de FERROUDJ *et al.* (2009), les résultats du myélogramme ont montré une richesse de moelle (+++), mégalo-blastose et gigantisme cellulaire dans 17% des cas.

Résultats et discussion

III.3.2.4.4. Fibroscopie et biopsie gastrique

La fibroscopie et la biopsie gastriques sont réalisées chez 39 patients, Le résultat de l'atteinte gastrique est :

- ✓ Une gastrite atrophique diffuse est retrouvée dans 18 cas soit 46% ;
- ✓ Une gastrite atrophique fundique compatible avec une origine auto-immune est retrouvée dans 16 cas. D'après les résultats de la littérature une gastrite atrophique fundique est d'origine d'une maladie de Biermer (BACHY *et al.*, 2007). On peut conclure que la cause de la carence en vitamine B₁₂ de 41% de ces patients est fort probable la maladie de Biermer ;
- ✓ L'*Helicobacter Pylori* est positif dans 12 cas soit 31% ; la présence de ce germe est un facteur prédisposant et/ou associé au syndrome de non-dissociation de la vitamine B₁₂ de ses protéines porteuses d'après GUILLAND et LEQUEU (2009).
- ✓ Les autres cas (5patients) sans anomalies morphologiques ;
- ✓ Sur le plan histologique, une métaplasie intestinale sans dysplasie a été retrouvée chez 7 patients et aucun cas de dégénérescence tumorale n'a été rencontré.

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) n'a pas été faite chez 51patients en raison de l'inaccessibilité aux examens où bien le refus de l'examen par les patients.

Dans l'étude de BELGHITH *et al.* (2009) en Tunisie, à propos de 100 cas, la biopsie gastrique n'était possible que chez 54 malades. Un aspect de gastrite atrophique chronique de localisation fundique était enregistré chez 44 malades, antrale chez 5 malades et pangastrite chez 3 malades.

Résultats et discussion

III.3.2.5. Traitement

➤ Transfusion sanguine

La transfusion sanguine a été faite chez certains patients (figure 29) La dose été soit 1 culot globulaire (1 CG) ou 2 CG selon leurs besoins.

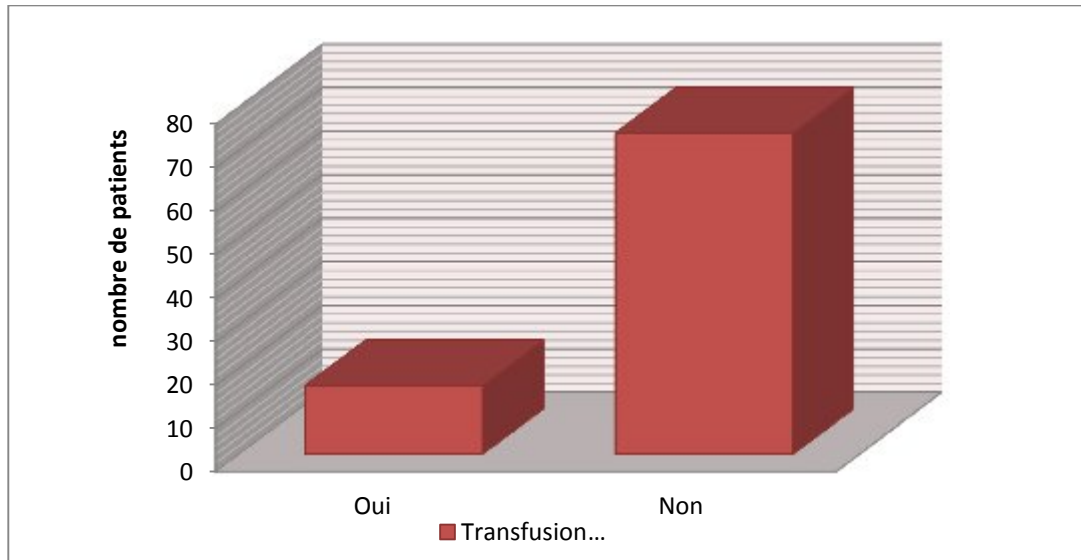


Figure 29 : Répartition des patients selon la transfusion sanguine.

La transfusion a été faite chez 16 patients, D'après les résultats de l'hémogramme, ces patients avaient tous un taux d'hémoglobine $< 6\text{g/dl}$, ces résultats ont une similitude avec les décrits de la littérature par BERNARD *et al.* (1992).

Dans l'étude de KECHIDA *et al.* (2012) en Tunisie l'anémie était globalement bien tolérée nécessitant la transfusion de culots globulaires dans 20 % des cas et dans la série de FERROUDJ *et al.* (2009) la transfusion été chez seulement 7 patients.

➤ La vitaminothérapie

Tous les patients ont été mis sous vitamine B₁₂ injectable de 1000 μg de cyanocobalamine en intramusculaire (IM) selon le schéma thérapeutique suivant :

- ✓ Administration de 1000 μg par jour pendant un mois (test thérapeutique) pour la majorité des patients;
- ✓ Administration de 1000 μg par 2 jours ou par semaine selon l'état des patients jusqu'à normalisation de l'hémogramme.
- ✓ Administration de 1000 μg tous les mois jusqu'à la correction de la cause de la carence dont 18 patients avaient arrêté leur traitement en 2012, 17 patients en 2013, 29 patients en 2014 et 26 patients n'ont pas arrêtés leur traitement, ces derniers peuvent avoir leur traitement à vie s'il y a détermination de la maladie de Biermer comme étant la cause de leur carence en vitamine B₁₂.

Résultats et discussion

➤ Autres traitements

- ✓ 2 patients ont reçus une supplémentation en acide folique (vitamine B₉) ;
- ✓ 6 patients (7% des cas) ont reçus une supplémentation en fer : résultats proche de celui retrouvé dans la série de KECHIDA *et al.* (2012) en Tunisie où l'anémie ferriprive est associée dans 12 % des cas.
- ✓ 5 patients ont reçus un traitement d'éradication de l'*Helicobacter Pylori* de première ligne reposait sur une trithérapie d'une semaine associant :
 - Un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) matin et soir ;
 - deux antibiotiques : Amoxicilline (1000 mg chaque 2jours) et Métronidazole (500 mg chaque 2jours).

III.3.2.6. Evolution sous traitement

✓ Clinique

Sous substitution vitaminique, on note une amélioration clinique chez la majorité des patients traités ; les patients qui avaient des symptômes minimes et ceux traités précocement répondaient le mieux au traitement.

✓ Biologique

Une correction des anomalies hématologiques est obtenue chez plus de 80% des patients en trois mois.

❖ Conclusion de l'étude rétrospective

A l'issue de cette étude rétrospective, beaucoup d'insuffisances ont certainement influencé nos résultats, elles concernent essentiellement l'origine des patients qui n'a pas été précisée, les dosages vitaminiques ainsi que le dosage du facteur intrinsèque, la recherche d'Ac anti-facteur intrinsèque et d'Ac anti-cellule pariétale n'étaient réalisés dans aucun cas. Seul le test thérapeutique était pratiqué. Par ailleurs l'étiologie de cette anémie par carence en vitamine B₁₂ n'a pas pu être précisée.

Conclusion et perspectives

L'étude effectuée, associée à cette revue de littérature, a permis de mieux cerner les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de l'anémie mégaloblastique par carence en vitamine B₁₂.

La carence en vitamine B₁₂ ou cobalamine est une situation fréquente et potentiellement grave. Cependant, elle est souvent sous-diagnostiquée en raison de son installation insidieuse et de ses manifestations cliniques polymorphes et frustes.

Ces manifestations sont liées essentiellement à l'atteinte des tissus à haut renouvellement cellulaire tels que la moelle osseuse, la muqueuse digestive et le système nerveux. Expliquant les anomalies hématologiques, les troubles digestifs et neurologiques habituellement rencontrés.

Quant au suivi, Il n'existe pas de consensus concernant le suivi dans les carences en vitamine B₁₂, il est laissé à l'appréciation de chaque équipe d'organiser ses examens complémentaires en fonction de l'évolution des malades et de leur qualité de vie.

Afin d'améliorer la démarche diagnostique et thérapeutique dans le but d'améliorer la prise en charge des patients nous recommandons :

- ✓ L'interrogatoire soit minutieux à la recherche de toute information pouvant évoquer ce déficit vitaminique et introduire le régime et les habitudes alimentaires dans l'enquête anamnestique surtout chez les sujets âgés vue la fréquence du déficit d'apport chez cette population ;
- ✓ le dosage des cobalamines soit élargi à toute atteinte neurologique ou psychiatrique dont la cause n'a pas été mise en évidence ;
- ✓ accorder une place importante à l'AMM et HCY dans l'arsenal diagnostique si le dosage vitaminique n'a pas été concluant,
- ✓ accorder une place importante au bilan immunologique (anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales gastriques afin de connaître les étiologies de cette carence ;
- ✓ réaliser l'IRM cérébro-médullaire vue son rôle primordiale dans le diagnostic différentiel ;
- ✓ s'ouvrir aux autres modalités thérapeutique surtout la voie orale, et pour ce, réaliser une étude prospective en comparant 02 groupes de malades présentant une atteinte hématologique, neurologique et même digestive par carence en vitamine B₁₂ : un reçoit l'hydroxycobalamine par voie orale et l'autre par voie injectable ;
- ✓ établir un rythme de surveillance hystéroscopique régulière dans le suivi des patients vue le risque de dégénérescence.

Glossaire

Angor : ou angine de poitrine est une atteinte du cœur, liée à un déséquilibre des apports d'oxygène par rapport aux besoins.

Anisochromie : inégalité de la coloration des hématies sur frottis en rapport avec des différences dans leurs charges en hémoglobine.

Anisocytose : elle désigne la présence de cellules de même nature, mais de dimensions différentes. On parle d'anisocytose pour des grandes variations de diamètre des globules blancs, mais ce terme est le plus souvent utilisé pour les globules rouges.

Anneaux de cabot : terme utilisé en hématologie pour désigner une anomalie cellulaire dans les globules rouges. Il s'agit en fait de restes de microtubules du fuseau mitotique, qui permet la migration des chromosomes lors de la division cellulaire.

Anse borgne : maladie gastroentérologique qui se traduit par une lésion susceptible d'aboutir à l'apparition d'un arrêt de la digestion associée à une pullulation des microbes à l'intérieur du tube digestif.

Asthénie : elle s'agit plus précisément d'une dégradation de l'état général entraînant une faiblesse généralisée de l'organisme. Elle se distingue de la fatigue, car c'est un état d'épuisement survenant avant l'effort et ne disparaissant pas au repos.

Babinski : le signe de Babinski sert essentiellement à dépister une lésion du système nerveux central (cerveau et moelle épinière).

Bicytopénie : réduction du nombre de globules rouges associé à une baisse du nombre de globules blancs ou de plaquettes.

Bothriocéphale : ver parasite de l'intestin appartenant à l'ordre des Cestodes.

Corps de Jolly : ils désignent les petits éléments parfois présents dans les globules rouges. Ces petits débris sont normalement éliminés par les macrophages lorsque le globule rouge passe dans la rate.

Imerslund-Gräsbeck : déficit en vitamine B₁₂ aboutissant à une anémie mégaloblastique dans l'enfance

Dyspnée : elle désigne une difficulté à respirer.

Erythropoïèse : ensemble des processus de production des érythrocytes (globules rouges) dans la moelle osseuse rouge à partir de cellules souches hématopoïétiques totipotentes, sous la dépendance de l'érythropoïétine.

Fistule : formation anormale d'une connexion entre deux organes internes, entre le vagin et l'intestin par exemple

Hyperplasie érythroblastique : prolifération anormale des cellules d'un tissu, il en résulte une augmentation de la taille de ce tissu.

Maladie cœliaque : maladie auto-immune, caractérisée par une atrophie villositaire.

Maladie de Crohn : maladie inflammatoire chronique du système digestif, qui évolue par poussées (ou crises) et phases de rémission.

Mégaloblaste : très grande cellule jeune de la lignée des globules rouges.

Métamyélocyte : Variété de globule blanc, présente un noyau qui commence à se fragmenter et à se transformer en une autre variété de globules blanc: le polynucléaire adulte.

Myélocytes : cellules jeunes, précurseurs des cellules sanguines de la lignée des leucocytes granuleux (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, et basophiles).

Pancytopénie : pathologie sanguine qui correspond à une diminution morbide du taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes.

Paranoïa : trouble mental manifesté par des difficultés relationnelles, des troubles du comportement et un sentiment de persécution pouvant aller jusqu'à un point d'irrationalité et de délire.

Paresthésies : la sensation de fourmillements, engourdissements ou autres picotements pouvant être ressentis dans diverses parties du corps.

Vitiligo : est une dermatose, une maladie cutanée qui se traduit par l'apparition de petites bulles claires sous l'épiderme.

Polychromatophilie : propriété pour une cellule d'être colorée par plusieurs colorants.

Polyplœdie : état de cellules somatiques, de tissus ou d'individus possédant, dans les espèces où la diploïdie est la condition normale, un multiple supérieur à deux de lots haploïdes de chromosomes.

Ronberg : est une manifestation clinique qui permet de mettre en évidence une perte d'équilibre et de coordination.

Sclérose combinée de la moelle : atteinte simultanée, dans la moelle épinière, de deux zones de substance blanche, le cordon postérieur (faisceau véhiculant la sensibilité proprioceptive, ou profonde [muscles, tendons, os, articulations]) et le cordon latéral (contenant le faisceau pyramidal qui véhicule la motricité).

Scotome : est un terme qui désigne un déficit d'une partie du champ visuel.

Splénomégalie : augmentation du volume de la rate.

Sprue tropicale : une pathologie qui affecte l'appareil digestif. Il s'agit d'un syndrome de malabsorption intestinale caractérisé par un dysfonctionnement de l'intestin grêle.

Syndrome myélodysplasique : correspondent à un dysfonctionnement de la moelle osseuse caractérisé par une atteinte des lignées des cellules souches à l'origine des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes.

Syndrome pyramidal : est une atteinte de la voie pyramidale, qui correspond à la voie nerveuse contrôlant les mouvements volontaires.

Thrombopénie : correspond à une chute du taux de plaquettes sanguines à moins de 150.000 par millimètre cube de sang.

Troubles cognitifs : est un ensemble de symptômes incluant des troubles de la mémoire, de la perception, un ralentissement de la pensée et des difficultés à résoudre des problèmes.

Références bibliographiques

AIT IDIR EM. (2014). Les atteintes neurologiques par carence en vitamine B₁₂. Etude d'une série de 11 cas colligés au service de neurologie de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès. Thèse de doctorat en médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Fès. Tunisie.

ANDRES E., PERRIN A.E., KRAEMER J.P., GOICHOT B., DEMENGEAT C., RUELLAN A., GRUNENBERGER F et SCHLIENGER J.L. (2000). Anémies par carence en vitamine B₁₂ chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts, étude rétrospective à propos de 20 cas. La Revue de Médecine Interne, 21(11). Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. France, 946–954.

ANDRES E., RENAUX V., CAMPOS F., OPREA C., SONNTAG-FOHRER C et WARTER JM. (2001). Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune. Revue de Medecine Interne; 22, 389-93.

ANDRES E., KALTENBACH G., PERRIN AE., KURTZ JE et CHLIENGER JL. (2002). Food-cobalamin malabsorption in the elderly. American Journal of Medicine, 113, 351-352.

ANDRES E., NOEL E et KALTENBACH G. (2003). Carence en vitamine B₁₂ avec test de Schilling normal ou syndrome de non dissociation de la vitamine B₁₂ de ces proteines porteuses chez le sujet âgé. Etude de 60 patients. Revue de Médecine Interne, 24, 218-223.

ANDRES E., NOËL E., MALOISEL F., Affenberger S et Kaltenbach G. (2004). Les carences en vitamine B₁₂ et leur traitement. Service de Médecine interne. Hôpitaux Universitaires, de Strasbourg. France, 292-298.

ANDRES E., AFFENBERGER S., VINZIO S., NOËL E., KALTENBACH G et SCHLIENGERE L. (2005). Carences en vitamine B₁₂ chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. La revue de médecine interne, 26(12), 938-946.

ANDRES E., VIDAL-ALABALL J., FEDERICI L., LOUKILI NH., ZIMMER J et KALTENBACH G. (2007). Clinical aspects of cobalamin deficiency elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestation, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy. European Journal of Internal Medicine, 18(6), 62-456.

ANONYME 1 (2013). Sang pathologique, Hématologie clinique et hématologique. Site internet : cytologie-sanguine.com.

ANONYME 2 (2013). Lignée granuleuse, Hématologie clinique et hématologique. Site internet : cytologie-sanguine.com.

ANONYME 3 (2013). Moelle, Hématologie clinique et hématologique. Site internet : cytologie-sanguine.com.

ANONYME 4 (2011). Les cellules du sang et de la moelle osseuse. Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers. Site internet : Hematocell.fr.

BACHY E et HOUOT R. (2007). ECN en Fiche, Hématologie. Ellipses édition Marketing S.A, 32, Bargue. Paris, 117.

BECK WS. (1985). Megaloblastic anemias. Book of Medecine, 18th ed. WB Saunders, Philadelphia, 893.

BELGHAZI. (2013). Gastrites chroniques. CHUC, Service d'hépto-gastro-entérologie, 29.

BELGHITH A., MAHJOUB S et BEN ROMDHANE N. (2009). Etude étiologique des carences en vitamine B₁₂, étude prospective à propos de 100 cas. La Revue de Médecine Interne, 30(4). Service hématologie, hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie, 384.

BERNARD J., HENRI W., BRIGNITTE L., ROBERT G. (1992). Les maladies du globule rouge. Les éditeurs INSERM, Médecine Sciences Flammarion, 4, rue SIMER-Delavigne. Paris, 135.

BINET C. (2010). Métabolisme de la vitamine B₁₂ : apports, absorption, transport, réserves, rôle physiologique, méthodes d'exploration, 1.

BISSON R., TANNER SM et LI Z. (2004). Genitically heterogenose selective intestinal malabsorption of vitamin B₁₂ : founder effects, consanguinity, and high clinical awareness explain aggregations in scan-dinavia and the Middel East. Human Mutation, 23, 327-333.

BORDESSOULE D. (2013). Pathologie hématologie. Anémie carentielles. Faculté de médecine, Université de Limoges, 9-16.

BOURGOIS C. (2003). Les vitamines dans les industries agroalimentaires .Tec et Doc, 21-22.

CARMEL R. (2000). Current concepts in cobalamin deficiency. Anual internal medicine, 51, 75-357.

CARMEL R., AURENGZEB I et QIAN D. (2001). Associations of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, Hélicobacter pylori infection and serum markers of gastritis. American Journal of Gastroenterology, 96, 63-70.

CASASSUS P et LEROUX G. (1991). Decision en hématologie. Vigot , 23, rue de l'école de médecine. Paris, 135-143.

COMAN T et KARLIN L (2011). Hématologie, oncohématologie. 2^{ème} édition, Elsevier Masson S.A.S, 62, rue Camille-Desmoulins. Italie, 62-63.

DELABESSE E., CORRE J., YSEBAERT L., LAHARRAGUE P et LAURENT G. (2010). Séméiologie hématologique. DCEM1. Faculté de Médecine, Toulouse-Rangueil. France, 1.

DURANDE C., MARY S., BRAZO P et DOLLFUS S. (2003). Manifestations psychiatriques de la carence en vitamine B₁₂. *Encéphale*, 29,560-565.

ELLEUCH H. (2008). Cobalamines et Folates. Faculté de Médecine de Sfax, 17-18.

FEDERICI L., LOUKILI N., ZIMMERC J., AFFENBERGERA S., MALOISELD F et ANDRES E. (2006). Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B₁₂ : données personnelles et revue de la littérature. *La Revue de médecine interne*, 28(4), 225-231.

FERROUDJ N., Z.KACI Z., KERRAR C., BRAHIMI Z., AHMIDATOU H et BELHANI M. (2009). Étiologies et évolution des anémies Étiologies et évolution des anémies par carence en facteurs anti pernicioeux, étude rétrospective propos de 59 cas. Service Hématologie CHU Beni Messous, Algérie, 7-19.

GOCHARD A., MONDON K., TOFFOL B et AUTRET A. (2009). Carence en vitamine B₁₂, ataxie cérébelleuse et troubles cognitifs. *Revue Neurologique*, 165, 1095-1098.

GUEANT JP., NAMOUR F., AIMON-GASTIN I et NICOLAS JP. (2001). Vitamine B₁₂ (cobalamines). 3^{ème} édition, Tec et Doc Lavoisier, Paris, 211-215.

GUILLAND JC et LEQUEU B. (2009). Encyclopédie des vitamines, du nutriment au médicament, 1: métabolisme et fonctions. Editions TEC et DOC 11, rue Lavoisier. Paris, 25, 27, 88,480-487.

GUILLAND JC et LEQUEU B. (2009). Encyclopédie des vitamines, du nutriment au médicament, volume 2: aspects nutritionnels. Editions TEC et DOC 11, rue Lavoisier. Paris, 1035-1038.

HALL CA. (1973). Transcobalamins I and II as natural transport proteins of vitamin B₁₂. *The Journal of Clinical Investigation*, 56, 1125.

HEALTON EB., SAVAGE DG., BRUST JC., GARRET TJ et LINDENBAUM J. (1991). Neurologic aspects of cobalamin deficiency, 70 (4), 229-245.

HILLMAN R., AULT K et RINDER H. (2007). Hématologie en pratique clinique: Guide de diagnostic et de traitement. Médecine Sciences Flammarion, 106-107.

HOWDEN CW (2000). Vitamin B₁₂ levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *American Journal of Gastroenterology*, 30, 29-33.

IRHOUDANE H. (2007). Atteinte neurologique au cours des carences en vitamine B₁₂. Faculté de médecine et de pharmacie de Fés.

KECHIDA M., KLII R., HARZALLAH O., BRAHEM D., BOUTERAA W., LAATIRI A et MAHJOUB S. (2012). Profil des anémies mégalo-blastiques, étude rétrospective à propos de 50 cas. *Médecine Interne*, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie, 1.

KUMAR A ET SINGH AK. (2009). Teaching NeuroImage: inverted V sign in subacute combined degeneration of spinal cord. *Neurology*, 72.

LEFRERE F. (2006). Hématologie et transfusion. Edition ESTEM de Boech diffusion 5 /7 rue de la gare, Issy-les-Moulineaux, 86.

LINDENBAUM J., ROSENBERG IH., WILSON PW., STABLER SP et ALLEN RH. (1994). Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. The American Journal of Clinical Nutrition, 60, 2-11.

LOUKILI N., NOEL E., BLAISON G., GOICHOT B., KALTENBACH G., RONDEAU M et ANDRES E. (2004). Données actuelles sur la maladie de Biermer : étude rétrospective à propos de 49 observations. La Revue de Médecine Interne 25, 556-561.

LOUKILI NH et ANDRES E. (2003). Vitamine B₁₂ chez l'adulte : du métabolisme au carence. Annales d'endocrinologie, 64, 376-382.

LOUP CA. (2011). Manifestations stomatologiques de la carence en vitamine B₁₂ : présentation de 13 cas. Médecine dentaire, Université de Genève, 13.

MAAMAR M., TAZI-MEZALEK Z., HARMOUCHE H., AMMOURI W., ZAHLAN M., ADNAOUI M., AOUNI M., MOHATTANE A et MAAOUNI A. (2006). Les troubles neurologiques par carence en vitamine B₁₂ : étude rétrospective de 26 cas. La Revue de médecine interne, 27, 442-447.

NICOLAS JP, GUEANT JL. (1994). Absorption, distribution et excrétion de la vitamine B₁₂. Annales de Gastroentérologie et d'Hépatologie, 30, 270-282.

PAUTAS E., CHERIN P., DEJAEGER C et GODEAU P. (1999). Carence en vitamine B₁₂ chez le sujet âgé. La Presse Médicale, 28, 1767-1770.

PELLANDA H. (2012). Expression des enzymes de la reméthylation de l'homocystéine et effets épigénétiques de la mycotoxine FB₁ (fumonisine) dans l'hépatocarcinome. Université de Lorraine, école doctorale BIOSE, 28-32.

POSTON JM. (1980). Cobalamin- dependent formation of leucine and beta- leucine by rat and human tissue.Changes in pernicious anemia., Journal of Biological Chemistry, 25(5), 10067-10072.

SCALABRINO G. (2005). Cobalamin in subacute combined degeneration and beyond : traditional interpretations and novel theories. Experimental Neurology, 192 (2), 479-463.

SEBAHOUN G. (1990). Hématologie. Medsi, Mc-GRAW-Hill, 6, avenue Daniel-Lesueur. Paris, 86-89.

SERRAJ K., MECILI M et ANDRES E. (2010). Signes et symptômes de la carence en vitamine B₁₂: revue critique de la littérature. Médecine Thérapeutique, 16, 13-20.

SOLOMON LR. (2007). Disorders of cobalamin (vitamin B₁₂) metabolism : emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Reviews, 21, 113-30.

TAMURA G., KUBOTA K., MURAKAMI H et al. (1999). Immunomodulation by vitamin B₁₂ : augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B₁₂-deficient patients by methyl-B₁₂ treatment. Clin Expl Immunol, 116, 28-32.

TANNER SM., AMINOFF M et WRIGHT FA. (2003). Amnionless, essential for mouse gastrulation, is mutated in recessive hereditary megaloblastic anemia. Nature Genetics, 33, 426-429.

TEILLET F., PREEL JL., HARDOUIN JP et DEBRAY C. (1979). Troubles hématologiques dans la maladie de Crohn. Revue de Médecine Interne, 55, 560-563.

TOUIL FZ., BENTAHAR. I., ACHICHI A et HAMDI S. (2009). Etude de la carence en vitamine B₁₂, étude rétrospective à propos de 395 cas. Service d'hématologie - CHU de Sétif, Algérie, 4-17.

TREDICI G., BUCCELLATO F., BRAGA M., CAVALLETTI G., CISCATO P., MOGGIO A et SCALABRINO G. (1998). Polyneuropathy due to cobalamin deficiency in the rat. Neurological Sciences, 156 (1), 18-29.

URBANSKI G., LAVIGNE C., RENIER G et CHEVAILLER A. (2015). Description clinico-biologique d'une population monocentrique de maladie de Biermer, étude rétrospective à propos de 48 cas. Revue de Médecine Interne, 36 (1), 71^{ème} Congrès De La Société Nationale Française de Médecine Interne, Besançon. 150-151.

VILKAS M. (1994). Vitamines. Mécanismes d'action chimique. Hermann. Paris.

VUYLSTEKE P., BERTRAND C., VERHOEF GE et DENBERGHE P. (2004). Case of megaloblastic anemia caused by intestinal taeniasis. Annals of Hematology, 83, 487-488.

ZITOUN R., SAMAMA M et MARIE JP. (1992). Manuel d'hématologie. 4^{ème} édition, Doin, 6, rue de Mézières. Paris. 10-54.

ZITOUN J. (2000). Découverte de la vitamine B₁₂. Revue du praticien, 50, 473-475.