



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITÉ MOHAMMED V
DE RABAT
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 045

MALADIE DE BIERMER : Avances actuelles

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Oumnia BELHAQ

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Maladie de Biermer, Anémie pernicieuse, Cobalamine,
Vitamine B12, Carence en vitamine B12

Membres du Jury :

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Hafid ZAHID

Professeur d'Hématologie Biologique

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ ﴿٣٢﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



DOYENS HONORAIRES :

- 1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAC
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne
Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat
Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMMA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <u><i>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</i></u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u><i>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</i></u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique - <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPLM*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrie
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir* Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed* Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss* Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira* Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale* Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass* Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad* Gynécologie-Obstétrique
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. SEKKACH Youssef* Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid* Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham* Anesthésie-Réanimation
Pr. BOUABDELLAH Mounya Biochimie-Chimie
Pr. DERRAJI Soufiane* Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim* Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed* Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed* OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
Pr. LAKHAL Zouhair* Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed Chirurgie pédiatrique
Pr. SABIR Maria Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

Le Doyen



DEDICACES



Je dédie ce modeste travail

À Allah

*Le très Haut, le très Grand,
le Clément, L'Omniscient, l'Omnipotent.
Le Tout Puissant, le très miséricordieux
d'avoir permis à ce travail d'aboutir à son terme.*

Au PROPHETE MOHAMMED paix et salut sur lui.

À mes très chers parents

Dr JAMAL BELHAQ et IKRAM SOULIMAN AARAB

Je ne saurais vous exprimer en quelques lignes toute ma reconnaissance pour tous les sacrifices accomplis à mon égard , pour les prières et encouragements que vous n'avez cessé de formuler pour mon succès . Si j'en suis là aujourd'hui, c'est particulièrement grâce à vous. C'est à vous que je dois ma réussite, mon éducation et mon savoir . Vous êtes ma lumière , la lueur d'espoir de mes jours sombres.

Que Dieu tout puissant vous préserve et vous accorde santé , longue vie et bonheur.

Je t'aime Maman

Je t'aime Papa





*À mon cher frère Aniss Belhaq
et ma chère sœur Aya Belhaq*

Je ne saurai vous exprimer tout l'amour et toute la tendresse que j'ai pour vous . Je suis trop fière de vous .Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que dieu le tout puissant vous protège .

À ma meilleure amie Imane Zahir

Celle qui a toujours été là dans les bons comme dans les mauvais moments . Tu m'as épaulé et soutenu sans rien attendre en retour .J'ai trouvé en toi le refuge de mes chagrins et de mes secrets . Je ne saurai trouver une expression qui peut témoigner de ma gratitude et de mon amour envers toi .Plus qu'une amie ,tu es une sœur .Je te souhaite tout le bonheur du monde . Je ne sais pas où je serais aujourd'hui sans toi. Merci d'être resté à mes côtés.

À mes chers ami(e)s et collègues : Hajar Sakim , Nouhaila Hamdina, Asmaa Masbah , Yousra Brital , Noura Lemkimel , Ismail Boutaam , Anwar Amahdar et Omar Khalifa .

Les mots ne sauraient exprimer mon immense gratitude envers vous .Merci pour vos encouragements , votre soutien et vos conseils .Je vous souhaite une belle carrière professionnelle et beaucoup de bonheur .

À tous les membres de ma grande famille

*À tous ceux qui ont contribué de près
ou de loin à l'élaboration de ce travail*





REMERCIEMENTS



À Notre Maître et Président du jury
Monsieur Le Professeur Azlarab MASRAR
Professeur d'Hématologie Biologique
Chef de service du laboratoire central d'Hématologie biologique
À l'hôpital Ibn Sina-Rabat

C'est un immense honneur de votre part de présider notre jury de thèse.

Vos qualités humaines et professionnelles , ainsi que votre compétence seront pour nous des exemples à suivre dans l'exercice de notre profession.

Nous profitons de cette occasion pour exprimer notre haute estime , considération et gratitude.

Veillez trouver ici, Cher Maître, le témoignage de notre plus profond respect et remerciements les plus sincères .

À notre Maître et Directeur de thèse
Madame Le Professeur Souad BENKIRANE
Professeur d'Hématologie Biologique
À l'hôpital Ibn Sina-Rabat

Chère maître, vous êtes un modèle et une référence pour nous.

Cela a été pour moi un très grand honneur et un plaisir immense de travailler sous votre direction .

Votre simplicité , vos qualités humaines et intellectuelles , votre rigueur scientifique , vos qualités de formateur et votre goût du travail bien fait , font de vous un maître que nous admirons .

Jamais , je n'oublierai la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en m' accueillant en toutes circonstances .

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma grande estime , de ma plus haute considération ainsi que mes sentiments les plus sincères .





À Notre Maître et juge de thèse

Monsieur le Médecin Colonel Hafid Zahid

Professeur d'hématologie et d'immuno-hématologie

À l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V-Rabat

Je vous remercie , cher professeur d'avoir accepté d'être présent pour porter un jugement sur ce travail.

Votre engagement , votre modestie, votre gentillesse , ainsi que vos qualités professionnelles font de vous un maître respecté .

Veillez retrouver ici , le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance .

À notre Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Au centre de transfusion à l'HMIMV-Rabat

Nous sommes très reconnaissants pour la bonté et la spontanéité avec lesquelles vous nous avez accueillis et avez consenti à juger notre travail.

Votre simplicité , votre courtoisie et votre dévouement illimité envers les étudiants font de vous un modèle à suivre .

Votre jugement nous sera très précieux dans l'appréciation de ce travail.

Veillez agréer , Cher Maître , le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance .





***LISTE
DES ABREVIATIONS***

Abréviations

ABCD4	: Le membre 4 de la sous-famille D de la cassette de liaison à l'ATP
ACP	: Auto-anticorps des cellules pariétales
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AdoCbl	: Adénosylcobalamine
AFI	: Auto-anticorps du facteur intrinsèque
AMN	: Protéine amnionless
AP	: Anémie pernicieuse
Cbl	: Cobalamine
CBLA	: Competitive binding luminescence assay
CblA	: Mutations du gène d'acidurie méthyl-malonique type A
CblJ	: Mutations du gène ABCD4
CCMH	: La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CMH	: Le complexe majeur d'histocompatibilité
CN	: Cyanure
CoA	: Coenzyme A
CP	: Les cellules pariétales
CPA	: Les cellules présentatrices d'antigènes
DATP	: Désoxyadénosine triphosphate
DCTP	: Désoxycytidine triphosphate
DGTP	: Désoxyguanosine triphosphate
DHFR	: Dihydrofolate réductase
DTMP	: Désoxythymidine monophosphate
DTTP	: Désoxythymidine triphosphate
DUMP	: Désoxyuridine monophosphate
DUTP	: Désoxyuridine triphosphate

ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
EMAD	: Encéphalomyélite aiguë disséminée
FDA	: La food and drug administration
FH2	: Dihydrofolate
FH4	: Tétrahydrofolate
FI	: Facteur intrinsèque
FLAIR	: Fluid-attenuated inversion recovery
GAC	: La gastrite atrophique chronique
GAI	: Gastrite chronique auto-immune
GPCA	: Anticorps des cellules pariétales gastriques
Hb	: Hémoglobine
Hcy	: Homocystéine
HLA	: Antigène leucocytaire humain
HPLC	: High performance liquid chromatography
HRV	: Heart rate variability
HTC	: L'holotranscobalamine
IFN	: Interféron
IL	: Interleukine
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LB12	: Labeled - B12
LDH	: Lactate deshydrogénase
LMBD1	: Le transporteur lysosomal probable de la cobalamine
MAI	: Maladie auto-immune
MeCbl	: Méthylcobalamine
Méthyl THF	: Méthyl-tétrahydrofolate
MGG	: Coloration de May-Grünwald Giemsa
MMA	: Acide méthylmalonique

MS	: Méthionine synthase
MUT	: Mutations du gène codant pour la méthylmalonyl-COA mutase
N2O	: Le protoxyde d'azote
N5-MeThf	: Le 5- méthyltétrahydrofolate
NFS	: Numération formule sanguine
PE	: Potentiel évoqué
PH	: Potentiel hydrogène
Pseudo-MAT	: Pseudo-microangiopathie thrombotique
SAH	: S- adénosylhomocystéine
SAM	: S-adénosylméthionine
SCM	: Sclérose combinée de la moelle
SCP	: Syndrome cordonal postérieur
SEP	: Sclérose en plaques
SHMT	: Sérine- hydroxyméthyltransférase
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
SNDB12PP	: Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses
SPA	: Syndrome polyglandulaire auto-immun
Tc	: Transcobalamine
TCMH	: Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
Th	: T helper
THF	: Tétrahydrofolate
TIBC	: Total iron-binding capacity
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
TS	: Thymidylate synthase
VGM	: Volume globulaire moyen
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine



***LISTE
DES ILLUSTRATIONS***

Liste des figures

Figure 1: Structure chimique de la vitamine B12	7
Figure 2: Conversion des formes de la vitamine b12.....	8
Figure 3: Transformation en aval de la vitamine b12	13
Figure 4: Facteurs intervenants dans le métabolisme de la vitamine B12 chez l'homme	16
Figure 5: Mécanisme d'absorption de la vitamine B12	18
Figure 6: Conversion (intramitochondriale) du méthylmalonyl Coenzyme A en succinyl CoA.....	20
Figure 7: Conversion de l'homocystéine en méthionine.....	21
Figure 8: Principales étapes du métabolisme de la vitB12.....	22
Figure 9: Modèle simplifié des processus dépendants de la vitamine B12	24
Figure 10: Métabolisme de la vitamine B12, protéines impliquées dans son assimilation et défauts innés ou acquis de cette chaîne métabolique.....	25
Figure 11: Rôle de l'acide folique et de la vitamine B12	27
Figure 12: Rôles de la vitamine B12 et du folate dans le cycle de la méthionine, le cycle du folate et la synthèse de l'ADN	29
Figure 13: Cohortes d'âge d'une série de patients atteints d'AP (n = 177) diagnostiqués consécutivement entre 1992 et 2005 dans une unité universitaire de gastroentérologie.....	30
Figure 14: Anémie pernicieuse, absorption de la B12	34
Figure 15: Mécanisme de l'anémie pernicieuse. Ab : anticorps, IF : facteur intrinsèque.....	36
Figure 16: Conséquences de la carence en vitamine B12	39
Figure 17: La lésion gastrique de l'anémie pernicieuse.....	41
Figure 18: Représentation schématique des mécanismes possibles de la mort des cellules gastriques	43
Figure 19: Anémie mégaloblastique : Aspect typique jaune citron d'une femme de 69 ans souffrant d'anémie pernicieuse et d'une anémie mégaloblastique sévère. La couleur est due à la combinaison de la pâleur (due à l'anémie) et de la jaunisse (due à une érythropoïèse inefficace).....	47

Figure 20: Face dorsale d'une langue atteinte de la glossite de Hunter	49
Figures 21 et 22: Large plaque d'hyperpigmentation de la face latérale droite du cou avec hyperpigmentation des deux chevilles chez une jeune patiente qui souffre d'une carence en vitamine B12	54
Figure 23: Manifestations cliniques et biologiques lors des carences en vitamine B12	57
Figure 24: Frottis de sang périphérique où l'on retrouve une anisocytose, une poïkylocytose et quelques dacryocytes	59
Figure 25: polynucléaires hypersegmentés	60
Figure 26: Principales anomalies hématologiques en rapport avec une carence en vitamine B12	62
Figure 27: Moelle osseuse au cours d'une anémie mégalo-blastique. Asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique.....	63
Figure 28: Moelle osseuse au cours d'une anémie mégalo-blastique. Un métamyélocyte géant côtoie un métamyélocyte normal.....	64
Figure 29: Algorithme de diagnostic de l'anémie pernicieuse	72
Figure 30: Aspects neuroradiologiques de la carence en vitamine B12.....	75
Figure 31: Distribution des diverses étiologies de carence en vitamine B12 chez l'adulte.....	76
Figure 32: Étapes du métabolisme de la vitamine B12 et étiologies correspondantes.....	82
Figure 33: Prise en charge thérapeutique d'une carence en vitamine B12.....	87

Liste des tableaux

Tableau I: Aliments ayant une teneur élevée en vitamine B1	11
Tableau II: Espèces de producteurs microbiens et procédés microbiologiques recommandés pour la production de la vitamine b12	12
Tableau III: Apport nutritionnel recommandé en vitamine B12.....	15
Tableau IV: Éléments du tableau hématologique des carences en vitamine B12	48
Tableau V: Principales manifestations cliniques des carences en vitamine B12	56
Tableau VI: Performance diagnostique, interprétations et limites des tests actuellement disponibles dans le diagnostic de l'AP	70
Tableau VII: Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.....	78



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITÉS SUR LA MALADIE DE BIERMER	4
I. HISTORIQUE	5
II.RAPPELS SUR LA VITAMINE B12	6
1. Structure de la vitamine B12	6
2. Les propriétés physico-chimiques de la vitamine B12	9
3. Sources de la vitamine B12	10
3.1. Sources alimentaires de la vitamine B12	10
3.2. Production microbienne de vitamine B12	11
4. Apports et besoins	15
5. Étapes du métabolisme de la vitamine B12	16
5.1. Absorption	17
5.2. Transport	19
5.3. Stockage et élimination	19
5.4. Métabolisme cellulaire	20
6. Fonctions de la vitamine B12	23
7. La cobalamine et le métabolisme des folates	26
III.EPIDEMIOLOGIE	30
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	32
1.Physiopathologie de l’anémie macrocytaire	37
2.Physiopathologie de l’atteinte neurologique	38
3.Physiopathologie de la gastrite chronique atrophique	40
DEUXIEME PARTIE : DIAGNOSTIC DE L’ANÉMIE PERNICIEUSE	45
I.DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	46

1. Symptomatologie clinique	46
1.1. Les manifestations hématologiques	46
1.1.1. Le syndrome anémique	46
1.1.2. Autres manifestations hématologiques	47
1.2. Les manifestations digestives	49
1.2.1. Les signes buccaux	49
1.2.1.1. La glossite atrophique de Hunter	49
1.2.1.2. Les autres manifestations digestives	50
1.3. Les manifestations neuropsychiatriques	50
1.3.1. Atteinte centrale	50
1.3.2. Atteinte périphérique	51
1.3.2.1. Neuropathie périphérique	51
1.3.2.2. Atteinte des nerfs crâniens	52
1.3.2.3. Atteinte du système nerveux autonome	52
1.3.3. Atteinte cognitive	53
1.3.4. Signes psychiatriques	53
1.4. Autres manifestations	53
II. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	58
1. Diagnostic hématologique	58
1.1. Hémogramme	58
1.1.1. Données quantitatives	58
1.1.2. Données qualitatives : Frottis sanguin	59
1.2. Myélogramme	63
2. Dosage de la cobalamine sérique	65
3. Dosage de l'holotranscobalamine sérique (HTC)	66

4. Mesure et utilité clinique des taux de l'acide méthylmalonique (MMA) sérique et de l'homocystéine plasmatique totale	67
5. Les anticorps des cellules pariétales (ACP) et les anticorps du facteur intrinsèque (AFI)	69
III . RADIOLOGIE	73
1. IRM cérébrale et médullaire	73
IV. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE	76
1. Les différentes étiologies de l'hypovitaminose B12.....	76
1.1.Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (SNDB12PP)	77
1.2. Malabsorption de la vitamine B12	79
1.3.Carences d'apport en vitamine B12	80
1.4. Les maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12	80
TROISIEME PARTIE : ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE ET PRONOSTIC	83
I.PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	84
1.Traitement substitutif	84
1.1.Substitution parentérale	84
1.2.Traitement par voie orale	85
2.Nouvelles modalités thérapeutiques	88
3.Autres thérapeutiques	89
II.EVOLUTION ET SUIVI	90
CONCLUSION	91
RESUMES	93
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	97



La maladie de Biermer (anciennement dénommée anémie pernicieuse) est une maladie auto-immune (MAI) qui est diagnostiquée en raison d'une anémie causée par un manque de vitamine B12 (cobalamine) dans le sang.

La carence en vitamine B12 résulte d'un défaut d'assimilation de la vitamine B12 dû à l'absence du facteur intrinsèque (FI). L'IF est une glycoprotéine liant la vitamine B12, qui est produite par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique et permet l'absorption du complexe vitamine B12-facteur intrinsèque par les récepteurs de la cubiline au niveau de l'iléon terminal.

Dans le cas de l'AP, il existe deux mécanismes qui provoquent la déficience ou l'inactivation du facteur intrinsèque. Premièrement, environ 85% des patients atteints d'AP possèdent les anticorps des cellules pariétales gastriques (GPCA) qui induisent la destruction des cellules pariétales et qui, à leur tour, entraînent un échec de la production du facteur intrinsèque. Deuxièmement, 40 à 80 % des patients atteints d'AP ont des anticorps contre le facteur intrinsèque qui se lient au site de liaison de la vitamine B12 du facteur intrinsèque et qui inactivent ensuite la fonction d'aide à l'absorption de vitamine B12 du facteur intrinsèque .

L'AP est une maladie multifactorielle qui résulte de l'interaction entre la nature et l'environnement ; elle se manifeste comme la cause la plus courante de carence en vitamine B12 dans le monde et est fréquemment associée à une gastrite atrophique chronique.

La prévalence de l'AP aux États-Unis est d'environ un pour 1000 personnes, mais chez les personnes âgées de plus de 60 ans, elle est d'environ 2 %. Les femmes sont plus souvent touchées que les hommes. Avec un traitement adéquat, la plupart des gens vivent une vie normale.

Les auto-anticorps sont dirigés contre la H⁺/K⁺-ATPase gastrique et le facteur intrinsèque. La H⁺/K⁺-ATPase gastrique est responsable de la sécrétion d'ions hydrogène en échange d'ions potassium par les membranes des cellules pariétales. Les auto-anticorps se fixent à la sous-unité α catalytique de 100 kDa et à la sous-unité β glycoprotéique de 60 à 90 kDa de cette enzyme. Ces auto-anticorps sont détectés dans environ 90 % des patients atteints d'AP mais aussi chez environ 13 % de leurs parents au premier degré non anémiques.

Le facteur intrinsèque, une glycoprotéine de 60 kDa, se lie et est nécessaire à l'absorption de la B12. Deux types d'auto-anticorps se lient au facteur intrinsèque. Parmi ces auto-anticorps, l'auto-anticorps de type 1 est le plus courant, il bloque la liaison de la vitamine B12 au facteur intrinsèque, et est trouvé chez environ 70 % des patients atteints d'AP. Dans la population générale, la prévalence des auto-anticorps des cellules pariétales, déterminée par immunofluorescence, augmente avec l'âge, passant d'environ 3 % à 30 ans à 10 % à 80 ans . Dans une étude transversale de la gastrite atrophique chez des parents au premier degré de patients atteints d'AP, les anticorps anti-cellules pariétales avaient une spécificité d'identification de la maladie de 87 %, une sensibilité de 65 %, mais une valeur prédictive positive de seulement 44 %. Encore une fois, il faut noter que ces chiffres concernent l'identification de la maladie et non pas strictement à la prédiction. D'autres études ont montré que, comme pour le diabète et les maladies thyroïdiennes, la combinaison d'auto-anticorps et de changements fonctionnels identifie la maladie avec un niveau de précision plus élevé. Le HLA peut également être important ; une étude de patients atteints de diabète de type 1 a révélé la présence d'anticorps dirigés contre les cellules pariétales chez 21 % des patients, et la présence de ces anticorps a été associée au gène HLA-DR5 . Des études prospectives à long terme sont nécessaires pour définir de manière plus définitive la valeur de ces auto-anticorps dans la prédiction.

L'AP est associée à un certain nombre d'autres comorbidités du SIDA et constitue donc une véritable maladie polyautoimmune. L'AP est fortement associée à des antécédents personnels de maladies thyroïdiennes auto-immunes et fait partie du syndrome polyglandulaire auto-immun (SPA). L'AP se rencontre également avec d'autres comorbidités du SIDA, comme le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde, le vitiligo et la maladie d'Addison . En outre, les patients atteints d'AP présentent un risque accru de cancer gastrique et d'hémopathies malignes, et peut-être aussi de cancer de l'œsophage.

L'objectif de ce travail est d'étudier le profil épidémiologique et physiopathologique ainsi que les différentes méthodes diagnostiques permettant d'identifier les personnes à risque.

Ce travail vise également à étudier les différentes stratégies de prise en charge thérapeutiques disponibles à l'heure actuelle pour prévenir l'aggravation à long ou à court terme de la maladie de Biermer .



***PREMIERE PARTIE :
GENERALITÉS
SUR LA MALADIE
DE BIERMER***

I. HISTORIQUE :

L'anémie pernicieuse est le résultat d'une gastrite auto-immune avancée qui, à son stade initial, est une maladie auto-immune asymptomatique. Signalé pour la première fois par Addison en 1849, le lien entre l'anémie et la dégénérescence gastrique a été réalisé par Flint en 1860 et la preuve histologique de l'atrophie gastrique a été fournie par Fenwick en 1870. En 1871, une anémie fatale a été qualifiée de « perniciososa » par Biermer. La dégénérescence combinée subaiguë a ensuite été appliquée aux lésions postérolatérales de la moelle épinière pouvant être associées à l'anémie.[1]

Les premiers traitements de l'anémie pernicieuse ont été conçus par George Whipple, qui a étudié l'anémie chez les chiens, en particulier les effets de la perte de sang. Il a examiné l'effet du régime alimentaire sur l'anémie ; il fait perdre du sang aux chiens et les rend anémiques, puis leur donne des aliments spéciaux et observe l'effet sur leur rétablissement.

Il a découvert que les chiens qui mangeaient beaucoup de foie guérissaient rapidement de l'anémie causée par la perte de sang. Il a poursuivi ses recherches sur les effets de la consommation de foie sur l'anémie pernicieuse et en 1920, il a publié un article expliquant les effets bénéfiques de la consommation de foie sur les personnes atteintes d'anémie pernicieuse. [2]

En 1928, le chimiste Edwin Cohn a développé un extrait de foie qui était 50 à 100 fois plus puissant que le foie. Cet extrait peut être injecté, une avancée significative par rapport aux traitements précédents qui incluaient la consommation d'une dose importante de foie.

En 1948, les chimistes Karl Folkers et Alexander Todd ont développé l'ingrédient actif de l'extrait de foie, qu'ils ont nommé B12. En 1956, Dorothy Hodgkin a déterminé la structure de la vitamine B12, ce qui a permis le développement de nouvelles méthodes de production à la fin des années 1950.[3]

Depuis lors, les bactéries peuvent être utilisées pour produire de la vitamine B12 en quantités importantes et l'anémie pernicieuse peut être diagnostiquée. L'anémie pernicieuse n'est plus la maladie mortelle qu'elle était autrefois et peut-être facilement traitée avec des injections de vitamine B12.

II.RAPPELS SUR LA VITAMINE B12 :

La vitamine B12, connue sous le nom de cobalamine, fait partie de la famille des vitamines B. [4]

Elle est un nutriment vital pour tous les organismes vivants. Seuls certains micro-organismes la synthétisent, de sorte que tous les eucaryotes doivent donc l'obtenir par l'alimentation. L'adénosylcobalamine et la méthylcobalamine sont les deux principales formes de B12 biologiquement actives. Il existe une voie d'absorption complexe pour la B12 chez les mammifères, qui utilise une série de protéines de transport. La vitamine B12, sous forme de cyanocobalamine, est une vitamine hydrosoluble avec une structure complexe. [5]

Cette cobalamine joue également un rôle capital dans l'hématopoïèse, les fonctions du système nerveux, le maintien d'une muqueuse gastro-intestinale intacte et la régulation de nombreux autres processus métaboliques dépendants de la B12.[6]

La vitamine B12 provient essentiellement des produits laitiers, œufs et viande. Grâce au facteur intrinsèque synthétisé dans l'estomac, la B12 est absorbée dans l'iléon terminal et est stockée principalement dans le foie. L'apport journalier recommandé est de **5 µg** par jour pour un stock hépatique total de **2 à 5 mg**.

Si l'absorption de la vitamine B12 est perturbée, une carence peut se développer au bout de trois ans. [7]

1. Structure de la vitamine B12 :

La vitamine B12 (poids moléculaire = 1355,4 g/mol) appartient au groupe des "corrinoïdes".

Le terme "vitamine B12" est souvent limité à la cyanocobalamine, qui est la forme la plus stable chimiquement et la moins naturelle de la cobalamine[8]

La cobalamine est une très grosse macromolécule organométallique avec un noyau corrinoïde quasi plan, ce dernier est formé de quatre molécules de pyrrole, dont le centre contient un atome de cobalt et d'une structure benzimidazole-ribose-acide phosphorique associée à ce noyau (Figure 1). L'atome de cobalt lui donne sa couleur rouge-rosée en solution.

Le groupe variable R se trouve en position axiale par rapport au premier plan formé par le noyau et il est lié à l'atome de cobalt d'une manière covalente. Ce groupement R détermine le nom du composé vitaminique selon les divers substituants : le cyanure (CN), dans ce cas on obtient la cyanocobalamine (Vitamine B12 synthétique qui est une forme circulante), OH pour hydroxocobalamine (forme naturelle de la vitamine B₁₂), CH₃ pour méthylcobalamine (forme naturelle de la vitamine B₁₂ et cofacteur de réactions de reméthylation en particulier dans la formation de la méthionine à partir de l'homocystéine) et adénosyl pour 5'-désoxyadénosylcobalamine (coenzyme de la méthylmalonyl-CoA-mutase). Le cobalt peut exister à divers degrés d'oxydo-réduction, trivalent, divalent ou monovalent. Dans l'hydroxocobalamine, le cobalt est à l'état trivalent. [9]

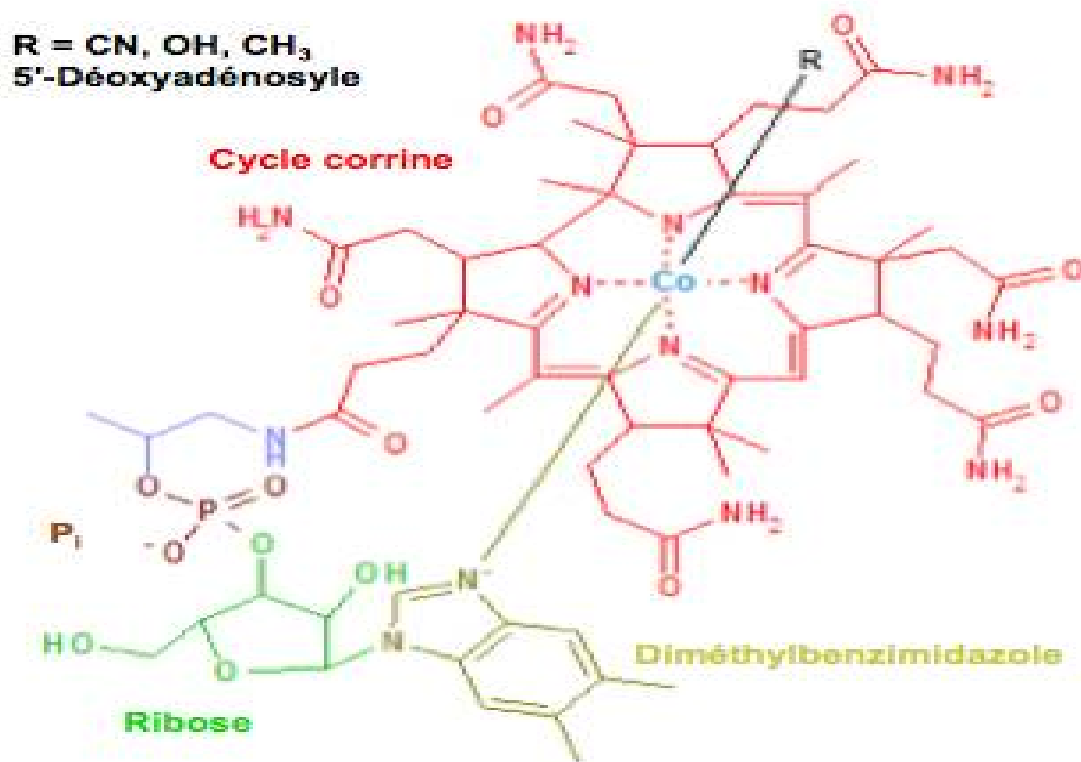


Figure 1: Structure chimique de la vitamine B12[10]

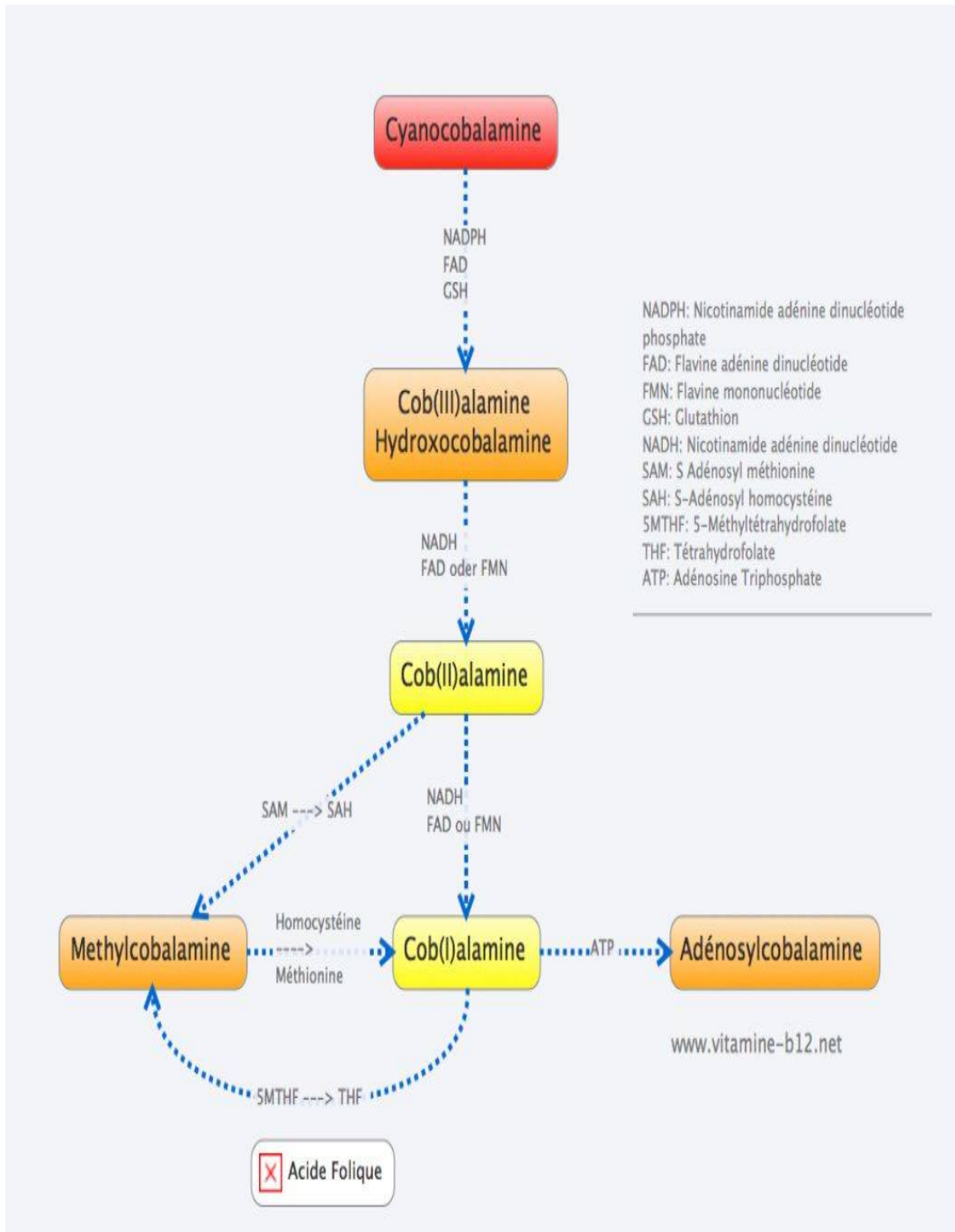


Figure 2: Conversion des formes de la vitamine b12. [11]

2. Les propriétés physico-chimiques de la vitamine B12 :

Les corrinoides sont des substances cristallines rouges, rouges-oranges ou jaunes qui présentent des spectres d'absorption intenses au-dessus de 300 nm en raison des transitions $\pi - \pi$ du noyau de corrine.

Ils sont solubles dans l'eau et sont assez stables à la chaleur mais se décomposent à des températures supérieures à 210°C sans fondre.

La cobalamine est modérément soluble dans l'eau (1,2 %) et dans les alcools, mais pas dans la plupart des autres solvants organiques. Elle est stable à l'état sec, même à 100°. Les solutions aqueuses neutres ou faiblement acides peuvent être stockées pendant de longues périodes sans perte appréciable, à condition d'empêcher l'attaque bactérienne ; ils résistent également à un bref passage à l'autoclave.[12]

La vitamine B12 est un composé optiquement actif. Elle possède un spectre d'absorption caractéristique présentant des maximums principaux à 278 et 361 nm dans l'ultraviolet et à 525 et 550 nm dans le domaine visible. Les spectres d'absorption des autres vitamines B12 sont similaires, mais les maxima sont légèrement décalés.

Cette vitamine réagit avec l'acide ascorbique, entraînant la réduction et la dégradation ultérieure du premier, qui libère son atome de cobalt sous forme d'ion libre.

Les cobalamines avec des ligands relativement fortement liés (par exemple, cyano-, méthyl- et adénosylcobalamine) sont moins réactives et sont donc plus stables en présence d'acide ascorbique.

Les cobalamines sont instables à la lumière. La cyanocobalamine subit un photoreplacement du ligand CN^- par de l'eau ; les organocobalamines (méthyl- et adénosylcobalamine) subissent une photoréduction de la liaison cobalt-carbone, entraînant la perte du ligand et la réduction de la corrine cobalt.

La vitamine peut se lier aux enzymes de la vitamine B12 par l'intermédiaire de l'azote imidazole d'un résidu histidine sur la protéine, qui sert de ligand pour la position axiale inférieure de l'atome de cobalt au lieu du groupement diméthylbenzimidazole.[13]

3. Sources de la vitamine B12 :

3.1. Sources alimentaires de la vitamine B12 : [13]

La synthèse de la vitamine B12 étant limitée presque exclusivement aux bactéries anaérobies, la vitamine ne se trouve que dans les aliments fermentés bactériennement ou issus des tissus d'animaux qui l'ont obtenue à partir de leur microflore ruminale ou intestinale, ou l'ont ingérée soit avec leur diète ou coprophage. Les tissus animaux qui accumulent la vitamine B12 sont donc d'excellentes sources alimentaires de la vitamine (Tableau I) .

Les sources les plus riches sont le foie et les reins ; les autres sources riches sont les produits laitiers, les viandes, les œufs, le poisson et les crustacés. Les quantités de vitamine dans les tissus des espèces animales dépendent de la gestion de l'alimentation et de la coupe de la viande. Les principaux vitamères dans les aliments sont la méthylcobalamine, la désoxyadénosylcobalamine et l'hydroxycobalamine. Les sources les plus riches en vitamine B12 pour les aliments pour animaux sont les sous-produits animaux tels que la farine de viande et d'os, la farine de poisson et le lactosérum.

Seuls quelques aliments végétaux contiennent des quantités appréciables de vitamine B12. Cependant, des quantités substantielles de vitamine se trouvent dans certains types d'algues comestibles, en particulier l'algue verte (*Enteromorpha* sp.) et l'algue violette (*Porphyra* sp., c'est-à-dire nori), qui peuvent contenir 12 à 64 µg/100 g. La microalgue *Chlorella* sp. peut varier en teneur en vitamine B12 (0–200 + µg/100 g). Les fructifications de certains champignons (*Craterellus cornucopioides*, *Cantharellus cibarius*, *Lentinula edodes*) peuvent contenir >5 µg/100 g. Alors que le soja contient peu ou pas de vitamine B12, les produits à base de soja fermenté par des bactéries (par exemple, le tempeh, le natto) peuvent en contenir des quantités importantes (~0,75 µg/100 g). Les feuilles de thé peuvent contenir de la vitamine B12 (0,1-1,2 µg/100 g). Des traces de vitamine (par exemple, 0,14 µg/100 g) ont été trouvées dans les épinards, le brocoli, les asperges et les germes de haricot mungo, apparemment à la suite de l'absorption d'engrais organiques contenant de la vitamine B12. La vitamine B12 a été retrouvée dans des cyanobactéries (*Spiruline*, *Aphanizomenon*, *Nostoc*) et un champignon (*Hericium erinaceus*) ; mais ceux-ci peuvent également contenir de la pseudo-vitamine B12 (7-adeninyl cyanocobamide), qui est biologiquement inactive et peut s'opposer à

l'utilisation de la vitamine B12. Des composés ayant une activité semblable à la vitamine B12 ont été trouvés dans le chou de bambou, les épinards, le céleri, le bulbe de lys, les pousses de bambou et le taro.

Tableau I: Aliments ayant une teneur élevée en vitamine B12[14]

Aliments riches en vitamine B12		Teneur en vitamine B12 ($\mu\text{g } 100 \text{ g}^{-1}$)
Viande	Foie de bœuf	110 μg
	Foie de mouton	65 μg
	Foie de veau	60 μg
	Rognons de bœuf	35 μg
	Rognons de veau	25 μg
	Foie de volaille	20 μg
	Rognons de porc	15 μg
	Viande cuite (moyenne)	1.9 μg
Poisson et crustacés	Hareng	15 μg
	Huîtres	15 μg
	Maquereau	12 μg
	Morue séchée	10 μg
	Crabe	10 μg
	Sardine	10 μg
	Saumon	7 μg
	Thon	4 μg
	Poisson cuit (moyenne)	2.5 μg
Produits laitiers	Fromage frais	8 μg
	Camembert	3 μg
Œufs	Jaune seulement, cru	1,3 μg
Aliments supplémentés	Margarine fortifiée	5 μg
	Poudre de soja fortifiée	5 μg
	Lait de soja (1/2 l)	1 μg
	Jus multivitaminés, jus de fruits (1/5 à 2/3 l)	1 μg
Levure	Extrait de levures	2–50 μg

3.2. Production microbienne de vitamine B12 : [15]

La vitamine B12 est obtenue exclusivement par fermentation. Il est produit par un certain nombre de sociétés pharmaceutiques pour répondre aux demandes annuelles dans le monde entier. Merck a commencé la production de vitamine B12 par *Pseudomonas denitrificans* en 1952 et a amélioré l'efficacité de la culture de plus de 30 fois par rapport à la performance des isolats de sol d'origine par des manipulations génétiques et un dépistage microbien.

Au début, la vitamine B12 pour la thérapie humaine et comme complément alimentaire a été obtenue en tant que sous-produit de la fermentation de l'antibiotique Streptomyces (néomycine, chlortétracycline)

De bonnes souches ont également été isolées du fumier et des boues d'épuration. Les traitements mutagènes ont permis d'améliorer l'activité, mais dans tous les cas, les ions cobalt et le 5,6-diméthylbenzimidazole (5,6-DMBI) doivent être ajoutés en plus des précurseurs tels que la glycine, la thréonine et l'aminopropanol.

Au cours des deux à trois dernières décennies, plusieurs micro-organismes ont été employés pour la production efficace de vitamine B12. La liste des différents microorganismes producteurs de vitamine B12 et les rendements respectifs sont présentés dans le tableau II

Tableau II: Espèces de producteurs microbiens et procédés microbiologiques recommandés pour la production de la vitamine b12. [15]

Species of microorganism	Main component of culture medium	Conditions of fermentation	Vitamin B ₁₂ production/(mg/L)
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	Glucose	Anaerobiosis, 5,6-dimethyl benzimidazole	206.0
<i>Rhodopseudomonas protamicus</i>	Glucose	5,6-dimethyl benzimidazole	135.0
<i>Propionibacterium shermanii</i>	Glucose	5,6-dimethyl benzimidazole	60.0
<i>Pseudomonas denitrificans</i>	Sucrose	Aerobiosis, betaine	60.0
<i>Nocardia rugosa</i>	Glucose	Aerobiosis	18.0
<i>Rhizobium cobalaminogenum</i>	Sucrose	Aerobiosis	16.5
<i>Micromonospora</i> sp.	Glucose	5,6-dimethyl benzimidazole	11.5
<i>Streptomyces olivaceus</i>	Glucose	5,6-dimethyl benzimidazole	6.0
<i>Nocardia gardneri</i>	Hexadecane	Aerobiosis	4.5
<i>Butyrivibacterium methylotrophicum</i>	Methanol	Anaerobiosis	3.6
<i>Pseudomonas</i> sp.	Methanol	5,6-dimethyl benzimidazole	3.2
<i>Arthrobacter hyalinus</i>	Isopropanol	5,6-dimethyl benzimidazole	1.1

La biosynthèse de la vitamine B12 est limitée aux micro-organismes. La plupart des étapes de la biosynthèse de la vitamine B12 ont été caractérisées chez *Pseudomonas denitrificans*, *Salmonella typhimurium* et *Propionibacterium freudenreichii*. Certains auteurs ont signalé l'exigence de plus de 30 gènes pour l'ensemble de la biosynthèse de novo de la cobalamine, ce qui représente environ 1 % d'un génome bactérien typique.

Deux voies de biosynthèse différentes pour la vitamine B12 existent dans la nature :

- Aérobie, ou plus précisément une voie dépendante de l'oxygène que l'on trouve dans des organismes comme *P. denitrificans*, et
- voie anaérobie, indépendante de l'oxygène, étudiée dans des organismes comme *P. shermanii*, *Salmonella typhimurium* et *Bacillus megaterium*

Le problème majeur dans la production de vitamine B12 à l'aide de *Propionibacterium* est l'inhibition de la croissance de la cellule due à l'accumulation de métabolites inhibiteurs tels que l'acide propionique et l'acide acétique.

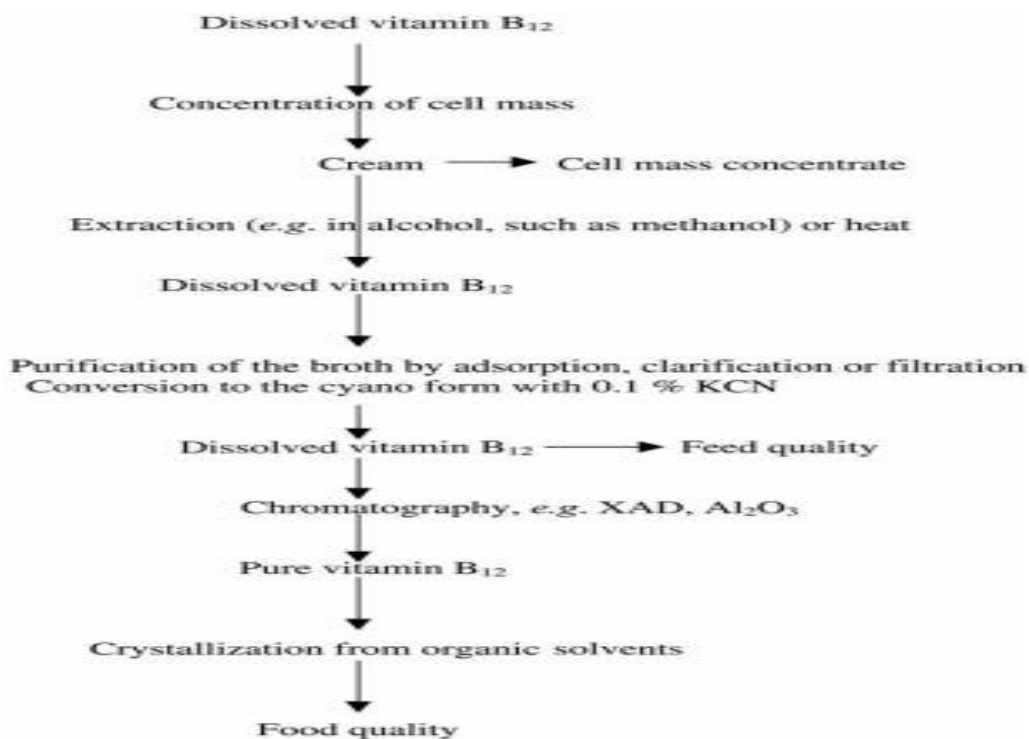


Figure 3: transformation en aval de la vitamine b12[15]

L'étude des procédés de séparation et de purification des produits de fermentation est la plus importante pour leur succès commercial. La récupération et la purification de bioproduits de grande valeur à partir de leurs sources brutes impliquent diverses étapes (extraction, filtration sur membrane et sorption), qui conduisent à de faibles rendements globaux. Les procédés chromatographiques et chimiques conventionnels consomment du capital et de l'énergie en raison d'un certain nombre d'étapes de post-traitement et de prétraitement impliquées dans un schéma de traitement. Un mode de récupération rapide et sélectif de la molécule cible à partir de la matière première brute peut s'avérer très avantageux pour améliorer les rendements du produit et ainsi réduire le coût global du traitement en aval. Les séparations par adsorption sont souvent utilisées dans le traitement en aval en utilisant diverses interactions, par ex. ionique, hydrophobe, d'affinité, etc. pour la récupération de biomolécules, notamment antibiotiques et vitamines.

Les étapes du traitement en aval pour la récupération de la vitamine B12 sont résumées dans la figure 3. La biomasse est séparée par centrifugation pour obtenir un concentré de masse cellulaire, qui est ensuite séché. Alternativement, tout le contenu du fermenteur peut être concentré ou séché par pulvérisation. La lyse cellulaire en chauffant la masse cellulaire centrifugée dans une solution aqueuse, ou par d'autres méthodes pour obtenir des corrinoïdes, peut être utilisée. Les corrinoïdes sont convertis en vitamine B12 ou en cyanocobalamine par addition de cyanure de potassium, généralement en présence de nitrite de sodium et de chaleur. La solution de vitamines est ensuite clarifiée par filtration, traitée avec du chlorure de zinc, puis précipitée par addition d'acide tannique ou de crésol pour donner le produit d'une pureté de 80 %, qui peut être utilisé comme additif alimentaire pour animaux.

Pour une plus grande pureté, nécessaire à l'usage pharmaceutique, la solution clarifiée est extraite avec des solvants organiques, tels que le tétrachlorure de carbone, puis avec de l'eau et du butanol, puis à nouveau avec des solvants organiques. De plus, des procédés d'adsorption tels que sur des échangeurs d'ions, de l'oxyde d'aluminium ou du charbon actif peuvent être utilisés. La vitamine B12 pure peut être obtenue par cristallisation après addition de solvants organiques, tels que le phénol et l'eau.

4. Apports et besoins :

L'alimentation humaine normale fournit entre 5 et 15 μg de vitamine B12 dans les pays occidentaux. Les besoins varient selon l'âge. Chez l'adulte, on estime qu'ils sont de 1 à 5 μg par jour et chez l'enfant entre 1 et 2 μg par jour. Les besoins augmentent considérablement pendant les périodes de croissance, d'état hypermétabolique, de gestation et d'allaitement (Tableau III)

Aux États-Unis, l'apport recommandé par la FDA (Food and Drug Administration) est de 2.4 $\mu\text{g}/\text{j}$ chez l'adulte, de 2.6 $\mu\text{g}/\text{j}$ pendant la grossesse et de 2.8 $\mu\text{g}/\text{j}$ pendant l'allaitement. [16]

L'Institut de médecine (IOM) considère que la cobalamine naturelle présente dans les aliments est absorbée à 50% par des adultes en bonne santé. [17]

Une alimentation équilibrée apporte des quantités significativement plus élevées qu'aux besoins physiologiques. Des réserves dues à un cycle entérohépatique et à la réabsorption de la vitamine B12 expliquent l'apparition souvent tardive (à partir de 3 ans) et insidieuse des signes cliniques. [18]

Tableau III: Apport nutritionnel recommandé en vitamine B12[19]

Âge	Quantité (μg^* par jour)
de 0 à 6 mois	0,4 μg^{**}
de 7 à 12 mois	0,5 μg^{**}
de 1 à 3 ans	0,9 μg
de 4 à 8 ans	1,2 μg
de 9 à 13 ans	1,8 μg
14 ans et plus	2,4 μg
Femmes enceintes	2,6 μg
Femmes qui allaitent	2,8 μg

Généralement absente dans les plantes, les végétariens doivent trouver une source assimilable de vitamine B12 pour éviter les carences ou les situations de subcarences.

5. Étapes du métabolisme de la vitamine B12 :

Les étapes du métabolisme de la vitamine B12 sont résumées dans la figure 4 .

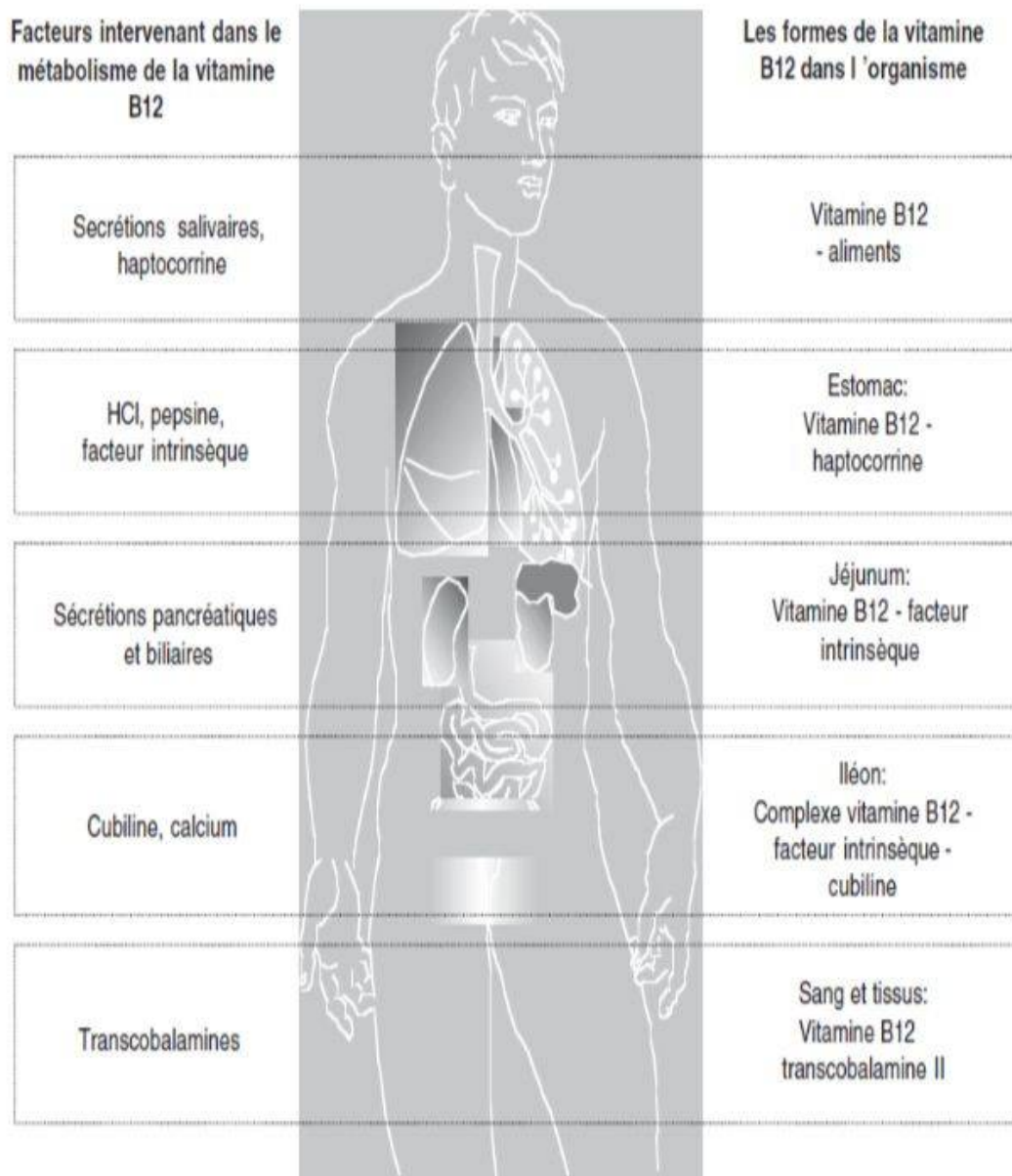


Figure 4: Facteurs intervenants dans le métabolisme de la vitamine B12 chez l'homme [20]

5.1. Absorption :

Le processus d'absorption de la cobalamine (Cbl) est complexe et exige l'intervention de divers composés capables de lier la vitamine B12.

Au moment de l'ingestion des aliments, la majeure partie des cobalamines reste liée aux protéines alimentaires, spécialement sous forme d'AdoCbl et de MeCbl. Dans la bouche, les haptocorrines salivaires prennent en charge les Cbl libres. Par la suite, les sécrétions chlorhydropeptiques de l'estomac libèrent la cobalamine des protéines alimentaires.

En raison du pH acide du suc gastrique, la vitamine B12 va de manière préférentielle se lier à l'haptocorrine et passer au duodénum sous cette forme .[21]

Sur ce point, les haptocorrines sont dégradées par les enzymes pancréatiques exocrines. [22] Encore libre dans un environnement plus alcalin, la Cbl va pouvoir se complexer au facteur intrinsèque(IF). L'IF est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac, qui va autoriser la cobalamine à franchir la barrière intestinale au niveau de l'iléon [23].En s'attachant à la vitamine B12, l'IF se dimérise , chose qui lui confère une meilleure résistance à la protéolyse et simultanément protège la vitamine B12 du catabolisme par les bactéries intestinales. Le complexe IF-vitamine B12 va se fixer sur un récepteur spécifique de la bordure en brosse des cellules épithéliales de l'iléon nommé cubam constitué de la cubiline associée à la protéine amnionless (AMN)[24]. Une fois internalisé, le complexe va parcourir la paroi du tube digestif par endocytose et l'IF est dégradé dans l'entérocyte libérant ainsi la vitamine B12. Pour s'introduire dans le cytoplasme, la B12 traverse la membrane lysosomale par un processus impliquant les protéines LMBD1 et ABCD4 (ATP-binding cassette (ABC) transporter D4), située au niveau de la membrane du lysosome. [25,26]

Dans le sang, la vitamine B12 est sous une forme liée à une protéine : la transcobalamine II (TCII) . Seulement 10-30% de la cobalamine se lie à la TCII, tandis que la majorité se lie à l'haptocorrine.[27]

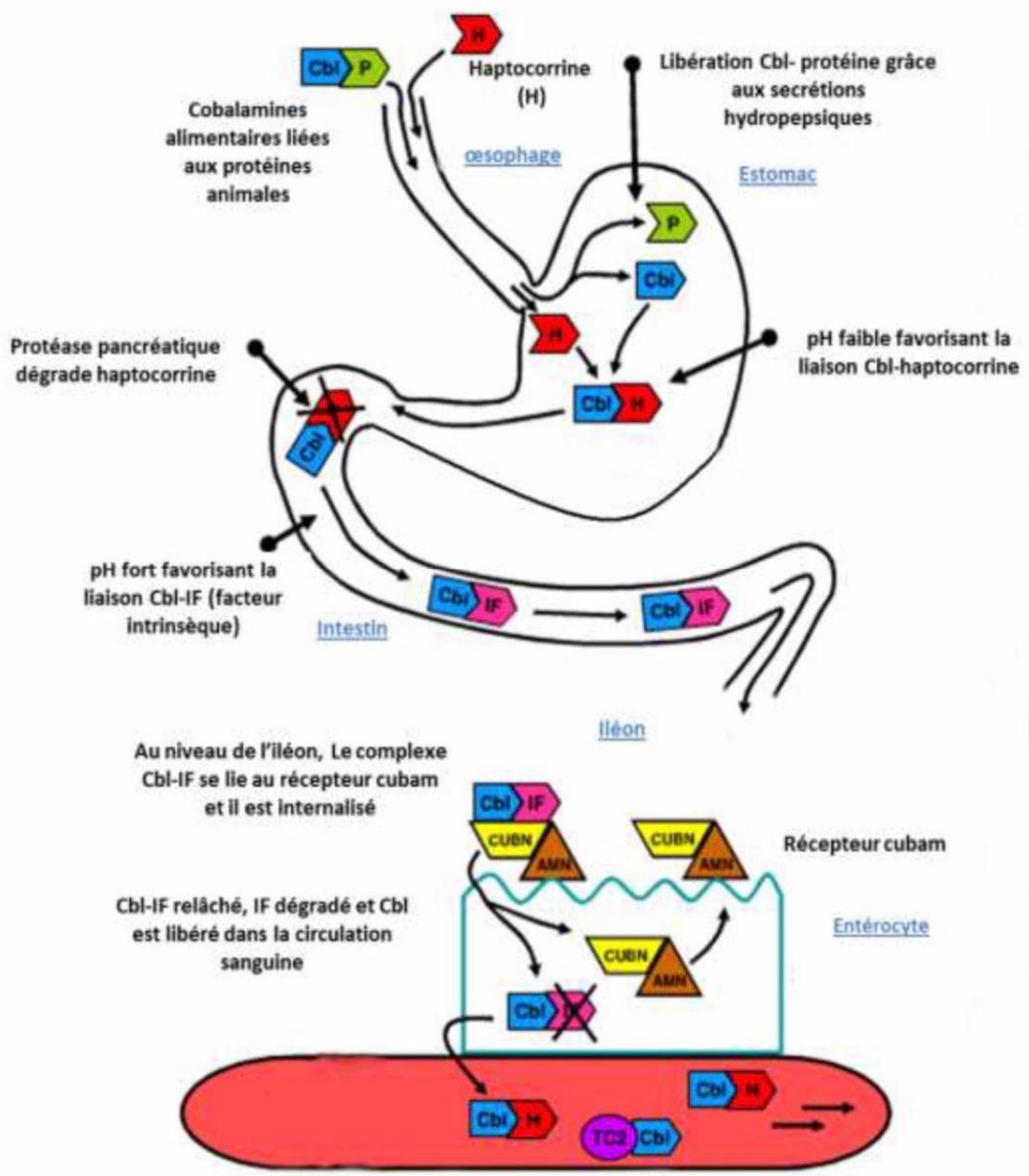


Figure 5: Mécanisme d'absorption de la vitamine B12. [28]

5.2. Transport :

Dans le plasma, la méthylcobalamine, les 5 désoxyadénosylcobalamines et l'hydroxocobalamine sont reliés à des protéines spécifiques: les transcobalamines I et II.

La transcobalamine (TC) I désigne une forme de réserve alors que la transcobalamine II est la véritable protéine de transport physiologique de la vitamine B12. [29]

Dans le sang, la vitamine B12 est constamment liée à des protéines de transport spécifiques, la transcobalamine II ou l'haptocorrine, qui garantissent l'internalisation dans les cellules grâce à un phénomène d'endocytose qui s'exécute au niveau des récepteurs membranaires. [30] La Cbl liée à l'haptocorrine est absorbée par les hépatocytes via le récepteur de l'asialoglycoprotéine (elle reste donc indisponible aux autres cellules).

Le groupement Cbl/ TCII, passe dans le sang, se fixe par sa partie protéique à un récepteur d'endocytose membranaire spécifique (le récepteur mégalin pour les reins et le CD320 pour le foie et les autres tissus) et pénètre dans la cellule. La fraction protéique (transcobalamine) est dégradée dans le lysosome et la vitamine B12 est libérée. [31]

Elle quitte alors les lysosomes et est transformée en coenzymes actifs :

(A) Méthylcobalamine (MeCbl), coenzyme de la méthionine synthase, au niveau du cytoplasme.

(B) Adénosylcobalamine (AdoCbl), coenzyme de la méthylmalonyl –CoA mutase, au niveau de la mitochondrie.

5.3. Stockage et élimination :

La vitamine B12 est avant tout stockée dans le foie, le cœur et la rate. Le foie humain comporte environ 50% du stock correspondant à 2 à 3 mg. Ceci constitue une réserve exploitée par l'organisme pendant 3 à 5 ans car les besoins en vitamine B12 ne constituent que 3 à 4 µg /jour et les apports journaliers sont importants lors d'une alimentation normale.

Chez l'homme, l'élimination quotidienne de la cobalamine est de 2 à 5 µg . Elle est assurée par la bile, la voie fécale et les urines.[32]

5.4. Métabolisme cellulaire :

Nous avons déjà démontré que la cobalamine est convertie en deux dérivés biologiquement actifs, AdoCbl et MeCbl.

Certes , une fois la cobalamine est libérée de la TCII, elle est délivrée à la cobalamine adénosyltransférase au sein de la mitochondrie [33]ou à la méthionine synthase au sein du cytoplasme [34]

Au niveau de la mitochondrie , la cobalamine adénosyltransférase en jonction avec une cobalamine réductase non identifiée à l'heure actuelle, catalyse la réduction de la vitamine B12 en AdoCbl. Cette dernière, étant un coenzyme de la méthylmalonyl-CoA mutase, interfère dans la conversion du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA [35] qui va s'inclure dans le cycle de Krebs et participer à la néoglucogénèse. (Figure 5)

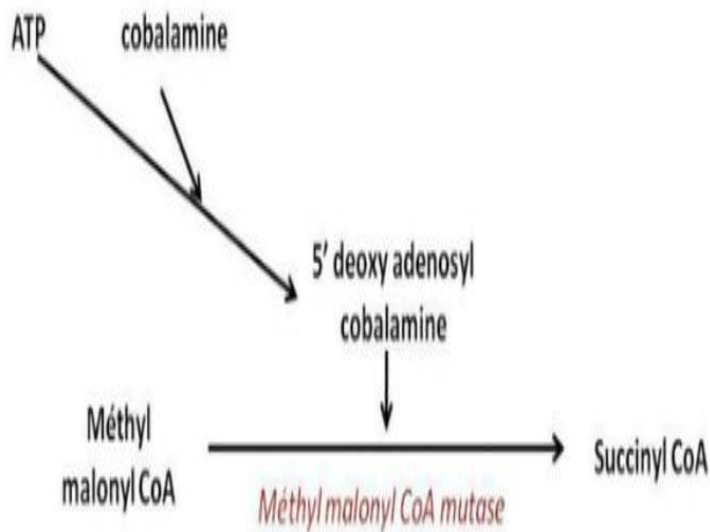


Figure 6: Conversion (intramitochondriale) du méthylmalonyl Coenzyme A en succinyl CoA[36]

Le blocage de la méthylmalonyl-CoA mutase, en raison d'un déficit en cobalamine, entraîne une acidurie méthylmalonique[37] qui, par la suite sera impliquée dans les complications neurologiques des carences en B12.

Au niveau du cytoplasme et grâce à la méthionine synthase (MS), le groupement méthyle du N5- méthyltétrahydrofolate (N5-MeTHF) est déplacé à la Cbl pour donner la MeCbl et le tétrahydrofolate (THF). Puis , la MeCbl transfère son groupement méthyle à l'homocystéine pour produire la méthionine.

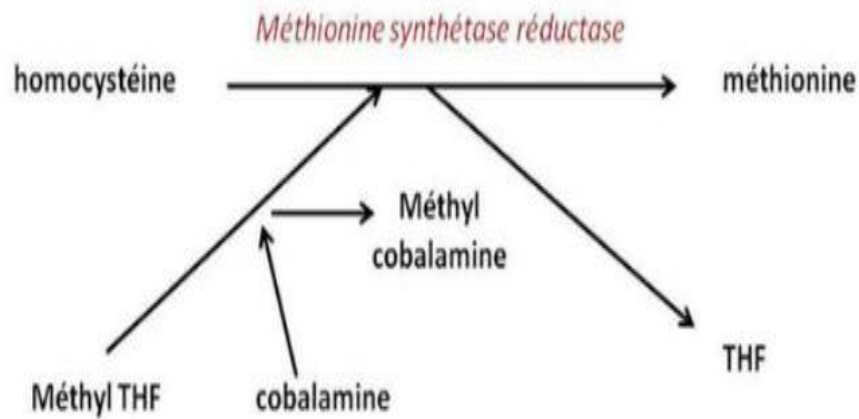


Figure 7: Conversion de l'homocystéine en méthionine . [36]

La carence en vitamine B12 provoque une accumulation du N5-MeTHF ce qui induit une diminution du THF et donc une réduction de la synthèse du thymidylate nécessaire à la synthèse d'ADN.

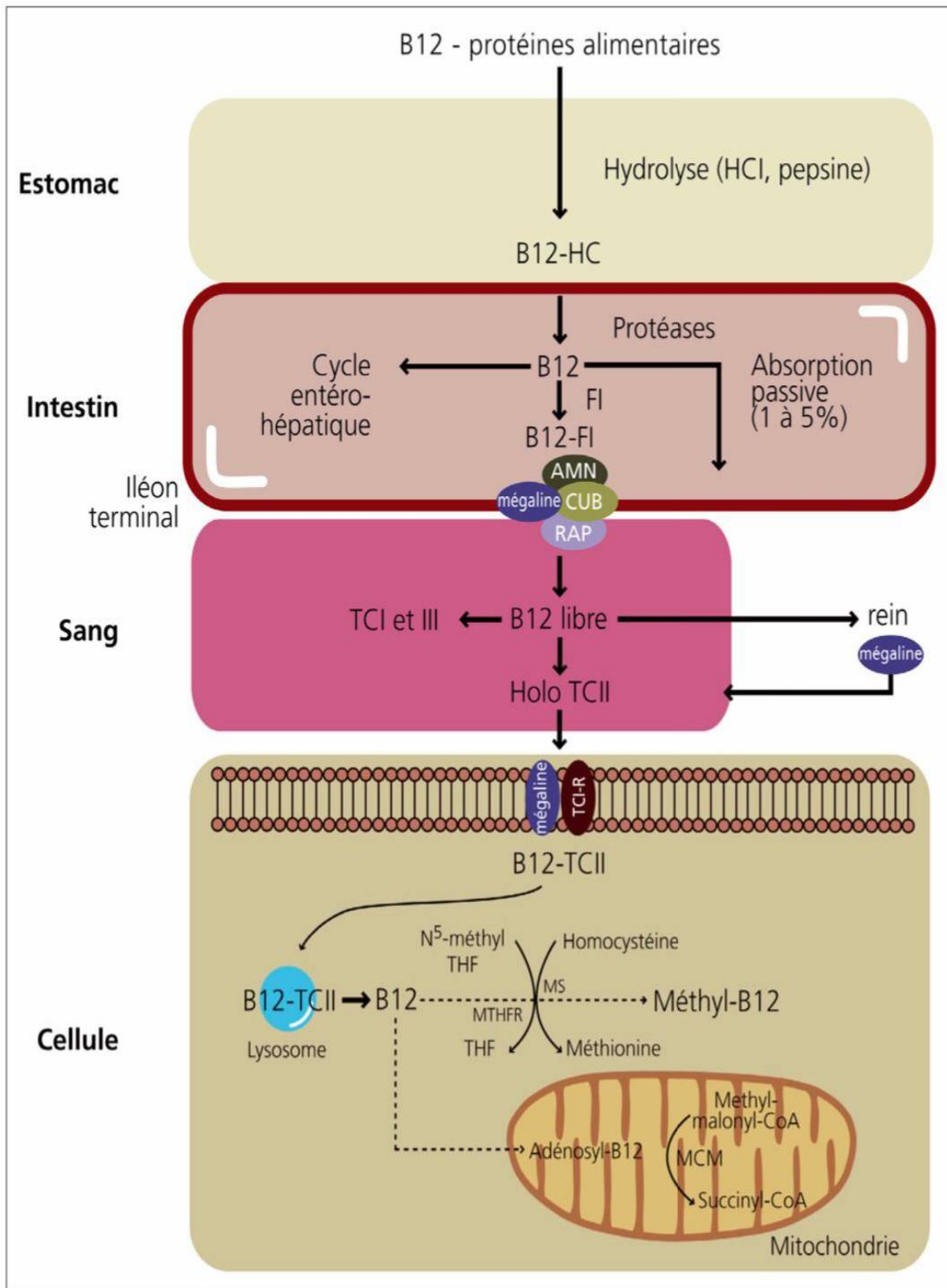


Figure 8: Principales étapes du métabolisme de la vitB12[14]

6. Fonctions de la vitamine B12 :

Deux formes de vitamine B12 sont des cofacteurs essentiels aux processus biologiques :

1) l'adényl-B12 dans les mitochondries pour le bon fonctionnement du métabolisme énergétique, et 2) le méthyl-B12 dans le cytosol des cellules pour les réactions de méthylation, y compris la synthèse des acides nucléiques.[38]

Dans la mitochondrie, la vitamine B12 participe aux réactions d'oxydation des acides gras à chaîne ramifiée et à chaîne impaire (par exemple, la thréonine, la valine, la méthionine)

La vitamine B12 (adénylcobalamine) est requise en tant que cofacteur de l'enzyme méthylmalonyl-CoA mutase pour la conversion du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, qui alimente le cycle de l'acide citrique pour le métabolisme énergétique.

En cas de carence en vitamine B12, le méthylmalonyl-CoA s'accumule et se transforme en acide méthylmalonique (MMA)[39], qui est un déstabilisateur de la myéline.

Elle entraîne également une diminution de la quantité de succinyl-CoA pouvant alimenter le cycle de l'acide citrique, ce qui rend le métabolisme énergétique moins efficace.

Dans le cytosol, la vitamine B12 participe à la conversion de l'acide aminé homocystéine en acide aminé méthionine. La vitamine B12 (cobalamine) est requise en tant que cofacteur par l'enzyme méthionine synthase pour le transfert d'un groupe méthyle du 5-méthyltétrahydrofolate (dérivé de l'acide folique) sur la B12 (méthylcobalamine) pour former le tétrahydrofolate. La méthylcobalamine est ensuite utilisée comme donneur de méthyle dans la conversion de l'homocystéine en méthionine, par addition de groupes méthyles.

La méthionine générée est nécessaire à la formation de la s-adényl-méthionine (SAM) qui est un donneur universel de méthyle pour les réactions de méthylation.[40]

Une carence en vitamine B12 diminue la quantité de méthionine générée, ce qui a un impact en aval sur toutes les cellules de l'organisme, de la formation de la myéline, des neurotransmetteurs, des phospholipides, de la synthèse des acides nucléiques et de la méthylation de l'ARN et de l'ADN.

En raison de ce métabolisme, un sous-produit de la carence en vitamine B12 est un taux élevé d'homocystéine (Hcy), car elle ne peut pas être convertie en méthionine .[41]

Il a été démontré que des taux élevés d'Hcy sont associés à la démence , à la maladie d'Alzheimer , à la sténose de l'artère carotide , aux accidents vasculaires cérébraux , à un risque trois fois plus élevé d'infarctus du myocarde et un odds ratio quatre fois plus élevé de thrombose veineuse . [42]

Bien que l'association ne permette pas de conclure à un lien de causalité, une méta-analyse récente fournit des preuves de l'existence d'une association entre une faible teneur en vitamine B12 et en acide folique et des taux élevés d'homocystéine .[43]

Ainsi, des taux élevés d'homocystéine peuvent constituer un facteur de risque modifiable qui peut faire l'objet d'un traitement par la B12 et/ou l'acide folique.

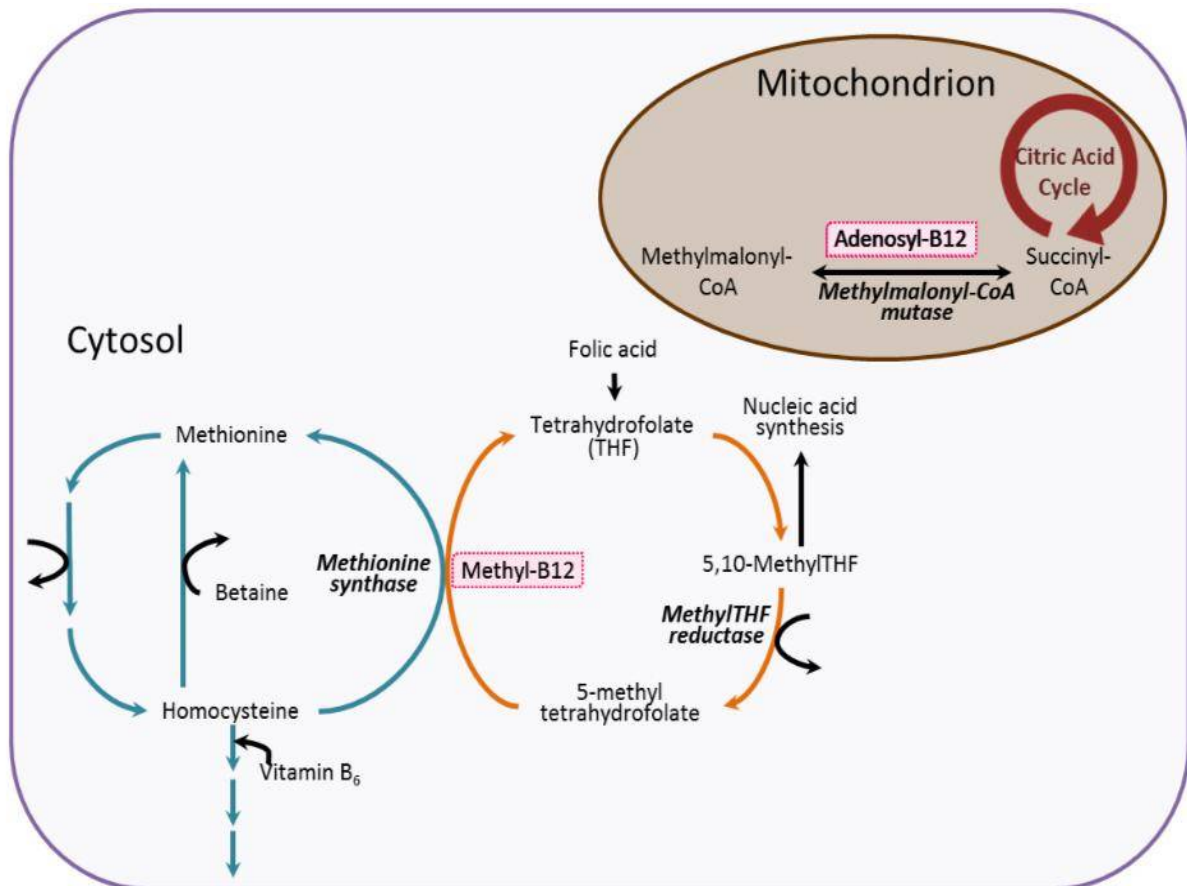


Figure 9: Modèle simplifié des processus dépendants de la vitamine B12 . [44]

L'altération de la synthèse de l'ADN provoque un blocage de la maturation cellulaire affectant en premier lieu les cellules à multiplication rapide d'où les manifestations hématologiques et cutanéomuqueuses. L'altération de la synthèse de la méthionine provenant de l'homocystéine a pour résultat un défaut de synthèse de la protéine basique de la myéline ; ce défaut de synthèse est à l'origine de l'apparition d'anomalies de la conduction nerveuse. Les troubles neurologiques peuvent également s'expliquer par le rôle de cofacteur de la vitamine B12 dans la régulation de la synthèse et de l'activité de quelques cytokines à tropisme neurologique . [45]

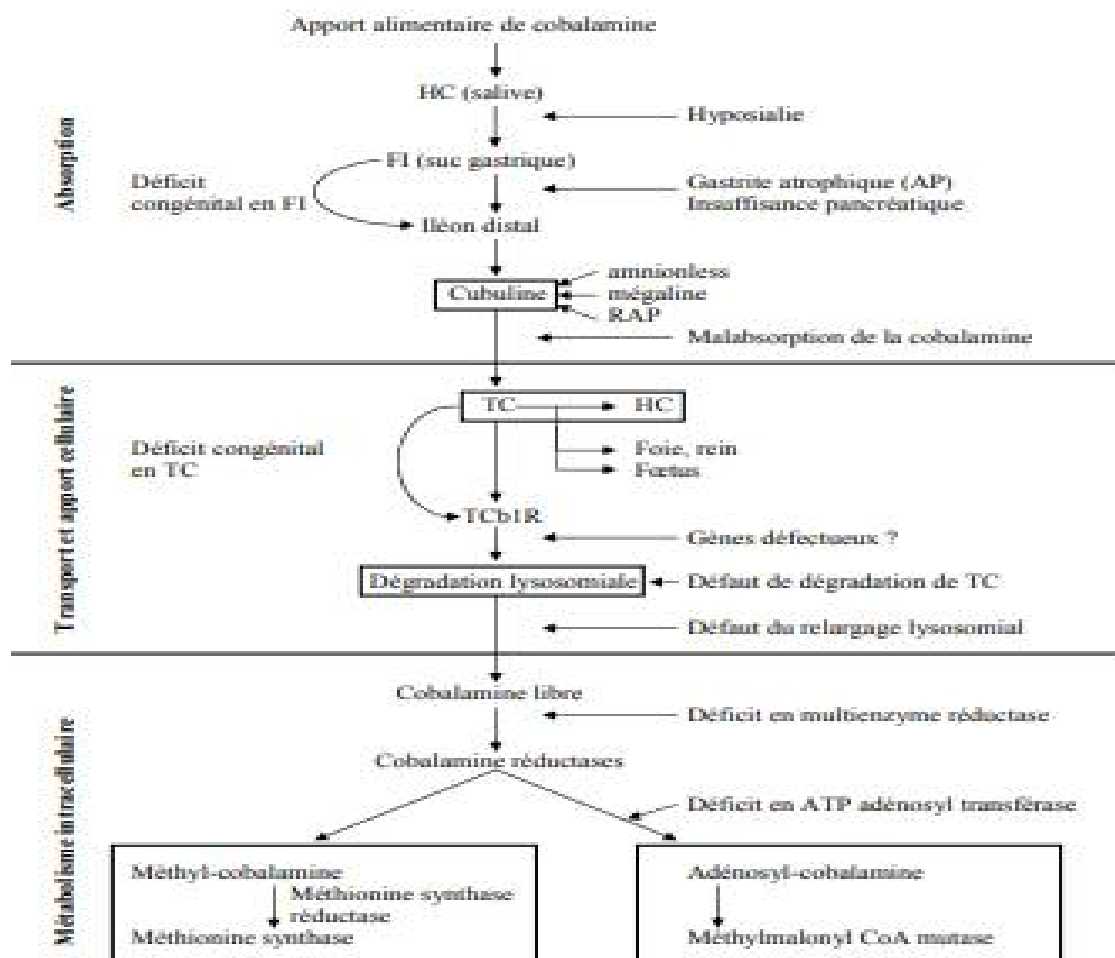


Figure 10: Métabolisme de la vitamine B12, protéines impliquées dans son assimilation et défauts innés ou acquis de cette chaîne métabolique. [46]

7. La cobalamine et le métabolisme des folates :

Le folate, ou vitamine B9, est une vitamine hydrosoluble.

L'acide folique est un cofacteur hydrosoluble de plusieurs enzymes. . Les plantes et les bactéries sont capables de synthétiser le folate ; cependant, les humains et les autres animaux sont incapables de synthétiser l'acide folique ; par conséquent, il s'agit d'un nutriment essentiel. [47]

Les folates sont présents dans les légumes à feuilles vertes, les fruits, les noix, les œufs et les viandes. Les réserves corporelles normales de folate sont de 5 à 30 mg. L'apport quotidien recommandé dépend de l'âge, du sexe et de l'état de grossesse, mais est généralement de 400 µg chez les adultes et de 600 µg pendant la grossesse. [48]

L'acide folique est fonctionnellement inactif avant d'être déméthylé dans une réaction dépendante de la vitamine B12 ensuite réduit. La réduction de l'acide folique est catalysée via la DHFR (dihydrofolate reductase) en deux étapes qui conduisent au dihydrofolate (FH2) et au tetrahydrofolate (FH4). Il circule et s'introduit par transport actif dans les cellules sous forme de methyl-FH4 (forme inactive), il est ensuite réduit en FH4 (forme active) (Figure). La DHFR est la cible de certaines méthodes de chimiothérapies (méthotrexate, pemetrexed) et d'anti-infectieux (sulfamides). Le FH4 est un co-facteur qui transmette des groupements méthyle dans plusieurs voies métaboliques principales comme :

- la synthèse de l'ADN : FH4 a une fonction essentielle comme co-facteur dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, particulièrement dans la conversion du DUMP (deoxyuridylate monophosphate) en DTMP (deoxythymidylate monophosphate) étape catalysée par la thymidylate synthétase (cible du 5-fluorouracile) et étape limitante dans la genèse de l'ADN.

- Le métabolisme des acides aminés : convertissement de l'homocystéine en méthionine par la méthionine synthétase réductase, faisant intervenir au même temps les folates et la vitamine B12. [49]

Le déficit en vitamine B12 et acide folique va se traduire par une anémie mégaloblastique.

Cette dernière est liée à une différenciation erythroblastique atypique avec des précurseurs erythrocytaires anormaux, un ratio ARN:ADN élevé et de grands erythrocytes fragiles circulants. Ces anomalies de la lignée rouge sont constamment associés aux anomalies mineures des autres lignées (leucopénie, thrombocytopénie, aspect hyperlobé des polynucléaires). [49]

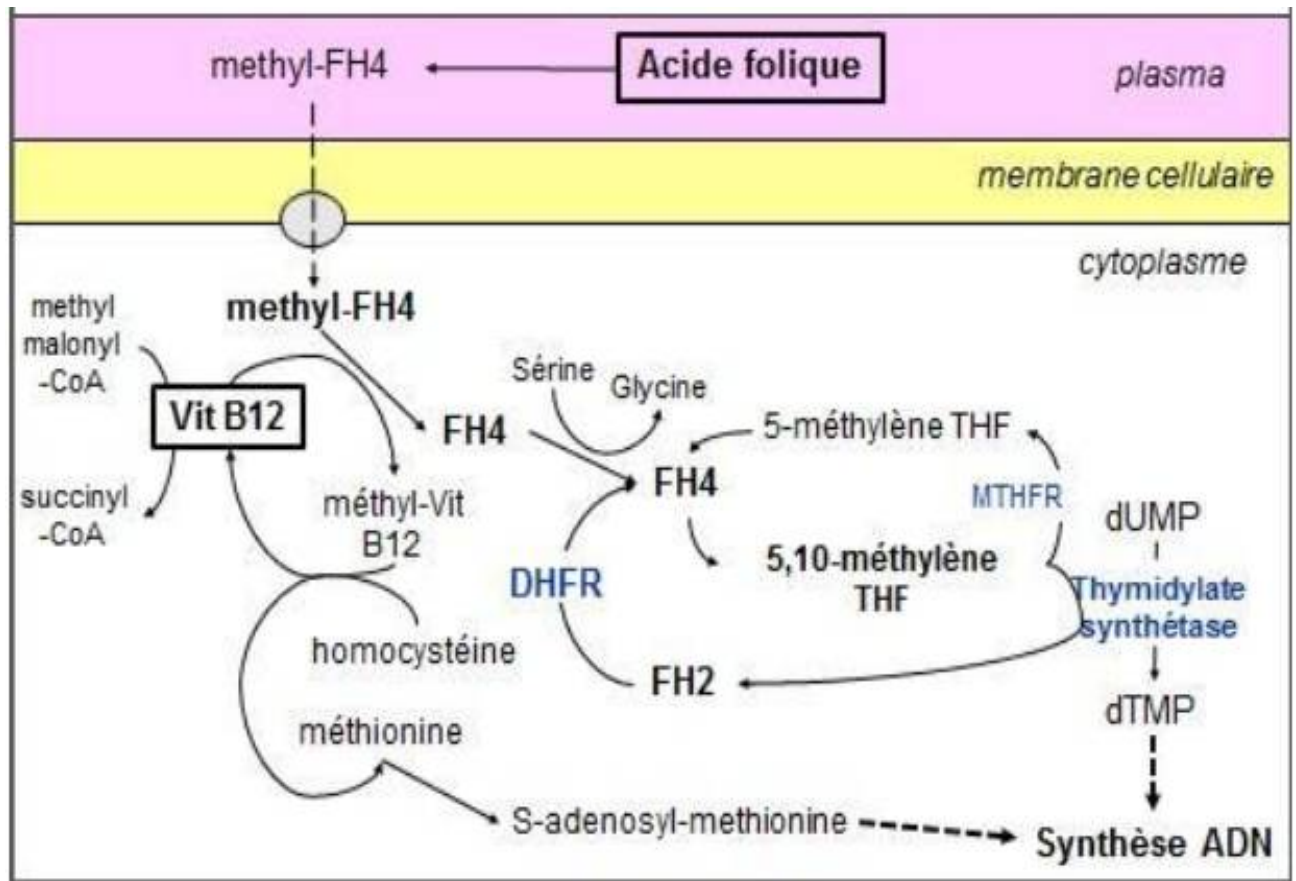


Figure 11: Rôle de l'acide folique et de la vitamine B12 . [49]

Les rôles de la vitamine B12 et des folates dans le cycle de la méthionine, le cycle des folates et la synthèse de l'ADN sont illustrés dans la figure 11 . L'intersection clé de la vitamine B12 et du folate se produit lors de la réaction de la méthionine synthase (MS) dans laquelle le groupe méthyle à un carbone du méthyl-tétrahydrofolate (méthylTHF) est transféré à l'homocystéine pour former de la méthionine. La vitamine B12 (sous forme de méthylcobalamine) agit comme un cofacteur pour cette réaction. Le tétrahydrofolate récupère un groupe méthylène à un carbone par la réaction de la sérine-hydroxyméthyltransférase (SHMT), et le méthylène-tétrahydrofolate (méthylèneTHF) qui en résulte est essentiel à la conversion de la désoxyuridine en thymidine dans la réaction de la thymidylate synthase (TS), qui limite la vitesse de synthèse de l'ADN. En cas de carence en vitamine B12, le folate est piégé sous forme de méthylTHF (le "piège" du méthyl folate). L'administration d'acide folique permet de surmonter temporairement ce piège par la formation de tétrahydrofolate (THF). L'autre produit de la réaction de MS est la méthionine, un acide aminé essentiel, qui devient adénosylée et sert de donneur universel de méthyle dans de nombreuses réactions de méthyltransférase. Le produit S-adénosyl-homocystéine (SAH) subit une hydrolyse réversible, complétant le cycle de la méthionine (ou reméthylation). [50]

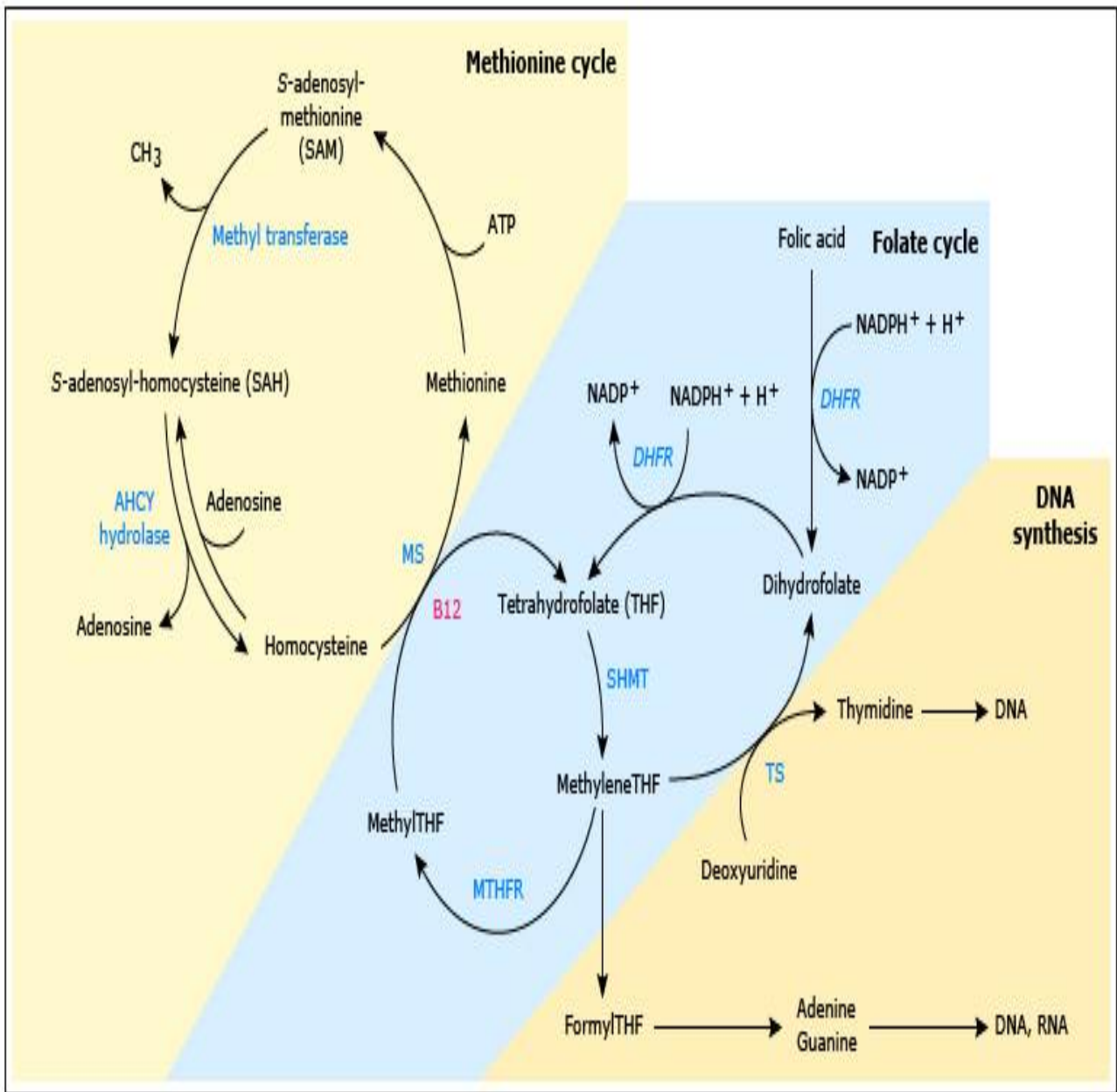


Figure 12: Rôles de la vitamine B12 et du folate dans le cycle de la méthionine, le cycle du folate et la synthèse de l'ADN. [50]

III.EPIDEMIOLOGIE :

L'anémie pernicieuse (AP) est la cause la plus fréquente de carence en cobalamine dans le monde.[51]

Elle représente 20 à 50 % des étiologies des carences en vitamine B12 chez l'adulte selon les séries. [52]

La forme adulte de l'anémie pernicieuse est plus fréquente chez les personnes d'origine celte (c'est-à-dire anglaise, irlandaise, écossaise) ou scandinave. Dans ces groupes, on compte 10 à 20 cas par an pour 100 000 personnes.

Elle atteint plus fréquemment les sujets âgés de plus de 60 ans, mais elle peut se voir chez des sujets de tout âge, de moins de 20 ans jusqu'au centenaires. (Figure 9)

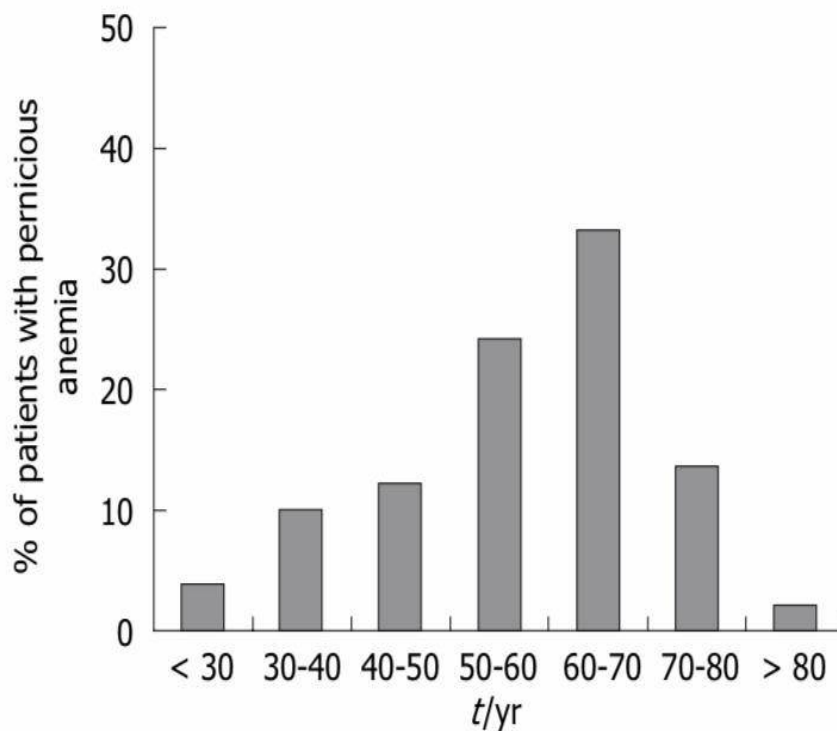


Figure 13: Cohortes d'âge d'une série de patients atteints d'AP (n = 177) diagnostiqués consécutivement entre 1992 et 2005 dans une unité universitaire de gastroentérologie.[53]

Le plus souvent, cette pathologie est décrite chez les sujets de race blanche, originaires du nord de l'Europe, aux yeux bleus, de groupe sanguin A, ayant présenté une canitie précoce. [54]

Selon certaines études, la prévalence de l'anémie pernicieuse est de 0,1 % dans la population générale, et passe à 1,9 % chez les patients âgés de plus de 60 ans.[55] (rapport femme/homme ~ 2/1). L'AP peut toucher des personnes de tous âges, mais son incidence augmente généralement avec l'âge. [56]

L'anémie pernicieuse est signalée moins fréquemment chez les personnes d'autres origines raciales. Alors que l'on pensait autrefois que la maladie était rare chez les Amérindiens et peu fréquente chez les Noirs, son incidence dans ces groupes semble désormais plus élevée que ne le laissaient supposer les estimations précédentes. En effet, il apparaît aujourd'hui que l'anémie pernicieuse est plus fréquente dans tous les groupes raciaux et ethniques qu'on ne le pensait auparavant.[57]

L'anémie pernicieuse de l'adulte survient généralement chez les personnes âgées de 40 à 70 ans.[58] Chez les Blancs, l'âge moyen d'apparition est de 60 ans, alors qu'elle survient à un âge plus jeune chez les Noirs (âge moyen de 50 ans), avec une distribution bimodale due à une occurrence accrue chez les jeunes femmes noires. L'anémie pernicieuse congénitale se manifeste généralement chez les enfants de moins de 2 ans.

Une prédominance féminine a été signalée en Angleterre, en Scandinavie et chez les personnes d'origine africaine. Cependant, les données aux États-Unis montrent une répartition égale des sexes.

Alors que l'on pensait à l'origine que la maladie se limitait principalement aux Blancs d'origine scandinave et celtique, des données récentes montrent qu'elle est présente dans toutes les races. En général, la prévalence de l'anémie pernicieuse est probablement sous-estimée, en raison de la complexité du diagnostic.[57]

La prédisposition à développer une anémie pernicieuse peut avoir une base génétique, mais ni le mode de transmission, ni les événements initiateurs ou le mécanisme primaire ne sont connus. Il existe des antécédents familiaux positifs chez environ 30 % des patients, parmi

lesquels le risque d'anémie pernicieuse familiale est 20 fois plus élevé que dans la population générale ; environ 20 % des frères et sœurs des patients devraient développer une anémie pernicieuse avant l'âge de 90 ans, et l'anémie pernicieuse s'est développée de manière concordante chez des jumeaux identiques.[59]

L'association de la maladie de Biermer avec des affections telles que le diabète de type 1, la thyroïdite auto-immune ou le vitiligo est fréquente. D'autres associations sont aussi fréquemment décrites, comme celle avec le syndrome de Sjögren, la maladie coeliaque et l'insuffisance surrénalienne d'Addison .[16]

IV. PHYSIOPATHOLOGIE:

La cobalamine est riche dans les œufs, la viande et les produits laitiers et l'apport quotidien recommandé est de 2,4 microgrammes.[51,60].

Étant donné que la cobalamine absorbée est en grande partie stockée dans le foie, cela peut prendre 5 à 10 ans pour que les manifestations cliniques se développent si la cobalamine alimentaire est insuffisante. [51] L'absorption de la cobalamine nécessite trois protéines principales : l'haptocorrine, le facteur intrinsèque et la transcobalamine. [61]

La cobalamine alimentaire se lie à l'haptocorrine dans la salive, formant un complexe haptocorrine-cobalamine, qui est digéré par l'activité acide et protéolytique de la pepsine gastrique pour libérer environ 70 % de la cobalamine. [62]Les cellules pariétales (CP) gastriques sécrètent une glycoprotéine appelée FI qui se lie fortement à la cobalamine et la transporte vers l'iléon.[61,63]

Chez l'homme, la cobalamine est absorbée via l'endocytose médiée par les récepteurs de la cubiline tout au long de l'iléon. Dans le sérum, la cobalamine existe sous deux formes : l'holohaptocorrine, le complexe d'haptocorrine et de cobalamine, et l'holotranscobalamine (HTC), un complexe de cobalamine et de transcobalamine (TC). [64]

L'HTC est transportée et métabolisée dans le foie et la cobalamine est stockée dans les hépatocytes, et une petite proportion est sécrétée dans la circulation et est transportée par la TC vers les tissus périphériques si rapidement que < 30 % de la cobalamine reste sous forme d'HTC dans le plasma à tout moment. Par conséquent, le foie régule lui-même le métabolisme de la cobalamine absorbée pour sa distribution aux tissus périphériques et son stockage dans le foie. [65]

Les TC et HTC sont filtrés par les glomérules rénaux et réabsorbés par les tubules rénaux. L'HTC réabsorbée est dégradée par la libération de cobalamine, qui se lie ensuite à la TC nouvellement synthétisée.[64]

Les récepteurs TC sont exprimés par différentes cellules des tissus périphériques pour leur métabolisme. L' HTC transporté vers les tissus périphériques est dégradée par le lysosome. La cobalamine libre est ensuite convertie en méthylcobalamine ou en adénosylcobalamine dans les cytosols et les mitochondries, respectivement. L'adénylation de la méthionine entraîne la formation de S-adénosylméthionine (SAM), nécessaire à la méthylation neuronale des protéines, des acides nucléiques, des neurotransmetteurs, de la myéline et des phospholipides.

La méthylation dépendante de la cobalamine de l'homocystéine en méthionine nécessite du méthyltétrahydrofolate, qui donne le groupe méthyle et est converti en tétrahydrofolate qui est un précurseur de la synthèse de l'ADN. Enfin, la cobalamine est nécessaire à la conversion du méthylmalonique CoA en succinyl CoA par la méthylmalonyl CoA mutase dans les mitochondries. [66,67] Chez les patients atteints d'anémie pernicieuse, les niveaux d'acide méthylmalonique (MMA) s'accumulent. Des niveaux élevés de MMA et d'homocystéine contribuent aux dommages à la myéline, ce qui provoque des déficits neurologiques, tels que la neuropathie et l'ataxie. En cas de déficit en cobalamine, les patients peuvent développer une atteinte neurologique grave, notamment une neuropathie périphérique, une psychose ou une leucoencéphalopathie. [68]

Les cellules pariétales de la muqueuse gastrique dans la région fundique produisent un facteur intrinsèque pour l'absorption de la vitamine B12 et HCL pour l'absorption du fer. Le facteur intrinsèque est une glycoprotéine. La cobalamine se combine avec un facteur intrinsèque dans l'estomac en milieu acide.

1. Dans l'estomac, il se sépare des protéines alimentaires et forme le complexe IF+B12.
2. Dans l'iléon, ce complexe se fixe au récepteur des cellules microvillositaires.
3. La transcobalamine II (TC II) est synthétisée dans le foie et transporte la B12 (TCII+B12).
4. Ce complexe (TC II + B12) est transporté vers d'autres tissus et le foie.

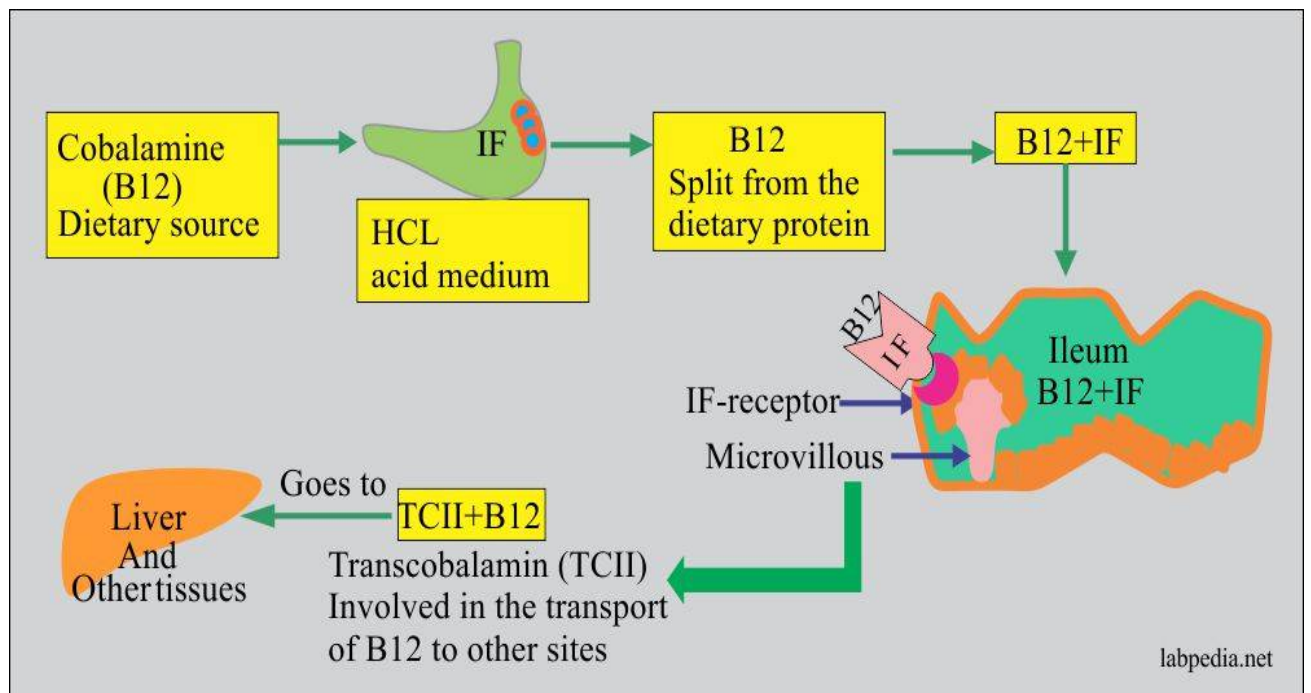


Figure 14: Anémie pernicieuse, absorption de la B12. [69]

Une gastrite atrophique est généralement présente. En cas de carence en B12, la synthèse de la thymidine est affectée, la formation d'ADN est donc altérée et, par conséquent, la production de globules rouges est diminuée.

L'anémie pernicieuse résulte de la destruction des cellules pariétales gastriques, suivie d'une perte de facteur intrinsèque qui entraîne une incapacité à absorber la vitamine B 12. [69]

L'AP est une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'auto-anticorps FI (AFI) et d'auto-anticorps CP (ACP) entraînant la malabsorption de la cobalamine alimentaire.[70]

Les anticorps anti-cellules pariétales gastriques qui sont dirigés contre l'antigène ATPase H⁺/K⁺ gastrique ou la pompe à protons, localisés dans les canalicules sécrétoires des cellules pariétales et dans les microsomes gastriques, se trouvent à une fréquence élevée de l'ordre de \approx 80- 90 %. Cependant, ils ne sont pas spécifiques et peuvent être retrouvés à basse fréquence dans d'autres maladies auto-immunes telles que la maladie de Hashimoto ou le diabète, voire chez des sujets âgés, exempts de toute gastrite atrophique.

Des anticorps anti-cellules pariétales gastriques ont été retrouvés chez 90 % des patients atteints d'anémie pernicieuse.

En raison de la progression de la gastrite auto-immune et de la perte de la masse des cellules pariétales gastriques, le taux d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques diminue de 80 % parce que les taux d'antigènes diminuent, ce qui explique une incidence moyenne de 55 % d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques après de récentes études chez des sujets birmériens. [71]

Pour le développement de la gastrite, les anticorps anti-facteurs intrinsèques ne semblent pas avoir un rôle pathogénique clairement défini. D'autre part, ils ont un rôle bien documenté dans l'apparition de l'anémie pernicieuse, par le biais de la carence en vitamine B12 qu'ils induisent. [71]

Les IFA se trouvent à la fois dans le liquide gastrique et dans le sérum des patients atteints d'AP. Les IFA appartiennent à la classe des immunoglobulines G et il existe deux sous-types d'auto-anticorps : les auto-anticorps bloquants de type I, qui peuvent cibler le site

de liaison de la cobalamine , ils inhibent la liaison de la vitamine B12 au facteur intrinsèque et empêchent la formation des complexes vitamine B12/facteur intrinsèque et les auto-anticorps liants de type II, qui peuvent interférer avec la liaison du FI à l'épithélium de la muqueuse iléale ,[70] ils se fixent aux complexes facteur intrinsèque-vitamine B12, empêchant ainsi leur absorption à travers la muqueuse intestinale. Ils sont retrouvés dans un tiers des cas et uniquement chez des malades ayant déjà des anticorps anti-type I. [71]Une petite quantité de cobalamine peut être absorbée indépendamment de l'IFA chez les adultes.

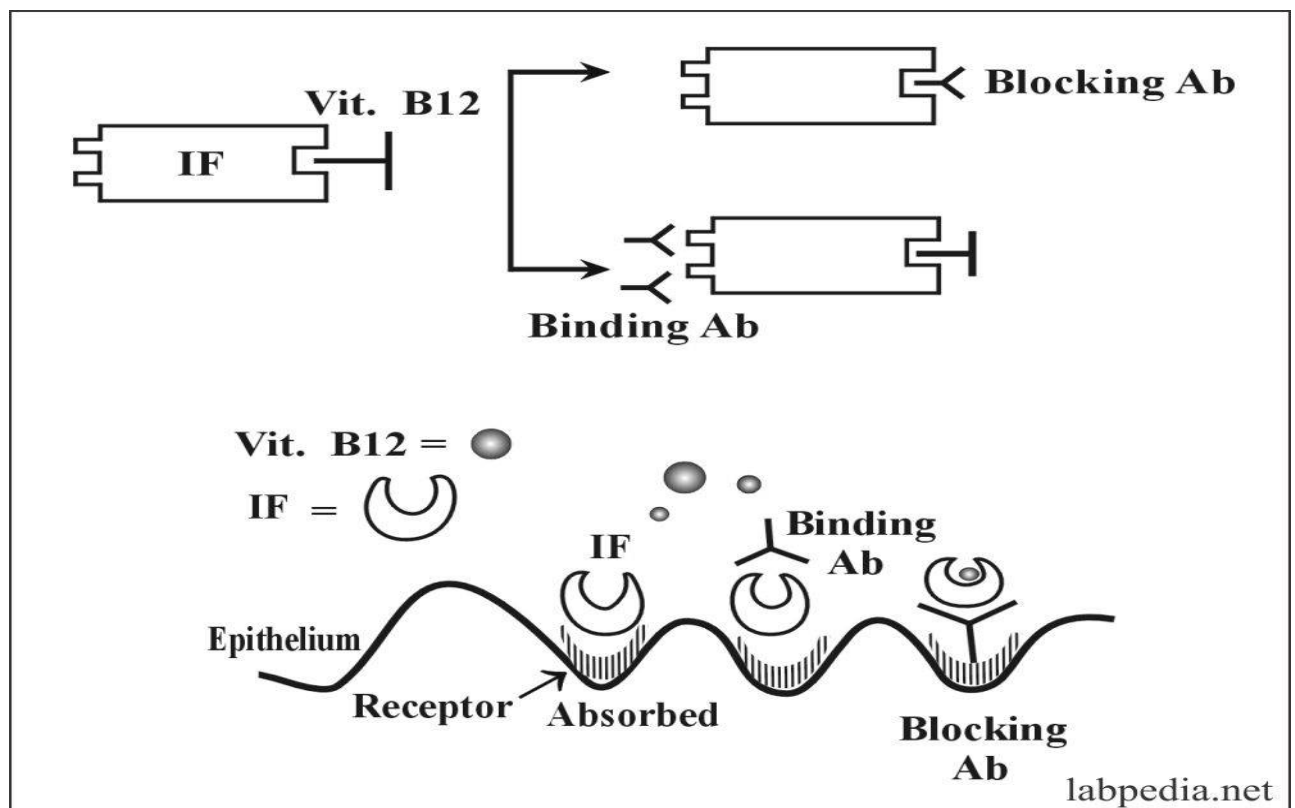


Figure 15: Mécanisme de l'anémie pernicieuse. Ab : anticorps, IF : facteur intrinsèque. [69]

Chez les patients atteints d'AP, le taux de cobalamine dans le plasma atteint un pic après 3 à 8 heures après l'ingestion, contre 2 heures chez les individus normaux. [72]Ces résultats expliquent la possibilité d'une absorption supplémentaire non assistée par les récepteurs de la cobalamine chez l'homme adulte, qui reste un domaine d'intérêt.[72,73]

La gastrite atrophique chronique auto-immune (GAC) est presque omniprésente dans l'AP et s'explique par la destruction des CP gastriques en raison de la réponse auto-immune médiée par les lymphocytes T CD4 contre la pompe gastrique H⁺ / K⁺ ATPase (pompe à protons). [74,75] Les ACP dans le sérum des patients atteints d'AP sont des isotypes d'immunoglobulines A, G et M dirigés vers les sous-unités α et β de la pompe à protons de la cellule pariétale. [76] Ces anticorps ACP et AFI sont produits par des plasmocytes dérivés des lymphocytes B sous l'effet des signaux des lymphocytes T CD4⁺ dans le tissu lymphoïde paragastrique. Les cellules dendritiques gastriques sont responsables de la libération de lymphocytes T CD4⁺ autoréactifs.[77]

Le mécanisme exact d'activation des cellules dendritiques gastriques fait toujours l'objet d'études et de débats. Il existe une hypothèse controversée selon laquelle l'ACP, la GAC auto-immune et l'AP pourraient être attribuables à l'infection par *Helicobacter pylori* en se basant sur la théorie du partage d'une immunogénicité similaire entre les bactéries *Helicobacter pylori* et la pompe à protons ATPase gastrique.[78,79]

L'AP est couramment associée à divers troubles auto-immuns, comme la thyroïdite de Hashimoto, le diabète insulino-dépendant, l'érythroblastopénie pure et la polyendocrinopathie. Des études récentes ont mis en évidence que les allèles HLADRB1*03 et HLA-DRB1*04 sont liés à la gastrite auto-immune. [80,81]

1.Physiopathologie de l'anémie macrocytaire :

Les mégaloalstoses médullaires et les macrocytoses sanguines sont des anomalies morphologiques résultant d'un trouble de synthèse de l'ADN. Le défaut de réplication de l'ADN conduit à une diminution des divisions cellulaires des précurseurs médullaires, ce qui explique la grande taille des cellules. L'ADN est formé par polymérisation des quatre triphosphates de désoxynucléotides (dGTP, dATP, dCTP et dTTP). Une carence en folates empêche la synthèse du thymidylate (dTMP) qui, après phosphorylation, produit du dTTP. Cette étape est limitante dans la biosynthèse de l'ADN étant donné que la dTMP est dérivée de la désoxyuridylate (dUMP) dans la réaction utilisant la thymidylate synthase comme enzyme et le 5,10 méthylèneTHF sous forme de polyglutamates comme coenzyme. La vitamine B12 impliquée dans la méthylation de l'homocystéine en méthionine est requise pour convertir le méthylTHF en THF, et secondairement en 5,10 méthylèneTHF. Par

conséquent, la déficience en vitamine B12 ralentit donc la déméthylation du 5-méthylTHF et entraîne une accumulation de ce dérivé folique et prive ainsi la cellule du THF et du méthylèneTHF nécessaire à la synthèse de l'ADN ; ce phénomène est connu sous le nom de «piège des méthylfolates » [82]

L'anomalie de synthèse du dTMP provoque ensuite une phosphorylation du dUMP en dUTP et une erreur d'incorporation du dUTP dans l'ADN à la place du dTTP. [83] Cette incorporation induit la dégradation de l'ADN lorsque le mécanisme d'excision du dUTP et de réparation de l'ADN est obsolète.

Cette instabilité de l'ADN est à l'origine de cassures chromatidiennes et chromosomiques, comme le montre l'augmentation du nombre de micronoyaux et par conséquent peut accroître le risque de cancers. [84]

De plus, une carence vitaminique entraîne une hypométhylation de l'ADN [84,85] par diminution de la SAM qui déstabilise l'ADN et rend la cellule plus vulnérable à la cancérogenèse. Mis à part la taille importante des cellules, la chromatine est fine et décondensée. Les précurseurs médullaires sont ralentis, voire arrêtés aux phases S et G2 du cycle cellulaire, et une apoptose accrue a été signalée. Les cellules ont ensuite de fortes chances d'être phagocytées et détruites par les macrophages de la moelle osseuse. Il existe une hématopoïèse inefficace due à un taux élevé de mortalité cellulaire, d'où le contraste entre une moelle riche en précurseurs et une anémie, ou même une pancytopenie périphérique . [86]

2.Physiopathologie de l'atteinte neurologique :

Les troubles neurologiques courants dans la maladie de Biermer résultent probablement d'une anomalie de méthylation des gaines de myéline des nerfs en raison d'un défaut de synthèse de la S- adénosyl-méthionine, principal donneur des radicaux méthyles .

Lors du transfert de son groupe méthyle, la SAM est convertie en S- adénosylhomocystéine (SAH), rapidement et ultérieurement hydrolysé en homocystéine et en adénosine. Cette hydrolyse est une réaction réversible qui favorise la synthèse du SAH. Si on laisse l'homocystéine s'accumuler, elle sera rapidement métabolisée en SAH, qui est un inhibiteur puissant de toutes les réactions de méthylation, entrant en compétition avec la SAM pour le site actif sur la protéine de l'enzyme méthyltransférase. [87]

Une autre hypothèse évoquée dans la physiopathologie des troubles neurologiques correspond à la toxicité de l'acide méthyl-malonique pour les nerfs ; cet acide organique est habituellement converti en acide succinique par l'adénosylcobalamine et la mutase. Un taux élevé de MMA entraîne une anomalie d'acides gras à chaîne impaire et à chaîne ramifiée avec une myélinisation anormale, ce qui peut entraîner une transmission nerveuse défectueuse. [87]

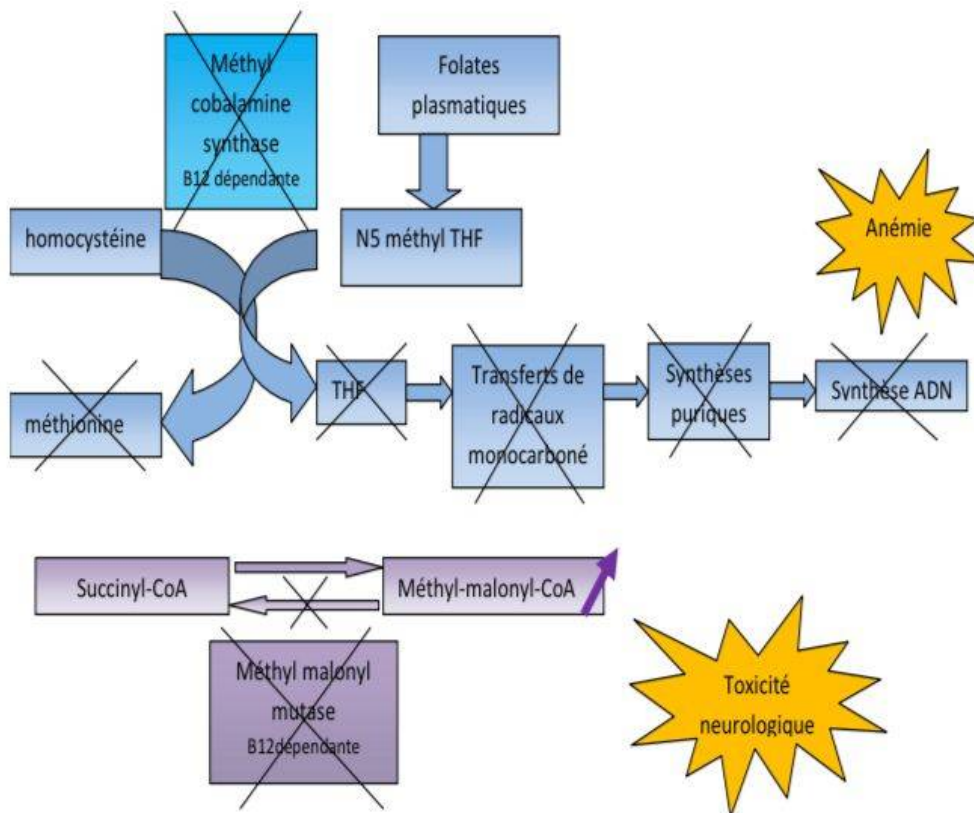


Figure 16: Conséquences de la carence en vitamine B12 . [88]

3. Physiopathologie de la gastrite chronique atrophique :

Deux types de gastrite atrophique chronique sont classiquement reconnus : la gastrite de type A, qui touche le corps et le fundus mais pas l'antra, et la gastrite de type B qui touche l'antra et est généralement associée à une infection par *Helicobacter pylori*. Le type A, ou gastrite auto-immune (GAI), est une maladie inflammatoire spécifique d'un organe qui n'entraîne généralement pas de symptômes manifestes jusqu'au développement d'une atrophie des muqueuses et, éventuellement, de l'anémie pernicieuse (AP).

Les caractéristiques cliniques de la GAI comprennent une hyperplasie des cellules productrices de gastrine, ce qui entraîne un taux élevé de gastrine sérique, une achlorhydrie et une diminution du rapport pepsinogène I:II.

L'auto-immunité gastrique peut être associée aux maladies thyroïdiennes auto-immunes et autres maladies auto-immunes endocrinopathiques . [89]

Des échantillons de biopsie gastrique de patients atteints d'anémie pernicieuse montrent un infiltrat cellulaire mononucléaire dans la sous-muqueuse s'étendant dans la lamina propria entre les glandes gastriques (Figure 17) . L'infiltrat cellulaire comprend des plasmocytes, des lymphocytes T, et une grande population de cellules non T (probablement des cellules B). Les plasmocytes infiltrés contiennent des auto-anticorps contre l'antigène des cellules pariétales et le facteur intrinsèque. L'extension de l'infiltrat cellulaire dans la muqueuse est accompagnée de modifications dégénératives des cellules pariétales et des cellules zymogènes. [90]

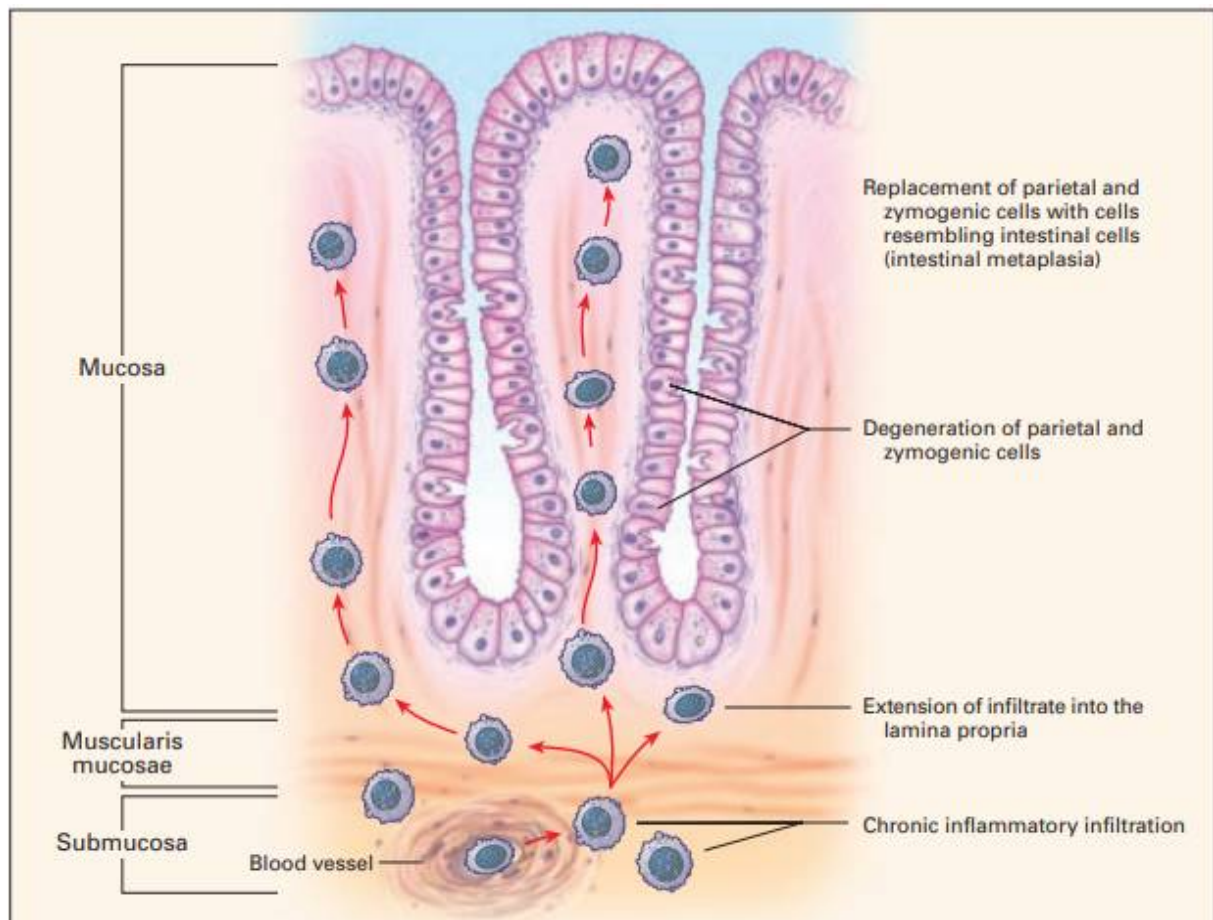


Figure 17: La lésion gastrique de l'anémie pernicieuse. [90]

Dans la lésion complètement établie, il y a une réduction marquée du nombre de glandes gastriques. Les cellules pariétales et les cellules zymogéniques disparaissent et sont remplacées par des cellules contenant du mucus (métaplasie intestinale). [90]

Les auto-anticorps anti-cellules pariétales sont détectables dans le sérum de la plupart des patients atteints de GAI ; leur autoantigène cible est la H^+/K^+ -ATPase gastrique qui est localisée dans les canalicules pariétaux [91,92], où les anticorps peuvent se lier à la fois à la sous-unité catalytique α et à la sous-unité glycoprotéique β de la pompe à protons. [76]

La majorité des clones de lymphocytes T gastriques dérivés de cellules T activées in vivo et présents dans les infiltrats lymphocytaires de la muqueuse gastrique des patients atteints de GAI sont $CD4^+$. Les lymphocytes $CD8^+$ représentent une minorité des cellules

infiltrantes et ne prolifèrent pas in vitro en réponse à l' H^+/K^+ -ATPase. En revanche, une proportion (de 12 à 33 %) des cellules gastriques $CD4^+$ T helper (Th) réagissent à la pompe à protons. [93,94]

Lors de la stimulation avec l' H^+/K^+ -ATPase , la plupart des clones gastriques autoréactifs produisent de l'interféron (IFN)- γ mais ni interleukine (IL)-4 ni IL-5 (profil cytokinique Th1), tandis que seuls quelques clones sécrètent à la fois des cytokines de type Th1 et Th2 (profil Th0). [93] Les lymphocytes T spécifiques de l' H^+/K^+ -ATPase produisent également le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α . La production locale d'IFN- γ et le TNF- α peuvent augmenter l'expression des molécules du CMH de classe II par les cellules gastriques [95] , qui, à leur tour permettraient à ces cellules de présenter des peptides auto-antigènes gastriques aux lymphocytes T, qui se différencient en cellules effectrices Th1. Les cellules épithéliales gastriques peuvent exprimer CD80 ou CD86 molécules costimulatrices, qui sont régulées à la hausse par l'IFN- γ [96], ainsi que les cathepsines impliquées dans le traitement des antigènes. Par conséquent, les cellules épithéliales gastriques pourraient agir en tant que cellules présentatrices d'antigènes (CPA) . [97]

Les lymphocytes Th gastriques spécifiques de l' H^+/K^+ -ATPase peuvent fournir l'aide des lymphocytes B pour la production d'anticorps in vitro [93] , suggérant que l'activation des lymphocytes T induits par les auto-antigènes dépendante de l'activation des lymphocytes B au niveau gastrique a un rôle important dans la synthèse des auto-anticorps anti- H^+/K^+ -ATPase qui sont détectables dans le sérum des patients atteints de GAI .

Les clones Th spécifiques de l' H^+/K^+ -ATPase gastrique ont induit la mort cellulaire par le biais de l'apoptose médiée par le ligand Fas-Fas (FasL), ainsi que par la cytotoxicité médiée par les perforines contre les cellules cibles. [93] Parce que les cellules pariétales peuvent exprimer Fas (CD95)[75] et l'antigène leucocytaire humain (HLA)-DR est ectopiquement exprimé dans l'épithélium glandulaire à proximité des infiltrats de lymphocytes T [98], l'apoptose induite par Fas-FasL et la destruction médiée par la perforine pourraient représenter deux mécanismes par lesquels les lymphocytes T autoréactives spécifiques de la H^+/K^+ -ATPase induisent la perte de cellules gastriques. (Figure 18)

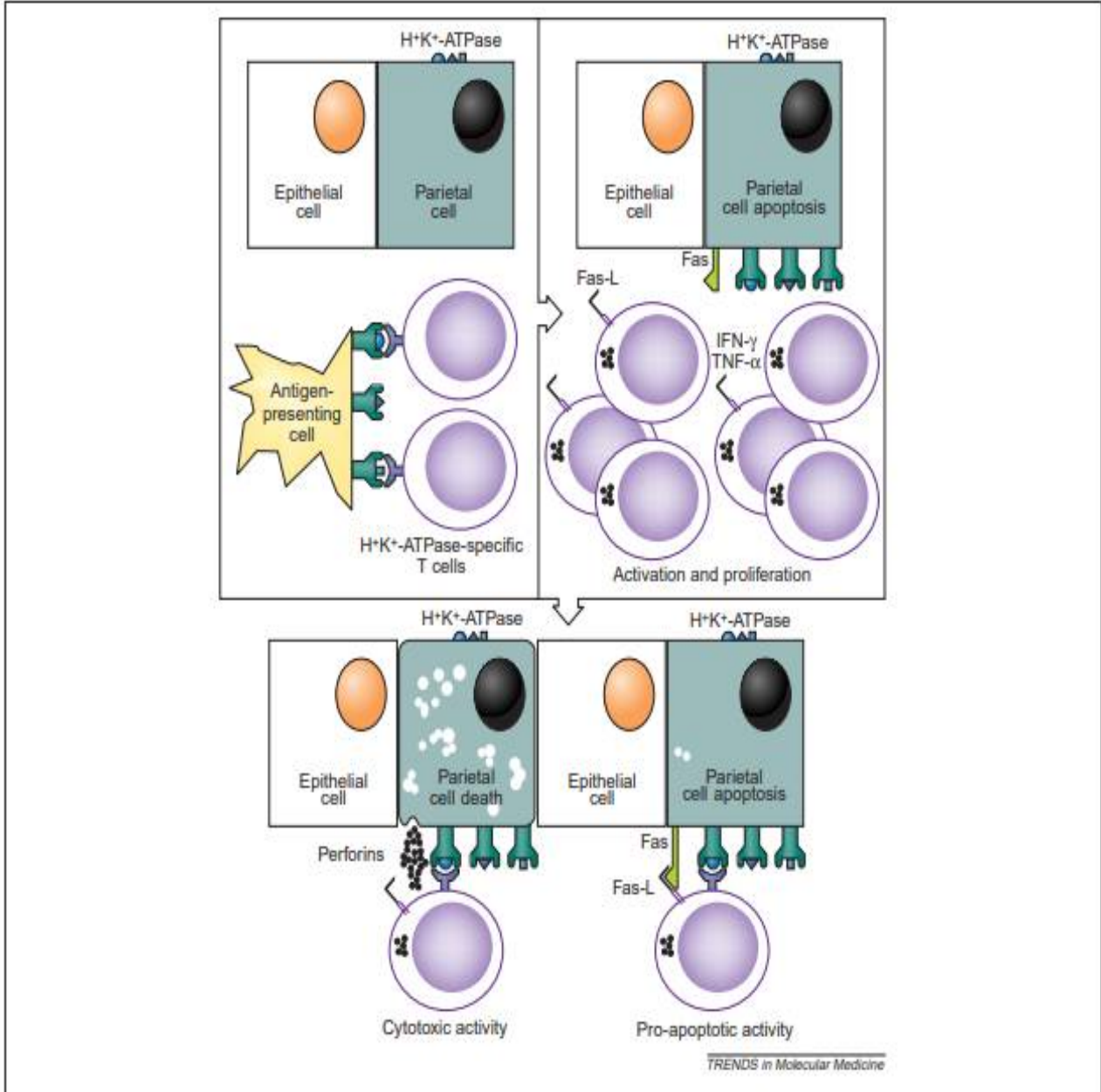



Figure 18: Représentation schématique des mécanismes possibles de la mort des cellules gastriques. [89]

Chez les patients atteints de gastrite auto-immune (GAI), les cellules présentatrices d'antigènes professionnels (par exemple, les cellules dendritiques) qui résident dans la muqueuse gastrique présentent des épitopes de l' H^+/K^+ -ATPase, qui est exprimé par les cellules pariétales gastriques. La présentation de ces auto-antigènes aux lymphocytes T CD4+ présentes dans la muqueuse gastrique entraîne l'activation et l'expansion préférentielle des lymphocytes T autoréactives spécifiques de l' H^+/K^+ -ATPase . L'activation par l'auto-antigène induit les lymphocytes T autoréactives à exprimer leur profil de cytokines de type 1 (Th1), y compris la sécrétion de l'interféron (IFN)- γ et du facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , ainsi que l'expression membranaire du ligand de Fas (FasL). FasL est capable de se lier à la molécule Fas , qui est exprimé sur la membrane des cellules cibles, telles que les cellules pariétales gastriques. La reconnaissance de l' H^+/K^+ -ATPase par les cellules Th1 autoréactives entraîne la libération d'enzymes cytolytiques (perforines) au site de contact entre les cellules effectrices Th1 et les cellules cibles, qui subissent une mort cellulaire. Un autre mécanisme par lequel les cellules Th1 autoréactives peuvent induire la mort des cellules pariétales gastriques est l'induction d'une apoptose médiée par l'interaction du ligand Fas-FasL. On propose que ces deux mécanismes jouent un rôle majeur dans la genèse de l'atrophie gastrique et de l'hypochlorhydrie de la GAI . [89]



***DEUXIEME PARTIE :
DIAGNOSTIC
DE L'ANÉMIE
PERNICIEUSE***

I. DIAGNOSTIC CLINIQUE

1. Symptomatologie clinique :

Le début est extrêmement insidieux. La progression de la gastrite atrophique précoce à l'anémie détectable est de l'ordre de 20 à 30 ans. [90]

L'anémie pernicieuse est une maladie causée par l'incapacité d'absorber la vitamine B12, qui est nécessaire à la production de globules rouges par l'organisme.

Différentes personnes peuvent éprouver une variété de symptômes d'anémie, incluant souvent des changements physiques et émotionnels.

De nombreux symptômes de l'anémie pernicieuse sont généralement des symptômes d'anémie, tandis que d'autres peuvent être considérés comme des symptômes d'une carence en vitamine B12.[99]

Au stade d'état on peut relever trois ordres de signes cliniques : anémiques, digestifs et neurologiques.

1.1. Les manifestations hématologiques :

1.1.1. Le syndrome anémique :

Les symptômes sont plutôt aspécifiques : ils peuvent passer imperceptibles en raison de la progression lente et chronique de la maladie.

Le système hématopoïétique est lésé car la B12 est nécessaire à la bonne formation des globules rouges. Sans B12, la production de globules rouges est fortement réduite. Les globules rouges qui sont produits sont anormalement grands et de forme anormale, on peut bien parler d'anémie macrocytaire (c'est-à-dire, VGM > 100 fL/cellule). Ceux-ci, étant responsables du transport de l'oxygène dans le corps, une diminution de leur nombre entraîne un certain nombre de symptômes.

Ce sont des signes tels qu'une asthénie, une faiblesse, une dyspnée d'effort, des palpitations, des vertiges, des étourdissements, des bourdonnements d'oreilles, une peau pâle ou jaunâtre, un rythme cardiaque rapide, une hypertrophie du cœur avec un souffle anormal à l'examen, des douleurs thoraciques et des douleurs dans tout le corps sont couramment présents. La glossite et la stomatite angulaire sont également fréquentes. Il peut y avoir une légère teinte ictérique. La rate est le plus souvent palpable (splénomégalie modérée) [100]

La prudence est recommandée chez les patients vulnérables présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, en raison du potentiel du syndrome coronarien aigu, en particulier dans le cadre d'une anémie sévère.

L'anémie carencielle d'origine centrale peut toucher les autres lignées et déclencher une pancytopénie d'entraînement s'exprimant par un syndrome fébrile, un syndrome hémorragique cutanéomuqueux tel un purpura, des pétéchies, gingivorragies ou ecchymoses.

Les symptômes bien tolérés du fait de leur chronicité, constituent rarement des motifs de consultation uniques.

C'est lorsque l'anémie atteint un seuil critique de tolérance que le patient peut être victime de complications avec signes de gravité justifiant un recours aux urgences avec transfusion sanguine éventuelle.

1.1.2. Autres manifestations hématologiques :



Figure 19: Anémie mégalo-blastique : Aspect typique jaune citron d'une femme de 69 ans souffrant d'anémie perniciose et d'une anémie mégalo-blastique sévère. La couleur est due à la combinaison de la pâleur (due à l'anémie) et de la jaunisse (due à une érythropoïèse inefficace). [101]

La carence en vitamine B12 est classiquement à l'origine de l'anémie mégalo-blastique [102,103] marquée par une anémie macrocytaire (VGM supérieur à 110 μm^3), normochrome, arégénérative, avec une mégalo-blastose médullaire donnant une apparence de moelle bleue. Une leucopénie et une thrombopénie légères sont souvent associées [16,102,103]. Le frottis sanguin montre de grandes hématies, avec une anisocytose, des corps de Jolly, des déformations globulaires (ovalocytes) et de gros polynucléaires neutrophiles aux noyaux hypersegmentés (déviations de la formule d'Arneth vers la droite) [102,103]. Le syndrome anémique associé à une carence en vitamine B12 s'installe très progressivement puisque les réserves en vitamine B12 correspondent à cinq à dix ans d'apport quotidien. Le patient présente souvent un teint subictérique secondaire à la composante hémolytique associée, la chevelure est grise et le visage est légèrement bouffi (Figure 19).

L'avortement intramédullaire, lié à une hématopoïèse inefficace, et une mégalo-blastose sont responsables de tableaux clinico-biologiques qui peuvent simuler une véritable anémie hémolytique, une microangiopathie thrombotique ou une leucose aiguë. [18,66,102,103] Le tableau IV reprend ces diverses manifestations.

Tableau IV: Éléments du tableau hématologique des carences en vitamine B12. [71]

NFS : Anémie macrocytaire franche, normochrome et arégénérative ; leucopénie et thrombopénie modérées en général associées.

FROTTIS SANGUIN : hématies de grande taille, anisocytose, corps de Jolly et déformations globulaires sous forme d'ovalocytes ; granulocytes grande taille avec noyaux hypersegmentés (déviations vers la droite de la formule d'Arneth).

BIOLOGIE : élévation du taux de LDH et de bilirubine libre et diminution du taux d'haptoglobine (hémolyse par avortement intramédullaire).

FROTTIS MÉDULLAIRE : moelle riche et bleue du fait de l'hyperbasophilie cytoplasmique ; érythroblastose médullaire accrue avec érythroblastes mégalo-blastiques. Tous les stades de maturation érythroblastique sont représentés mais l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique est marqué avec des noyaux jeunes et un cytoplasme déjà acidophile.

Ici, il convient de noter que le début de la maladie de Biermer peut être accompagné chez les jeunes femmes d'une tendance à la microcytose par carence martiale associée à : une malabsorption du fer par achlorhydrie, des pertes menstruelles, et une absence d'épuisement des réserves de 10 ans en vitamine B12. [104]

1.2. Les manifestations digestives :



Figure 20: face dorsale d'une langue atteinte de la glossite de hunter. [105]

1.2.1. Les signes buccaux :

1.2.1.1. La glossite atrophique de Hunter :

Le plus souvent, les signes buccaux se manifestent avant que la macrocytose et l'anémie ne s'installent. Le signe buccal révélateur le plus fréquent et le plus classique est la glossite atrophique que William Hunter décrivit pour la première fois à la fin du 19e siècle. [106]

La glossite de Hunter est rarement observée car elle est déjà à un stade avancé.

Elle peut se manifester sous deux formes cliniques.

La forme initiale, inflammatoire ou pré-atrophique, est caractérisée par l'apparition de zones lisses et de plaques érythémateuses brillantes et sèches, préférentiellement situées au niveau de la pointe et des bords de la langue. Ces plaques peuvent s'ulcérer.

La phase d'atrophie après la phase inflammatoire se produit immédiatement. Les papilles disparaissent, la langue prend un aspect vernissé. Et sa couleur varie du rouge vif au rouge violacé.

Une autre manifestation classique de la carence en vitamine B12 est la stomatodynie, caractérisée par des sensations douloureuses intéressant la cavité buccale. Des dysgueusies sont parfois décrites.[105] Le malade se plaint de sensations de brûlure au contact de certains aliments.

1.2.1.2. Les autres manifestations digestives :

L'estomac est le siège d'une lésion importante , dont la cause est l'atrophie de la muqueuse, responsable de l'achylie et de l'anacidité chlorhydrique histamino-réfractaire. Le test à l'histamine est toujours négatif et revêt donc une grande importance diagnostique. La biopsie de la muqueuse gastrique confirme le diagnostic de la gastrite atrophique. L'examen endoscopique gastrique sera réalisé de manière systématique, moins pour objectiver l'atrophie de la muqueuse, qu'il montre mal, que pour le dépistage des polypes et du cancer gastrique dont la fréquence est très élevée dans cette affection. [107]

Quelquefois il existe des troubles dyspeptiques avec diarrhée capricieuse pouvant alterner avec une constipation, ainsi qu'une perte de poids, en relation avec une malabsorption due à une anomalie des épithéliums.

1.3. Les manifestations neuropsychiatriques :

Les symptômes peuvent survenir indépendamment des anomalies hématologiques. [108]

Les signes de déficit sensitivomoteur sont associés à la démyélinisation, qui peut évoluer vers une dégénérescence axonale ou vers une mort neurologique.

Trois types d'atteintes ont été retrouvés : atteinte centrale, atteinte périphérique et atteinte cognitive.

1.3.1. Atteinte centrale :

La sclérose combinée de la moelle (SCM) est une myélopathie subaiguë, neurodégénérative, rare qui correspond à une atteinte des cordons postérieurs et latéraux de la moelle épinière , sa forme complète associe une altération de la sensibilité profonde et des signes pyramidaux. Les signes sont plus prononcés au niveau des membres inférieurs.

La SCM représente le tableau le plus classique, bien que rarement observée actuellement [18], Il combine le Syndrome Cordonal Postérieur SCP et le syndrome pyramidal .

Les premiers signes sont ceux du SCP, avec prédominance des paresthésies (fourmillements, picotements, engourdissements et douleurs) au niveau des membres inférieurs et quelquefois au niveau du tronc et des membres supérieurs, un signe de Lhermitte et une ataxie proprioceptive avec apalleshésie parfois isolée. Ce SCP en extension est suivi de l'apparition d'un syndrome pyramidal qui se manifeste sous forme de tétra ou paraparésie, une hypertonie spastique surtout aux membres inférieurs et des réflexes ostéotendineux vifs.

Il existe une ataxie proprioceptive à la marche, une altération du sens vibratoire ou/et de position et des signes spastiques parfois réduits à un simple signe de Babinski. [109]

Dans les séries sur les troubles neurologiques par carence en vitamine B12, l'atteinte médullaire apparaît comme un signe très évocateur de cette déficience. [16,108]

Il s'agit d'une complication grave de la maladie de Biermer : une prise en charge tardive ou inappropriée peut entraîner une aggravation des lésions vers une paraplégie et sceller le pronostic fonctionnel par irréversibilité des lésions.

Une atteinte cérébelleuse est ainsi possible et peut se manifester par des troubles de la marche. [16]

1.3.2. Atteinte périphérique :

1.3.2.1 . Neuropathie périphérique :

L'atteinte nerveuse périphérique n'est pas rare et se lie souvent à une atteinte centrale, Certains auteurs estiment que la neuropathie sensitive est la manifestation neurologique la plus courante du déficit en vitamine B12.

Les études portant sur une neuropathie périphérique isolée par une carence en vitamine B12 sont rares. La fréquence d'une telle atteinte isolée en tant que caractéristique unique de la carence en vitamine B12 est controversée.

Le tableau clinique évoquant une neuropathie sensitive est le plus fréquemment rencontré. Avec des troubles sensitifs subjectifs tels que les paresthésies des extrémités (fourmillements, douleurs) ou objectifs comme l'hypoesthésie et rarement une anesthésie en gant ou en chaussette.

La neuropathie motrice pure est rare. Toutefois, la neuropathie sensitivomotrice est la plus commune associant aux signes sensitifs une faiblesse musculaire avec une paralysie prédominante au niveau des membres inférieurs parfois associée à une aréflexie tendineuse, limitée aux achilléens ou aussi sur les rotuliens, indiquant l'implication des fibres moteurs périphériques dans le processus pathologique. Il est à noter que l'atteinte motrice périphérique peut être masquée par une atteinte centrale connexe.

1.3.2.2. Atteinte des nerfs crâniens :

La neuropathie optique est la forme la plus classique des atteintes des nerfs crâniens en raison d'une carence en vitamine B12. Elle est la plupart du temps associée à d'autres manifestations neurologiques et est rarement révélatrice de cette déficience.

Il se manifeste généralement par une diminution progressive sur des mois ou même des années d'acuité visuelle, cette diminution est typiquement symétrique. Néanmoins, elle peut être asymétrique dans un premier temps. Une dyschromatopsie bilatérale est le plus souvent présente durant cette atteinte. L'examen des champs visuels peut aussi révéler un scotome central ou caeco-central bilatéral et tardivement un aspect atrophique de la papille. Le Potentiel évoqué (PE) visuel est très intéressant dans le diagnostic précoce de la neuropathie optique même en absence de manifestations cliniques. [110]

Des modifications au niveau du goût ont été signalées. Des atteintes du nerf olfactif, cochléo-vestibulaire et du nerf facial sont aussi signalés dans la littérature, mais restent plus rares que les atteintes optiques. [111]

1.3.2.3. Atteinte du système nerveux autonome :

Les troubles du système nerveux autonome causés par un déficit en vitamine B12 demeurent rares et mal caractérisés. En 1980, White et al ont publié un rapport de cas qui suggérait qu'une carence en vitamine B12 pourrait provoquer un état réversible

d'hypotension orthostatique, en l'absence d'autres signes neurologiques. Plusieurs années plus tard, des cas similaires ont été décrits et l'hypotension orthostatique est alors considérée comme faisant partie des troubles neurologiques précoces et parfois indicatrice d'une carence en vitamine B12.

L'analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque (HRV : Heart Rate Variability) a démontré la présence d'anomalies du fonctionnement du système nerveux autonome chez les patients présentant une carence en vitamine B12. Sous forme d'une baisse de l'activité du système sympathique et parasympathique. Avec plus d'impact sur le système sympathique.

1.3.3. Atteinte cognitive :

L'association entre la carence en vitamine B12 (et l'homocystéinémie) et les troubles cognitifs, notamment les troubles mnésiques, les syndromes dépressifs voire la démence, fait l'objet de nombreuses controverses. [112] Une méta-analyse montre une corrélation entre le taux d'homocystéine et la maladie d'Alzheimer, indiquant ainsi le lien avec un faible taux de vit B12, B6, B9. Si la maladie d'Alzheimer est diagnostiquée, un dosage de la vitamine B12 est recommandé [113]

1.3.4. Signes psychiatriques :

Divers symptômes psychiatriques sont rapportés : fatigue intellectuelle, pertes de mémoire, syndrome dépressif, voire psychose et démence.

Les manifestations psychiatriques peuvent surgir même en l'absence d'anémie et/ou de macrocytose. Ils sont améliorés, voire curables, par vitaminothérapie.

La manifestation neuropsychiatrique la plus couramment observée dans la carence en folates est la dépression. [114]

1.4. Autres manifestations :

- **Dermatologiques :** Les manifestations dermatologiques d'une carence en vitamine B12 comprennent une hyperpigmentation, en particulier chez les patients à la peau foncée, une pâleur cireuse jaune citron, des cheveux cassants avec un blanchiment prématuré, une

glossite, une stomatite angulaire et un vitiligo associé. Ces changements cutanés sont dus à une synthèse accrue de mélanine dans la couche basale de l'épiderme, car la cobalamine diminue le niveau de glutathion de type réduit, qui inhibe normalement l'enzyme limitant la vitesse de synthèse de la mélanine, la tyrosinase. L'hyperpigmentation peut être la première manifestation d'une carence en vitamine B12. Le schéma d'hyperpigmentation est généralisé avec une accentuation dans les zones de flexion, les paumes des mains et les plantes des pieds. Elle peut également être accentuée dans les zones de pression, telles que les phalanges terminales, les genoux et les coudes. De plus, des zones d'assombrissement tachetées et des stries linéaires peuvent souvent être observées. Tout ceci disparaîtra avec un traitement de supplémentation en vitamine B12. [115]



Figures 21et 22: Large plaque d'hyperpygmentation de la face latérale droite du cou avec hyperpygmentation des deux chevilles chez une jeune patiente qui souffre d'une carence en vitamine B12 . [116]

- **Manifestations vasculaires** : La carence en vitamine B12 est à l'origine de l'hyperhomocystéinémie. Le taux sérique d'homocystéine totale est normalement inférieur à 13 $\mu\text{mol/L}$. Au cours d'un déficit en vitamine B12, le taux d'homocystéine est, en moyenne, de 20 à 30 $\mu\text{mol/L}$, ce qui symbolise une hyperhomocystéinémie modérée (par rapport à l'hyperhomocystéinémie sévère où le taux est supérieur à 80 $\mu\text{mol/L}$). L'hyperhomocystéinémie est actuellement reconnue en tant que facteur de risque indépendant de maladie thromboembolique veineuse (odds ratio de 1,5 à 2). Éventuellement, l'hyperhomocystéinémie, même modérée, a des effets procoagulants sur les cellules endothéliales des vaisseaux. Elle agit aussi sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux et favorise l'initiation et la progression du processus d'athéromatose. Pratiquement, une thrombose associée à une anémie arégénérative, une macrocytose ou une hémolyse et/ou à des manifestations neuropsychiatriques doit faire rechercher une carence en vitamine B12. Les cas de déficit en vitamine B12 révélés par une thrombose veineuse profonde sont le plus souvent associés à une maladie de Biermer ou avec une insuffisance d'apport exogène. [45]

Le traitement de la thrombose secondaire à un manque en vitamine B12 fait appel à l'anticoagulation classique ainsi qu'à la supplémentation en cobalamine. Cette dernière aurait un rôle protecteur face aux récurrences thrombotiques. La supplémentation en cobalamine a été comparée au placebo dans huit essais cliniques impliquant 24000 sujets. Les résultats ne démontrent pas que cette supplémentation a un effet positif sur l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux et qu'elle ne modifie pas la mortalité cardiovasculaire. [45]

- **Atteinte immunitaire** : Une carence profonde en vitamine B12 et/ou en folates est souvent liée à une diminution des immunoglobulines sériques dont le taux se normalise après traitement.[114] Une carence sélective en IgA a été rapportée au cours de la maladie de Biermer.

-**Lésions gynécologiques** : une carence pourrait être à l'origine de stérilité réversible après vitaminothérapie avec traitement ainsi que des avortements à répétition.

Tableau V: Principales manifestations cliniques des carences en vitamine B12 . [105]

Manifestations	Fréquentes/classiques	Rares/exceptionnelles
Hématologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Macrocytose globulaire - Anémie macrocytaire arégénérative - Mégaloblastose médullaire - Hyper segmentation des neutrophiles - Elévation des LDH et de la bilirubine (hématopoïèse inefficace) 	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombopénie et neutropénie isolées - Pancytopénie - Pseudomicroangiopathie thrombotique
Neuropsychiatriques	<ul style="list-style-type: none"> - Polynévrites (surtout sensitives) - Ataxie - Diminution de la pallesthésie - Signe de Babinski positif - Sclérose combinée de la moelle 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome cérébelleux - Atteinte des nerfs crâniens (névrite optique) - Atrophie optique - Troubles sphinctériens - Altération des fonctions supérieures (démences): évaluation en cours
Cutanées/digestives	<ul style="list-style-type: none"> - Glossite de Hunter - Stomatodynie - Ictère 	<ul style="list-style-type: none"> - Ulcères cutanéomuqueux rebelles/récidivants - Atrophie de la muqueuse buccale et génitale
Vasculaires		<ul style="list-style-type: none"> - Thrombose veineuse profonde

Adapté d'après Andrés (Rev Med Interne 2005;26:938-46) et Federici (Rev Med Interne 2007;28:225-31).

-les maladies associées : Dans la population générale, la prévalence augmente avec l'âge, passant de 2,5 % à 12 % et est, dans l'ensemble, plus fréquente chez les porteurs d'autres maladies de pathogénie immunologique, en particulier les troubles endocriniens tels que la maladie de Basedow, le myxœdème, la thyroïdite, l'insuffisance surrénale idiopathique, l'hypoparathyroïdie, le diabète de type 1, la maladie d'Addison, les maladies inflammatoires de l'intestin, l'agammaglobulinémie acquise et le vitiligo.

Les anticorps antithyroïdiens sont présents chez plus de 50 % des sujets atteints d'AP et sont fréquents chez leurs proches. Les patients atteints d'AP peuvent également présenter un risque plus élevé de développer un cancer ou néoplasmes gastriques : adénocarcinomes, lymphomes et tumeurs carcinoïdes ; en tant qu'évolution finale de la gastrite atrophique.

Il est ainsi recommandé, de façon consensuelle, d'effectuer une surveillance endoscopique avec des biopsies multiples systématiques tous les 3 à 5 ans.[117]

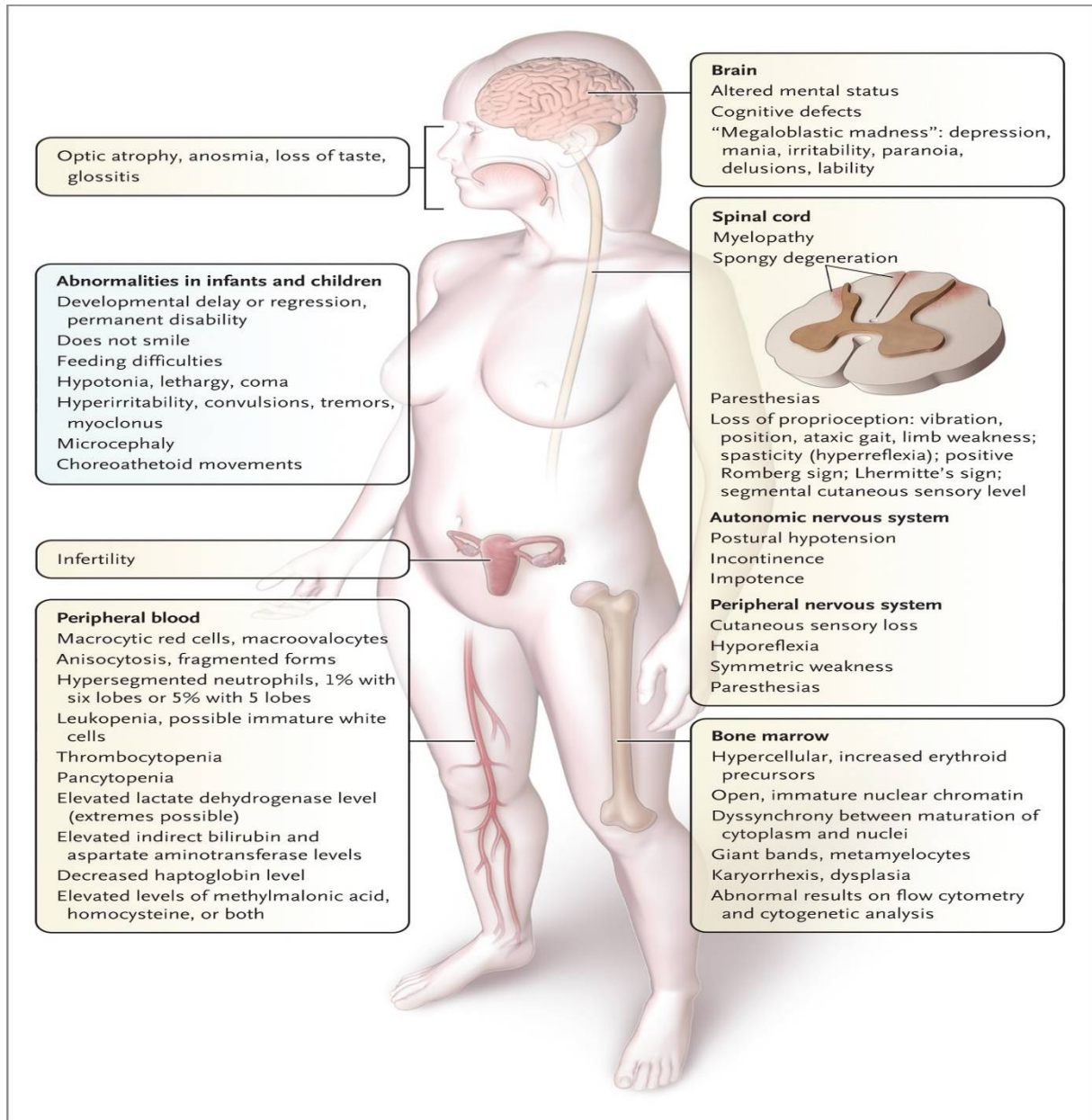


Figure 23: Manifestations cliniques et biologiques lors des carences en vitamine B12. [118]

II. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

1. Diagnostic hématologique :

1.1.Hémogramme : [119,120]

1.1.1.Données quantitatives :

Il s'agit d'un examen automatisé, standardisé et peu coûteux, il doit être effectué avant tout traitement.

La manifestation la plus conforme d'un déficit ou d'un trouble du métabolisme des folates et des cobalamines est une anémie macrocytaire normochrome arégénérative.

L'anémie est une manifestation tardive de la carence et témoigne de l'effondrement des réserves tissulaires , elle est souvent liée à une thrombopénie, à une leuco-neutropénie et même à une lymphopénie réalisant une bicytopénie ou une pancytopénie . [121]

Elle objective :

- Un taux d'hémoglobine bas : Hb < 13 g/dl chez l'homme ; <12 g/dl chez la femme ; <16 g /dl chez le nouveau-né.
- Un volume globulaire moyen élevé : VGM > 100 fl.
- Une concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine (CCMH) normale : comprise entre 30 et 36 %
- Un taux corpusculaire moyen d'hémoglobine (TCMH) généralement élevé : > 35pg/l
- Un taux de réticulocyte bas : < 75000 ou taux de réticulocytes corrigées < 1%
- Un taux de granulocytes normale ou bas
- Un taux de plaquettes normale ou bas. Plus rarement, il est très faible (<30 giga /l) , associé à des signes hémorragiques.

Toutefois l'anémie macrocytaire peut être absente surtout chez les personnes âgées ou les patients en soins intensifs, l'anémie peut être normochrome normocytaire surtout si elle est associée à une carence en fer.

Une carence en fer peut se manifester rapidement au cours de la maladie de Biermer, elle s'explique par la non transformation du fer ferrique en fer ferreux au sein de la cavité gastrique à cause de l'achlorydrie. Celle-ci est responsable de l'élévation du PH gastrique au dessus de 3, niveau à partir duquel le fer ferrique devient insoluble et précipite. Ce qui explique quelques cas de la maladie de Biermer révélée par une anémie microcytaire. [122]

1.1.2. Données qualitatives : Frottis sanguin :

Il s'agit de l'étalement d'une goutte de sang sur une lame de verre, colorée par le MGG et lue au microscope optique.

Les anomalies morphologiques sont nombreuses et caractéristiques :

- Les anomalies des globules rouges : combinent couramment une anisocytose, une macro-ovalocytose, une poikilocytose, une polychromasie, des hématies en « poire » et souvent des corps de Jolly dans de nombreux globules rouges témoignant d'un trouble de division cellulaire. [123]

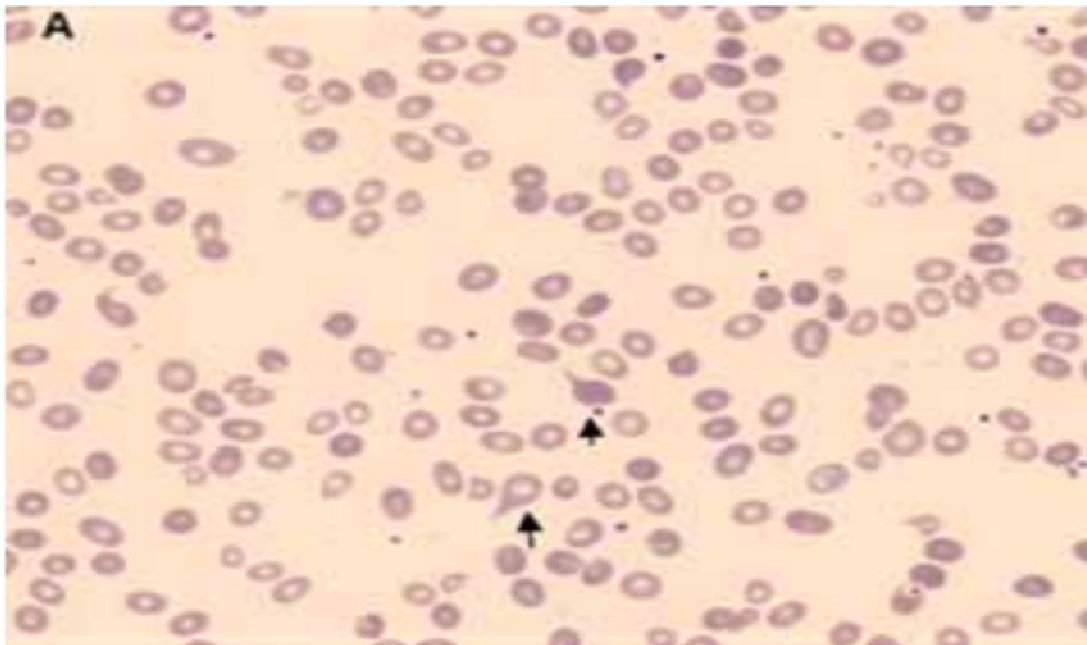


Figure 24: Frottis de sang périphérique où l'on retrouve une anisocytose, une poikilocytose et quelques dacryocytes. [124]

- La schizocytose est souvent présente, particulièrement dans les carences sévères en vitamine B12. L'intensité de ces anomalies dépend du degré d'anémie, et le VGM peut parfois être normal à cause de l'importante schizocytose.

- Les anomalies des plaquettes : plaquettes géantes et grosses .

- La lignée blanche présente le plus souvent des polynucléaires hypersegmentés (déviation vers la droite de la formule d'Arneth) , avec un noyau de cinq lobes ou plus (figure 25) . Cette hypersegmentation des polynucléaires est un signe précurseur de la carence vitaminique, apparaissant avant l'anémie et même la macrocytose, et pouvant subsister plusieurs semaines ou même des mois après traitement vitaminique.

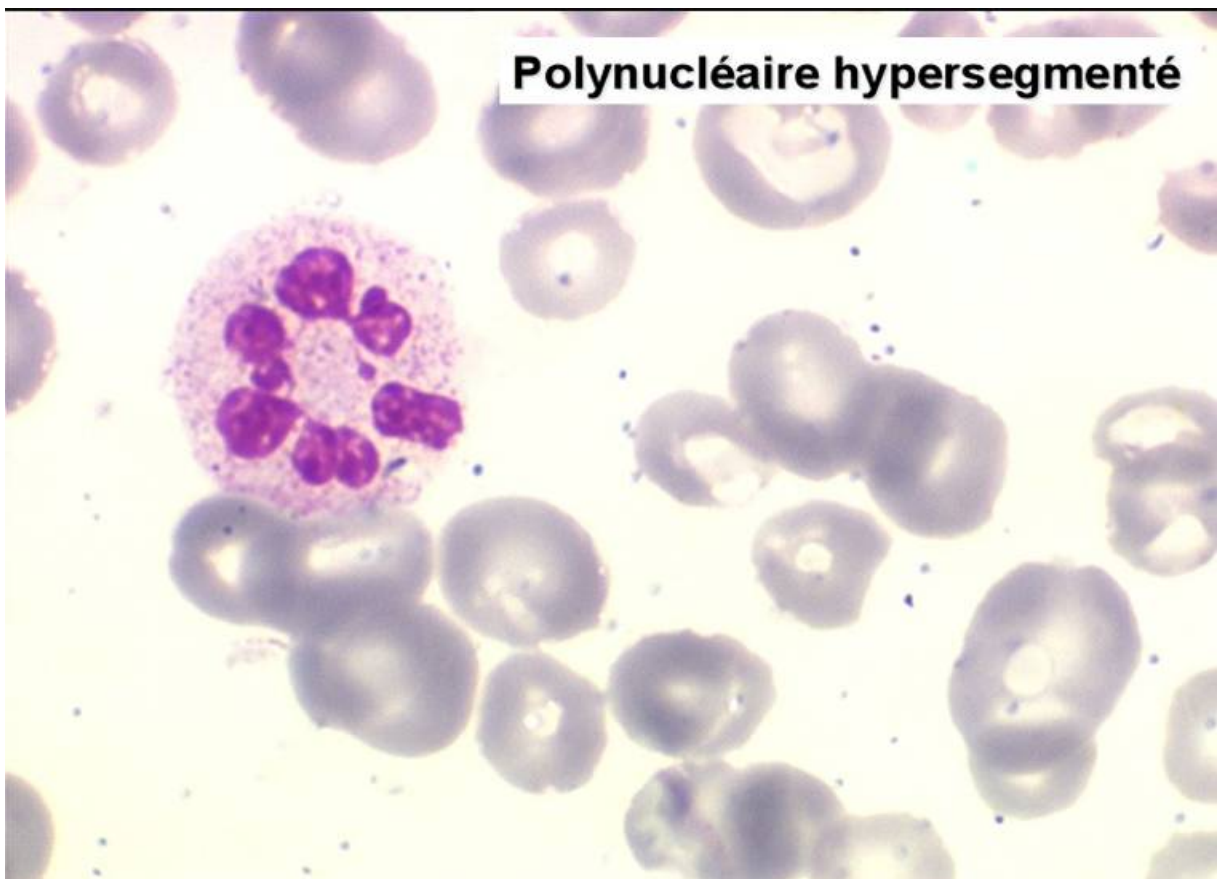


Figure 25: polynucléaires hypersegmentés . [125]

L'érythroblastose médullaire est accrue et les érythroblastes sont mégaloblastiques. Toutes les étapes de maturation érythroblastique sont représentées mais l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique se manifeste par des noyaux jeunes et un cytoplasme déjà acidophile (**figure8b**). L'hémolyse intramédullaire entraîne biologiquement une augmentation du taux de LDH et de bilirubine libre et une baisse du taux d'haptoglobine. [123]

Du point de vue biologique, la pseudomicroangiopathie thrombotique (pseudo-MAT) est caractérisée la plupart du temps par une anémie macrocytaire, avec des stigmates d'hémolyse, un faible taux de réticulocytes , associée à une thrombopénie et la présence de schizocytes dans le frottis sanguin. Le dosage de la vitamine B12 sérique retrouve une faible teneur qui est synonyme de carence.

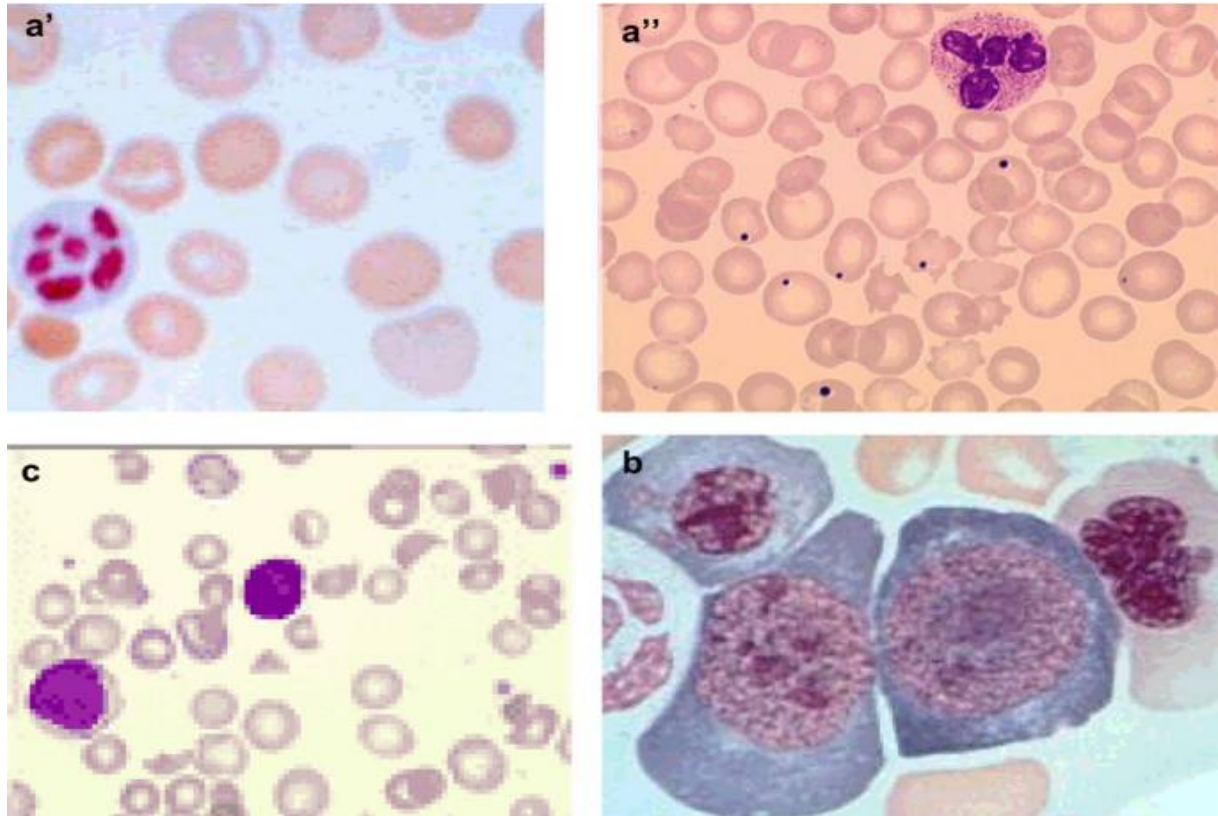


Figure 26: Principales anomalies hématologiques en rapport avec une carence en vitamine B12. [123]

- a: a')** frottis sanguin : présence d'une hypersegmentation des neutrophiles (déviation vers la droite de la formule d'Arneth), présence d'une anisocytose, d'une macrocytose et d'une ovalocytose ; **a'')** frottis sanguin : présence de corps de Jolly.
- b :** myélogramme : présence d'une mégalo blastose.
- c :** frottis sanguin : aspect de pseudomicroangiopathie thrombotique

1.2. Myélogramme :

Il s'agit de l'examen qui permet d'affirmer une mégaloblastose .

La moelle est riche et d'un bleu intense, en raison de la basophilie cytoplasmique des érythroblastes qui sont en pourcentage élevé. Cette érythroblastose, par opposition à l'absence d'hyper-réticulocytose, témoigne de l'inefficacité de l'érythropoïèse.

Ces érythroblastes sont habituellement géants, ce qui explique le nom de mégaloblastes. Ils montrent un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique (figure 27) , avec de jeunes noyaux à chromatine fine, perlée, contrastant avec un cytoplasme à maturation normale.

On observe plusieurs autres anomalies (corps de Jolly dans le cytoplasme, polyplôidie des noyaux). Les autres lignées sont également concernées : métamyélocytes géants ayant des noyaux en fer à cheval, mégacaryocytes polylobés.

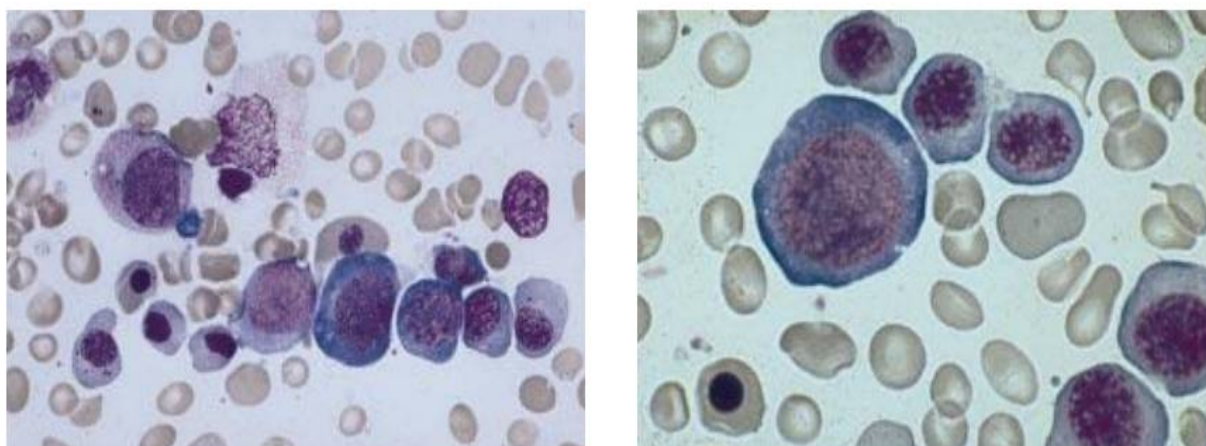


Figure 27: Moelle osseuse au cours d'une anémie mégaloblastique. Asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique. [126]

Au niveau de la lignée granuleuse et plaquettaire on observe : Un accroissement de la taille des myélocytes et des métamyélocytes (figure 28) avec des mégacaryoblastes hypersegmentés.

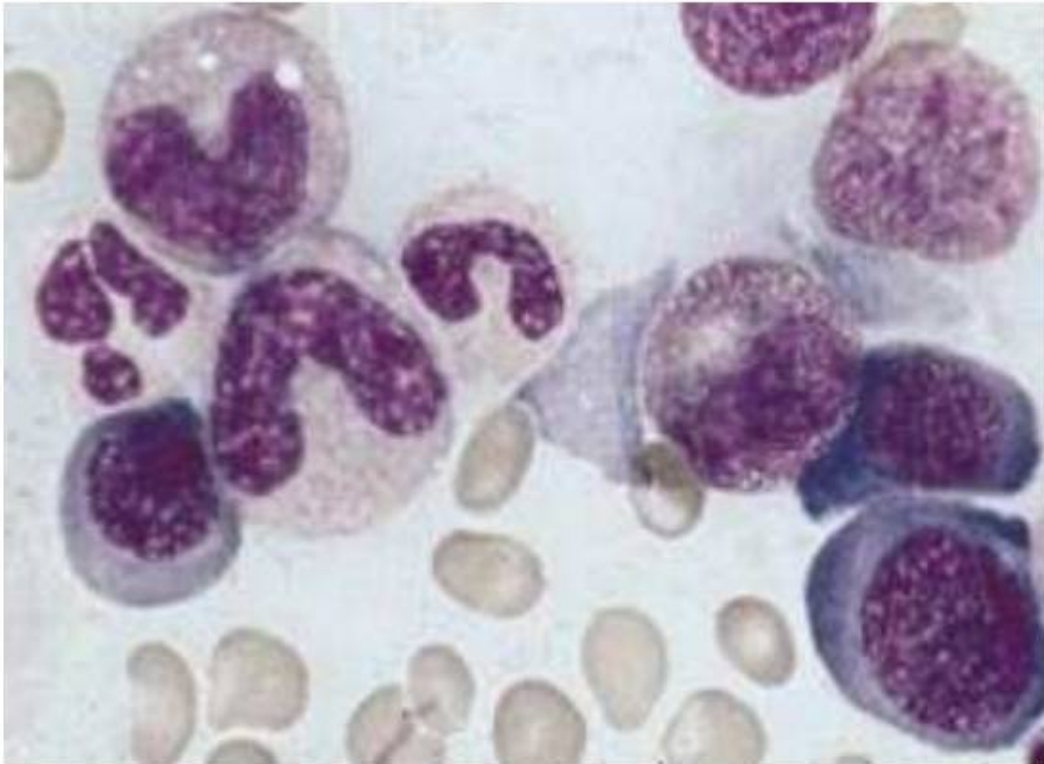


Figure 28: Moelle osseuse au cours d'une anémie mégaloblastique. Un métamyélocyte géant côtoie un métamyélocyte normal. [126]

Le statut en vitamine B12 peut être mesuré de deux manières, soit par le sang (mesure directe ou indirecte de la B12), ou par des biomarqueurs urinaires. La méthode la plus couramment utilisée est celle des biomarqueurs mesurant directement la B12 dans le sérum ou en mesurant l'holoTC . Les méthodes indirectes utilisent les métabolites sériques des réactions dépendantes de la B12, tels que l'acide méthylmalonique (MMA) ou l'homocystéine.

Une gamme de tests de laboratoire doit être utilisée pour déterminer une carence fonctionnelle ou biochimique sous-jacente.

2. Dosage de la cobalamine sérique :

Dans le cadre d'un tableau clinique correct, un taux de cobalamine sérique inférieur à 200 pg/mL (ng/L) est requis pour le diagnostic d'un déficit en cobalamine.[127]

Aujourd'hui, la vitamine B12 sérique est le plus souvent mesurée par un test de luminescence à liaison compétitive (CBLA). Tout d'abord, la vitamine B12 est libérée sous sa forme libre (c'est-à-dire non liée aux aliments) du sérum sanguin d'un patient, qui entre en compétition avec la B12 marquée (LB12) ajoutée pour se lier à une quantité connue de facteur intrinsèque purifié formant, soit IF-B12, soit IF-LB12. Le FI lié soit à B12 soit à LB12 est isolé par liaison à des billes paramagnétiques. Ensuite, un conjugué qui se lie spécifiquement au IF-LB12 est ajouté, suivi d'un substrat dans lequel se lie le conjugué IF-LB12. Le résultat est une chimiluminescence proportionnelle à la quantité d'IF-LB12 avec une relation inverse de la luminescence à la quantité de B12 ajoutée par le patient . La gamme de référence pour le sérum B12 varie mais se situe généralement entre 78 pmol/L (105 pg/mL) et 258 pmol/L (350 pg/mL) .

La sensibilité du sérum B12 est élevée (entre 90 et 95 %) avec les manifestations cliniques (c'est-à-dire les étiologies hématologiques ou neurologiques). La spécificité n'a pas été formellement déterminée, mais elle a été estimée entre 40 et 80 %, mais elle est moins bonne en l'absence de symptômes cliniques.[128]

L'un des principaux avantages de cette méthode, est que les tests de B12 sérique sont relativement peu coûteux et est facilement disponible. Cependant, il existe un risque de résultats faussement négatifs dus à des facteurs de confusion, en raison de la nature de l'analyse CBLA. Tout ce qui peut interférer et provoquer une diminution de la luminescence donnera une surestimation des niveaux de B12. En cas d'anémie pernicieuse, il existe des anticorps FI naturellement présents dans l'échantillon de sang qui interagissent avec l'IF marqué. Cela se traduit par moins de luminescence, ce qui indique faussement des niveaux plus élevés de B12 et fournit donc un faux négatif pour la carence en B12. De même, si la luminescence est augmentée, ce qui indique une baisse de la B12, comme on le voit dans le cas de la carence en haptocorrine, la carence en folates, le myélome multiple, le VIH, la grossesse et la prise de contraceptifs oraux, il y a un risque de résultats faussement positifs

pour une carence en B12 [128] . Ces faux positifs et faux négatifs rendent plus difficile d'obtenir des estimations précises de la prévalence. En particulier dans le cas de l'anémie pernicieuse, qui touche 2 à 5 % des adultes âgés , cela peut expliquer en partie la grande marge de l'estimation de la prévalence.

L'établissement d'intervalles de référence spécifiques à certaines ethnies ou à certains états physiologiques (par exemple, la grossesse) peut être bénéfique pour ces populations ; une étude réalisée au Royaume-Uni suggère la nécessité d'établir des intervalles de référence basés sur l'origine ethnique pour le B12 , étant donné que les concentrations de B12 sont plus élevées dans les groupes ethniques noirs par rapport aux groupes ethniques asiatiques et blancs. [129]

3. Dosage de l'holotranscobalamine sérique (HTC) :

L'holotranscobalamine II (holoTC) est un autre moyen de mesurer directement la vitamine B12 dans le sérum ; des échantillons de sang sont analysés à l'aide d'un test d'anticorps monoclonaux spécifiques à l'holoTC. Essentiellement, il y a deux formes d'anticorps, l'un pour capturer l'holoTC lors de son passage, qui est monté sur une puce de détection, et une autre forme d'anticorps flottant librement pour détecter l'holoTC ; l'holoTC est capturé sur la puce suivi de la détection de la présence de l'holoTC sur cette dernière .[130] La gamme de référence pour le dosage de l'anticorps monoclonal spécifique de l'holoTC se situerait entre 32 et 35 pmol/L, ce qui donne une sensibilité de 75 à 80 % et une spécificité de 55 à 60 %. Cependant, une mauvaise fonction rénale entraîne des taux élevés d'holoTC . [131] Cette mesure est toujours en cours de test et n'est pas couramment utilisée. De plus, l'holoTC est sujette à un taux plus élevé de faux positifs, en particulier dans les cas d'insuffisance rénale et de maladies hépatiques.

La fourchette de référence pour l'holotranscobalamine plasmatique est de 40-200 pmol/L, bien qu'elle varie largement en fonction des caractéristiques démographiques des patients et des génotypes de Transcobalamine. Tout taux d'HTC sérique <35pmol/L est équivalent, en termes de précision diagnostique, au taux de cobalamine sérique <148pmol/L (< 200ng/L) pour le dépistage du déficit en cobalamine. [132]

4. Mesure et utilité clinique des taux de l'acide méthylmalonique (MMA) sérique et de l'homocystéine plasmatique totale :

La MMA sérique et l'homocystéine plasmatique totale sont des métabolites de la cobalamine et sont désormais disponibles pour diagnostiquer les patients présentant une carence en cobalamine.

L'homocystéine (Hcy) est un biomarqueur de substitution de la B12 qui peut être mesuré par chromatographie liquide haute performance (HPLC) avec détection fluorométrique.[133]

La HPLC consiste en une colonne avec des billes spécifiques ayant des caractéristiques complémentaires à la substance d'intérêt pour la mesure. Une fois qu'un échantillon est passé à travers la colonne, les molécules sont séparées en fonction de leur affinité pour la colonne, d'autres liquides passent à travers la colonne qui interagissent avec les molécules liées à la colonne de différentes manières, les éluant à des moments différents ; on parle de temps de rétention. Si différentes molécules ont la même affinité de liaison avec la colonne, elles seront éluées en même temps, ce qui est problématique ; ainsi, la substance d'intérêt est contaminée par une autre. Une façon de contourner ce problème est l'utilisation supplémentaire de la détection fluorométrique où une longueur d'onde connue de la lumière interagit avec un composé d'intérêt (dans ce cas, il s'agit de l'homocystéine) d'une manière spécifique pour produire une fluorescence. Le degré de fluorescence est proportionnel à la concentration du composé en question. Ainsi, la "lueur" relative de l'échantillon indique la quantité d'homocystéine présente. L'homocystéine est considérée comme élevée à des concentrations supérieures à 10 μ mol/L. [6]

La sensibilité de l'Hcy pour la carence en vitamine B12 est très élevée (plus de 95 %), mais sa spécificité est inconnue. Les points positifs de ce test sont qu'il améliore la sensibilité diagnostique lorsqu'il est utilisé en tandem avec le sérum B12 et qu'il décrit plus précisément la fonction métabolique au niveau des tissus que la B12. Cependant, l'homocystéine n'est pas un biomarqueur spécifique de la B12.[42] L'Hcy est élevée en cas de carence en folates et certaines variantes génétiques, ce qui diminue l'utilité diagnostique de l'Hcy lorsqu'elle est utilisée seule.

L'acide méthylmalonique est un biomarqueur de substitution de la B12 car c'est un métabolite d'une réaction dépendante de la vitamine B12. En tant que tel, le MMA est une mesure de la carence fonctionnelle en B12 et est un étalon-or non officiel. Le MMA peut être mesuré par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse.[134] Les molécules sont séparées en fonction de leur affinité pour la phase stationnaire d'une colonne capillaire dans le chromatographe en phase gazeuse et du temps de rétention jusqu'à l'élution de la molécule, suivi d'un passage dans un spectromètre de masse qui sépare encore les molécules en fonction de leur charge et de leur masse. La gamme de référence du MMA est de 50-300 nmol/L avec une sensibilité élevée (95%), mais indéterminée ou faible spécificité. Cette méthode de mesure présente plusieurs avantages : elle peut être évaluée dans les urines (en utilisant une gamme de référence ajustée), ce qui est moins invasif qu'une prise de sang ; elle peut améliorer la sensibilité du diagnostic lorsqu'elle est utilisée en tandem avec une autre mesure ; il décrit avec précision la fonction métabolique au niveau des tissus ; et certaines données suggèrent qu'elle pourrait être un biomarqueur plus sensible de la fonction cognitive. [134]

Bien que le test MMA présente des avantages considérables, il s'agit également d'un test imparfait ; son coût relatif par rapport à celui du sérum B12 est très élevé, et les faux positifs sont fréquents chez les personnes dont la fonction rénale est réduite.[42]

Des études ont montré que des taux élevés de MMA et d'homocystéine totale sont observés chez plus de 95 % des patients souffrant d'une carence en cobalamine, mais que ces taux diminuent généralement rapidement en réponse au remplacement de la B12. [135] Les taux de métabolites reviennent généralement à la normale dans les 1 à 2 semaines suivant le début du traitement à la cobalamine. Par conséquent, la mesure du taux de MMA et d'homocystéine totale est devenue une autre addition bienvenue aux outils de diagnostic utilisés pour déterminer si la substitution en cobalamine est adéquate. [118] Il est recommandé d'éviter les repas riches en protéines 6 à 8 heures avant le prélèvement de l'échantillon afin d'éviter une augmentation parasite de l'homocystéine.[136]

L'homocystéine peut être faussement normale ou basse chez les patients qui suivent un régime enrichi en acide folique. [137] Une fausse élévation du niveau de MMA s'est produite dans les populations âgées, les patients atteints de maladie rénale, de déshydratation et de syndrome de prolifération bactérienne dans l'intestin. [138,139]

La mesure de la MMA et de l'homocystéine plasmatiques est très sensible pour détecter une carence en cobalamine, mais quelques patients peuvent présenter des taux élevés d'un seul métabolite, soit la MMA, soit l'homocystéine.[140] Peut-être que les taux élevés d'homocystéine et de MMA plasmatiques sont souvent les premiers marqueurs de laboratoire pour le diagnostic de la carence en cobalamine avant les changements dans le frottis de sang périphérique et le taux de cobalamine plasmatique.[141]

5. Les anticorps des cellules pariétales (ACP) et les anticorps du facteur intrinsèque (AFI) :

Le diagnostic de l'anémie pernicieuse nécessite la présence d'AFI dans le sérum chez la majorité des patients atteints d'AP. La présence de l' AFI peut confirmer indirectement le déficit en FI dans la pratique clinique. L'AFI est détecté chez 40 à 60 % des patients atteints d'AP et le taux de positivité de l'anticorps augmente avec la progression de la maladie. La spécificité du test AFI est nettement très élevée (presque 100 %).[142,143]

La gastrite atrophique chronique auto-immune est causée par des anticorps anti cellules pariétales qui peuvent être utilisés comme marqueur sérologique pour diagnostiquer l'AP. Le test des anticorps anti-cellules pariétales est relativement sensible dans 85 % des anémies pernicieuses. [144] Cependant, les anticorps anti-cellules pariétales ne sont pas spécifiques car ils peuvent également être présents chez les patients atteints de maladies polyendocriniennes auto-immunes et chez 3 % à 10 % des populations normales en bonne santé. [145]

Le double test des AFI et des ACP avec la nouvelle méthode ELISA chez les patients atteints d'AP et présentant une GAC à la biopsie a donné une sensibilité de 73 % et une spécificité de 100 % pour le diagnostic de l'AP. Il est essentiel d'obtenir l'AFI avant le remplacement de la cobalamine pour surmonter les résultats faussement positifs.[146]

Le tableau 6 illustre les performances diagnostiques, les interprétations et les limites des tests actuellement disponibles dans le diagnostic de l'anémie pernicieuse.

Tableau VI: Performance diagnostique, interprétations et limites des tests actuellement disponibles
dans le diagnostic de l'AP. [80]

Tests de laboratoire	Résultats	Sensibilité	Spécificité	Limites
NFS et frottis sanguin périphérique	- Anémie - Macro-ovalocytes - neutrophiles hypersegmentés	≥ 95%	Inconnue	Peut imiter d'autres troubles de la moelle osseuse tels que les syndromes myélodysplasiques.
Vitamine B12 sérique	< 200 ng/L	95%	Inconnue	- Une fausse élévation peut être observée dans les cancers hématologiques et solides et dans l'insuffisance rénale - Taux faussement normaux ou élevés dus à l'interférence des anticorps FI - Faussement bas en cas de grossesse et de carence en folates.
Homocystéine	Supérieur à la limite supérieure de la normale	≥ 95%	Inconnue	- Élevé en cas d'insuffisance rénale et après un repas riche en protéines. - Faussement bas ou normal avec des aliments enrichis en acide folique
MMA	Supérieur à la limite supérieure de la normale	≥ 95%	Inconnue	-Élevée en cas d'insuffisance rénale, de vieillesse, de contraction volumique et prolifération bactérienne intestinale
Holotranscobalamine sérique	< 35 pmol/L	≥ 95%	Inconnue	- Élevé en cas d'insuffisance rénale et de maladie hépatique.
Anticorps FI	positifs	40%-80%	Presque 100%.	-Faux positif après injections de vitamine B12
Anticorps des cellules pariétales	positifs	55%-80%	90 % pour la GAC .	-Positif dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes, le vitiligo, la maladie coeliaque et la population normale.

Une mesure supplémentaire est le test de Schilling qui est utilisé pour déterminer si un individu peut absorber de la B12. Ce test n'est plus disponible et présente surtout un intérêt historique. Il s'agit d'un test en deux étapes. Au stade I, le patient reçoit par voie orale 2 µm de cobalamine radiomarquée. Deux heures plus tard, 1000 microgrammes de cobalamine non marquée sont administrés par voie sous-cutanée. Ensuite, l'urine est recueillie pendant 24 heures pour le contrôle de l'excrétion de la cobalamine radioactive.

L'interprétation des résultats est la suivante : Si le stade I est anormal (faible taux de cobalamine radiomarquée dans les urines), on procède au stade II . L'étape II signifie que l'étape I est répétée avec une dose orale de FI. Si le stade II montre une excrétion urinaire normale de cobalamine avec dose orale de FI, cela signifie que le patient a un faible niveau de FI et confirme l'anémie pernicieuse . Si les phases un et deux sont anormales, cela implique une autre cause de carence en B12 . [147]

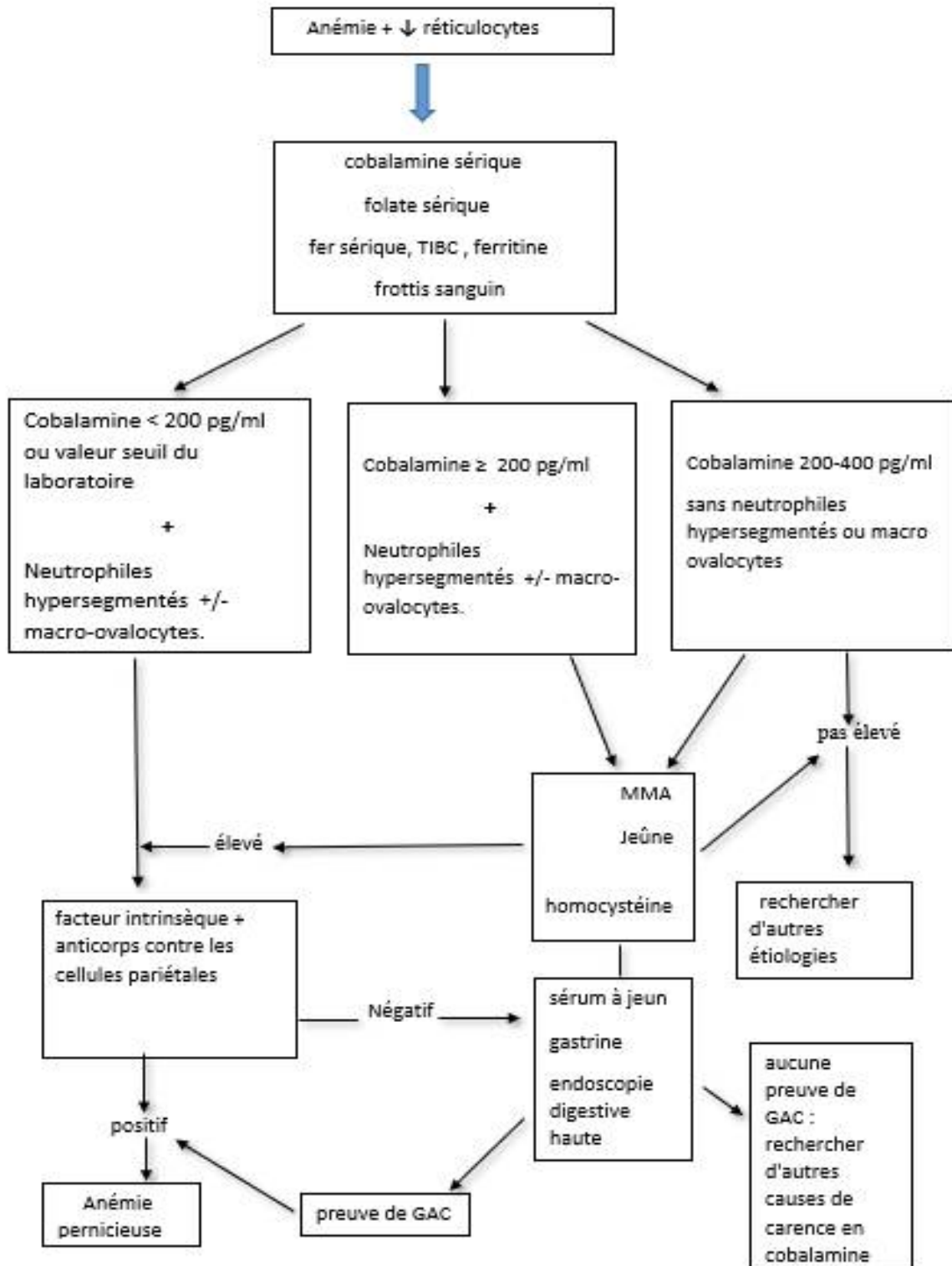


Figure 29: algorithme de diagnostic de l'anémie pernicieuse. [80]

III. RADIOLOGIE :

1. IRM cérébrale et médullaire :

L'imagerie par résonance magnétique IRM tient une place dans l'arbre de diagnostic en plus de la clinique et de la biologie, particulièrement dans les présentations purement neurologiques sans modification hématologique ou sans déclin de la vitamine B12.

Elle détecte d'une façon précoce la démyélinisation, assure un suivi évolutif sous vitaminothérapie et permet un diagnostic différentiel notamment d'autres affections pouvant être cliniquement responsables d'un tableau de SCM en particulier une « compression médullaire ». [148]

Une décennie après la publication des premières constatations radiocliniques par Joseph et al dans les années 1990. De nombreux cas ont été publiés dans la littérature. [149]

Elle présente typiquement des hypersignaux T2 non spécifiques, reflétant la démyélinisation, la topographie des lésions essentiellement postérieures et symétriques de la moelle cervicale et dorsale haute ainsi que la contiguïté du signal sur des hauteurs de corps vertébraux multiples sont autant de critères non spécifiques rendant le diagnostic suspect . En effet, les signaux d'autres affections démyélinisantes dépassent rarement deux corps vertébraux et sont souvent multiples. [150]

Les autres signes décrits sont un élargissement médullaire précoce en progression tardive vers une atrophie de la moelle (constatée après 20 mois d'évolution clinique) , une prise de contraste inconstante des lésions après injection [151] probablement associée à une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-médullaire. Il est ainsi décrit un signal T1 parfois diminué. Les anomalies de signal peuvent aussi intéresser plus tardivement l'aire des faisceaux pyramidaux dans les cordons latéraux ou à l'étage cérébrale.

La réversibilité des images après un traitement adéquat et précoce confirme leur lien avec la carence vitaminique. La régression des hypersignaux du cordon médullaire suite à un traitement par la vitamine B12 en intramusculaire ou même per os est courante si le traitement substitutif est mis en place précocement. La réversibilité totale des images est d'ordinaire à une guérison sans séquelles . Toutefois , à un stade trop tardif de gliose et de dégénérescence axonale , les lésions sont irréversibles: des anomalies d'imagerie et des séquelles neurologiques subsistent . [150]

Cependant, Il est signalé des observations avec des signes neurologiques sans anomalie de l'IRM. Cela suggère que les anomalies de l'IRM ne constituent pas un événement précoce dans la maladie.

Le diagnostic différentiel des hypersignaux T2 médullaires est vaste [151] ; il inclue des myélopathies de type infectieuses (myélopathie vacuolaire du VIH, herpès), dégénératives, inflammatoires (sarcoïdose), tumorales (astrocytomes, épendymomes, lymphomes, syndromes paranéoplasiques), toxiques (n-hexane, hexanedione), métaboliques et vasculaires (malformations, ischémies), radiques, la sclérose en plaques, la myélite transverse aiguë. [152]

L'IRM peut présenter un hypersignal du cordon postérieur en T2 (Figure 30) ; connu classiquement par le signe du V inversé en coupe axiale et le plus couramment cervicodorsal, associé ou non à un renflement médullaire œdémateux en T1, quelquefois impliquant le tronc cérébral. [150]

Des images de leucoencéphalopathie diffuse sont généralement symétriques, bien qu'elles soient complètement aspécifiques sont aussi décrites. [153] Toutefois, plusieurs observations d'anomalies cliniques évidentes ne présentant aucun signe à l'IRM détectable ont été rapportées, ce qui pourrait attester de la nature tardive des anomalies radiologiques. [154,155]

La prévalence des anomalies au niveau de la substance blanche et leur caractère non spécifique font souvent monter la difficulté des diagnostics différentiels, y compris les maladies dégénératives et/ou démyélinisantes présentant un hypersignal cordonal postérieur bilatéral : un infarctus médullaire, une myélite infectieuse, une sclérose en plaques (SEP), une encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD), une myélite aiguë transverse et une myélopathie par carence en cuivre. [156]

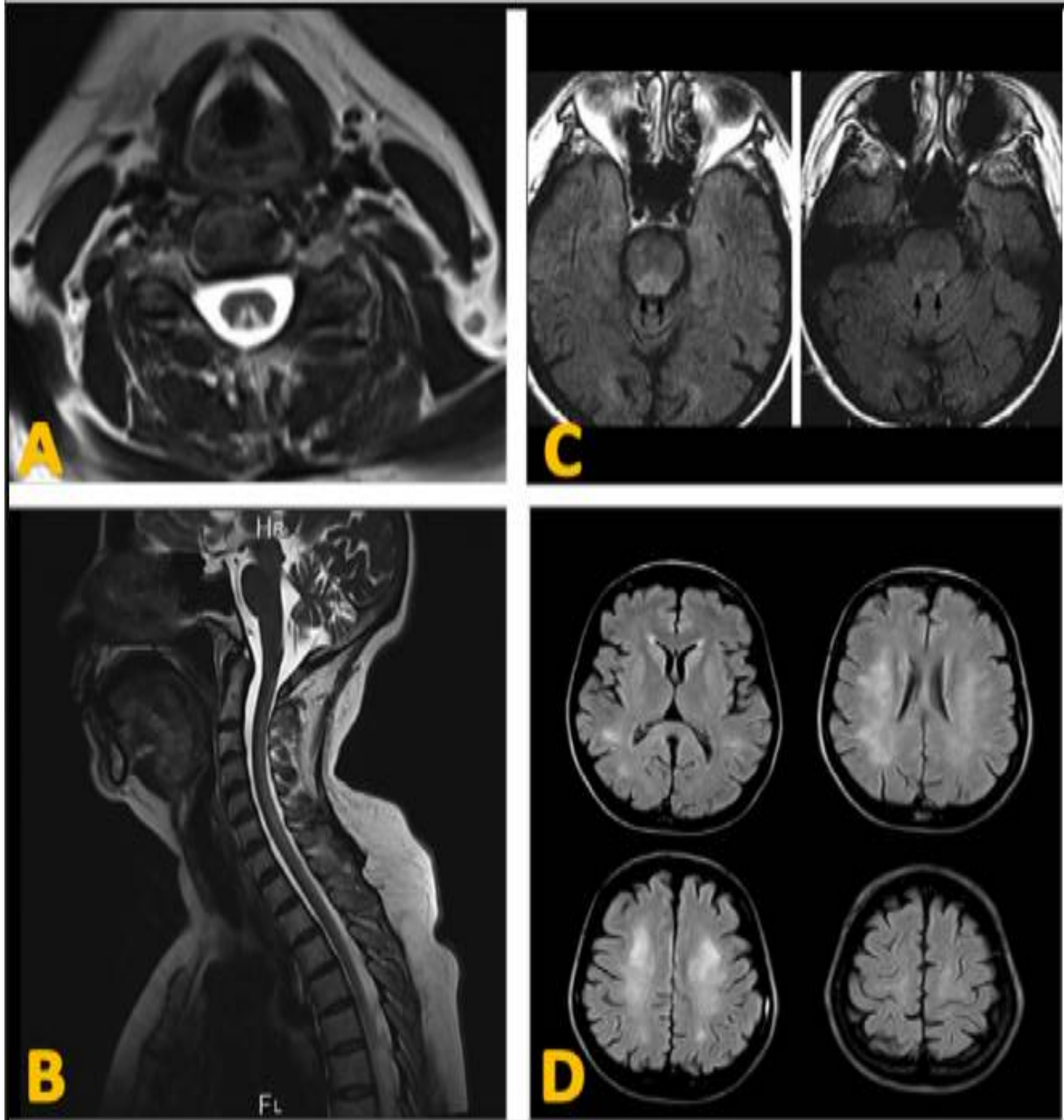


Figure 30: Aspects neuroradiologiques de la carence en vitamine B12. [157]

A et B : IRM médullaire séquence T2 en coupe axiale (A) montrant un hypersignal des cordons postérieurs en V inversé et en coupe sagittale (B) montrant un hypersignal cervical médullaire étendu. **C et D :** IRM cérébrale coupes axiales en séquence FLAIR. Hypersignaux symétriques intéressant les régions dorsolatérales du tronc cérébral (C) . Hypersignal diffus et symétrique de la substance blanche périventriculaire chez une femme de 45 ans avec déclin cognitif progressif (D) .

IV. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

1. Les différentes étiologies de l'hypovitaminose B12:

Les causes de la déficience en vitamine B12 chez l'adulte sont multiples, essentiellement représentées par le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (**60%**) et la maladie de Biermer (**18%**), plus rarement par les malabsorptions (**6%**) et les carences d'apport (**2%**) ou carences nutritionnelles .

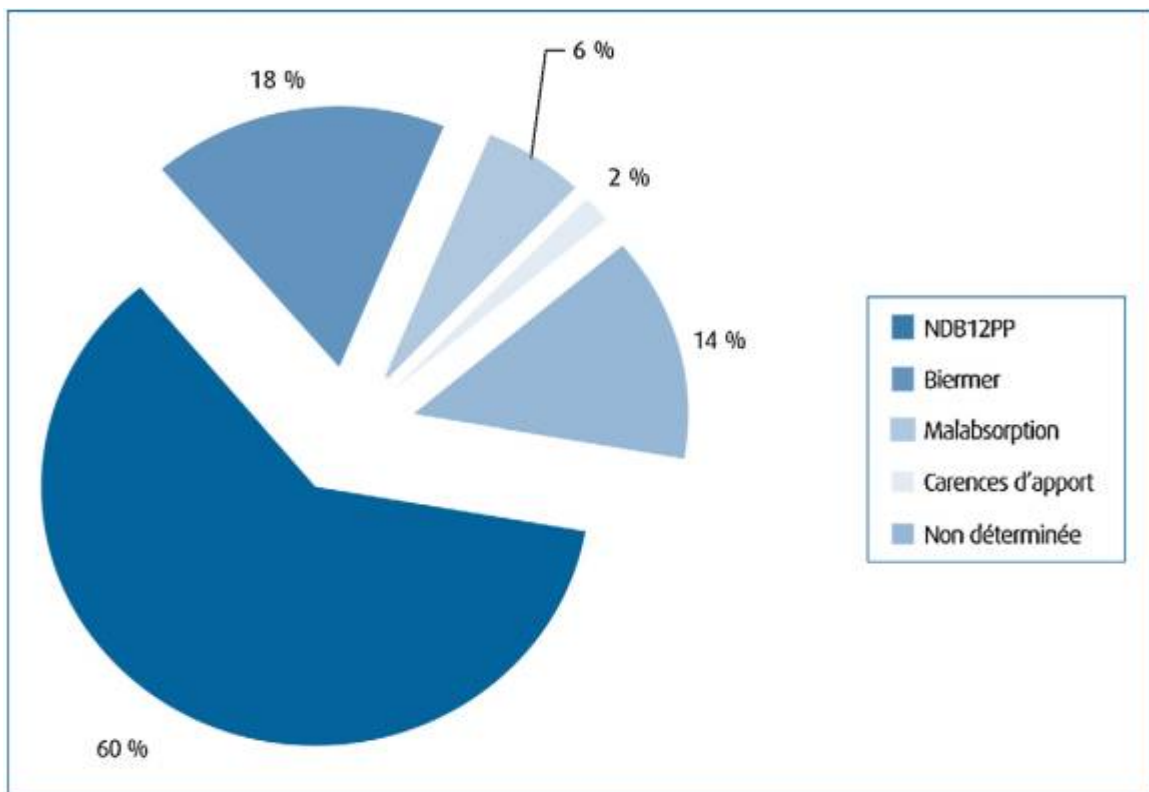


Figure 31: Distribution des diverses étiologies de carence en vitamine B12 chez l'adulte. [158,159]

1.1.Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (SNDB12PP) :

La vitamine B12 est fournie uniquement par un régime alimentaire dont les besoins journaliers moyens sont de l'ordre de 2 à 5 µg. Sur le plan gastrique, elle est véhiculée sous une forme principalement reliée aux protéines alimentaires et aux glycoprotéines gastriques et salivaires dont la plus cruciale est l'haptocorrine. [160,161] .

La disjonction de la vitamine B12 de ces diverses protéines et son retour à la forme libre sont des conditions nécessaires à sa fixation ultérieure au facteur intrinsèque et, par conséquent , à son absorption iléale distale via la cubuline . [161] Le syndrome de NDB12PP convient à tout état pathologique consécutif à une défectuosité au niveau de cette phase de dissociation. [16,159] Ceci est une entité qui a été individualisée au cours des années 1990 par Carmel qui avait noté chez beaucoup de patients déficients en cobalamine, une contradiction entre un test de Schilling perturbé utilisant de la vitamine B12 reliée à des protéines alimentaires (« Test de Schilling modifié ») qui utilise de la vitamine B12 radioactive rattachée à des protéines d'oeuf, de poulet et de saumon) et un test normal à base de vitamine B12 libre [test standard de Schilling utilisant de la cobalamine radioactive libre (non liée)][162] .

En fait, la description principale mais qui est demeurée sans suivi a été faite par Doscherholmen et Swain en 1973. [163] Par conséquent, il concerne désormais tous les déficits en vitamine B12 associés aux étapes précédant l'absorption. . Le tableau VII reprend les critères établis pour définir ce syndrome avec précision .

Tableau VII: Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.[158,159]

<p>Concentration sérique de vitamine B12 < 200 pg/mL</p> <p>Test de Schilling « standard » (avec de la cyanocobalamine libre marquée au cobalt-58, Cyanocobalamine Ge Healthcare®) normal ou test de Schilling « modifié » (utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines alimentaires) anormal^{**}</p> <p>Pas de carence nutritionnelle en vitamine B12 (apport > 2 µg par jour)</p> <p>Existence d'un facteur prédisposant à la carence en vitamine B12 [1,8] :</p> <ul style="list-style-type: none">• Gastrite atrophique, infection chronique à <i>Helicobacter pylori</i>, gastrectomie, <i>bypass</i> gastrique• Insuffisance pancréatique exocrine (éthylisme...)• Ethylisme chronique• Prise d'antiacides (antihistaminiques 2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) ou de biguanides (metformine)• Pullulation microbienne, SIDA• Sjögren, sclérodermie• « Idiopathique » : lié à l'âge ou au déficit congénital homozygote en haptocorrine <p>[*] La présence des 3 premiers items est nécessaire au diagnostic du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.</p> <p>^{**} Le test de Schilling « modifié » utilise de la vitamine B12 liée à des protéines d'œuf, de poulet, de poisson... ; Test non-disponible en routine clinique.</p>
--

1.2. Malabsorption de la vitamine B12 :

Parfois, l'anémie pernicieuse se produit parce que l'intestin grêle de l'organisme ne peut pas absorber correctement la vitamine B12. Cela peut être le résultat de :

- Trop de bactéries d'un type inapproprié dans l'intestin grêle. C'est une cause fréquente d'anémie pernicieuse chez les personnes âgées. Les bactéries consomment la vitamine B12 disponible avant que l'intestin grêle ne puisse l'absorber.

- Les maladies qui interfèrent avec l'absorption de la vitamine B12. La maladie cœliaque en est un exemple. Il s'agit d'une maladie génétique dans laquelle votre organisme ne tolère pas une protéine appelée gluten. Un autre exemple est la maladie de Crohn, une maladie inflammatoire de l'intestin. Le VIH peut également interférer avec l'absorption de la vitamine B12.

- Certains médicaments qui modifient la croissance bactérienne ou empêchent l'intestin grêle d'absorber correctement la vitamine B12. Par exemple, les antibiotiques et certains médicaments contre le diabète (metformine) et les crises d'épilepsie.

- Ablation chirurgicale d'une partie ou de la totalité de l'intestin grêle.

- Une infection par le ver solitaire. Le ténia se nourrit de la vitamine B12. La consommation de poisson infecté et insuffisamment cuit peut provoquer ce type d'infection.[164]

Chez l'adulte, les gastrectomies et les résections chirurgicales du grêle terminal sont des étiologies classiques mais en fin de compte rares (inférieures à 5 %) de la malabsorption de la vitamine B12.

D'autres causes de malabsorption (\pm sélective) de la cobalamine, plus rarement rencontrées (moins de 2 % dans notre pratique), comprennent : la maladie de Crohn, la tuberculose, les lymphomes , l'amylose, la sclérodermie, la maladie de Whipple voire la maladie cœliaque ; la prise de cholestyramine ou de colchicine ; l'agammaglobulinémie, le sida et les infections par le bothriocéphale. Actuellement, l'étiologie la plus commune est probablement représentée par des déficits de la fonction exocrine du pancréas suite à une pancréatite chronique (généralement alcoolique) ou à une pancréatectomie. [16]

1.3. Carences d'apport en vitamine B12 :

Les carences d'apport ou nutritionnelles sont rares chez l'adulte « en bonne santé » dans les pays industrialisés ; elles représentent moins de 5% dans l'expérience strasbourgeoise [165,166] Elle se limite à de rares cas de diète stricte d'exclusion de type végétalien, surtout chez des sujets qui souffrent déjà de dénutrition , comme les personnes âgées ou institutionnalisées ou les personnes hospitalisées en hôpital psychiatrique. [167–169]

L'importance des réserves, du cycle entérohépatique et de l'épargne rénale sont indispensables pour économiser cette vitamine. Dans les pays développés, le risque est particulièrement élevé pour les enfants de mère végétalienne et nourris au sein.

Le protoxyde d'azote (N₂O) utilisé dans l' anesthésie est un puissant agent oxydant qui oxyde de manière irréversible l'atome de cobalt de la vitamine B12, rendant la méthylcobalamine inactive [170] . De même, la supplémentation en vitamine C pourrait induire un déficit en cobalamine par un mécanisme similaire. [171,172] Enfin, lorsque la prescription des patients mentionne une substitution en folates sans substitution en vitamine B12, le mécanisme du piège folique doit être fortement évoqué en présence de signes cliniques compatibles malgré l'absence d'anémie ou de macrocytose. [173]

En Afrique (Afrique subsaharienne) et dans certains pays d'Amérique latine (Mexique), il est à noter que des prévalences de carence en vitamine B12 de plus de 50 % ont été rapportées, surtout dans les populations « isolées » souffrant en général de marasme (Kwashiorkor). [160]

1.4. Les maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12 :

Ce sont des anomalies habituellement de révélation néonatale et ne concernent pas généralement les adultes ; leur recherche devrait donc avant tout être conçue en cas de carences familiales en vitamine B12 et/ou de manifestations neurologiques et hématologiques chez le nouveau-né. [135]

Elles comprennent les déficits en FI (dans les formes juvéniles et familiales de la maladie de Biermer), en cubiline (comme dans la maladie d'Imerslund-Gräsbeck) ou en transcobalamine II, et des déficits enzymatiques exceptionnellement intracellulaires impliqués dans la biosynthèse des formes actives de cobalamines : adénosyl- et méthyl-cobalamine. [16]

Le phénotypage de fibroblastes de patients touchés par ces maladies génétiques mène à la définition de groupes de complémentation nommés de cblA à cblJ et mut . Les mutations qui bloquent le relargage lysosomal ainsi que les étapes cytoplasmiques communes à la synthèse des cofacteurs AdoCbl et MeCbl se traduisent cliniquement par une anémie mégaloblastique, une atteinte neurologique, un retard de croissance et quelquefois une rétinopathie. Elles entraînent toutes à une augmentation considérable de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique dans le plasma et l'urine. Les mutations qui bloquent la voie de synthèse de l'AdoCbl conduisent à une encéphalopathie aiguë avec acidocétose, acidurie méthylmalonique, hyperammoniémie et hyperglycémie. Les mutations qui bloquent la voie de synthèse du MeCbl se manifestent par une anémie mégaloblastique, une hyperhomocystéinémie et une encéphalopathie durant les premiers mois de la vie.[174]

Le syndrome d'Imerslund-Gräsbeck , de transmission autosomale récessive, s'adjoit à un défaut sélectif d'absorption de la vitamine B12 et d'une protéinurie tubulaire au moyen de l'expression par défaut du récepteur (cubuline) et d'un cofacteur produit du gène AMN à la surface de l'entérocyte et du tubule rénal par anomalie structurale . [171]

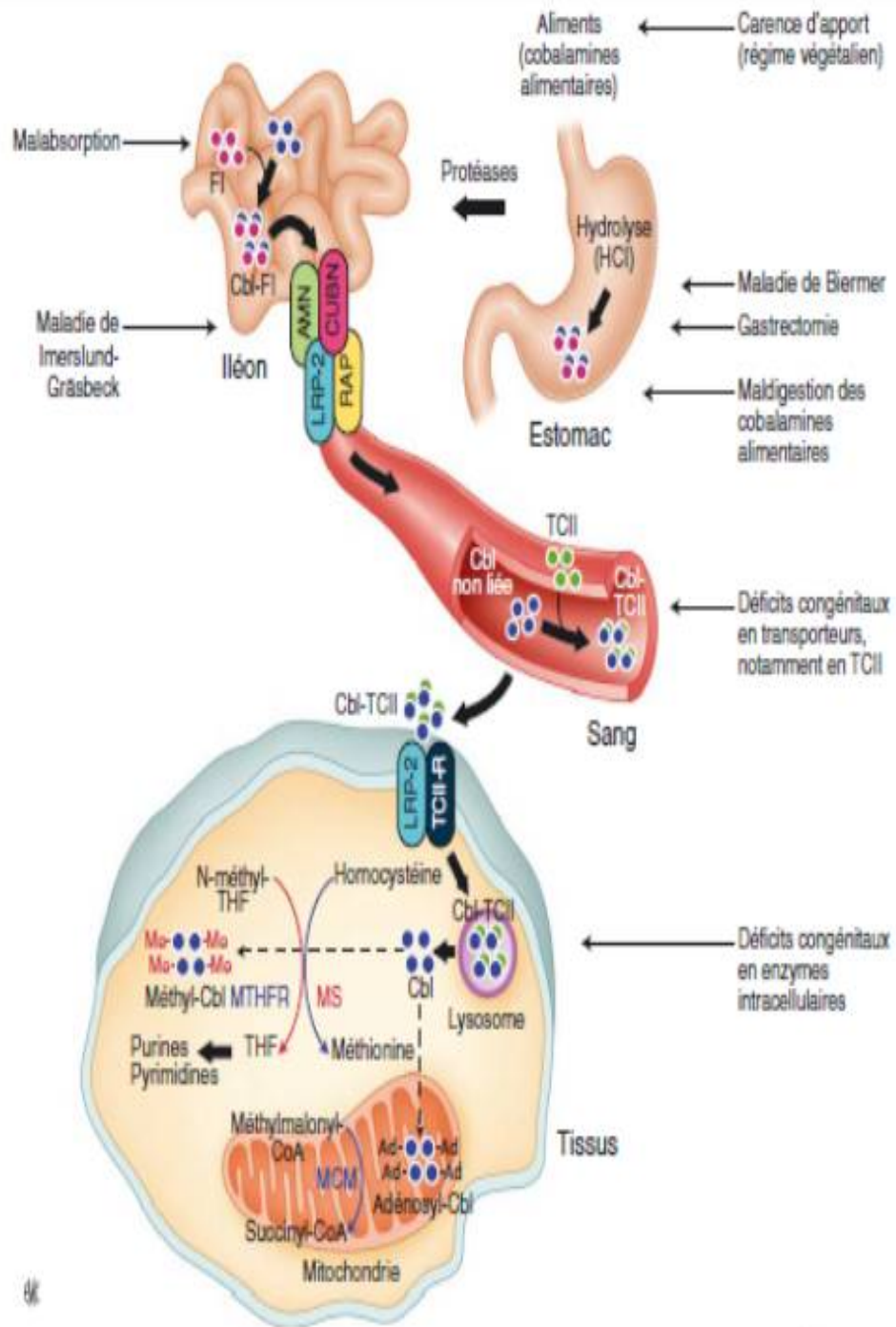


Figure 32: Étapes du métabolisme de la vitamine B12 et étiologies correspondantes. [175]



***TROISIEME PARTIE :
ATTITUDE
THÉRAPEUTIQUE
ET PRONOSTIC***

I.PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

1.Traitement substitutif :

Le traitement de substitution à la vitamine B12 constitue la prise en charge de référence de l'anémie de Biermer. Il consiste en 2 phases :

- a. Traitement d'attaque :** Dans le but d'apporter de la vitamine B12 aux cellules déjà déficientes et d'en initier une réserve.
- b. Traitement d'entretien :** Qui vise à fournir à l'organisme l'équivalent de ses besoins en cobalamine .

1.1. Substitution parentérale :

La voie d'administration utilisée par les praticiens pendant une longue période est la voie parentérale (intramusculaire, la voie intraveineuse étant exceptionnelle compte tenu du risque allergique)[176]

De façon classique , le traitement est basé sur l'administration par voie parentérale de cette vitamine, sous forme de cyanocobalamine (indisponible au Maroc), l'hydroxocobalamine est moins courante (seule forme disponible au Maroc). [177]

En France, la cyanocobalamine est très couramment utilisée pour traiter la maladie de Biermer, la voie d'administration est intramusculaire à la dose quotidienne de 1000 µg pendant une semaine, puis 1000 µg par semaine pendant un mois, ensuite une injection de la même dose mensuelle, généralement à vie dans la maladie de Biermer ou jusqu'à ce la cause du syndrome de NDB12PP soit corrigée . [16,178]

Dans les pays anglo-saxons, on a recours à des posologies de 100 à 1000 µg par jour qui sont utilisées selon des schémas sensiblement identiques ,et avec la même efficacité. [179,180]

Le traitement des patients au maroc , est basé sur l'administration par voie parentérale de la vitamine B12, sous forme d'hydroxocobalamine (seule forme disponible au Maroc) à la posologie de 5000 µg/j durant la première semaine suivie d'une posologie de 5000 µg/semaine pendant un mois, puis 5000 µg par mois.

L'hydroxocobalamine est administrée à la dose 5000µg au lieu de 1000µg : Hydroxo5000®; Ampoule dosée à 5000µg/2ml. Cette dose restaure rapidement les réserves tissulaires vitaminiques et corrige l'hypovitaminose B12 sérique.

L'administration se fait par voie intramusculaire dans 81 % des cas, la voie sous cutanée a été utilisée dans 19 % des cas en raison d'une thrombopénie sévère, la réponse thérapeutique a été semblable à la voie intramusculaire.

1.2. Traitement par voie orale :

Il existe une absorption passive conservée de la vitamine B12 libre indépendante du facteur intrinsèque et de son récepteur (cubiline) (environ 1 % en fonction des individus) [160,177,181] , supportant le rationnel d'un traitement par la cobalamine administrée par voie orale.

Un certain nombre d'études ont été analysées dans une revue systématique publiée en 2005 par Vidal-Alaball et al. Cette revue a conclu que la voie orale est efficace à des fins curatives , avec une augmentation importante du taux sanguin de la vitamine B12 ainsi qu'une amélioration des troubles hématologiques, de manière comparable à la voie intramusculaire.[179]

Une autre étude prospective, contrôlée et randomisée, a été menée sur 60 sujets turcs souffrant d'anémie macrocytaire en raison d'une carence sérique en cobalamine , toutes étiologies réunies ; les traitements per os et intramusculaires ont été considérés équivalents . Les auteurs ont obtenu une correction importante et semblable de la teneur sérique en vitamine B12 chez les deux groupes , du volume globulaire moyen, du taux d'hémoglobine et de la thrombocytémie. Les troubles neurologiques ont décliné de la même manière chez les deux groupes de patients.[182]

Le traitement oral permet d'améliorer significativement les taux sériques de la vitamine B12 et les paramètres hématologiques (taux d'hémoglobine, volume globulaire moyen), il est bénéfique pour les patients qui ont un risque élevé d'hémorragie , il épargne au patient la douleur causée par la voie intramusculaire et son coût est bien inférieur. Ce traitement per os peut également s'avérer utile chez les patients prenant des antiagrégants ou anticoagulants chez qui les injections intramusculaires sont contre indiquées.

Dans une étude réalisée auprès de 120 patients, Eussen et al. ont tenté de déterminer la dose cobalamine per os requise pour diminuer de 80 à 90 % la concentration plasmatique de l'acide méthylmalonique . Ils concluent par la suite à la prescription d' une dose minimale de 650 $\mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$, soit 200 fois la dose quotidienne que procure une alimentation normale [183] , allant dans l'anémie de Biermer de 1000 à 2000 μg par jour de cyanocobalamine.

À ce jour, le régime de traitement oral par la vitamine B12 n'est pas encore officiellement approuvé. D'autres études devraient vérifier l'efficacité de différentes molécules (cyano-, hydroxo-, méthyl-cobalamine) et dosages. Dans ce contexte, il pourrait être important d'étudier les connaissances et les pratiques des médecins/soignants en ce qui concerne la substitution orale de la B12 pour les patients présentant une carence en cobalamine documentée.

Administration parentérale :

Traitement d'attaque :

Vitamine B12 : 1000 µg/jour pendant 1 semaine,
puis 1000 µg/semaine pendant 1 mois

Traitement d'entretien :

Vitamine B12 : 1000 µg/mois
(jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer)

Administration par voie orale :

Traitement d'attaque :

Pour les carences d'apport et les non-dissociations :
Vitamine B12 : 500 à 1000 µg/jour pendant 1 mois

Pour la maladie de Biermer :
Vitamine B12 : 1000 µg/jour

Traitement d'entretien :

Pour les carences d'apport et les non-dissociations :
Vitamine B12 : 125 à 500 µg/jour

Pour la maladie de Biermer :
Vitamine B12 : 1000 µg/jour
(jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer)

Figure 33: Prise en charge thérapeutique d'une carence en vitamine B12. [160]

2.Nouvelles modalités thérapeutiques :

Des développements récents en liaison avec la nanomédecine pour la co- administration de médicaments avec des composés lipidiques ont été rapportés pour améliorer le transport lymphatique.[184] Ces technologies ont été récemment utilisées pour administrer la vitamine B12. Des développements futurs sont attendus dans ce domaine.

Les voies nasales et sublinguales ont également été testées pour traiter la carence en vitamine B12, toutes causes confondues; ces voies d'administration ont aussi donné des résultats satisfaisants .

L'administration sublinguale de la vitamine B12 (placer la vitamine sous la langue pendant une à deux minutes) est un autre mode d'administration prometteur qui a été étudié historiquement [185] et qui connaît actuellement un regain d'intérêt.

En outre, l'administration nasale est encore peu étudiée ou l'est dans de petits collectifs avec des données de faible qualité. Tillemans et al [186] se sont penchés sur l'étude des propriétés pharmacocinétiques de la cyanocobalamine administrée par voie intranasale (1000 µg) chez 10 personnes âgées et ils décrivent une biodisponibilité d'environ 2%.

En Suisse, il n'y a aucune spécialité sur le marché à la dose hebdomadaire de 500 µg par pulvérisation, dose équivalente à celle de la préparation américaine Nascobal®. Il s'agit par conséquent d'une préparation magistrale de vitamine B12 que l'on peut prescrire à raison de 500 µg une fois par semaine (un spray) dans une narine, en alternant la narine une fois par semaine. [187]

Cette voie d'administration est coûteuse par rapport aux formes parentérales et orales. [188] Elle peut s'agir d'une alternative en ambulatoire pour une dose de maintenance avec un suivi rapproché. Toutefois, elle n'est pas très convenable pour un séjour à l'hôpital.

En fait, le dispositif est individuel et l'administration hebdomadaire, ce qui entraîne des coûts élevés pour chaque administration comparativement à d'autres formes dont les emballages sont utilisables pour de multiples patients. Par ailleurs, cette voie demeure insuffisamment documentée pour recommander son utilisation dans le traitement des déficiences graves.

3. Autres thérapeutiques :

- Des transfusions sanguines peuvent être requises si l'anémie n'est pas bien tolérée.
- Substitution d'un déficit martial associé possible. Lorsque l'érythropoïèse normale est rétablie, une supplémentation en fer est généralement nécessaire en raison de l'utilisation accrue de ce dernier dans l'hématopoïèse.
- La rééducation motrice : joue un rôle très important dans la récupération du déficit moteur.

II.EVOLUTION ET SUIVI :

.Sans traitement : l'anémie s'aggrave , de même que les signes digestifs et neurologiques (sclérose combinée de la moelle par dégénérescence des cordons postérieurs et latéraux de la moelle , associant un syndrome sensitif profond et un syndrome pyramidal)

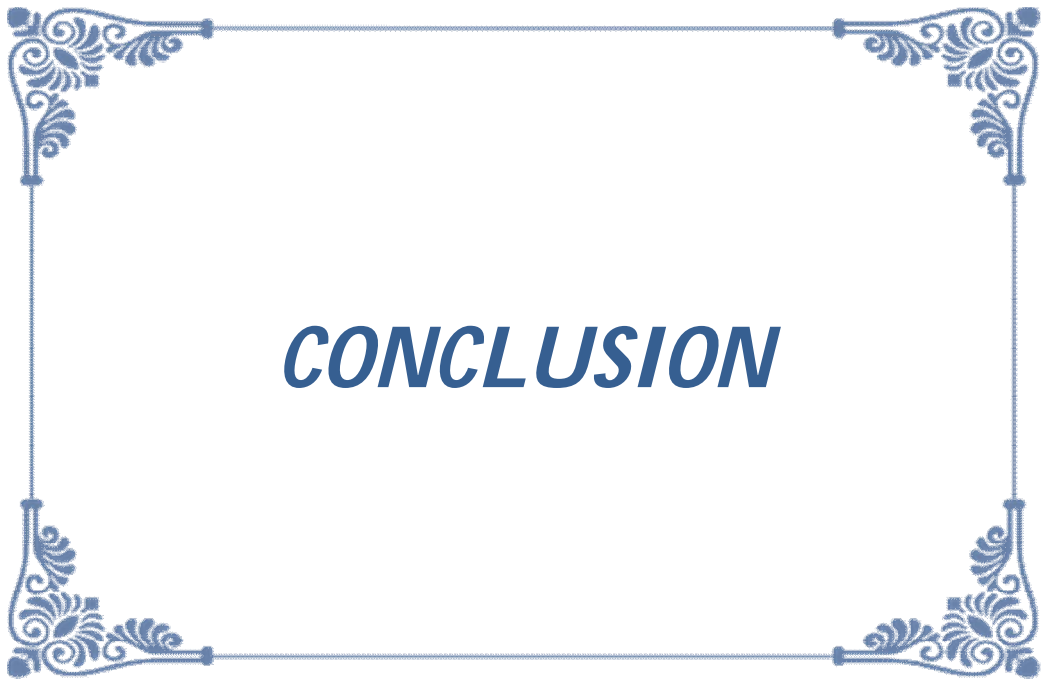
.Sous traitement : La mégaloblastose médullaire disparaît , une crise réticulocytaire (augmentation du nombre de réticulocytes) survient vers le 8^{ème} jour du traitement , le taux d'hémoglobine se corrige en quelques semaines , et la macrocytose disparaît . L'amélioration neurologique est généralement plus lente et moins prévisible. [188] On observe que le degré de rétablissement neurologique est inversement proportionnel à la gravité et à la durée des symptômes neurologiques avant le traitement à la cobalamine. [189]

Les changements suivants dans la diminution des marqueurs biochimiques tels que les niveaux d'acide méthylmalonique et d'homocystéine plasmatique ont été observés dans les 5 premiers jours du traitement. [190,191] Une normalisation durable de la cobalamine sérique se produit généralement après 2 semaines de traitement.

Deux risques évolutifs doivent cependant être connus :

- La rechute par rupture du traitement (importance de la surveillance de l'hémogramme)
- Le risque relatif de cancer gastrique (adénocarcinome, tumeur carcinoïde), dont la gastrite biermerienne passe pour un terrain prédisposant (surveillance fibroscopique oeso-gastro-duodénale régulière tous les 3 ans)

Un hémogramme réalisé six à huit semaines après le début du traitement confirme généralement la normalisation de l'hémoglobine, et on contrôle le bilan martial pour prévenir ou corriger une éventuelle carence en fer .



L'anémie pernicieuse (AP) est un type d'anémie mégalo-blastique. L'anémie mégalo-blastique survient en raison d'une carence en vitamine B12 (cobalamine). La carence en vitamine B12 peut se produire par de nombreux mécanismes, mais dans le cas de l'AP, elle est due à un manque de facteur intrinsèque (FI). Le facteur intrinsèque est une glycoprotéine qui se lie à la cobalamine et permet ainsi son absorption au niveau de l'iléon terminal.

L'anémie pernicieuse est une maladie auto-immune due à des auto-anticorps dirigés contre le FI ou les cellules pariétales gastriques (qui produisent le FI). Ces anticorps entraînent la destruction des cellules pariétales gastriques ou empêchent l'absorption de la vitamine B12 en bloquant les sites de liaison du facteur intrinsèque pour cette vitamine. En conséquence, la vitamine B12 ne peut pas être absorbée par le tube digestif, et une anémie mégalo-blastique associée à la vitamine B12 se produit.

La présentation clinique de l'anémie pernicieuse est multiple et d'apparition insidieuse. Les symptômes peuvent inclure la fatigue, la pâleur, la paresthésie, la dyspepsie, la dépression, les troubles de la mémoire et même la psychose. Tout nombre ou combinaison de ces symptômes peut être présent chez les patients atteints de cette maladie, ce qui provoque un dilemme diagnostique. Le diagnostic est également problématique en raison de l'imperfection des outils de diagnostic.

Le traitement repose sur l'administration de vitamine B12 par voie parentérale, bien que d'autres voies d'administration (par exemple, par voie orale et sublinguale) soient actuellement à l'étude. Lorsque la maladie n'est pas diagnostiquée ni traitée pendant une période prolongée, elle peut entraîner des complications neurologiques, un cancer gastrique, voire une anémie mortelle.

Les infirmiers cliniciens et les pharmaciens jouent un rôle important dans l'administration rapide et précise de suppléments de vitamine B12 pour ces patients. Ils peuvent ainsi garantir l'observance à vie du traitement médical chez les patients atteints d'anémie pernicieuse en informant le patient des complications et des risques possibles.



Résumé

Titre : Maladie de Biermer : Avancées actuelles

Auteur : Belhaq Oumnia

Mots-clés : Maladie de Biermer ; Anémie pernicieuse ; Cobalamine ; Vitamine B12 ;
Carence en vitamine B12

L'anémie pernicieuse (AP) est un type particulier d'anémie mégalo-blastique. Elle est due à une absorption insuffisante de la vitamine B12 dans l'organisme et à une carence en vitamine B12 qui en résulte. L'anémie mégalo-blastique se caractérise par la présence dans la moelle osseuse de grands précurseurs de globules rouges nucléés appelés mégalo-blastes. En plus des mégalo-blastes, des neutrophiles hypersegmentés sont également présents. Ces changements se produisent parce que la vitamine B12 est nécessaire à la synthèse de l'ADN.

L'objectif de ce travail consiste à mettre le point sur les données épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de la maladie de Biermer.

L'anémie pernicieuse survient à un stade ultérieur de la gastrite atrophique auto-immune, lorsque la carence en facteur intrinsèque gastrique et la carence en vitamine B12 qui en découle peuvent se produire. La nature multiforme de l'anémie pernicieuse est liée au rôle important de la cobalamine, qui, lorsqu'elle est déficiente, peut conduire à plusieurs dysfonctionnements, et donc aux présentations cliniques protéiformes de l'anémie pernicieuse. En effet, l'anémie pernicieuse peut entraîner des complications à long terme potentiellement graves liées à des carences en micronutriments et à leurs conséquences, ainsi qu'au développement d'un cancer gastrique et de tumeurs neuroendocrines gastriques de type 1. Lorsqu'elles ne sont pas reconnues à temps ou lorsque l'anémie pernicieuse est diagnostiquée tardivement, ces complications peuvent être potentiellement mortelles et parfois irréversibles. La prise en charge des patients atteints d'anémie pernicieuse doit être axée sur le traitement de substitution à vie par la cobalamine et sur la surveillance afin de diagnostiquer rapidement l'apparition éventuelle d'une carence en fer.

Abstract

Title : Biermer's disease: Current advances

Author : Belhaq Oumnia

Keywords : Biermer's disease; Pernicious anemia; Cobalamin; Vitamin B12; Vitamin B12 deficiency

Pernicious anemia (PA) is a specific type of megaloblastic anemia. It occurs due to inadequate enteric vitamin B12 absorption with resultant vitamin B12 deficiency. Megaloblastic anemia is characterized by large nucleated red blood cell precursors called megaloblasts in the bone marrow. In addition to megaloblasts, hypersegmented neutrophils are also present. These changes occur because vitamin B12 is necessary for DNA synthesis.

The objective of this work is to review the epidemiological, diagnostic and therapeutic data of Biermer's disease

Pernicious anemia occurs in a later stage of autoimmune atrophic gastritis when gastric intrinsic factor deficiency and consequent vitamin B12 deficiency may occur. The multifaceted nature of pernicious anemia is related to the important role of cobalamin, which, when deficient, may lead to several dysfunctions, and thus, the proteiform clinical presentations of pernicious anemia. Indeed, pernicious anemia may lead to potentially serious long-term complications related to micronutrient deficiencies and their consequences and the development of gastric cancer and type 1 gastric neuroendocrine tumors. When not recognized in a timely manner or when pernicious anemia is diagnosed with delay, these complications may be potentially life-threatening and sometimes irreversible. The management of patients with pernicious anemia should focus on the life-long replacement treatment with cobalamin and the monitoring to early diagnose an eventual onset of iron deficiency.

ملخص

العنوان : مرض بيرمر: التطورات الحالية

المؤلف: بلحق أمينة

الكلمات الأساسية : مرض بيرمر ؛ فقر الدم الخبيث ؛ الكوبالامين ؛ فيتامين ب 12 ؛ نقص فيتامين ب 12

فقر الدم الخبيث هو نوع معين من فقر الدم الضخم الأرومات . يحدث بسبب عدم كفاية امتصاص فيتامين ب 12 المعوي مع نقص فيتامين ب 12 الناتج . يتميز فقر الدم الضخم الأرومات بوجود سلائف كبيرة من خلايا الدم الحمراء تسمى أرومات ضخمة في نخاع العظام. بالإضافة إلى الأرومات الضخمة، توجد أيضًا العدلات مفرطة التجزئة . تحدث هذه التغييرات لأن فيتامين ب 12 ضروري لتخليق الحمض النووي.

الهدف من هذا العمل هو تطوير بيانات وبائية وتشخيصية وعلاجية عن مرض بيرمر .

يحدث فقر الدم الخبيث في مرحلة لاحقة من التهاب المعدة الضموري المناعي الذاتي ، عند حدوث نقص في العامل الداخلي في المعدة وما يترتب على ذلك من نقص في فيتامين ب 12. ترتبط الطبيعة متعددة الأوجه لفقر الدم الخبيث بالدور المهم للكوبالامين ، الذي قد يؤدي، عندما يكون ناقصا، إلى عدة اختلالات، وبالتالي، إلى العروس السريرية المتعددة الأشكال لفقر الدم الخبيث . في الواقع، قد يؤدي فقر الدم الخبيث إلى مضاعفات خطيرة على المدى الطويل تتعلق بنقص المغذيات الدقيقة وعواقبها وتطور سرطان المعدة ونوع أورام الغدد الصماء العصبية المعدية 1. عندما لا يتم التعرف على فقر الدم الخبيث في الوقت المناسب أو عندما يتم تشخيص فقر الدم الخبيث بالتأخير، قد تكون هذه المضاعفات مهددة للحياة وأحيانًا لا رجعة فيها . يجب أن تركز إدارة مرضى فقر الدم الخبيث على العلاج البديل مدى الحياة بالكوبالامين والمراقبة للتشخيص المبكر لبدء نقص الحديد في نهاية المطاف.



***REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES***

- [1] Pearce JMS. Subacute Combined Degeneration of the Cord: Putnam-Dana Syndrome. *Eur Neurol* 2008;60:53–6. <https://doi.org/10.1159/000131715>.
- [2] Hooper CW, Robscheit FS, Whipple GH. BLOOD REGENERATION FOLLOWING SIMPLE ANEMIA: V. THE INFLUENCE OF BLAUD'S PILLS AND HEMOGLOBIN. *Am J Physiol-Leg Content* 1920;53:263–82. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1920.53.2.263>.
- [3] Hodgkin DC, Kamper J, Mackay M, Pickworth J, Trueblood KN, White JG. Structure of Vitamin B12. *Nature* 1956;178:64–6. <https://doi.org/10.1038/178064a0>.
- [4] Aydin H, Bucak IH, Geyik M. Vitamin B12 and folic acid levels in pediatric migraine patients. *Acta Neurol Belg* 2021;121:1741–4. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01491-3>.
- [5] Rout, Janmejaya, Swain, Bikash Chandra, Subadini, Suchismita, Mishra, Padmaja Prasad, Sahoo, Harekrushna, Tripathy, Umakanta. Conformational dynamics of myoglobin in the presence of vitamin B12: A spectroscopic and in silico investigation. *Int J Biol Macromol* 2021:564–73.
- [6] Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with Vitamin B12—Underestimated Neurological Significance. *Nutrients* 2013;5:5031–45. <https://doi.org/10.3390/nu5125031>.
- [7] Carences en vitamine B12 et fer : du diagnostic au suivi. *Rev Med Suisse* n.d. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-346/carences-en-vitamine-b12-et-fer-du-diagnostic-au-suivi> (accessed January 3, 2022).
- [8] Watanabe F, Yabuta Y, Bito T, Teng F. Vitamin B12-Containing Plant Food Sources for Vegetarians. *Nutrients* 2014;6:1861–73. <https://doi.org/10.3390/nu6051861>.
- [9] Bassila C. L'interactome de la méthionine synthase 2016:169.

- [10] Vitamine B12 - Produits SCF. Société Chim Fr SCF n.d. <https://new.societechimiquedefrance.fr/produits/vitamine-b12/> (accessed January 3, 2022).
- [11] Formes de vitamine B12 n.d. <https://www.vitamine-b12.net/formes/> (accessed March 1, 2022).
- [12] Smith EL. The Discovery and Identification of Vitamin B₁₂. *Br J Nutr* 1952;6:295–9. <https://doi.org/10.1079/BJN19520031>.
- [13] Combs Jr GF, McClung JP. *The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health*. Academic press; 2016.
- [14] Loup-Leuciuc A, Loup P-J, Lombardi T, Samson J. Carence en vitamine B12 (1^{re} partie): mise au point. *Médecine Buccale Chir Buccale* 2011;17:211–24. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2011127>.
- [15] Survase SA, Bajaj IB, Singhal RS. Biotechnological Production of Vitamins. *Food Technol Biotechnol* 2006;44.
- [16] Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger J-L. Carences en vitamine B12 chez l'adulte: étiologies, manifestations cliniques et traitement. *Rev Médecine Interne* 2005;26:938–46. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2005.04.036>.
- [17] Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AMC, La Ferrera GMG, Buscema M, Rossetti P, et al. Vitamin B12 among Vegetarians: Status, Assessment and Supplementation. *Nutrients* 2016;8:767. <https://doi.org/10.3390/nu8120767>.
- [18] Serraj K, Mecili M, Andrès E. Signes et symptômes de la carence en vitamine B12: revue critique de la littérature. *Médecine Thérapeutique* 2010;16:13–20.
- [19] Vitamines B12 - Sources, Aliments, Bienfaits, Mensonges. <https://www.passeportsante.net/> 2011. https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine_b_12_ps (accessed January 1, 2022).

- [20] Loukili NH, Andrès E. [Vitamin B12 in the adult: of metabolism and deficiencies]. *Ann Endocrinol* 2003;64:376–82.
- [21] Allen RH, Seetharam B, Podell E, Alpers DH. Effect of proteolytic enzymes on the binding of cobalamin to r protein and intrinsic factor: In vitro evidence that a failure to partially degrader protein is responsible for cobalamin malabsorption in pancreatic insufficiency. *J Clin Invest* 1978;61:47–54.
- [22] Russell-Jones GJ, Alpers DH. Vitamin B12 transporters. *Pharm Biotechnol* 1999;12:493–520. https://doi.org/10.1007/0-306-46812-3_17.
- [23] Ganesan T, Khadra MH, Wallis J, Neal DE. Vitamin B12 malabsorption following bladder reconstruction or diversion with bowel segments. *ANZ J Surg* 2002;72:479–82.
- [24] Gueant JL, Gerard A, Monin B, Champigneulle B, Gerard H, Nicolas JP. Radioautographic localisation of iodinated human intrinsic factor in the guinea pig ileum using electron microscopy. *Gut* 1988;29:1370–8.
- [25] Coelho D, Kim JC, Miousse IR, Fung S, du Moulin M, Buers I, et al. Mutations in ABCD4 cause a new inborn error of vitamin B12 metabolism. *Nat Genet* 2012;44:1152–5.
- [26] Rutsch F, Gailus S, Miousse IR, Suormala T, Sagné C, Toliat MR, et al. Identification of a putative lysosomal cobalamin exporter altered in the cb1F defect of vitamin B 12 metabolism. *Nat Genet* 2009;41:234–9.
- [27] Fernandes-Costa F, Metz J, Hall CA. Vitamin B12 binders (transcobalamins) in serum. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1982;18:1–30.
- [28] Tanner SM, Sturm AC, Baack EC, Liyanarachchi S, de la Chapelle A. Inherited cobalamin malabsorption. Mutations in three genes reveal functional and ethnic patterns. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:1–15.

- [29] El ouarradi A. profil épidémiologique , clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégalo-blastiques par carence en vitamine b12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed 6. université cadi ayyad, 2011.
- [30] Seetharam B, Bose S, Li N. Cellular import of cobalamin (vitamin B-12). *J Nutr* 1999;129:1761–4.
- [31] Lildballe DL, Mutti E, Birn H, Nexo E. Maximal load of the vitamin B12 transport system: a study on mice treated for four weeks with high-dose vitamin B12 or cobinamide 2012.
- [32] Ghemrawi RI. La carence en vitamine B12 induit un stress du réticulum endoplasmique dû à une diminution de la déacétylase SIRT1 et une augmentation de l'acétylation de HSF1. Université de Lorraine, 2013.
- [33] Yamanishi M, Vlasie M, Banerjee R. Adenosyltransferase: an enzyme and an escort for coenzyme B12? *Trends Biochem Sci* 2005;30:304–8.
- [34] Kapadia CR. Vitamin B12 in health and disease: part I--inherited disorders of function, absorption, and transport. *The Gastroenterologist* 1995;3:329–44.
- [35] Kräutler B. Vitamin B12: chemistry and biochemistry. *Biochem Soc Trans* 2005;33:806–10.
- [36] Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers n.d. <https://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/51-metabolisme-de-la-vitamine-b12-et-de-lacide-folique> (accessed February 24, 2022).
- [37] Grützner N, Heilmann RM, Stupka KC, Rangachari VR, Weber K, Holzenburg A, et al. Serum homocysteine and methylmalonic acid concentrations in Chinese Shar-Pei dogs with cobalamin deficiency. *Vet J* 2013;197:420–6.
- [38] Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. *Prev Med* 2004;39:1256–66. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2004.04.047>.

- [39] Solomon LR. Disorders of cobalamin (Vitamin B12) metabolism: Emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2007;21:113–30. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2006.05.001>.
- [40] Gropper SAS, Smith JL, Groff JL. *Advanced nutrition and human metabolism*. Australia; United States: Wadsworth/Cengage Learning; 2009.
- [41] Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi* 2015;21:155–64. <https://doi.org/10.12809/hkmj144383>.
- [42] Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem* 2000;46:1277–83.
- [43] Shen L, Ji H-F. Associations between Homocysteine, Folic Acid, Vitamin B12 and Alzheimer's Disease: Insights from Meta-Analyses. *J Alzheimers Dis JAD* 2015;46:777–90. <https://doi.org/10.3233/JAD-150140>.
- [44] Andres E. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *Can Med Assoc J* 2004;171:251–9. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1031155>.
- [45] Loup C-A. *Manifestations stomatologiques de la carence en vitamine B12 : présentation de 13 cas*. University of Geneva, 2011. <https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:18064>.
- [46] Quadros EV. Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. *Br J Haematol* 2010;148:195–204. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07937.x>.
- [47] Donnelly JG. Folic Acid. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001;38:183–223. <https://doi.org/10.1080/20014091084209>.
- [48] Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med* 2020;87:153–64. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.19072>.

- [49] Vitamine B12 et acide folique n.d. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/vitamine-b12-et-acide-folique> (accessed November 14, 2022).
- [50] Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies - UpToDate n.d. https://www.uptodate.com/contents/causes-and-pathophysiology-of-vitamin-b12-and-folate-deficiencies?search=megaloblastic%20anemia&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H619653869 (accessed November 17, 2022).
- [51] Stabler SP, Allen RH. VITAMIN B12 DEFICIENCY AS A WORLDWIDE PROBLEM. *Annu Rev Nutr* 2004;24:299–326. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132440>.
- [52] Loukili NH, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M, et al. Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d’une étude rétrospective de 49 observations. *Rev Médecine Interne* 2004;25:556–61. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2004.03.008>.
- [53] Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 2009;15:5121. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.5121>.
- [54] Zittoun J. [Biermer’s disease]. *Rev Prat* 2001;51:1542–6.
- [55] Yousaf F, Spinowitz B, Charytan C, Galler M. Pernicious Anemia Associated Cobalamin Deficiency and Thrombotic Microangiopathy: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Med* 2017;2017:1–8. <https://doi.org/10.1155/2017/9410727>.
- [56] Esposito G, Dottori L, Pivetta G, Ligato I, Dilaghi E, Lahner E. Pernicious Anemia: The Hematological Presentation of a Multifaceted Disorder Caused by Cobalamin Deficiency. *Nutrients* 2022;14:1672. <https://doi.org/10.3390/nu14081672>.


- [57] Srikanth Nagalla. Pernicious Anemia: Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology 2021.
- [58] Andrès E, Vogel T, Federici L, Zimmer J, Ciobanu E, Kaltenbach G. Cobalamin Deficiency in Elderly Patients: A Personal View. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2008;2008:848267. <https://doi.org/10.1155/2008/848267>.
- [59] Silberstein, Leslie, Anastasi, John. Hematology - 7th Edition n.d. <https://www.elsevier.com/books/hematology/9780323357623> (accessed January 17, 2022).
- [60] Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998.
- [61] Fedosov SN. Physiological and molecular aspects of cobalamin transport. *Subcell Biochem* 2012;56:347–67. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2199-9_18.
- [62] Alpers D, Russell-Jones G. Gastric intrinsic factor: the gastric and small intestinal stages of cobalamin absorption. a personal journey. *Biochimie* 2013. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.12.006>.
- [63] Moestrup S. New insights into carrier binding and epithelial uptake of the erythropoietic nutrients cobalamin and folate. Undefined 2006.
- [64] Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *Am J Clin Nutr* 2011;94:348S-358S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.013441>.
- [65] O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients* 2010;2:299–316. <https://doi.org/10.3390/nu2030299>.

- [66] Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr* 2004;24:105–31. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132306>.
- [67] Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol* 2014;120:915–26. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4087-0.00060-7>.
- [68] Rodriguez NM, Shackelford K. Pernicious Anemia. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [69] Chapter 22: Autoimmune diseases, Pernicious Anemia (Vitamin B12 Deficiency) - Labpedia.net 2020. <https://labpedia.net/elementary-immunology/chapter-22-autoimmune-diseases-pernicious-anemia-vitamin-b12-deficiency/> (accessed November 6, 2022).
- [70] Conn DA. Detection of type I and type II antibodies to intrinsic factor. *Med Lab Sci* 1986;43:148–51.
- [71] Zulfiqar A-A, Serraj K, Pennaforte J-L, Andrès E. Maladie de Biermer: de la physiopathologie à la clinique. *Médecine Thérapeutique* 2012;18:21–9.
- [72] Doscherholmen A, Hagen PS. A Dual Mechanism of Vitamin B12 Plasma Absorption. *J Clin Invest* 1957;36:1551. <https://doi.org/10.1172/JCI103552>.
- [73] Ungley C. The chemotherapeutic action of vitamin B12. *Vitam Horm* 1955. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(08\)61025-0](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(08)61025-0).
- [74] Bunn HF. Vitamin B12 and Pernicious Anemia — The Dawn of Molecular Medicine. [Http://DxDoiOrg/101056/NEJMcibr1315544](http://DxDoiOrg/101056/NEJMcibr1315544) 2014. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1315544>.
- [75] Toh BH, Sentry JW, Alderuccio F. The causative H⁺/K⁺ ATPase antigen in the pathogenesis of autoimmune gastritis. *Immunol Today* 2000;21:348–54. [https://doi.org/10.1016/s0167-5699\(00\)01653-4](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(00)01653-4).

- [76] Callaghan JM, Khan MA, Alderuccio F, van Driel IR, Gleeson PA, Toh BH. Alpha and beta subunits of the gastric H⁺/K⁽⁺⁾-ATPase are concordantly targeted by parietal cell autoantibodies associated with autoimmune gastritis. *Autoimmunity* 1993;16:289–95. <https://doi.org/10.3109/08916939309014648>.
- [77] Toh B-H, Chan J, Kyaw T, Alderuccio F. Cutting edge issues in autoimmune gastritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42:269–78. <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8218-y>.
- [78] Bergman MP, Amedei A, D’Elios MM, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C, et al. Characterization of H⁺,K⁺-ATPase T cell epitopes in human autoimmune gastritis. *Eur J Immunol* 2003;33:539–45. <https://doi.org/10.1002/immu.200310030>.
- [79] Veijola LI, Oksanen AM, Sipponen PI, Rautelin HIK. Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol WJG* 2010;16:83–8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i1.83>.
- [80] Htut TW, Thein KZ, Oo TH. Pernicious anemia: Pathophysiology and diagnostic difficulties. *J Evid-Based Med* 2021;14:161–9. <https://doi.org/10.1111/jebm.12435>.
- [81] Ungar B, Mathews JD, Tait BD, Cowling DC. HLA-DR patterns in pernicious anaemia. *Br Med J Clin Res Ed* 1981;282:768–70.
- [82] Blount BC, Mack MM, Wehr CM, MacGregor JT, Hiatt RA, Wang G, et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: Implications for cancer and neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci* 1997;94:3290–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.7.3290>.
- [83] Titenko-Holland N, Jacob RA, Shang N, Balaraman A, Smith MT. Micronuclei in lymphocytes and exfoliated buccal cells of postmenopausal women with dietary changes in folate. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen* 1998;417:101–14. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(98\)00104-1](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(98)00104-1).

- [84] Jacob RA, Gretz DM, Taylor PC, James SJ, Pogribny IP, Miller BJ, et al. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. *J Nutr* 1998;128:1204–12.
- [85] Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2019;3:200–14. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002>.
- [86] Anémies macrocytaires carentielles - Encyclopédie médicale - Medix n.d. <http://www.medix.free.fr/sim/anemies-macrocytaires-carentielles.php> (accessed November 13, 2022).
- [87] Qureshi G, Qureshi A, Devrajani B, Chippa M, Syed S. Is the Deficiency of Vitamin B12 Related to Oxidative Stress and Neurotoxicity in Parkinsons Patients? *CNS Neurol Disord - Drug Targets* 2008;7:20–7. <https://doi.org/10.2174/187152708783885101>.
- [88] Yumpu.com. Pr D. Bordessoule 2005-20. yumpu.com n.d. <https://www.yumpu.com/fr/document/read/17128432/anemies-macrocytaires/13> (accessed November 13, 2022).
- [89] D'Elis MM, Appelmek BJ, Amedei A, Bergman MP, Prete GD. Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. *Trends Mol Med* 2004;10:316–23. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2004.06.001>.
- [90] Toh B-H, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious Anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1441–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199711133372007>.
- [91] Karlsson FA, Burman P, Lööf L, Olsson M, Scheynius A, Mårdh S. Enzyme-linked immunosorbent assay of H⁺,K⁺-ATPase, the parietal cell antigen. *Clin Exp Immunol* 1987;70:604–10.
- [92] Goldkorn I, Gleeson PA, Toh BH. Gastric parietal cell antigens of 60–90, 92, and 100–120 kDa associated with autoimmune gastritis and pernicious anemia: Role of N-glycans in the structure and antigenicity of the 60–90-kDa component*. *J Biol Chem* 1989;264:18768–74. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)51533-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)51533-7).

- [93] D'elios MM, Bergman MP, Azzurri A, Amedei A, Benagiano M, De Pont JJ, et al. H⁺,K⁺-ATPase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology* 2001;120:377–86. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.21187>.
- [94] Bergman MP, Amedei A, D'Elios MM, Azzurri A, Benagiano M, Tamburini C, et al. Characterization of H⁺,K⁺-ATPase T cell epitopes in human autoimmune gastritis. *Eur J Immunol* 2003;33:539–45. <https://doi.org/10.1002/immu.200310030>.
- [95] Valnes K, Huitfeldt HS, Brandtzaeg P. Relation between T cell number and epithelial HLA class II expression quantified by image analysis in normal and inflamed human gastric mucosa. *Gut* 1990;31:647–52. <https://doi.org/10.1136/gut.31.6.647>.
- [96] Expression of B7-1 and B7-2 costimulatory molecules by human gastric epithelial cells: potential role in CD4⁺ T cell activation during *Helicobacter pylori* infection. - PMC n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC507982/> (accessed November 21, 2022).
- [97] Barrera C, Ye G, Espejo R, Gunasena S, Almanza R, Leary J, et al. Expression of cathepsins B, L, S, and D by gastric epithelial cells implicates them as antigen presenting cells in local immune responses. *Hum Immunol* 2001;62:1081–91. [https://doi.org/10.1016/S0198-8859\(01\)00281-6](https://doi.org/10.1016/S0198-8859(01)00281-6).
- [98] Burman P, Kämpe O, Kraaz W, Lööf L, Smolka A, Karlsson A, et al. A study of autoimmune gastritis in the postpartum period and at a 5-year follow-up. *Gastroenterology* 1992;103:934–42. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)90027-v](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)90027-v).
- [99] Quels sont les symptômes de l'anémie pernicieuse? - Spiegato 2021. <https://spiegato.com/fr/quels-sont-les-symptomes-de-lanemie-pernicieuse> (accessed January 26, 2022).

- [100] Shah A. MEGALOBLASTIC ANEMIA - PART II. *INDIAN J Med Sci* 2004;58:2.
- [101] Hoffbrand AV, Vyas P, Campo E, Haferlach T, Gomez K. *Color Atlas of Clinical Hematology: Molecular and Cellular Basis of Disease*. 1st ed. Wiley; 2018. <https://doi.org/10.1002/9781119170655>.
- [102] Dreyfus B, Breton-Gorius J. *L'hématologie de Bernard Dreyfus*. Flammarion médecine-sciences; 1992.
- [103] Lee GR, Herbert V. *Wintrobe's clinical hematology*. 10th edition. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1999.
- [104] Guilloteau M, Bertrand Y, Lachaux A, Mialou V, Le Gall C, Girard S. La maladie de Biermer : une cause possible d'anémie microcytaire chez l'adolescent. *Gastroentérologie Clin Biol* 2007;31:1155–6. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(07\)78357-4](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(07)78357-4).
- [105] DELANNOY P, VRANKEN L, CAVALIER E, VALDES SOCIN HG. Carence en vitamine B12: diagnostic et prise en charge. *Tempo Méd* 2020:24–8.
- [106] Nedelec O. [Hunter's glossitis]. *Inf Dent* 1983;65:4105–9.
- [107]  Anémie pernicieuse - Définition et Explications. *Techno-Sci* n.d. <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Anemie-pernicieuse.html> (accessed January 29, 2022).
- [108] Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, Ammouri W, Zahlane M, Adnaoui M, et al. Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas. *Rev Médecine Interne* 2006;27:442–7. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.01.012>.
- [109] Samuels MA. The Neurology of Anaemia. *Pract Neurol* 2003;3:132–41. <https://doi.org/10.1046/j.1474-7766.2003.02129.x>.

- [110] Chavala SH, Kosmorsky GS, Lee MK, Lee MS. Optic neuropathy in vitamin B12 deficiency. *Eur J Intern Med* 2005;16:447–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2005.01.021>.
- [111] Hamilton HE, Ellis PP, Sheets RF. Visual Impairment due to Optic Neuropathy in Pernicious Anemia: Report of a Case and Review of the Literature. *Blood* 1959;14:378–85. <https://doi.org/10.1182/blood.V14.4.378.378>.
- [112] Vogel T, Kaltenbach G, Geny B, Andrès E. Vitamine B9, vitamine B12, homocystéine, et fonctions cognitives. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie* 2013;13:225–31. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2013.01.005>.
- [113] Refsum H, Smith AD. Low vitamin B-12 status in confirmed Alzheimer's disease as revealed by serum holotranscobalamin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:959–61. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.7.959>.
- [114] Pr OUARHLENT. Y. ANÉMIES MÉGALOBLASTIQUES. Synthèse 2019;5.
- [115] Ismail II. Neurological, Hematological and Dermatological Manifestations of Vitamin B12 Deficiency Secondary to Pernicious Anemia; A Case Report and Literature Review. *J Neurol Stroke* 2015;3. <https://doi.org/10.15406/jnsk.2015.03.00095>.
- [116] Sahel H. Une hyperpigmentation révélant un déficit sévère en vitamine B12. *J Pédiatrie Puériculture* 2019;32:99–104. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2019.01.002>.
- [117] Bizzaro N, Antico A. Diagnosis and classification of pernicious anemia. *Autoimmun Rev* 2014;13:565–8. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.042>.
- [118] Stabler SP. Vitamin B 12 Deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1113996>.
- [119] Berthélémy S. L'hémogramme ou numération-formule sanguine. *Actual Pharm* 2014;53:53–5. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2014.06.011>.

- [120] Carmel R. Pernicious anemia. The expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. *Arch Intern Med* 1988;148:1712–4. <https://doi.org/10.1001/archinte.148.8.1712>.
- [121] Oosterhuis WP, Niessen RW, Bossuyt PM, Sanders GT, Sturk A. Diagnostic value of the mean corpuscular volume in the detection of vitamin B12 deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:9–18. <https://doi.org/10.1080/00365510050184994>.
- [122] SAINT-LEGER P, BARBARE J-C, DUPAS J-L. Maladie de Biermer et anémie microcytaire. *Mal Biermer Anémie Microcytaire* 2008;32:374–5.
- [123] Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloysel F, Andrès E. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12: données personnelles et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne* 2007;28:225–31. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.10.319>.
- [124] Dewulf J, Dermine A, Defour J-P, Vekemans M-C. Une anémie de Biermer se dissimulant sous les traits d'une anémie normocytaire. *Louvain Méd* 2015;134:381–8.
- [125] Lignée granuleuse : myélodysplasies n.d. <http://www.cytologie-sanguine.com/html/granuleuse5.php> (accessed December 15, 2022).
- [126] Zittoun J. Anémies macrocytaires carentielles. *Encycl Méd Chir Hématologie* 2002.
- [127] Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34:99–107. <https://doi.org/10.1002/ajh.2830340205>.
- [128] Oberley MJ, Yang DT. Laboratory testing for cobalamin deficiency in megaloblastic anemia. *Am J Hematol* 2013;88:522–6. <https://doi.org/10.1002/ajh.23421>.

- [129] O’Logbon J, Crook M, Steed D, Harrington DJ, Sobczyńska-Malefora A. Ethnicity influences total serum vitamin B12 concentration: a study of Black, Asian and White patients in a primary care setting. *J Clin Pathol* 2022;75:598–604. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2021-207519>.
- [130] Orning L, Rian A, Campbell A, Brady J, Fedosov SN, Bramlage B, et al. Characterization of a monoclonal antibody with specificity for holotranscobalamin. *Nutr Metab* 2006;3:3. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-3-3>.
- [131] Sobczyńska-Malefora A, Gorska R, Pelisser M, Ruwona P, Witchlow B, Harrington DJ. An audit of holotranscobalamin (“Active” B12) and methylmalonic acid assays for the assessment of vitamin B12 status: Application in a mixed patient population. *Clin Biochem* 2014;47:82–6. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.08.006>.
- [132] Herzlich B, Herbert V. Depletion of serum holotranscobalamin II. An early sign of negative vitamin B12 balance. *Lab Investig J Tech Methods Pathol* 1988;58:332–7.
- [133] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D’Agostino RB, et al. Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer’s Disease. *N Engl J Med* 2002;346:476–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011613>.
- [134] Herrmann W, Obeid R. Utility and limitations of biochemical markers of vitamin B12 deficiency. *Eur J Clin Invest* 2013;43:231–7. <https://doi.org/10.1111/eci.12034>.
- [135] Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994;96:239–46. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90149-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90149-x).
- [136] Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50:3–32. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.021634>.

- [137] Schorah CJ, Devitt H, Lucock M, Dowell AC. The responsiveness of plasma homocysteine to small increases in dietary folic acid: a primary care study. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:407–11. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600576>.
- [138] Sentongo TA, Azzam R, Charrow J. Vitamin B12 status, methylmalonic acidemia, and bacterial overgrowth in short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:495–7. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31817f9e5b>.
- [139] Vogiatzoglou A, Oulhaj A, Smith AD, Nurk E, Drevon CA, Ueland PM, et al. Determinants of plasma methylmalonic acid in a large population: implications for assessment of vitamin B12 status. *Clin Chem* 2009;55:2198–206. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.128678>.
- [140] Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999;159:1289–98. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.12.1289>.
- [141] Green R. Metabolite assays in cobalamin and folate deficiency. *Baillieres Clin Haematol* 1995;8:533–66. [https://doi.org/10.1016/s0950-3536\(05\)80220-3](https://doi.org/10.1016/s0950-3536(05)80220-3).
- [142] Carmel R. Reassessment of the relative prevalences of antibodies to gastric parietal cell and to intrinsic factor in patients with pernicious anaemia: influence of patient age and race. *Clin Exp Immunol* 1992;89:74–7.
- [143] Lahner E, Norman GL, Severi C, Encabo S, Shums Z, Vannella L, et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2071–9. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.231>.
- [144] Velde K te, Abels J, Anders GJPA, Arends A, Hoedemaeker PJ, Nieweg HO. A family study of pernicious anemia by an immunologic method. *J Lab Clin Med* 1964;64:177–87. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:0022214364901131>.
- [145] Strickland RG, Hooper B. The parietal cell heteroantibody in human sera: prevalence in a normal population and relationship to parietal cell autoantibody. *Pathology (Phila)* 1972;4:259–63. <https://doi.org/10.3109/00313027209068951>.

- [146] Carmel R. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiencies: why controversies persist in the age of sensitive metabolic testing. *Biochimie* 2013;95:1047–55. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.02.008>.
- [147] Schilling RF. Intrinsic factor studies II. The effect of gastric juice on the urinary excretion of radioactivity after the oral administration of radioactive vitamin B12. *J Lab Clin Med* 1953;42:860–6.
- [148] Kumar A, Singh AK. Teaching NeuroImage: Inverted V sign in subacute combined degeneration of spinal cord. *Neurology* 2009;72:e4. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000338663.59433.9c>.
- [149] Beauchet O, Exbrayat V, Navez G, Blanchon MA, Lee Quang B, Gonthier R. Sclérose combinée médullaire révélatrice d'une carence en vitamine B12 : particularités gériatriques à propos d'un cas évalué par imagerie par résonance magnétique nucléaire. *Rev Médecine Interne* 2002;23:322–7. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(01\)00558-6](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(01)00558-6).
- [150] Rimbot A, Juglard R, Stéphant E, Bernard C, Aczel F, Talarmin B, et al. Sclérose combinée médullaire : apport de l'IRM. *J Radiol* 2004;85:326–8. [https://doi.org/10.1016/S0221-0363\(04\)97586-5](https://doi.org/10.1016/S0221-0363(04)97586-5).
- [151] Locatelli ER, Laurenco R, Ballard P, Mark AS. MRI in vitamin B12 deficiency myelopathy. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol* 1999;26:60–3.
- [152] Ravina B, Loevner LA, Bank W. MR findings in subacute combined degeneration of the spinal cord: a case of reversible cervical myelopathy. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:863–5. <https://doi.org/10.2214/ajr.174.3.1740863>.
- [153] Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013;5:4521–39. <https://doi.org/10.3390/nu5114521>.
- [154] Larner AJ, Zeman AZ, Allen CM, Antoun NM. MRI appearances in subacute combined degeneration of the spinal cord due to vitamin B12 deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:99–100. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.1.99>.

- [155] Berger JR, Quencer R. Reversible myelopathy with pernicious anemia: clinical/MR correlation. *Neurology* 1991;41:947–8. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.6.947>.
- [156] Sen A, Chandrasekhar K. Spinal MR imaging in Vitamin B12 deficiency: Case series; differential diagnosis of symmetrical posterior spinal cord lesions. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16:255–8. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.112487>.
- [157] Khellaf S, Boulefkhrad A, Boudraa B, Semra H, Serradj F, Boumala N, et al. Manifestations neurologiques de la carence en vitamine B12. *J Algér Médecine* 2019;27:44–52.
- [158] Andrès E, Vidal-Alaball J, Federici L, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G. Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy. *Eur J Intern Med* 2007;18:456–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.02.013>.
- [159] Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Kurtz J-E, Noel E, Kaltenbach G, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med* 2005;118:1154–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.02.026>.
- [160] Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* 2004;171:251–9. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1031155>.
- [161] Nicolas JP, Guéant JL. [Absorption, distribution and excretion of vitamin B12]. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)* 1994;30:270–6, 281; discussion 281-282.
- [162] Carmel R. Malabsorption of food cobalamin. *Baillieres Clin Haematol* 1995;8:639–55. [https://doi.org/10.1016/s0950-3536\(05\)80224-0](https://doi.org/10.1016/s0950-3536(05)80224-0).
- [163] Doscherholmen A, Swaim WR. Impaired assimilation of egg Co 57 vitamin B 12 in patients with hypochlorhydria and achlorhydria and after gastric resection. *Gastroenterology* 1973;64:913–9.
- [164] Pernicious Anemia | NHLBI, NIH n.d. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/pernicious-anemia> (accessed January 19, 2022).

- [165] Andrès E, Perrin AE, Demangeat C, Kurtz JE, Vinzio S, Grunenberger F, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med* 2003;14:221–6. [https://doi.org/10.1016/s0953-6205\(03\)00074-8](https://doi.org/10.1016/s0953-6205(03)00074-8).
- [166] Andrès E, Goichot B, Schlienger JL. Food cobalamin malabsorption: a usual cause of vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2000;160:2061–2. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.13.2061>.
- [167] Payinda G, Hansen T. Vitamin B12 Deficiency Manifested as Psychosis Without Anemia. *Am J Psychiatry* 2000;157:660–1. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.660>.
- [168] Andrès E, Kaltenbach G, Perrin A-E, Kurtz J-E, Schlienger J-L. Food-cobalamin malabsorption in the elderly. *Am J Med* 2002;113:351–2. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(02\)01181-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(02)01181-6).
- [169] Herbert V. Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1213S-1222S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/59.5.1213S>.
- [170] Layzer RB. Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet Lond Engl* 1978;2:1227–30. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)92101-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)92101-3).
- [171] Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000;51:357–75. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.51.1.357>.
- [172] Markle HV. Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996;33:247–356. <https://doi.org/10.3109/10408369609081009>.
- [173] Ammar N, Martinez Almoyna L, Husson H, de Broucker T. Révélation neurologique aiguë d’une avitaminose B12 par l’administration d’acide folique. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:477–9. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(05\)85081-7](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(05)85081-7).

- [174] Guéant J-L, Coelho D, Nicolas J-P. La vitamine B12 et les maladies génétiques associées. *Bull Académie Natl Médecine* 2014;198:1141–56. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)31264-6](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31264-6).
- [175] Andres E, Serraj K, Mecili M, Ciobanu E, Vogel T, Weitten T. Mise au point sur la vitamine B12 administrée par voie orale. *Ann Endocrinol* 2009;70:455–61. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2009.07.001>.
- [176] Serraj K, Federici L, Ciobanu E, Andrès E. Les carences vitaminiques : du symptôme au traitement 2007. <https://www.semanticscholar.org/paper/Les-carences-vitaminiques-%3A-du-sympt%C3%B4me-au-Serraj-Federici/fa5511987006fe2e6e71a661dc0309ad35b1c729> (accessed January 23, 2023).
- [177] Dali-Youcef N, Andres E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009;102:17–28. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcn138>.
- [178] Andrès E, Loukili NH, Noel E, Maloisel F, Vinzio S, Kaltenbach G, et al. Oral cobalamin (daily dose of 1000 µg) therapy for the treatment of patients with pernicious anemia. An open label study of 10 patients. *Curr Ther Res* 2005;66:13–22.
- [179] Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004655. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004655.pub2>.
- [180] Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92:1191–8.
- [181] Andrès E, Federici L, Serraj K, Kaltenbach G. Update of nutrient-deficiency anemia in elderly patients. *Eur J Intern Med* 2008;19:488–93. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2008.01.016>.

- [182] Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003;25:3124–34. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)90096-8](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(03)90096-8).
- [183] Eussen SJPM, de Groot LCPGM, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WHL, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1167–72. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.10.1167>.
- [184] Vitetta L, Zhou J, Manuel R, Dal Forno S, Hall S, Rutolo D. Route and Type of Formulation Administered Influences the Absorption and Disposition of Vitamin B12 Levels in Serum. *J Funct Biomater* 2018;9:12. <https://doi.org/10.3390/jfb9010012>.
- [185] Delpre G, Stark P, Niv Y. Sublingual therapy for cobalamin deficiency as an alternative to oral and parenteral cobalamin supplementation. *Lancet Lond Engl* 1999;354:740–1. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)02479-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)02479-4).
- [186] Tillemans MPH, Donders EMVJ, Verweij SL, Van der Hoeven RTM, Kalisvaart KJ. Effect of administration route on the pharmacokinetics of cobalamin in elderly patients: a randomized controlled trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 2014;76:21–5. <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2014.01.001>.
- [187] Andrès E, Zulfiqar A-A, Vogel T. State of the art review: oral and nasal vitamin B12 therapy in the elderly. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2020;113:5–15. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcz046>.
- [188] Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008;112:2214–21. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-040253>.
- [189] Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:229–45. <https://doi.org/10.1097/00005792-199107000-00001>.

- [190] Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:2041–2. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1304350>.
- [191] Tun AM, Thein KZ, Myint ZW, Oo TH. Pernicious Anemia: Fundamental and Practical Aspects in Diagnosis. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2017;15:17–22. <https://doi.org/10.2174/1871525715666170203114632>.



Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.





قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
قَسَمَ بِاللهِ العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللَّهِ عَلَىٰ هَذَا قَوْلٌ شَهِيدٌ





المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 045

سنة : 2023

مرض بيرمر: التطورات الحالية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة أمينة بلحق

لنيل دبلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : مرض بيرمر، فقر الدم الخبيث، الكوبالامين، فيتامين ب 12،
نقص فيتامين ب 12

أعضاء لجنة المناقشة:

رئيس اللجنة

مدير الأطروحة

عضو

عضو

السيد عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد أنس جعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد حفيظ الزاهد

أستاذ في علم الدم البيولوجي