

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2009

THESE N°: 177

La maladie de Biermer:
Aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs
A propos d'une série de 23 cas

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Meryem ACHOURI

Née le 01 Juillet 1984 à Rabat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Biermer – Vitamine B 12 – Facteur intrinsèque – Syndrome neuro-anémique –
Gastrite atrophique.

JURY

Mr. J. CHAARI

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

Mr. D. GHAFIR

Professeur de Médecine Interne

RAPPORTEUR

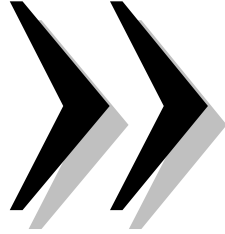
Mr. A. AOURAGH

Professeur de Gastro-Entérologie

Mr. A. BEZZA

Professeur de Rhumatologie

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم
الحكيم





**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSaid Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation

99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida

Pharmacologie

101. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale

103. Pr. BENOUDA Amina

Microbiologie

104. Pr. BENSOUA Adil

Anesthésie Réanimation

105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Radiologie

106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

107. Pr. CHAKIR Nouredine

Radiologie

108. Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

109. Pr. DAOUDI Rajae

Ophtalmologie

110. Pr. DEHAYNI Mohamed*

Gynécologie Obstétrique

111. Pr. EL HADDOURY Mohamed

Anesthésie Réanimation

112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

113. Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

114. Pr. GHAFIR Driss*

Médecine Interne

115. Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine

Gynécologie Obstétrique

117. Pr. TAGHY Ahmed

Chirurgie Générale

118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen

Ophtalmologie

120. Pr. AL BAROUDI Saad

Chirurgie Générale

121. Pr. ARJI Moha*

Anesthésie Réanimation

122. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie

123. Pr. BENJAAFAR Nouredine

Radiothérapie

124. Pr. BENJELLOUN Samir

Chirurgie Générale

125. Pr. BENRAIS Nozha

Biophysique

126. Pr. BOUNASSE Mohammed*

Pédiatrie

127. Pr. CAOUI Malika

Biophysique

128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Endocrinologie et Maladies Métabolique

129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah

Gynécologie Obstétrique

130. Pr. EL AOUAD Rajae

Immunologie

131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Traumatologie Orthopédie

132. Pr. EL HASSANI My Rachid

Radiologie

133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur

Médecine Interne

134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*

Chirurgie Cardio- Vasculaire

135. Pr. ERROUGANI Abdelkader

Chirurgie Générale

136. Pr. ESSAKALI Malika

Immunologie

137. Pr. ETTAYEBI Fouad

Chirurgie Pédiatrique

138. Pr. HADRI Larbi*

Médecine Interne

139. Pr. HDA Ali*

Médecine Interne

140. Pr. HASSAM Badredine

Dermatologie

141. Pr. IFRINE Lahssan

Chirurgie Générale

142. Pr. JELTHI Ahmed

Anatomie Pathologique

143. Pr. MAHFOUD Mustapha

Traumatologie Orthopédie

144. Pr. MOUDENE Ahmed*

Traumatologie Orthopédie

145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amograne*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*

Radiologie

190. Pr. BELKACEM Rachid
 191. Pr. BELMAHI Amin
 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafac*
 195. Pr. GAMRA Lamiae
 196. Pr. GAOUZI Ahmed
 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUIR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Nouredine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOURI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
 231. Pr. LACHKAR Azouz
 232. Pr. LAHLOU Abdou
 233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Gastro - Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie

236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUMI Abdelhadi

Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
 241. Pr. AIT OUMAR Hassan
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 245. Pr. CHAOUI Zineb
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 250. Pr. EL OTMANYAzzedine
 251. Pr. GHANNAM Rachid
 252. Pr. HAMMANI Lahcen
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 254. Pr. ISMAILI Hassane*
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 257. Pr. TACHINANTE Rajae
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
 262. Pr. BENAMR Said
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 265. Pr. BOUTALEB Najib*
 266. Pr. CHERTI Mohammed
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 268. Pr. EL HASSANI Amine
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Aziz
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUAD Aicha

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie

281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI EL Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique

331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUIJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed

- Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
382. Pr. HACHI Hafid
383. Pr. JABOURIK Fatima
384. Pr. KARMANE Abdelouahed
385. Pr. KHABOUZE Samira
386. Pr. KHARMAZ Mohamed
387. Pr. LEZREK Mohammed*
388. Pr. MOUGHIL Said
389. Pr. NAOUMI Asmae*
390. Pr. SAADI Nozha
391. Pr. SASSENOU Ismail*
392. Pr. TARIB Abdelilah*
393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOSSI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie

429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 430. Pr. BENCHEIKH Razika
 431. Pr. BIYI Abdelhamid*
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Ibteissam
 439. Pr. FAROUDY Mamoun
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 444. Pr. JROUNDI Laila
 445. Pr. KARMOUNI Tariq
 446. Pr. KILI Amina
 447. Pr. KISRA Hassan
 448. Pr. KISRA Mounir
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 451. Pr. MANSOURI Hamid*
 452. Pr. NAZIH Naoual
 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
 454. Pr. SAFI Soumaya*
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 456. Pr. SEFIANI Sana
 457. Pr. SOUALHI Mouna
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Hematologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie – Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 2. Pr. ALAOUI KATIM
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 4. Pr. ANSAR M'hammed
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
 7. Pr. DRAOUI Mustapha
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
 12. Pr. REDHA Ahlam
 13. Pr. TELLAL Saida*
 14. Pr. TOUATI Driss
 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* Enseignants Militaires

Dédicaces

A

FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



Chef suprême et chef d'état major général des forces armées royales.

Que dieu le glorifie et préserve son royaume.

A

*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIÈRE
MOULAY EL HASSAN*



Que dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A Monsieur le Médecin Général de Brigade

ALI ABROUQ:

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMED HACHIM:

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin Colonel Major

KHALID LAZRAK :

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMED EL JANATI :

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMED ATMANI :

Professeur de réanimation-anesthésie.

Directeur de l'E. R. S. S. M et de L'E. R. M. I. M.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Lt Colonel

AZIZ EL MAHDAOUI :

Chef de groupement formation et instruction à l'ERSSM.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A ma très chère mère,

A toi très chère, je dois tout ! Je ne te remercierai jamais assez pour tous les sacrifices que tu as fait pour mon éducation, ton dévouement sans faille, et ton soutien sans limites.

J'ai encore en tête le souvenir de ces nuits, où tu veillais à mes côtés pour mes devoirs ou lorsque j'étais malade...

Femme accomplie et mère exemplaire, modèle d'humilité, de vertu et de générosité ; tu m'as appris à donner sans rien attendre en retour, à rester authentique et modeste quoi qu'il arrive.

Aucune phrase ne saurait exprimer toute la reconnaissance, et l'immense gratitude que je te porte.

A mon père,

Avec toi j'ai appris la spontanéité, à dépasser les apparences et à me battre pour mes convictions.

Je tiens à t'exprimer ma gratitude pour avoir toujours fait de ton mieux, pour que je ne manque de rien, et que je puisse poursuivre mes études dans les meilleures conditions possibles.

Ce travail porte aussi ta signature, je te remercie de m'avoir guidé en m'apportant tes précieux et pertinents conseils, en réalisant schémas, figures.... Pour tout cela je ne peux que te dire merci.

Je garde pour toi la plus grande estime, et le plus profond respect que l'on puisse avoir pour un père.

A mon frangin Mourad

Merci d'avoir fait ce long voyage pour assister à la cérémonie.

Sans toi, je ne serais sans doute pas la même personne aujourd'hui.

*Tu as cru en moi, et m'as offert un espace de liberté où je pouvais
m'exprimer sans peur d'être jugée.*

*Ne tarde pas trop en France parce que nos moments de complicité me
manquent terriblement.*

*Merci à Mmi Fatima, ma grand-mère bien aimée, pour toute la
tendresse, les prières et les encouragements. Puisse Dieu tout puissant te
donner santé et longévité.*

*A la mémoire de mes grands parents Abdessalam et Abdallah que je n'ai
pas eu la chance de connaître, et à Hanna Hadhoum, j'espère que vous
êtes fières de votre petite fille. Que vos âmes continuent à veiller sur
nous et nous guider, paix et miséricorde soient sur eux,*

A mon oncle Mohammed, sa femme Asmae et leurs enfants

Merci de m'avoir toujours accueilli les bras ouverts parmi vous, de m'avoir fait partager la douceur et la chaleur d'une famille unie. Vous m'avez apporté stabilité et équilibre, pour ceci je vous serai éternellement gré. Que dieu veille sur le petit Zakaria, Narjiss, Ichrak et Ghizlane.

A mes grands oncles Bassidi Abdelkader et Mohand, à mes grandes tantes Yamna et Fatma, exemple d'intégrité, de dévouement et pilier de la famille.

A mes oncles Abdelkhalek, Noureddine et Abdessamad, à mes tantes Najat et son mari Réda, Naima et son mari Abdelfattah, à tous mes cousins et cousines.

A ami Abdelhak, khalti Najat, Saad et ma petite sœur de cœur Ghita.

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, et pour m'avoir accompagnée tout au long de ces années, votre présence rassurante et votre solidarité, m'ont aidé à me construire et m'ont appris ce qu'est une véritable famille.

A mes amis

A mes amis d'enfance, tous ceux qui ont croisé mon chemin, et influencé de près ou de loin ma trajectoire.

A Jinane la rêveuse rebelle, Sanae la sage et Yassine le romantique refoulé. Plus que des amis, de vrais frère et sœurs. Sans votre appui, votre bonne humeur, et la persévérance que j'ai appris avec vous, rien de tout ceci n'aurait été possible. Je remercie Dieu de nous avoir réunis, et je vous souhaite tout le bonheur et le succès que vous méritez.

A Mouna, avec toi j'ai partagé des moments parmi les plus durs de ma vie ; la chaleur et la rigueur à Lhajib, les nuits blanches des gardes, la poussière de la salle des archives. . . . Pour tout ceci je te garde une place à part dans mon cœur.

A Manal, toutes les deux dernières rescapées de la clique du collège, j'espère préserver ton amitié pour la vie. Au près de toi je retrouve légèreté, écoute et réconfort, me donnant force de continuer.

*A Hatim, Mustapha,,Zakaria et Yousef pour leur amitié
sincère et leur tolérance.*

*A Safae, Narjiss et à tous mes amis du groupe A : Mehdi, Adil, Ismail,
Rachid, Khadija,...*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous
les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur*

*A tous mes collègues de promotion que j'ai eu le plaisir de côtoyer
pendant toutes ces années.*

Dédicace spéciale au Dr Nawal

*Vous nous avez marqué par votre disponibilité et votre sens
d'analyse. Vos conseils précieux et vos remarques pertinentes ont
mené à bien ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments de
reconnaissance et de respect.*

A tous nos Médecins Militaires.

A tout le personnel de l'Ecole Royale de Santé Militaire.

*A tout le personnel de l'HMIMV-Rabat
et des hôpitaux du CHU Ibn Sina-Rabat.*

*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager
l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien être physique,
psychique, et social.*

*A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer
et qui ne sont pas les moindres.*

*A la mémoire de nos Chouhadas tombés
sur le Champs d'Honneur.*

Remerciements

A MES MAITRES

Professeurs siégeant au sein du jury

Je tiens à vous témoigner ma très respectueuse reconnaissance pour avoir si volontiers accepté de siéger en ce jury.

Je vous remercie infiniment de nous faire cet immense honneur, et de nous éclairer de la diversité et la profondeur de vos connaissances et méthodes respectives.

*A notre Maître, Rapporteur de thèse,
Le colonel Major D. GHAFIR
Professeur de médecine interne.*

*Vous nous avez accordé un grand honneur en nous confiant
la réalisation de ce travail.*

*Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon
profond respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail
qui, grâce à votre esprit didactique et rigoureux, et vos précieux
conseils, a pu être mené à bien.*

*Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance
éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,
prospérité et bonheur.*

*A notre Maître, Président de jury,
Le colonel, J. CHAARI
Professeur de médecine interne*

*C'est un grand honneur pour nous que notre travail soit jugé par
un grand maître de médecine interne que vous êtes.*

*Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance
éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,
prospérité et bonheur.*

*A notre Maître et juge de thèse,
Le Lt – colonel A. AOUPARH,
Professeur de gastroentérologie*

Je vous remercie du grand honneur que vous nous fait en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici, l'expression de ma gratitude, ma profonde reconnaissance, mon admiration et ma grande considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

*A notre Maître et juge de thèse,
Le Lt – colonel A. BEZZA
Professeur de rhumatologie*

Vous nous avez honoré d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi notre jury de thèse. Vous nous avez éclairé par vos conseils, et facilité la réalisation de ce modeste travail.

Veillez trouver ici l'expression de notre estime et notre considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

ABREVIATIONS

ADN	: acide désoxyribonucléique
Afssa	: agence française de sécurité sanitaire des aliments
Cbl	: cobalamine
Co	: cobalt
CoA	: coenzyme A
dUMP	: déoxyuridine monophosphate
dTTP	: déoxythymidine triphosphate
FI	: facteur intrinsèque
fl	: femtolitre
FR	: récepteurs des folates
GGT	: Gamma glutamyl transpeptidase
Hb	: hémoglobine
LDH	: lactate deshydrogénase
ml	: millilitre
MTHFR	: méthyltetrahydrofolates réductases
µg	: microgramme
Pg	: picogramme
SAH	: S-adénosyl-homocystéine
SAM	: S-adénosyl-méthyl
SMD	: syndrome myélodysplasique
TC	: transcobalamine
THF	: tetrahydrofolates
TMP	: thymidine monophosphate
UTP	: uridine triphosphate



Sommaire



INTRODUCTION	1
PARTIE I : PARTIE THEORIQUE	3
I- DEFINITION	4
II- EPIDEMIOLOGIE	5
III- PHYSIOPATHOLOGIE	6
IV- MANIFESTATIONS CLINIQUES	18
V- DIAGNOSTIC POSITIF	24
VI- ASSOCIATIONS	34
VII- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	36
VIII- PRINCIPES THERAPEUTIQUES	48
PARTIE II : NOTRE ETUDE	53
I- OBJECTIFS	54
II- MATERIELS ET METHODES	55
III- RESULTATS	61
DISCUSSION	72
CONCLUSION	86
RESUME	88
BIBLIOGRAPHIE	92



Introduction



La maladie de Biermer est une gastrite atrophique auto-immune responsable d'une carence en vitamine B12 (cobalamine) par malabsorption. Sa traduction hématologique classique est une anémie macrocytaire avec leucopénie et thrombocytopénie plus modérée, soit au total une pancytopénie par hématopoïèse inefficace. Le terme « maladie de Biermer » est cependant préféré à celui d'anémie de Biermer encore couramment utilisé.

En effet cette affection peut être diagnostiquée en l'absence de toute anémie ou autre anomalie hématologique, souvent sur des signes neurologiques ou encore dans un contexte de maladies auto-immunes associées. Les Anglo-américains continuent à la dénommer « anémie pernicieuse », terme donné en 1872 par un médecin de Zurich, Anton Biermer, à une forme particulière d'anémie d'issue longtemps fatale tant que la cause et le traitement n'avaient pas été identifiés [1].

La gastrite atrophique et l'achlorydrie avaient été observées vers 1880, ainsi que l'atteinte des cordons médullaires.

Ce n'est qu'en 1926 que Minot et Murphy [2] démontrèrent l'effet bénéfique du foie dans cette anémie, ce qui a conduit, quelques 20 ans plus tard, à l'isolement puis à la purification de la vitamine B12 [3].

L'objectif de ce travail est d'étudier cette pathologie dans le service de médecine Interne « B » de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, de déterminer ses différents aspects cliniques et paracliniques, ainsi que son suivi évolutif et thérapeutique.

Nous débuterons ce travail par une partie théorique avec une revue de la littérature afin de mieux élucider les données physiopathologiques et cliniques de cette affection, avant d'exposer notre étude dans une partie pratique puis nous discuterons nos résultats en les comparant à ceux de la littérature.



Première partie :
Partie théorique



I- DEFINITION

Il n'y a pas de définition consensuelle de la maladie de Biermer.

C'est une maladie **auto-immune** due à la destruction des cellules gastriques qui sécrètent l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque, l'absence de ce dernier provoquant une mauvaise absorption de la vitamine B12.

Outre son rôle dans le système nerveux, la vitamine B12 est indispensable dans la synthèse de l'ADN : son absence a des conséquences importantes, particulièrement sur la vie des tissus à division cellulaire rapide comme la moelle osseuse et entraîne une diminution des globules rouges, des leucocytes et des plaquettes, ainsi que l'apparition dans la moelle osseuse de mégaloblastes de taille supérieure à la normale. [4]

II- EPIDEMIOLOGIE :

La maladie de Biermer est une pathologie rare.

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.

Les femmes sont plus atteintes que les hommes, avec un sex-ratio Homme/Femme de 0,39. [5]

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. [6]

Sa prévalence en Europe est de 0,1% de la population générale et de 1,9% au-delà de 60 ans, avec une incidence de 9 à 17 nouveaux cas par 100000 habitants et par an. [7]

En Afrique sa prévalence est sous estimée et aucune étude n'a été portée sur ce sujet.

Une étude réalisée en 2007 sur les anémies mégalo-blastiques concernant 59 observations, nous a interpellées par son origine marocaine et ses résultats, puisque environ la moitié des patients avaient une anémie de Biermer. [8]

Il existe également une prédisposition génétique, puisqu'on a constaté que 20% des parents du 1er degré de sujets biermériens en sont aussi atteints.

Chez les jumeaux homozygotes, il existe une concordance entre 20 et 40%.

III- PHYSIOPATHOLOGIE :

III-1- Structure de la vitamine B12 :

Elle correspond à un groupe de composés, les cobalamines (Cbl), qui ont en commun la même structure de base, un noyau corrine avec au centre un atome de cobalt (Co) auquel sont rattachés une partie nucléotidique spécifique, la diméthylbenzimidazole, et différents radicaux, méthyl, désoxyadénosyl, nitrile ou hydroxo (figure 1). La méthyl et le 5'désoxyadénosyl Cobalamine sont les deux formes physiologiquement actives, alors que la cyano et l'hydroxo Cobalamine sont des formes thérapeutiques. Outre les Cbl, il existe des analogues physiologiquement inactifs, différant par la partie nucléotidique [9].

C'est une vitamine hydrosoluble, ayant un poids moléculaire de 1335 Daltons.

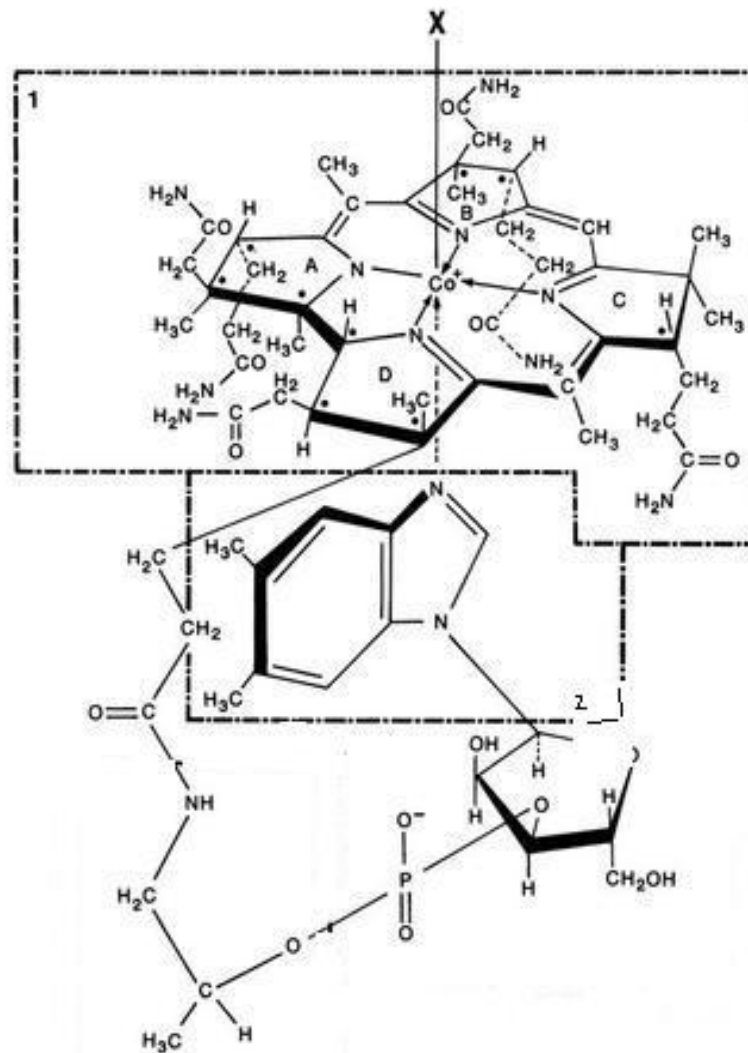


Figure 1 : Structure chimique des cobalamines. [10]

1-noyau Corrine

2-Diméthylbenzimidazole

- Le ligand X peut être un nitrile (cyanocobalamine), un hydroxo (hydroxocobalamine), un méthyl (méthylcobalamine) ou un adénosyl (adénosylcobalamine).

III-2-Métabolisme de la vitamine B12 :

- Les apports :

La vitamine B12 est synthétisée par les micro-organismes, d'où sa présence en grandes quantités dans les protéines animales telles que le foie, la viande de bœuf et les poissons. Les œufs et les produits laitiers contiennent aussi de la vitamine B12, mais à un degré moindre, alors que le règne végétal en est totalement dépourvu. Chez l'homme, l'origine des cobalamines utilisées pour l'hématopoïèse est exclusivement alimentaire et donc les végétaliens stricts sont sujets à des carences.

- Les besoins :

Les besoins journaliers étant estimés entre 2 et 5 µg (Afssa) [11]. Les réserves, essentiellement hépatiques, sont importantes (> 1,5 mg), expliquant le délai de 5 à 10 ans entre l'installation d'un déficit en vitamine B12 et l'apparition de manifestations cliniques d'où le caractère insidieux de la maladie. Ce délai s'explique également par l'existence d'un cycle entéro-hépatique [12,13].

Notons, que les besoins en vitamine B12 sont augmentés pendant la grossesse, la période de croissance et en pathologie toutes les situations d'érythropoïèse accélérées (hémolyse, hémorragie...) entraîneront également une consommation plus importante de la vitamine B12. Ces augmentations temporaires ne nécessitent pas de supplémentation systématique.

- L'absorption :

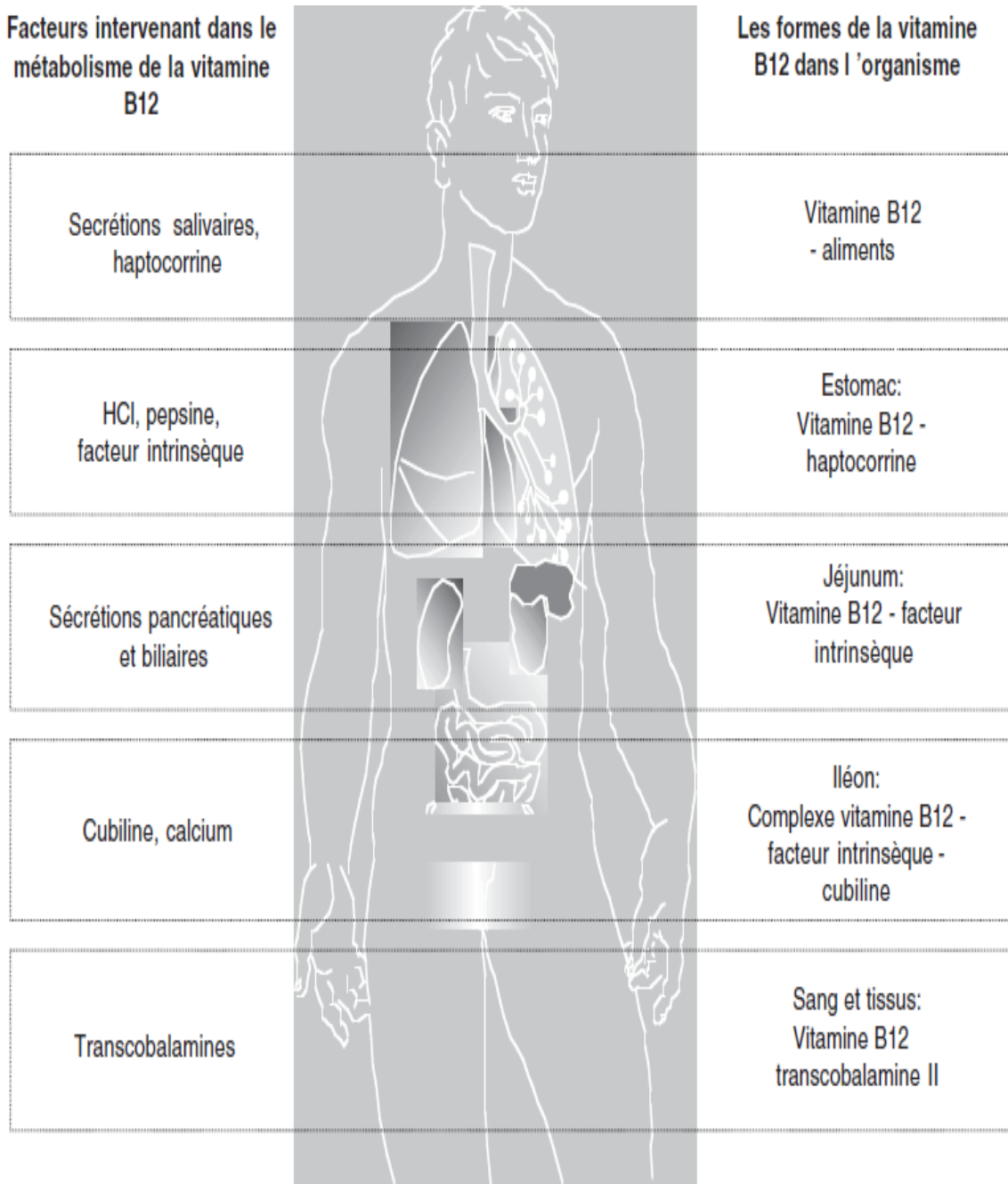


Figure2 : Métabolisme de la vitamine B12 chez l'homme.[14]

La vitamine B12 présente dans les aliments est complexée à des protéines et libérée à pH acide dans l'estomac pour se lier à deux ligands spécifiques :

-Une glycoprotéine appelée protéine R, ou encore cobalophiline ou haptocorrine, présente dans le suc gastrique, protéine liant aussi bien la vitamine B12 que les analogues non physiologiques

-Une glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales du fundus, le facteur intrinsèque (FI), indispensable à l'absorption des Cbl.

La vitamine B12 complexée aux protéines R est libérée dans l'intestin par les protéases pancréatiques pour se lier au FI. Le complexe FI-B12 se fixe sur un récepteur endocytaire dénommé cubiline [15,16]. La cubiline, protéine de 460 kDa, est localisée sur la membrane apicale de la bordure en brosse de l'iléon, mais est aussi fortement exprimée au niveau du rein et du sac vitellin. Le récepteur permet l'internalisation dans l'iléon distal du complexe FI-Cbl. Seule la vitamine B12 passe dans le sang portal liée à une protéine, la transcobalamine II (TCII), synthétisée notamment par les cellules endothéliales veineuses, alors que le FI n'est pas absorbé.

La TCII délivre la vitamine B12 à la moelle osseuse et aux autres tissus par un processus d'endocytose, via un récepteur spécifique synthétisé par les cellules [17]. La TCII subit en grande partie une digestion lysosomiale, alors que les Cobalamines intracellulaires sont transformées en formes actives, méthyl-Cobalamine et adénosyl-Cobalamine. La synthèse de la méthyl-Cobalamine a lieu dans le cytoplasme, tandis que celle de l'adénosyl-Cobalamine a lieu dans la mitochondrie. Les formes réduites de la vitamine

B12 peuvent alors fixer des radicaux monocarbonés à l'intérieur de la cellule. La TCII délivre aussi une grande partie de la vitamine B12 au foie, qui est l'organe de stockage essentiel.

La vitamine B12 excédentaire est excrétée dans la bile. Elle subit un cycle entéro-hépatique avec réabsorption au niveau de l'iléon, l'élimination est double : elle se fait par voie urinaire et digestive.

III-3- Actions cellulaires de la vitamine B12 et de l'acide folique :

Folates et cobalamines sont deux vitamines du groupe B ayant une fonction de coenzyme assurant avec des enzymes spécifiques, le transfert de radicaux monocarbonés. [18,19]

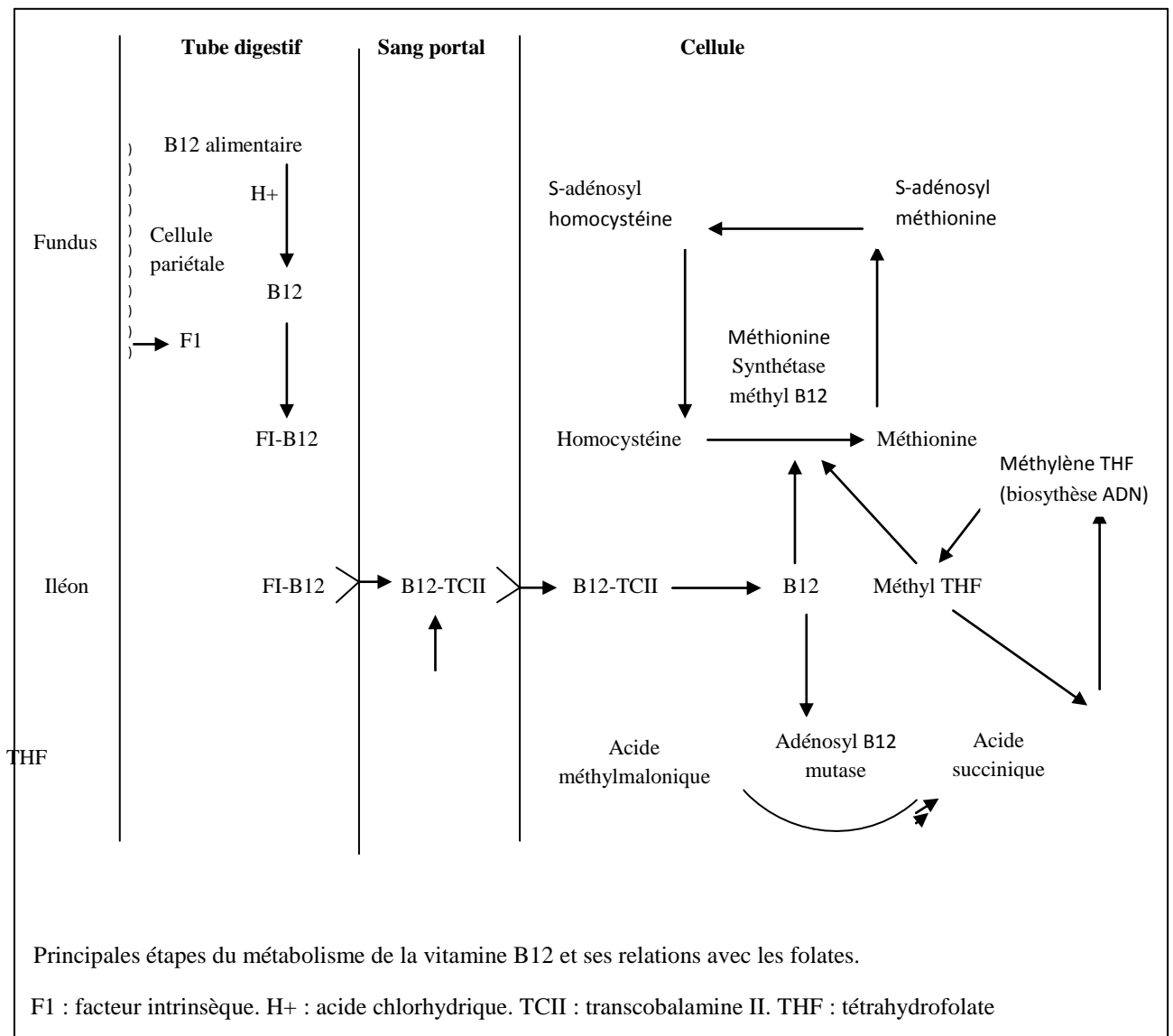


Figure3 :Principales étapes du métabolisme de la vitamine B12 et ses relations avec les folates.[20]

- La *méthyl-Cobalamine*, coenzyme de la méthionine synthétase, transfère le radical méthyl du 5 méthylTHF sur l'homocystéine pour se transformer en méthionine. La méthionine est alors convertie en S-adenosyl-méthionine (SAM) par la S-adenosyl-méthyl-transférase. La SAM ainsi produite est impliquée dans différentes réactions de méthylation, puis convertie en S- adénosyl-homocystéine (SAH), qui est un puissant inhibiteur des méthyl-transférases SAM-dépendantes. L'enzyme SAH-hydrolase dégrade la SAH en adénosine et homocystéine, elle-même reméthylée en méthionine dans le foie.

La méthionine donne un -CH₃ à une molécule de méthyl-folate qui devient un tétrahydrofolate (THF₄). Celui-ci apporte à son tour un radical -CH₃ pour que la déoxyuridine monophosphate dUMP devienne de la déoxythymidine triphosphate dTTP, constituant essentiel des bases puriques de l'ADN.

- *L'adenosyl-cobalamine*, coenzyme de la methylmalonylCoA mutase, assure la conversion de la methylmalonylconenzyme A (CoA) en succinylCoA.

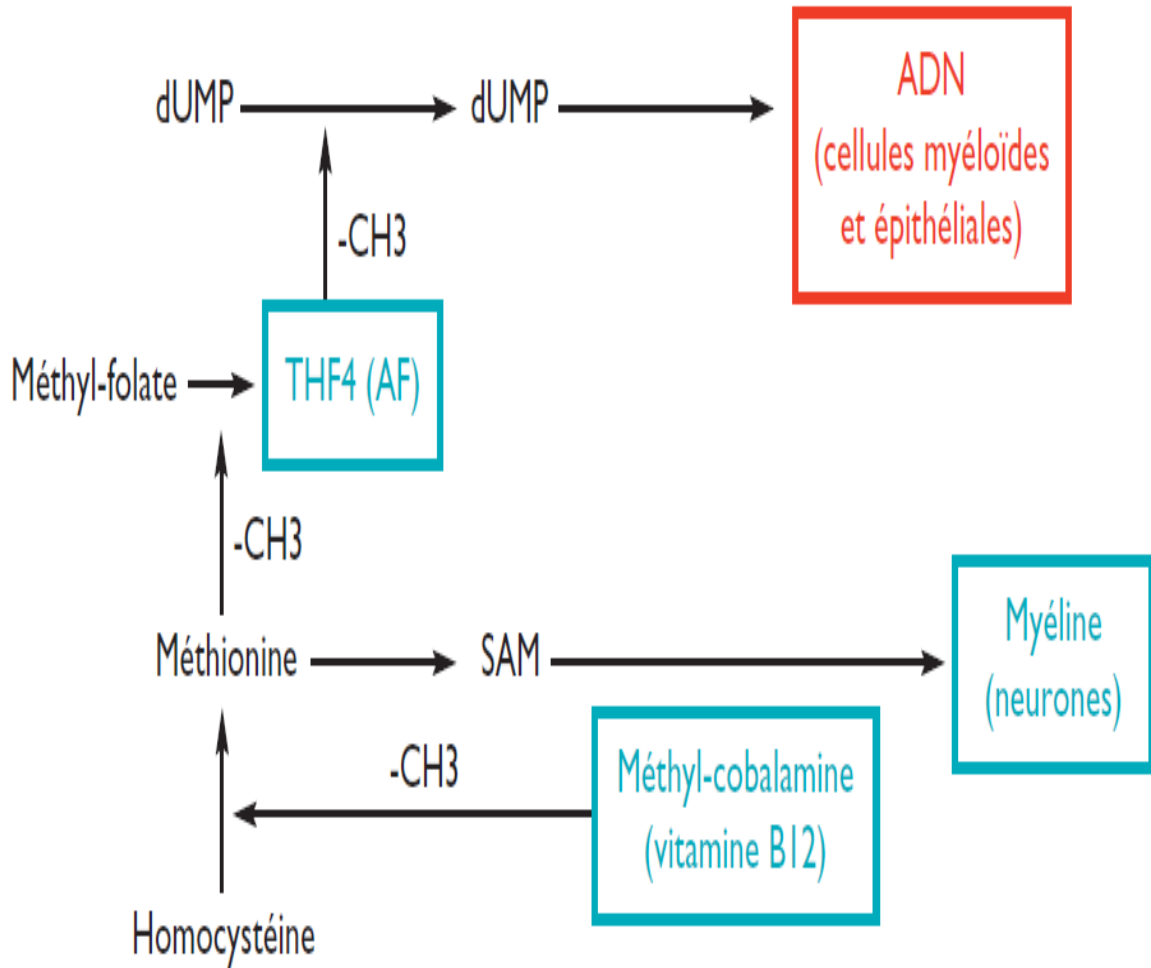


Figure 4 : Actions cellulaires coordonnées et points d'impact de la vitamine B12 et de l'acide folique (AF) [schéma simplifié].

dUMP : déoxyuridine monophosphate ; dTTP : déoxythymidine triphosphate ;
-CH3 : radical méthyl ; THF4 : tétrahydrofolate.[21]

Une carence en vitamine B12 ou en acide folique a donc la même conséquence : blocage d'une des étapes essentielles à la synthèse d'une base purique de l'ADN : la thymidine.

III-4- Physiopathologie de la maladie de Biermer :

Toute gastrite atrophique, dont la maladie de Biermer, entraîne un défaut de sécrétion de facteur intrinsèque et une **achlorhydrie** mais seule la gastrite biermérienne entraîne une malabsorption totale de la vitamine B12.

L'atrophie gastrique entraîne une hyperplasie des cellules endocrines de la muqueuse antrale, d'où l'hypergastrinémie très fréquente dans la maladie de Biermer. La gastrite atrophique chronique auto-immune de type biermérien encore appelée gastrite de type A, localisée au fundus, s'oppose à la gastrite de type B d'origine souvent infectieuse liée à la présence d'*Helicobacter pylori* et caractérisée par des lésions atrophiques localisées dans l'antra [22].

Le rôle pathogène des auto-anticorps anti-facteur intrinsèque présent de façon inconstante ou encore celui des anti-cellules pariétales non spécifique, dans la genèse de la gastrite atrophique n'est pas clairement défini.

La vitamine B12 impliquée dans la méthylation de l'homocystéine en méthionine est nécessaire à la conversion du méthylTHF en THF, et secondairement en 5,10 méthylèneTHF.

Une carence en vitamine B12 ralentit donc la déméthylation du 5-méthylTHF et entraîne une accumulation de ce dérivé folique et prive, de ce fait, la cellule de THF et de méthylèneTHF nécessaire à la synthèse de l'ADN; ce phénomène est dénommé « piège des méthylfolates » [23].

L'anomalie de synthèse du dTMP induit alors une phosphorylation du dUMP en dUTP et une incorporation fautive du dUTP dans l'ADN en lieu et place du dTTP [24,25]. Cette incorporation induite entraîne une dégradation de l'ADN quand le mécanisme d'excision du dUTP et de réparation de l'ADN est dépassé. Cette instabilité de l'ADN est responsable de cassures chromatidiennes et chromosomiques, comme le montre le nombre accru de micronoyaux [26] et de ce fait peut accroître le risque de cancers.

Par ailleurs, la carence vitaminique induit une hypométhylation de l'ADN [27,26] par diminution de la SAM qui déstabilise l'ADN et rend la cellule plus sensible à la cancérogenèse [25].

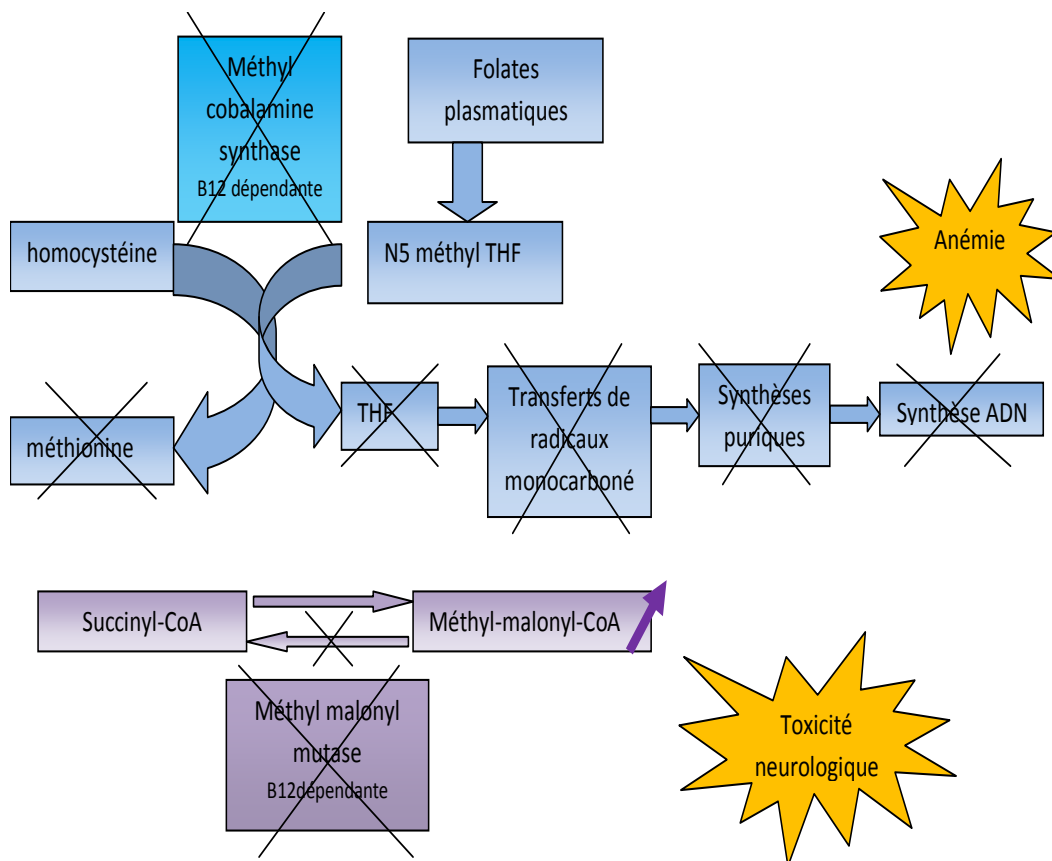


Figure 5 : Conséquences de la carence en vitamine B12 [28]

Outre la grande taille des cellules, la chromatine est fine et décondensée. Des anomalies cinétiques sont aussi observées dans les carences en ces deux vitamines. Les précurseurs médullaires sont ralentis, voire arrêtés au niveau de la phase S et G2 du cycle cellulaire, et une apoptose accrue a été rapportée [29].

Les cellules ont alors une grande probabilité d'être phagocytées et détruites par les macrophages de la moelle osseuse. Il existe une hématopoïèse inefficace en raison d'un taux élevé de mort cellulaire, d'où le contraste entre une moelle riche en précurseurs et une anémie, voire une pancytopénie périphérique.

En fait, cette anomalie concerne tous les tissus à renouvellement rapide, lignées granuleuses et plaquettaire, cellules germinales, cellules des muqueuses digestives et vaginales qui présentent aussi un gigantisme.

On explique ainsi certains signes cliniques associés à la maladie de Biermer, tels que la glossite et les anomalies des muqueuses digestives responsables de diarrhées voire d'un certain degré de malabsorption.

Les troubles neurologiques fréquents dans la maladie de Biermer seraient probablement la conséquence d'une anomalie de méthylation des gaines de myéline des nerfs due à un défaut de synthèse de la S-adénosyl-méthionine, principal donneur de radicaux méthyl.

Une autre hypothèse invoquée dans la physiopathologie de l'atteinte neurologique est la toxicité de l'acide méthyl-malonique pour les nerfs ; cet acide organique est normalement converti en acide succinique par l'adénosyl-cobalamine et la mutase [30].

IV- SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE :

Le début est le plus souvent insidieux. Les signes et symptômes d'anémie apparaissent progressivement. Parfois, la carence peut être découverte en l'absence d'anémie, voire de macrocytose, lors d'une complication liée à la carence telle qu'une neuropathie périphérique inexplicquée ou dans un contexte de maladie auto-immune associée. La carence est de plus en plus souvent diagnostiquée chez des malades asymptomatiques, à l'occasion d'un hémogramme réalisé pour d'autres motifs, qui révèle une macrocytose.

IV-1-Le syndrome anémique :

Le début est le plus souvent progressif, cette lenteur d'installation du syndrome anémique explique la bonne tolérance de ce dernier malgré des taux bas d'hémoglobine. Il associe à des degrés variables une pâleur cutanéomuqueuse, une asthénie plus ou moins marquée, une dyspnée d'effort, des signes d'hypoxie cérébrale à type de céphalées, de sensations de mouches volantes devant les yeux, d'épisodes de lipothymies, et d'acouphènes ; mais également des signes d'angor fonctionnel notamment la tachycardie réflexe, et le souffle systolique inorganique.

L'état général est remarquablement bien conservé. La température est légèrement élevée (37,5 °C), une fièvre peut apparaître pendant les crises de déglobulisation. Le teint est pâle, mais avec une nuance subictérique (pâleur paille). La rate est le plus souvent palpable (hyperbilirubinémie), sans être très grande.

IV-2-Les manifestations digestives :



Figure 7 : glossite de Hunter [10]

IV-2-1-Signes buccaux :

IV-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 Hunter** décrit pour la première fois à la fin du 19e siècle. Selon les auteurs, elle apparaît dans 50 à 80 p.100 des cas d'avitaminose B12 [30]. Elle évolue en 2 phases : une première, pré-atrophique : langue rouge et vernissée, parfois siège d'ulcérations, et une seconde, atrophique, qui peut survenir d'emblée. L'atrophie débute à la pointe de la langue pour s'étendre jusqu'au V lingual. Les bords et la face ventrale de la langue sont le plus souvent épargnés.

Histologiquement, il s'agit de la disparition des papilles filiformes (les plus nombreuses) et fongiformes. Il existe toujours une zone de transition entre la partie atrophique et le reste de la langue [30]. L'évaluation clinique du caractère atrophique de la glossite est subjective et variable d'un auteur à l'autre.

Pour certains, l'atrophie est définie quand elle atteint plus de 50 p. 100 de la surface de la langue [31].

IV-2-1-2 : Les autres manifestations buccales :

Les paresthésies de la muqueuse buccale, sensation de brûlures ou de prurit, troubles gustatifs, sécheresse buccale, stomatite, ulcérations récidivantes et chéilite, sont plus rares.

D'autres symptômes révélateurs ont été rapportés : dysgueusie, sécheresse intermittente de la bouche et une hyperpigmentation pseudoaddisonienne de la muqueuse buccale [32].

Les stomatodynies sont un autre symptôme classique mais très souvent trompeur. Elles désignent des douleurs de la cavité buccale sans substrat organique et d'intensité variable selon les individus. Ce sont des douleurs améliorées par l'anesthésie locale et aggravées par les aliments chauds et épicés [33]. Il peut s'agir de sensation de brûlures, de piqûres et/ou de paresthésies localisées à la langue (glossodynies), aux lèvres, au palais, aux gencives, aux joues, ou bien diffuses [34,35,36]. Parfois il s'y associe une sensation d'anesthésie du pourtour des lèvres [36] et une dysgueusie [35]. Au maximum, elle se traduit par une gêne à l'alimentation avec parfois perte de poids importante [37, 36].

IV-2-2-Les autres manifestations digestives :

Parfois 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.

IV-3- Les troubles neuro-psychiatriques [38,39,40]

Les manifestations neuropsychiatriques de la maladie de Biermer sont connues depuis la fin du XIXe siècle. Considérées initialement comme liées à l'anémie d'où la dénomination de « syndrome neuroanémique » [41], ces manifestations ont été considérées, à partir des années 1940, comme pouvant être isolées et révélatrices de la maladie de Biermer [42,39].

IV-3-1-Les troubles neurologiques :

La carence en vitamine B12 peut être responsable d'une atteinte neurologique qui peut se manifester en l'absence de toute anémie voire de toute macrocytose [43]. Les signes neurologiques réalisent généralement un tableau de sclérose combinée de la moelle, associant des troubles de la sensibilité profonde et un syndrome pyramidal.

Les troubles sont localisés plus aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs.

L'atteinte des fibres longues est responsable de paresthésies des extrémités : impression de refroidissement des pieds, de mal sentir le sol en marchant, d'engourdissements ou de brûlures, de porter des gants. Elles peuvent revêtir l'aspect particulier du syndrome des jambes sans repos où le sujet ressent le besoin irrépressible de bouger les membres inférieurs, de déambuler, ce qui le

soulage. L'examen met en évidence une ataxie, avec démarche talonnante qui s'exagère franchement à l'occlusion des yeux, ainsi qu'une aréflexie tendineuse, et de troubles de la sensibilité profonde au diapason. [44]

Le syndrome pyramidal, avec l'hypertonie spastique et l'hyper-réflexivité, est souvent réduit à un signe de Babinski bilatéral.

Ces manifestations neurologiques sont inconstantes. Elles apparaissent parfois après un traitement insuffisant ou inadéquat de l'anémie ; c'est le cas d'un traitement à dose insuffisante de vitamine B12 et/ou d'acide folique des prescriptions de polyvitamines.

Le syndrome neuro-anémique peut ne régresser que partiellement malgré une vitaminothérapie B12 à fortes doses et prolongée, laissant alors des séquelles.

IV-3-2-Les troubles psychiatriques :

À côté des signes neurologiques, des symptômes psychiatriques divers sont rapportés : fatigue intellectuelle [45,46], pertes de mémoire, syndrome dépressif, voire psychose et démence [47,48].

Les signes psychiatriques sont généralement améliorés par la vitaminothérapie à long terme.

La dépression est la manifestation psychiatrique de la maladie de Biermer la plus fréquemment décrite dans la littérature. Des études épidémiologiques réalisées chez des patients dépressifs ont révélé 31 % de carence en vitamine B12 [49].

Les manifestations maniaques sont beaucoup moins fréquentes que les dépressions. En effet, la fréquence du symptôme euphorie est évaluée à 7 % des cas dans une revue de la littérature portant sur les cas de manifestations psychiatriques associées à une carence en vitamine B12 de 1915 à 1972 [50].

De nombreux cas de manifestations psychotiques ont été décrits dans la littérature, isolées ou associées à un trouble thymique et/ou à un syndrome confusionnel.

Plusieurs études ont mis en évidence l'association de symptômes psychotiques et de carence en vitamine B12 avec résolution après supplémentation [51, 52,48, 53]. Il s'agit le plus souvent d'un délire paranoïde [54,51,49,45, 48, 55,53, 56], estimé à 53 % des cas. Certains patients présentent en outre des hallucinations visuelles [54, 57,50], des hallucinations auditives [50] ou les deux associées [56] et d'autres symptômes atypiques : désorientation temporo-spatiale [54, 45, 55], labilité émotionnelle [54, 57, 55].

L'interaction de la vitamine B12 avec la sérotonine dans le système nerveux central soulève la question de son implication éventuelle dans les troubles obsessionnels compulsifs.

V- DIAGNOSTIC POSITIF :

V-1-Diagnostic biologique de la carence en vitamine B12 :

V-1-1- Diagnostic hématologique :

V-1-1-1-l'hémogramme :

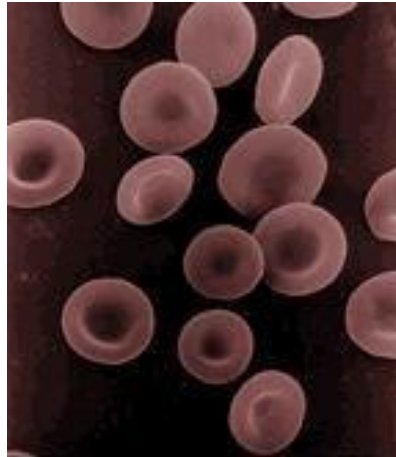


Figure 8 : sang de carence en vit B12, macrocytose [63]

Classiquement, il existe une anémie macrocytaire normochrome arégénérative. Le volume globulaire moyen est supérieur à 100fL pouvant atteindre 130, voire 140fL. Le nombre de réticulocytes est relativement bas compte tenu du degré de l'anémie. Les autres lignées sanguines sont souvent diminuées : leuconéutropénie, thrombocytopénie modérée, voire lymphopénie, réalisant souvent un tableau de pancytopénie.

Des complications infectieuses ou hémorragiques sont exceptionnelles.

V-1-1-2-Les anomalies morphologiques :

L'examen du frottis sanguin montre des anomalies morphologiques portant sur les 3 lignées. On note la présence :

- de macro-ovalocytes,
- d'une polychromasie des hématies,
- de nombreux corps de Jolly,
- de ponctuations basophiles ;
- en cas d'anémie sévère, on note aussi une schizocytose importante et, dans ce cas, le volume globulaire moyen est souvent normal.
- Les polynucléaires sont de grandes taille, avec un pourcentage variable ($\geq 5\%$) de noyaux hypersegmentés à 5 lobes ou plus. Cette hypersegmentation des noyaux est la 1^{ère} anomalie à apparaître et a une grande valeur diagnostique.
- Les plaquettes sont souvent géantes.

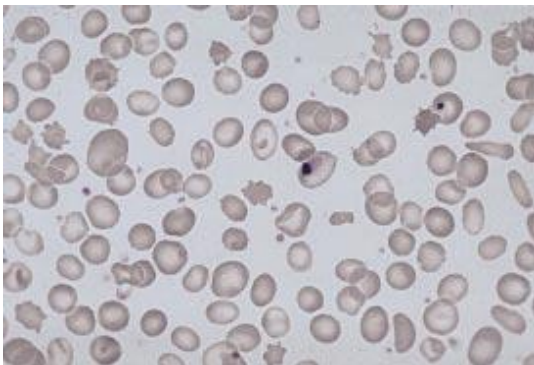


Figure 9

Figure 9 Sang de carence en vitamine B12 : macrocytose, polychromasie, corps de Jolly [10]

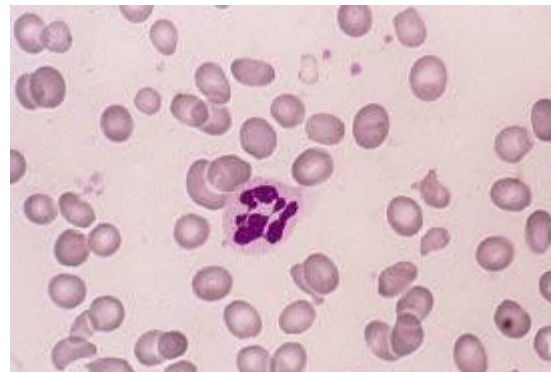


Figure 10

Figure 10 Sang de carence en vitamine B12 : polynucléaires hypersegmentés [10]

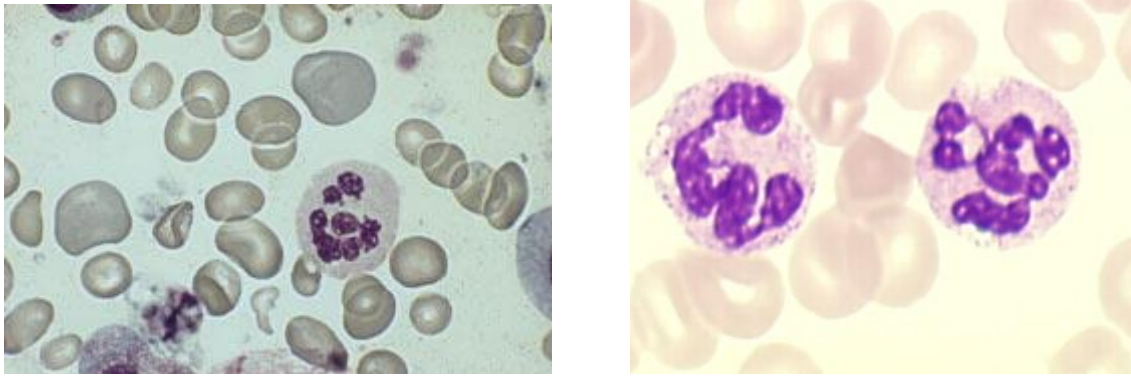


Figure 11 : Sang de carence en vitamine B12 : polynucléaires hypersegmentés, nette polychromasie, plaquettes géantes [10]

V-1-1-3-Le myélogramme :

La moelle est riche et intensément bleue du fait de la basophilie du cytoplasme des érythroblastes qui sont en pourcentage accru. Cette érythroblastose, contrastant avec l'absence d'hyper-réticulocytose, témoigne de l'érythropoïèse inefficace.

Ces érythroblastes sont le plus souvent géants appelés mégaloblastes, d'où le nom **d'anémie mégaloblastique**.

Ils présentent un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, avec des noyaux jeunes à chromatine fine, perlées, contrastant avec un cytoplasme à maturation normale.

Plusieurs autres anomalies sont visibles (corps de Jolly dans le cytoplasme, polyploidie des noyaux). Parfois les anomalies sont plus discrètes, et la taille des érythroblastes modérément augmentée d'où le nom de macroblastes. Les autres lignées sont aussi affectées : métamyélocytes géants avec noyaux en fer à cheval, mégacaryocytes polylobés.

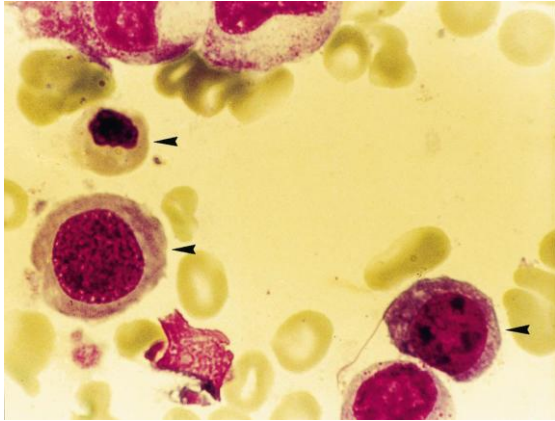


Figure 12

Figure12 Érythroblastes normaux (flèches). [64]

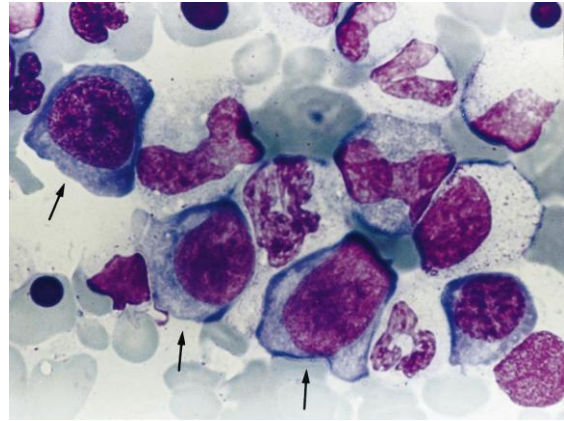


Figure 13

Figure13 Mégaloblastes basophiles (flèches). [64]

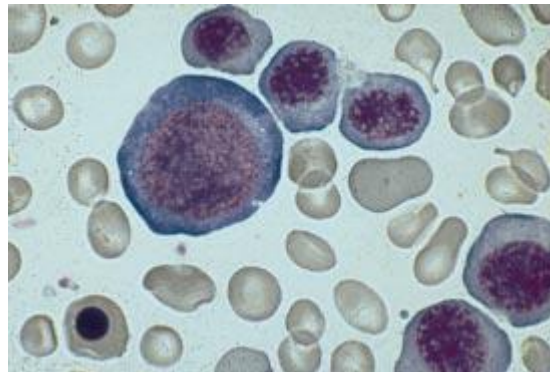
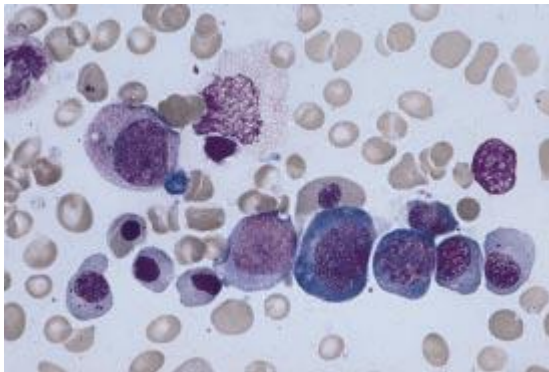


Figure14 : Moelle osseuse au cours d'une anémie mégaloblastique. Asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique [10]

V-1-2- Diagnostic biologique :

V-1-2-1- Le dosage de la vitamine B12 plasmatique :

Se fait essentiellement par technique de compétition.

Valeurs normales : 200 - 800 pg/ml.

Définition standardisée de la carence : cobalamine sérique < 200 pg/ml confirmée à 2 reprises, ou en association à une homocystéinémie > 13 µmol/l.

Dans la Maladie de Biermer le taux moyen de vitamine B12 sérique est de 75 pg/ml

V-1-2-2-Le taux des folates sériques :

Le taux des folates sériques est normal, alors que celui des folates érythrocytaires est diminué par défaut de rétention cellulaire des folates en relation avec la carence en vitamine B12.

V-1-2-3-Signes de l'hémolyse intramédullaire:

On constate une augmentation de la bilirubine libre sérique et du fer sérique, diminution de l'haptoglobine, augmentation massive des LDH (> 30 x N), un bilan martial est utile (fer sérique et capacité totale de fixation de la sidérophiline) pour apprécier les réserves martiales.

Il importe de noter que l'achlorhydrie gastrique diminue la dissociation du fer alimentaire et la transformation en fer ferreux, pouvant aboutir à la carence martiale, soit associée à la carence en vitamine B12, soit ultérieurement, lors de la phase de correction de l'anémie.

V-1-2-4-Dosage de l' Homocystéine et l'acide méthylmalonique :

L'élévation du taux d'homocystéine plasmatique totale est un indice très précoce de carence en vitamine B12. Parallèlement le taux de méthionine sérique est diminué. L'élévation de l'acide méthylmalonique dans le plasma et les urines constitue aussi un indice précoce de carence en vitamine B12. Ces dosages ne sont cependant pas réalisés en routine.

V-2-Diagnostic de la maladie de Biermer :

V-2-1-Le dosage du facteur intrinsèque et de la chlorydrie libre :

Le dosage du facteur intrinsèque et de la chlorydrie libre se fait par tubage avec recueil du suc gastrique après stimulation par pentagastrine montre une achylie gastrique histamino-résistante, une achlorydrie libre et une absence du facteur intrinsèque.

V-2-2-Les anticorps anti-cellules pariétales [65] :

Les anticorps anti-cellules pariétales dirigés contre l'antigène ATPase H⁺/K⁺ gastrique ou pompe à protons, localisé dans les canalicules sécrétoires des cellules pariétales et dans les microsomes gastriques, sont présents avec une fréquence élevée (environ 80 à 90%) ; ils ne sont cependant pas spécifiques et peuvent être retrouvés à une fréquence moindre dans d'autres maladies auto-immunes, telles que la maladie d'Hashimoto ou le diabète ou encore, mais plus rarement, chez des sujets âgés indemnes de toute gastrite atrophique.

V-2-3-Les auto-anticorps anti-Facteur Intrinsèque [66] :

-Il s'agit de mettre en évidence la présence dans le sérum d'anticorps bloquants ou de type I, qui se lient au niveau du site de fixation de la vitamine

B12 sur le facteur intrinsèque et inhibent de ce fait la fixation de la vitamine B12 sur ce dernier. Ces anticorps présents chez 50 à 60% des sujets biérmériens ont une valeur diagnostique considérable du fait de sa grande spécificité.

-Par ailleurs, les anticorps précipitants ou de type II qui bloquent la liaison du complexe B12-FI sur le récepteur iléal ne sont retrouvés que dans 30% des cas, et seulement chez les biérmériens qui ont déjà un anticorps de type I, qui n'a donc pas de valeur diagnostique.

V-2-4-Une hypergastrinémie : est habituelle dans la maladie de Biermer.

V-2-5-Le test de Schilling :

Il permet de confirmer la malabsorption de la vitamine B12,

Après injection IM d'une dose de charge de vitamine B12 pour saturer l'organisme et absorption par la bouche de vitamine B12 marquée isotopiquement au cobalt159, on dose la vitamine B12 dans les urines de 24 h, et dans les selles.

En cas de malabsorption, moins de 10% de la radioactivité ingérée est retrouvée dans les urines de 24h. Cette malabsorption est corrigée lorsque le test est réalisé en présence de facteur intrinsèque exogène.

V-2-6-Une fibroscopie gastrique associée à des biopsies de la muqueuse :

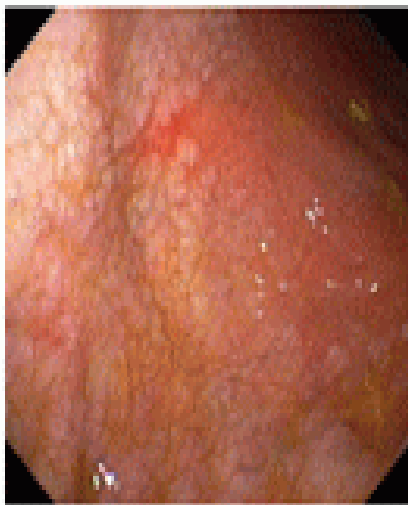
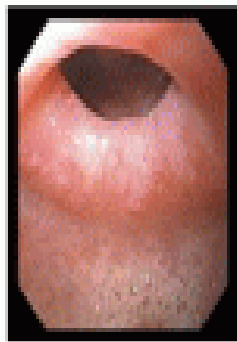
La fibroscopie révèle une pâleur de la muqueuse, une atrophie en aires nacrées qui prédomine sur le corps de l'estomac.

Des anomalies histologiques sont observées, telles qu'une infiltration lymphoplasmocytaire. Les tubules sécrétoires des cellules pariétales sont remplacés par des cellules muqueuses de type intestinal (métaplasie intestinale fundique).

Cette exploration endoscopique sera régulière au cours de la surveillance des patients au fil du temps afin de détecter d'éventuelles dégénérescences.

Gastrite atrophique : endoscopie

Plages blanchâtres siège de l'atrophie muqueuse



Avec haute résolution

Figure 15 : l'atrophie gastrique au cours de la maladie de Biermer [67]

Tableau 1 : tableau récapitulatif du diagnostic de la maladie de Biermer

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE BIERMER	
<i>Hématologique :</i>	
<u>Sang</u> :	-anémie macrocytaire arégénérative : très fréquente -leuconéutropénie et thrombocytopenie : inconstante
<u>Anomalies du frottis</u> :	-Hématies : macrocytose, polychromasie, corps de Jolly, ponctuations basophiles, schizocytose (±) -Polynucléaires : hypersegmentation du noyau des polynucléaires neutrophiles -Plaquettes : souvent géantes
<u>Moelle</u> :	-Erythroblastes de grande taille : mégalo-blastes ou macroblastes avec de maturation nucléocytoplasmique -Métamyélocytes géants
<i>Biologique :</i>	
-Vitamine B12 sérique	↓↓↓
-Folates sériques	normaux ou ↑
-Folates érythrocytaires	↓↓
-Homocystéine sérique	↑↑
-Acide méthylmalonique Sérique ou urinaire	↑↑
-Lactico-déshydrogénase Sérique	↑↑
-Bilirubine libre	↑
-Gastrine sérique	↑↑
-Liquide gastrique + Débit de FI	↓↓ ou nul
+Chlorhydrie libre	absence
-Test de Schilling	anormal corrigé par FI exogène
<i>Immunologique</i>	
-Anticorps anti-cellules pariétales sériques	80 à 90 % des cas, non spécifique
-Anticorps anti-FI +dans le serum :	
bloquants (type I)	50 à 60% des cas, spécifique
précipitants (type II)	30% des cas de patients ayant un anticorps de type I
+ dans le liquide gastrique:	rare, moins de 20% des cas
FI : facteur intrinsèque	

VI- LES ASSOCIATIONS : [68]

Un certain nombre de manifestations et de maladies auto-immunes surviennent avec une fréquence plus élevée chez les sujets ayant une maladie de Biermer ou encore chez les membres de la famille de patients biermériens. Elles peuvent précéder la maladie de Biermer ou survenir au décours de cette affection.

IV-1- La thrombo-phlébite :

La maladie de Biermer peut se compliquer d'une thrombose veineuse. Le mécanisme invoqué est une hyperhomocystéinémie. L'association de l'hyperhomocystéinémie, même modérée, à un risque thrombotique veineux accru est aujourd'hui bien établie [58,59].

Le mode d'action de l'homocystéine dans la genèse de la thrombose demeure imprécis, cependant on sait qu'elle entraîne, lorsqu'elle est présente à un taux plasmatique élevé, un certain nombre de perturbations fonctionnelles au niveau de la cellule endothéliale qui vont dans le sens de la thrombose : inhibition de l'action de la protéine C [60,61], inhibition de l'expression de la thrombomoduline par la cellule endothéliale [60], augmentation de l'activité du facteur V et du facteur tissulaire [62], diminution de la synthèse de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA)...

Lors de l'enquête étiologique d'une thrombose veineuse, le dosage de l'homocystéine est souvent demandé d'autant plus lorsqu'on est devant une macrocytose.

VI-2- Les thyroïdites :

Les thyroïdites représentent l'association la plus fréquente avec la maladie de Biermer. Ainsi, environ 10% des malades souffrant d'hypothyroïdie ont ou auront une maladie de Biermer.

Le suivi des malades ayant une maladie de Biermer inclut une surveillance de la fonction thyroïdienne par dosage de la TSH (hormone thyroïdienne), ainsi que le dosage des anticorps anti-thyropéroxydase.

VI-3- Les autres affections auto-immunes associées :

- l'insuffisance surrénalienne (la maladie **d'Addison**)
- le **vitiligo**
- le **diabète insulino-dépendant**
- -ou encore l'**hypogammaglobulinémie acquise**.
- Une **hyperpigmentation cutanée** est parfois notée.
- La carence en vitamine B 12 s'accompagne parfois de **stérilité** ;

Le diagnostic d'anémie pernicieuse doit être évoqué chez une femme stérile, en présence d'une macrocytose, avant le stade d'anémie, d'apparition plus tardive, ou en cas d'une autre maladie auto-immune associée. L'intérêt d'un diagnostic précoce repose sur la restauration rapide de la fertilité dès la maladie traitée.

Donc devant toute maladie de Biermer confirmée, il faut chercher les autres maladies auto-immunes associées, en dosant la TSH, les anticorps anti-thyropéroxydase, les anticorps anti-surrénaliens, la glycémie...

VII- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le diagnostic différentiel de la maladie de Biermer est établi avec les autres étiologies des carences en vitamines B12, les autres étiologies de la macrocytose, ainsi que la carence en folates.

VII-1-LES AUTRES CARENCES EN VITAMINE B12 :

Chez l'adulte, les étiologies des carences en vitamine B12 sont représentées principalement par le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses et la maladie de Biermer, plus rarement par les carences d'apport ou nutritionnelles et les malabsorptions [69,70,71].

La Figure 16 explicite la répartition de ces étiologies dans une cohorte de plus de 160 patients, âgés en moyenne de 69 ans, ayant une carence en vitamine B12 avérée [69,72,73].

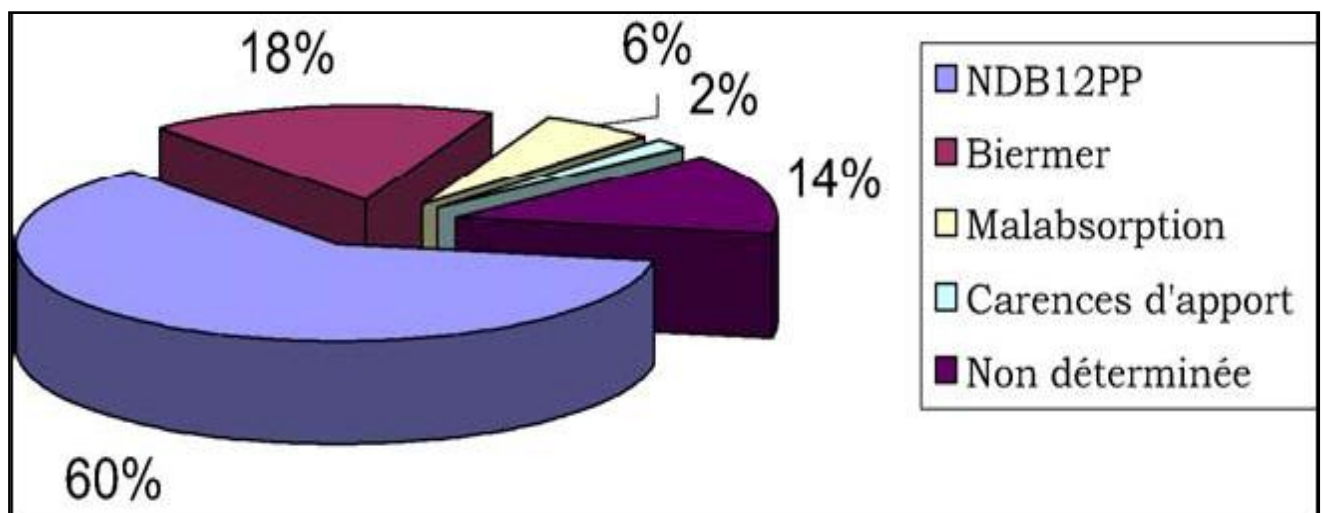


Figure 16. Distribution des diverses étiologies de carence en vitamine B12 chez l'adulte [69,72,74].

NDB12PP : non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.

VII-1-1- Carences d'apport en vitamine B12 :

La carence d'apport ou nutritionnelle est rare chez l'adulte «bien portant» dans les pays dits industrialisés. Elle se limite à de rares cas de régime d'exclusion stricte de type végétalien, en particulier chez des sujets déjà dénutris, comme par exemple les personnes âgées ou institutionnalisées ou les personnes hospitalisées en milieu psychiatrique [55, 74, 75].

L'importance des réserves, le cycle entérohépatique et l'épargne rénale sont d'une importance cruciale pour économiser cette vitamine.

Dans les pays développés, le risque est surtout important pour les enfants de mère végétalienne et nourris au sein.

En clinique, notons que l'appréciation des apports en vitamine B12 est extrêmement difficile à l'aide d'une enquête alimentaire, notamment en raison d'une grande variabilité interinvestigateurs [76]. Néanmoins, le site de l'AFSSA permet une évaluation quantitative rapide des apports en vitamine B12 à l'aide d'une table détaillant les apports en vitamine B12 pour de nombreux aliments.

Remarquons également que la supplémentation en vitamine C a été rapportée comme susceptible d'induire un déficit en cobalamine par une inactivation de celle-ci ; un mécanisme analogue est décrit pour le protoxyde d'azote (NO) utilisé en anesthésie [77,78]. En Afrique (Afrique sub-saharienne) et dans certains pays d'Amérique Latine (Mexique), il faut noter que des prévalences de déficit en vitamine B12 de plus de 50 % ont été rapportées, tout spécialement dans des populations « isolées » souffrant en général de marasme (Kwashiorkor) [55,75].

VII-1-2- Malabsorptions de la vitamine B12 :

Chez l'adulte, les gastrectomies ainsi que les résections chirurgicales du grêle terminal sont des étiologies classiques mais finalement rares (inférieure à 5 %) de malabsorption de la vitamine B12 [77,78,79].

Parmi les autres causes de malabsorption (\pm sélective) des cobalamines, plus rarement rencontrées, citons : les affections de l'iléon distale dans le cadre de la maladie de Crohn, les lymphomes, la tuberculose, l'amylose, la sclérodermie, la maladie de Whipple... voire la maladie coeliaque [69,77,53] ; la prise de colchicine ou de cholestyramine [53,56] ; et pour être complet, l'agammaglobulinémie, le sida et les infections par le bothriocéphale [77]. Actuellement, l'étiologie la plus fréquente est représentée probablement par les déficits de la fonction exocrine du pancréas suite à une pancréatite chronique (habituellement alcoolique) ou à une pancréatectomie [32,73,56].

VII-1-3- Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses :

Décrit initialement par Doshersholmen puis par Carmel dans les années 1990 [59], ce syndrome (ou « *food cobalamine malabsorption* ») est caractérisé par une incapacité à libérer la vitamine B12 des protéines alimentaires et/ou des protéines intestinales de transport, notamment en cas d'hypochlorhydrie alors que l'absorption de la vitamine B12 « non liée » est normale. Il s'agit de la principale étiologie des carences en vitamine B12 chez l'adulte (Figure 16). Le tableau 2 présente les principaux critères diagnostiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses [69,72,50,80], et montre également que la principale cause de ce syndrome est l'atrophie

gastrique, en rapport ou non avec une infection à *Helicobacter Pylori* [71,79,81]. Mais d'autres facteurs prédisposant sont rapportés : la pullulation microbienne intestinale (carence réversible sous antibiothérapie) [50] ; la prise au long cours d'antiacides (antihistaminiques 2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) [82,83], notamment dans le cadre du syndrome de Zollinger-Ellison [84], ou celle de biguanides de type metformine (carence réversible sous calcium) [85,86] ; l'intoxication alcoolique chronique; les antécédents de chirurgie ou de plastie gastrique (*bypass* pour obésité) ; ou l'insuffisance pancréatique exocrine partielle [77,24], de même dans le cas d'atteinte digestive dans le cadre de la sclérodermie systémique ou dans le cas du syndrome de Sjögren [87].

Récemment, d'exceptionnels déficits complets en haptocorrine ont été rapportés par Carmel et al. comme cause potentielle de ce syndrome [88].

Tableau 2 : Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses selon Andrès et al^a

<ol style="list-style-type: none">1. Concentration sérique de vitamine B12 < 200 pg/mL2. Test de Schilling standard (avec de la cyanocobalamine libre marquée au cobalt-58) normal ou test de Schilling « modifié » (utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines alimentaires) anormal ^b3. Pas de carence nutritionnelle en vitamine B12 (apport > 2 µg par jour)4. Existence d'un facteur prédisposant à la carence en vitamine B12 :<ul style="list-style-type: none">-gastrite atrophique, infection chronique à <i>Helicobacter pylori</i>, gastrectomie, <i>by-pass</i> gastrique ;.-insuffisance pancréatique exocrine (éthylisme...)-éthylisme chronique ;-prise d'anti-acides (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>a- La présence des trois premiers items est nécessaire au diagnostic du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.</p> <p>b- Le test de Schilling « modifié » utilise de la vitamine B12 liée à des protéines d'oeuf, de poulet, de poisson... [64] ; Test non-disponible en routine clinique.</p>

VII-1-4- Maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12 :

Celles-là comprennent les déficits en Facteur-Intrinsèque (dans le cadre de formes juvéniles et familiales de la maladie de Biermer), en cubiline (comme dans la maladie d'Imerslund-Gräsbeck) ou en transcobalamine II, et exceptionnellement des déficits en enzymes intracellulaires participant à la biosynthèse des formes actives des cobalamines : adénosyl- et méthylcobalamine [77,89,78].

La maladie d'Imerslund-Gräsbeck, de transmission autosomale récessive, s'accompagne d'un défaut sélectif de l'absorption de la B12 et d'une protéinurie tubulaire par défaut d'expression du récepteur (cubuline) et d'un cofacteur produit du gène *AMN* à la surface de l'entérocyte et du tubule rénal par anomalie de structure [77,78].

En revanche, les déficits en transcobalamine II seraient liés à l'absence d'ARNm et de la protéine (le gène étant normal) pour les quelques cas étudiés [89,78]. Notons que ces déficits sont de révélation néonatale et ne concernent habituellement pas les adultes [69,89] ; leur recherche devant ainsi avant tout se concevoir en cas de déficits familiaux en vitamine B12 et/ou de manifestations neurologiques et hématologiques chez le nouveau-né.

VII-2- Anémies macrocytaires non carentielles :

VII-2-1-Anémie macrocytaire de l'alcoolisme et des insuffisances hépatiques ou thyroïdiennes

L'alcoolisme est la cause la plus fréquente de macrocytose, généralement en l'absence d'anémie. Cette macrocytose est modérée, dépassant rarement 105 fl. Le mécanisme de cette macrocytose est peu clair, quoique dans quelques cas

il pourrait s'agir d'un excès de dépôts lipidiques sur la membrane de l'érythrocyte. Parfois s'ajoute une composante carencielle, carence en folates par malnutrition. Dans ce cas, la macrocytose se corrige partiellement mais non totalement. Seul l'arrêt de l'exogénose améliore la macrocytose. La macrocytose de l'alcoolisme doit être confirmée par un bilan hépatique qui est perturbé, avec notamment élévation des gamma glutamyl transpeptidase (GGT).

Les hépatopathies s'accompagnent souvent d'une anémie macrocytaire dont le mécanisme est multifactoriel : une carence en folates est fréquente par défaut de stockage hépatique et excès de pertes urinaires.

Une anémie macrocytaire isolée sans atteinte des lignées leucocytaires et plaquettaires doit faire évoquer systématiquement une insuffisance thyroïdienne, qui est confirmée par le dosage des hormones thyroïdiennes et des anticorps anti-thyropéroxydase. Elle est corrigée après traitement substitutif.

VII-2-2- Anémie macrocytaire des hémopathies graves :

Les *syndromes myélodysplasiques* (SMD) sont un groupe de maladies dues à une atteinte de la cellule souche myéloïde et affectant surtout le sujet âgé. Elles surviennent habituellement de novo mais sont parfois secondaires à une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. Elles sont caractérisées par une moelle riche, hypercellulaire, contrastant avec une cytopénie périphérique en raison de l'hématopoïèse inefficace.

Une anémie macrocytaire est très fréquente au cours de syndromes myélodysplasiques, anémie réfractaire avec ou sans excès de blastes, anémie sidéroblastique idiopathique acquise, leucémie myélomonocytaire chronique, souvent associée à une thrombopénie et/ou une leucopénie. Le diagnostic est

rapidement fait sur l'aspect du frottis de sang et de moelle. Les érythrocytes sont macrocytaires et non macrovalocytaires, les polynucléaires neutrophiles sont souvent hyposégmentés et dégranulés. Sur le myélogramme, la dysmyélopoïèse est évidente : dysgranulopoïèse avec précurseurs granuleux souvent dégranulés, voire excès de blastes, dysmégacaryocytopoïèse avec mégacaryocytes hypolobés, micromégacaryocytes et dysérythropoïèse avec excès de sidéroblastes en couronne. L'anémie sidéroblastique idiopathique acquise présente plus de 10 à 15 % de sidéroblastes en couronne, une mégaloblastose fréquente, et comporte un risque important d'hémochromatose post-transfusionnelle. Les taux de vitamine B12 et de folates sont normaux. Des anomalies cytogénétiques sont fréquemment retrouvées, surtout dans les SMD secondaires telles qu'une perte partielle ou totale du chromosome 5, 7 ou une trisomie 8. La perte d'une bande sur le chromosome 5, associée à une anémie macrocytaire, un taux de plaquettes normal et la présence de micromégacaryocytes, appelée syndrome 5q-, est de bon pronostic.

Une anémie macrocytaire s'intégrant dans le cadre d'une *aplasie médullaire*, d'une *leucémie aiguë* ou d'un *myélome* est confirmée sur les données de l'hémogramme, du frottis sanguin et du myélogramme, voire de la biopsie médullaire en cas de suspicion d'aplasie médullaire.

VII-2-3- Anémies macrocytaires médicamenteuses :

Tous les médicaments qui bloquent la biosynthèse de l'ADN induisent une anémie macrocytaire. Outre les antifoliques, il faut citer les médicaments qui bloquent la synthèse de pyrimidines ou des purines tels que l'hydroxyurée, la cytosine arabinosine, la 6 mercaptopurine, le 5-fluorouracile et la zidovudine (AZT).

VII-2-4- Macrocytose inexpliquée :

Il existe enfin quelques cas de macrocytoses qui restent inexpliquées au terme d'un bilan biologique exhaustif. Elles sont en général bénignes. Une surveillance de l'hémogramme doit être pratiquée tous les ans pour s'assurer qu'il n'y a aucune modification.

Les principales causes des anémies macrocytaires ou des macrocytoses sont rappelées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Tableau résumant les principales causes des anémies macrocytaires ou des macrocytoses

<i>Anémie arégénératives</i>
<ul style="list-style-type: none">• Carences en vitamine B12 ou en folates• Alcoolisme et hépatopathies• Syndromes myélodysplasiques• Aplasies médullaires, leucémies aiguës, myélome• Médicaments cytotoxiques affectant la biosynthèse de l'ADN• Insuffisance thyroïdienne• Macrocytose physiologique du nouveau-né• Anomalies congénitales :<ul style="list-style-type: none">- des folates et de la vitamine B12- de la thiamine- de la biosynthèse des pyrimidines et des purines- syndrome de Pearson• Macrocytoses inexpliquées
<i>Anémie régénératives</i>
<ul style="list-style-type: none">• Anémies hémolytiques• Carences en vitamine B12 ou folates en début de traitement

VII-3- Carence en folates :

VII-3-1- Les carences d'apport sont la cause la plus fréquente de carence en folates. Elles sont dues, soit à une consommation insuffisante en légumes verts, fruits frais et secs, pain et levures, soit à une ébullition prolongée des aliments, qui détruit la majorité des folates alimentaires. Elles sont surtout le fait de sujets âgés dénutris ou ayant des problèmes dentaires, de sujets éthyliques, ou encore de personnes économiquement défavorisées.

VII-3-2- La malabsorption de folates résulte d'une affection lésant l'intestin grêle proximal, siège d'absorption des folates. Maladie coeliaque par exemple.

VII-3-3- Les excès d'utilisation des folates sont observés dans des circonstances physiologiques et pathologiques : pendant la grossesse ou dans les anémies hémolytiques congénitales ou acquises.

VII-3-4- Les carences aiguës en folates surviennent chez des sujets ayant un statut folique déficient, et apparaissent à la faveur d'un épisode infectieux [90]. Dans ces cas, ce sont généralement la thrombopénie et/ou la neutropénie qui sont révélatrices de la carence en folates.

VII-3-5- Les carences médicamenteuses sont surtout le fait de médicaments antifoliques, tels que le méthotrexate, la pyriméthamine, et à un degré moindre le triméthoprime, La sulfasalazine est responsable de malabsorption de folates.

VII-3-6- Les affections congénitales des folates sont révélées le plus souvent par des manifestations neurologiques diverses, comme le déficit en MTHFR, ou le déficit en dihydrofolate réductase.

La malabsorption congénitale des folates est suspectée devant une anémie macrocytaire mégaloblastique d'apparition très précoce. Elle serait la conséquence d'une mutation du récepteur-transporteur, le FR. Le but du traitement est de maintenir des taux de folates intrarachidiens dans les limites de la normale, afin d'éviter les troubles neurologiques [91].

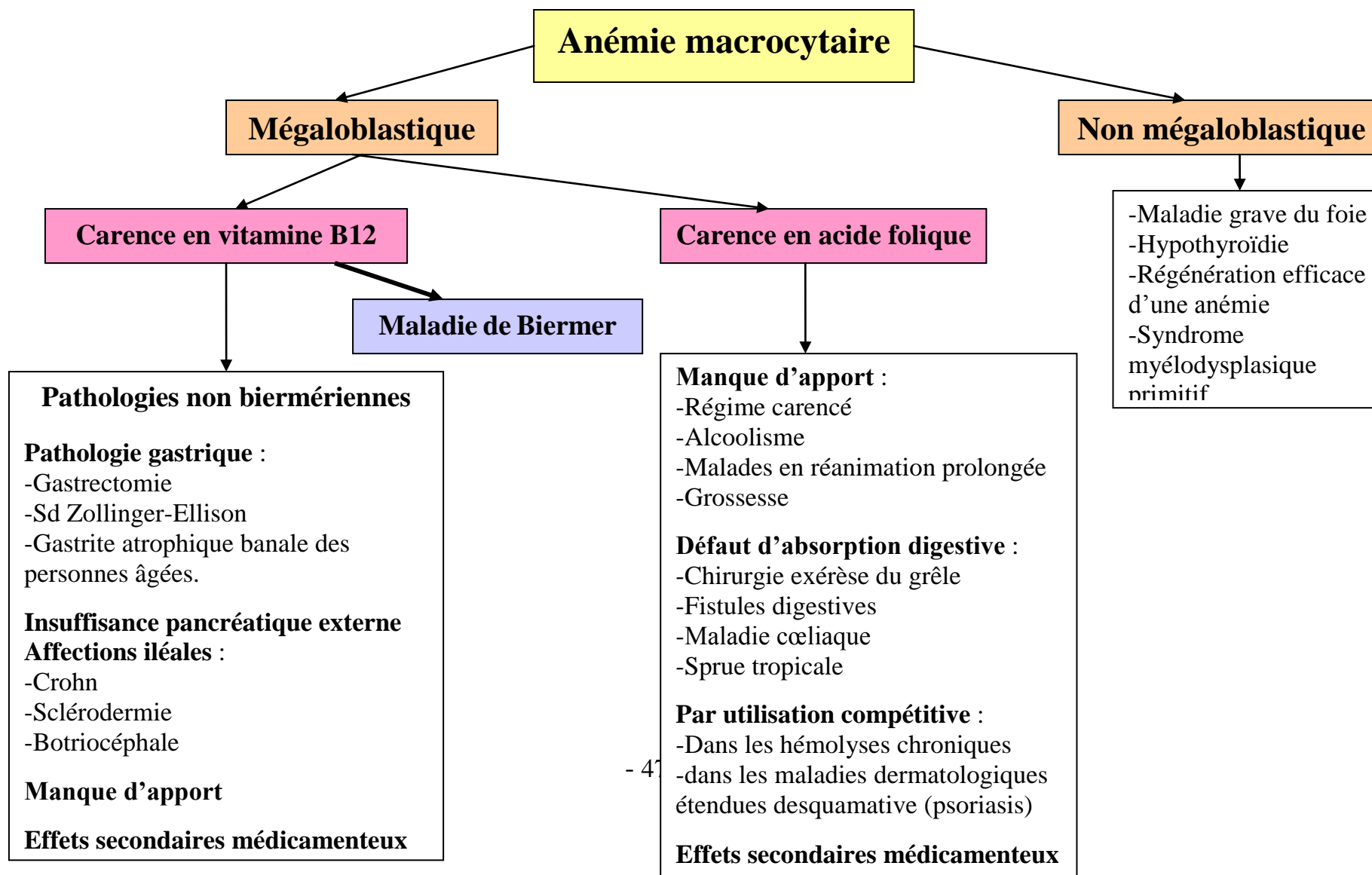


Figure 17 :Les différentes étiologies des anémies

IX- PRINCIPES THERAPEUTIQUES :

IX-1-Objectif :

Le traitement vise deux objectifs : - corriger la carence
- recharger les réserves

IX-2-Moyens :

La vitamine B12 est disponible sous forme de cyano- ou hydroxocobalamine. On préfère cette dernière en raison d'une meilleure rétention tissulaire lors de chaque injection.

IX-3-Schémas :

Les schémas d'administration sont multiples, mais tous insistent sur :

- une voie d'administration intramusculaire
- un traitement à vie

Le schéma thérapeutique recommandé en est l'administration de 1000µg par jour pendant une semaine, 1000µg par semaine pendant un mois puis 1000µg tous les un à trois mois à vie dans la maladie de Biermer ou jusqu'à correction de la cause [92,93].

Dans les pays anglo-saxons, des posologies de 100 à 1000 µg par jour sont utilisées selon des schémas sensiblement identiques, avec la même efficacité [92].

Bien que des régimes à plus faible posologie aient été recommandés, l'administration d'une dose plus élevée n'a aucune conséquence néfaste, l'excédent étant excrété dans les urines. Par contre, une dose plus faible peut

retarder une issue satisfaisante et favoriser des complications neurologiques irréversibles.

Il est à noter que ces modalités thérapeutiques n'ont jamais fait l'objet d'une validation formelle sous forme d'études prospectives et comparatives.

- Les transfusions de globules rouges sont réservées aux anémies sévères avec retentissement cardiovasculaire ; elles sont administrées prudemment (lentement et en petites quantités quotidiennes) pour éviter une surcharge vasculaire (risque d'œdème aigu du poumon).

- Le fer n'a que peu d'indications, à moins d'avoir mis en évidence une carence vraie associée.

- L'acide folique est contre-indiqué car il a provoqué l'apparition ou l'aggravation de manifestations neurologiques.

IX-4-Résultats :

En 24 h, les mégalo blasts disparaissent de la moelle, en 3 ou 4 j les réticulocytes commencent à augmenter, ils atteignent un pic vers le 6^e ou 7^e j (crise réticulocytaire). Durant 14 j persistent les anomalies des polynucléaires neutrophiles et les signes biochimiques d'érythropoïèse inefficace (augmentation des LDH et de la bilirubine indirecte) ; l'hémoglobine augmente de 1 g/semaine, le volume globulaire moyen redevient normal en 1 mois.

La glossite et la diarrhée disparaissent rapidement, de même que l'altération de l'état général.

La gastrite et les troubles de l'absorption de la vitamine B12 ne disparaissent jamais, d'où la nécessité d'un traitement administré pour la vie.

IX-5- La surveillance :

La gastrite atrophique est une lésion préneoplasique : la fréquence des cancers gastriques est augmentée et justifie la réalisation d'une fibroscopie tous les ans. On trouve également une fréquence excessive de gastrinomes en raison d'une gastrinémie réflexe élevée.

IX-6-Nouvelles modalités thérapeutiques :

Ces dernières années, de nouveaux modes d'administration de la vitamine B12 ont été développés, notamment l'administration par voie orale, par voie sub-linguale et celle par voie nasale [55,94,95]. Ces travaux, scientifiquement rigoureux, remettent au goût du jour des travaux anciens menés dans les années 1960 en Suède et dans les pays nordiques [94,95].

L'administration orale a l'avantage d'éviter au patient des injections intramusculaires répétées, qui sont parfois douloureuses et contre-indiquées, notamment chez les patients traités par des anticoagulants. Elle a en outre l'avantage d'avoir un coût moindre que l'administration parentérale car chaque injection intra-musculaire nécessite un acte infirmier.

Cependant, la nécessité d'une prise orale journalière ou tous les 2 jours de vitamine B12 représente le principal facteur limitant la bonne compliance au traitement.

Elle est principalement destinée aux patients sans atteinte neuropsychiatrique. Le médecin doit cependant s'assurer que le patient est suffisamment fidèle à son traitement avant de lui prescrire la voie orale.

Cette méthode, qui ne dépend pas du facteur intrinsèque gastrique ni de la présence d'un iléon terminal fonctionnel, repose sur l'absorption entérale passive de doses élevées de vitamine B12.

La voie orale ayant fait l'objet de deux seules études prospectives randomisées [96,97] et d'une méta-analyse [95].

Ces études ont comparé l'administration orale, entre 1000 et 2000 µg par jour de cyanocobalamine, et parentérale de vitamine B12 chez respectivement 40 et 60 sujets [96,97].

Dans l'étude de Kuzminski et al. [96], dans le groupe « traitement per os » à la posologie de 2000 µg par jour, on observe à quatre mois :

- une élévation de la concentration sérique de vitamine B12 de 93 à 1005 pg/ml
- une diminution de l'homocystéine totale sérique de 37,2 à 10,6 µmol/l et de l'acide méthylmalonique de 3850 à 169 nmol/l ;
- une disparition des anomalies hématologiques ;
- une amélioration ou une guérison des signes neurologiques chez tous les patients.

Dans l'étude de Bolaman et al. [97], dans le groupe « traitement per os » à la posologie de 1000 µg par jour, on observe à trois mois :

- une élévation de la concentration sérique de vitamine B12 de 72,9 à 213,8 pg/ml et de l'hémoglobine de 8,4 à 13,8 g/dl ;
- une diminution du VGM de 112,3 à 86,6 fl (p<0,01 pour tous ces paramètres)

- une amélioration ou une guérison des signes neuropsychiatriques chez trois quarts des patients avec une démence et deux quarts des patients avec une polynévrite.

Une autre étude plus récente réalisée à Strasbourg a objectivé des résultats en accord avec ceux que nous avons cités précédemment.[98,99,100].

L'analyse de ces résultats montre que :

- Une normalisation rapide, pendant le premier mois de traitement, des concentrations sériques de vitamine B12 est obtenue pour des posologies administrées par voie orale de 1000µg par jour dans la maladie de Biermer ;
- Une correction des anomalies hématologiques peut être obtenue chez plus de 80 % des patients en trois mois avec des posologies semblables de B12 ;
- Que des posologies de 1000µg par jour en traitement d'entretien s'avèrent nécessaire [94,98].

Il est à noter que l'efficacité à long terme de l'administration orale de vitamine B12 n'est pas encore démontrée (potentiellement en raison de problème de compliance) [101], dans ce cadre, un papier récent de Roth et al. est également en faveur d'une efficacité à long terme de la supplémentation par voie orale [89]. Sur le plan pratique, remarquons également que l'efficacité de la voie orale dans les formes hématologiques mettant potentiellement en jeu le pronostic vital demande à être confirmée. De ce fait, des études sont actuellement en cours pour déterminer les modalités et l'efficacité au long cours de la vitamine B12 administrée par voie orale.



Deuxième partie :
Notre étude

I- OBJECTIFS :

Le but de ce travail est de réaliser une étude rétrospective concernant la maladie de Biermer entre Janvier 2000 et Décembre 2008 au service de médecine Interne B de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, de déterminer les différents aspects clinique et paracliniques de cette pathologie, d'étudier les modalités thérapeutiques et leur efficacité, ainsi que le suivi à long terme.

II- MATERIEL ET METHODES :

II-1- Nature de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, incluant 23 observations de maladie de Biermer colligées au sein du service de médecine Interne B de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat entre Janvier 2000 et Décembre 2008.

Ces observations ont été sélectionnées à partir de l'étude des dossiers d'hospitalisation. Seuls les patients ayant une maladie de Biermer avérée ont été retenus.

II-2-Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans cette étude avaient tous une maladie de Biermer avérée définie par la présence :

- Anticorps anti-Facteur Intrinsèque
- Diminution de la concentration en vitamine B12 sanguine
- Aspect de gastrite atrophique à la gastroscopie

II-3- Données analysées :

Diverses données ont été recueillies et analysées pour chaque sujet :

- Les données épidémiologiques (âge, sexe, origine géographique)
- Les antécédents
- L'examen clinique (incluant l'étude des différents syndromes : anémique, digestifs, neurologique)

- L'hémogramme
- Les valeurs sériques de la vitamine B12 et de l'acide folique
- La présence d'Anticorps anti-Facteur Intrinsèque et anticorps anti-Cellules Pariétales Gastriques.
- Le myélogramme
- Les données de la gastroscopie avec biopsies (dont la présence ou l'absence de *Helicobacter Pylori*)
- Les modalités du traitement
- Le suivi de chaque patient

Toutes ces informations, ont été réunies dans des fichiers d'étude informatisés en utilisant le logiciel Microsoft Excel 2003.

II-4- Expressions des résultats :

Les résultats sont exprimés en valeur absolue et pourcentage pour les variables qualitatives, en moyennes, écart-type et valeurs extrêmes pour les variables quantitatives.

II-5- Fiche d'exploitation :

4) SIGNES CLINIQUES :

a) Syndrome anémique :

- Installation : Progressive Aigue
-Supporté : oui non
-Pâleur oui non -Tachycardie oui non - Ictère oui non

b) Syndrome digestif :

- Anorexie oui non -Glossite de Hunter oui non
-Vomissements oui non -Troubles dyspeptique oui non
-Diarrhée oui non

c) Syndrome neurologique :

- Paresthésie oui non -Aréflexie O-T oui non
-S^d pyramidal oui non
-Ataxie oui non -trble de la sensibilité prfde oui non

d) Autres manifestations rapportées par le patient:

5) PARACLINIQUE :

a) Hémogramme :

- Globules rouges* : Hb : >10 5 – 10 < 5
VGM : bas normal élevé
CCMH : bas normal
-*Taux de réticulocytes* : >120000 <120000
-*Globules blancs* : bas normal élevé
-*Plaquettes* : bas normal élevé

b) Myélogramme : (avant transfusion et avant traitement)

- Moelle* : Riche Pauvre

-Lignée érythroblastique : Mégaloblastose oui non

Gigantisme cellulaire oui non Asynchronisme N-C oui non

c) Fer sérique : bas normal élevé
Ferritinémie : bas normal élevé

d) Dosage vitaminique :

-Vit B12 sérique : bas normal élevé
-Ac folique : bas normal élevé
-Homocysteine : bas normal élevé

e) Anticorps :

-Anti F-I : positifs négatifs
-Anti c pariétale : positifs négatifs

f) FOGD:

-Biopsie:

-Achloridrie:

5) TRAITEMENT:

traitement	Durée

6) SUIVI:

a) Suivi à court terme:

Date	Hb	VGM	Taux de retic
1 ^e sem			
1 ^e mois			
3 ^e mois			

b) Suivi à long terme:

Date	NFS	FOGD
6mois		
1an		
≥2an		



Résultats



Entre Janvier 2000 et Décembre 2008, 23 patients ont été hospitalisés pour prise en charge d'une maladie de Biermer. Tous les patients étaient d'origine marocaine.

1) Données épidémiologiques :

-L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de $50,86 \pm 18,59$ ans (extrêmes : 19 ans et 84 ans).

-Le sex-ratio est de 18 hommes pour 5 femmes soit 3,6.

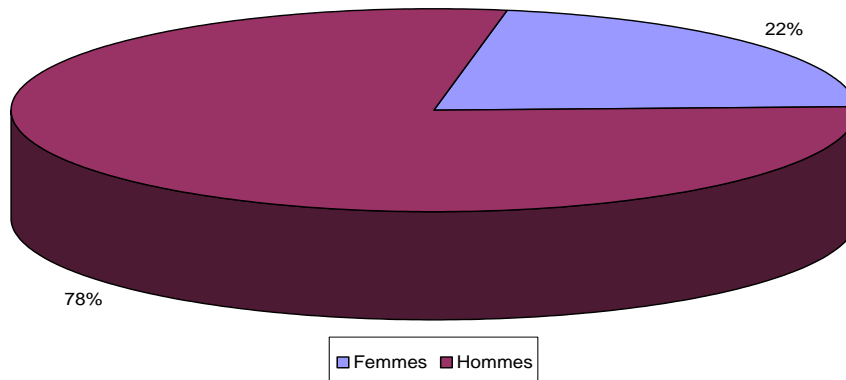


Figure 18 : répartition des patients selon le sexe

-La durée moyenne des différentes hospitalisations est de $23,35 \pm 21,53$ jours (maximum 105j, minimum 10 jours)

-En ce qui concerne l'origine géographique, les patients étaient tous marocains, répartis sur diverses régions, aucune prédominance régionale n'a été établie.

2) Les antécédents :

Des antécédents d'auto-immunité étaient connus chez 4 patients (17%) :

- Thyroïdite (n=2),
- maladie de Basedow (n=1),
- vitiligo (n=2),
- diabète insulino-dépendant (n=2).
- Un syndrome auto-immun multiple était présent chez deux patients (un homme et une femme) de 54 et 58 ans, associant :
 - Maladie de Biermer, thyroïdite, vitiligo chez le premier ;
 - Maladie de Biermer thyroïdite, vitiligo, diabète et prolactinome chez la deuxième.

Les antécédents familiaux n'ont pas été rapportés dans notre série.

3) Motifs d'hospitalisation :

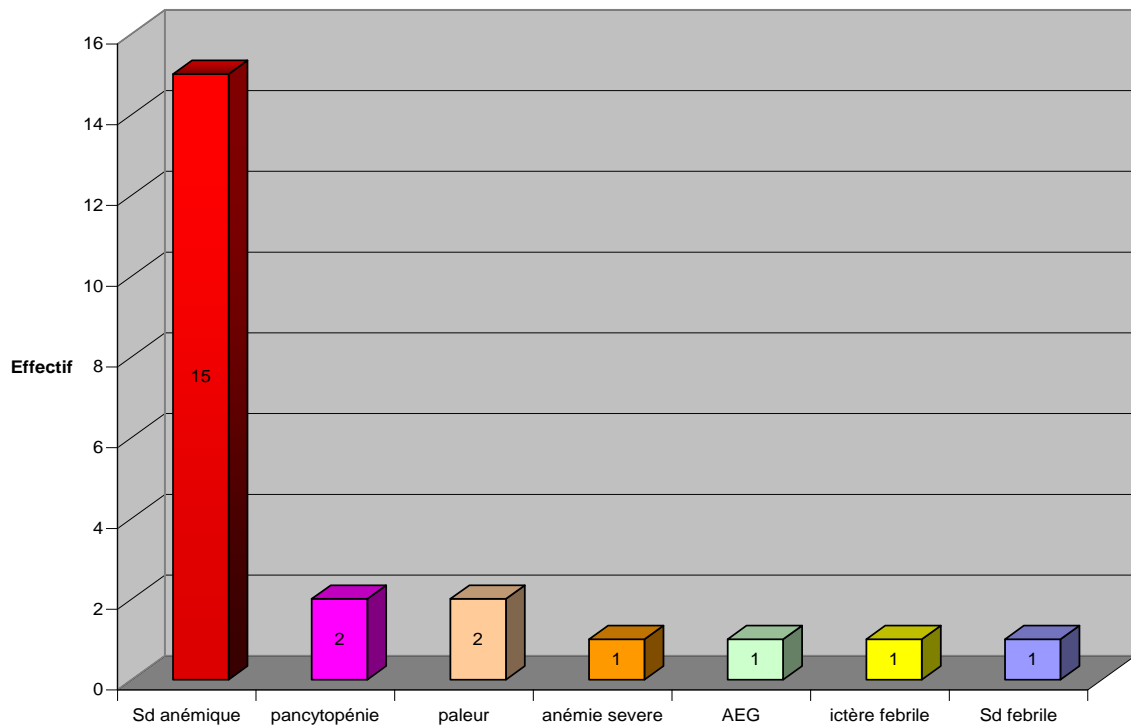


Figure 19: répartition des circonstances de découvertes.

Les motifs d'hospitalisation étaient répartis comme suit :

Le syndrome anémique a été le principal motif d'hospitalisation retenu chez 15 patients soit 65,2%.

Une pancytopenie a été découverte fortuitement chez 2 patients.

Les autres motifs étaient équitablement répartis :

- une anémie sévère
- une altération de l'état général

- un ictère fébrile (crise d'hémolyse)
- un syndrome fébrile

4) 4) Données de l'examen clinique : (résumé dans le tableau 4)

Aucun patient n'était asymptomatique.

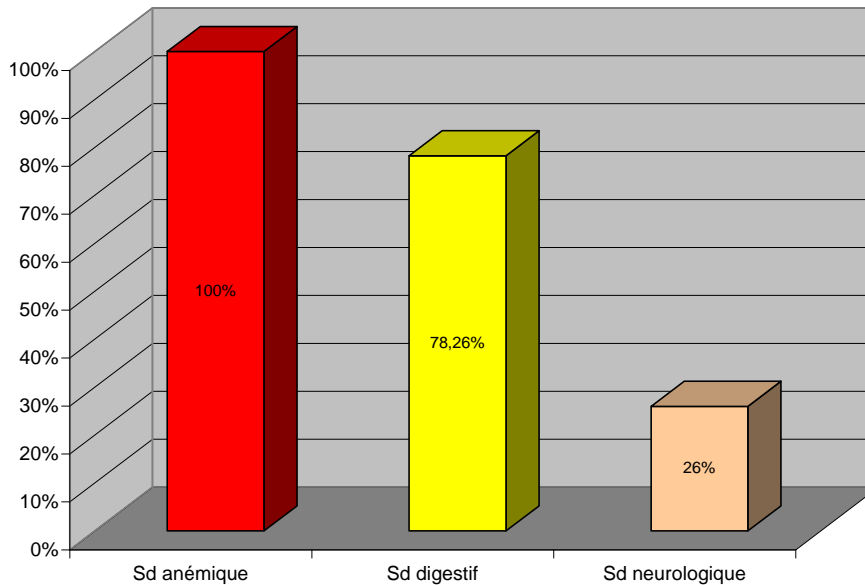


Figure 20 : répartition des différents syndromes

- **Le syndrome anémique** était présent dans 100% des cas :

L'installation était sur le mode progressif chez 22 patients soit 95,65%, l'installation aiguë a été rapportée chez un patient (4,43%). La pâleur cutanéomuqueuse était retrouvée chez 17 patients soit 73,91%.

Le syndrome anémique était non supporté chez 8 patients (34,78%).

L'ictère cutanéomuqueux n'était noté que chez 6 de nos patients soit 26%.

- **Le syndrome digestif** était présent chez 18 patients soit 78,26% :

Avec une anorexie observée chez 12 patients (66,66%), des troubles dyspeptiques chez 7 patients (38,88%), 4 patients présentaient une diarrhée et 3 patients rapportaient des vomissements.

La glossite de Hunter a été objectivée chez 11 patients soit 61,11%, une stomatite a été rapportée chez 1 patient.

- **Le syndrome neurologique** était présent chez 6 patients soit 26% :

Il s'agissait de, sclérose combinée de la moelle qui était présente chez 3 patients, troubles de la sensibilité profonde observés chez 2 patients, 1 patient rapportait des paresthésies isolées et 1 présentaient une aréflexie.

Les troubles psychiatriques n'ont été observés chez aucun de nos patients.

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des différentes manifestations cliniques :

Symptômes		Effectif	Pourcentage
Syndrome anémique	Installation progressive	22	95,65%
	Mal toléré	8	34,78%
	Pâleur	17	73,91%
	Ictère cutanéomuqueux	6	26%
Syndrome digestif	anorexie	12	66,66%
	Troubles dyspeptiques	7	38,88%
	vomissements	3	13%
	diarrhée	4	17,39%
	glossite	11	61,11%
	stomatite	1	4,34%
Syndrome neuro-psychiatrique	Troubles de la sensibilité profonde	2	8,69%
	Paresthésies isolées	1	4,34%
	aréflexie	1	4,34%
	Sclérose combinée de la moelle	3	13%
	Troubles psychiatriques	0	0%

Aucune manifestation thrombo-embolique n'a été rapportée chez nos patients.

5) Examens complémentaires :

- L'anémie était notée chez tous nos patients (n=23), le taux d'hémoglobine était <5g/dl chez 3 patients (13%), entre 5 et 10 chez 18 patients (78,26%) et >10 chez 2 patients (8,69%).

- Une thrombopénie a été observée chez 10 de nos patients (43,47%).

- Une leucopénie était notée chez 7 patients (30,43%).

Une pancytopénie a donc été observée chez 6 patients (26%).

Tableau 5 : différentes cytopénies

Cytopénie		Effectif	Pourcentage
monocytopénie	anémie	23	100%
bicytopénie	Anémie + thrombopénie	10	43,47%
	Anémie + leucopénie	7	30,43%
Pancytopénie		6	26%

-Le myélogramme effectué chez tous nos patients a révélé un aspect typique de mégalo blastose.

-Le dosage de la vitamine B12 sérique était bas chez tous nos patients.

-L'acide folique dosé chez 9 patients était normal.

-Des anticorps anti-FI étaient retrouvés chez 100% de nos patients

-Les anticorps anti-CPG dosés chez 20 de nos patients étaient positifs dans 13 cas (65%).

- La gastroscopie a été effectuée chez nos 23 patients avec biopsies :

+ Une atrophie gastrite a été retrouvée chez tous nos patients.

+ La recherche de *Helicobacter pylori* était positive en histologie dans 4 cas.

-A noter que le test de Shilling n'est plus effectué, surpassé par les autres tests, notamment les dosages immunologiques.

-Le dosage de l'homocystéine n'a pas été pratiqué chez nos patients.

6) Traitement et suivi :

Trois patients ont été transfusés avec des culots globulaires.

Tous nos patients ont été mis sous vitamine B12 injectable selon le schéma de 1000µg par jour jusqu'à la crise réticulocytaire, puis 1000µg par semaine jusqu'à normalisation de l'hémoglobine, puis 1000µg par mois à vie. La voie d'administration était pour la plupart par voie intramusculaire (n=22) sauf en cas de thrombopénie sévère (par voie sous cutanée).

Pour tous les patients suivis une correction des anomalies de l'héogramme avec une crise réticulocytaire ont été à chaque fois obtenues.

Le délai moyen de survenue de la crise réticulocytaire était de 8,25j (max 17j, min 5j).

L'évolution était favorable chez tous nos patients.

SUIVI

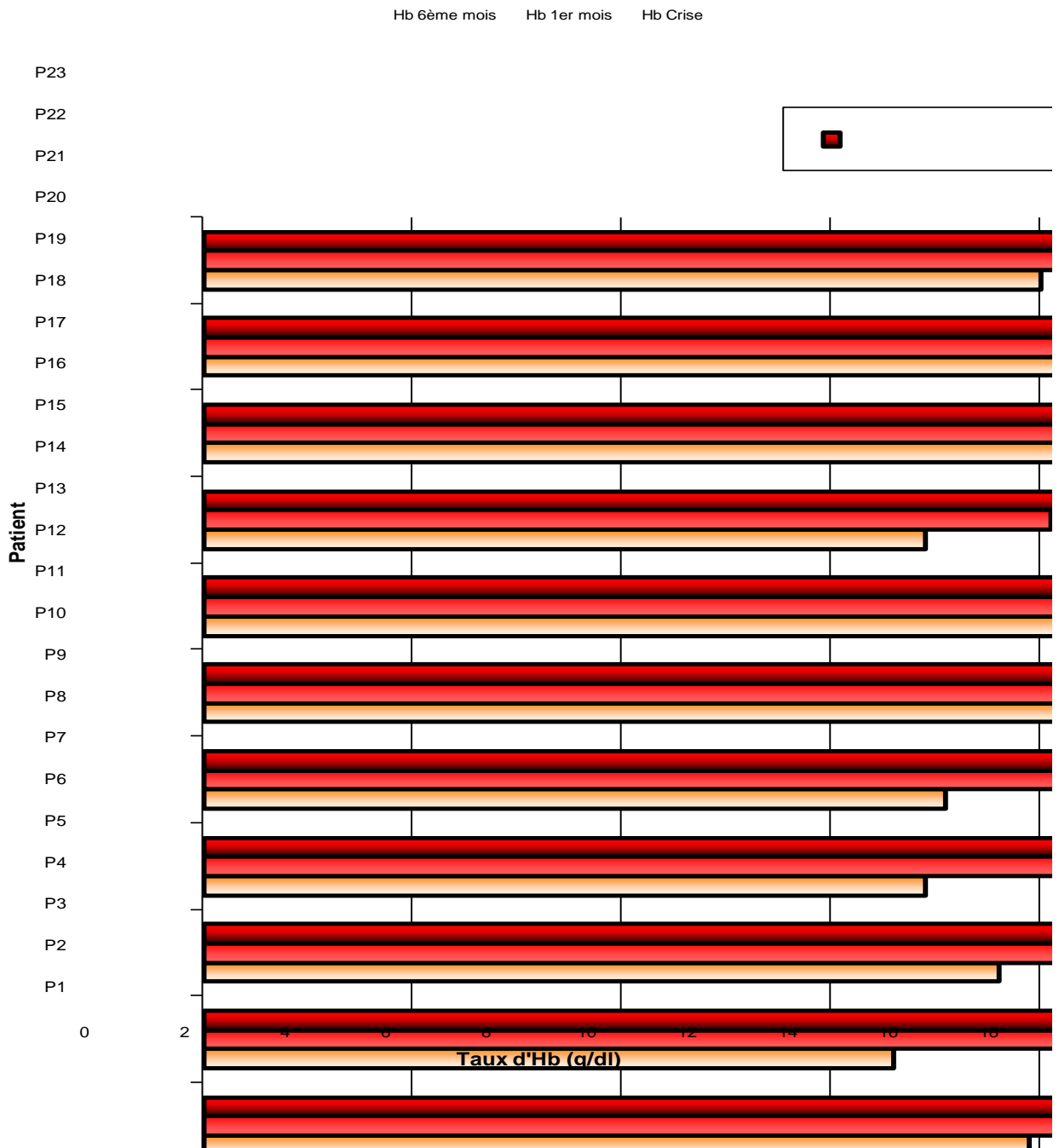


Figure 21 : suivi des 23 patients

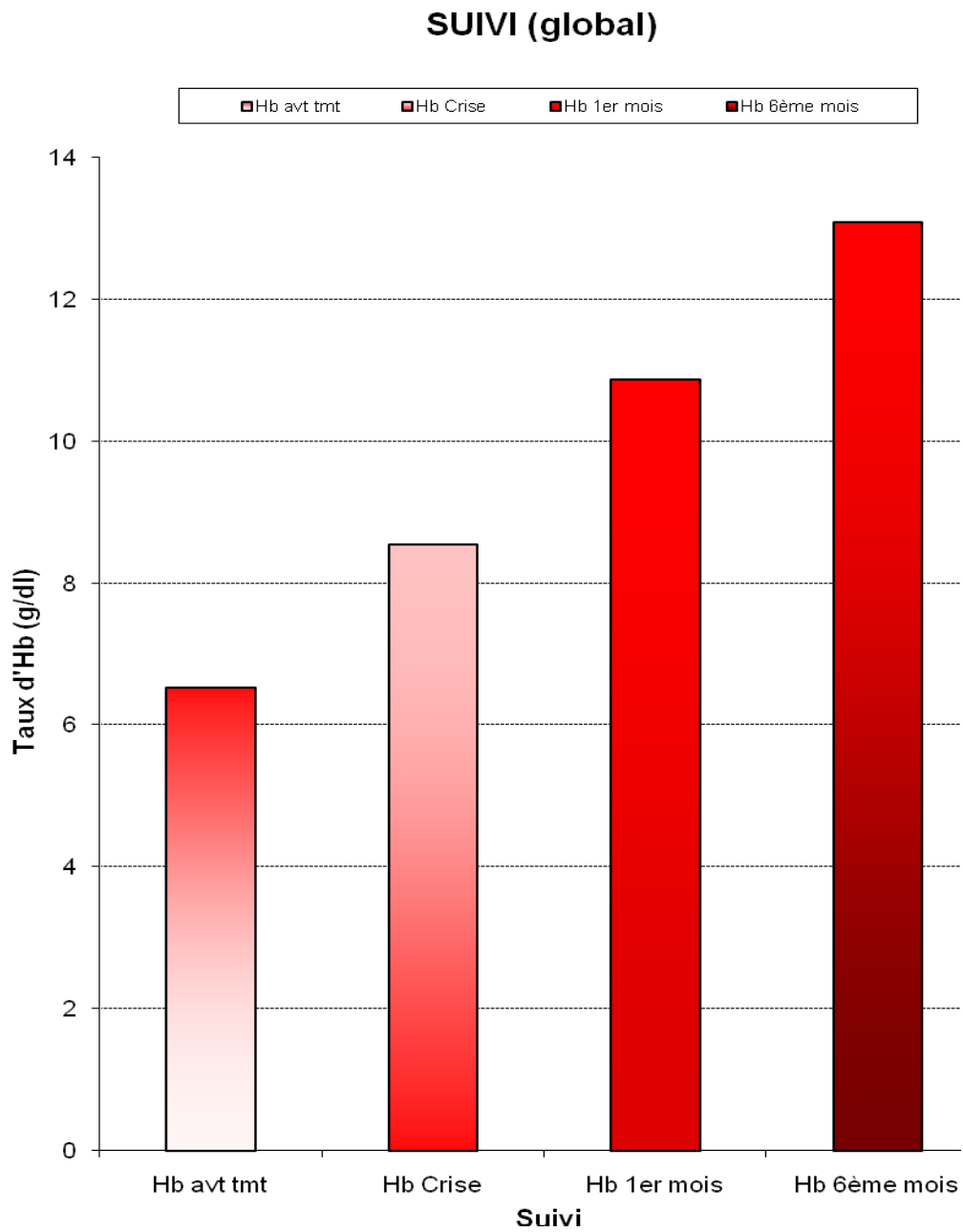


Figure 22 : Suivi global (moyennes)



Discussion



Les critères d'inclusion très stricts de cette étude ont permis d'isoler une population homogène de patients avec une maladie de Biermer avérée.

La maladie de Biermer est une pathologie rare en médecine interne, elle représente 0,39% de l'ensemble des hospitalisations (23 cas sur les 5803 hospitalisés) et 7,39% de l'ensemble des anémies. (sur les 311 patients hospitalisés pour anémie, 23 avaient une maladie de Biermer).

I-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

I-1- L'âge :

La moyenne d'âge des patients de notre série est de $50,86 \pm 18,59$ ans, cette moyenne est inférieure à celle trouvée dans la série de Strasbourg et qui est de 74 ans, mais rejoint le résultat trouvé dans l'étude de Dakar qui est de 51 ans, et de l'étude de Fès, 48,2 ans.

Série	Notre étude	Strasbourg[5]	Dakar[102]	Fès[8]
Age moyen	$50,86 \pm 18,59$	$74 \pm 17,3$	51	48,2

Cette différence entre les résultats de l'Afrique et ceux de la littérature (études européennes) peut s'expliquer par la différence d'espérance de vie entre le Nord et le Sud.

I-2- Le sexe :

Notre travail a objectivé une nette prédominance masculine, contrairement aux séries de la littérature dont la prédominance est féminine (rapport H/F 13/36 dans la série de Strasbourg, 11/15 dans la série de Dakar), cette différence

peut s'expliquer par le mode de recrutement militaire qui est majoritairement masculin.

II-LES ANTECEDENTS :

Des antécédents et/ou des maladies auto-immunes évolutives sont trouvés chez 17% des patients, surtout sous forme d'atteinte thyroïdienne (n=3), mais aussi de syndrome auto-immun multiple (n=2), dans l'expérience Strasbourgeoise 35% des patients avaient des antécédents avec les mêmes prédominances.

Dans ce cadre nous rapportons l'observation N°7 ; il s'agit d'une patiente de 58 ans, suivie pour :

- une thyroïdite de Hashimoto depuis 15 ans sous L.Thyroxine,
- un vitiligo apparu il ya 20 ans,
- un diabète insulino-dépendant non compliqué,
- et un prolactinome de découverte récente pour lequel la patiente est sous bromocriptine.

La patiente présente actuellement, un syndrome anémique d'installation progressive, accompagnée de signes digestifs à type de glossite et de troubles dyspeptiques, ainsi que des signes neurologiques se traduisant par des troubles de la sensibilité profonde.

L'hémogramme de la patiente a révélé une anémie normochrome macrocytaire arégénérative, sans anomalies des autres lignées. Le myélogramme a objectivé une moelle riche mégaloblastique. La vitamine B12 était effondrée et

le taux de folates sériques était normal. La recherche d'anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales gastriques s'est révélée positive, avec une gastrite atrophique à la fibroscopie et biopsies gastriques.

Devant ce tableau clinique, ainsi que les résultats biologiques, immunologiques et endoscopiques retrouvés, le diagnostic de maladie de Biermer entrant dans le cadre d'un syndrome auto-immun multiple a été retenu.

Sous traitement à base de vitamine B12 en injection intra-musculaire, la crise réticulocytaire est survenue au 8^{ème} jour.

Le suivi régulier de la patiente sous traitement substitutif a permis d'obtenir une normalisation des hormones thyroïdiennes et accalmie de la thyroïdite, ainsi qu'un équilibre de son diabète sous insulinothérapie.

Quant à sa maladie de Biermer, on a obtenu une amélioration de la symptomatologie clinique avec normalisation de l'hémogramme.

Ces associations fréquentes à d'autres maladies auto-immunes, en particulier endocriniennes, trouve son explication dans l'existence d'un terrain génétique prédisposant pour la maladie de Biermer (classiquement HLA B8DR3 pour les caucasiens)[103,104,105] ; l'association de la maladie de Biermer avec de nouveaux gènes prédisposant notamment au syndrome auto-immun multiple comme le gène AIRE [106,107] restant à étudier.

L'étude de Strasbourg a souligné également la présence d'une infection chronique évolutive par le virus de l'hépatite C chez 3 de ses patients, chose non décelée chez aucun de nos patients (la recherche de la sérologie de l'hépatite B et C est systématique dans le service). Notons que ce lien potentiel vient d'être

signalé [108] mais qu'il demande à être confirmé ; une association fortuite ne pouvant être exclue.

III-LES MOTIFS D'HOSPITALISATION :

Ils sont variables, dominés par le syndrome anémique, mais aussi la pancytopenie témoignant de l'ancienneté de l'atteinte hématologique.

IV-MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES :

Les manifestations hématologiques sont en général modérées dans les séries de la littérature. Nous avons noté dans notre série des manifestations hématologiques sévères avec une pancytopenie chez 26% des patients, une thrombopénie chez 43,47%, et une anémie profonde avec un taux d'hémoglobine < 5g/dl chez 13% des patients.

Anomalies	Notre étude	Strasbourg	Dakar	Fès
Pancytopenie	26%	10,2%	26,9%	33,6%
Thrombopénie	43,47%	32,6%	19,2%	49,1%
Leucopénie	30,43%	16,3%	3,9%	38,9%
Anémie profonde <5g/dl	13%	<8g/dl chez 24,5%	53,8%	38,9%

La pancytopenie est observée chez des patients dont la moyenne d'âge est de 55,66 ans, elle semble corrélée à un taux d'hémoglobine bas, puisque le taux moyen d'hémoglobine de ces patients est de 6,45g/dl. Cette pancytopenie est rarement rapportée dans la littérature. Les séries d'anémies mégalo-blastiques en rapportent entre 5 et 10%, par contre la série de Dakar en rapporte 26,9%.

Cela peut aussi être en rapport avec le retard de consultation des patients et donc de prise en charge, et peut être aussi du au retard diagnostic vu le caractère insidieux de la maladie ou le traitement à tort par transfusions ou médicaments renfermant de la vitamine B12.

V- L'ATTEINTE DIGESTIVE :

Séries	Notre série	Dakar	Fès
Troubles digestifs	78,26%	80%	50,8%

Elle a été présente chez 78,26% des patients sous forme d'anorexie, de troubles dyspeptiques ou de diarrhée. Cette fréquence est plus élevée que dans la littérature. En effet, dans une large série de 1962 patients atteints d'anémie de Biermer, seuls 11% présentaient des manifestations gastro-intestinales [107]. Cependant les résultats trouvés concordent avec ceux de Dakar (80%).

Anomalies	Notre étude	Dakar
Troubles dyspeptiques	38,88%	61,5%
Diarrhée	17,39%	11,5%
Glossite	61,11%	23,1%

Cette différence entre les résultats africains et européens peut s'expliquer par le suivi et le diagnostic précoce de cette pathologie dans les pays développés.

VI-L'ATTEINTE NEURO-PSYCHIATRIQUE :

Séries	Notre série	Strasbourg	Dakar	Fès	Rabat [109]
Troubles neurologiques	26%	45,7%	53%	20%	25%

Des signes neurologiques étaient présents à l'examen clinique chez 26% des patients. Ce résultat est inférieur à celui retrouvé dans l'étude de Strasbourg 45,7% et de Dakar 53% ; cependant il correspond aux résultats des séries marocaines : 25% dans la série de Rabat 20% dans la série de Fès.

Cette différence est en rapport avec le mode de recrutement hématologique en médecine interne, ainsi qu'au caractère rétrospectif du travail.

Manifestations	Notre série	Etude de Rabat
Paresthésies isolées	16%	19,2%
Aréflexie	16%	7,6%
Trouble de la sensibilité profonde	33%	30,7%
Sclérose combinée de la moelle	50%	38,4%

Ces troubles sont dominés par le tableau de sclérose combinée de la moelle, présent chez 3 patients sur 6, qui associe cliniquement un syndrome pyramidal et un syndrome cordonal postérieur où l'ataxie proprioceptive et les paresthésies qui sont au premier plan [39,40].

Les paresthésies sont décrites plusieurs mois avant les troubles de la sensibilité profonde et le syndrome pyramidal est souvent réduit à un signe de Babinski bilatéral. En effet, le déficit moteur est rare, il est surtout l'apanage des formes évoluées de diagnostic tardif. Cette sclérose combinée de la moelle est très évocatrice de la carence en vitamine B12 car elle regroupe 25 à 44% des manifestations neurologiques [39,40,110]. D'un autre côté, dans les séries de sclérose combinée de la moelle, l'origine carencielle en vitamine B12 est retrouvée dans la majorité des cas [111].

L'apport de l'IRM médullaire est essentiel en complément de la clinique et de la biologie, surtout dans les présentations neurologiques pures sans modification hématologique [112]. Dans notre série elle n'a pas été réalisée chez nos malades. Classiquement elle montre un élargissement de la moelle avec un hypersignal T2 des cordons postérieurs le plus souvent au niveau cervical [113]. La réversibilité des images après traitement adapté précoce confirme leur rapport avec la carence vitaminique.

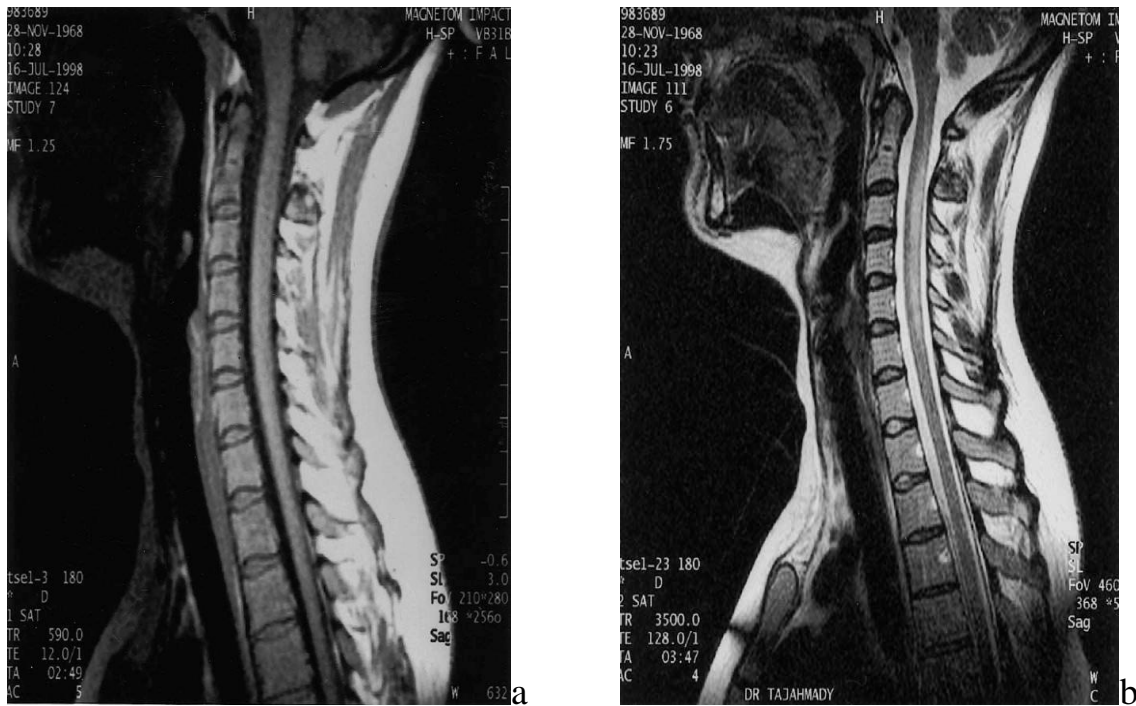


Figure 23 Coupe sagittale en séquence T1 (a) et T2 (b) de la moelle cervicale au moment du diagnostic. Renforcement du signal en T2 dans la partie postérieure (b). [114]

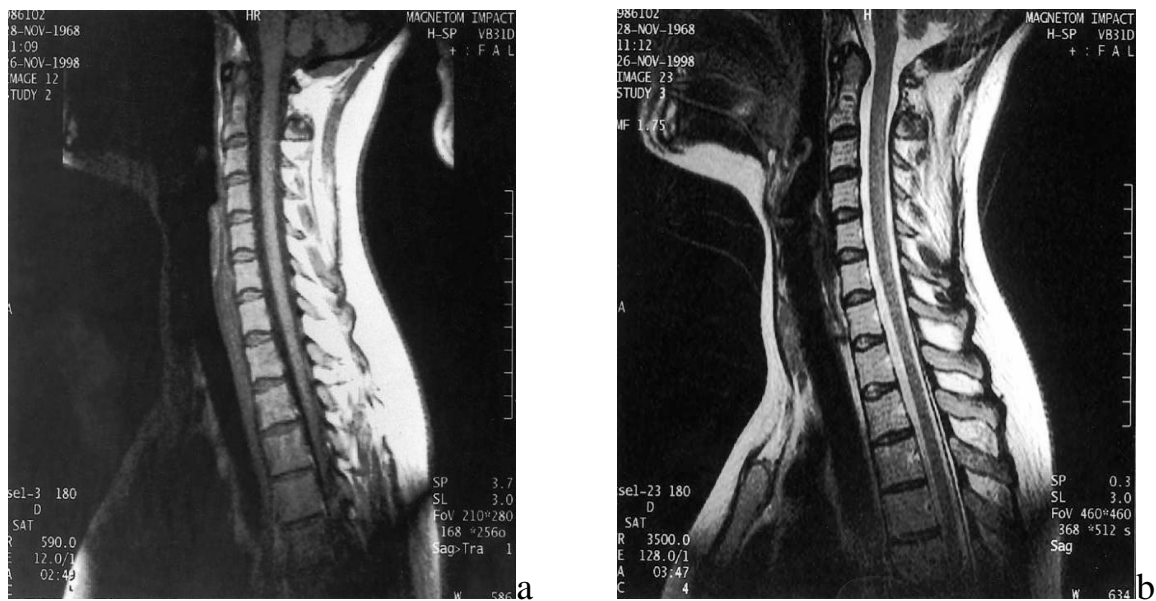


Figure 24 Coupe sagittale en séquence T1 (a) et T2 (b) de la moelle cervicale après six mois de traitement par vitamine B12. Disparition du renforcement en T2. [114]

De plus, la localisation des images IRM est bien corrélée aux lésions neuropathologiques retrouvées en post-mortem. Ces dernières sont à type d'épaississement ou de dégénérescence myélinique, d'une destruction axonale et d'une gliose qui se développent préférentiellement dans les cordons postérieurs puis latéraux de la moelle cervicodorsale[111,115,116]. L'IRM médullaire a par ailleurs une valeur pronostique, puisque la persistance des lésions médullaires à distance du début du traitement traduirait la présence de séquelles cliniques définitives [113,116].

Nous ne rapportons pas de troubles psychiatriques dans notre étude, cependant un cas a été rapporté dans l'étude de Fès, un cas dans l'étude de Rabat, 4 cas dans l'étude de Strasbourg et un cas dans l'étude de Dakar.

Séries	Notre étude	Strasbourg	Dakar	Fès	Rabat
Manifestations psychiatriques	0%	8,1%	3,8%	1,6%	3,8%

Ils ont été rapportés surtout chez le sujet âgé à type d'instabilité de l'humeur, d'hallucination, d'agressivité, des troubles mnésiques voire un syndrome démentiel, améliorés sous vitaminothérapie [117,118]. Cette dernière donnée reste controversée car les résultats sont discordants, ces études ayant des méthodologies variables et des populations hétérogènes, ne permettent pas de conclure [119,120].

VII- LES MANIFESTATIONS THROMBO-EMBOLIQUES :

Séries	Notre étude	Strasbourg	Dakar	Fès
Manifestations thrombo-emboliques	0%	6,12%	0%	1,69%

Aucun cas n'a été rapporté dans notre série ni dans la série de Dakar, 3 cas ont été rapportés dans l'étude de Strasbourg, et 1 cas dans l'étude de Fès. Ces thromboses sont liées à l'hyperhomocystéinémie, et sont essentiellement veineuses. A ce jour aucune atteinte artérielle n'a été publiée.

VIII- LES ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES :

VIII-1-Les anticorps anti-facteurs intrinsèques :

Ils étaient présents chez tous nos patients, ils sont très spécifiques de la maladie de Biermer, vu que c'est un critère d'inclusion.

Cependant, selon certains auteurs ils peuvent être absents dans 30 à 50% des cas. Il existerait également une détermination raciale, avec une fréquence qui serait plus élevée chez les sujets de race noire que blanche.

VIII-2-Les anticorps anti-cellules pariétales :

Ils étaient présents dans 65% des cas, dans la série de Strasbourg ils ont été rapportés dans 96% des cas, et dans la série de Dakar ils ont été rapportés dans 90,5% des cas.

Séries	Notre étude	Strasbourg	Dakar
Anticorps anti cellules-pariétales	65%	96%	90,5%

IX-AU PLAN THERAPEUTIQUE :

Les résultats de cette étude confirment l'efficacité du traitement par la vitamine B12 par voie intra-musculaire. L'administration de vitamine B12 guérit, non seulement, le syndrome anémique mais permet une récupération complète des troubles neurologiques à condition que le traitement soit instauré avant qu'ils ne soient trop avancés. Elle ne guérit pas la gastrite atrophique ni le manque de facteur intrinsèque et doit donc être poursuivie à vie.

La vitamine B12 est préférée à l'heure actuelle aux extraits de foie, et particulièrement sous la forme d'hydroxocobalamine en intramusculaire. De nombreux schémas ont été proposés, les uns péchant par excès, par ailleurs inoffensifs, les autres voulant se limiter à des doses strictement nécessaires sur le plan scientifique [121].

La crise réticulocytaire a été obtenue chez tous les patients avec des délais variables. Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre ces délais dans les formes pancytopéniques, neurologiques ou encore en cas d'anémie profonde.

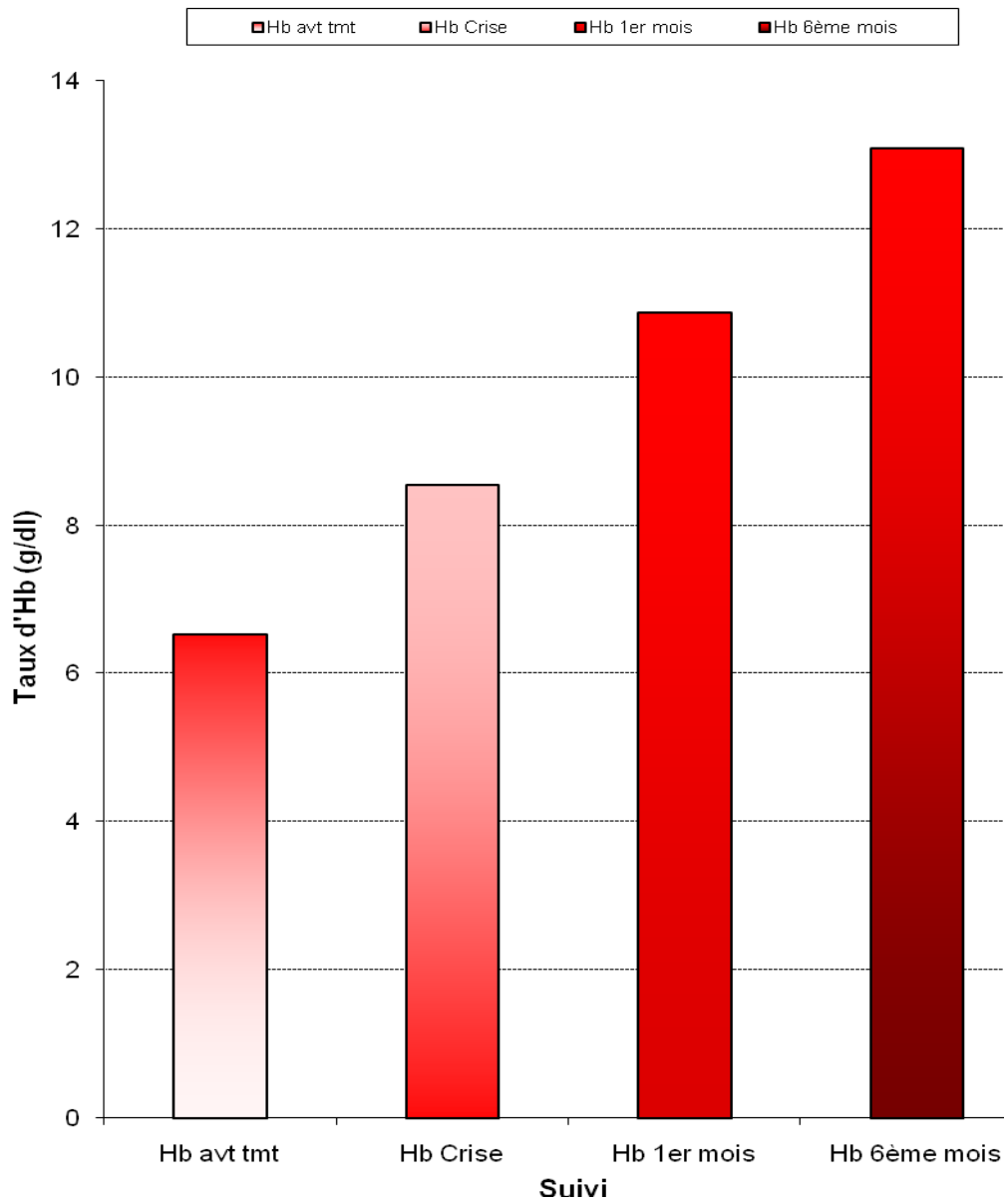
La vitamine B12 par voie orale n'a pas été utilisée dans notre série, son efficacité est actuellement prouvée dans la maladie de Biermer, avec des doses moyennes de cyanocobalamines délivrées de 500 à 1000 µg/jour pour une durée d'au moins un à trois mois. En effet, selon les individus, 1 à 5 % de la vitamine

B12 ingérée sont absorbés par un mécanisme intestinal de transfert passif de la vitamine B12, mécanisme indépendant du Facteur-Intrinsèque et de la cubuline [122,123,124].

Soulignons cependant qu'à ce jour (tout comme pour les non-dissociations de la B12 de ses protéines porteuses [125]), aucune étude n'est disponible dans la littérature pour répondre à la question de la dose minimale nécessaire de vitamine B12 administrée par voie orale ni de la durée de ce traitement per os et de sa forme : administration « à vie » en continue ou administration séquentielle, intérêt d'un « traitement d'attaque ». Des études prospectives sont dans ce sens plus que nécessaires avant d'étendre le traitement par la vitamine B12 administrée par voie orale à tous les patients (pratique courante dans les pays nordiques).

Finalement nous n'avons pas eu recours au traitement par acide folique per os puisqu'aucune carence n'a été mise en évidence chez nos patients.

SUIVI (global)





Conclusion



La maladie de Biermer est une pathologie auto-immune caractérisée par son caractère insidieux et son polymorphisme clinique (syndrome anémique, syndrome digestif, syndrome neurologique...)

Cette étude portant sur la maladie de Biermer a permis de rapporter 23 observations sur une durée de 9 ans, colligée dans le service de Médecine interne B de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

C'est une pathologie rare responsable d'un tableau clinique polymorphe le plus souvent incomplet par rapport aux descriptions historiques de la maladie de Biermer.

Cette étude fait également apparaître la présence de formes sévères (anémie profonde, pancytopenie...), mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, et qu'il convient impérativement de reconnaître. Au moindre doute, il ne faut pas hésiter à authentifier et documenter une carence en vitamine B12. Cependant cette pathologie auto-immune reste sous diagnostiquée du fait de certaines présentations atypiques, associant différentes affections entrant dans le cadre du syndrome autoimmun multiple.

Notre travail a porté sur les aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs de la maladie de Biermer, sans pour autant nier les autres étiologies des anémies macrocytaires et mégaloblastiques.

Finalement, tous ces éléments nous incitent à mettre en place une étude prospective afin de mieux analyser les différents tableaux cliniques, de pouvoir poser des diagnostics étiologiques, précoces et dans les meilleurs délais, et par conséquent étudier les différentes modalités thérapeutiques possibles chez nos patients à temps pour mieux éviter les séquelles.



Résumé



Résumé

La maladie de Biermer : aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs

A propos d'une série de 23 cas

Mots clés : -Biermer –vitamine B12-facteur intrinsèque-syndrome neuro-anémique-gastrite trophique.

Auteur : Meryem ACHOURI

Rapporteur : Pr. D. GHAFIR

La maladie de Biermer est une pathologie auto-immune caractérisée par une malabsorption de la vitamine B12 par défaut de sécrétion du facteur intrinsèque qui résulte d'une infiltration des cellules pariétales de l'estomac par des auto-anticorps anti-cellules pariétales et/ou anti-facteur intrinsèque.

Les modes de présentation clinique sont très variables pouvant aller de la découverte fortuite, aux troubles hématologiques et/ou neurologiques graves, pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel et vital du patient.

Notre travail consiste en une étude rétrospective sur neuf ans (de Janvier 2000 à Décembre 2008), au sein du service de médecine interne B de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, concernant 23 observations de maladie de Biermer avérée.

L'âge moyen des patients était de 50,86 ans, le sex-ratio 3,6 . Le syndrome anémique était présent dans la plupart des cas, ainsi que les autres manifestations en rapport avec la carence en vitamine B12, telles que le syndrome gastrique (78,26%) et le syndrome neurologique (26%). S'agissant d'une affection auto-immune, la recherche d'autres affections dans le même cadre était systématique, et retrouvée dans 17% des cas, à savoir la thyroïdite, le vitiligo, le diabète insulino-dépendant et le syndrome auto-immun multiple. La totalité de nos patients ont bénéficié d'une exploration complète : biologique, immunologique, endoscopique et neurologique. Au plan thérapeutique, tous nos patients ont bénéficié d'un traitement substitutif en vitamine B12 selon le schéma habituel, avec une crise réticulocytaire survenue en moyenne au 8,25 jour et d'un suivi à long terme sous traitement et une surveillance clinique, biologique et endoscopique.

Notre étude fait aussi ressortir les différents aspects cliniques et évolutifs de cette pathologie dans le contexte marocain, ainsi que l'importance de la détection précoce des lésions neurologiques qui peuvent précéder l'anémie macrocytaire avant qu'elles ne soient irréversibles ; elle fait également apparaître l'utilité d'un traitement précoce à vie afin d'éviter l'évolution vers des formes graves. Cette étude permet d'envisager les perspectives d'avenir concernant les différentes modalités thérapeutiques, ainsi que l'intérêt de la surveillance endoscopique et un suivi médical au long cours.

Abstract

Pernicious anemia: Clinical, therapeutic and evolutionary aspects (About a series of 23 cases)

Keywords: pernicious anemia- vitamin B12- intrinsic factor- neuro-anemic syndrom- atrophic gastrit

Author: Meryem ACHOURI

Supervisor: Pr. D.GHAFIR

Pernicious anemia is an auto-immune disease. It is characterized by malabsorption of vitamin B12 by default secretion of intrinsic factor, that leads to an infiltration of parietal cells in stomach by auto-antibodies parietal cells and/or Anti-intrinsic factor.

The modes of clinical presentation are highly variable. They range from the accidental discovery to severe hematological and/or neurological disorders. They could jeopardize the functional and vital prognosis of the patient.

Our work is a retrospective study over nine years (from January 2000 to December 2008), in the internal medicine B department in Military Hospital of Instruction Mohammed V of Rabat. It has concerned 23 observations proved pernicious anemia.

The average age of patients was 50.86 years, the sex-ratio 3,6. The anemic syndrome was present in most cases, and other events related to vitamin B12 deficiency, such as gastric syndrome (78,26%), and the neurological syndrome (26%). As an auto-immune disease, the research for other diseases in the same frame was systematically. It was found in 17% cases, like thyroiditis, the vitiligo, diabetes mellitus, and the auto-immune syndrome multiple. All of our patients have benefited from a full exploration : biological, immunological, neurological and endoscopic. Therapeutically, all our patients have received replacement therapy with vitamin B12 in the usual pattern, with a reticulocyte crisis occurred on average at 8.25 day, and a long-term monitoring under treatment, and clinical monitoring, biological and endoscopic.

Our study also highlights not only the different clinical and developmental aspects of this pathology in the Moroccan context, but also the importance of early detection of neurological damage that can precede the macrocytic anemia before they are irreversible. It also shows the usefulness of early treatment for life to prevent progression to severe forms. This study allows to consider the future perspectives for the different treatment modalities, and the value of endoscopic surveillance and medical follow-going.

ملخص

داء بيرمير: الأعراض السريرية و العلاجية و التطورية (دراسة حول 23 حالة)

الكلمات الأساسية: - داء بيرمير-فيتامين ب12 عامل باطني اختلال دموي عصبي .

المؤلف: مريم عشوري

المشرف: الأستاذ ادريس غافير

داء بيرمير (أو فقر الدم حسب أديسون بيرمير) هو مرض المناعة الذاتية المتميز بسوء امتصاص الفيتامين ب 12؛ ويرجع ذلك إلى عدم إفراز العامل الباطني الناتج عن تسرب للخلايا الجدارية للمعدة بالأجسام المضادة للخلايا الجدارية أو/و المضادة للعوامل الباطنية. تتعدد مظهرات المرض السريرية من اكتشاف عرضي إلى اختلالات دموية وعصبية خطيرة، يمكنها أن تعرض المصاب لإعاقات وظيفية بل إلى الوفاة. نحاول من خلال هذه البحث أن نسوق نتائج دراسة رجعية ممتدة على تسع سنوات (من يناير 2000 إلى دجنبر 2008) بمصلحة الطب الباطني ب بالمستشفى العسكري الجامعي محمد الخامس بالرباط، وتظم الدراسة 23 حالة مرض بيرمير مؤكدة التشخيص.

يبلغ معدل سن المعالجين 50.86 سنة، وتمثل نسبة الذكور إلى الإناث 3.6. يلاحظ أن أعراض فقر الدم كانت حاضرة في جل الحالات، كما أن هناك وجود لمظاهر أخرى لها علاقة بقصور في الفيتامين ب 12 كأعراض الجهاز الهضمي (78.6%) وأعراض الجهاز العصبي (26%). وبما أن الأمر يتعلق بمرض المناعة الذاتية فإن البحث عن أمراض أخرى في نفس الإطار كانت نسقية، وتواجدت في (17%) من الحالات: كالتهاب الغدة الدرقية والوضوح وداء السكري المتوقف على الأنسولين وأعراض المناعة الذاتية المتعددة. استفاد كل المرضى من فحوصات كاملة (بيولوجية و مناعية و تنظيرية باطنية وعصبية). أما على المستوى العلاجي، فجميع المرضى خضعوا لعلاج استبدالي بالفيتامين ب 12 حسب المخطط الاعتيادي مع أزمة الخلايا الشبكية في اليوم 8,25، كما استفادوا على المدى الطويل من تتبع علاجي وحراسة سريرية وبيولوجية وتنظيرية باطنية. تمكن دراستنا من استخراج مختلف التمزقات السريرية والتطورية لهذا المرض في الواقع المغربي، وكذا أهمية الكشف المبكر للأضرار العصبية التي يمكن أن تسبق فقر الدم بتضخم الكريات الحمراء قبل أن تصبح هذه الأضرار غير قابلة للانعكاس. كما تظهر هذه الدراسة أهمية العلاج المبكر مدى الحياة، وذلك تفاديا للمضاعفات الخطيرة للمرض. وإن هذه الدراسة تدفع إلى التأمل في الآفاق المستقبلية حول مختلف أشكال العلاج وأهمية المراقبة التنظيرية الباطنية والتتبع الطبي على المدى البعيد.



Bibliographie



- [1] Biermer A. Ober eine Form von progressiver pernicioser Anämie. *Scheiz Arzte* 1872; 2.
- [2] Minot G R, Murphy W P. Treatment of pernicious anemia by a special diet *J Am Med Ass* 1926;87; 470-6
- [3] Zittoun J. Découverte de la vitamine B12. *Rev Prat* 2000 ;50 ;473-5
- [4] Définition de la maladie de Biermer. *Larousse médical* 2007
- [5] Données actuelles sur la maladie de Biermer. A propos d'une étude rétrospective de 49 observations. Service de médecine interne CHU de Strasbourg. De Janvier 1996 à Décembre 2002.
- [6] Zittoun J, maladie de Biermer, la revue du praticien 2001
- [7] Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Intern Med* 1996 ;156 : 1097-100.
- [8] Les anémies mégalo-blastiques en Médecine interne, Etude de 59 observations. Service de médecine interne, CHU Hassan II de Fès, de Janvier 2003 à Décembre 2006.
- [9] Hogenkamp HP. The chemistry of cobalamins and related compounds. In : Babior BM ed. *Cobalamins*. New York : John Wiley and Sons, 1975: 21-73
- [10] Zittoun J. Anémies macrocytaires carencielles. *Encycl Méd Chir Hématologie*, 13-001-A-10, 2002, 11 p

- [11] Russel RM. Vitamin requirements in old age. *Age Nutrition* 1992 ; 3 : 20-3.
- [12] Nicolas JP, Guéant JL. Absorption, distribution et excrétion de la vitamine B12. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1994 ; 30 : 270-82.
- [13] Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Ann Rev Med* 2000 ; 51 : 357-75.
- [14] N. Henoun Loukili, E. Andrès : *Ann. Endocrinol.*, 2003 ; 64, 5, Cahier 1, 376-382
- [15] Kozyraki R. Cubilin, a multifunctional epithelial receptor: an overview. *J Mol Med* 2001 ; 79 : 161-167
- [16] Kozyraki R, Kristiansen M, Silaharoglu A, Hansen C, Jacobsen C, Tommerup N et al. The human intrinsic factor- vitamin B12 receptor, cubilin: molecular characterization and chromosomal mapping of the gene to 10p within the autosomal recessive megaloblastic anemia (MGA1) region. *Blood* 1998 ; 91 : 3593-3600
- [17] Rothenberg SP, Quadros EV. Transcobalamin II and the membrane receptor for the transcobalamin II-cobalamin complex. *Baillieres Clin Haematol* 1995;8: 499-514
- [18] Shane B. Folate chemistry and metabolism. In : *Folate in health and disease*. New York : Marcel Dekker, 1995 ; vol 1 : 1-22

- [19] Wagner C. Biochemical role of folate in cellular metabolism. In : Folate in health and disease. New York : Marcel Dekker, 1995 ; vol 1 : 23-42
- [20] Zittoun J, maladie de Biermer, la revue du praticien 2001
- [21] PRIS J, KHATIBI S , la revue du praticien 2000
- [22] Epstein FH. Pernicious anemia. N Engl J Med 1997; 337(20); 1441-8
- [23] Herbert V, Zalusky R. Interrelation of vitamin B12 and folic acid metabolism: folic acid clearance studies. J Clin Invest 1962 ; 41 : 1263-1276
- [24] Blount BC, Ames BN. DNA damage in folate deficiency. Baillieres Clin Haematol 1995;8: 461-478
- [25] 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 USA 1997 ; 94 : 9290-9295
- [26] 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 1998 ; 417 : 101-114

- [27] Jacob RA, Gretz DM, Taylor PC, James SJ, Pogribny IP, Miller JB et al. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. *J Nutr* 1998 ; 128 :1204-1212
- [28] BORDESSOULE, anémie macrocytaire 2005-2006
- [29] wickramasinghe SN, the wide spectrum and unreseived issues of megaloblastic anemia. *Semio Hematol* 1999;36;35-46
- [30] Nedelec O. Hunter's glossitis. *Inf Dent* 1983;65:4105-9.
- [31] Bohmer T, Mowe M. The association between atrophic glossitis and protein-calorie malnutrition in old age. *Age Ageing* 2000;29:47-50
- [32] Lee SH. Hyperpigmentation in megaloblastic anemia. *Int J Dermatol* 1988;27:571-5.
- [33] Zegarelli DJ. Burning mouth : an analysis of 57 patients. *Oral Surg Oral;Med Oral Pathol* 1984;58:34-8.
- [34] Millard HD, Gobetti JP. Non specific stomatitis. A presenting sign in pernicious anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975;39:562-72.
- [35] Field EA, Speechley JA, Rugman FR, Varga E, Tyldesley WR. Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency. *JOral Pathol Med* 1995;24:468-70.
- [36] Kleinegger C, Krolls SO. Severe pernicious anemia presenting with burning mouth symptoms. *Miss Dent Assoc J* 1996;52:12-4.

- [37] Schmitt RJ, Sheridan PJ, Rogers RS. Pernicious anemia with associated glossodynia. *J Am Dent Assoc* 1988;117:838-40.
- [38] Botez MI. Neuropsychiatric illness and deficiency of vitamin B12 and folate. In : Zittoun J, Cooper BA eds. *Folates and cobalamins*. New York : Springer-Verlag, 1989 ; vol 11 : 145-159
- [39] Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991 ; 70 : 229-245
- [40] Savage DG, Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. *Baillieres Clin Haematol* 1995;8:657-678
- [41] Lichsteim X. Zur kenntniss der perniziösen anämie. *Muench Med Wochenschr* 1887 ; 34 : 1.
- [42] Jewesbury ECO. Subacute combined degeneration of the cord and achlorhydric peripheral neuropathies without anaemia. *Lancet* 1954 ; 2 : 307-12.
- [43] Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1720-1728

- [44] ZIEGLER f. , BARROCHE g.: complications neurologiques des carences en folates et en vitamine B12, le concours médical 1989, 111-32
- [45] LASSEN E, EWALD H. Acute organic psychosis caused by thyrotoxicosis and vitamin B12 : case report. J Clin Psychiatry 1985 ; 46 (3) :106-7.
- [46] Jacobson W, Saich T, Borysiewicz LK, Behan WM, Behan PO, Wreghitt TG. Serum folate and chronic fatigue syndrome. Neurology 1993 ; 43 : 2645-2647
- [47] Fava M, Borus JS, Alpert JE, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder. Am J Psychiatry 1997 ; 154 : 426-428
- [48] LINDENBAUM J, HEALTON EB, SAVAGE DG *et al.* Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 1988 ; 318 (26) : 1720-8.
- [49] HUTTOR BR. Folate and cobalamin in psychiatric illnesses. Compr Psychiatry 1997 ; 38 (6) : 305-14.
- [50] ZUCKER DK, LIVINGSTON AL, NAKRA R *et al.* B12 deficiency and psychiatric disorders : case report and literature review. Biol Psychiatry 1981 ; 16 (2) : 197-205.

- [51] HECTOR M, BURTON JR. What are the psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency ? J Am Geriatr Soc 1988 ; 36 (12) :1105-12.
- [52] HERMESH H, WEICHMAN A, SHAHAR A *et al.* Vitamin B12 and folic acid serums levels in obsessive compulsive disorder. Acta Psychiatr Scand 1988 ; 78 (1) : 8-10.
- [53] VERBANCK P, LEBON O. Changing psychiatric symptoms in a patient with vitamin B12 deficiency. J Clin Psychiatry 1991 ; 52 (4) : 182-3.
- [54] EVANS DL, EDELSON GA, GOLDEN RN. Organic psychosis without anemia or spinal cord symptoms in patients with vitamin B12 deficiency. Am J Psychiatry 1983 ; 140 (2) : 218-21.
- [55] PAYINDA G, HANSEN T. Vitamin B12 deficiency manifested as psychosis without anemia. Am J Psychiatry 2000 ; 157 (4) : 660-1.
- [56] WHITEHEAD JA, CHOCHAN MM. Paraphrenia and pernicious anemia. Geriatrics 1972 ; 27 (5) : 148-58.
- [57] GEAGEA K, ANANTH J. Response of a psychiatric patient to vitamin B12 therapy. Dis Nerv Syst 1975 ; 36 (6) : 343-4.
- [58] den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GMJ, Briët E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. N Engl J Med 1996 ; 334 : 759-62.

- [59] Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and athero-thrombosis. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1042-50.
- [60] Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocystéine. *J Clin Invest* 1991 ; 88 : 1906-14.
- [61] Rodgers GM, Conn MT. Homocysteine, an atherogenic stimulus, reduces protein C activation by arterial and venous endothelial cells. *Blood* 1990 ; 75 : 895-901.
- [62] Fryer RH, Wilson BD, Gubler GM, Fitzgerald LA, Rodgers GM. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscl Thromb* 1997 ; 13 : 1327-33
- [63] BORDESSOULE, anémie macrocytaire 2005-2006
- [64] J PRIS, S KHATIB : Anémie macrocytaire de l'adulte, la revue du praticien 2000
- [65] Desgruelles C. Anticorps anti-cellules parietales. In : Meyer O, Rouquette AM, Youinou P (eds). *Auto-anticorps marqueurs des maladies auto-immunes*. Paris: BMD, 1999:343-8
- [66] Zittoun J. les auto-anticorps anti-facteur intrinsèque. In : Meyer O, Rouquette AM, Youinou P (eds). *Auto-anticorps marqueurs des maladies auto-immunes*. Paris: BMD, 1999:337-42

- [67] Pascal Sève Sémiologie gastrique, faculté de médecine de Lyon –sud
- [68] Chanarin I. In : Chanarin I (ed). The megaloblastic anemia. Oxford and Edinburg : Blackwell Scientific Publication, 1969 :481-531.
- [69] André s E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CAMJ 2004;171:251–60.
- [70] 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.
- [71] Pautas E, Ché rin P, De Jaeger C, Godeau P. Carence en vitamine B12 chez le sujet âgé . Presse Med 1999;28:1767–70.
- [72] André s E, Perrin AE, Demangeat C, Kurtz JE, Vinzio S, Grunenberger F, et al. JL. 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.
- [73] André s E, Goichot B, Schlienger JL. Food-cobalamin malabsorption : a usual cause of vitamin B12 deficiency. Arch Intern Med 2000;160:2061–2.
- [74] André s E, Kaltenbach G, Perrin AE, Kurtz JE, Schlienger JL. Food-cobalamin malabsorption in the elderly. Am J Med 2002;113:351–2.

- [75] Herbert V. Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1213S–1222S.
- [76] André s E, Perrin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demangeat C, Ruel- lan A, et al. Ané mies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts. À propos de 20 observations. *Rev Med Interne* 2000;21:946–55.
- [77] Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000;51:357–75.
- [78] Markle HV. Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996;33:247–356.
- [79] Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, et al. *Helicobacter pylori* — is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000;160:1349–53.
- [80] André s E, Noel E, Kaltenbach G, Perrin AE, Vinzio S, Goichot B, et al. Carences en vitamine B12 avec test de Schilling normal ou syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses proté ines porteuses chez le sujet âgé . Etude de 60 patients. *Rev Med Interne* 2003;24:218–23.
- [81] Carmel R, Aurangzeb I, Ojan D. Associations of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, *Helicobacter pylori* infection, and serum markers of gastritis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:63–70.
- [82] Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:29–33.

- [83] André s E, Noel E, Ben Abdelghani M. Vitamin B12 deficiency associated with chronic acid suppression therapy. *Ann Pharmacother* 2003;37:1730.
- [84] Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med* 1998;104:422–30.
- [85] Bauman WA, Shaw S, Javatileke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000;23:1227–31.
- [86] André s E, Noel E, Goichot B. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2002;162:2251–2.
- [87] André s E, Goichot B, Perrin AE, Vinzio S, Demangeat C, Schlienger JL. Sjögren's syndrome: a potential new cause of mild cobalamin deficiency. *Rheumatol* 2001;40:1196–7 (Oxford).
- [88] Carmel R. Mild transcobalamin I (haptocorrin) deficiency and serum cobalamin concentrations. *Clin Chem* 2003;49:1367–74
- [89] Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Sem Haematol* 1999;36:35–46.
- [90] Degialluly E, Campillo B, Zittoun J. Folate deficiency in intensive care patients. In : Zittoun J, Cooper BA eds. *Folates and cobalamins*. New York : Springer-Verlag, 1989 ; vol 15 :191-197

- [91] Zittoun J. Congenital errors of folate metabolism. *Baillieres Clin Haematol* 1995;8: 605
- [92] Biermer A. Ober eine Form von progressiver perniciose Anämie. *Scheiz Arzte* 1872; 2
- [93] Minot G R, Murphy W P. Treatment of pernicious anemia by a special diet *J Am Med Ass* 1926;87; 470-6
- [94] Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CAMJ* 2004;171:251–60.
- [95] Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of vitamin B12 deficiency anemia oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* 2002;36:1268–72
- [96] Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92:1191–8
- [97] Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral vs intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003;25:3124–34

- [98] Andrès E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, Grosu D, Pistol G, et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. *Clin Lab Haematol* 2006;28:50–6.
- [99] Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, Maloysel F, Demangeat C, Goichot B, et al. Oral cobalamin therapy for the treatment of patients with foodcobalamin malabsorption. *Am J Med* 2001;111:126–9.
- [100] Kaltenbach G, Noblet-Dick M, Andrès E, Barnier-Figue G, Noel E, Vogel T, et al. Réponse précoce au traitement oral par vitamine B12 chez des sujets âgés hypovitaminiques. *Ann Med Interne (Paris)* 2003; 154:91–5.
- [101] Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 vs intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3
- [102] Epidémiologie et aspects diagnostiques de la maladie de Biermer au Sénégal. Dr F.S. Ndiaye Sène, CHU le Dantec ; Dakar-Senegal. A propos de 26 observations, de Janvier 2000 à Décembre 2007.
- [103] Toh BH, Van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1441–8.
- [104] Baker Jr JR. Autoimmune endocrine disease. *JAMA* 1997;278:1931–7.
- [105] Warzee E, Legros JJ, Geenen V. Autoimmune polyendocrine syndrome (APS). *Rev Med Liege* 2002;57:710–4.

- [106] Peterson P, Uibo R, Krohn K. Adrenal autoimmunity: results and developments. *TEM* 2000;11:285–90.
- [107] Lee RG ET AL. : pernicious anemia and other cause of vitamine B12 deficiency. *Wintrobe's clinical hematology*. Ed lippincott Williams and Wilkins 2003; 941-959
- [108] Borgia G, Reynaud L, Gentile I, Borrelli F, Cerini R, Ciampi R, et al. Pernicious anemia during interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res* 2003;23:11–2.
- [109] Troubles neurologiques de la maladie de Biermer, Etude de 26 observations, Service de médecine A, CHU Avicenne, Rabat, 2006.
- [110] HEMMER B ET AL. : subacute combined degeneration : clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging finding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; 65 :822-7
- [111] PETCHUKRUA W ET AL : Prevalence of vitamin B12 deficiency in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2003 ;84 :1675-9
- [112] BEAUCHET O ET AL : 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 Med Interne* 2002 ;23 :322-7
- [113] TIMMS SR ET AL : Subacute combined degeneration of the spinal cord : MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993 ;14 :1224-7

- [114] E. Andrès, V. Renaux, F. Campos, C. Opréa, C. Sonntag-Fohrer, J.M. Warter, P. Dufour, F. Maloïsel : Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune, Rev Méd Interne 2001 ; 22 : 389-93.
- [115] KRISHNA KK ET AL : MRI findings in cobalamin deficiency. J Clin Neurosci 2003 ;10 :84-5
- [116] COIGNARD P ET AL : Intérêt de l'imagerie par resonance magnétique dans la sclérose combinée de la moelle par carence en vitamine B12. Rev Neurol 2000 ;156 :1000-4
- [117] LERNER V ET AL: acute dementia with delirium due to vitamin B12 deficiency: a case report. Int J Psychiatry Med 2002;32:215-20.
- [118] WHYTE EM ET AL.:cognitive and behavioral correlates of low vitamin B12 levels in elderly patients with progressive dementia. Am J Geriatr Psychiatry 2002;10:321-7
- [119] ABYAD A. Prevalence of vitamin B12 deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement. J Nutr Health Aging 2002;6:254-60
- [120] ANDRES E ET AL.: Prevalence of vitamin B12 deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement. J Nutr Health Aging 2003;7:309-10
- [121] HUSSEIN WI ET AL.: normalization of hyperhomocysteinemia with L-Thyroxine in hypothyroidism. Ann.Int Med 1999;131:348-51.

- [122] Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000;51:357–75.
- [123] Nicolas JP, Guéant JL. Absorption, distribution et excrétion de la vitamine B12. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1994;30:270–82.
- [124] Kaltenbach G, Noblet-Dick M, Barnier-Figue G, Berthel M, Kuntzmann F, Andrès E. Early normalization of low vitamin B12 levels by oral cobalamin therapy in three older patients with pernicious anemia. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1914–5.
- [125] Chanarin I. In : Chanarin I (ed). *The megaloblastic anemia*. Oxford and Edinburg : Blackwell Scientific Publication, 1969 :481-531.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

داء بيرمير:

المظاهر السريرية والعلاجية والتطورية
بصدد سلسلة من 23 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :.....
من طرف

الآنسة : مريم عشوري
المزداة في: 01 يوليوز 1984 بالرباط
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: داء بيرمير – فيتامين ب 12 – عامل باطني – اختلالات دموية عصبية –
إلتهاب المعدة الضامر.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: الجيلالي الشعري
أستاذ في الطب الباطني
السيد: ادريس غافير

مشرف

أستاذ في الطب الباطني
السيد: عزيز أوراغ
أستاذ في طب الجهاز الهضمي
السيد: أحمد بزا
أستاذ في علم الرثية

أعضاء

}