



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2019

Thèse N°060

La prévalence du déficit en vitamine B12 chez les patients diabétiques type 2 sous metformine

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT 22/03/2019

PAR

Mlle. FATIMA EZZAHRA MESKANI

Née le 06 aout 1991 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Vitamine B12 – Diabète type 2 – Prévalence – Metformine – Déficit
Hôpital militaire

JURY

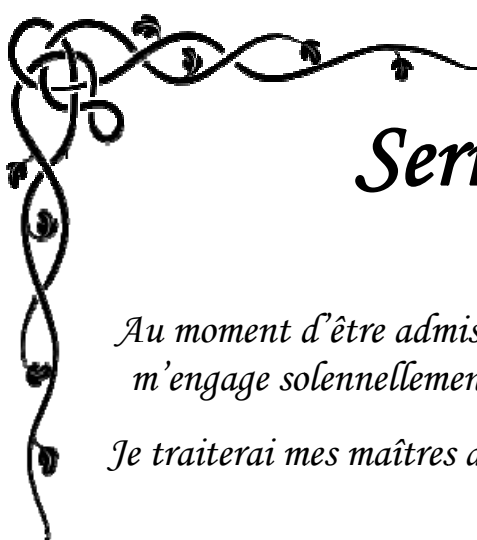
Mr.	M.CHAKOUR Professeur d'Hématologie	PRESIDENT
Mme.	S.CHELLAK Professeur de Biochimie – chimie	RAPPORTEUR
Mr.	H.BAIZRI Professeur agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques	JUGES
Mr.	M.ZYANI Professeur agrégé de Médecine interne	
Mme.	N.ELANSARI Professeur agrégée d'Endocrinologie et maladies métaboliques	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحاً تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي
عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



Serment d'hippocrate

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.

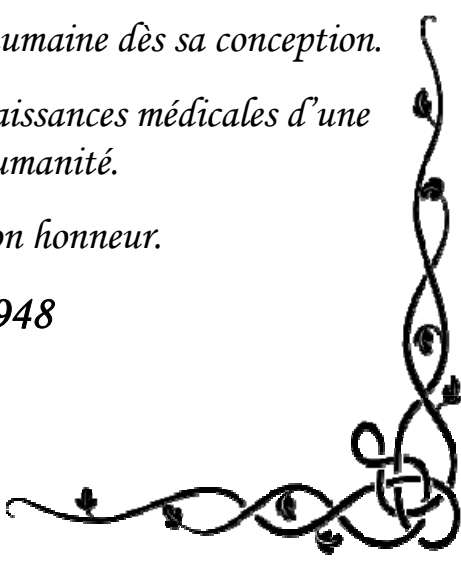
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





Liste des Professeurs



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-reanimation	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ADMOU Brahim	Immunologie	JALAL Hicham	Radiologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato-orthopédie
AMAL Said	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie

ARSALANE Lamiae	Microbiologie – Virologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie–obstétrique B	MADHAR Si Mohamed	Traumato–orthopédie A
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUAITY Brahim	Oto–rhino–laryngologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – reanimation	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NAJEB Youssef	Traumato–orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio–Vasculaire	NARJISS Youssef	Anesthésie–réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NIAMANE Radouane	Oto rhino laryngologie
CHAFIK Rachid	Traumato–orthopédie A	NOURI Hassan	Radiologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OUALI IDRISSE Mariem	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie– chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie générale
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Oto–rhino–laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Traumato–orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Anesthésie–réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie–réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Gastro– entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Urologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Pédiatrie B

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SBIHI Mohamed	Microbiologie – virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SORAA Nabila	Gynécologie–obstétrique A/B
EL HAOURY Hanane	Traumatologie–orthopédie A	SOUMMANI Abderraouf	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Anesthésie–réanimation
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Chirurgie générale
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ADALI Imane	Psychiatrie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie–obstétrique A
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	FAKHRI Anass	Histologie–embryologie cytogénétique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	GHOUNDALE Omar	Urologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT BATAHAR Salma	Pneumo–phtisiologie	HAROU Karam	Gynécologie–obstétrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie–vasculaire périphérique	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie

BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatologie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo– phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo– phtisiologie	QAMOUISS Youssef	Anesthésie– réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique B	RADA Noureddine	Pédiatrie A
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie B	RAFIK Redda	Neurologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
DAROUASSI Youssef	Oto–Rhino – Laryngologie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	SAJIAI Hafsa	Pneumo– phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie– générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie– clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	JALLAL Hamid	Cardiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	KADDOURI Said	Médecine interne
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LALYA Issam	Radiothérapie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire

BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie– patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio– organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo– phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– Vasculaire
Hammoune Nabil	Radiologie		



Dédicaces



« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries»

Marcel Proust.



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que...

✿ Je dédie cette thèse ... ✍



Au bon Dieu, tout puissant qui m'a inspirée et m'a guidée dans le bon chemin.

Je vous dois ce que je suis devenue.

Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde.

. Aux meilleurs parents du monde

A ceux qui m'ont donné la vie, A ceux qui m'ont toujours tout donné sans jamais rien compter, les mots se font pauvres et impuissants pour vous exprimer ce que je ressens en écrivant ces quelques lignes

A ma très chère mère : Mme CHAABI NAIMA

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être.

Tu as été pour moi durant toute ma vie la mère exemplaire, l'amie et la conseillère.

J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué. Sans toi, chère maman, je ne suis qu'un corps sans âme. Tu incarnes la bonté, le bonheur et la tendresse.

Tu as toujours su donner et donner sans compter.

Dans tes bras j'ai grandi, petit à petit ; et aujourd'hui je ne serais pas là sans toi ma chère maman. Oui ! C'est grâce à toi que je deviens médecin. Pour toutes les peines que tu as endurées en m'accompagnant durant ce long parcours, je ne peux qu'exprimer ma gratitude absolue.

Ces quelques mots ne sauront te prouver maman combien je t'aime. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon Papa : M. Meskani Med Abdelilah

L'homme de ma vie, mon pilier, tes conseils m'ont guidé et m'ont amené là où je suis aujourd'hui.

Te rendre fier est ma principale motivation, tu t'es tant sacrifié pour nous et rien de ce que l'on fera ne te rendra justice.

Tu es ma fierté, merci pour tout ton amour et ta dévotion.

Ton éternelle petite fille qui t'aime

A ma sœur Asma et son époux Fouad

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers vous.*

*Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les
années de mes études.*

*Merci pour votre précieuse aide à la réalisation de ce travail.
Que dieu nous unisse à jamais.*

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut
pour vous combler.*

*Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue
vie*

Mon cher neveu ANAS

*Pour toi mon petit bonhomme qui occupe une place unique dans mon cœur,
Je t'offre ce travail pour te confirmer toute l'importance que tu as à mes
yeux, pour te souhaiter un avenir promettant et pour te dire que tu seras
toujours mon petit gâté et aimé.*

A ma petitesœur Zineb

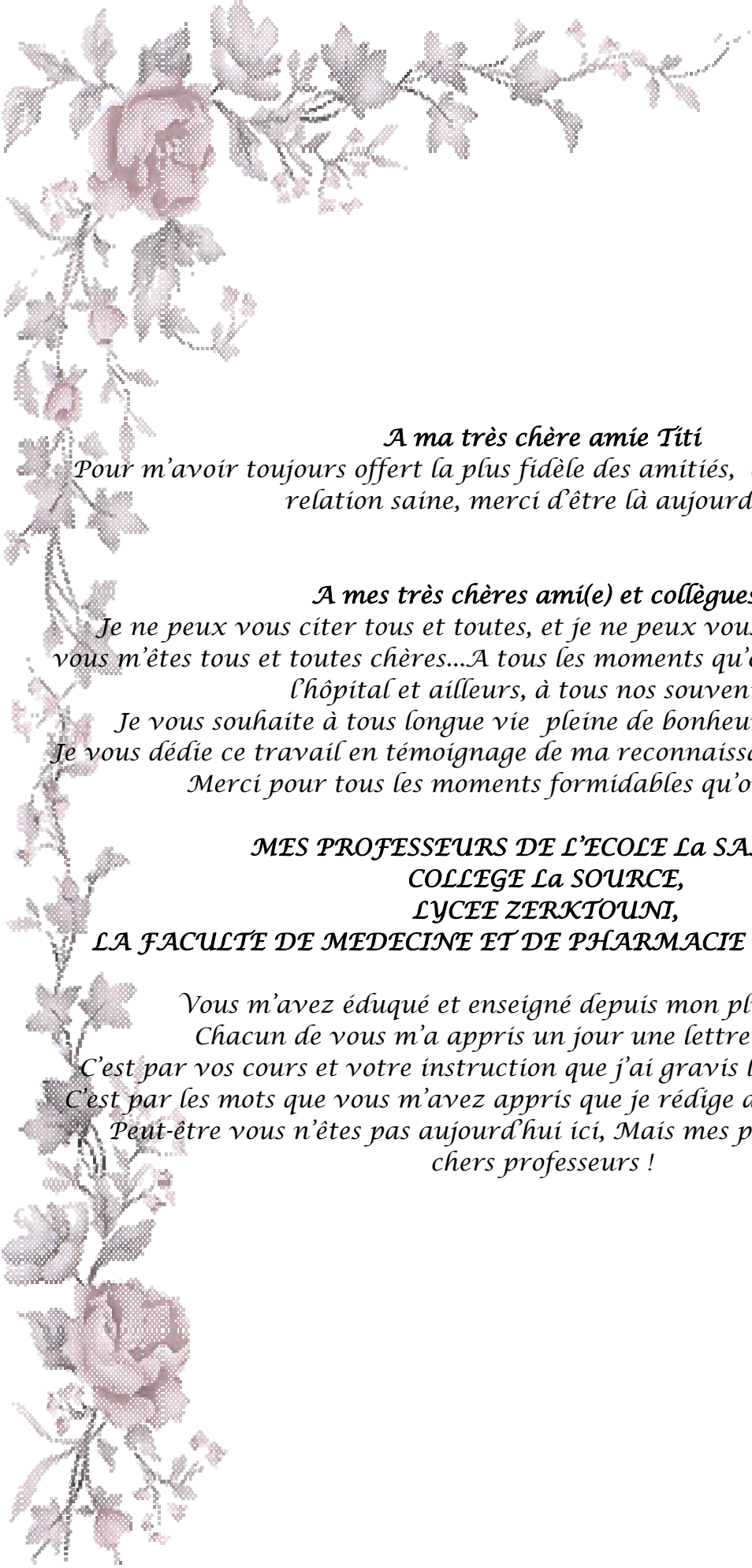
*Tous les mots ne suffiront pas pour exprimer ma gratitude pour tes
encouragements, ton soutien et ta présence à mes côtés au moment difficile.
Que Dieu te bénisse*

A toute la famille Meskani et Chaaibi

*J'espère que vous trouverez ici le témoignage de tout mon amour et toute ma
reconnaissance pour votre intarissable soutien.*

A mes très chères amies Nidale, Laïla, meriem , Hafsa et Hind

*Vous qui étiez toujours quelque part à mes côtés, vous qui me soufflez des mots
d'espoir et d'amour et de tendresse, vous qui me donnez à chaque fois le courage
de continuer mon chemin, c'est par vos actes et vos paroles, par vos regards et
vos sourires, que j'ai pu traverser ce long chemin, et tenir jusqu'au bout, vous
tous, aussi aimants qu'aimables, Je vous offre ce travail, qui est le vôtre avant
d'être le mien.*



A ma très chère amie Titi

Pour m'avoir toujours offert la plus fidèle des amitiés, et surtout pour notre relation saine, merci d'être là aujourd'hui

A mes très chères ami(e) et collègues :

Je ne peux vous citer tous et toutes, et je ne peux vous mettre en ordre, car vous m'êtes tous et toutes chères...A tous les moments qu'on a passés ensemble à l'hôpital et ailleurs, à tous nos souvenirs !

*Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité.
Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.
Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés*

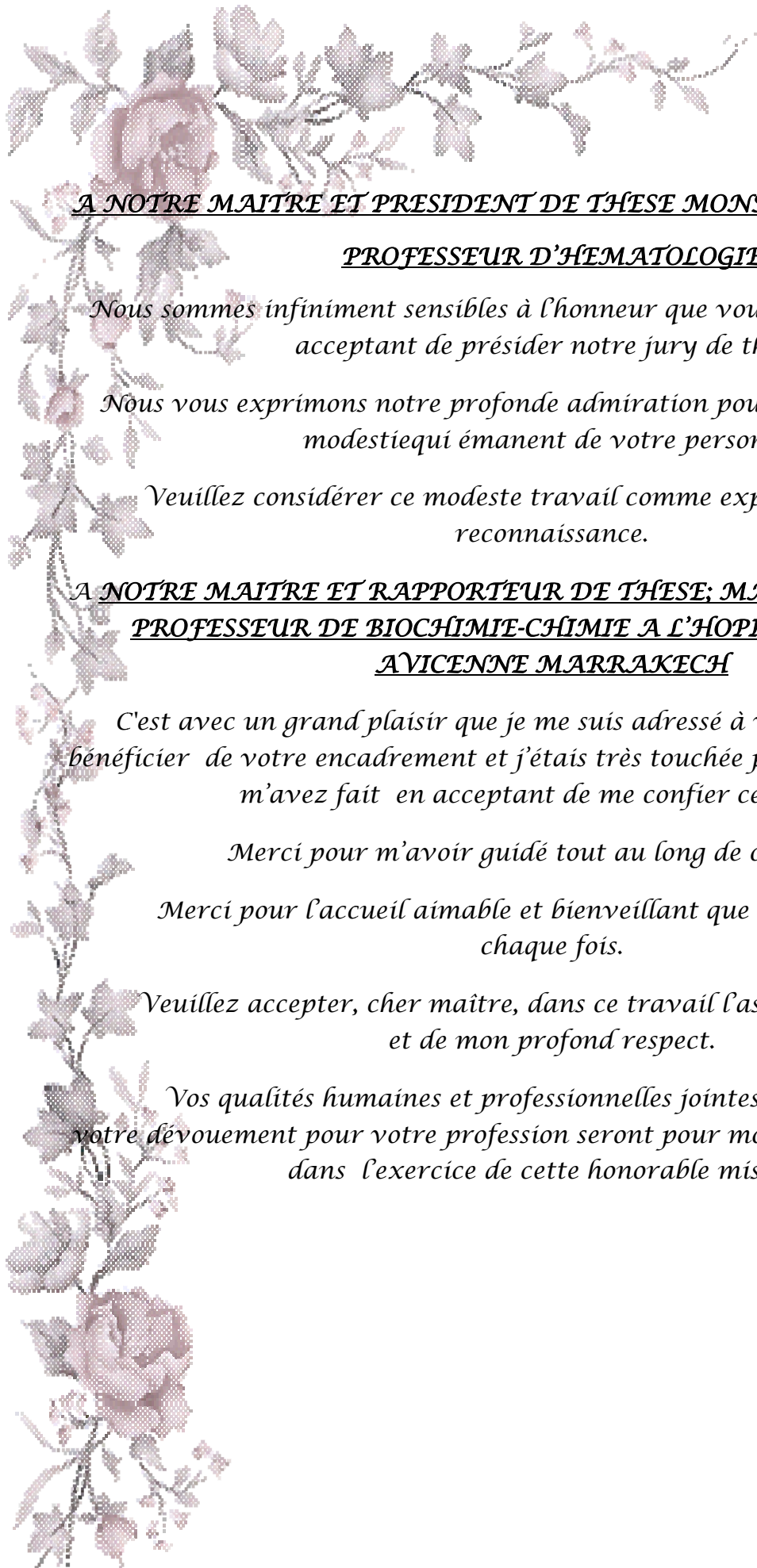
***MES PROFESSEURS DE L'ECOLE La SAADIA,
COLLEGE La SOURCE,
LYCEE ZERKTOUNI,
LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARRAKECH***

*Vous m'avez éduqué et enseigné depuis mon plus jeune âge.
Chacun de vous m'a appris un jour une lettre ou un mot.
C'est par vos cours et votre instruction que j'ai gravi les échelons de la vie.
C'est par les mots que vous m'avez appris que je rédige aujourd'hui cette thèse.
Peut-être vous n'êtes pas aujourd'hui ici, Mais mes pensées sont à vous, Mes chers professeurs !*



Remerciement





A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE MONSIEUR M. CHAKOUR

PROFESSEUR D'HÉMATOLOGIE

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez donné en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la sympathie et la modestie qui émanent de votre personne.

Veillez considérer ce modeste travail comme expression de notre reconnaissance.

A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE; MADAME S. CHELLAK,

PROFESSEUR DE BIOCHIMIE-CHIMIE A L'HOPITAL MILITAIRE

AVICENNE MARRAKECH

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail.

Merci pour m'avoir guidé tout au long de ce travail.

Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à chaque fois.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.

Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE, MONSIEUR H. BAÏZRI
PROFESSEUR D'ENDOCRINOLOGIE- DIABETOLOGIE-MALADIES
METABOLIQUES A L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE DE MARRAKECH

Ces quelques mots ne suffisent certainement pas pour exprimer le grand honneur et l'immense plaisir que j'ai eu à travailler sous votre direction, pour le précieux temps que vous avez consacré à diriger chacune des étapes de cette thèse avec une grande rigueur et perspicacité. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Veuillez croire en l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR M.ZYANI PROFESSEUR
AGREGÉ DE MEDECINE INTERNE A L'HOPITAL MILITAIRE AVICENNE
MARRAKECH

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Veuillez croire, cher maître, à l'assurance de notre respect et notre considération.

NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MADAME N. ELANSARI PROFESSEUR AGREGÉE D'ENDOCRINOLOGIE ET
MALADIES METABOLIQUES AU CHU MOHAMMED VI

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous voir
parmi nos membres de jury.*

Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous un modèle à suivre.

Je vous dédie ce travail en témoignage du grand respect que je vous porte.

A DR ABAINO LAHOUSSEINE, RESIDENT EN ENDOCRINOLOGIE,
HOPITAL MILITAIRE AVICENNE

*Votre aide a été sans pareil dans la réalisation de ce travail. Nous tenons à vous
remercier profondément pour tout le temps que vous m'aviez accordé, votre
disponibilité, gentillesse, vos encouragements. Veuillez trouver ici l'expression de
nos sincères remerciements*

*A toute l'équipe du service de biochimie, A toute l'équipe du service
d'endocrinologie, A toute l'équipe du service de médecine interne de l'Hôpital
militaire Avicenne*

En témoignage de ma reconnaissance



Liste des abréviations



Liste des abréviations

ACV	: Accidents cardio-vasculaires
AdoCbl	: Adénosylcobalamine
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ALAT	: Alanine aminotransférases
AOMI	: Artériopathie oblitérante des membres inférieur
ASAT	: Aspartate aminotransférases
AT	: Adénosyl transférase
ATCD	: Antécédents
AVC	: Accident vasculaire cérébral
Cbl	: Cyano-cobalamine
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CH 3THF	: Acide-5- méthyltétrahydrofolique
CNOPS	: Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale.
CoA	: Coenzyme A
CT	: Cholestérol total
DPP4	: Dipeptidyl peptidase-4
DT2	: Diabète de type 2
DTMP	: Thymidylate
DUMP	: Déoxyuridylate
ECL	: Électrochimiluminescence
EDTA	: Acide éthylène diamine tétra-acétique
FAR	: Force Armée Royale.
FDA	: Food and drug administration
FI	: Facteur intrinsèque
FRCV	: Facteur de risque cardio-vasculaire
GAJ	: Glycémie à jeun.
GGT	: Gamma glutamyl transpeptidases

GLP1	: Glucagon-like peptide- 1
HB	: Hémoglobine
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
HC	: Haptocorrin
Hcy	: Homocystéine
HDL	: Lipoprotéine de haute densité
HNI	: Hypoglycémiants non insulinique
HP	: Helicobacter pylori
HPLC	: Chromatographie en phase liquide à haute performance
HTA	: Hypertension artérielle
IC	: Intervalle de confiance
IDM	: Infarctus de myocarde
IMC	: Indice de masse corporelle
LDL	: Lipoprotéine de basse densité
MeCb	: Méthyl-cobalamine
MHD	: Mesure hygiéno-diététique
MMA	: Acide méthylmalonique sérique
MS	: Méthionine synthetase
NO2	: Dioxyde d'azote
NSE	: Niveau socioéconomique
OCT1	: Organic transporter 1
PAI- 1	: Plasminogen Activator Inhibitor -1
PAL	: Phosphatase alcaline
PNPP	: Paranitrophényl phosphate
RAP	: Protéine associée au récepteur
RD	:Rétinopathie diabétique
SAM	: S-adénosyl-Lméthionine
TA	: Tension artérielle
TC	: Trans-cobalamines
TCb1R	: Récepteur protéinique de la transcobalamine
TCMH	: Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

TG	: Triglycéride
THF	: Tétrahydrofolate
TT	: Tour de taille
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
VGM	: Volume globulaire moyen
Vit. B12	: Vitamine B12

Plan



INTRODUCTION..... 1

MATERIEL ET METHODES..... 4

A. Population étudiée :	5
I. Type, cadre et période de l'étude:	5
II. Echantillonnage :	5
B. Méthodes :	6
I. Recueil et analyse des données :	6
II. Méthodes d'analyse et de traitement des résultats :	12
III. Considération éthique :	12
<u>RESULTATS</u>	13
A. Partie Descriptive et analytique :	14
I. Données sociodémographiques :	14
II. Données cliniques et pathologiques :	19
III. Données thérapeutiques :	33
IV. Données biologiques :	33
B. Corrélation entre le statut en vitamine B12 et les différentes variables :	43
I. Les variables sociodémographiques et cliniques :	43
II. Les variables pathologiques et thérapeutiques :	43
III. Les variables biologiques :	49
<u>DISCUSSION</u>	52
A. Rappel bibliographique :	53
I. Vitamine B12 :	53
1. Besoins physiologiques en vitamineB12 :	53
2. Structure chimique :	53
3. Sources en vitamine B12 :	55
4. Métabolisme :	56
5. Fonctions de la vitamine B12 et des folates :	58
6. Rôle métabolique de la vitamine B12 :	61
7. Définition du déficit en vitamine B12 :	63
8. Epidémiologie :	64
9. Diagnostic du déficit en vitamine B12 :	65
10. Techniques de dosage de la vitamine B12 :	67
11. Manifestations cliniques :	68
12. Etiologies :	71
13. Supplémentation en vitamine B12 :	75
II. Metformine :	77

1. <u>Généralités</u> :	77
2. <u>Données pharmacocinétiques</u> :	78
3. <u>Métabolisme</u> :	79
4. <u>Propriétés pharmacodynamiques</u> :	80
5. <u>Effets indésirables</u> :	84
6. <u>Place thérapeutique de la metformine et ses modalités pratiques de prescription</u> :	86
 B. <u>Discussion de la présente étude</u> :	87
I. <u>La prévalence du déficit en vitamine B12 : (Tableau 28)</u>	93
II. <u>Corrélation entre les différents paramètres et le déficit en vitamine B12</u> :	70
III. <u>Manifestations cliniques</u> :	110
IV. <u>Diagnostic différentiel</u> :	112
V. <u>Recommandations</u> :	113
 <u>CONCLUSION</u>	115
 <u>ANNEXES</u>	117
 <u>RESUMES</u>	112
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	129



Introduction



La metformine, un biguanide, est considérée comme une pierre angulaire du traitement du diabète de type 2 comme le recommande l'association américaine du diabète. Il s'agit d'un médicament à effet anti-hyperglycémiant réduisant la glycémie basale et postprandiale. Il est généralement bien toléré par la plupart des patients et se caractérise par une excellente amélioration de la sensibilité périphérique à l'insuline et le risque de morbidité et de mortalité cardio-vasculaires associées au diabète type II.

Pour cette raison, la molécule de metformine utilisée, soit en monothérapie soit en association aux hypoglycémiants non insuliniques ou à l'insuline, est devenu le médicament antidiabétique le plus largement utilisé, en conjonction avec une modification du mode de vie (régime alimentaire, contrôle du poids et activité physique).

En raison de cette large utilisation, on en sait beaucoup sur ses effets secondaires, dont la majorité est certes gênante, mais relativement anodin. Généralement, ces effets (pesanteur gastrique, ballonnement, diarrhées...) apparaissent peu après l'instauration de la metformine et disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement.

En effet, certains effets indésirables des médicaments, la metformine en l'occurrence ne se manifestent qu'après des années d'utilisation. C'est pourquoi un suivi constant après commercialisation est nécessaire et les cliniciens doivent déclarer tous les effets néfastes. Un cas isolé rapporté dans la littérature médicale peut également conduire à la génération d'un signal, et par la suite plus de cas sont rapportés. Cela constitue le cœur de la pharmacovigilance.

Récemment, des effets indésirables dus à des effets à long terme de traitement par la metformine ont été rapportés, nécessitant ainsi une révision des recommandations.

Certaines études en effet ont démontré que l'utilisation à long terme de la metformine peut être responsable d'un déficit en vitamine B12 et en folates, et donc influencer le métabolisme de l'homocystéine et contribuer à la progression de la neuropathie périphérique diabétique.

La vitamine B12 est un nutriment essentiel pour la santé, elle est impliquée dans la synthèse de l'ADN et la prolifération cellulaire et est nécessaire à la formation de globules rouges et au maintien de la fonction du système nerveux.

Au Maroc, il existe une seule étude sur la prévalence du déficit en vitamine B12 liée à la metformine chez les personnes atteintes de diabète type 2. En outre, il n'existe aucune directive indiquant à quelle fréquence les personnes atteintes de DT2 et traitées à la metformine doivent être soumises à un dépistage du risque de déficit en vitamine B12, et le cas échéant, à la prescription de suppléments à la vitamine B12.

Dans ce cadre, il nous a semblé opportun de faire un point sur cette association entre metformine et déficit en vitamine B12.

Les principaux objectifs de notre étude sont de :

- Déterminer la prévalence du déficit en vitamine B12 dans une population de diabétiques type II dont 75% est traitée à la metformine et dont un groupe non traité à la metformine.
- Etudier une éventuelle association entre le déficit en vitamine B12 et la prise de metformine ainsi que les autres paramètres sociodémographiques, cliniques et biologiques en comparaison avec le groupe metformine (-).
- Etablir des recommandations claires sur la base de ces données.



Matériel et méthodes



A. Population étudiée :

1. Type, cadre et période de l'étude:

Il s'agit d'une étude transversale et descriptive portant sur une population de 200 patients DT2 au sein du service d'endocrinologie et de maladies métaboliques et de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech soit au cours de leur hospitalisation soit pendant la consultation à laquelle nous avons assisté en présence du médecin endocrinologue.

Notre étude s'étendait sur une période de 5 mois s'étalant du mois de novembre 2017 au mois de mars 2018 incluant 150 patients traités par Metformine et 50 patients sans Metformine qui consiste à décrire le statut en vitamine B12 chez eux.

2. Echantillonnage :

2.1. Critères d'inclusion :

On a inclus les patients d'un âge ≥ 18 ans :

- Les DT2 sous Metformine ainsi que les diabétiques type 2 sous autres hypoglycémifiants non insuliniques ou sous insuline.

Nota Bene : Beaucoup de patients sont mis sous metformine plus que ceux qui ne le sont pas ce qui explique la supériorité du groupe de la population étudiée par rapport au groupe de comparaison.

2.2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu les autres types du diabète notamment :

- Les patients diabétiques type 1.
- Les patients diabétiques type 2 ayant un des facteurs pouvant influencer la concentration de la vitamine B12 à savoir :
 - Déficit en vitamine B12 connu.

- Anémie.
- Diagnostic d'une pathologie digestive.

B. Méthodes :

1. Recueil et analyse des données :

Pour La collecte des données nous avons établi une fiche d'exploitation (voir annexe)

Le recueil des données s'est basé sur :

1.1. L'interrogatoire :

Les participants ont répondu à un questionnaire préétabli qui comporte des informations sur :

- L'identité : nom, prénom, âge, sexe, lieu de résidence, niveau socio-économique, numéro de téléphone.
- L'ancienneté du diabète.
- Les complications microangiopathiques (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) ;macroangiopathiques (AVC, IDM, AOMI).
- Les facteurs de risque cardio -vasculaires : HTA, Dyslipidémie, Tabac, ACV majeurs, Sédentarité.
- Les mesures hygiéno-diététiques
- Le traitement en cours : hypoglycémiants non insuliniqes (dose et durée d'utilisation, seule ou en association avec l'insuline).

1.2. L'examen clinique :

L'examen clinique a compris :

- La mesure du poids, de la taille, avec le calcul de l'IMC (en divisant le poids(en Kg) par le carré de la taille (en mètre) (kg/m^2)). (Tableau 1)

Tableau I: Classification de l'IMC adulte (Kg/m^2)

<16,5	Famine
16,5–18,5	Maigre
18,5–25	Normal
25–30	Surpoids
30–35	Obésité modérée
35–40	Obésité sévère
>40	Obésité morbide

- Le tour de taille (mesuré en position debout, au niveau de l'ombilic) en cm. (Tableau 2)

Tableau II : Taux normaux du TT selon le sexe

HOMMES	FEMMES
<94cm	<80 cm

- La pression artérielle (mesurée à l'aide d'un manomètre standard à mercure ; on considère hypertendu tout patient présentant une tension artérielle systolique ≥ 140 mm Hg, ou une tension artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg, ou sous traitement antihypertenseur).

1.3. Le bilan biologique:

Le bilan biologique comporte les paramètres suivants :

- La vitamine B12
- Les folates
- Le bilan métabolique a compris : Glycémie à jeun, Hémoglobine A1C, Cholestérol Total, Triglycéride, HDL cholestérol et LDL cholestérol.
- Le bilan hématologique a compris l'évaluation de l'hémoglobine, le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH).
- Le bilan rénal : Urée, Créatinine et micro albuminurie.
- Le bilan hépatique : Alanine Amino transférase (ALAT), Aspartate Amino transférase (ASAT), la phosphatase alcaline (PAL), la gamma-glutamyltransférase (GGT).

a. La phase pré-analytique :

Il faut s'assurer du bon déroulement du prélèvement sanguin, en respectant la procédure de réalisation ainsi que les recommandations pour le choix des tubes de prélèvement.

- Le prélèvement veineux a été recueilli sur un tube contenant l'héparinate de lithium (bouchon vert) ou un tube sec avec ou sans gel séparateur (bouchon rouge, bouchon jaune), pour l'ensemble des examens de routine et un tube contenant l'EDTA pour l'exécution de l'HbA1c au sang total et un 2ème pour l'exécution de la NFS.
- Un jeûne de 10 à 12h a été respecté.
- Pose du garrot moins d'une minute.
- L'ordre de prélèvement : en 3ème position le tube hépariné et en 4ème position pour le tube à l'EDTA (après tube sec (1ère position) et tube de citrate de sodium en 2ème position).
- Retournement des tubes 4 à 8 fois.

- La centrifugation des tubes héparinés s'est faite immédiatement après le prélèvement pour séparer le plasma des éléments figurés à raison de 2000 g/min pendant 15 min, ou 3000 tours/min pendant 15 min.
- Après centrifugation et élimination du culot, les prélèvements peuvent être conservés aux maximums sept jours au réfrigérateur (entre 2 et 8°C).

Les précautions à prendre pour la vitamine B12 :

- ✚ L'échantillon doit être à une température entre 20 et 25°C avant analyse.
- ✚ L'échantillon stabilisé par l'azide de Na ou inactivé par la chaleur ne doit pas être utilisé.
- ✚ Une seule congélation est possible.

b. La phase analytique:

b.1. La Vitamine B12 : (Principe de dosage)

Un grand nombre de méthodes sont actuellement disponibles pour déterminer la concentration de la vitamine B12.

Dans notre étude, la vitamine B12 a été déterminée selon un dosage par le test Elecsys Vitamin B12 II (2^{ème} génération). Ce dernier est un test de liaison qui repose sur le principe de compétition entre l'échantillon du vit B12 et le facteur intrinsèque spécifique du vit B12 afin de faire un dosage quantitatif in vitro de cette vitamine dans le sérum et le plasma humain (1).

Principe de compétition :

- ❖ **1^{ère} incubation** : 15 µL d'échantillon sont incubés avec les réactifs de prétraitement 1 et 2. La vitamine B12 est libérée.
- ❖ **2^{ème} incubation** : l'échantillon prétraité est incubé avec le facteur intrinsèque marqué au ruthénium. Il se forme un complexe vitamine B12-protéine de liaison, dont la quantité dépend de la concentration de l'analyte dans l'échantillon.
- ❖ **3^{ème} incubation** : les microparticules tapissées de streptavidine et la vitamine B12 biotinylée sont ajoutées. Les sites de liaison libres du facteur intrinsèque ruthénylé sont occupés : il se forme un complexe facteur intrinsèque ruthénylé-vitamine B12 biotinylée.

Le complexe immun est fixé à la phase solide par une liaison biotine-streptavidine.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de solution de ProCellou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

Durée totale du cycle analytique : 27 min. (Figure 1)

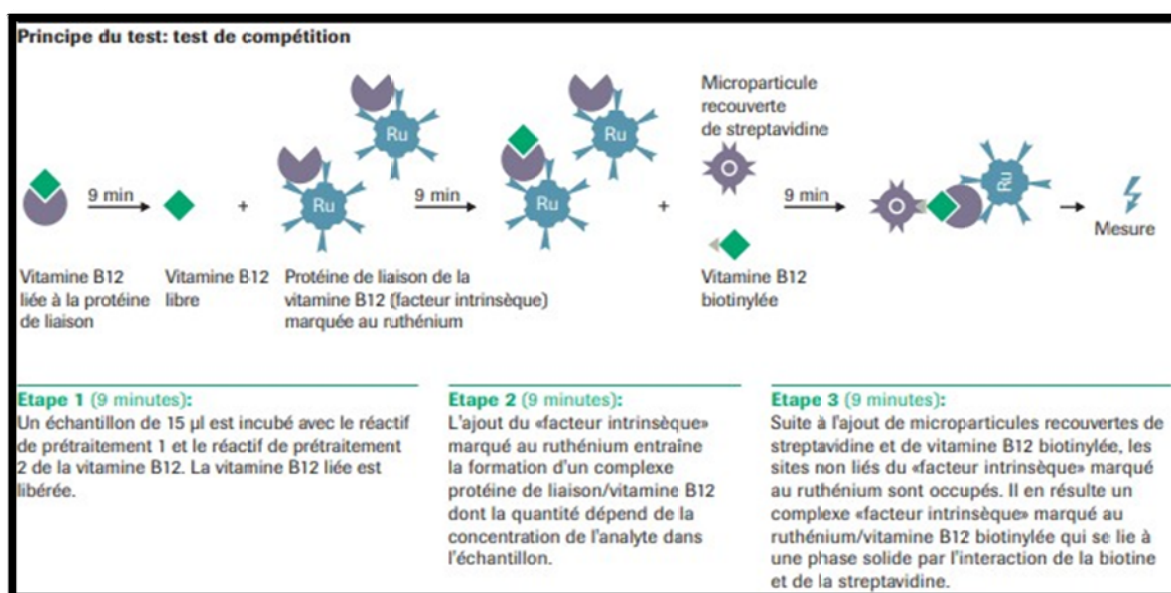


Figure1. Principe de dosage de la Vit B12

b.2. Les autres paramètres :

Pour les autres paramètres biologiques demandés et effectués au service de Biochimie-Toxicologies, les techniques de mesure ainsi que les valeurs normales sont mentionnées dans le tableau 3.

L'instrument utilisé pour tous ces paramètres biologiques est le Cobas 6000® (Roche diagnostic).

Le bilan hématologique a été effectué au service d'Hématologie-Immunohématologie sur automate

Tableau III : Paramètres biologiques, leurs techniques de dosage ainsi que les valeurs de références

Analyse biologique	Technique	Valeurs normales
Vitamine B12	ECL	197-771 pg /mL
Acide Folique	ECL	4.5-32.1 ng/mL
GAJ	Enzymatique (hexokinase)	3.90-6.10 mmol/L
HBA1C	HPLC	< 6.0 %
CT	Enzymatique	3.6-5.2 mmol/L
TG	Enzymatique	<1.70 mmol/L
HDL	Directe à la concavoline A	>1.30 mmol/L
LDL	Directe	1.60-4.40 mmol/L
Créatinine	Colorimétrie / Jaffé	50-120 µmol/L
Urée	Enzymatique (uréase)	2.5-7.5 mmol/L
Microalbuminurie	Immunturbidimétrie	<2.0
ASAT	Enzymatique colorimétrique	<50 UI
ALAT	Enzymatique colorimétrique	<65UI
PAL	PNPP, tampon AMP	35-104 UI
GGT	G-glutamyl carboxyl-nitroamilide	8-61 UI

c. La phase post-analytique :

Cette dernière étape englobe la validation biologique faite par le biologiste et la transmission des résultats aux patients et /ou prescripteur.

2. Méthodes d'analyse et de traitement des résultats :

Les données ont été saisies et codées sur Excel, puis analysées à l'aide du logiciel SPSS v20.

Pour la partie descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne et leur écart-type, ainsi que par leurs valeurs minimales et maximales.

Les variables qualitatives ont été exprimées par leur effectif et leur fréquence.

Le seuil de signification (p) retenu était de 5 %.

La réalisation des graphiques a été effectuée avec le logiciel Microsoft Excel 2010.

3. Considération éthique :

L'étude a pris en compte le consentement écrit et éclairé du patient, de son anonymat ainsi que la confidentialité des données.

Les autorisations d'accès aux dossiers ont été accordées par le chef de service.



Résultats



Dans ce chapitre, nous exposons les différents résultats sociodémographiques, cliniques, thérapeutiques et biologiques relevant de notre travail de thèse qui a porté sur 150 diabétiques type 2 sous metformine comparativement à un groupe de 50 diabétiques type 2 non traités par la metformine suivis au sein de l'hôpital militaire Avicenne.

Dans un premier temps nous avons choisi d'étudier les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, thérapeutiques et biologiques de notre effectif global celui de 200 patients et aussi le groupe des patients DT2 sous metformine comparativement au groupe metformine (-), ensuite nous avons analysé chez les patients sous metformine la corrélation entre le statut en vitamine B12 et les variables cliniques, pathologiques, thérapeutiques et biologiques.

A. Partie Descriptive et analytique:

1. Données sociodémographiques:

a) Age :

L'âge moyen des patients a varié entre 30 ans et 86 ans avec une moyenne de 57,82 ans et un écart type de 10,77 ans.

L'âge moyen des patients sous metformine a varié entre 30 ans et 86 ans avec une moyenne de 58,27 ans et un écart type de 9,10 ans, contre une moyenne de 56,48 ans avec des extrêmes allant de 30 ans à 84 ans et un écart type de 14,74 ans chez le groupe metformine (-), ce qui a donné un $p=0,42$ qui est statistiquement non significatif.(Tableau 4)

Tableau IV: Comparaison de l'âge dans les 2 groupes

	Groupe	N	Moyenne	Ecart-type	P
Age (ans)	Metformine (-)	50	56,48	14,74	0,42 (NS)
	Sous METFORMINE	150	58,27	9,10	

b) Sexe :

Le nombre des patients examinés de sexe féminin et de sexe masculin a été le même (50% femmes et 50% hommes) dans les deux groupes, avec une différence non significative entre les 2 groupes ($p=0,99$). (Tableau 5)

La répartition selon le sexe est représentée sur la figure 2.

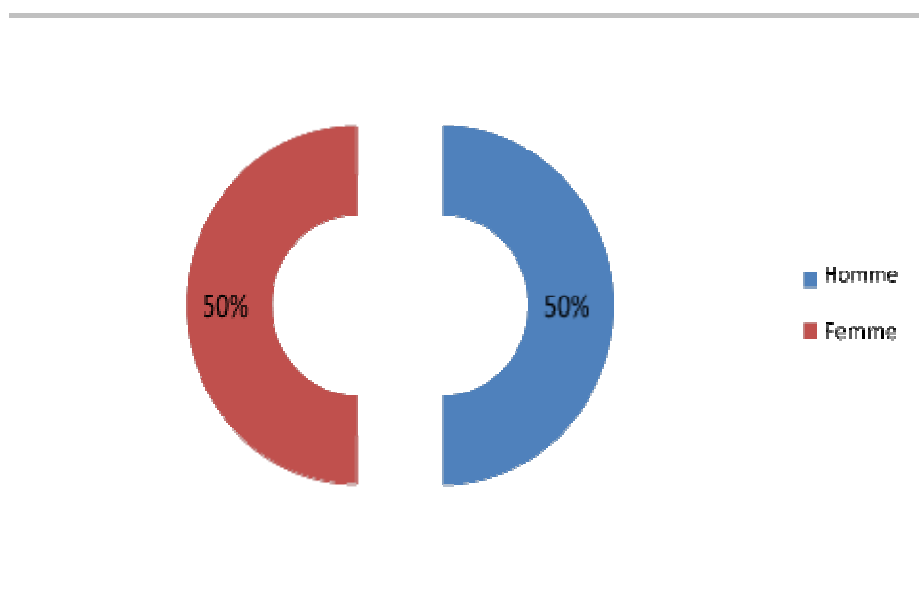


Tableau V: Répartition du sexe chez les 2 groupes

			Groupe		<i>P</i>
			Metformine (-)	Sous METFORMINE	
Sexe	Hommes	Effectif	25	75	0,99 (NS)
		%	25,0%	75,0%	
	Femmes	Effectif	25	75	
		%	25,0%	75,0%	

c) Niveau socio-économique (NSE°) :

89,50 % des patients avaient un niveau socio-économique moyen ; 8,50% avaient un niveau socio-économique bas et 2 % avaient un niveau élevé. (Figure 3)

Le niveau socio-économique moyen était très élevé aussi bien pour le groupe des patients sous metformine que pour le groupe metformine (-). La différence en effet n'était pas significative $p=0,99$. (Tableau 6)

Dans le groupe des patients sous metformine : 9% avaient un niveau socio-économique bas, 90 % avaient un niveau moyen et 1% avaient un niveau élevé.

Dans le groupe metformine (-) : 8% avaient un niveau socio-économique bas, 88% avaient un niveau moyen et 4 % avaient un niveau élevé. (Figure 4)

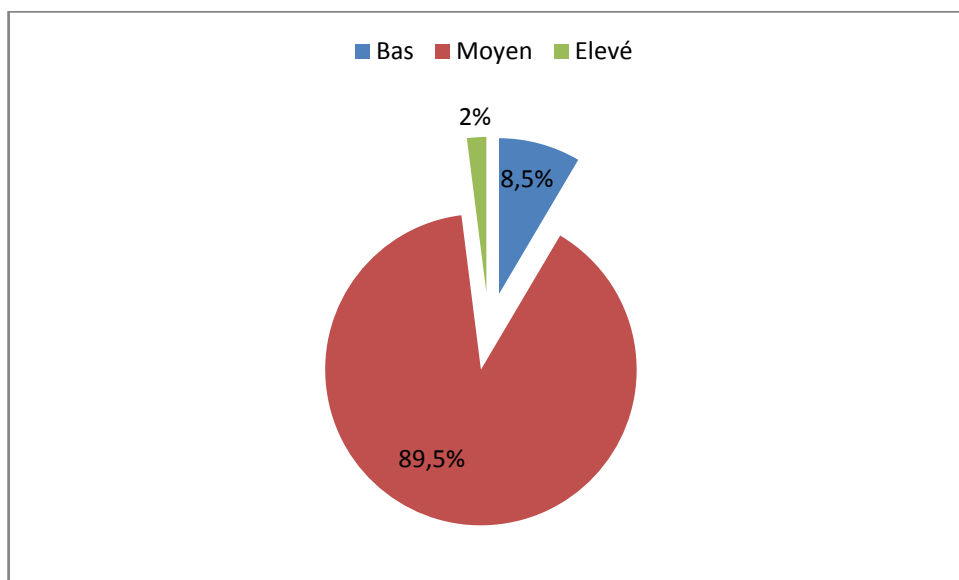


Figure3. Répartition des diabétiques selon le NSE

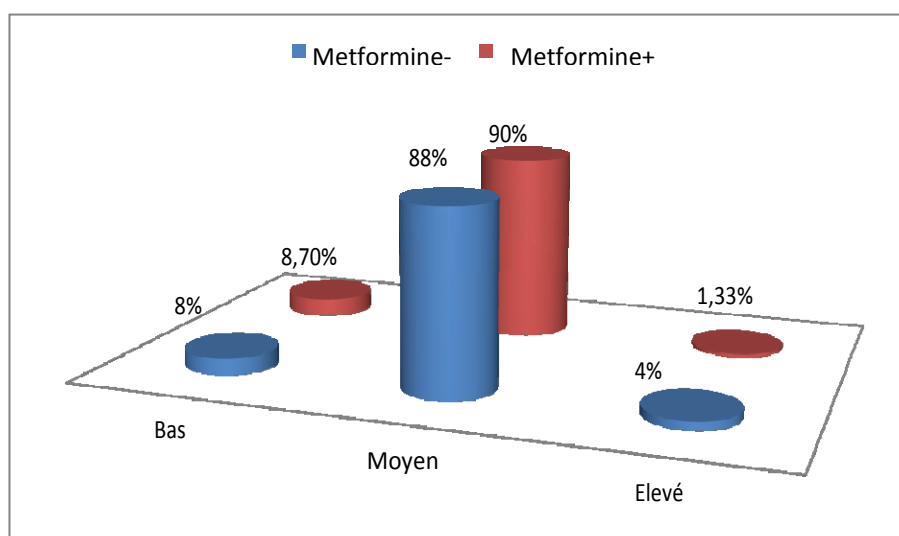


Figure 4. NSE des 2 groupes

Tableau VI: NSE des 2 groupes

			Groupe		<i>P</i>
			Metformine (-)	Sous METFORMINE	
NSE	Bas	Effectif	4	13	0,99 (NS)
		%	8%	8,66%	
	Moyen à élevé	Effectif	46	137	
		%	92%	91,34%	

d) Couverture sociale :

La totalité des patients recrutées avait une couverture médicale et environ 90% des patients étaient des mutualistes des FAR. (Figure 5)

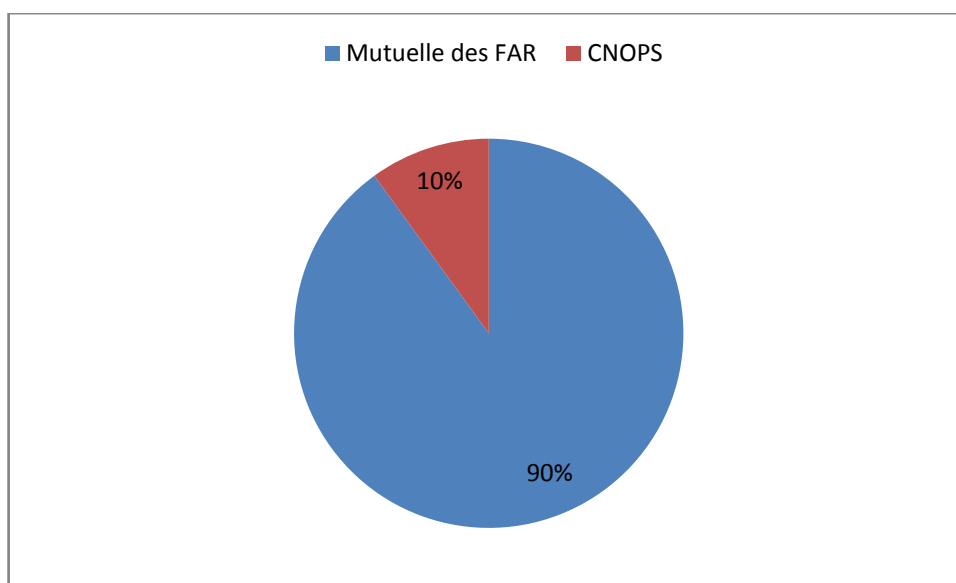


Figure5. Répartition selon le type de couverture sociale

2. Données cliniques et pathologiques :

a) Mesures anthropométriques:

➤ **Poids :**

Le poids moyen de notre population a été de $74,58 \pm 16$ Kg, le minimum étant de 48,00 Kg et le maximum étant de 123,00Kg.

Le poids moyen de notre population sous metformine a été de 81,88 Kg, le minimum étant de 50,00 Kg et le maximum étant de 165,00 Kg, contre une moyenne de 74,48 kg avec des extrêmes allant de 50 à 105 kg chez le groupe metformine (-).

➤ **Taille :**

La taille moyenne des patients a été de $167,24 \pm 7,75$ cm, le minimum étant de 150 cm et le maximum de 185 cm.

La taille moyenne des patients sous metformine a été de 165,72 cm, le minimum étant de 160 cm et le maximum de 192 cm, contre une moyenne de 157,64 cm avec des extrêmes allant de 147 à 183 cm chez le groupe metformine (-).

➤ **Tour de Taille :**

La population étudiée se caractérisait par un tour de taille moyen égale à 98,40 cm, la valeur minimale observée était de 38 cm tandis que la plus grande valeur était de 163cm.

Les patients de sexe masculin sous metformine ont affiché un tour de taille de 94.27 ± 11.86 cm. En contrepartie, le groupe metformine (-) avait un TT moyen de $88,48 \pm 10,33$ cm. La p-value étant égale à 0,032, ce qui est statistiquement significatif.

Quant aux patients de sexe féminin sous metformine, ils se caractérisaient par un TT moyen égale à $105,63 \pm 17,72$ cm, contre une moyenne de $99,04 \pm 19,33$ cm chez le groupe

metformine (-). La p-value étant égale à 0,119 (supérieure à 5%), nous ne pouvons donc conclure que la différence entre les moyennes des deux groupes est statistiquement non significative. (Tableau 7)

A partir du tableau ci-dessous, nous remarquons que dans le groupe des patients sous metformine, 30% des hommes avaient un TT >94 cm. En outre, 47,34% des femmes avaient un TT >80 cm.

D'autre part, 14% des hommes du groupe metformine (-) avaient un TT > 94 cm et 44 % des femmes avaient un TT >80 cm.

- ❖ La comparaison des deux groupes sur le même tableau, montre que les patients de sexe masculin avaient une p-value de 0,006 qui est statistiquement significative. Contrairement aux femmes qui avaient une p-value de 0,36 qui est statistiquement non significative. (Tableau 8)

➤ **IMC :**

L'IMC (Indice de masse corporelle) de cette population a été en moyenne de 28,90 kg/m², le minimum étant de 18,72 Kg/m² et le maximum étant de 66,10 kg/m².

24% de la population avaient un IMC normal ; 43,5% avaient un surpoids ; 19,5% avaient une obésité modérée et 9% avaient une obésité sévère. Enfin 3,5% avaient une obésité morbide. (Figure 6).

L'IMC de cette population sous metformine a été en moyenne de 29,65 ± 6,82 kg/m², le minimum étant de 19,53 kg/m² et le maximum étant de 66 kg/m² contre une moyenne de 26,63 ± 4,80 kg/m² avec des extrêmes allant de 18,72 à 39,85 kg/m² chez le groupe metformine (-), ce qui donne un p=0,003 qui est statistiquement significatif. (Tableau 7)

La majorité des patients avaient un surpoids : 46.60% chez le groupe des patients sous metformine contre 34% chez le groupe metformine (-), les autres classes ont été représentées avec des % variables. (Figure 7)

Au-delà d'un IMC > 25, la différence est statistiquement significative pour les 2 groupes ($p=0.001$). (Tableau 8)

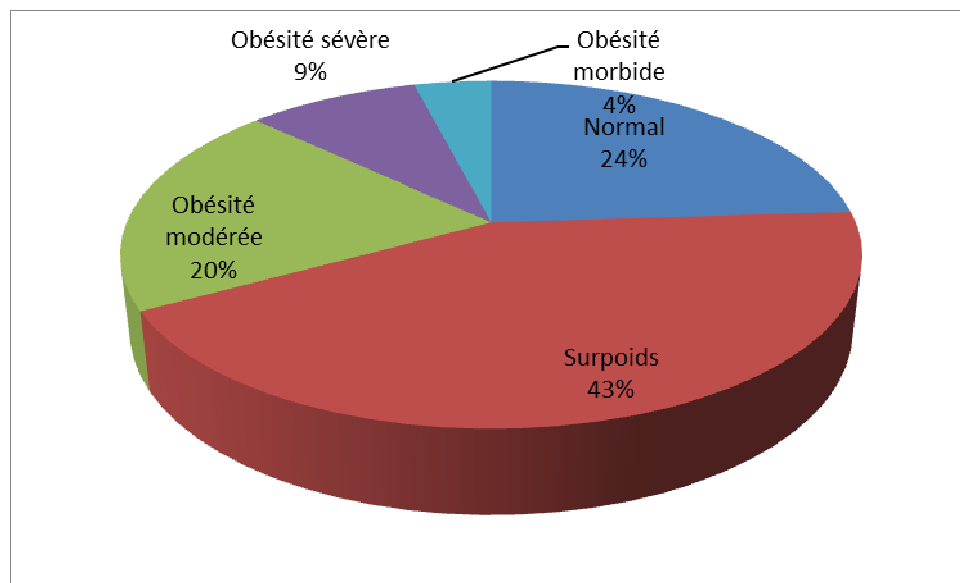


Figure6. Répartition des patients selon l'IMC

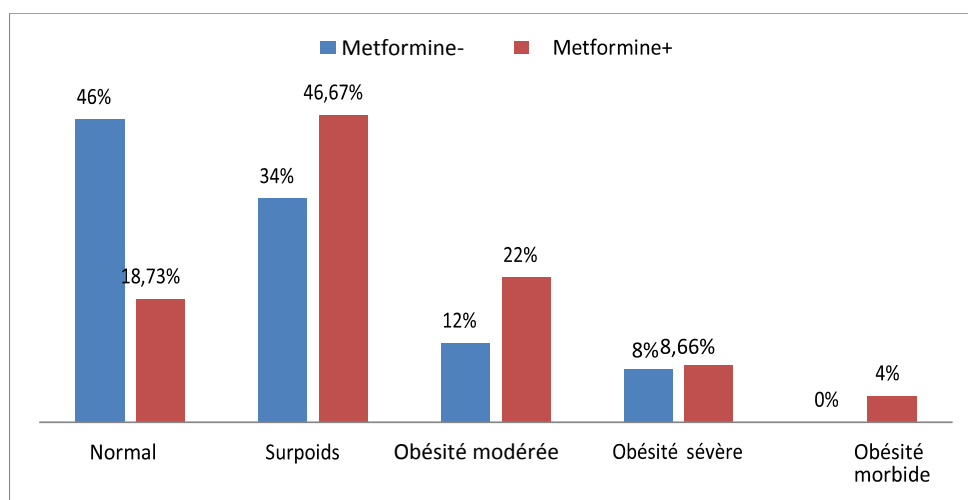


Figure7. Répartition de l'IMC chez les 2 groupes

Tableau VII : Comparaisn des mesures anthropométriques entre les 2 groupes

		Groupe	N	Moyenne	Ecart-type	P
TT (cm)	Hommes	Metformine (-)	25	88,84	10,33	0,03
		Sous Metformine	75	94,27	11,86	
	Femmes	Metformine (-)	25	99,04	19,33	0,11 (NS)
		Sous Metformine	75	105,63	17,72	
IMC (kg · m ⁻²)		Metformine(-)	50	26,63	4,80	0,003
		Sous Metformine	150	29,65	6,42	

Tableau VIII: Comparaison des mesures anthropométriques et calcul de p selon le normal et l'anormal

			Groupe		p
			Metformine (-)	Sous Metformine	
TT Homme (cm)	<94	Effectif	18	30	0,006
		%	36%	20%	
	>=94	Effectif	7	45	
		%	14%	30%	
TT Femme (cm)	<80	Effectif	3	4	0,36 (NS)
		%	6%	2,66%	
	>=80	Effectif	22	71	
		%	44%	47,34%	
IMC (kg · m ⁻²)	<25	Effectif	23	26	0.001
		%	46,90%	53,10%	
	>=25	Effectif	27	124	
		%	17,90%	82,10%	

b) Facteurs de risque cardio-vasculaires :

Dans notre échantillon :(Figure 8)

- Une HTA connue a été retrouvée chez 46,7% des patients.
- Une dyslipidémie a été retrouvée chez 32,3% de nos patients.
- 16,2 %de nos patients ont été tabagiques.
- La sédentarité a été retrouvée chez 4,2% des patients.
- Seulement 0,6 % de nos patients avaient des AVC majeurs.

La dyslipidémie et l'HTA ont été les plus détectées chez le groupe des patients sous metformine respectivement 31,33% et 42 % contre 14% et 30% chez le groupe metformine (-).

Par contre, le tabac a été légèrement prédominant chez le groupemetformine (-) (20%) par rapport au groupe des patients sous metformine (10%).

La sédentarité et les ACV majeurs ont été quasi faibles dans les 2 groupes. (Figure 9)

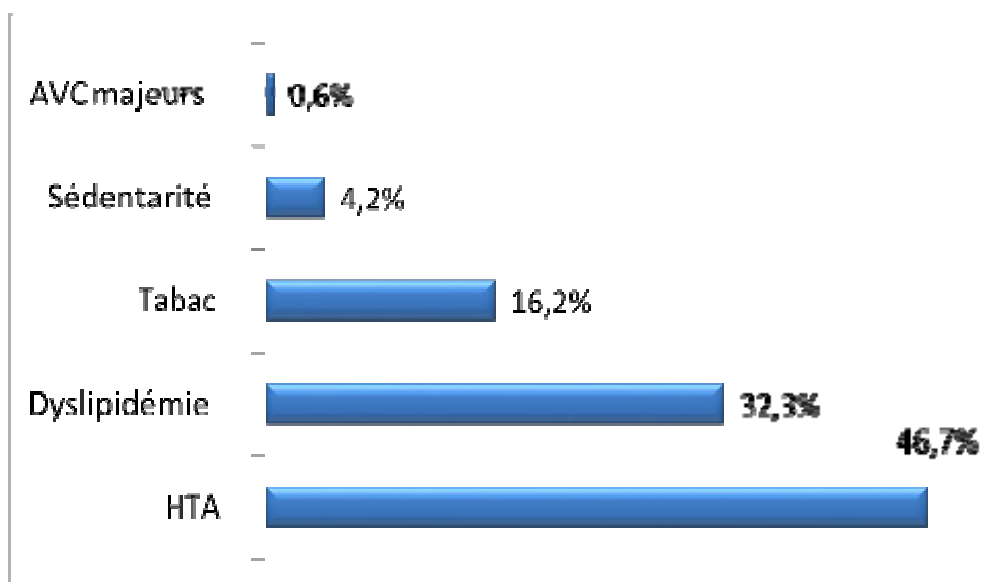


Figure8. Répartition des FDR Cvx dans notre échantillon

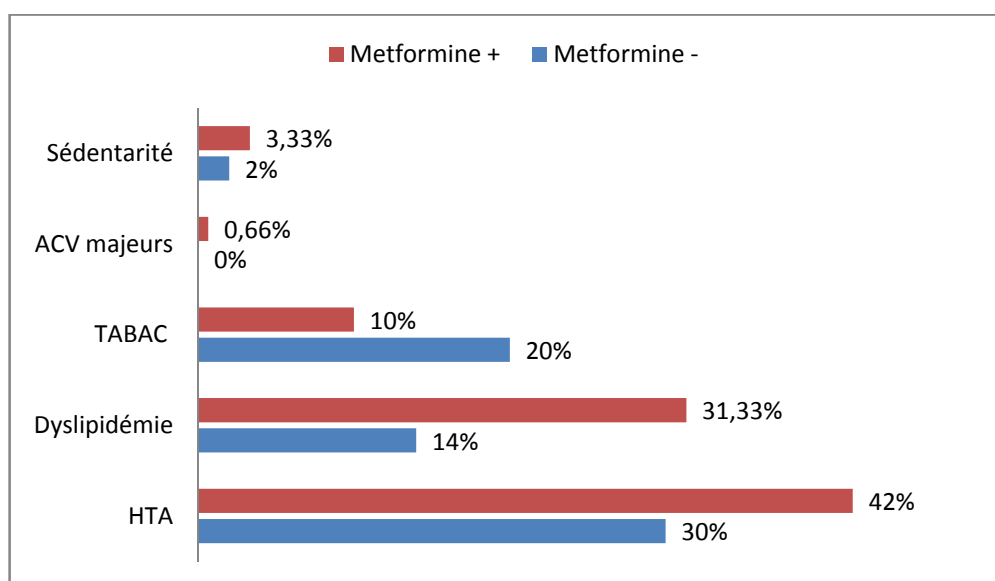


Figure9. Répartition des FDR Cvx chez les 2 groupe

Dans notre échantillon :(Figure 10)

- ❖ •66,1 % de nos patients avaient un seul FDR.
- ❖ •29,8% de nos patients avaient 2 FDR.
- ❖ •Et seulement 4,1% avaient 3FDR.

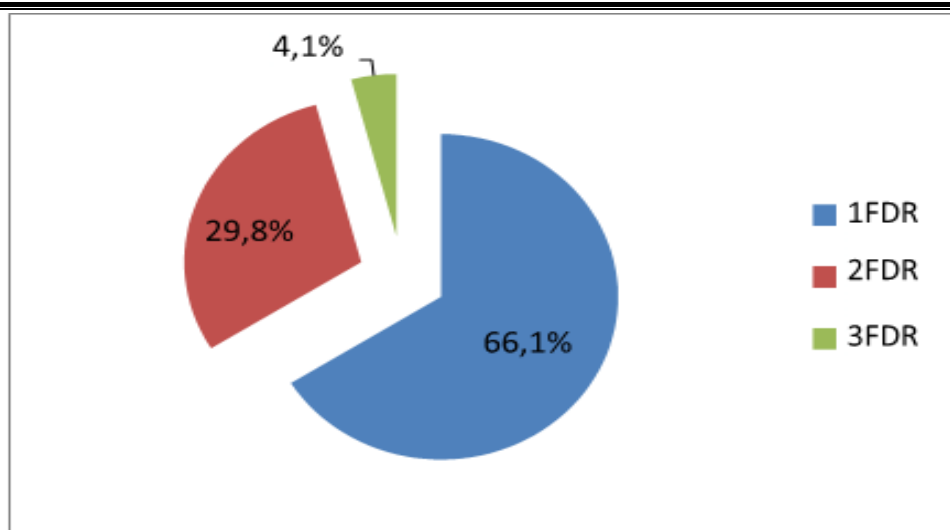


Figure10. Répartition selon le nombre des FDR Cvs

- 95 patients sous metformine (63,34%) avaient au moins un seul FDR ou plus contre 26 patients du groupe metformine (-) (52%).
 - 55 patients sous metformine (36,66%) n'avaient aucun FDR contre 24 patients du groupe metformine (-) (48%).
- La différence entre les 2 groupes est statistiquement non significative ($p=0,15$). (Tableau 9)

Tableau IX: Comparaison selon le nombre des FDR Cvx

			Groupe		<i>P</i>
			Metformine (-)	Sous Metformine	
FDR	Aucun FDR CV	Effectif	24	55	0,15
		%	48%	36,66%	
	un FDR et plus	Effectif	26	95	
		%	52%	63,34%	

c) Ancienneté du diabète :

L'ancienneté du diabète moyenne du diabète dans notre population a été de 187,36 mois avec une durée minimale de 1 mois et maximale de 624 mois (26 ans).

L'ancienneté du diabète moyenne du diabète dans notre population sous metformine a été de 244.21 +/-167,09 mois (13,92 +/-2,93ans) avec une durée minimale de 8 mois et maximale de 624 mois (26 ans).

Dans le groupe metformine (-) : cette ancienneté a été de 99,40 +/-83,70 mois (8.28 +/-6,97 ans) avec des extrêmes allant de 1 mois à 240 mois (20 ans).

➤ La différence entre les 2 groupes est statistiquement significative, $p=0,0001$.

Cela signifie que le groupe sous metformine présente une ancienneté du diabète plus importante que le groupe metformine (-) . (Tableau 10)

Tableau X : l'ancienneté du diabète chez les 2 groupes

	Groupe	N	Moyenne	Ecart-type	P
Ancienneté du diabète (mois)	Metformine (-)	50	99,40	83,70	0,00001
	Sous METFORMINE	150	244,21	167,09	

d) Complications dégénératives :

❖ Micro angiopathies :

Dans notre échantillon 17,30% des diabétiques du type 2 avaient une rétinopathie, 2,50% avaient une néphropathie, et seul 0,50% avaient une neuropathie. (Figure 11)

Dans notre échantillon, les complications micro-angiopathiques n'étaient majoritairement pas présentes ni chez le groupe des patients sous metformine (79,33%) ni chez le groupe metformine (-)(79,35%).

La rétinopathie diabétique était la plus fréquente chez les deux groupes : 18,66% et 12% respectivement dans le groupe des patients sous metformine et le groupemetformine(-).

Elle était suivie par la néphropathie diabétique avec respectivement : 2% et 4% dans le groupe des patients sous metformine et le groupemetformine (-).

Pareillement, la neuropathie diabétique était très faible dans le groupe des patients sous metformine (0,66%) et plutôt absente dans le groupemetformine (-). (Figure12)

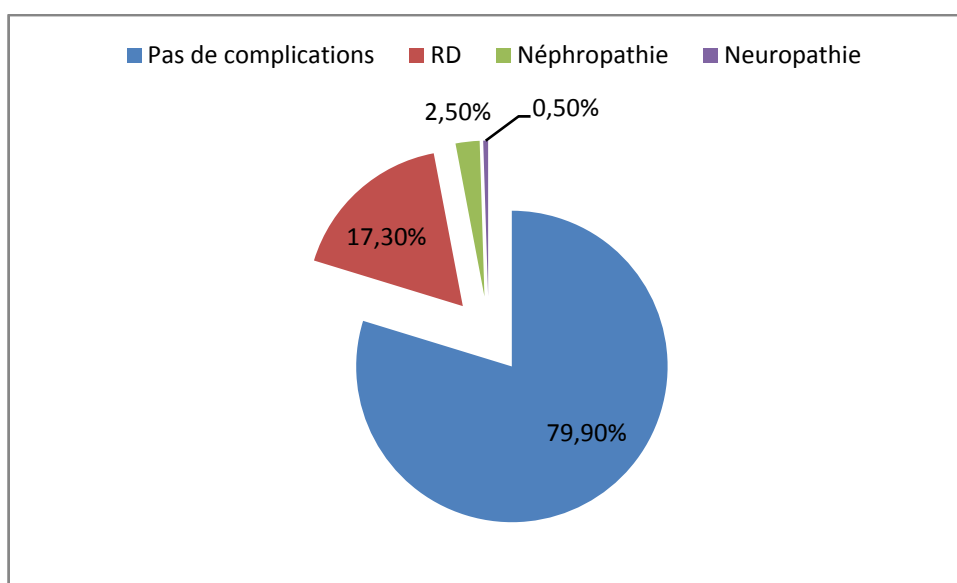


Figure 11. Répartition des micro-angiopathies dans notre échantillon

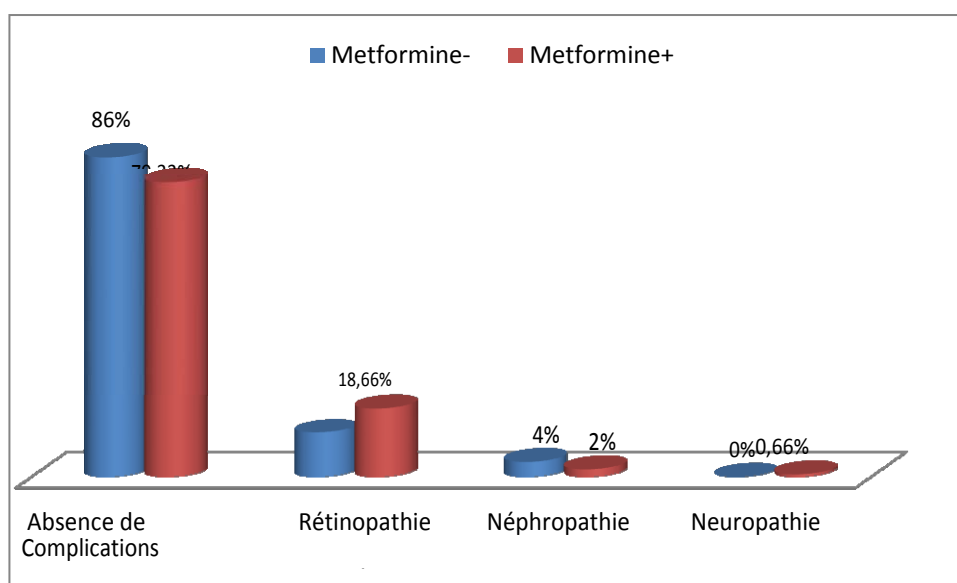


Figure 12. Répartition des micro-angiopathies chez les 2 groupes

- 32 patients sous metformine (21,33%) avaient au moins une seule micro ou plus contre 7 patients du groupe metformine(-) (14 %).
 - 118 patients sous metformine (78,66%) n'avaient aucune micro contre 43 patients du groupe metformine (-) (86%).
- La différence entre les 2 groupes est statistiquement non significative ($p=0.25$). (Tableau 11)

❖ Macro angiopathies :

Dans notre population, 2% de patients avaient un ATCD d'IDM, 3,5% étaient atteints d'une AOMI et 2 %avaient un ATCD d'AVC. (Figure13)

Dans notre population, les complications macro-angiopathiques n'étaient majoritairement pas présentes ni chez le groupe des patients sous metformine (92,66%) ni chez le groupe metformine (-)(94,00%).

L'IDM était pareil pour les deux groupes (2%).

L'AOMI était détectée chez 2,66 % du groupe des patients sous metformine alors qu'elle était détectée chez 4% du groupe metformine (-).

L'AVC n'était détecté que chez 2.66% du groupe des patients sous metformine et chez 0% du groupe metformine (-). (Figure 14)

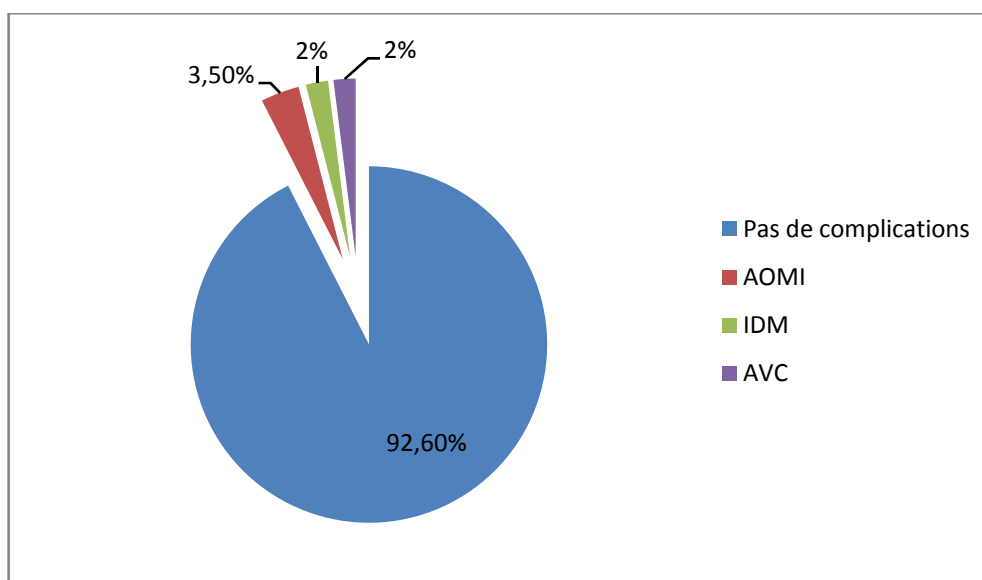


Figure 13. Répartition des macro-angiopathies dans notre échantillon

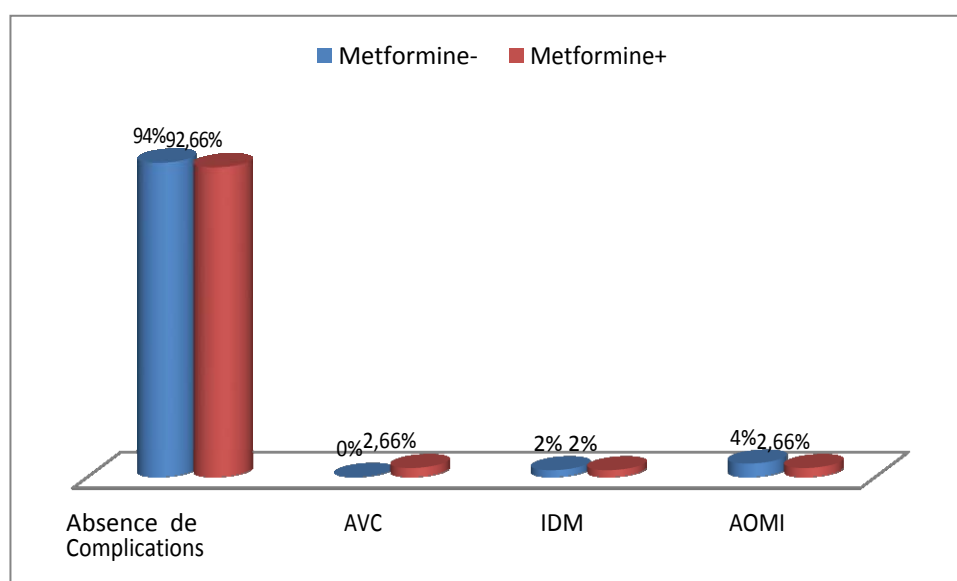


Figure14. Répartition des macro-angiopathies chez les 2 groupes

La prévalence du déficit en vitamine B12 chez les patients diabétiques type 2 sous metformine

- 9 patients sous metformine (6 %) avaient au moins une seule macro ou plus contre 4 patients du groupe metformine (-)(8%).
 - 141 patients sous metformine (94%) n'avaient aucune macro contre 46 patients du groupe metformine (-)(92%).
- La différence entre les 2 groupes est statistiquement non significative $p=0,74$.
(Tableau 11)

Tableau XI: Comparaison des complications dégénératives entre les 2 groupes

			Groupe		p
			Metformie (-)	Sous METFORMINE	
Micro	Pas de micro	Effectif	43	118	0,25 (NS)
		%	86%	78,66%	
	1 micro et plus	Effectif	7	32	
		%	14%	21,33%	
Macro	Pas de macro	Effectif	46	141	0.74 (NS)
		%	92%	94%	
	1 macro et plus	Effectif	4	9	
		%	8%	6%	

3. Données thérapeutiques :

a) Mesures hygiéno-diététiques :

Après entretien, 90 % respectent les MHD.

b) Metformine (dose et durée) :

La dose moyenne de Metformine dans notre population a été de $2353 \pm 419,81$ mg/j, le minimum étant 850mg/j et le maximum étant 3000 mg/j.

La durée moyenne de prise de Metformine a été de $41,52 \pm 52,44$ mois ($3,46 \pm 4,37$ ans), le minimum étant de 7,20 mois (0,6 ans) et le maximum étant de 240 mois (20 ans).

4. Données biologiques :

a) Vitamine B12 :

La concentration moyenne de la vitamine B12 des patients DT2 a été de 425,14pg/ml avec un écart type de 264,69 pg/ml, le minimum étant de 50 pg/ml et le maximum étant de 2000pg/ml.

80% présentaient une concentration dans les normes (197–771) alors que 13% présentaient un déficit en vitamine B12 (<197). (Figure 15)

La concentration moyenne de la vitamine B12 des patients DT2 sous Metformine a été de $401,33 \text{ pg/ml} \pm 246,02$, le minimum étant de 50 pg/ml et le maximum étant de 2000pg/ml alors qu'elle est de $496,58 \text{ pg/ml} \pm 305,86$ avec des extrêmes allant de 156 pg/ml à 1965 pg/ml. Ce qui est statistiquement significatif ($p=0,027$) (Tableau 12) 22 patients sous Metformine présentaient un déficit en vitamine B12 (taux < 197 pg/ml) versus 4 patients du groupe metformine (-). (Figure 16)

❖ Les patients présentant une concentration de vitamine B12 < 197 pg/ml, ne prenaient pas de régime végétarien, ni de médicaments pouvant interférer avec le métabolisme de la vitamine B12 en dehors de la Metformine.

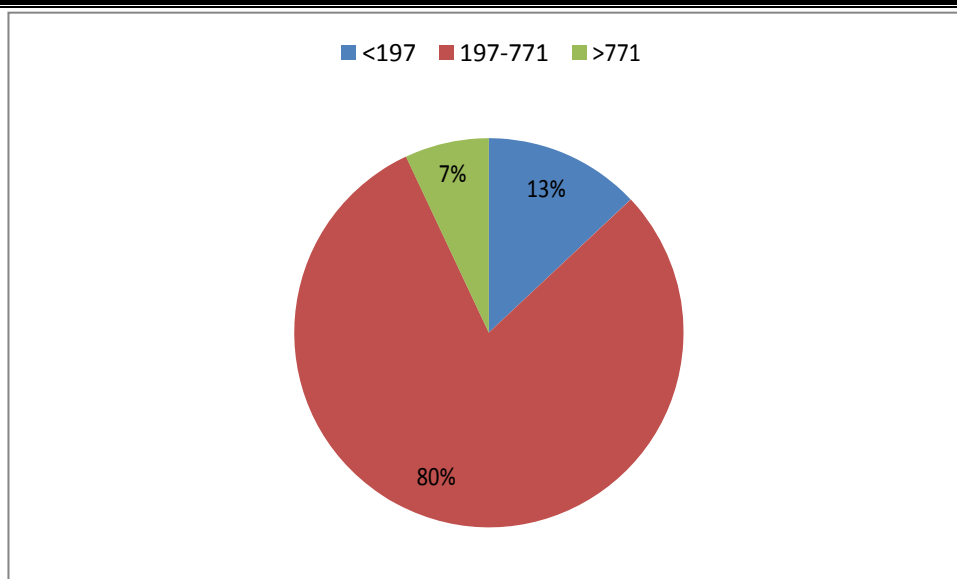


Figure 15. Description de l'échantillon selon la concentration de la Vit B12

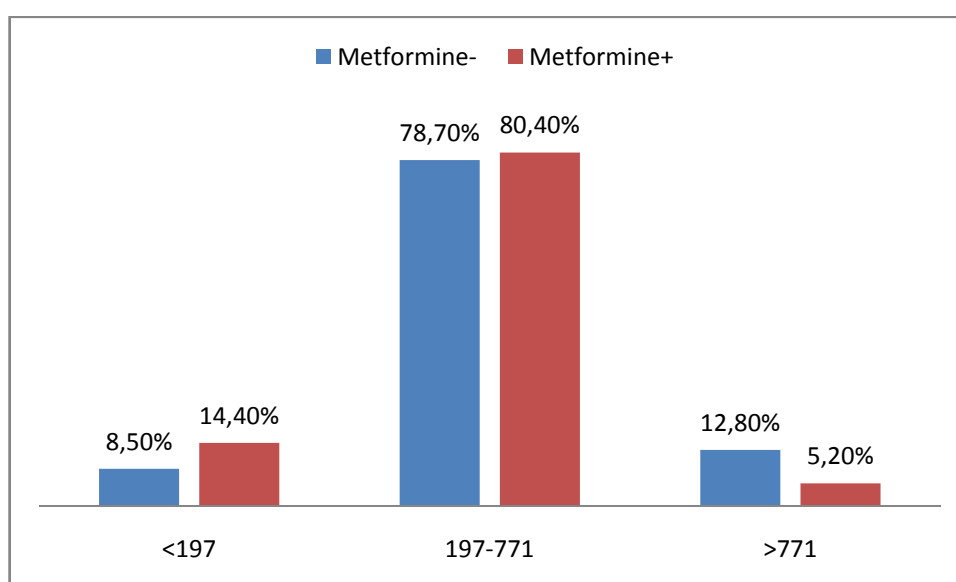


Figure 16. Description de la concentration de la vitamine B12 chez les 2 groupes en fonction des différents stades

Tableau XII: Comparaison de la concentration en Vit B12

	Groupe	N	Moyenne	Ecart-type	P
vit b12 (pg/ml)	Metformine (-)	50	496,58	305,86	0,027
	Sous METFORMINE	150	401,33	246,02	

b) Acide folique :

La concentration moyenne de l'acide folique chez les patients DT2 a été de 7,38 µg/l, le minimum étant de 1,42 µg /l et le maximum étant de 20 µg/l.

82% avaient une concentration normale versus 18% avaient un déficit en acide folique. (Figure 17)

La moyenne chez le groupe sous metformine a été de 7,42µg/l avec un écart type de 3,07 µg/l contre une moyenne de 7,27 µg/l avec écart type de 3,33 µg/l dans le groupe metformine (-) avec un p=0,77. La différence est donc non significative. (Tableau 13)

➤ 26%patients sous metformine (17%) présentaient un déficit en acide folique versus 10 patients du groupemetformine (-) (20%). (Figure 18)

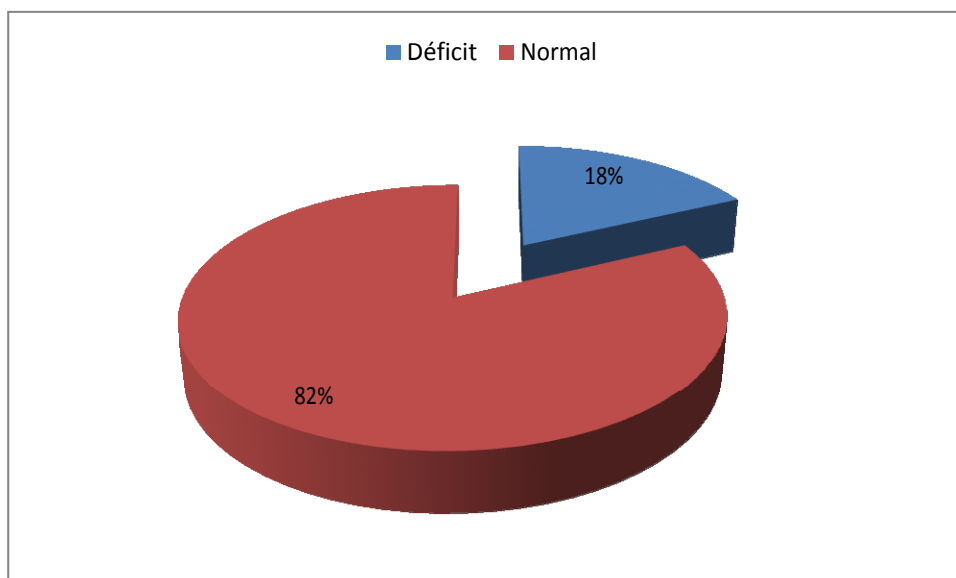


Figure 17. Description de l'échantillon selon la concentration de l'acide folique

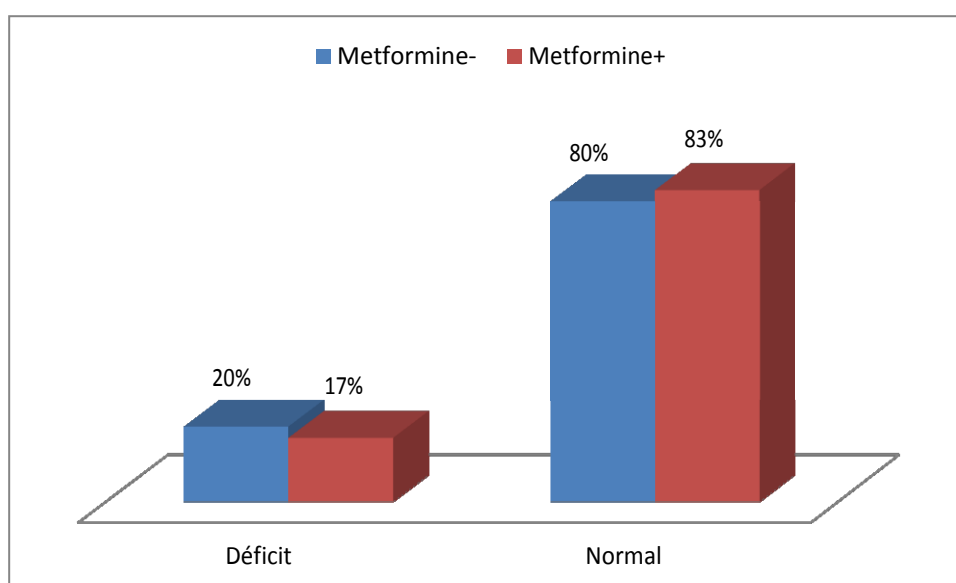


Figure 18. Description de la concentration de l'acide folique chez les 2 groupes

Tableau XIII: Comparaison de l'acide folique

		N	Moyenne	Ecart-type	Min	Max	P
Folate (ng/ml)	Echantillon	200	7,38	3,13	1,42	20	
	Metformine (-)	50	7,27	3,33	2,15	20	0,77
	Sous METFORMINE	150	7,42	3,07	1,42	20	(NS)

c) **Hémogramme :**

i. **Hémoglobine :**

L'hémoglobine moyenne de notre population était de 13,59+/-1,48 g/dl, le minimum étant de 7,20 g/dl et le maximum étant de 16,70 g/dl.

L'hémoglobine moyenne de notre population sous Metformine était de 13,63 g/dl +/-1,47 g/dl contre une moyenne de 13,49 +/-1,54 g/dl chez le groupe metformine (-) sans différence statistiquement significative.

Dans le groupe des patients sous metformine : 8 patients (6,10%) avaient une anémie, dont 6 femmes et 2 hommes versus 3 patients du groupe metformine (-)(5,33%), dont 1 femme et 2 hommes. (Figure 19)

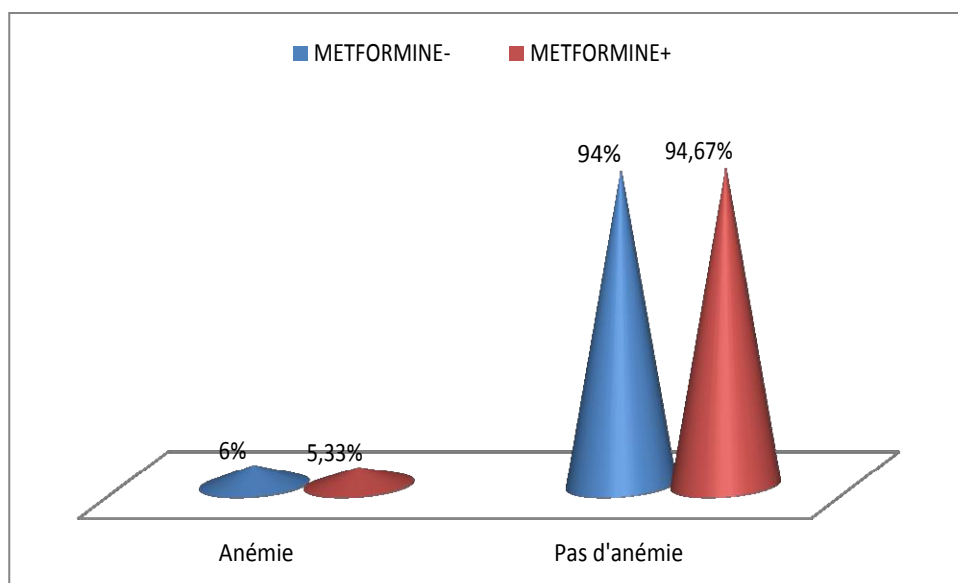


Figure 19. Description de la population selon la présence ou non d'anémie

ii. VGM, TCMH et CCMH :

Le VGM de notre population était de $85,27\mu\text{g}$, extrêmes de 60,10 à $97,20\mu\text{g}$.

Le CCMH de notre population était de $32,80\text{ g}/100\text{ml}$, extrêmes de 18.80 à $38\text{ g}/100\text{ml}$.

Le TCMH de notre population était de $28,18\text{ g}/100\text{ml}$, extrêmes de 19 à $35\text{ g}/100\text{ml}$.

Le VGM de notre population sous Metformine était de $85,06\text{ fl. } \pm 6,20$, extrêmes de 60,10 à $97,20\text{ fl}$ contre une moyenne de $85,88\text{ fl } \pm 6,20$ avec des extrêmes de 64,20 à $96,90\text{ fl}$ dans le groupe metformine (-).

Le CCMH de notre population sous Metformine était de $32,73\text{ g/dl} \pm 1,56$, extrêmes de 18.80 à 35 g/dl contre une moyenne de $33,00 \pm 1,32\text{ g/dl}$ avec des extrêmes de 30 à 38 g/dl dans le groupe metformine (-).

La prévalence du déficit en vitamine B12 chez les patients diabétiques type 2 sous metformine

Le TCMH de notre population sous Metformine était de $28,11 \pm 2.42$ pg, extrêmes de 27 à 35 pg contre une moyenne de $28,39 \pm 2,41$ pg avec des extrêmes de 19 à 33 pg dans le groupemetformine (-). (Tableau 14)

✓ Dans le groupe des patients sous metformine :

–6 femmes anémiques : 3 présentaient une anémie du type microcytaires et 3 macrocytaires.

–ET 2 hommes anémiques : 1 avait une anémie du type microcytaires et 1 du type macrocytaires.

✓ Dans le groupe metformine (-):

–1 femme anémique du type microcytaire.

– Et 2 hommes anémiques du type normocytaires. (Tableau 15)

Tableau XIV: Comparaison de l'hémogramme

		N	Moyenne	Ecart - type	Min	Max	p
HB (g / dl)	Echantillon	200	13,59	1,48	7,2	16,7	
	Metformine (-)	50	13,49	1,54	10,2	16,7	0,57
	Sous METFORMINE	150	13,63	1,47	7,2	16,6	(NS)
VGM (fL)	Echantillon	200	85,27	6,2	60,1	97,2	
	Metformine (-)	50	85,88	6,2	64,2	96,2	0,42
	Sous METFORMINE	150	85,06	6,2	60,1	97,2	(NS)
TCMH (pg)	Echantillon	200	28,18	2,42	19	35	
	Metformine (-)	50	28,39	2,41	19	33	0,47
	Sous METFORMINE	150	28,11	2,42	27	35	(NS)
CCMH (pg)	Echantillon	200	32,8	1,5	18,8	38	
	Metformine (-)	50	33	1,32	30	38	0,27
	Sous METFORMINE	150	32,73	1,56	18,8	35	(NS)

Tableau XV : Description de la population selon le type d'anémie

Groupe/Type d'anémie	Microcytaire	Macrocytaire	Normocytaire
Sous metformine	4	4	0
Metformine (-)	1	0	2

d) Autres bilans :Equilibre glycémique /Bilan lipidique /Bilan rénal /Bilan hépatique :

Le tableau ci-dessous regroupe l'ensemble des paramètres du bilan métabolique, rénal et hépatique avec leurs moyennes, écart-types, les minimums et les maximums chez la population globale ainsi que chez le groupe sous metformine et le groupe metformine (-) avec calcul du p value.

Nous constatons qu'il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les 2 groupes pour les différents bilans. (Tableau 16)

Tableau XVI: Comparaison des différents bilans

		N	Moyenne	Ecart - type	Min	Max	P
GAJ (mmol/l)	Echantillon	200	9,32	0,67	2,10	74,37	0,94 (NS)
	Metformine (-)	50	9,37	0,40	3,16	20,47	
	Sous METFORMINE	150	9,32	0,74	2,10	74,37	
HBA1C (%)	Echantillon	200	8,20	2,06	5,30	16,10	0,12 (NS)
	Metformine (-)	50	8,67	2,60	5,30	16,10	
	Sous METFORMINE	150	8,05	1,8	5,60	13	
CT (mmol/l)	Echantillon	200	5,03	2,42	0,82	16,46	0,26 (NS)
	Metformine (-)	50	5,36	2,63	0,82	15,14	
	Sous METFORMINE	150	4,92	2,34	1,05	16,46	
TG (mmol/l)	Echantillon	200	1,50	0,85	0,14	5,53	0,64 (NS)
	Metformine (-)	50	1,44	0,62	0,28	3,05	
	Sous METFORMINE	150	1,51	0,90	0,14	5,53	
HDL (mmol/l)	Echantillon	200	1,34	0,69	0,10	5,03	0,35 (NS)
	Metformine (-)	50	1,41	0,79	0,56	5,03	
	Sous METFORMINE	150	1,31	0,67	0,10	6,86	
LDL (mmol/l)	Echantillon	200	3,87	0,49	0,49	9,28	0,27 (NS)
	Metformine (-)	50	7,01	26,57	0,54	7,74	
	Sous METFORMINE	150	2,83	1,52	0,49	9,28	
UREE (mmol/l)	Echantillon	200	7,32	12,15	0,16	139,86	0,41 (NS)
	Metformine (-)	50	6,16	4,32	2,66	33,30	
	Sous METFORMINE	150	7,82	13,81	0,16	139,86	

La prévalence du déficit en vitamine B12 chez les patients diabétiques type 2 sous metformine

CREAT (μmol/l)	Echantillon	200	81,59	70,18	38,89	742,56	0,45 (NS)
	Metformine (-)	50	75,05	39,42	36,95	282,88	
	Sous METFORMINE	150	83,71	77,79	38,89	742,56	
Micro - alb	Echantillon	200	2,88	5,41	0,10	45	0,26 (NS)
	Metformine (-)	50	3,62	7,22	0,10	31	
	Sous METFORMINE	150	2,63	4,65	0,10	45	
ASAT(UI)	Echantillon	200	19,35	17	9	241	0,24 (NS)
	Metformine (-)	50	23,41	32,03	9	241	
	Sous METFORMINE	150	18	6,42	9	50	
ALAT(UI)	Echantillon	200	17,47	10,81	6	71	0,89 (NS)
	Metformine (-)	50	17,29	11,14	7	66	
	Sous METFORMINE	150	17,53	10,73	6	71	
GGT(UI)	Echantillon	200	33,25	37,53	6	413	0,15 (NS)
	Metformine (-)	50	43,78	66,62	6	413	
	Sous METFORMINE	150	29,74	19,27	6	130	
PAL(UI)	Echantillon	200	33,25	31,63	10	316	0,14 (NS)
	Metformine (-)	50	85,28	45,05	16	316	
	Sous METFORMINE	150	75,40	25,39	10	248	

B. Corrélation entre le statut en vitamine B12 et les différentes variables :

1. Les variables sociodémographiques et cliniques :

Notre étude ne rapporte aucune corrélation statistiquement significative entre la concentration de vitamine B12 et l'âge, le sexe, le niveau socio-économique, les facteurs de risque cardio-vasculaires, le poids, l'indice de masse corporelle, le tour de taille et l'hypertension artérielle.

2. Les variables pathologiques et thérapeutiques

D'après l'étude des variables pathologiques et thérapeutiques, il s'avère qu'il n'existe aucune corrélation statistiquement significative entre la concentration de vitamine B12 et la dose de Metformine, et les complications dégénératives.

Il existe, par contre, une association statistiquement significative entre les concentrations de vitamine B12 et l'ancienneté du diabète ($P=0,023$) (Tableau 17) ainsi qu'avec la durée de prise de metformine ($P= 0,025$) (Tableau 19/20).

!!!**Remarque** : nous avons essayé d'adopter les mêmes intervalles concernant la durée de prise de metformine que ceux pris dans les autres variables toutefois le p n'était significatif qu'à partir de 250 au lieu de 197pg/ml.

2.1. Ancienneté du diabète

Tableau XVII: Association entre l'ancienneté du diabète et la concentration en Vit B12

		N	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	P
Ancienneté du diabète (mois)	<197	26	259,07	201,91	1,0	696,0	0,023
	197-771	160	202,87	155,15	1,0	768,0	
	>771	14	171,85	164,76	6,0	480,0	

On a remarqué une baisse de la concentration en vitamine B12 à partir de la valeur seuil de 13ans ayant une sensibilité égale à 0,83 et une spécificité égale à 0,40 et une aire sous la courbe de 0,655. (Voir la figure 20/ Tableau 18)

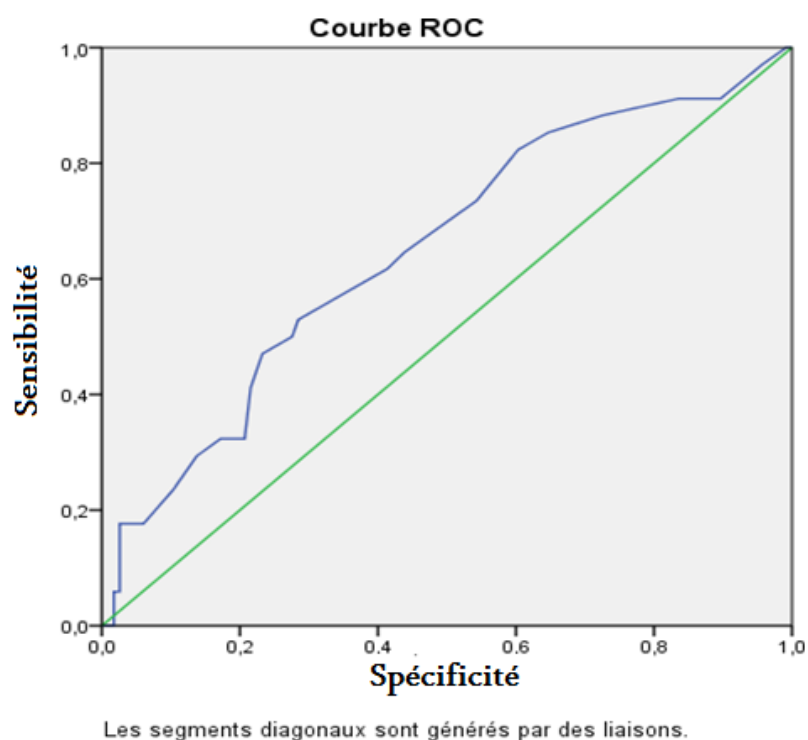


Figure 20. La courbe Roc concernant l'ancienneté du diabète

Tableau XVIII: Les coordonnées de la courbe Roc

Valeur	Sensibilité	Spécificité
7 ,000	1,000	1,000
16,000	1,000	0,991
36,000	0,971	0,957
60,000	0,972	0,897
84,000	0,912	0,836
108,000	0,882	0,724
132,000	0,853	0,647
156,000	0,824	0,603
180,000	0,735	0,543
204,000	0,647	0,440
228,000	0,618	0,414
252,000	0,529	0,284
276,000	0,500	0,276
300,000	0,471	0,233
324,000	0,441	0,224
348,000	0,412	0,216
372,000	0,324	0,207
396,000	0,324	0,172
420,000	0,294	0,138
444,000	0,265	0,121
468,000	0,235	0,103
492,000	0,176	0,060
516,000	0,176	0,043
540,000	0,176	0,034
564,000	0,176	0,026
588,000	0,059	0,026
612,000	0,059	0,017
660,000	0,029	0,017
720,000	0,000	0,017
756,000	0,000	0,009
769,000	0,000	0,000

2.2. Durée de prise de metformine

Tableau XIX: Association entre la durée de prise de metformine et la concentration en Vit B12

		N	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	<i>p</i>
Durée de prise de metformine	<250	34	13,00	7,61	1,0	29,0	0,025
	250-771	107	9,29	6,56	0,6	32,0	
	>771	8	9,62	7,76	1,0	20,0	

Tableau XX: Association entre la durée de prise de metformine et la concentration en Vit B12 dont la Vit B12 < 250 et >= 250

	VitaB12	N	Moyenne	Ecart-type	<i>p</i>
Durée (ans)	<250	34	13,00	7,61	0,007
	>=250	115	9,31	6,61	

On a remarqué une baisse de la concentration en vitamine B12 à partir de la valeur seuil de 6,5 ans ayant une sensibilité égale à 0,82 et une spécificité égale à 0,42 et une aire sous la courbe de 0,650. (Voir la figure 21 / Tableau 21)

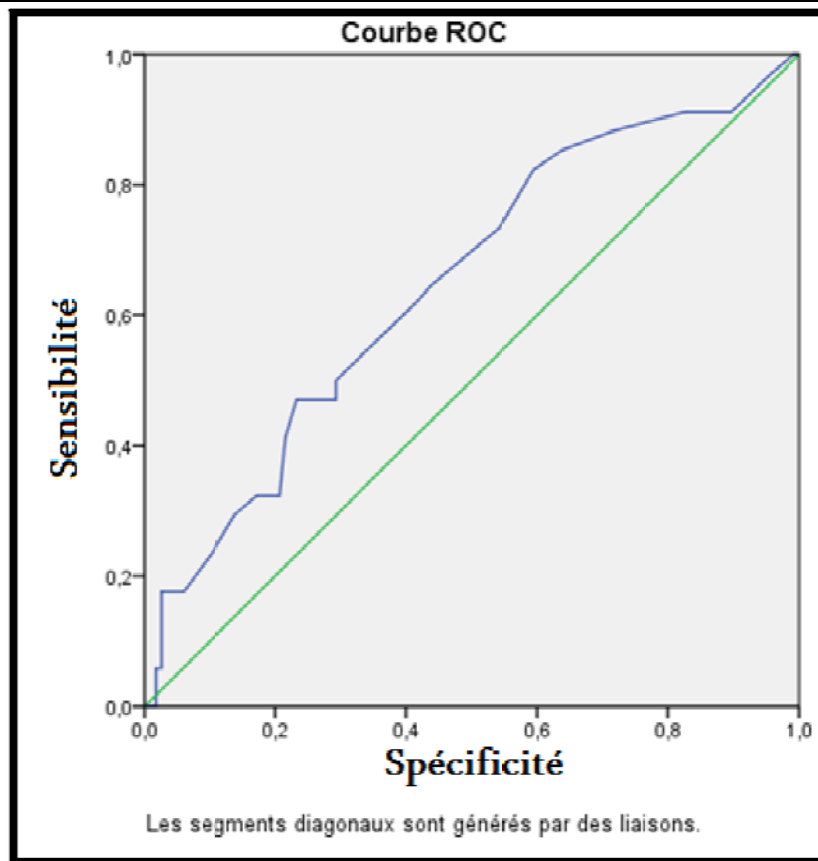


Figure 21 . La courbe Roc concernant la durée de prise de la metformine

Tableau XXI: Les coordonnées de la courbe Roc

Valeur	Sensibilité	Spécificité
0 ,400	1,000	1,000
0,800	1,000	0,991
1,500	0,971	0,957
2,500	0,912	0,897
3,500	0,912	0,828
4,500	0,882	0,716
5,500	0,853	0,638
6,500	0,824	0,569
7,500	0,735	0,543
8,500	0,647	0,440
9,500	0,618	0,414
10,500	0,500	0,293
11,500	0,471	0,293
12,500	0,471	0,233
13,500	0,441	0,224
14,500	0,412	0,216
15,500	0,324	0,207
16,500	0,324	0,172
17,500	0,294	0,138
18,500	0,265	0,121
19,500	0,235	0,103
20,500	0,176	0,060
21,500	0,176	0,043
22,500	0,176	0,034
23,500	0,176	0,026
24,500	0,059	0,026
25,500	0,059	0,017
27,500	0,029	0,017
30,000	0,000	0,017
31,500	0,000	0,009
33,000	0,000	0,000

3. Les variables biologiques :

Parmi les variables biologiques étudiées, on remarque que la glycémie à jeun, l'HbA1c, le taux de l'acide folique, la créatinine, le bilan lipidique et les paramètres hématologiques n'ont aucune corrélation avec le statut vitaminique en B12.

Seul le bilan hépatique présente une corrélation avec le statut en vitamine B12. (Tableau 22)

Tableau XXII: Association entre les différents paramètres biologiques et la concentration en Vit B12

		N	Moyenne	Ecart-type	Min	Max	P
FOLATE (ng/ml)	<197	26	7	2,62	4,1	13,01	0,62(NS)
	197-771	160	7,49	3,19	1,42	20	
	>771	14	6,87	3,46	2,28	12,79	
GAJ (mmol/l)	<197	26	8,0475	2,553	4,9395	15,54	0,49(NS)
	197-771	160	9,435	7,3815	2,109	74,37	
	>771	14	10,60605	4,884	3,1635	20,4795	
HbA1c (%)	<197	26	7,71	2,14	0	12	0,07(NS)
	197-771	160	8,19	2,04	5	18	
	>771	14	9,27	1,96	6	12	
CT (mmol/l)	<197	26	4,257	1,5996	1,4448	9,7008	0,21(NS)
	197-771	160	5,16	2,5026	0,8256	16,4604	
	>771	14	5,0568	2,709	1,0578	12,3582	
TG (mmol/l)	<197	26	1,2995	0,8395	0,46	4,83	0,26(NS)
	197-771	159	1,5525	0,8625	0,115	5,52	
	>771	14	1,3225	0,713	0,23	3,105	
HDL (mmol/l)	<197	26	1,29	0,7482	0,387	4,2312	0,3(NS)
	197-771	160	1,3932	0,6966	0,1032	5,031	
	>771	14	1,0836	0,3354	0,258	1,5738	
LDL (mmol/l)	<197	26	2,4252	1,0062	0,5934	4,386	0,78(NS)
	197-771	160	4,2054	14,9382	0,4902	190,92	
	>771	14	2,8638	1,7028	0,6966	7,74	
HB (g/dl)	<197	26	13,23	2,14	7,2	16,7	0,4(NS)
	197-771	160	13,66	1,31	10,1	16,6	
	>771	14	13,55	1,89	10,2	16	
VGM (fL)	<197	26	86,5	8,05	65,8	97,2	0,5(NS)
	197-771	160	85,02	5,74	60,1	96,5	
	>771	14	85,79	7,54	64,2	96,9	
TCMH (pg)	<197	26	28,1	3,35	19	33	0,6(NS)
	197-771	160	28,14	2,19	19	35	
	>771	14	28,8	2,93	21	33	
CCMH (g/dl)	<197	26	32,18	1,58	27	34	0,07(NS)
	197-771	160	32,88	1,44	29	39	
	>771	14	33	1,88	30	38	
UREE (mmol/l)	<197	26	5,8275	1,8315	2,997	10,656	0,79(NS)
	197-771	160	7,659	13,4865	0,1665	139,86	
	>771	14	7,8255	7,659	3,663	33,3	
CREAT	<197	26	80,444	25,4592	35,36	159,12	0,99(NS)

La prévalence du déficit en vitamine B12 chez les patients diabétiques type 2 sous metformine

(μmol/l)	197-771	160	81,77	76,024	8,84	742,56	
	>771	14	81,2396	59,4048	35,36	282,88	
Microalb	<197	26	4,13	4,05	0	16	0,41(NS)
	197-771	160	2,64	5,14	0	45	
	>771	14	3,29	9,45	0	36	
ASAT (U/l)	<197	26	17,12	7,89	9	47	0,006
	197-771	160	18,51	6,11	9	50	
	>771	14	33,14	60,19	9	241	
ALAT (U/l)	<197	26	15,65	12,49	6	68	0,07(NS)
	197-771	160	17,24	9,55	6	71	
	>771	14	23,5	18,02	7	66	
GGT (U/l)	<197	26	24,92	20,53	6	104	0
	197-771	160	31,11	23,1	6	201	
	>771	14	73,07	110,99	12	413	
PAL (U/l)	<197	26	64,73	16,19	43	102	0,001
	197-771	160	77,64	28,02	10	248	
	>771	14	104,86	63,88	49	316	

Discussion



A. Rappel bibliographique :

I. Vitamine B12 :

1. Besoins physiologiques en vitamine B12 :

La vitamine B12 est fournie exclusivement par l'alimentation d'origine animale.

L'apport quotidien varie entre 5 et 7 µg/j selon le régime alimentaire (2/3/4).

Les besoins sont estimés entre 2 et 5 µg par jour.

Une partie de l'excédent en vitamine B12, environ 50%, est stockée dans le foie. La réserve hépatique varie entre 2 et 5 mg, ce qui représente environ 1000 jours d'apport (3).

2. Structure chimique :

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble présente dans pratiquement toutes les cellules humaines, sa molécule est considérée comme la plus grosse et la plus complexe de toutes les vitamines B (environ 1335kD).

Le terme «vitamine B12» dans un sens large fait référence à un groupe de composés organiques appelés «coronoïdes» à cause de la présence d'un noyau de Corine. Ce noyau comporte en son centre un atome de cobalt lié à un nucléotide, le 5,6-diméthylbenzimidazole. La formule empirique de la vitamine B12 est « C₆₃H₈₈CoN₁₄O₁₄P ».

L'activité biologique de la vitamine B12 est essentiellement due aux formes suivantes : la Cyano cobalamine (vitamine B12)(Figure 22), l'Adénosyl cobalamine, la Méthyl cobalamine et la Nitro cobalamine qui contiennent respectivement des unités CN, 5'-désoxyadenosine, CH₃ et NO₂ reliée à l'atome de cobalt.

La Méthyl cobalamine et l'Adénosylcobalamine sont indispensables à deux réactions enzymatiques chez les mammifères: la conversion de l'homocystéine en méthionine par la méthionine synthétase et la conversion de la méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA par la méthylmalonyl-CoA mutase qui constitue une étape importante dans le métabolisme du propionate.

Le cobalt présent au centre du noyau tétra pyrrolique peut se trouver sous différents degrés d'oxydoréduction, trivalente, divalente ou monovalente.

La Cobalamine libre est instable à l'extérieur du corps.

En conséquence, plusieurs autres dérivés oxydés stables tels que la cyanocobalamine (la plus stable) et l'hydroxy cobalamine ont été développés. Ces formes oxydées sont les plus susceptibles d'interagir avec d'autres molécules voire d'être inactivées par ces dernières.

Ainsi l'absorption de protoxyde d'azote lors d'une anesthésie générale peut révéler une maladie de Biermer par inactivation de la Cbl par oxydation irréversible du Cobalt.

Les réactions biochimiques faisant intervenir les coenzymes de la Cbl sont alors inactivées et les patients ayant une prédisposition à l'AP peuvent développer ainsi la maladie après une anesthésie générale. (5)

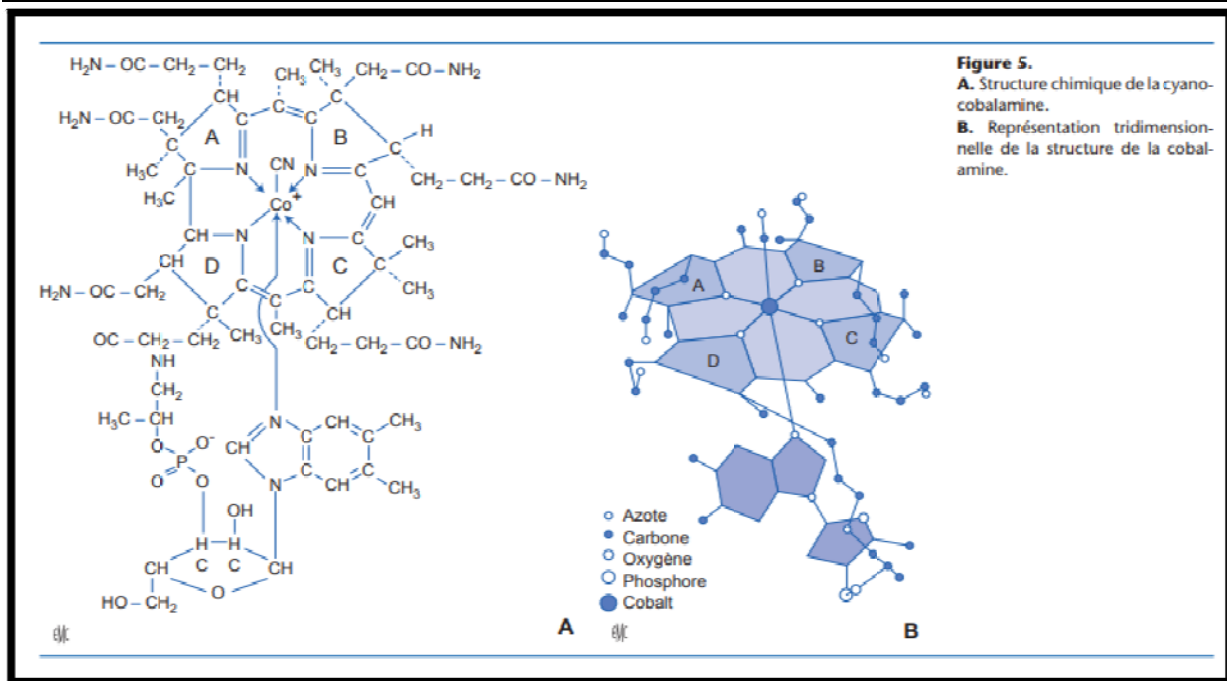


Figure 22. Structure chimique de la cyano-cobalamine (6)

3. Sources en vitamine B12 :

La vitamine B12 est élaborée par des bactéries. Les aliments d'origine végétale (le pain, les céréales, les légumes et les fruits) n'en contiennent pas.

Cette vitamine est apportée uniquement par les aliments d'origine animale (foie et autres abats, viandes et poissons, crustacés, œufs, lait, laitages et fromages). (Figure 23)

La vitamine B12 est relativement stable à la chaleur mais assez soluble dans l'eau. Le lavage et la cuisson des aliments dans l'eau peuvent diminuer de 5 à 20% leur teneur en vitamine B12 (3).

Aliment	Teneur
Foie de veau cuit	65
Rognon cuit	40
Foie de volaille cuit	35
Cœur, bœuf cuit	14
Maquereau cuit au four	10
Lapin en ragoût	9,8
Pâté de foie de volailles	8,1
Cervelle d'agneau cuite	8,0
Thon à l'huile en conserve	5,0
Fromage camembert 45 % MG	2,8
Agneau, gigot, rôti	2,0
Bœuf, faux-filet grillé	2,0
Fromage, brie	1,7
Fromage, comté	1,6
Œuf dur	1,2
Porc, rôti, cuit	0,90
Porc, côtelette grillée	0,80
Dinde, escalope, viande sautée	0,73
Jambon cuit	0,30
Poule, viande bouillie	0,26
Lait demi-écrémé UHT	0,23

MG : matière grasse ; UHT : ultrahaute température.

Figure 23. Teneur de quelques aliments en Vit B12 (6)

4. Métabolisme :

4.1. Absorption intestinale :

La vitamine B12 d'origine alimentaire est uniquement apportée par les produits animaux (viandes et abats, œufs, poissons et fruits de mer).

Les cobalamines contenues dans les aliments sont d'abord libérées des protéines auxquelles elles sont liées par l'acidité et la pepsine gastrique.

Elles se lient ensuite à l'haptocorrine, car l'affinité de la vitamine B12 pour cette protéine d'origine salivaire est supérieure à celle pour le facteur intrinsèque synthétisé par les cellules pariétales de l'estomac.

Dans la lumière intestinale, l'haptocorrine est dégradée par des enzymes protéolytiques d'origine pancréatique, permettant aux cobalamines de se lier au facteur intrinsèque.

La complexe vitamine B12–facteur intrinsèque est ensuite absorbée par endocytose dans l'iléon distal, après fixation sur un récepteur multi ligand formé de la cubiline associée à la mégaline et à la protéine amnionless.

Le facteur intrinsèque est dégradé dans le compartiment lysosomal et la vitamine B12 est transférée sur la Trans cobalamine synthétisée par les entérocytes. Le complexe ainsi formé passe ensuite dans la circulation générale. (2)

4.2. Transport :

Dans le plasma, trois protéines porteuses, les Trans cobalamines (TC) véhiculent la vitamine B12.

La Trans cobalamine II est synthétisée par l'hépatocyte et transporte la majorité de la vitamine B12 aux cellules utilisatrices (moelle osseuse).

Une fois le complexe TC–Cbl intégré dans ces cellules utilisatrices (par phénomène d'endocytose) la TC subit une digestion lysosomale, alors que les cobalamines intracellulaires sont transformées en forme active : Méthyl cobalamine et Adénosyl cobalamine par réduction de l'atome de cobalt de l'état trivalent à l'état divalent puis monovalent. (6)

La synthèse du Méthyl cobalamine a lieu dans le cytoplasme alors que celle de l'Adénosyl cobalamine a lieu dans la mitochondrie. Ces formes réduites de la vitamine B12 peuvent alors fixer des radicaux monocarbonés à l'intérieur de la cellule. (2)

Les Trans cobalamines I et III sont synthétisés par le granulocyte neutrophile et véhiculent la vitamine B12 aux organes de réserves (foie), la vitamine B12 excédentaire est excrétée dans la bile.

Elle subit un cycle entéro–hépatique avec réabsorption au niveau de l'iléon.

L'élimination en général est double, urinaire et digestive mais aussi de façon minime dans les sécrétions biologiques et les desquamations cellulaires. (7/8)

4.3. Stockage :

Le foie est l'organe le plus riche en vitamine B12 et l'importance des réserves hépatiques permet de couvrir les besoins en cette vitamine pendant environ trois ans. Il existe aussi un cycle entéro-hépatique, qui permet d'économiser les stocks de vitamine B12. (9)

5. Fonctions de la vitamine B12 et des folates :

La vitamine B12 et l'acide folique, à travers leurs formes actives respectives, méthyl- et Adénosyl cobalamine et 5-méthyltétrahydrofolate et tétrahydrofolate, sont essentiels pour la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et de la méthionine à partir de l'homocystéine.(10/11/12)

Les cobalamines interviennent dans deux réactions, à savoir comme cofacteur vitaminique de la méthyl-malonylCoA mutase d'une part, et de la méthionine synthétase de l'autre. (11)

Dans cette dernière, la cobalamine intervient comme cofacteur du transfert du radical méthyle (méthyltransférase), dépendant de la disponibilité en N5méthyltétrahydrofolate. (13/14/11)

La carence en vitamine B12 ne ralentit la synthèse des bases puriques qu'en « piégeant » le N5-méthyltétrahydrofolate à cette étape de son métabolisme.

L'augmentation de l'homocystéine plasmatique est le reflet direct de ce « piège métabolique ». (13/14)

Les cellules à renouvellement rapide et le système nerveux sont de ce fait la première cible des manifestations cliniques expliquant ainsi la triade syndromique hématologique, neurologique et épithéliale caractéristique du déficit en cobalamine et/ou en acide folique.

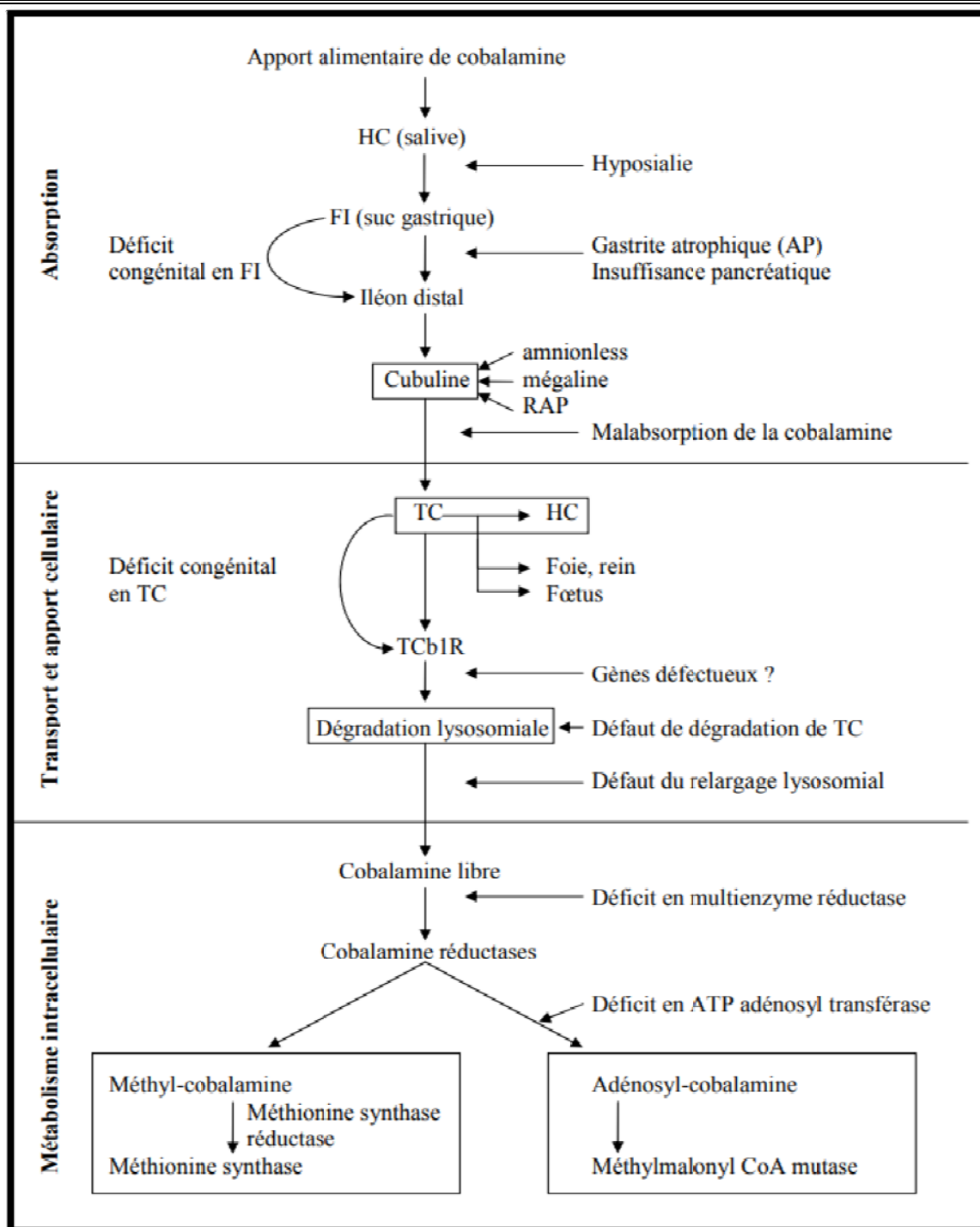


Figure 24. Métabolisme de la vitamine B12 (15)

HC :Haptocorrin, FI : Facteur intrinsèque, AP : Anémie pernicieuse, RAP : Protéine associée au récepteur, TC :

6. Rôle métabolique de la vitamine B12 :

Seules deux formes de cobalamines sont des coenzymes intervenant dans le métabolisme: la 5' désoxyadénosyl-cobalamine ou l'Adenosylcobalamine (AdoCbl) et la méthyl cobalamine (MeCbl). Les réactions où intervient l'AdoCbl semblent très diverses.

En fait, elles sont tout régies par un mécanisme de transfert d'hydrogène. l'AdoCbl se comporte comme un donneur ou un accepteur d'hydrogène. L'exemple le plus connu de transfert intramoléculaire dans le métabolisme de l'homme est la réaction qui permet l'interconversion intra mitochondriale entre le méthylmalonyl-CoA et le succinyl-CoA.

En cas de carence en AdoCbl, il y a augmentation du méthylmalonyl-CoA circulant qui est excrété dans les urines sous forme d'acide méthylmalonique. Une deuxième réaction mise en évidence chez les mammifères, qui met en jeu l'AdoCbl, correspond à l'isomérisation de la bêta-leucine en présence de la leucine 2,3- aminomutase. La transformation des ribonucléotides en désoxyribonucleotides peut se faire par transfert intramoléculaire en présence d'AdoCbl, chez Lactobacillus. L'enzyme impliquée est la ribonucleoside-triphosphate réductase. Cette réaction n'a pas encore été démontrée de manière formelle chez l'homme.

La principale réaction qui met en jeu la MeCblt comme coenzyme est la méthylation intracytoplasmique de l'homocystéine en méthionine puis en S-adenosylmethionine (SAM).

Cette réaction a été démontrée chez les mammifères et en particulier chez l'homme. Elle existe aussi chez les bactéries. La MeCbl est un facteur Co enzymatique de la méthyl-transférase.

Le transfert du groupement méthyle se fait sous forme d'ion carbonium à partir du N5-méthyl tétrahydrofolate (acide folique).

Le blocage de cette réaction a deux conséquences:

1) le blocage de la régénération de la méthionine perturbe le métabolisme des acides aminés soufrés et explique l'excrétion urinaire augmentée d'homocystéine.

2) l'absence de régénération du tétrahydrofolate empêche la régénération de N⁵-méthylène FH₄, qui est un coenzyme de la thymidylate synthétase. Il y a donc blocage de la conversion de dUMP (déoxyuridylate) en dTMP (thymidylate) et par conséquent blocage de la synthèse de l'ADN, ce phénomène est particulièrement sensible pour les globules rouges.

Parmi les autres rôles métaboliques possibles de la Cbl, il faut citer l'hypothèse de sa participation dans le métabolisme des cyanures chez l'homme. Elle permettrait l'élimination des cyanures au niveau cellulaire par conversion de l'OH-Cbl en CNCbl. Cette hypothèse aurait le mérite d'expliquer la présence de traces de CNCbl dans le sang circulant.

Il faut signaler que les analogues de la vitamine B12 sont des coronoïdes dépourvus d'activité vitaminique.

Chez l'homme, les analogues plasmatiques pourraient avoir deux origines: synthèse par les micro-organismes de la flore digestive et/ou produit du catabolisme de la cobalamine.

Il est actuellement démontré qu'un certain nombre d'analogues peuvent agir comme inhibiteurs compétitifs de la vitamine B12. Leur présence dans le plasma, de même que leur neurotoxicité, demeurent cependant mal connues. (16) (Figure 25)

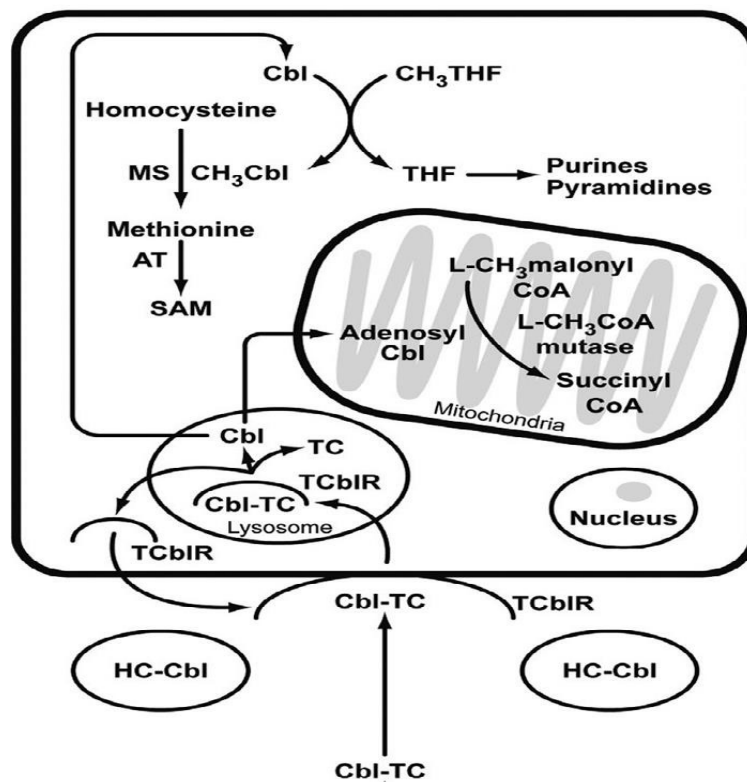


Figure25. Le rôle métabolique intracellulaire de la vitamine B12 (17)

Cbl : Cyanocobalamine, CH₃THF : Acide-5-méthyltétrahydrofolique, MS : Methionine synthetase, CH₃Cbl :

7. Définition du déficit en vitamine B12 :

Plusieurs définitions du déficit en vitamine B12 sont proposées dans la littérature:

1. Concentration sérique < 200 pg/ml (150 pmol/L) sur 2 prélèvements. (18)
2. Concentration sérique < 160 pg/mL. (19)

3. Concentration sérique < 200 pg/mL et taux sérique de l'homocystéine totale < 13 pmol/L ou concentration de l'acide méthylmalonique > 0,4 µmol/L en l'absence d'une insuffisance rénale, d'un déficit en folates ou en vitamine B6. (20)

4. Concentration sérique < 200 pg/mL avec des signes cliniques neurologiques et/ou des anomalies hématologiques. (3)

8. Epidémiologie :

Le déficit en vitamine B12 ou cobalamine est fréquent chez l'adulte notamment chez les sujets âgés (2), mais reste souvent méconnu voire inexploré, essentiellement en raison de ces manifestations cliniques frustes. Les études épidémiologiques indiquent une prévalence de déficit en cobalamine proche de 20 % dans la population générale des pays industrialisés. (21). Chez le sujet âgé et/ou institutionnalisée, cette prévalence semble plus élevée : entre 30 et 40 %.(22)

Toutefois, ces chiffres sont discutables puisqu'ils sont directement dépendants des seuils de normalité retenus par les auteurs.

Jusqu'au début des années 1990, le profil étiologique des déficits en vitamine B12 (ou cobalamine) était dominé chez l'adulte par la maladie de Biermer.

Néanmoins, et grâce aux progrès réalisés depuis une quinzaine d'années dans la compréhension du métabolisme de la vitamine B12, de nouveaux concepts physiopathologiques ont été mis en évidence, avec la description d'un nouveau cadre étiologique, connu actuellement sous le nom de « maldigestion des cobalamines alimentaires ». Cette entité ou syndrome, appelé par les Anglo-saxons « food-cobalamin malabsorption », occupe à présent dans plusieurs séries récentes le premier rang parmi les étiologies des déficits en cobalamine, et fait l'objet de recherches actives.

Dans ce cadre, les biguanides, en particulier la metformine, ont été identifiés comme une cause majeure de la maldigestion des cobalamines alimentaires.

9. Diagnostic du déficit en vitamine B12 :

Le diagnostic du déficit en vitamine B12 a toujours été controversé. Les tests de diagnostic dépendent de la mesure directe de la vitamine en circulation ou en mesurant les niveaux des autres biomarqueurs qui s'accumulent à la suite d'un déficit cellulaire.

Les tests de sérum en vitamine B12 et Holo-TC-II mesurent la partie circulante de la vitamine. Homocystéine et MMA sont les biomarqueurs de la vitamine B12 qui montrent des niveaux élevés lorsque la vitamine est déficiente au niveau cellulaire.

Il a toujours été difficile de déterminer la spécificité et la sensibilité des tests utilisés pour évaluer le statut en vitamine B12 en raison de l'absence de gold standard.

Actuellement, les chercheurs comparent ces biomarqueurs avec d'autres qui sont supposés avoir une meilleure précision de diagnostic.

Cependant, même ces biomarqueurs plus précis ont leurs propres limites de sensibilité et de spécificité. Dans la recherche diagnostique, le vrai positif et les vrais cas négatifs sont déterminés par une référence test: gold standard.

L'absence d'un tel test de référence dans le diagnostic du déficit en vitamine B12 rend toute spécificité revendiquée ou sensibilité sensible à la critique et à l'incertitude. (23) (Tableau 23)

Tableau XXIII: Performances des marqueurs biologiques du statut vitaminique B12 (24)

Marqueur	Déficiences	Carence	Justification- Facteurs confondants
<u>Vitamine B12 sérique</u>	-Déficiency si 200-300 pg/ml (148-220 pmol/l) -Sensibilité insuffisante -Valeur prédictive améliorée si association au dosage des marqueurs métaboliques Hcy + AMM	-Carence si <200 pg/ml (<148 pmol/l) -Sensibilité : 65-95% -Spécificité moins bonne : 50-60% (Possibilité de valeurs basses si statut normal et de valeurs hautes si carence)	-Variations physiologiques de TC-II et/ou HC (B12 si déficit congénital en TC-II ; B12 si syndromes myéloprolifératifs ou grossesse...) -Hépatopathies -Insuffisance rénale chronique -Présence anticorps anti-facteur intrinsèque.
<u>Transcobalamine-II ou holo-TC-II sérique</u>	-Sensibilité non encore déterminée (données insuffisantes)	-Carence si <35 pmol/l -Sensibilité identique à B12 sérique -Spécificité non déterminée (données insuffisantes)	-Reflet de la fraction qui est captée par les cellules ou « B12 active » -Insuffisance rénale chronique
<u>Acide méthylmalonique sérique</u>	-Bonne sensibilité	-Carence si >370 mmol/l (si fonction rénale normale) -Bonne sensibilité : 98%	-Effecteur métabolique- s'accumule en cas de déficit en ado-Cbl -Insuffisance rénale chronique -Méthylmalonique acidurée
<u>Homocystéine plasmatique</u>	-Bonne sensibilité -Spécificité moins bonne que l'AMM	-Carence si >15 umol/l -Sensibilité : 96% -Mauvaise spécificité	-Effecteur métabolique en cas de déficit en méthyl-Cbl -Homocystinurie -Insuffisance rénale chronique -Carence en folates et vitamine B5 -Médicament

10. Techniques de dosage de la vitamine B12 :

Dans un rapport étudié récemment par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) en janvier 2017, les résultats des contrôles de qualité émanant de tous les laboratoires Français qui utilisent différentes techniques (voir tableau 24), trouvent que dans les valeurs basses des concentrations de la vitamine B12 (aux alentours de 140 pmol/l), le CV est de 17,5% ; alors qu'aux alentours de 300 pmol/l, le CV est beaucoup plus bas : il est de l'ordre de 9% avec des résultats homogènes par rapport aux différentes techniques utilisées. Ceci s'explique par le raccordement de toutes ces techniques à un standard international de référence 03/178.

Concernant le système Roche Elecsys, la deuxième génération de réactif (Vitamine B12 II) est utilisée actuellement par la très grande majorité des laboratoires au lieu de la première génération puisqu'elle fournit des résultats plus en accord avec les autres techniques.

Tableau XXIV: Différentes techniques de dosage du vit B12 (104)

Techniques	Fabricants
Chimiluminescence	• ORTHO-CD • BECKMAN • SIEMENS • ABBOTT
Electrochimiluminescence	➤ ROCHE
Fluorimétrie	✓ TOSOH
Radioimmunoassay (RIA)	▪ PERKIN ELMER (PACKARD)

11. Manifestations cliniques :

Le tableau clinique de du déficit en vitamine B12 peut être polymorphe et de gravité variable, il se compose principalement de manifestations neuropsychiatriques et hématologiques. (23) (Tableau 25)

11.1. Signes hématologiques :

Classiquement, le déficit en vitamine B12 entraîne une anémie macrocytaire, normochrome, arégénérative et s'accompagne d'une anisocytose. La macrocytose, le premier signe du déficit en vitamine B12 et qui apparaît avant l'anémie, résulte d'un asynchronisme de la maturation du cytoplasme et du noyau. (25)

Les signes cliniques classiques de l'anémie : pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, dyspnée, palpitations, cheveux et ongles cassants...sont de valeur diagnostique orientatrice très importante. Ils sont d'installation généralement progressive et insidieuse et bien tolérée au début par les patients. (6)

11.2. Signes neuropsychologiques :

Le déficit en vitamine B12 induit une neuropathie par dégénérescence des nerfs périphériques et des cordons postérieurs et latéraux de la moelle épinière. Les répercussions cliniques de la sclérose combinée de la moelle comportent des paresthésies, des douleurs, une diminution de la sensibilité superficielle et profonde pouvant altérer la marche. Le cervelet peut être atteint avec pour conséquence une démarche ébrieuse. (6)

Des signes psychiatriques et cognitifs sont fréquents, ils couvrent un large spectre de manifestations, allant des changements d'humeur (agitation, dépression, manie), à des épisodes psychotiques (paranoïa, hallucinations auditives et visuelles, délire), voir des troubles cognitifs (ralentissement intellectuel, troubles de la mémoire, confusion, démence) (26/27/28). Ces troubles

peuvent précéder les signes hématologiques par quelques mois ou des années, comme ils peuvent en fait, être les symptômes inauguraux et uniques (29/30).

11.3. Signes cutanéomuqueux :

L'intégrité du système cutanéomuqueux est atteinte ainsi que le traduit la glossite de Hunter (langue lisse et décapillée) et l'atrophie villositaire, qui majore la malabsorption. (6)

11.4. Signes digestifs :

La glossite de Hunter constitue un signe classique et fréquent du déficit en vitamine B12. Elle peut se présenter sous deux aspects cliniques.

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

D'autres manifestations sont fréquentes, liées à l'atrophie et les anomalies de renouvellement des muqueuses digestives : sécheresse buccale, aphtes à répétition, diarrhée ou constipation, perte de poids en relation avec une malabsorption. On signale le risque majeur d'adénocarcinome gastrique à un stade avancé de la maladie de Biermer. (31)

11.5. Autres signes :

- ❖ Immunitaires : Les sujets carencés en vitamine B12 présentent également une diminution du taux des lymphocytes totaux, du taux des CD8, des taux des immunoglobulines sériques, et des troubles de l'activité des CD8 killer (32). Entraînant ainsi des troubles immunitaires.
- ❖ Stomatologiques : Les stomatodynies (sensations douloureuses intéressant la cavité buccale) constituent, après la glossite de Hunter, l'autre symptôme stomatologique classique du déficit en

vitamine B12. Avec ses deux types classiques : le type I, ou stomatodynies psychogènes et le type II, ou stomatodynies organiques. D'autres lésions sont fréquentes, polymorphes et parfois précoces : érosions ou macules siégeant sur la muqueuse labiale, jugale et linguale, évoluent initialement par poussées, de plus en plus douloureuses, séparées par des périodes de guérison clinique presque complète d'une ou deux semaines (33/34). Et qui peuvent s'étendre à d'autres régions de la sphère bucco-pharyngée (voile du palais, pharynx) (35/36).

- ❖ Gynécologiques : Le déficit en vitamine B12 peut être associé des manifestations gynécologiques et urinaires : Une atrophie de la muqueuse vaginale et des infections chroniques vaginales (surtout mycoses) et/ou urinaires (37). Hypofertilité et avortements à répétition (infertilité masculine) réversible après vitaminothérapie (38).
- ❖ Vasculaires : Des manifestations vasculaires par déficit en vitamine B12 trouvent leur explication potentielle dans l'hyperhomocystéinémie occasionnée par ce déficit : manifestations thrombotiques artérielles (accident vasculaire et démence vasculaire) et veineuses (thrombose veineuse profonde) (37).

Tableau XXV: Manifestations cliniques du déficit en vitamine B12 (39)

Manifestations	Lien certain	Lien probable
Hématologiques	Anémie mégaloblastique Thrombopénie Leucopénie Pancytopénie Hémolyse intramédullaire Pseudomicroangiopathie thrombotique	
Neuropsychiatriques	Sclérose combinée de la moelle Polynévrite, ataxie, signe de Babinski Syndrome cérébelleux	Troubles cognitifs Dépression Troubles du sommeil
Epithéliales	Glossite de Hunter Erosions muqueuses rebelles et récidivantes Atrophie de la muqueuse buccale et génitale	Troubles digestifs Infections urinaires Hyposialie Candidose buccale
Vasculaires	Thrombose veineuse profonde	Athérosclérose
Autres		Hypofertilité Avortements spontanés

12. Etiologies :

Elles sont intimement liées aux étapes de son ingestion, de sa digestion et de son absorption.

Chez l'adulte, les étiologies de la carence en vitamine B12 sont par ordre de fréquence décroissant (Figures 26/27) (21/18/22):

- le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (21/40) ;
- la maladie de Biermer ;
- la malabsorption ;
- une carence d'apport ;
- autres : médicaments (surtout anti-H2 et inhibiteurs de la pompe à protons, hydantoïne, Bactrim®, colchicine, méthotrexate, metformine...) et syndromes congénitaux.

Il existe quelques rares syndromes congénitaux comportant une carence en vitamine B12 due à un déficit enzymatique, ou en transporteur, ou à une anomalie sur un récepteur.

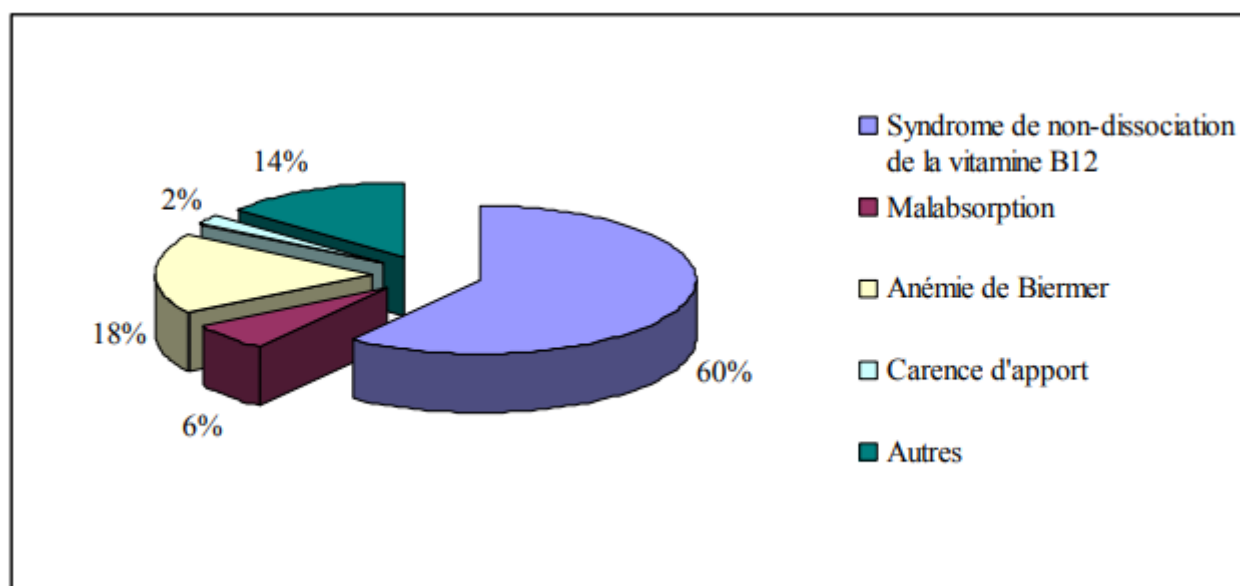


Figure 26. Principales étiologies du déficit en Vit B12 (2/8/21)

12.1. Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 :

Ce syndrome décrit dans les années 90 est défini par les critères de Carmel (40). Il regroupe les pathologies responsables d'une rupture de l'intégrité du système de transport (Tableau 26).

Tableau 1:Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12, cause et diagnostic (21)

Causes possibles
Etiologie gastrique · Gastrite atrophique · Infection à <i>Helicobacter pylori</i> · Gastrectomie · Bypass gastrique · Vagotomie
Insuffisance pancréatique · Abus d'alcool · Mucoviscidose
Pullulation bactérienne · Achlorhydrie · Sprues · Syndrome d'Ogilvie · Infection à VIH
Médicaments · Biguanides (metformine) · Anti-acides : anti-H₂, inhibiteurs de la pompe à protons
Conditions nécessaires pour le diagnostic
· Taux sérique de la vitamine B12 diminué · Absence d'anticorps anti-FI · Apports suffisants (>2µg /j)

12.2. Maladie de Biermer ou anémie pernicieuse :

Elle représente, selon les études, de 20 à 50% des causes de carence en vitamine B12 chez l'adulte (41 /42). Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par :

- ❖ La destruction de la muqueuse gastrique, en particulier de la muqueuse fundique, par un processus auto-immun à médiation principalement cellulaire (43) ;
- ❖ La présence de deux anticorps retrouvés dans le plasma et les sécrétions gastriques (41 /42) :
- ❖ Un anticorps anti-FI (sensibilité de 50%, spécificité supérieure à 98%) ;
- ❖ Un anticorps anti-cellules pariétales gastriques spécifiquement dirigé contre la pompe à protons H⁺ /K⁺ ATPase (sensibilité de 90%, spécificité de 50%) ;

- ❖ Une hypergastrinémie réactionnelle (sensibilité supérieure à 80%, spécificité inférieure à 50) (41/42).

La maladie de Biermer peut être associée à de nombreuses maladies auto-immunes : vitiligo, maladie d'Addison, syndrome de Sjögren, etc.

12.3. Malabsorption :

Plus fréquemment rencontré, le déficit de la fonction exocrine du pancréas, secondaire à une pancréatite chronique (alcoolisme) ou à une pancréatectomie (44/22/ 45).

Les sujets ayant subi une gastrectomie ou une résection chirurgicale de l'intestin grêle terminal représentent 5% des carences de la vitamine B12 (46/47/ 48).

Plus rarement (moins de 2% des cas) (44), la malabsorption de la vitamine B12 est secondaire à une maladie de Crohn, un lymphome, une tuberculose, une amylose, une sclérodermie, une maladie de Whipple, à la prise de colchicine, de cholestyramine ou de metformine (19/ 45).

Dans le traitement par la metformine (49, 50), le risque carenciel n'apparaît que pour une dose moyenne de 2 g/j et après une durée moyenne de traitement de 4 ans [80]. La metformine confère à la membrane des cellules pariétales de l'iléon une charge positive qui inhibe l'endocytose calcium-dépendante de la complexe vitamine B12-FI ; cette inhibition est réversible après un apport calcique (51).

12.4. Carence d'apport :

Elle est rare chez l'adulte en bonne santé dans les pays industrialisés (prévalence de 5 % dans l'étude strasbourgeoise) (44/ 52).

Elle s'observe principalement chez des sujets ayant un régime végétarien (53), les sujets dénutris, comme chez les sujets âgés ou institutionnalisés, et chez les patients en hôpital psychiatrique (2).

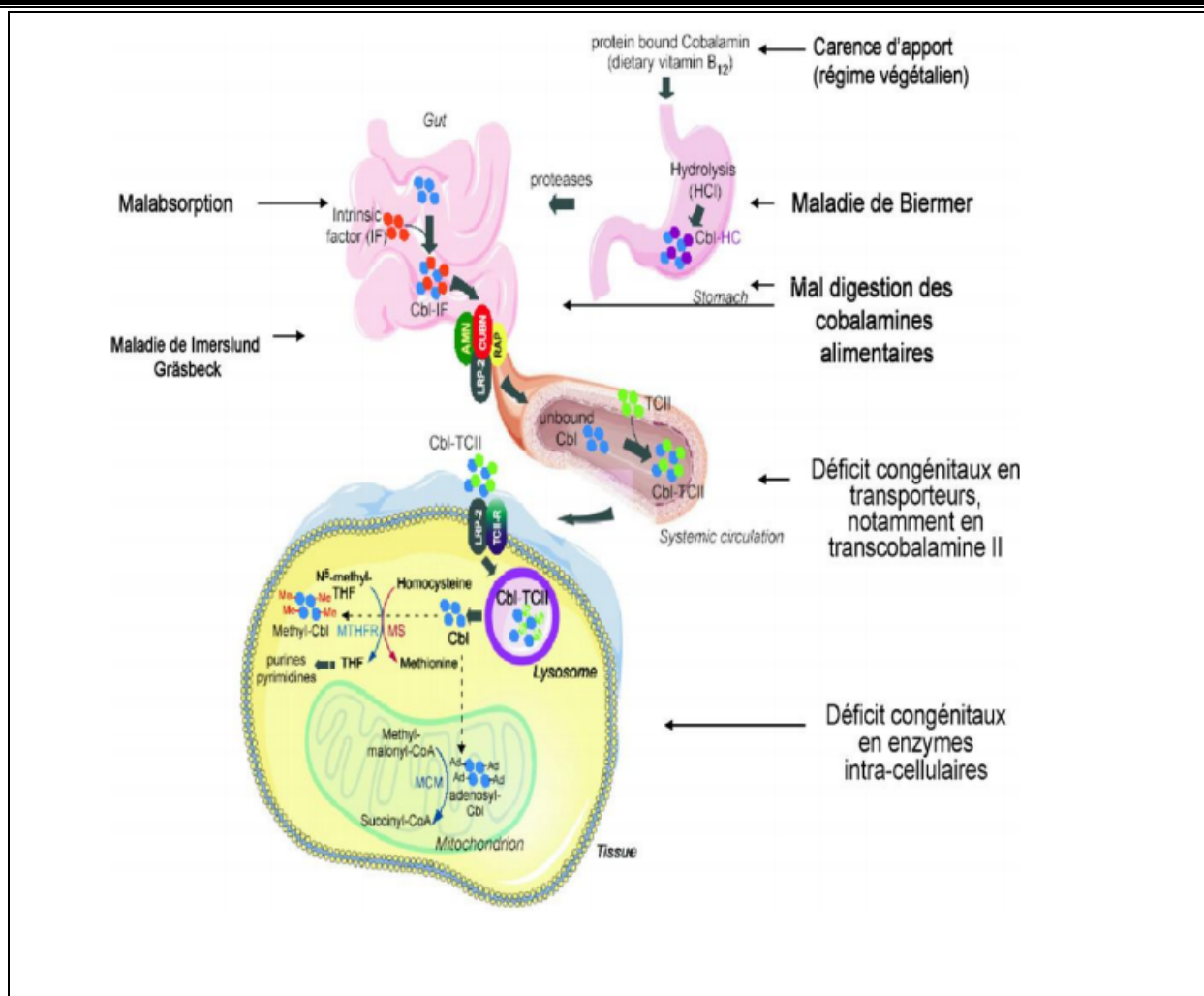


Figure 27. Etiologies de la carence en Vit B12

13. Supplémentation en vitamine B12 :

13.1. La vitaminothérapie substitutive :

Le traitement de la carence en vitamine B12 consiste en une supplémentation en cobalamine. La cyanocobalamine, l'hydroxycobalamine et la méthylcobalamine intramusculaires sont les plus utilisées. Une certaine supériorité de l'hydroxycobalamine est toutefois reconnue et relative à sa captation tissulaire et son stockage meilleurs que les autres formes.

Les attitudes concernant la posologie et le rythme d'administration sont très différentes d'une équipe à l'autre. (Figure 28)

La voie parentérale (surtout intramusculaire) était depuis longtemps la voie préconisée, d'autres voies ont été récemment proposées dans la supplémentation vitaminique à savoir : la voie orale, sublinguale et nasale.

Administration parentérale : <u>Traitement d'attaque :</u> Vitamine B12 : 1000 µg/jour pendant 1 semaine, puis 1000 µg/semaine pendant 1 mois <u>Traitement d'entretien :</u> Vitamine B12 : 1000 µg/mois (jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer)
Administration par voie orale : <u>Traitement d'attaque :</u> Pour les carences d'apport et les non-dissociations : Vitamine B12 : 500 à 1000 µg/jour pendant 1 mois Pour la maladie de Biermer : Vitamine B12 : 1000 µg/jour <u>Traitement d'entretien :</u> Pour les carences d'apport et les non-dissociations : Vitamine B12 : 125 à 500 µg/jour Pour la maladie de Biermer : Vitamine B12 : 1000 µg/jour (jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer)

Figure 28. Protocole de supplémentation en Vit B12 (54)

❖ **Effets secondaires** : Il existe des effets secondaires du traitement à type de diarrhées, réactions allergiques avec urticaire, rash cutané, des réactions anaphylactiques.

Une hypokaliémie est observée également au début du traitement due à l'utilisation du potassium par les érythrocytes lors de la reprise de l'érythropoïèse normale. Il est ainsi recommandé de surveiller la kaliémie les premiers jours de traitement et d'apporter du potassium le cas échéant.

13.2. Le traitement étiologique :

Il consiste en l'éradication d'une éventuelle infection à HP, le traitement d'une insuffisance pancréatique exocrine, l'arrêt de médicament pouvant interférer avec le métabolisme des cobalamines, le traitement d'une tuberculose intestinale ou de bothriocéphale...(54)

II. Metformine :

1. Généralités :

La Metformine est actuellement la seule représentante disponible de la classe des biguanides. Elle a été découverte en 1922 (cf historique).

Cependant, son vrai développement thérapeutique n'a commencé qu'en 1957.

En effet, la Phénformine a été rapidement interdite car responsable de cas mortels d'acidose lactique et d'une surmortalité cardiaque aux Etats-Unis. Elle a donc été retirée du marché (Travaux de l'University Group Diabetes Program).

La connaissance de la physiopathologie du diabète de type 2 a mis en exergue le rôle central de l'insulino-résistance et de l'hyperinsulinisme. Cette problématique de l'insulino-résistance est à l'origine du regain d'intérêt des scientifiques américains pour la Metformine. Aussi, 37 ans après sa mise sur le marché en France, la molécule reçoit son approbation par la Food and Drug Administration (FDA) et pénètre le marché américain.

La Metformine occupe une place majeure et fondamentale dans la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2. (55) (Figure 29)

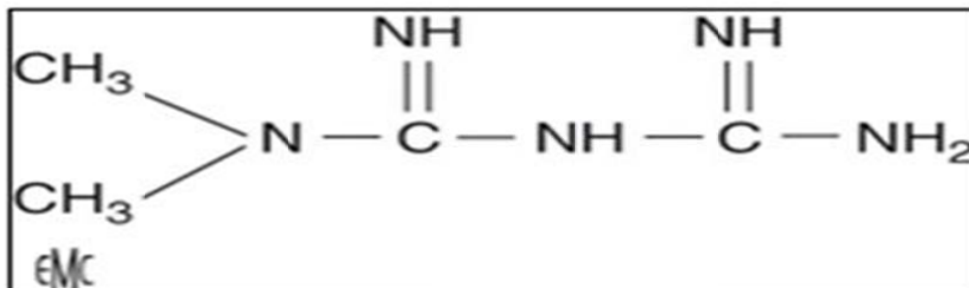


Figure 29. Formule chimique de la metformine (56)

2. Données pharmacocinétiques :

Il s'agit d'une base faible très polaire et extrêmement soluble dans l'eau.

Elle est absorbée au niveau de l'intestin grêle provoquant un pic de concentration une à deux heures après une prise per os.

Sa biodisponibilité est de 50 à 60 %.

La metformine n'est pratiquement pas liée aux protéines.

Sa demi-vie plasmatique est évaluée de 1,5 à 5 heures. Elle est peu métabolisée.

L'excrétion se fait par voie rénale avec une clairance de 440 ml/min en impliquant une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire. (57)

La metformine se retrouve dans différentes spécialités, même en association à d'autres molécules (Eucréas®, Glucovance®...). (Tableau 27)

Tableau 2: Les différentes molécules commercialisées au Maroc

Nom commercialisé	Dosages (mg)
Glucophage	▪ 500 ▪ 850 ▪ 1000 (cp pelliculés)
Acol	
Metformine Win	
ADO	
Stagid	▪ 700 (cp sécables)
Diaformine	▪ 850 ▪ 1000 (cp pelliculés)

3. Métabolisme :

Les mécanismes d'action cellulaire de la metformine sont encore mal connus.

Certaines études suggèrent un effet essentiellement membranaire. La liaison de la molécule à la membrane modifie sa fluidité membranaire et la conformation de certaines protéines.

Sont ainsi concernés les transporteurs de glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Cette liaison protéique a pour conséquence une augmentation de la translocation des transporteurs du glucose GLUT-1 et GLUT-4, ainsi qu'une majoration de l'activité tyrosine kinase du récepteur de l'insuline. (58/59)

D'autres auteurs suggèrent une action sur les chaînes respiratoires mitochondriales par une interférence avec le métabolisme du calcium. (60)

Enfin, des études plus récentes ont montré une activation par la metformine de l'AMP-kinase. En effet, la captation cellulaire de la metformine est assurée dans la cellule hépatique par un transporteur cationique, l'organic transporter 1 (OCT 1). La production de glucose hépatique nécessite de l'énergie sous forme d'ATP. Une administration de metformine

diminue la production d'ATP par les cellules du foie et ainsi réduit la production hépatique de glucose. (Figure 30)

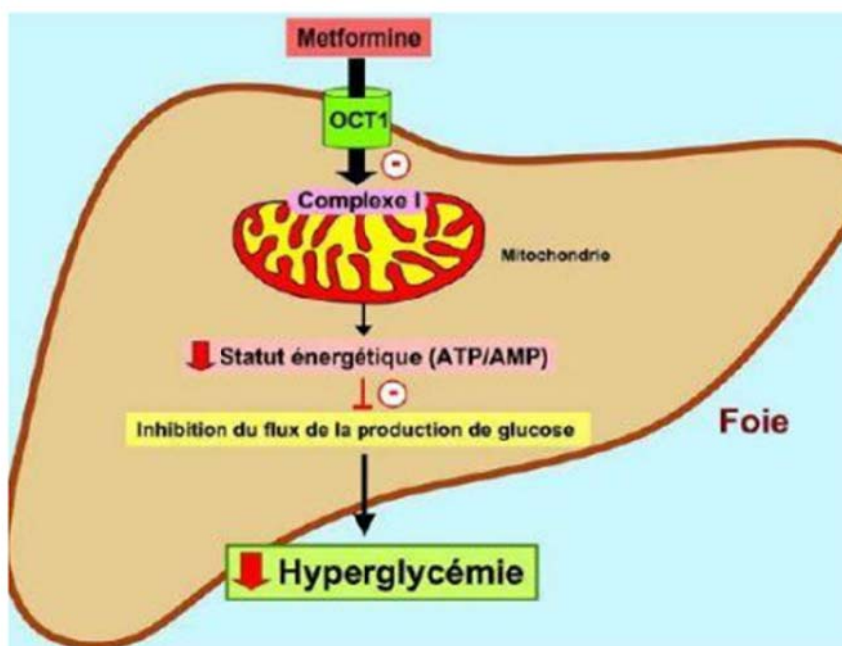


Figure 30. Action de la metformine sur la production hépatique de glucose (61)

4. Propriétés pharmacodynamiques :

4.1. Effet normoglycémiant : (Figure 31)

La grande efficacité de la metformine sur le contrôle glycémique a été largement documentée, tant en monothérapie qu'en association avec les insulino-sécrétagogues, les glitazones, l'insuline, les inhibiteurs de la DPP4 (gliptine), et les analogues du GLP1.

Elle est le comparateur de référence dans tous les travaux portant sur l'insulino-résistance notamment sur les essais concernant les glitazones, molécules actuellement abandonnées.

On observe à la fois un abaissement de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée au cours du traitement du diabète. Il est d'autant plus important que la glycémie initiale est élevée et que le taux de peptide C plasmatique, reflet de l'insulino-sécrétion et simultanément du degré

d'insulino-résistance, est important. L'effet normoglycémiant de la metformine résulte principalement d'une diminution de la production hépatique de glucose par une inhibition de la néoglucogénèse et par une action sur la glucose-6-phosphatase.

En plus de cette action sur le foie, qui se traduit principalement par une diminution de la glycémie à jeun, la metformine potentialise aussi l'effet de l'insuline sur la captation musculaire du glucose. Il y a une augmentation de son stockage sous forme de glycogène sans affecter son métabolisme oxydatif.

Certains auteurs attribuent cet effet périphérique davantage à une réduction de la glucotoxicité qu'à un effet sur la sensibilité à l'insuline ou l'insulino-sécrétion.

Enfin, une partie de l'action de la metformine sur la glycémie pourrait être liée à une diminution de l'absorption intestinale du glucose. L'amélioration du fonctionnement de la cellule β du pancréas endocrine en réponse au glucose est quant à elle clairement une conséquence de l'amélioration des phénomènes de gluco-toxicité et lipo-toxicité. (55)

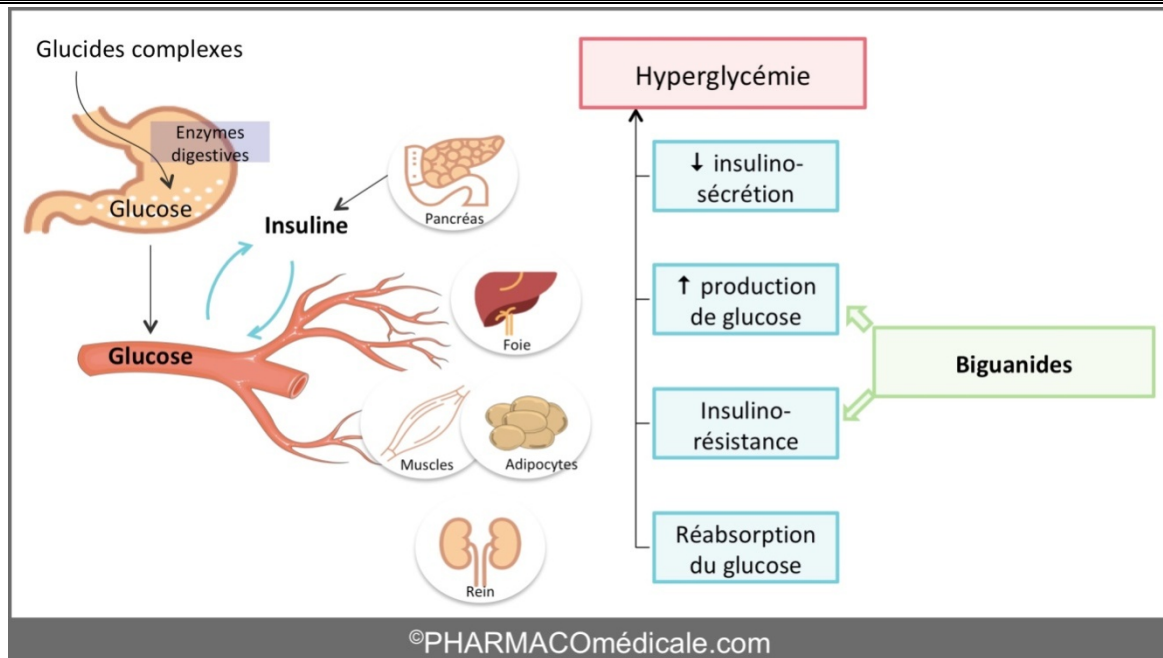


Figure31. Effet normoglycémiant de la metformine(62)

4.2. Effet sur le métabolisme de l'acide lactique :

Contrairement à la Phénformine, la metformine n'affecte pas, aux doses thérapeutiques, les processus oxydatifs.

Elle majore cependant discrètement et de façon dose-dépendante, surtout après une prise alimentaire, les concentrations circulantes d'acide lactique : ceci par augmentation de sa production intestinale et par la diminution de la glycogénèse hépatique à partir du lactate.

Néanmoins, ce n'est qu'en cas de défaut d'élimination de la metformine (comme par exemple l'insuffisance rénale) ou de situation pathologique conduisant à une production exagérée de lactates, qu'une acidose lactique est susceptible de se développer. (55)

4.3. Effet sur le poids :

Contrairement à la plupart des classes d'anti-diabétiques oraux, l'utilisation de metformine sur du long cours ne s'accompagne pas de prise de poids.

Certains auteurs rapportent même une discrète perte pondérale. (63)

4.4. Effet sur les facteurs de risque cardio-vasculaire :

Dans la sous-population des patients obèses de l'United Kingdom Diabetes Prospective Study (UKDPS), la metformine a eu un effet favorable sur le risque d'infarctus du myocarde et la mortalité cardiovasculaire. Cet effet n'a pas été mis en évidence avec les autres traitements étudiés : sulfamides hypoglycémisants et l'insuline, ni dans ce sous-groupe ni dans la cohorte principale. (64)

Cet effet protecteur vasculaire de la metformine peut être en rapport avec son action sur l'insulino-résistance qui semble être au cœur d'un certain nombre d'anomalies regroupées sous le terme de syndrome X : on peut citer l'hypertension, l'obésité abdominale, des taux élevés de triglycérides ou encore un faible taux en HDL.

L'amélioration de la sensibilité à l'insuline et la diminution de l'insulinémie circulante qui en résulte ont diverses conséquences:

- Une amélioration du profil lipidique marqué essentiellement par une baisse des triglycérides circulants susceptibles d'avoir elle-même des conséquences favorables sur la composition des lipoprotéines (réduction de la proportion des petites LDL denses athérogènes) et sur le taux du HDL cholestérol. L'effet sur le LDL cholestérol circulant est quantitativement moins important. Une diminution des concentrations d'acides gras libres circulants a enfin été inconstamment rapportée.

- Une baisse modérée de la pression artérielle systolique et diastolique mise en évidence chez l'animal et de façon plus constante chez l'homme. Plusieurs mécanismes pourraient intervenir tels que :

- ❖ L'augmentation de la production d'oxyde nitrique par les cellules musculaires lisses vasculaires.
- ❖ La réduction de la concentration intracellulaire de calcium.
- ❖ Un effet antihypertenseur central.

Amélioration de l'activité fibrinolytique liée à une diminution du PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1), principal inhibiteur de l'activateur du plasminogène et une réduction du risque thrombotique par baisse du facteur de Von Willebrand.

5. Effets indésirables :

5.1. Troubles digestifs :

Sont cités dans le Vidal®, nombre d'effets sur l'appareil digestif dont les plus fréquents sont : (57)

- ❖ Pesanteur épigastrique,
- ❖ Ballonnement abdominal,
- ❖ Nausées,
- ❖ Vomissements,
- ❖ Diarrhées,
- ❖ Agueusie,
- ❖ Inappétence.

Ces troubles dose-dépendants, sont souvent transitoires et parfois atténués par un changement de préparation pharmaceutique. On peut évaluer à 5% la proportion de patients présentant une intolérance durable à la metformine conduisant à son arrêt.

La prévention de ces troubles repose essentiellement sur l'augmentation très progressive de la posologie et la prise du médicament au milieu du repas.

5.2. Acidose lactique :

C'est une complication rare (0,03 cas par 1000 années-patients) qui doit être connue en raison de son extrême gravité (mortalité proche de 50%).

Elle est généralement liée au non-respect des contre-indications ou précautions d'emploi de la molécule :

- ❖ Insuffisance rénale (clairance de la créatinine ≤ 60 ml/min). Pour certains, la posologie du produit doit être réduite à moins de 1 g par jour lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 60 ml/min. Ce médicament doit être arrêté complètement uniquement lorsque la clairance de la créatinine est $\leq$ à 30 ml/min,
- ❖ Insuffisance hépatocellulaire,
- ❖ Alcoolisme,
- ❖ Insuffisance cardiaque ou respiratoire sévère,
- ❖ Situations susceptibles d'entraîner un état de choc ou une insuffisance rénale aigüe (utilisation de produits de contraste iodés, anesthésie générale, affection intercurrente sévère en particulier),
- ❖ L'âge ne représente pas en soi une contre-indication à la metformine mais il faut s'assurer d'une fonction rénale satisfaisante. (55)

5.3. Réactions allergiques :

Elles sont très rares (rash, prurit, urticaire). (55)

5.4. Déficit en vitamine B12 :

Rarement symptomatiques, ces déficits sont liés à une réduction de l'absorption intestinale de la cobalamine.

Ils sont réversibles à l'arrêt de la metformine ou sous l'effet d'une supplémentation orale en vitamine B12. (55)

5.5. Hypoglycémie :

En l'absence d'associations thérapeutiques telles que d'autres médicaments hypoglycémiantes, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (en particulier chez le sujet âgé), anti-inflammatoire non stéroïdien, ou aspirine à fortes doses, de jeûne prolongé ou de prise massive d'alcool, la metformine ne provoque pas d'hypoglycémie. (43)

6. Place thérapeutique de la metformine et ses modalités pratiques de prescription :

En raison de ces bénéfices démontrés chez les patients présentant un excès pondéral, la metformine est le traitement recommandé en première intention chez les patients présentant un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 28 kg/m² insuffisamment contrôlés par le régime, mais il peut être également utilisé en monothérapie chez des patients de poids normal.

En moyenne, une réduction de l'HbA1c de l'ordre de 1,5% peut-être espérée avec des résultats d'autant meilleurs que le déséquilibre glycémique initial est importante. L'instauration du traitement doit se faire de façon progressive et les comprimés pris au moment du repas.

Les posologies les plus usuelles sont de 1 700 à 2 550 mg/jour. Il est possible de les augmenter jusqu'à 3 000 mg chez certains patients mais le gain thérapeutique entre 2 000 mg et 3 000 mg apparaît faible et inconstant.

Il est important de respecter les contre-indications et d'interrompre le traitement 48 à 72 heures avant tout geste comportant l'injection d'un produit de contraste iodé, lors d'affections intercurrentes sévères ainsi qu'en cas d'anesthésie générale.

La metformine peut être utilisée en association thérapeutique avec les sulfamides hypoglycémiantes, avec l'ensemble des classes thérapeutiques d'antidiabétiques actuellement sur le marché et y compris à l'insuline. (55)

B. Discussion de la présente étude :

I. La prévalence du déficit en vitamine B12 : (Tableau 28)

D'après nos données, nous avons relevé une prévalence de 14,4% de patients DT2 sous metformine qui présentaient un déficit en vitamine B12 versus 8% des patients du groupe metformine (-).

Il y avait une différence statistiquement significative entre les 2 groupes ($p=0,027$), les patients du groupe sous metformine avaient des concentrations de B12 plus basses (401,33pg/ml) que les patients du groupe metformine (-)(496,58 pg/ml).

Nos résultats rejoignent ceux de plusieurs auteurs :

- **Nishant Raizada** (65), une étude observationnelle sur 183 patients DT2 (dont 121 sous metformine), montre des concentrations plasmatiques de vitamine B12 plus faibles chez 35,5% des patients sous metformine (concentration moyenne = $267 \pm 194,4$ pg/ml) versus 33,8% des patients du groupe témoin (concentration moyenne = $275,1 \pm 197,2$ pg/ml). Sans qu'il y ait une différence significative entre les concentrations sériques et la prévalence du déficit en vitamine B12 ($p=0,78$).

- **Iftikar** (66), une étude cas-témoin, retrouve dans une population intéressant 219 patients DT2 (dont 114 sous metformine) des concentrations de B12 significativement plus basses chez les patients du groupe sous metformine ($311 \pm 194,4$ pg/ml) versus les patients du groupe témoin ($414 \pm 223,5$ pg/ml), $p=0,03$.

En effet ,35 patients sous metformine (31%) avaient un déficit en B12 (<200 pg/ml) versus 9 patients du groupe témoin (8,6%), $p=0,002$.

- **José Maria** (67), retrouve dans une population intéressant 114 patients DT2 dont 81 sous metformine, des concentrations de B12 significativement basses chez les patients sous metformine ($393,5 \pm 184,2$ pg/ml vs $509 \pm 176,4$ pg/ml), $p=0.0008$.

7 patients traités par la metformine (8,6%) avaient un déficit en B12 (<197 pg/ml) alors qu'aucun patient du groupe témoin ne présentait de déficit (0%).

- **Pflipsen**(68), note que les 133 patients DT2 traités par la metformine avaient des concentrations de B12 plus basses que les patients du groupe témoin (62 patients) ($425,99$ pg/ml vs $527,49$ pg/ml), $p=0,012$.

- **Nervo** (69), une étude transversale portant sur 144 des DT2 traités par la metformine, ont retrouvé une concentration sérique moyenne de B12 à $414 \pm 207,6$ pg/ml. 6,9% (10 patients) avaient des niveaux de B12 faibles (<125 pg/ml) et 36,8% (53 patients) avaient des niveaux entre 125 et 250 pg/ml.

- **Jager** (50), cette étude en double aveugle, incluant 390 patients DT2, qui ont été randomisés en 2 groupes: le premier reçoit de la metformine (850mg 3fois/j) et le deuxième reçoit un placebo. Après 52 mois de suivi, la concentration de B12 a diminué de $121,85$ pg/ml ($=512,33$ pg/ml) par rapport aux valeurs initiales concernant le groupe sous metformine tandis qu'elle a augmenté de 0.27 pg/ml chez le groupe sous placebo ($515,04$ pg/ml).

A la fin de la période d'étude, 19 patients (9,9%) du groupe sous metformine présentaient un déficit versus 2 patients (2,7%) du groupe sous placebo.

- **Reinstalter** (70), inclut 575 adultes de 50 ans et plus atteints de DT2, utilisant la metformine, 1046 DT2 du groupe témoin et 6867 non diabétiques. La concentration moyenne de B12 chez les DT2 sous metformine était de $317,5 \pm 9,6$ pg/ml. Ce résultat était significativement inférieur à la concentration moyenne de B12 du groupe témoin ($386,7 \pm 7,8$ pg/ml) $p=0,0116$ et du groupe non diabétique ($350,8$ pg/ml) $p=0,0011$. Le déficit en B12 (<200 pg/ml) était présent respectivement chez 5,8%, 2,4 % et 3,3 %.

- **Gastaldi et col** (71) : ont évalué le statut de B12 chez une population comportant 645 DT2 dont 414 sous metformine, ces derniers avaient un déficit en vitamine B12 (200 pg/ml) plus importante 12,9% versus 5,6% des patients du groupe témoin, $p < 0,01$.

- **Tarik Elhadd** (72), 362 DT2 ont été recrutés, dont 235 sous metformine, les niveaux de B12 étaient comparable entre le groupe sous metformine et le groupe témoin (457,85 pg/ml vs 448,96 pg/ml) $p < 0,01$.

- **Aroda et Al**(73), une étude d'analyse observationnelle, portant sur 1800 DT2 dont 898 sous metformine, ont retrouvé des concentrations de B12 significativement plus faibles chez les patients du groupe sous metformine (546+/-337,2 pg/ml) vs (606,6+/- 352,7 pg/ml) chez le groupe témoin $p < 0,01$.

4,3% des DT2 sous metformine (37 patients) avaient un déficit en B12 versus 2,3 % des DT2 du groupe témoin (20 patients) $p < 0,02$.

- **Shihong chen** (74), 202 DT2 ont été recrutés : 152 patients sous metformine et 50 patients du groupe témoin. Les concentrations étaient plus basses dans le groupe sous metformine par rapport au groupe témoin (219,1+/-105,4 pg/ml vs 281,4+/-95,1 pg/ml) $p < 0,001$.

- **Sun Hye Ko** (75), un total de 799 DT2 utilisant la metformine ont été recrutés, la prévalence du déficit en B12 (≤ 300 pg/ml) était de 9,5% ($n=76$) et la concentration moyenne était de 662,5+/-246,7 pg/ml.

- **Gupta k** (76), 50 patients consécutifs atteints de DT2 et traités par la metformine depuis au moins 3 mois ont été inclus dans cette étude. La concentration moyenne de B12 était de 212,3 pg/ml. Ils ont constaté qu'à mesure que la durée d'utilisation de la metformine augmente, le déficit en B12 a tendance à s'intensifier ($p=0,01$).

- **KS Akinlade** (77), étude portant sur 81 DT2 sous metformine depuis 5 ans et plus, âgés entre 45 et 80 ans. La prévalence du déficit en vitamine B12 (< 200 pg/ml) était de 8,6% et du déficit limite (200–300 pg/ml) était de 26%. La concentration moyenne de B12 était significativement inférieure chez les DT2 sous metformine depuis au moins 10 ans par rapport aux DT2 ayant moins de 10 ans d'utilisation de la metformine (299,63 pg/ml vs 429,48 pg/ml) $p=0,004$.

- **Joline** (78), une étude transversale auprès de 550 DT2 utilisant la metformine. La prévalence du déficit en B12 était de 28,1%.
- **Haeisler S** (79), une étude observationnelle transversale menée auprès de tous les DT2 sous metformine sur une période de 15 mois. La prévalence du déficit en B12 < 200 pg/ml était de 18,7%.
- **Groot-kamphius** (80), dans une cohorte totale (n=298), la prévalence globale du déficit en vitamine B12 (<200 pg/ml) était de 9,7%. La prévalence chez les utilisateurs de metformine (n=164) était de 14,1% contre 4,4% chez le groupe témoin (n=134) p=0,006.
- **Serdar olt** (81), 86 DT2 âgés de plus de 18 ans qui utilisaient la metformine ont été inclus dans cette étude. L'incidence du déficit en vitamine B12 était de 38,4%.
- **Turki alharbi** (82), une étude rétrospective dont 412 DT2 ont été recrutés (Nm=319 et Nt=93). La prévalence globale du déficit était de 7,8% (32 patients), 9,4% et 2,2% (2 patients) respectivement chez les Nm et Nt (p=0,036).
- **Yuka sato** (83), une étude portant sur 84 DT2 dont 62 sous metformine et 38 du groupe témoin, a objectivé un déficit (<200 pg/ml) significative chez 8 patients (13%) et 3 patients (8%) respectivement.
- **R. Zbadi** (84), une étude transversale portant sur 180 DT2 dont 130 sous metformine et 50 du groupe témoin. La concentration moyenne de B12 chez les patients sous metformine était de 427,93 pg/ml +/- versus 570,2 pg/ml +/- chez le groupe témoin (p=0,001). 8 patients sous metformine (7,6%) présentaient une carence en vitamine B12 (<200 pg/ml) versus un seul patient du groupe témoin (2%).
- **Adnane Khan** (85), une étude transversale menée chez 209 DT2. Les patients âgés de plus de 45 ans et ayant pris la metformine pendant au moins 3 mois ont été recrutés. 122 des patients utilisent la metformine dont 58 étaient majoritaires à une dose > 2000 mg /j. Les patients sous metformine présentant un déficit en vitamine B12 (<200 pg/ml) étaient significativement plus élevés (p=0,04).
- **Zalakot Joyce** (86), une étude transversale sur 200 individus libanais. La cohorte était composée de sujets avec un diagnostic établi de DT2 et qui prenaient de la metformine pendant au moins 3 mois. La concentration moyenne de B12 était de 232,11 pg/ml et qui a diminué à 177,83 pg/ml chez ceux qui prenaient de la metformine pendant plus de 12 mois (p=0,004). 22,5% (43 patients) présentaient un déficit en vitamine B12 (<148 pg/mL).
- **Singh AK** (87), une étude qui a recruté des patients DT2, puis répartis en 2 groupes : exposés à la metformine (n=84) et non exposés (n=52). Les concentrations moyennes de B12

étaient significativement plus faibles dans le groupe sous metformine ($410 \pm 230,7$ pg/ml vs $549,2 \pm 244,7$ pg/ml) $p=0,0011$.

- **Lijuan Xu** (88), les patients DT2 nouvellement diagnostiqués ont été recrutés et randomisés en 2 groupes (40 patients au total). Les patients du groupe 1 : ont reçu un traitement par la metformine 0,5 g 3fois/j tandis que l'autre groupe a reçu de l'insuline pour un total de 3 mois. En conséquence, ils ont constatés que la thérapie de 3 mois de la metformine avait une tendance à la réduction de la vitamine B12. Mais en raison de la petite taille de l'échantillon, les changements n'étaient pas statistiquement significatifs.

- **Niafar** (89), une méta-analyse de 22 études, dont 18 études cohortes rétrospectives et 11 études randomisées contrôlées, a objectivé que 15 études sur 22 ont montré une baisse significative de la concentration sérique de B12 (<200 pg/ml) associées à l'utilisation de la metformine. Le nombre total de participants était de 2077 sous metformine avec des moyennes de B12 allant de 224,99 pg/ml à 501,49 pg/ml, et 2225 dans le groupe témoin avec des moyennes allant de 280,56 à 759,01 pg/ml. Dans l'ensemble, la metformine est associée à des concentrations plus faibles de vitamine B12 sérique ($p=0,00001$).

- **Chapman** (90), une revue systématique, a également indiqué que les résultats de 17 études transversales ont montrés qu'il existait une association significative entre les concentrations faibles de B12 et la consommation de la metformine.

Tableau XXVIII : La prévalence du déficit en Vit B12 dans les différentes études

Auteur	Continent	Pays/Année	N	Nm	Prévalence (%)
Notre étude	Afrique	Maroc/2019	200	150	14,40
R. Zbadi		Maroc/2016	180	130	7,60
Ks Akinlade		Nigeria/ 2015	81	81	8,60
Turki alharbi	Asie	Arabie Saudite /2018	412	319	9,40
Tarik elhadd		Qatar / 2018	362	235	8
Nishant		Inde/2017	183	121	35,50
Adnane khan		Pakistan/2017	209	122	NR
Zalaket Joyce		Liban /2017	200	200	22,50
Gupta k		Inde/2017	50	50	NR
Haeisler S		New Zealand/2014	NR	NR	18,70
Sun Hye Ko		Corée du sud /2014	799	799	9,50
Yuka Sato		Japon/2013	84	62	13
Singh Ak		Inde/2013	136	84	NR
Shihong chen		Chine/2012	202	152	NR
Serdar olt	Europe	Turquie/2017	86	86	38,40
Joline		Utrecht (Paysbas)/2015	550	550	28,10
Groot kamphius		Pays bas /2013	298	164	14,10
José Maria		Espagne/2012	114	81	8,60
Gastaldi et col		Montpellier/2011	645	414	12,90
Jager		Pays bas/2010	390	194	9,90
Aroda et Al	Amérique	US/2015	1800	898	4,30
Reinstalter		Atlanta/2012	1621	575	5,80
Elizabeth kos		Illinois(US)/2011	706	NR	NR
Monique Nervo		Brésil/2010	144	144	6,90
Pflipsen		Washington/2009	195	133	NR

II. Corrélation entre les différents paramètres et le déficit en vitamine B12 :

1. Paramètres sociodémographiques :

1.1. Age :

Dans notre étude, il n'y avait pas de différence significative entre les patients du groupe sous metformine et le groupe metformine (-), cependant, l'âge n'était pas lié au déficit en vitamine B12 ni aux concentrations de B12 ($p=0,42$).

Nos résultats rejoignent ceux de plusieurs auteurs.

Par contre, d'autres auteurs notamment **Haeisler** (79) et **Nervo** (69) ont rapporté qu'il y a une corrélation entre l'âge et le déficit en vitamine B12.

Reinstalter (70): a objectivé que par rapport aux non utilisateurs de metformine, les utilisateurs de metformine étaient plus jeunes respectivement $66,4 \pm 0,5$ ans et $63,4 \pm 0,5$ ans avec un p qui est significatif $<0,0001$. (Tableau 29)

Tableau XXIX : Association entre le déficit en Vit B12 et l'âge dans les différentes études

Auteur	Pays/Année	P
Notre étude	Maroc/2019	NS (0,42)
Ks Akinlade	Nigeria/2015	0,095
Turki alharbi	Arabie Saudite /2018	NS (0,35)
Tarik elhadd	Qatar / 2018	NS (0,43)
Nishant	Inde/2017	NS (0,78)
Haeisler	New zealand/2014	NR
Yuka Sato	Japon/2013	NS
Singh Ak	Inde/2013	NS
Rose Zhao	Chine/2006	NS (0,24)
José Maria	Espagne/2012	NS
Aroda et Al	US/2015	NS
Reinstalter	Atlanta/2012	<0,0001
Monique Nervo	Brésil/2010	0,037

1.2. Sexe :

D'après nos résultats, il n'y avait pas de différence de sexe entre les 2 groupes (50% des femmes et 50% des hommes) avec un $p = 0,99$ qui est non significatif. Toutefois, le déficit n'a pas été associé au sexe.

Ce qui concorde avec les résultats retrouvés dans la plupart des séries de la littérature. (Tableau30)

Tableau XXX: Association entre le sexe et le déficit en VitB12 dans les différentes études

Auteur	Pays/Année	P
Notre étude	Maroc/2019	NS (0,99)
Turki alharbi	Arabie Saudite /2018	NS (0,26)
Adnane Khan	Pakistan/2017	NS
Nishant	Inde/2017	NS (0,43)
Yuka Sato	Japon/2013	NS
Singh Ak	Inde/2013	NS
Serdar Olt	Turquie/2017	NS
José Maria	Espagne/2012	NS
Aroda et Al	US/2015	NS
Monique Nervo	Brésil/2010	0,037
Pflipsen	Washington/2009	NS (0,62)

1.3. Niveau socio-économique :

D'après nos données, il n'y avait pas de différence significative du NSE entre les 2 groupes (p=0,99).

En plus, on note que l'influence de la classe sociale n'était pas significative concernant le déficit en vitamine B12 chez les patients diabétiques type 2 sous metformine.

Aucune étude n'a traité l'association entre le déficit en vitamine B12 et le niveau socio-économique.

2. Paramètres cliniques et pathologiques :

2.1. Mesures anthropométriques :

i. IMC :

D'après nos données, nous avons relevé une différence significative entre les 2 groupes, les patients sous metformine avaient un surpoids plus important par rapport au groupe metformine (-) $p=0,003$. Mais on n'a pas trouvé une corrélation avec le déficit en vitamine B12.

Cela contraste avec l'étude de **ARODA ET AL** (73) et **Yuka Sato** (83), respectivement $p=0,03$ et $p=0,02$.

Notre constatation est à l'opposé de **Turki alharbi** (82) qui n'a pas trouvé de différence significative entre les valeurs moyennes des 2 groupes. (Tableau 31)

Tableau XXXI: Association entre l'IMC et le déficit en Vit B12 dans les différentes études

Auteur	Pays/Année	P
Notre étude	Maroc/2019	0,003
Turki alharbi	Arabie Saudite /2018	NS
Yuka Sato	Japon/2013	0.02
Aroda et Al	US/2015	0.03

ii. Tour de taille :

Nous avons trouvé dans notre étude qu'il y avait une différence significative concernant le TT moyen des hommes entre les 2 groupes.

Les hommes sous metformine avaient un TT plus important par rapport aux hommes du groupe metformine (-) ($p=0,03$).

Toutefois, on n'a pas trouvé de corrélation entre le TT et le déficit en vitamine B12.

Aucune étude n'a traité l'association entre le TT et le déficit en vitamine B12.

2.2. Facteurs de risque cardio-vasculaires :

Nous avons trouvé dans notre étude qu'il n'y avait pas une différence significative concernant les différents facteurs de risque cardio-vasculaires entre les 2 groupes.

Toutefois, on n'a pas trouvé de corrélation entre les facteurs de risque cardio-vasculaires et le déficit en vitamine B12.

2.3. Ancienneté du diabète :

Dans notre série, la différence entre les 2 groupes était statistiquement significative ($p=0,0001$), cela signifie que le groupe des patients sous Metformine présente une ancienneté du diabète plus importante que le groupe metformine (-).

En plus il y avait une association étroite entre le déficit en vitamine B12 et l'ancienneté du diabète. Selon notre analyse (courbe roc), on a remarqué qu'une baisse de la concentration en vitamine B12 s'objective après 13 ans d'ancienneté.

Nos résultats rejoignent ceux de plusieurs auteurs :

Nishant (47) : La durée moyenne du diabète était plus longue dans le groupe sous metformine ($p<0,001$). La durée de diabète a été catégorisée en nouvellement diagnostiquer (<1 ans) ; entre (1 et 5 ans) et (≥ 5 ans). Les concentrations de vitamine B12 étaient plus faibles dans le groupe où la durée du diabète est ≥ 5 ans par rapport à ceux ayant un diabète d'une durée entre (1 et 5 ans) et ceux ayant un diabète récemment diagnostiqué, respectivement $p=0,01$ et $p<0,01$.

Egalement, **Pflipsen** (68), **Turki** (82) et **Adnane khan** (85) ont objectivé que les patients sous metformine présentant un déficit en vitamine B12 souffraient du diabète pendant une période significativement plus longue que les patients du groupe témoin, respectivement $p=0,04$; $p<0,01$ et $p=0,04$.

Alors que **Reinstalter** (70) a objectivé par rapport aux DT2 du groupe témoin, les utilisateurs de metformine avaient une durée de diabète plus courte avec un $p=0,02$ qui est significatif.

Cependant, la durée d'évolution du diabète n'a pas affecté le développement du déficit en vitamine B12 dans l'étude de **Sun hey ko** (75), **Yuka sato** (83) et **R. Zbadi** (84). (Tableau 32)

Tableau XXXII: Association entre l'ancienneté du diabète et le déficit en Vit B12 dans les différentes études

Auteur	Pays/Année	P
Notre étude	Maroc/2019	0,0001
R. Zbadi	Maroc/2016	NS(0,46)
Turki alharbi	Arabie Saudite /2018	$<0,01$
Adnane Khan	Pakistan/2017	0,04
Nishant	Inde/2017	$<0,001$
Sun Hye Ko	Corée du sud/2014	NS
Yuka Sato	Japon/2013	0,2
Reinstalter	Atlanta/2012	0,02
Pflipsen	Washington/2009	NS (0,62)

2.4. Complications dégénératives :

Notre étude n'a pas trouvé de différence significative entre les 2 groupes ni de corrélation avec le déficit en vitamine B12.

Le manque de puissance liée à la taille de l'échantillon pourrait expliquer ces résultats non significatifs.

3. Paramètres thérapeutiques :

3.1. Durée de prise de metformine :

D'après nos données, la durée moyenne de prise de metformine a été de $3,46 \pm 4,37$ ans. Il y avait une corrélation statistiquement significative entre le déficit en vitamine B12 et la durée de prise de metformine $p=0,025$.

Selon notre analyse (courbe roc), on a remarqué une baisse des concentrations en vitamine B12 après 6,5 ans d'utilisation de la metformine.

Nos résultats ne s'éloignent pas aux données des autres études:

- **Ting (91)** : a trouvé une association cliniquement significative entre le déficit en vitamine B12 et la durée d'utilisation de la metformine à partir de 3 ans ou plus ($p < 0,001$).
- **Nishant (65)**: la durée prédit des niveaux plus faibles de B12 pour chaque augmentation d'un mois de la durée d'utilisation de la metformine ($p=0,05$).
- **Nervo (69)** : il y avait une association des concentrations sériques de B12 avec la durée du traitement ($p=0,048$).
- **Jager (50)** : l'interaction entre le traitement et le temps était un déterminant important de la concentration de B12 ($p=0,023$), c'est-à-dire que l'effet réducteur de la metformine sur les concentrations de B12 augmente avec le temps.
- **Aroda et al (73)** : la combinaison de B12 faible et limite faible était plus fréquente dans le groupe sous metformine pendant 5 ans ($p < 0,01$).
- **R. Zbadi (84)** : une corrélation positive entre le statut de vitamine B12 et la durée de traitement ($p=0,045$).

- **Gauthier (92)** : démontre que la baisse de la concentration de la vitamine B12 est corrélée à la durée de traitement ($p=0,0092$).
- **Zalak et Joyce (86)** : la durée de prise était un facteur important ; les niveaux de B12 diminuent avec la durée croissante d'utilisation de la metformine. Pour les sujets utilisant la metformine pendant environ 3 mois, la concentration moyenne de B12 était de 232,11 pmol/l et qui a diminué à 177,83 chez ceux qui prenaient la metformine pour plus de 12 mois ($p=0,004$).
- **Gupta et al (76)** : a constaté qu'à mesure que la durée d'utilisation augmente, le déficit en B12 a tendance à s'intensifier ($p=0,01$).
- **Rose et Zhao (93)** : un risque accru de déficit en B12 liée à la metformine était associé à la durée de sa prise pour plus de 3 ans ($p=0,001$).
- **Sun et al (75)** : les patients avec un déficit en vitamine B12 avaient une plus longue durée de prise de la metformine ($p<0,001$). Selon son analyse, les sujets qui ont utilisé la metformine pendant 4 ans ou plus ont un risque plus élevé de carence que ceux ayant utilisé pendant une durée < 4 ans.
- **Turki et al (82)** : les personnes atteintes de DT2 et traitées par la metformine, en particulier celles qui en prennent pendant une durée > 4 ans devraient être régulièrement dépistées ($p<0,01$).
- **KS et al (77)** : la concentration de B12 était significativement inférieure chez les patients DT2 sous metformine depuis au moins 10 ans par rapport aux patients ayant moins de 10 ans d'ATCD d'utilisation de la metformine.

- **Haeisler (79)** : une corrélation positive a été observée entre la concentration de B12 et la durée de prise de metformine.

On doit pourtant noter, qu'un traitement de courte durée par la metformine peut entrainer de façon précoce un déficit en vitamine B12 :

-**Lijuan Xu (94)** : le traitement par la metformine pendant 3 mois a eu tendance à réduire les concentrations de B12.

-**Wulffelé (95)** : en seulement 16 semaines d'utilisation de la metformine, les patients ont présenté une réduction de 14% de la moyenne sérique de la vitamine B12.

-**Sahin (96)** : pendant 6 semaines de traitement par la metformine, ce dernier a entraîné une diminution de la vitamine B12 de 20,2 pg/ml, mais de manière non significative ($p=0,119$). (Tableau

33

Tableau XXXII: Association entre la durée de prise de metformine et le déficit en Vit B12 dans les différentes études

Auteur	Pays / Année	P
Notre étude	Maroc/2019	0,025
R. Zbadi	Maroc/2016	0,045
Ks Akinlade	Nigeria/ 2015	NR
Turki alharbi	Arabie Saudite /2018	<0,01
Nishant	Inde/2017	0,05
Zalaket Joyce	Liban /2017	0,004
Gupta k	Inde/2017	0,01
Haeisler S	New Zealand/2014	NR
Sun Hye Ko	Corée du sud /2014	<0,001
Rose Zhao	Chine/2006	0,001
Ting	Hong Kong/2006	<0 ,001
Jager	Pays bas/2010	0,023
Aroda et Al	US/2015	<0,01
Monique Nervo	Brésil/2010	0,048

3.2. Dose de metformine :

Plusieurs auteurs ont étudié la corrélation entre le déficit en vitamine B12 et la dose de metformine, ils ont tous retenu qu'il y a une association significative entre eux.

- **Rose Zhao** (93) : un risque accru de déficit en B12 liée à la metformine a été associé à chaque dose supplémentaire de metformine de 1 g/jour ($p < 0,001$).

- **Turki alharbi** (82) : les personnes sous metformine, en particulier celles qui en prennent en fortes doses >2000 mg/jour devrait être régulièrement dépistées pour un déficit en vitamine B12 ($p < 0,01$).
- **Groot Kamphuis** (80) : une augmentation de 100 mg/jour de la dose quotidienne de la metformine a été associée à une diminution de la concentration de B12 ($p=0,014$).
- **Joline** (78) : une augmentation de 1 mg/ jour de la dose quotidienne de la metformine a été associée à une diminution de 0,042 des concentrations de B12 ($p < 0,001$).
- **KS Akinlade** (77) : les patients traités par la metformine à une dose >1000 mg/jour présentaient une concentration de B12 significativement plus basse que les patients recevant une dose ≤ 1000 mg.
- **Haeisler S** (79) : Corrélation positive a été observée entre le déficit en vitamine B12 et la posologie de la metformine.
- **Ting** (91) : la dose apparaisse comme un facteur de risque indépendant du déficit en vitamine B12. Ils ont noté que chaque augmentation de 1 g/j de la dose de metformine confère un risque de 2,88 de développer un déficit en B12.
- **Sun Hey Ko** (75) : les patients avec un déficit avaient une plus grande dose quotidienne de metformine ($p < 0,001$). Selon le courbe roc, les sujets qui ont pris une dose quotidienne ≥ 2000 mg/j ont plus de risques de développer un déficit en B12.
- **Zalakot Joyce** (86) : les concentrations de B12 ont diminué à mesure que la dose de metformine augmente de manière linéaire. Cette corrélation inverse était hautement significative ($p=0$).

Toutefois, 2 auteurs : **Singh AK** (87) et **Yuka Sato** (83) ont objectivé qu'il y avait une corrélation négativement significative entre la dose cumulative de metformine et les niveaux de B12, respectivement ($p < 0,0001$ et $p=0,02$).

Par contre, dans notre étude, on a rapporté l'absence de corrélation entre les niveaux de vitamine B12 et la dose de metformine. Ce qui est similaire aux résultats de certains auteurs, qui ont montré l'absence d'effet de la dose de metformine sur les concentrations de B12. (Tableau 34)

Tableau XXXIV: Association entre la dose de metformine et le déficit en VitB12 dans les différentes études

Auteur	Pays/Année	P
Notre étude	Maroc/2019	NS
R. Zbadi	Maroc/2016	NS
Ks Akinlade	Nigeria/ 2015	S
Turki alharbi	Arabie Saudite /2018	<0,01
Tarik elhadd	Qatar / 2018	NS
Nishant	Inde/2017	NS
Adnane khan	Pakistan/2017	NS
Zalaket Joyce	Liban /2017	0
Gupta k	Inde/2017	NS
Haeisler S	New Zealand/2014	S
Sun Hye Ko	Corée du sud /2014	<0,001
Yuka Sato	Japon/2013	0,02
Singh Ak	Inde/2013	<0,0001
Ting	Chine/2006	S
Joline	Utrecht (Paysbas)/2015	<0,001
Groot kamphius	Pays bas /2013	0,014
José Maria	Espagne/2012	NS
Jager	Pays bas/2010	NS
Aroda et Al	US/2015	NS
Reinstalter	Atlanta/2012	NS
Monique Nervo	Brésil/2010	NS
Pflipsen	Washington/2009	NS

4. Paramètres biologiques :

4.1. Acide folique :

Dans notre série, le déficit en vitamine B9 est retrouvé chez 26 patients sous metformine versus 10 patients du groupe metformine (-).

Il n'y a pourtant pas une différence significative entre les 2 groupes ($p=0,77$), ni de corrélation entre le statut de vitamine B12 et l'acide folique.

Nos résultats rejoignent ceux de **Reinstalter** (70), **Ting** (91) et **R. Zbadi** (84).

Tandis que, certaines études ont rapporté une diminution de l'acide folique chez les patients traités par la metformine, notamment :

– **Jager** (50) : a objectivé que le traitement par la metformine a été associé à une diminution de 5% de la concentration de B9 ($p=0,033$).

– **Sahin M** (96) : a objectivé une diminution des concentrations de B9 chez les utilisateurs de metformine ($-1,04$ ng/ml). (Tableau 35)

Tableau XXXV: Association entre l'acide folique et le déficit en Vit B12 dans les différentes études

Auteur	Pays/Année	P
Notre étude	Maroc/2019	NS (0,77)
R. Zbadi	Maroc/2016	NS
Ting	Chine/2006	NS (0,87)
Jager	Pays bas/2010	0,033
Reinstalter	Atlanta/2012	NS (0,12)

4.2. Bilan métabolique:

i. GAJ et HbA1C :

Dans notre étude, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes, ni de corrélation entre le déficit en vitamine B12 et la glycémie à jeun ainsi qu'avec le contrôle glycémique.

Concernant l'HbA1C, nos résultats rejoignent ceux de plusieurs études.

Toutefois, une association entre la concentration de B12 et l'HbA1C a été objectivé dans l'étude de **Aroda** (73) ($p<0,01$). (Tableau 36)

Tableau XXXVI: Association entre l'HbA1C et le déficit en Vit B12 dans les différentes études

Auteur	Pays/Année	p
ii. Notre étude	Maroc/2019	NS (0,12)
Turki alharbi	Arabie Saoudite/2018	NS (0,19)
Tarik elhadd	Qatar / 2018	NS (0,07)
Nishant	Inde/2017	NS (0,4)
Anane khan	Pakistan/2017	NS (0,31)
Yuka Sato	Japon/2013	NS (0,07)
Singh Ak	Inde/2013	NS
José Maria	Espagne/2012	NS
Aroda et Al	US/2015	<0,01
Monique Nervo	Brésil/2010	NS (0,28)

ans

notre étude, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

En plus, il n'y avait pas d'association entre le déficit en vitamine B12 et les différents paramètres du bilan lipidique.

Alors que **Tarik elhadd** (72) a objectivé que les concentrations du cholestérol total et du LDL ont été très élevées chez les patients sous metformine, respectivement (4,48 vs 4,15 et 2,30 vs 2,56) avec un p qui est significatif, respectivement (p=0,03 et p=0,04). (Tableau 37)

Tableau XXXVII : Association entre le bilan lipidique et le déficit en Vit B12 dans les différentes études

Auteur	Pays/Année	P (CT)	P (LDL)
Notre étude	Maroc/2019	NS (0,26)	NS (0,27)
Tarik elhadd	Qatar / 2018	0,003	0.04

4.3. NFS :

Notre étude conclut qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative des concentrations d'Hb entre les 2 groupes ($p=0,57$).

Nous avons objectivé que 8 patients sous metformine présentaient une anémie versus 3 patients du groupe metformine (-).

Egalement, on ne retrouve pas de corrélation entre le déficit en vitamine B12 induit par la metformine et le risque d'anémie ($p=0,40$).

Ce qui concorde avec les résultats retrouvés dans certaines études.

Toutefois, autres études notamment :

- **R. Zbadi (84)** : note qu'une relation statistiquement significative existe entre la concentration de B12 et le taux d'Hb ($p=0,032$).
- **Aroda et AL (73)** : la prévalence de l'anémie était plus élevée dans le groupe sous metformine ($p<0,02$).

- **Sun Hey Ko (75)** : les patients avec un déficit en vitamine B12 présentaient des taux d'anémie plus élevés ($p=0,004$). (Tableau 38)

Tableau XXXVIII: Association entre l'hémogramme et le déficit en VitB12 dans les différentes études

Auteur	Pays/Année	P
Notre étude	Maroc/2019	NS (0,57)
R. Zbadi	Maroc/2016	0,032
Sun Hye Ko	Corée du sud /2014	0,004
Gastaldi et col	Montpellier/2011	NS (0,5)
Aroda et Al	US/2015	<0,02
Reinstalter	Atlanta/2012	NS(0,12)
Kw Liw	Hong Kong/2006	NS (0,83)

4.4. Bilan rénal :

Dans notre étude, la différence entre les 2 groupes était statistiquement non significative concernant les différents paramètres du bilan (urée, créatinine et micro albuminurie).

Ainsi, il n'y avait pas de corrélation entre le déficit en vitamine B12 et le bilan rénal.

Concernant la créatinine, nos résultats rejoignent ceux de **Nishant (65)** (chez le groupe sous metformine : $0,86 \pm 0,3$ vs $0,72 \pm 0,29$ chez le groupe témoin avec un $p=0,16$). (Tableau 38)

Tableau XXXIX : Association entre le bilan rénal et le déficit en VitB12 dans les différentes études

Auteur	Pays/Année	P (créatinine)
Notre étude	Maroc/2019	NS (0,45)
Nishant	Inde/ 2017	NS (0,16)

4.5. Bilan hépatique :

Dans notre série, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes concernant les différents paramètres du bilan (ASAT/ALAT/GGT et PAL).

Mais, il y avait une corrélation entre le statut de B12 et ASAT, GGT et PAL sans qu'il y ait une explication significative (une cytolyse hépatique ou une cholestase).

Aucune étude n'a traité l'association entre le déficit en vitamine B12 et le bilan hépatique.

III. Manifestations cliniques :

La signification clinique de la modification biochimique des concentrations de B12 reste controversée.

Les tableaux clinico-biologiques peuvent être polymorphes et de gravité variable (voir tableau 40)

Des études ont objectivé que les patients ayant un déficit avaient soi-disant un déficit asymptomatique défini comme une faible concentration de B12 avec absence de manifestations cliniques. (97)

Cela contraste avec notre étude, les patients présentant un déficit en B12 n'avaient pas de neuropathie clinique, de troubles cognitifs ni de troubles hématologiques.

Toutefois, cette déficience n'est pas toujours asymptomatique, certaines études antérieures ont montré que le déficit en B12 peut conduire à des affections cliniquement significatives.

Une cohorte grecque comprenant 600 patients DT2 a montré une association entre la prescription de metformine et l'anémie mégaloblastique dépendante de la vitamine B12. (98)

Une autre étude a exploré la relation entre les faibles concentrations sériques de B12 et les troubles cognitifs, la dépression et la neuropathie. Les faibles niveaux ont été associés à des

symptômes de déficience de mémoire avec des preuves objectives de déficience cognitive qu'à une dépression ou bien une neuropathie. (99)

Dans une autre série de 10 patients avec un déficit : 9 ont eu une légère anémie et 3 avaient une neuropathie périphérique. (100)

Une étude qui rapporte le cas d'une femme de 76 ans ayant comme ATCD : connue DT2 sous forte dose de metformine (1000 mg 3 fois par jour) au cours des 7 dernières années avec une HTA, une dyslipidémie et une ischémie et qui se présente pour le tableau clinique suivant : une anémie macrocytaire (Hb=6,7g/dL) + une pancytopenie, une concentration de B12= 59 pmol/L et de B9=10,1 nmol/L. Après réduction de la dose de metformine à 500 mg 3 fois/j, la patiente a récupéré après un mois (Hb=11 g/dl / Vit B12 =1100 pmol/l). Donc ils ont estimé que ce cas souligne la possibilité de cette complication chez les DT2 sous metformine à haute dose sur une période de temps prolongée et que les cliniciens doivent être conscients de cette association. (101)

Une autre étude rapporte 2 cas :

Le premier cas : une femme asiatique non végétarienne âgée de 82 ans DT2 depuis 20 ans sous metformine 1g /j. qui se présente pour une perte de mémoire et une faiblesse progressive des jambes, le taux d'Hb=10,3, VGM=99.7, B12=97 et B9 normal. Après l'arrêt de metformine et l'administration de 1000 ug de B12 tous les 2 jours pour 5 doses, la patiente s'est améliorée.

Le deuxième cas : un homme non végétarien diabétique sous metfomine depuis 8 ans, qui se présente pour une diarrhée pendant 2 ans, Hb=9,4 et B12=125. Après l'arrêt de metformine, les anomalies ont été résolues. (97)

Tableau XL: Manifestations cliniques associées à un déficit en VitB12(102)

Manifestations	Fréquentes/classiques	Rares/exceptionnelles
Hématologiques	• Macrocytose • Anémie macrocytaire arégénérative • Mégalo blastose médullaire • Hypersegmentation des neutrophiles • Elévation des LDH et de la bilirubine (hématopoïèse inefficace)	• Thrombopénie et neutropénie isolées • Pancytopénie • Pseudomicroangiopathie thrombotique
Neuropsychiatriques	• Polynévrites (surtout sensitives) • Ataxie • Signe de Babinski positif • Sclérose combinée de la moelle	• Syndrome cérébelleux • Atteinte des nerfs crâniens (névrite optique) • Atrophie optique • Incontinence urinaire/fécale • Altération des fonctions supérieures (démences): évaluation en cours
Cutanées/digestives	• Glossite de Hunter • Ictère	• Ulcères cutanéomuqueux rebelles/récidivants

IV. Diagnostic différentiel :

La présence d'un déficit en vitamine B12 chez un patient diabétique type 2 traité par la metformine ne doit pas négliger la recherche d'autres étiologies afin d'exclure les autres causes, notamment :

- un apport insuffisant : régimes végétariens stricts.
- Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.
- L'atteinte de l'intégrité de la muqueuse iléale : toute pathologie inflammatoire, infectieuse, tumorale ou iatrogène. (102) (Figure 32)

Dans notre population, les patients présentant une carence en vitamine B12 n'ont pas d'ATCD personnels de : (gastrite, gastrite atrophique ou insuffisance pancréatique ...), ne prennent pas de régimes végétariens, ni de médicaments pouvant interférer avec le métabolisme de la vitamine B12 en dehors de la metformine.

V. Recommandations :

Les lignes directrices actuelles indiquent que la metformine est une pierre angulaire dans le traitement du DT2, mais ne feront aucune recommandation sur la détection et la prévention de la carence pendant le traitement.

Dans un accord avec d'autres auteurs, nous pensons qu'il est approprié :

D'évaluer de manière systématique les niveaux de la vitamine B12 lors d'un traitement à long terme par la metformine, bien que d'autres auteurs déconseillent de telles mesures. *

La nécessité d'une surveillance régulière de la vitamine B12 chez les patients DT2 sous metformine. D'après nos données, nous constatons que cette surveillance est essentiellement nécessaire chez les utilisateurs de metformine de plus de 6 ans et demi même en absence de signes évidents.

De poursuivre le traitement par la metformine chez les patients présentant un déficit en vitamine B12 et de traiter les patients avec un déficit par des suppléments en B12 soit par voie orale ou en intramusculaire, même si la déficience est asymptomatique.

Les suppléments de Ca 2+ par voie orale peuvent inverser la malabsorption en vitamine B12 induite par la metformine et pourraient être une option de traitement. Cependant, la dose devrait être individualisée en fonction des différentes ethnies et habitudes.

Cette approche est basée sur les bénéfices de la metformine, sur le fait que certains symptômes du déficit sont difficiles à diagnostiquer et peuvent être irréversibles et que le traitement de la carence est relativement simple, peu coûteux et sûr.

Revoir les valeurs de références, il est possible que la valeur seuil du déficit soit 250 pg/ml et non pas 197 pg/ml vu qu'on a trouvé dans notre population étudiée qu'une association n'est significative qu'à partir de la valeur 250 pg/ml.

Limites de notre étude:

Nous n'avons pas mesuré les marqueurs fonctionnels du déficit en vitamine B12 (Homocystéine et taux sériques d'acide méthyl malonique), qui pourraient mieux refléter l'état des niveaux de vitamine B12 dans le corps comparativement aux concentrations sériques de vitamine B12.

Nous n'avons pas demandé un dosage des auto-anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales ainsi que la fibroscopie œsogastrique afin d'éliminer les autres causes pouvant interférer avec le métabolisme de la vitamine B12 et on s'est basé essentiellement sur l'étude des dossiers des patients et leur interrogatoire.



Conclusion



En conclusion, dans notre étude, la prévalence du déficit en vitamine B12 était plus élevée chez les utilisateurs de metformine que chez ceux qui n'en utilisaient pas.

Nous avons confirmé que la durée d'utilisation de la metformine et l'ancienneté du diabète ont un effet cumulatif sur la carence en vitamine B12.

C'est aussi la première étude au Maroc à présenter un point de réflexion sur la durée d'utilisation de la metformine.

Bien que la signification clinique du déficit en vitamine B12 demeure incertaine, nos données suggèrent la nécessité d'une surveillance régulière de la vitamine B12 chez les patients DT2, en particulier les utilisateurs de metformine de plus de 6 ans et demi en absence d'anomalies hématologiques.



Annexes



Fiche d'exploitation

IDENTITE :

Nom / Prénom :

N° de téléphone :

N° du patient :

Lieu de résidence:

N° du dossier :

Age :

Sexe : M ☐ F ☐

Niveau socio-économique : Bas ☐ Moyen ☐ Elevé ☐

Age du diabète/ Age de diagnostic de diabète :

Complications :

OuiNon

Micro :- Rétinopathie diabétique ☐☐

- Néphropathie ☐☐

- Neuropathie ☐☐

Macro :-AVC ☐☐

-IDM ☐☐

-AOMI ☐☐

FDR cardio-vx :

Non Oui

HTA : ☐☐

Dyslipidémie : ☐☐

Tabac : ☐☐

ACV majeurs : ☐☐

Sédentarité : ☐☐

Examen clinique :

Poids(**KG**) :

Taille (**cm**):

IMC (**kg / m²**):

Tour de taille (**cm**) :

TA (**mmHg**) :

TTT en cours :

- MHD : oui ☐ non ☐
- Hypoglycémiants non insuliniques: oui ☐ non ☐

		Dose (g)	Durée
Metformine			
Autres HNI			

- Insuline : Oui ☐ Seule ☐
En association avec les HNI ☐
- Non ☐

Bilan Biologiques :

Vit B12 :

Folate:

Bilan métabolique :

- GAI:
- HbA1c:
- Cholestérol Total :
- TG :
- HDL CH :
- LDL CH :

NFS :

- Taux d'HB :
- VGM :
- TCMH :
- CCMH :

Bilan rénal :

- Urée :
- Créatinine:
- MicroAlbuminurie /24h:

Bilan hépatique :

- ASAT :
- ALAT :
- GGT :

PAL :



Résumés



Résumé

Introduction:

La Metformine est la thérapie médicale de première ligne du diabète de type 2 ; mais des études récentes ont fait état d'une diminution de la vitamine B12 plasmatique chez les patients traités par cette molécule.

Il nous a semblé opportun de faire un point sur cette association entre metformine et déficit en vitamine B12.

Objectifs :

Les objectifs de notre étude sont :

- Déterminer la prévalence du déficit en vitamine B12 dans une population de diabétiques type II dont 75% est traitée à la metformine et dont un groupe non traité à la metformine.
- Etudier une éventuelle association entre le déficit en vitamine B12 et la prise de metformine ainsi que les autres paramètres sociodémographiques, cliniques et biologiques en comparaison avec le groupe metformine (-).
- Etablir des recommandations claires sur la base de ces données.

Matériel et méthodes :

C'est une étude prospective transversale descriptive portant sur 200 patients diabétiques type 2 recrutés des services d'Endocrinologie-Diabétologie-Maladies Métaboliques et de Médecine interne de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, sur une période de 5 mois allant de Novembre 2017 jusqu'au Mars 2018.

Un consentement éclairé a été obtenu avant le recrutement des patients.

Les patients inclus ont répondu à un questionnaire concernant les paramètres sociodémographiques, l'âge du diabète, les informations sur les complications du diabète, les facteurs de risque cardio-vasculaires, ainsi que les thérapies utilisées.

Nos patients ont bénéficié d'un bilan biologique avec un dosage des concentrations de la vitamine B12.

Résultats :

Dans notre étude, la prévalence du déficit en vitamine B12 a été de l'ordre de 14,4 % chez le groupe des patients sous metformine (22 patients) versus 8,5% chez le groupe metformine (-) (4 patients) ; la concentration moyenne de B12 a été de $401,33 \pm 246,026$ pg/ml chez le groupe sous metformine et a été de $496,58 \pm 305,86$ pg/ml chez le groupe metformine (-).

Nous avons trouvé une association entre le déficit en vitamine B12 et l'âge du diabète ($p=0,023$) ainsi qu'avec la durée de prise de metformine ($p=0,025$).

Conclusion :

A la lumière de nos résultats, la prévalence du déficit en vitamine B12 était plus élevée chez les utilisateurs de metformine que chez ceux qui n'en utilisaient pas.

Nous avons confirmé que la durée d'utilisation de la metformine et l'ancienneté du diabète ont un effet cumulatif sur le déficit en vitamine B12.

Nos données suggèrent la nécessité d'une surveillance régulière de la vitamine B12 chez les patients DT2, en particulier les utilisateurs de metformine de plus de 6 ans et demi même sans répercussions cliniques.

Summary

Introduction:

Metformin is the primary medical therapy for type 2 diabetes; but recent studies have shown a decrease in plasma vitamin B12 in patients treated with this molecule.

We thought it's appropriate to take stock of this association between metformin and vitamin B12 deficiency.

Objectives :

The objectives of our study are:

- To determine the prevalence of vitamin B12 deficiency in a type II diabetic population of which 75% is treated with metformin and a group not treated with metformin.
- Study a possible association between vitamin B12 deficiency and taken metformin and other sociodemographic, clinical and biological parameters in comparison with metformin (-) group.
- Develop clear recommendations based on this data.

Materials and methods :

This is a prospective descriptive cross-sectional study involving 200 type 2 diabetic patients chosen from the Endocrinology-Diabetology-Metabolic Diseases and Internal Medicine services of the Avicenne Military Hospital in Marrakech, over a 5-month period from November 2017 to March 2018.

Patients included responded to a questionnaire on socio-demographic parameters, age of diabetes, information on diabetes complications, cardiovascular risk factors, and therapies used.

Our patients benefited from a biological balance with a determination of vitamin B12 concentrations.

Results:

In our study, the prevalence of vitamin B12 deficiency was in the order of 14,4% in the metformin group (22 patients) versus 8,5% in the metformin group (-) (4 patients) ; the mean concentration of B12 was 401,33+/-246,026 pg/ml in the metformin group and was 496,58+/-305,86 pg/ml in the metformin group (-).

We found an association between vitamin B12 deficiency and the age of diabetes ($p=0,023$) and the duration of taken metformin ($p=0,025$).

Conclusion:

Based on our results, the prevalence of vitamin B12 deficiency was higher among metformin users than among non-metformin users.

We confirmed that metformin utilization time and diabetes age have a cumulative effect on vitamin B12 deficiency.

Our data suggest the need for regular monitoring of vitamin B12 in DT2 patients, particularly metformin users over the age of 6 and a half even without clinical repercussions.

ملخص

مقدمة:

الميتفورمين هو العلاج الطبي الأول لمرض السكري من النوع 2. ومع ذلك ، فقد أفادت الدراسات الحديثة انخفاض في فيتامين ب12 لدى المرضى الذين يأخذون هذه الجزيئة. بدأ من المناسب تقييم هذا الارتباط بين الميتفورمين ونقص فيتامين ب 12.

الأهداف:

أهداف دراستنا هي:

- تحديد مدى انتشار نقص فيتامين ب 12 في مجموعة من مرضى السكري من النوع الثاني ، 75 ٪ منهم يأخذون الميتفورمين و الباقي لا يعالج به.
- دراسة العلاقة المحتملة بين نقص فيتامين ب 12 وتناول الميتفورمين وكذا المعطيات الاجتماعية والديموغرافية والسريرية والبيولوجية بالمقارنة مع مجموعة الميتفورمين (-).
- تقديم توصيات واضحة بناءً على هذه البيانات.

الأدوات والطرق:

إنها دراسة وصفية مستقبلية شملت 200 من مرضى السكري من النوع 2 المختارين من أقسام الغدد الصماء والسكري وأمراض الأيض والطب الباطني في مستشفى ابن سينا العسكري بمراكش ، على مدى 5 أشهر من نونبر 2017 إلى مارس 2018.

أجاب المرضى المشمولون بهذه الدراسة على استبيان يتعلق بالمعلومات الاجتماعية والديموغرافية ، وعمر مرض السكري ، ومعلومات عن مضاعفات مرض السكري ، وعوامل الخطر القلبية الوعائية ، وكذلك العلاجات المستخدمة.

استفاد المرضى من التقييم البيولوجي مع حساب نسبة تركيز فيتامين ب12.

النتائج:

في دراستنا، كان انتشار نقص فيتامين ب12 بمعدل 14,4 ٪ عند مجموع المرضى المتناولين للميتفورمين (22 مريضاً) مقابل 8,5 ٪ من المجموعة ميتفورمين (-) (4 مرضى) ؛ كان متوسط تركيز ب12 هو 401,33 +/- 246,026 بيكوغرام / مل في مجموعة الميتفورمين وكان 496,58 +/- 305,86 بيكوغرام / مل في المجموعة ميتفورمين (-).

وجدنا علاقة بين نقص فيتامين ب 12 وعمر مرض السكري ($p=0,023$) وكذلك مدة اخذ الميتفورمين ($p=0,025$).

الخلاصة:

في ضوء النتائج التي توصلنا إليها ، كان معدل انتشار نقص فيتامين ب12 بين مستخدمي الميتفورمين أعلى من أولئك الذين لم يستخدموه.

أكدنا أن مدة استخدام الميتفورمين وعمر مرض السكري لها تأثير تراكمي على نقص فيتامين ب 12.

تشير بياناتنا إلى الحاجة إلى المراقبة المنتظمة لفيتامين ب12 عند مرضى السكري من النوع 2 ، وخاصةً مستخدمي الميتفورمين الذين تزيد مدة اخذه عن 6 سنوات ونصف حتى دون وجود تداعيات سريرية.



Bibliographie



1. **Roche-diagnostics :**
FR_Vitamin_b-12-Description-du-test
2. **Andrès E, Loukili NH, Noël E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE.**
Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ 2004;171:251-9.
3. **Rufenacht P, Mach-Pascual S, Iten A.**
Hypovitaminose B12: challenge diagnostique et thérapeutique. Rev Med Suisse 2008;4:2212-4, 16-7.
4. **Snow CF.**
Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: Aguide for the primary care physician. Arch Intern Med 1999;159:1289-98.
5. **ALLAIN P.**
Les médicaments. 3ème édition.
6. **ZITTOUN J.**
Anémies macrocytaires carentielle. EMC 13-001-A-10, 2002.
7. **ALLAIN.P.**
Les m2dicaments. 4ème édition.
8. **Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger J.-L.**
Carences en vitamine B12 chez. La revue de médecine interne (2005)
9. **Dr. Eveillard.**
Métabolisme des vitamines B9 et B12. DFGSM2.
10. **Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D.**
Update on cobalamin,folate, and homocysteine. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2003;62-81.
11. **Dali-Youcef N,Andrès E.**
An update on cobalamin deficiency in adults. QJM 2009;102:17-28.
12. **Varela-Moreiras G, Murphy MM, Scott JM.**
Cobalamin, folic acid, and homocysteine. Nutr Rev 2009;67(suppl1):S69-S72.
13. **Solomon LR.**
Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Rev 2007;21:113-30.
14. **HvasAM, Nexø E.**
Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update. Haematologica 2006;91:1506-12.
15. **ZITTOUN R, Samma MM, Marie JP.**
Manuel d'hématologie. Edition Doin. Nutr. Diét., 36, hors-série 1, 2001.
16. **Guéannt JL, Adjalla C, Lambert D, Nicolas JP.**

Physiologie et pathologie de l'assimilation des cobalamines. Immunoanal Biol Spéc 1993 2, 89–96/ Elsevier, Paris.

17. NEERAJ KUMAR.Neurologic

Aspects of cobalamin (B12) deficiency. Chapter 60 Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.

18. Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demengeat C, Ruellan A.

Anémie par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans: nouveaux concepts. A propos de 20 observations. Rev Med Interne 2000;21:946–54.

19. Klee GG.

Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. Clin Chem 2000;46:1277–83.

20. Zittoun J, Zittoun R.

Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. Semin Hematol 1999;36:35–46.

21. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger L.

Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. La revue de médecine interne 26 (2005) 938–946.

22. Pautas E, Chérin P, De Jaeger C, Godeau P.

Carence en vitamine B12 chez le sujet âgé. Presse Med 1999;28:1767–70.

23. Marwan Awad Ahmed

Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? 2016

24. J-C Guillard, I Aimone-Gastin

Vitamine B12 (cobalamine), La revue du praticien Vol 63 Octobre 2013 ; 1085–1090.

25. Vitamines B9, B12 et C J.-C. Guillard

Vitamines hydrosolubles (II). Vitamines B9, B12 et C J.-C. Guillard

26. Spatz R.

Perniziöse Anämie—Funikuläre Spinalerkrankung—Perniciosa—Psychose [Pernicious anemia, funicular myelopathy, psychosis]. Nervenarzt 1969; 40:475—481.

27. Martin DC.

B12 and folate deficiency dementia. Clin Geriatr Med 1988; 4:841—852.

28. A Goor L, Woiski MD, Lagaay AM, et al.

Review cobalamin deficiency and mental impairment in elderly people. Age Aging 1995; 24:536—542.

29. 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; 318:1720— 1728.

30. Carmel R.

Pernicious anemia: the expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. Arch Intern Med 1988; 148:1712— 1714.

31. Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, Ammouri W, Zahlane M, Adnaoui M, Aouni M, Mohattane A, Maaouni A. 144

Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas. La Revue de médecine interne 27 (2006) 442-447.

32. Tamura J, Kubota K, Murakami H, et al.

Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. Clin Exp Immunol 1999;116:28-32.

33. Drummond JF, White DK, Damm DD.

Megaloblastic anemia with oral lesions: a consequence of gastric bypass surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985;59:149-53.

34. Greenberg MS.

Clinical and histologic changes of the oral mucosa in pernicious anemia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1981;52:38-42.

35. Campana F, Sibaud V, Taieb A, Fricain JC.

Manifestations buccales révélatrices d'un déficit en vitamine B12: à propos d'un cas. Med Buccale Chir Buccale 2007;13:213-7.

36. Reygagne P, Kuffer R, Rybojad M, Dallot A, Vérola O, Brocheriou C.

Maladie de Biermer révélée par des manifestations buccales et génitales. Ann Dermatol Venereol 1988;115:821-5.

37. Loukili N.H, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M, Andrès E.

Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations. La revue de médecine interne (2004) 25 : 556-561.

38. Jacqueline Zittoun.

Anémies macrocytaires carentielles. Encyclopédie médicochirurgicale Hématologie. 13-001-A-10.

39. Serraj K, Mecili M, Andrès E.

Signes et symptômes de la carence en vitamine B12: revue critique de la littérature. Med Thérap 2010;16:13-20.

40. Carmel R.

Malabsorption of food cobalamin. Ballière's Clin Haematol 1995;8:639-55.

41. Lee GR, Herbert V.

Pernicious anemia (pp. 941-78). In Wintrobe's clinical hematology, 10th ed. Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM. Eds. PA Williams Wilkins, Philadelphia, 1999.

42. Pruthi RK, Tefferi A.

Pernicious anemia revisited. Mayo Clin Proc 1994; 69:144-50.

43. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA.

Pernicious anemia. N Engl J Med 1997; 337:1441-8.

44. Andrès E, Goichot B, Schlienger JL.

Food cobalamin malabsorption: a usual cause of vitamin B12 deficiency. Arch Intern Med 2000;160:2061–2.

45. Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP.

Vitamin B12 deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. Geriatrics 2003;58:30–4, 37–8.

46. Carmel R. Current

Concepts in cobalamin deficiency. Ann Rev Med 2000; 51:357–75.

47. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M.

Helicobacter pylori: is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? Arch Intern Med 2000;160:1349–53.

48. Markle HV.

Cobalamin. Crit Rev Clin Lab Sci 1996;33:247–356.

49. Andrès E, Noël E, Goichot B.

Metformin-associated vitamin B12 deficiency. Arch Intern Med 2002;162:2251–2.

50. Jager J, Kooy A, Lehert P.

Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B12 deficiency: randomised placebo controlled trial. Br Med J 2010;340:c2181.

51. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V.

Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. Diabetes Care 2000;23:1227–31.

52. Andrès E, Noël E, Abdelghani MB.

Vitamin B12 deficiency associated with chronic acid suppression therapy. Ann Pharmacother 2003;37:1730.

53. Herbert V.

Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. Am J Clin Nutr 1994;59:1213S–22S.

54. Les atteintes neurologiques par carence en vitamine B12 Etude d'une série de 11 cas colligés au service de neurologie de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès. (2014)

55. Rinaldi David

La metformine, une vieille molécule pleine d'espoir September 2012.

56. Howlett HC, Bailey CJ.

Discovery of metformin. In: Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, et al, editors. Metformin: the gold standard. Chichester: John Wiley & Sons Ltd; 2007:11–6

57. VIDAL 2012

Le Dictionnaire (88e édition)

58. VIOLLET B., FORETZ M., LECLERC J., HARDIEG., et SAKAMATO K.

Quels outils pharmacologiques utiliser pour activer l'AMPK ? AICAR, metformine ou A769662, un nouvel activateur de l'AMPK. Diabetes and Metabolism. 2008 ; N°34 p.23.

59. FORETZ M., HÉBRARD S., LECLERC J., ZARRINPASHNEH E., SOTY M., MITHIEUX G., “et al.”

Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state. Journal of clinical Investigation. 2010 ; N° 120 : p. 2355–2369.

60. STEPHENNE X., FORETZ M., TALEUX N., VAN DER ZON GC., SOKAL E., HUE L., “et al.”

Metformin activates AMP-activated protein kinase in primary human hepatocytes by decreasing cellular energy status. Diabetologia. 2011 ; N°54 : p. 3101–3110.

61. ALGIRE C., ZAKIKHANI M., BLOUIN M., SHUAI J., POLLAK M.

Metformin attenuates the stimulatory effect of a high-energy diet on in vivo LLC1 carcinoma growth. Endocrine-Related Cancer. 2008 ; N°15 : p. 833–839.

62. pharmacomedicale.org :

Biguanides : Effets utiles en clinique

63. BECKER S., DOSSUS L., KAAKS R.

Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development. Archives of Physiology and Biochemistry. 2009 ; N°115 : p.86–96

64. UK Prospective Diabetes Study Group :

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998 ; N°352 :p.837–853.

65. Raizada N¹, Jyotsna VP¹, Sreenivas V², Tandon N¹

Serum Vitamin B12 Levels in Type 2 Diabetes Patients on Metformin Compared to those Never on Metformin: A Cross-sectional Study 2017

66. Iftikhar R, Kamran SM, Qadir A, Iqbal Z, bin Usman H.

Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients of type 2 diabetes mellitus on metformin: a case control study from Pakistan. (2013) Afr Med J 2013;16:67.

67. José María Calvo Romero*, José Manuel Ramiro Lozano

Vitamin B12 in type 2 diabetic patients treated with metformin (2012)

68. Matthew C. Pflipsen, MD, Robert C. Oh, MD, MPH, Aaron Saguil, MD, MPH, Dean A. Seehusen, MD, MPH, FAAFP, Derek Seaquist, MD, and Richard Topolski, PhD

The Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study (2009)

69. Nervo M, Lubini A, Raimundo F, Faulhaber GAM, Leite C, Fischer LM, et al.

Vitamin B12 in metformintreated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. Revista Da Associacao Medica Brasileira. 2011 ; 57(1):46–9

70. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP.

Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements. Diabetes care. 2012; 35(2):327–33

71. G. Gastaldi, T. Mura, A. Sultan, C. Piot, J.-P. Cristol, E. Renard, F. Galtier, A. Avignon 1 CHRU, Montpellier.

Déficit en vitamine B12 et metformine : quelles répercussions cliniques ? (2011)

72. Tarik Elhadd^{1/2}, Georgios Ponirakis³, Zeinab Dabbous², Mashhood Siddique², Subitha Chinnaiyan² and Rayaz A. Malik^{2,3*}

Metformin Use Is Not Associated With B12 Deficiency or Neuropathy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus in Qatar (2018)

73. Vanita R Aroda, MD¹, Sharon L Edelstein, ScM², Ronald B Goldberg, MD³, William C Knowler, MD, DrPH⁴, Santica M Marcovina, PhD⁵, Trevor J Orchard, MD⁶, George A Bray, MD⁷, David S Schade, MD⁸, Marinella G Temprosa, PhD², Neil H White, MD⁹, Jill P Crandall, MD¹⁰, Diabetes Prevention Program Research Group

Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (2016)

74. Shihong Chen, Andrew J Lansdown, Stuart J Moat, Richard Ellis, Andrew Goringe, Frank DJ Dunstan, J Alan E Rees

An observational study of the effect of metformin on B12 status and peripheral neuropathy (2012)

75. Sun-Hye Ko,¹ Sun-Hee Ko,¹ Yu-Bae Ahn,¹ Ki-Ho Song,¹ Kyung-Do Han,² Yong-Moon Park,^{3,4} Seung-Hyun Ko,¹ and Hye-Soo Kim¹

Association of Vitamin B12 Deficiency and Metformin Use in Patients with Type 2 Diabetes (2014)

76. Kamesh Gupta, Anand Jain, Anurag Rohatgi

An observational study of vitamin b12 levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy (2014)

77. KS Akinlade¹, S.O. Agbebaku¹, S.K. Rahamon¹ et Adj Balogun²

I. VITAMIN B12 LEVELS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON METFORMIN (2015)

78. Joline W. J. Beulens^{Email author}, Huberta E. Hart, Ron Kuijs, Antoinette M. J. Kooijman, BuitingGuy E. H. M. Rutten

Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin (2015)

79. Haeisler.S

The prevalence of low vitamin B12 status in people with type 2 diabetes receiving metformin therapy in New Zealand—a clinical audit.2014

80. Groot-Kamphuis DM₁, van Dijk PR , Groenier KH , Houweling ST , Bilo HJ , Kleefstra N .

Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin.(2013)

81. Serdar Olt, Orhan Oznas

Investigation of the vitamin B12 deficiency with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus treated using metformin (2017)

82. Turki J. Alharbi¹

The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus

83. Yuka Sato¹), Kenjiro Ouchi²), Yoshiko Funase¹), Keishi Yamauchi¹) and Toru Aizawa¹)

Relationship between metformin use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes

84. R.Zbadi

Vitamine B12 chez une population de patients diabétiques traités par metformine 2016

85. Adnan Khan

Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type II Diabetes Mellitus on Metformin: A Study from Khyber Pakhtunkhw

86. Joyce Zalaket a, * , Tarek Wehbe b , Elizabeth Abou Jaoude c

Vitamin B12 deficiency in diabetic subjects taking metformin: A cross sectional study in a Lebanese cohort

87. Singh AK

Association of B12 deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes patients

88. Lijuan XU

Adverse effect of metformin therapy on serum vitamin B12 and folate: Short-term treatment causes disadvantages?

89. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND.

The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. Intern Emerg Med 2015;10:93-102.

90. Chapman LE, Darling AL, Brown JE.

Association between metformin and vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab 2016;42:316-27

91. Ting RZ-W, Szeto CC, Chan MH-M, Ma KK, Chow KM.

Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. Archives of internal medicine. 2006; 166(18):1975-9.

92. C. Gauthier, A. Radu, C. Gonfroy, M. Rotariu, L. Saatdjian, V. Bernard, C. Boitard, E. Larger

Baisse de la concentration de cobalamine chez les patients diabétiques de type 2 traités par metformine

93. Rose Zhao-Wei Ting, MBBS; Cheuk Chun Szeto, MD, FRCP; Michael Ho-Ming Chan, FRCPA, FHKCPath; et al Kwok Kuen Ma, MBBS; Kai Ming Chow, MRCP

Risk Factors of Vitamin B12 Deficiency in Patients Receiving Metformin 2006

94. Wulffelé MG1, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT.

The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review, J. Intern. Med. 256 (2004) 1–14.

95. Sahin M¹, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND

Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complication 2011

96. Liu Q¹, Li S¹, Quan H¹, Li J¹.

Vitamin B12 Status in Metformin Treated Patients: Systematic Review

97. Liu KW, Dai LK, Jean W.

Metformin-related vitamin B12 deficiency. Age Ageing 2006;35:200–1.

98. Filioussi K, Bonovas S, Katsaros T (2003)

Should we screen diabetic patients using biguanides for megaloblastic anaemia? Aust Fam Physician 32: 383–384

99. Varughese GI, Scarpello JH.

Metformin and vitamin B12 deficiency: the role of H2 receptor antagonists and proton pump inhibitors. Age Ageing. 2007;36:110–1.

100. Kulambil Padinjakara RN, Miriyalaw A, Saravananw P (2009)

Association of low vitamin B₁₂ level and ischemic heart disease in diabetes patients. Diabetic Medicine 26: 46.

101. Ley Tung *, Lip Kun Tan National University Hospital, Haematology-Oncology, 1E Kent Ridge Road, NUHS Tower Block, Level 7, Singapore 119228, Singapore

Long term use of metformin leading to vitamin B 12 deficiency Moon

102. Serraj K, Mecili M, Andrès E.

Signes et symptômes de la carence en vitamine B12: revue critique de la littérature. Med Thérap 2010;16:13–20

103. Serdar olt

Investigation of the vitamin B12 deficiency with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus treated using metformin

104. Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale 2017

قَسَمُ الطَّبِيبِ

أَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ

بِإِذْنِ وَسْعِي فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، مَسْخَرَةً كُلِّ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةِ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،

لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ الْمَسْخَرِ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أَوْقَرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ

فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مُصَدِّقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ،

نَقِيَّةً مِمَّا يَشِينُهَا تَجَاةُ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ.

أطروحة رقم 060

سنة 2019

نسبة انتشار نقص فيتامين ب12 لدى مرضى السكري من النوع 2 المتناولين للميتفورمين الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2019/03/22

من طرف

الآنسة : فاطمة الزهراء مسكاني

المزودة 6 غشت 1991 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

انتشار -فيتامين ب 12 -داء السكري نوع 2 – الميتفورمين – نقص-
المستشفى العسكري

اللجنة

الرئيس

السيد م.شكور

أستاذ في طب أمراض الدم البيولوجية

المشرف

السيدة ص.شلاق

أستاذة في علم الكيمياء و الكيمياء الحيوية

الحكام

السيد ه.بايزري

أستاذ مبرز في طب أمراض الغدد و الأمراض الإستقلابية

السيد م.زياني

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيدة ن.الأنصاري

أستاذة مبرزة في طب أمراض الغدد و الأمراض الإستقلابية