

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 216

ANEMIE DE BIERMER DIAGNOSTIC
ET TRAITEMENT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Kaoutar SABIR

Née le 05 Août 1990 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Maladie de Biermer – Vitamine B12 – Facteur intrinsèque –
Syndrome neuro-anémique – Gastrite atrophique.

JURY

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

JUGES

Mme. M. NAZIH

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبَّنَا وَسِعْتَ كُلَّ شَيْءٍ
رَحْمَةً وَعِلْمًا

سورة خافر

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

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

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*

Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie
Pr. AZENDOUR Hicham*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamy	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

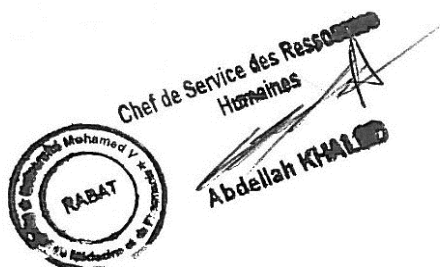
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces

♥ *A MON TRÈS CHER PÈRE SABIR ABDELMAJID* ♥

Tu es pour moi l'homme idéal, l'exemple que j'admire, pour toutes les peines et les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Ce travail ne saurait exprimer mon amour filial, mon respect et ma profonde reconnaissance.

Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer ce que tu représentes dans ma vie, mais j'espère que tu trouveras ici dans ce modeste travail le fruit de tant de sacrifices.

Que Dieu te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

♥ *A MA TRÈS CHÈRE MÈRE KHARBOUCHE SOUAD* ♥

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher mari : AZECHARAFE EL MOUSTAFA

*Tu es ma raison de vivre, ma source de bonheur et de fierté, toujours
compréhensif, toujours présent.*

Tu es un mari exemplaire.

Tu es tout simplement spécial et unique mon amour.

Je t'admire passionnément

A mon petit qui arrivera dans quelques mois Inchaeeallah.

*Aux fruits de notre amour, aux rayons de soleil de notre maison, je dédie cette
thèse, avec tout l'amour instinctif d'une maman..*

*A MA TRÈS CHÈRE SŒUR WIAM SABIR ET SON MARI SABRI
MOHAMMED*

*Pour le soutien et le dévouement dont tu m'as fait preuve le long de mes études
et au cours de la réalisation de ce travail.*

Ta préoccupation était toujours celle d'une grande sœur.

*Merci ma très chère sœur pour ton affection! Merci pour votre présence physique
et morale à chaque fois que j'en avais besoin!*

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

A mon très cher frère Mohammed Amin Sabir

Ton amour fraternel, ton soutien resteront gravé dans ma mémoire.

J'espère que ce travail sera le témoignage de mon amour profond et mon respect.

Je te souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Qu'ALLAH te bénisse et te protège mon cher

A mes petites sœurs aya sabir et alae sabir

Vous êtes les fleurs de notre famille...

Je me rappelle très bien du jour de votre naissance...

C'était le plus beau jour pour nous tous...

Je vous aime mes chéries

♥ *A MES CHERES AMIS* ♥

je vous remercie pour votre soutien tout le long de ces années de travail et pour les moments passés de joie ou de tristesse toujours on a été épaulés l'un a l'autre.

A mes sœurs:

*MARYAM LOUSSI, MERYEM NOUHOV, MARYAM CHETOUANI,
KHOLOUO RAISSOUNI*

♥ *A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE DANS*

LA REALISATION DE CE TRAVAIL ♥



Remerciements

A notre maître, Président de Jury :

Monsieur Gaouzi Ahmed

Professeur de pédiatrie

A l'hôpital d'enfant RABAT.

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de
présider le jury de ce travail.*

*Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre compétence, votre
sérieux et votre richesse d'enseignement.*

*Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre très
haute considération et notre profonde gratitude.*

A notre maître et Rapporteur de thèse :

Madame S.EL-HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

A l'HMIMV-RABAT.

Je vous remercie vivement, chère Maître, d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse.

Vous m'avez guidé tout au long de son élaboration avec bienveillance, patience et disponibilité.

Ce travail n'aurait pu se faire sans vos précieuses directives et vos judicieux conseils.

Ma reconnaissance n'a d'égale que mon admiration pour vos qualités scientifiques et humaines.

J'ai également eu la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Je ne saurais jamais vous exprimer ma profonde gratitude.

Veillez agréer Madame, via ce travail, l'expression de mon profond respect et de ma grande estime.

A notre Maître et Juge de thèse

Le colonel Madame S.TE.L.L.A.L

Professeur de biochimie

*Nous sommes très honorés de vous avoir parmi ce jury de thèse. Et très touchés
par la gentillesse avec laquelle vous nous avez toujours accueillis.*

*Veillez trouver ici, chère maitre, le témoignage de notre profonde reconnaissance
et de notre grand respect.*

A notre Maître et Juge de thèse

Le colonel Monsieur Y.SEKHSOUKH

Professeur de Microbiologie

Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les membres de notre jury.

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.

Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.

A Notre Maitre et Rapporteur de Thèse

Madame Mona NAZIH

Professeur d'Hématologie

Je n'ai pas eu l'occasion de vous avoir comme professeur durant mon cursus, mais les nombreux éloges entendus en votre faveur, font que c'est pour moi un immense honneur de vous voir accepter de siéger dans notre jury avec autant de spontanéité.

Soyez assuré de notre fidèle respect et de notre profonde gratitude.



*Liste des
illustrations*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Thomas Addison	5
Figure 2 : Anton Biermer	6
Figure 3 : Structure chimique de la vitamine B12	14
Figure 4 : Voies métaboliques de la vitamine B12 d'après Serraj et al. Modifié	20
Figure 5 : conséquences de la carence de la vitamine B12	25
Figure 6 : glossite de Hunter	29
Figure 7 : Néoplasies gastriques	35
Figure 8 : sang de carence en vit B12, macrocytose	37
Figure 9 : sang de carence en vitamine B12 : macrocytose, polychromasie, corps de Jolly	38
Figure 10 : sang de carence en vitamine B12 : polynucléaires hypersegmentés	38
Figure 11 : sang de carence en vitamine B12 : polynucléaires hypersegmentés, nette polychromasie, plaquettes géantes	38
Figure 12 : Erythroblastes normaux (flèches).....	40
Figure 13 : Mégaloblastes basophiles (flèche).....	40
Figure 14 : Moelle osseuse au cours d'une anémie mégaloblastique, asynchronisme de maturation nucléo cytoplasmique	40

Figure 15 : l'atrophie gastrique au cours de la maladie de Biermer	45
Figure 16 : aspect histologique de l'atrophie gastrique au cours de la maladie de Biermer	46
Figure 17 : vitiligo	49
Figure 18 : Principales étiologies des carences en vitamine B12, d'après Andrés et al modifiés	52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : aliments ayant une teneur élevée en vitamine B12	16
Tableau II : tableau récapitulatif du diagnostic de la maladie de Biermer	47
Tableau III : Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses selon Andrés et al.	55
Tableau IV : principaux médicaments responsables d'une macrocytose	60



Sommaire

I-Introduction	1
II-Historique	4
III- Epidémiologie	9
III-1-Fréquence générale, répartition selon l'âge, le sexe et la race	10
III-2-Facteurs génétiques	11
III-3-Lien de la maladie de Biermer et d'autres facteurs génétiques	11
IV- Vitamine B12	12
IV-1- Structure	13
IV-2- Propriétés physicochimiques	14
IV-3-Métabolisme	15
IV-3-1- Apport	15
IV-3-2- Absorption.....	17
IV-3-3- Transport.....	17
IV-3-5- Catabolisme et élimination	18
IV-4- Fonctions biochimiques et rôles physiologiques	18
V-Physiopathologie de la maladie de Biermer	21
VI- Diagnostic positif	26
VI-1 – Clinique.....	27
VI-1-1 – Signes généraux	27
VI-1-2- Manifestations hématologiques.....	27
VI-1-2-1- Syndrome anémique	27
VI-1-2-2- Autres manifestations hématologiques.....	28
VI-1-3- Manifestations digestives.....	28
VI-1-3-1- Manifestations stomatologique	28

VI-1-3-1-1- Glossite de Hunter.....	28
VI-1-3-1-2-Autres manifestations stomatologiques	29
VI-1-3-2 -Autres manifestations digestives.....	30
VI-1-4- Manifestations neuropsychiatriques	30
VI-1-4 -1- Atteinte du système nerveux central	31
VI-1-4-2- Atteinte du système nerveux périphérique	32
VI-1-4-2-1- Neuropathies périphériques	32
VI-1-4-2-2- Atteinte du système nerveux autonome	32
VI-1-4-3- Atteinte des nerfs crâniens.....	32
VI-1-4-4- Troubles psychiques	33
VI-1-5-Autres manifestations	33
VI-1-5-1- Lésions dermatologiques	33
VI-1-5-2- Lésions gynécologiques.....	34
VI-1-5-3-Lésions vasculaires.....	34
VI-1-6-Complications	34
VI-2-Paraclinique	36
VI-2-1- Diagnostic d'une carence en vitamine B12	36
VI-2-1-1- Diagnostic hématologique	36
VI-2-1-1- 1- Hémogramme	36
VI-2-1-1- 2- Frottis sanguin.....	37
VI-2-1-1- 3- Myélogramme.....	39
VI-2-1- 2- Diagnostic biologique.....	41
VI-2-1- 2-1- Dosage de la vitamine B12 plasmatique	41
VI-2-1- 2-2- Taux des folates sériques.....	41
VI-2-1-2-3- Signes de l'hémolyse intramédullaire.....	42

VI-2-1-2-4- Dosage de l' Homocystéine et l'acide méthylmalonique	42
VI-2-2-Diagnostic de la maladie de Biermer	42
VI-2-2-1- Dosage du facteur intrinsèque et de la chlorydrie libre.....	43
VI-2-2-2 -Anticorps anti-cellules pariétales	43
VI-2-2-3- Auto-anticorps anti-Facteur Intrinsèque.....	43
VI-2-2-4- Hypergastrinémie	44
VI-2-2-5- Test de Schilling.....	44
VI-2-2-6- Fibroscopie gastrique associée à des biopsies de la muqueuse	44
VII-Epiphénomènes	48
VII -1- Maladie de Biermer et maladies auto-immunes	49
VII -2- Thromboses veineuses	50
VIII- Diagnostic différentiel	51
VIII-1- Autres carences en vitamine B12.....	52
VIII-1-1- Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses	53
VIII-1-2- Malabsorptions de la vitamine B12	56
VIII-1-3- Carence d'apport en vitamine B12	56
VIII-1-4- Maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12	57
VIII-2- Anémies macrocytaires non carencielles	58
VIII-2-1-Anémie macrocytaire de l'alcoolisme et des insuffisances hépatiques ou thyroïdiennes	58
VIII-2-2- Anémie macrocytaire des hémopathies graves	59
VIII-2-3- Anémies macrocytaires médicamenteuses.....	60
VIII-2-4- Macrocytose inexpliquée.....	60
VIII-3- Carence en folates	61

VIII-3-1- Carences d'apport	61
VIII-3-2- Malabsorption de folates	61
VIII-3-3- Excès d'utilisation des folates	61
VIII-3-4- Carences aiguës en folates.....	61
VIII-3-5- Carences médicamenteuses	61
VIII-3-6-Affections congénitales des folates	62
IX-Traitement	63
IX-1-Objectif.....	64
IX-2-Moyens	64
IX-2-1- Traitement classique: supplémentation parentérale	64
IX-2-2- Nouvelles modalités thérapeutiques	65
IX-2-3-Effets secondaires	66
IX-2-4-Autres traitements.....	66
IX-3-Evolution	67
IX-3-1-Clinique.....	67
IX-3-2-Biologique.....	68
IX-4-Pronostic	69
Conclusion	70
Résumé	72
Annexes	76
Références	79



I-Introduction

L'anémie de Biermer encore appelée anémie pernicieuse ou maladie de Biermer est due à une carence en vitamine B12, Cette carence est le plus fréquemment la conséquence d'un déficit de sécrétion de facteur intrinsèque, glycoprotéine sécrétée par les glandes du fundus et du cardia de l'estomac indispensable à l'absorption de la vitamine B12.

Sa traduction hématologique classique est une anémie normochrome macrocytaire arégénérative associée parfois à une leucopénie et une thrombopénie plus modérée soit au total une pancytopenie par hématopoïèse inefficace.

En effet cette affection peut être diagnostiquée en l'absence de toute anémie ou autre anomalie hématologique, souvent sur des signes neurologiques ou encore dans un contexte de maladies auto-immunes.

L'anémie de Biermer dont la prévalence au nord d'Europe est de 0,13 à 0,20% de la population générale [1], représente 20 à 50% des étiologies de carences en vitamine B12 chez l'adulte [2], elle touche souvent les sujets âgés de plus de 60ans avec une prédominance féminine [3]. D'exceptionnelles formes juvéniles ou héréditaires ont été signalées.

La maladie de Biermer s'associe souvent à des pathologies auto-immunes telles que le diabète de type 1, la thyroïdite auto-immune ou le vitiligo [4-6]. D'autres associations sont aussi fréquentes comme celle avec le syndrome de Sjögren, la maladie cœliaque, l'insuffisance surrénalienne d'Addison [4].

La progression à bas bruit de la gastrite auto-immune au cours de la maladie de Biermer implique que le diagnostic de la maladie est important, non seulement du fait des conséquences de l'anémie mais aussi des complications

neurologiques et surtout d'une prédisposition aux tumeurs gastriques de tous types allant des tumeurs carcinoïdes jusqu'aux lymphomes malin non hodgkiniens [4].

L'objectif de notre travail est de déterminer la fréquence de l'anémie de Biermer et d'étudier ses différents aspects cliniques et paracliniques et ses modalités évolutives et thérapeutiques.



II-Historique [7]

La maladie de Biermer a été décrite pour la première fois en 1849 par Thomas Addison (Figure 1) et elle a été appelée ainsi la maladie de Thomas Addison.

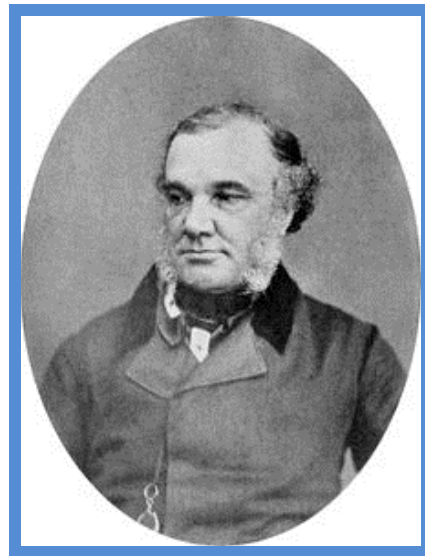


Figure 1 : Thomas Addison [8]

En 1872, Anton Biermer (Figure 2) a également fait une description de la maladie, il a été le premier à utiliser le terme d'anémie pernicieuse pour décrire le caractère inexorablement fatal de la maladie qui ne répondait à aucune thérapeutique.



Figure 2 : Anton Biermer [9]

Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 ont été considérés au début comme liés à l'anémie d'où la dénomination de « syndrome neuro anémique ».

En 1877, Osler et Gardner ont décrit des signes neurologiques de l'anémie pernicieuse. Alors que la première distinction entre le tabès et la sclérose combinée de la moelle liée à la maladie de Biermer n'est établie qu'en 1887 par Ludwig Lichteim.

En 1900 Russel dressa le tableau complet de sclérose combinée de la moelle.

Vers la fin du XIX^e siècle, grâce aux progrès faits en hématologie, une description des mégalo blasts et des anomalies des globules rouges a été faite au cours de l'anémie de Biermer.

L'anémie pernicieuse fut reconnue en 1926 par Minot, Murphy et Whipple comme étant la conséquence d'un déficit en un facteur hématopoïétique qu'ils ont appelé « facteur antipernicieux » présent au niveau du foie animal et qui s'est révélé efficace dans l'amélioration des singes hématologiques de l'anémie pernicieuse ce qui leur valut le prix Nobel en 1934.

Castel a également montré que l'anémie pernicieuse peut être contrôlée par une alimentation à base de muscle de veau incubé dans le suc gastrique, bien que ni le muscle de veau ni le suc gastrique seuls étaient efficaces dans le contrôle de l'anémie. Ce constat a amené les chercheurs à postuler que deux considérations doivent être impliquées un facteur extrinsèque présent dans les aliments et un facteur intrinsèque présent dans le suc gastrique et c'est l'ensemble des deux facteurs qui est capable de promouvoir la régénération des globules rouges.

En 1952 Christensen a pu prouver que le facteur intrinsèque est sécrété par les cellules pariétales du fundus. Ce facteur intrinsèque fut reconnu par Castel comme étant un élément indispensable à l'absorption intestinale de la vitamine B12, il a conclu alors que l'anémie de Biermer était directement liée à l'état de la muqueuse gastrique.

Les études se sont poursuivies afin de déterminer les facteurs à l'origine du déficit du facteur intrinsèque. Dans la majorité des cas une dégénérescence de la muqueuse gastrique était associée dont l'aspect histologique a été déterminé par Besançon en 1955.

D'autre part, Glass et all ont conclu que l'atrophie gastrique à elle seule ne saurait tarir la sécrétion du facteur intrinsèque et qu'un autre facteur jouait un rôle déterminant.

C'est ainsi que Morton et Wolff ont montré par des expériences sur le lapin que le facteur intrinsèque pouvait jouer le rôle d'un antigène et que son injection détermine la production d'anticorps qui le neutralisaient. Ils ont fondé ainsi la théorie de l'auto-immunité de l'anémie pernicieuse.



III- Epidémiologie

III-1-Fréquence générale, répartition selon l'âge, le sexe et la race

L'anémie de Biermer représente 20 à 50 % des étiologies de carence en vitamine B12 [2], sa prévalence est de 0,1 % dans la population générale et de 1,9 % chez les sujets de plus de 60 ans [10].

D'après des statistiques d'autopsies elle a été estimée à 0.6 % en Allemagne [11] et à 1,3 % des sujets de plus de 45 ans aux Etats unis [12].

Des statistiques rapportées en Suède, au Danemark, en Grande Bretagne et en Norvège indiquent des fréquences variant de 60 à plus de 200 cas pour 100 000 habitants, avec de très importantes variations régionales [13, 14].

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

Un facteur racial existe certainement, la maladie étant plus fréquente chez les blancs [15] et particulièrement dans les populations originaires du Nord d'Europe tel que les Scandinaves, les Anglais et les Irlandais.

Les méditerranéens sont beaucoup moins atteints [16].

Les noirs, les indiens d'Amérique du nord, les indiens et les chinois sont rarement atteints [17].

En Scandinavie les femmes semblent plus atteintes que les hommes avec un rapport femme/homme estimé à 10/7 environ. Cependant d'autres statistiques ne retrouvent pas cette prépondérance féminine, il a été mentionné qu'aux Etats unis l'atteinte masculine serait un peu plus fréquente [18].

L'anémie de Biermer atteint le plus souvent les sujets âgés de plus de 60 ans, mais elle peut se voir chez les sujets de tout âge. Les formes de l'enfant sont exceptionnelles.

III-2-Facteurs génétiques

Il existe également une prédisposition génique puisqu'il a été constaté que la maladie de Biermer serait environ vingt fois plus fréquente chez les parents d'un sujet atteint que dans la population générale [19].

L'atteinte des deux jumeaux homozygote a été rapportée. La maladie débute le plus souvent vers le même âge mais des débuts décalés sont connus. Dans quelque cas l'un des jumeaux reste indemne [20].

III-3-Lien de la maladie de Biermer et d'autres facteurs génétiques [21]

La maladie de Biermer est le plus souvent décrite chez les sujets de race blanche, aux yeux clairs, de groupe sanguin A.

On note souvent la largeur de la cage thoracique et la fréquence du grisonnement précoce des cheveux. Ces caractères sont toutefois inconstants.



IV- Vitamine B12

IV-1- Structure [22]

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble et son poids moléculaire est de 1335 daltons.

Elle existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées par le terme de cobalamines qui ont en commun la même structure de base, un noyau corrine presque plan formé de quatre molécules de pyrroles au centre duquel se trouve un atome de cobalt et d'une structure benzimidazole-ribose-acide phosphorique liée à ce noyau (figure 3).

L'ion cobalt situé au centre du noyau corrine peut fixer divers substituants :

- Le cyanure, dans ce cas on obtient la cyanocobalamine.
- Le groupe hydroxyl et on obtient l'hydroxocobalamine.
- Le groupe méthyl et on obtient la méthylcobalamine.
- Un résidu adenosyl et on obtient l'adénosylcobalamine.

La méthyl et l'adénosylCobalamine sont les deux formes physiologiquement actives, alors que la cyano et l'hydroxoCobalamine sont des formes thérapeutiques.

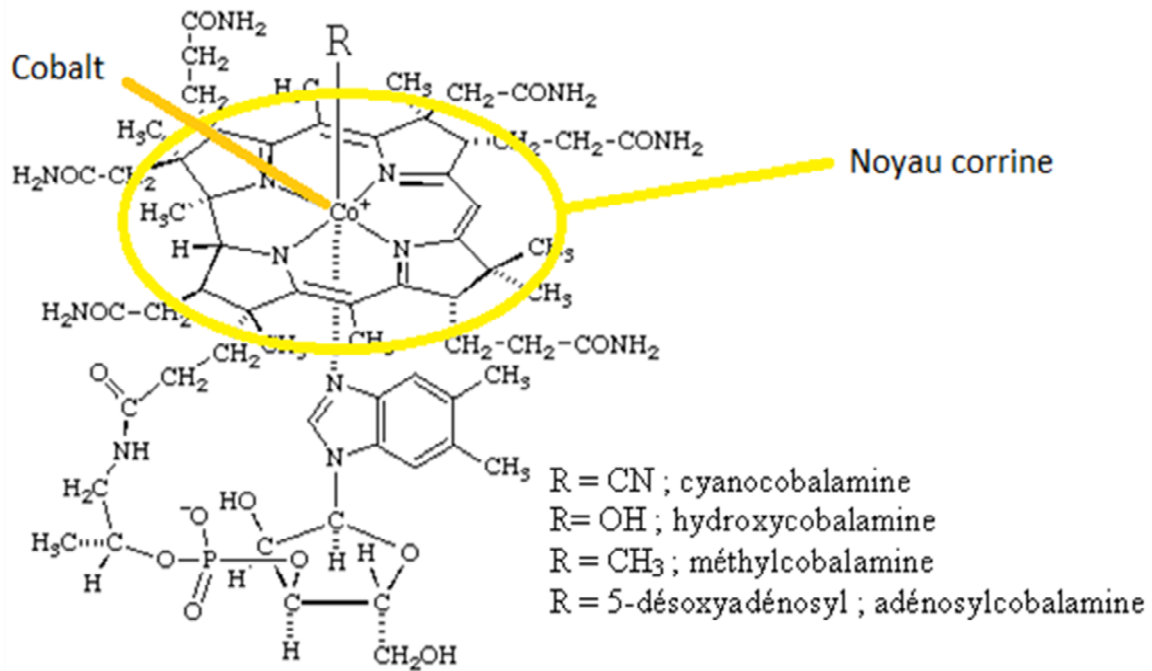


Figure 3 : Structure chimique de la vitamine B12 [7].

IV-2- Propriétés physicochimiques [22]

La méthylcobalamine et l'adénosylcobalamine sont sensibles à la lumière tandis que la cyanocobalamine est dégradée très lentement par la lumière en hydroxycobalamine. La cyanocobalamine est stable que ce soit à l'état cristallisé ou en solution aqueuse. Elle résiste à la chaleur à 100°C pendant plusieurs heures et en solution légèrement acide, elle peut être autoclavée à 120°C.

Du fait de sa grande stabilité, elle est utilisée dans les préparations médicamenteuses, les solutions de nutrition artificielle et pour enrichir les aliments.

IV-3-Métabolisme

IV-3-1-Apport

La vitamine B12 est fournie exclusivement par l'alimentation d'origine animale (Tableau I), absente dans les végétaux. L'apport quotidien varie entre 5 et 7 $\mu\text{g/j}$ [23-25], alors que les besoins journaliers sont estimés entre 2 et 5 $\mu\text{g/j}$ selon l'association française de sécurité sanitaire des aliments [AFSSA] [24].

Au cours de la grossesse et de l'allaitement, les besoins physiologiques sont accrus [4]. Chez la femme enceinte, le déficit en vitamine B12 a été évoqué comme cause éventuelle d'avortement, de prématurité et d'anomalies du développement fœtal, avec notamment des atteintes neurologiques [4].

Tableau I : aliments ayant une teneur élevée en vitamine B12 [26].

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

IV-3-2-Absorption [22]

Les cobalamines contenues dans les aliments sont d'abord libérées des protéines auxquelles elles sont liées par l'acidité et la pepsine gastriques. 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. Le complexe vitamine B12–facteur intrinsèque est ensuite absorbé par endocytose dans l'iléon distal, après fixation sur un récepteur multiligand. Le facteur intrinsèque est dégradé dans le compartiment lysosomal et la vitamine B12 est transférée sur la transcobalamine synthétisée par les entérocytes. Le complexe ainsi formé passe ensuite dans la circulation générale (Figure 4).

IV-3-3-Transport

Dans le plasma, il y a au moins trois transporteurs sériques : les transcobalamines (TC) I, II et III qui participent à des systèmes de transports parallèles.

Les transcobalamines I et III sont synthétisées par le granulocyte neutrophile et véhiculent la vitamine B12 aux organes réserve (le foie), alors que la transcobalamine II est synthétisée par l'hépatocyte et transporte la majorité de la vitamine B12 aux cellules utilisatrices (moelle osseuse) [24].

IV-3-4-Reserve

Les réserves de la vitamine B12 sont essentiellement hépatique, ces réserves varient entre 2 et 5 mg [24], alors que les besoins quotidiens sont

estimés selon l'association française de sécurité sanitaire des aliments [AFSSA] entre 2 et 5ug /J, ce qui explique le délai de 3ans qui sépare le début de la carence en vitamine B12 des premiers signes cliniques [24].

Il existe également un cycle entéro-hépatique qui permet d'économiser les stocks de la vitamine B12.

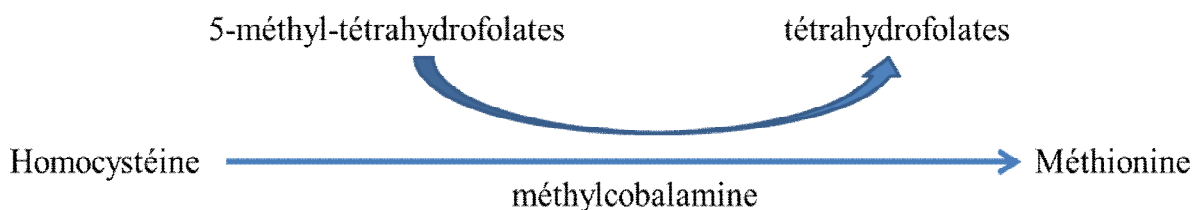
IV-3-5-Catabolisme et élimination

En général l'élimination est double urinaire et digestive mais aussi de façon minime dans les sécrétions biologiques et les desquamations cellulaires.

IV-4-Fonctions biochimiques et rôles physiologiques

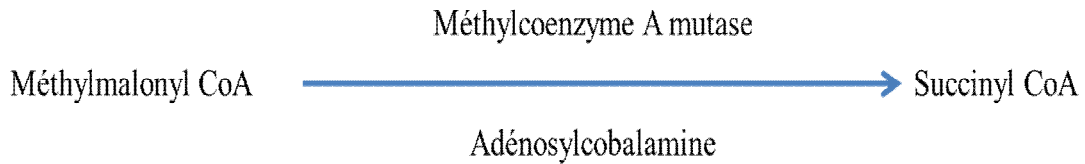
La vitamine B12 est le cofacteur de deux types de réactions enzymatiques essentielles.

Réactions de transméthylation : la méthylcobalamine est le coenzyme de la méthionine synthase, qui catalyse la méthylation de l'homocystéine en méthionine. Le groupement méthyl transféré est apporté par le 5-méthyl-tétrahydrofolates (5-méthyl-THF), ce qui permet la régénération du tétrahydrofolate (THF) [22].



Réactions d'isomérisation : l'adénosylcobalamine est le coenzyme de la méthylcoenzyme A mutase, qui catalyse la conversion du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA par transfert intrachaine d'un atome d'hydrogène. Cette

réaction est mitochondriale et permet l'oxydation du succinyl-CoA dans le cycle de l'acide citrique [22].



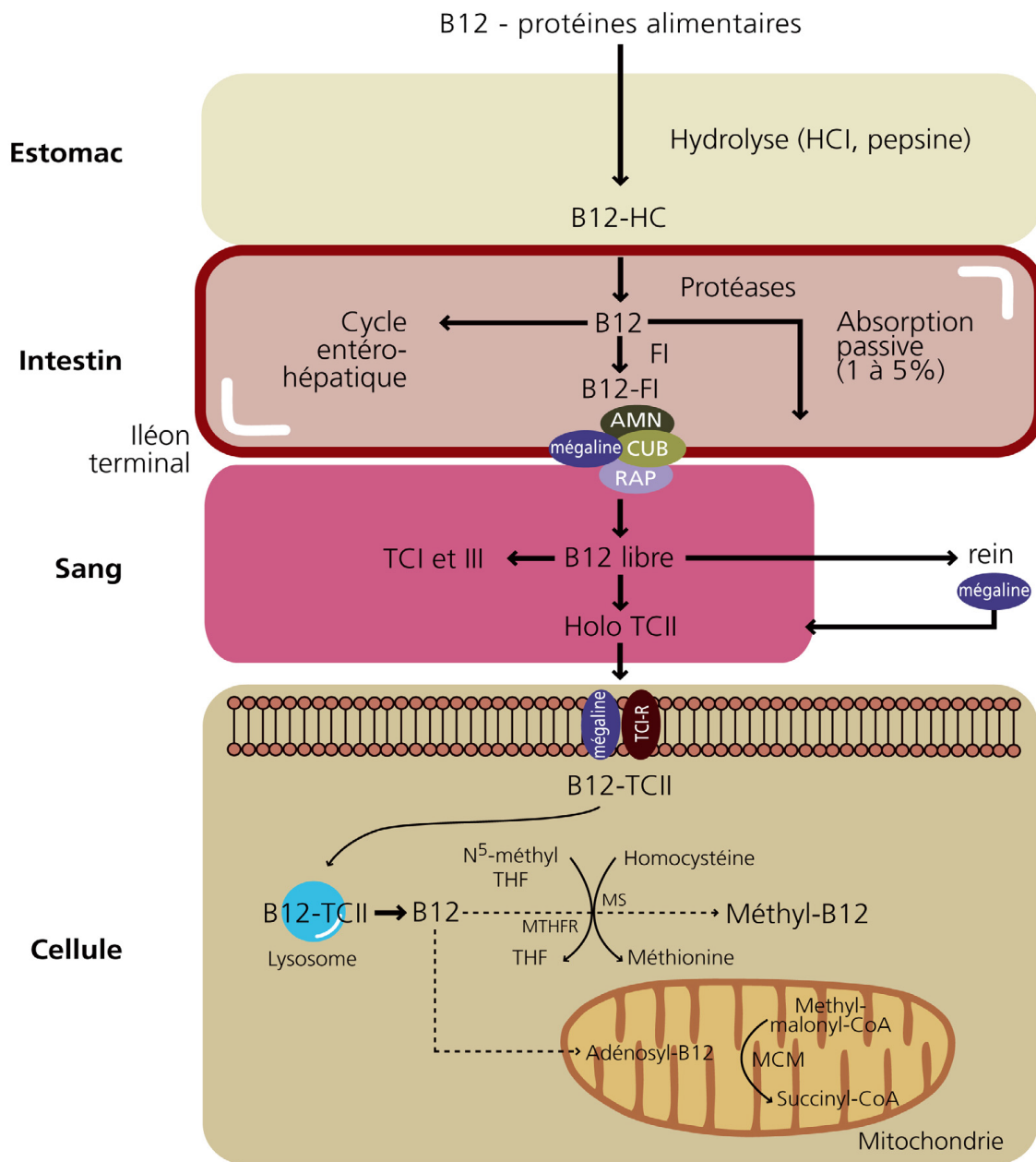
Ces deux types de réactions ont des rôles majeurs en ce qui concerne les points suivants :

➤ La réplication : la vitamine B12 débarrasse l'acide folique (méthyl-tétrahydrofolate) de son groupe méthyl et le transforme en tétrahydrofolate (THF), or ce tétrahydrofolate est utilisé par les cellules pour se procurer de l'ADN. En l'absence de vitamine B12, le THF se raréfie, la synthèse de l'ADN se ralentit et les cellules se voient bloquées au milieu de la réplication. Ce phénomène est particulièrement sensible pour les globules rouges [27, 28].

➤ L'hématopoïèse dans la moelle osseuse : la vitamine B12 intervient dans la maturation et la multiplication des globules rouges. En cas de déficit en vitamine B12 l'insuffisance de la multiplication cellulaire aboutit à une augmentation de la taille des cellules produites, ce qui donne naissance dans le sang à des globules rouges géants, appelés mégaloocytes.

➤ L'intégrité du système nerveux : une carence en vitamine B12 entraîne une démyélinisation du système nerveux [28-30] .

➤ L'efficacité du système immunitaire, et en particulier la sécrétion d'anticorps.



HC (Haptocorrine) FI (Facteur intrinsèque) TC (Transcobalamine)

THF (Tétrahydrofolate) MCM (Méthylmalonyl CoA mutase) CUB (Cubiline)

Figure 4 : Voies métaboliques de la vitamine B12 d'après Serraj et al. Modifié [7].



*V-Physiopathologie
de la maladie
de Biermer [9]*

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

La gastrite atrophique chronique auto-immune de type biermérien encore appelée gastrite de type A, localisée au fundus, s'oppose à la gastrite de type B d'origine souvent infectieuse liée à la présence d'*Helicobacter pylori* et caractérisée par des lésions atrophiques localisées dans l'antrum [10].

L'atrophie gastrique entraîne une hyperplasie des cellules endocrines de la muqueuse antrale, d'où l'hypergastrinémie très fréquente dans la maladie de Biermer.

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

La vitamine B12 est nécessaire à la conversion du méthylTHF en THF, et secondairement en 5,10 méthylèneTHF.

Une carence en vitamine B12 ralentit donc la déméthylation du 5-méthylTHF et entraîne une accumulation de ce dérivé folique et prive, de ce fait, la cellule de THF et de méthylèneTHF nécessaire à la synthèse de l'ADN (Figure 5), ce phénomène est dénommé « piège des méthylfolates » [31].

L'anomalie de synthèse du dTMP (désoxythymidine monophosphate) induit alors une phosphorylation du dUMP (désoxyuridine monophosphate) en dUTP (désoxyuridine triphosphate) et une incorporation fautive du dUTP dans l'ADN en lieu et place du dTTP (désoxythymidine triphosphate) [32, 33].

Cette incorporation entraîne une dégradation de l'ADN quand le mécanisme d'excision du dUTP et de réparation de l'ADN est dépassé. Cette instabilité de l'ADN est responsable de cassures chromatidiennes et chromosomiques, comme le montre le nombre accru de micronoyaux et de ce fait peut accroître le risque de cancers.

Par ailleurs, la carence vitaminique induit une hypométhylation de l'ADN par diminution de la SAM (S-Adénosyl-méthionine) qui déstabilise l'ADN et rend la cellule plus sensible à la cancérogenèse [33].

Outre la grande taille des cellules, la chromatine est fine et décondensée. Des anomalies cinétiques sont aussi observées dans les carences en ces deux vitamines. Les précurseurs médullaires sont ralentis, voire arrêtés au niveau de la phase S et G2 du cycle cellulaire, et une apoptose accrue a été rapportée [34].

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

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

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

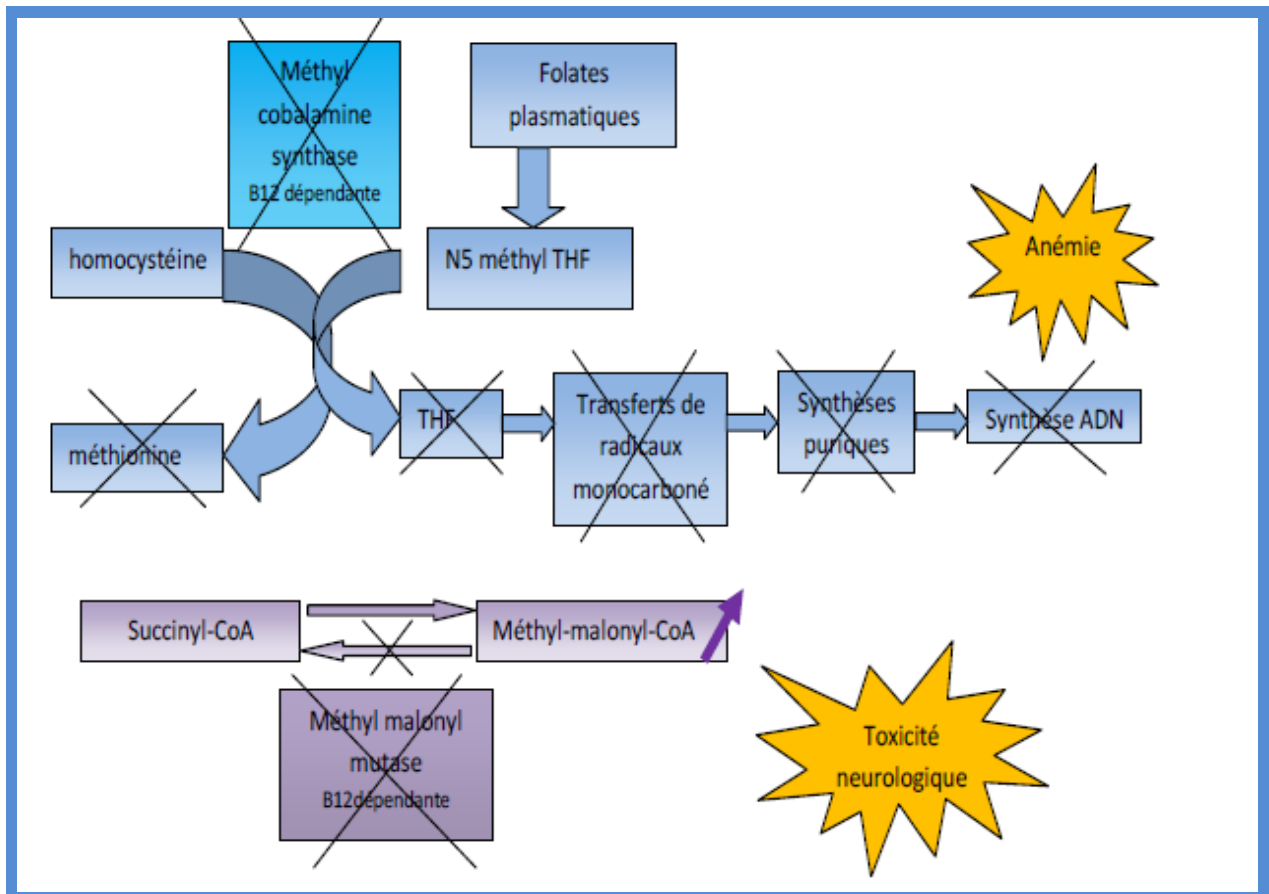
Les troubles neurologiques fréquents dans la maladie de Biermer seraient probablement la conséquence d'une anomalie de méthylation des gaines de myéline.

Cette hypométhylation serait la conséquence du défaut de conversion de l'homocystéine en méthionine et donc d'une synthèse réduite du Sadénosyl-méthionine et du taux accru du Sadénosyl-homocystéine.

La SAM (Sadénosyl-méthionine) joue un rôle important dans la formation de la protéine basique de la myéline, et sa réduction entraîne une démyélinisation.

Une autre hypothèse invoquée dans la physiopathologie de l'atteinte neurologique est la toxicité de l'acide méthyl-malonique pour les nerfs.

L'accumulation de cet acide organique résulte d'un défaut de conversion de la méthyl malonyl Coa en succinyl Coa, adénosyl B12 dépendante (Figure 5) [35]. Cette accumulation du méthyl malonate entraîne des anomalies de synthèse des acides gras incorporés dans les feuilles de myéline.



THF (tétrahydrofolate)

Figure 5 : conséquences de la carence de la vitamine B12 [36].



VI– Diagnostic positif

VI-1 – Clinique

Le début est le plus souvent insidieux, les signes d'anémie apparaissent progressivement. Parfois, la carence en vitamine B12 peut être découverte en l'absence d'anémie, voire de macrocytose, lors d'une complication liée à la carence telle qu'une neuropathie périphérique inexplicée ou dans un contexte de maladie autoimmune associée. La carence est de plus en plus souvent diagnostiquée chez des malades asymptomatiques, à l'occasion d'un hémogramme réalisé pour d'autres motifs [37].

VI-1-1 – Signes généraux

Les signes généraux peuvent être présents à type d'asthénie, d'amaigrissement et d'altération de l'état général. La fièvre peut également être présente au moment du diagnostic.

VI-1-2- Manifestations hématologiques

VI-1-2-1- Syndrome anémique [30]

Le syndrome anémique représente souvent l'essentiel du tableau clinique. Il se développe habituellement de manière progressive ce qui le rend tolérable par la majorité des patients malgré des taux bas d'hémoglobine.

Il peut comporter en plus des signes classiques d'anémie (pâleur cutanéomuqueuse, cheveux et ongles cassants, asthénie, dyspnée, palpitations, angor) une note hémolytique avec subictère dus à un catabolisme exagéré de l'hémoglobine, lui-même consécutif à un excès d'érythropoïèse inefficace dans la moelle osseuse. Une splénomégalie modérée est quelque fois notée.

VI-1-2-2- Autres manifestations hématologiques

Les auteurs rapportent, dans environ 10% des cas, des tableaux d'atteinte hématologique mettant potentiellement en jeu le pronostic vital à types d'anémie sévère ou hémolytique, de pancytopenie ou de pseudo microangiopathie thrombotique (pseudo MAT) [27].

VI-1-3-Manifestations digestives

VI-1-3-1- Manifestations stomatologique

VI-1-3-1-1- Glossite de Hunter

La glossite de Hunter (Figure 6) constitue le signe classique et plus fréquent de la carence en vitamine B12 [35, 38, 39]. Elle a été décrite pour la première fois en 1851 par Julius Otto Ludwig Möller.

Elle peut se présenter sous deux aspects cliniques :

La forme initiale, inflammatoire ou préatrophique, caractérisée par la perte de l'aspect velouté du dos de la langue et l'apparition de zones vernissées et de plaques érythémateuses brillantes et sèches, intéressant la pointe et les bords de la langue.

Ces plaques sont souvent œdématisées et papuleuses, peuvent s'ulcérer. Histologiquement, on observe une atrophie modérée de l'épithélium, un infiltrat lymphoplasmocytaire sous-épithélial et un œdème.

La phase atrophique fait suite à la phase précédente ou survient d'emblée.

Les papilles filiformes disparaissent, la langue devient lisse et prend un aspect vernissé, avec une couleur variable, allant du rose pâle au rouge carminé.

A la protraction, elle apparaît parfois amincie et pointue. A ce stade, l'examen histopathologique montre une atrophie importante de l'épithélium et un infiltrat lymphoplasmocytaire dans le chorion [40].

L'évaluation clinique du caractère atrophique de la glossite est subjective et variable d'un auteur à l'autre. Pour certains l'atrophie est définie quand elle atteint plus de 50% de la surface de la langue [41].



Figure 6 : glossite de Hunter [42].

VI-1-3-1-2-Autres manifestations stomatologiques

Les paresthésies de la muqueuse buccale rencontrées sont variables tant dans leurs formes sensation de brûlure, picotements, trouble du goût (dysgueusie), que dans leur intensité ou leur localisation (langue, lèvres, palais, gencives, joues ou diffuse) [43].

Les stomatodynies (sensations douloureuses intéressant la cavité buccale) constituent un autre symptôme classique mais très souvent trompeur.

On distingue deux types de stomatodynies :

✓ le type I, ou stomatodynies psychogènes, avec des symptômes qui évoluent de façon épisodique ou continue et qui sont absents le matin au réveil. Ils apparaissent et augmentent progressivement dans la journée ; généralement, ils disparaissent pendant la nuit et les repas.

✓ le type II, ou stomatodynies organiques, avec des douleurs qui peuvent être présentes toute la journée, ou être déclenchées par l'alimentation [39].

VI-1-3-2 -Autres manifestations digestives

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

VI-1-4- Manifestations neuropsychiatriques

Les manifestations neurologiques de la maladie de Biermer sont extrêmement polymorphes et de gravité variable, allant des polyneuropathies sensitives jusqu'à des tableaux gravissimes de sclérose combinée de la moelle [44]. Elles peuvent être au premier plan en dehors de toute anomalie hématologique apparente ce qui rend le diagnostic parfois difficile à établir [45]. Ces troubles atteignent aussi bien le système nerveux central que périphérique ainsi que le système nerveux autonome et les nerfs crâniens.

Parmi tous les autres symptômes rencontrés à des degrés variables, une mention spéciale doit être faite pour les manifestations psychiatriques et cognitives.

VI-1-4 -1- Atteinte du système nerveux central

Les signes neurologiques réalisent généralement un tableau de sclérose combinée de la moelle qui associe un syndrome pyramidal et un syndrome cordonal postérieur, où l'ataxie proprioceptive et les paresthésies bilatérales des extrémités sont au premier plan [4, 29, 46, 47].

Les paresthésies peuvent prendre plusieurs aspects à type de fourmillement, de picotement ou d'engourdissement. Elles prédominent aux membres inférieures remontant plus haut vers la paroi abdominale, le thorax et les membres supérieurs [29, 48].

Les troubles de la sensibilité profonde sont représentés par une diminution de la sensibilité vibratoire, la perturbation du sens de position du gros orteil peut être également observée.

Les troubles de l'équilibre par ataxie aggravée par l'occlusion des yeux traduisent l'atteinte des fibres longues.

Le syndrome pyramidal peut faire partie du tableau clinique de la sclérose combinée de la moelle ou être isolé, il est rarement inaugural et souvent réduit à un signe de Babinski bilatéral [49]. Cependant il peut se manifester par un déficit des membres inférieures qui peut aller d'une simple lourdeur à une paraplégie ou encore par une hyperflexie osteotendineuse.

Le syndrome neuroanémique peut ne régresser que partiellement malgré une vitaminothérapie B12 prolongée laissant des séquelles invalidantes.

Ailleurs, il s'agit d'un syndrome cérébelleux, de troubles cognitifs à type de démence plus rarement d'accidents vasculaires cérébraux par hyperhomocysteinémie [50].

VI-1-4-2- Atteinte du système nerveux périphérique

VI-1-4-2-1- Neuropathies périphériques

Réalisent un syndrome sensitivomoteur de type périphérique, avec abolition des réflexes ostéotendineux sans signe de Babinski.

La sémiologie reste habituellement dominée par les paresthésies.

VI-1-4-2-2- Atteinte du système nerveux autonome

Elle reste rare, cependant des cas d'incontinence urinaire ou fécale et d'hypotension orthostatique sont observés.

VI-1-4-3- Atteinte des nerfs crâniens

La névrite optique rétrobulbaire est la plus classique des atteintes des nerfs crâniens, se manifeste généralement par une baisse progressive de l'acuité visuelle, un scotome central et tardivement un aspect atrophique de la papille.

Des modifications du goût et de l'odorat ont été également rapportées.

L'atteinte neurologique de la maladie de Biermer est inconstante, mais préoccupante à cause du risque de séquelles. Elle peut apparaître après un traitement substitutif inadéquat ou insuffisant de l'anémie et s'aggrave par la supplémentation en folates. C'est la théorie du « folate trap » où l'apport de

folate mobiliserait les derniers stocks de la vitamine B12 en faveur de la lignée hématologique plutôt que neurologique, et maintiendrait ainsi la synthèse des acides nucléiques au détriment de la formation de la méthionine et donc de la myéline.

VI-1-4-4- Troubles psychiques

A côté des signes neurologiques, des troubles psychiques divers sont rapportés à type de trouble de l'humeur, de la personnalité, de la mémoire, de ralentissement intellectuel et de syndrome dépressif voire même psychose et démence [51].

Dans la majorité des cas ces troubles psychiques ne sont pas isolés mais associés aux signes de l'atteinte neurologique et peuvent apparaître en l'absence d'anémie et/ou de macrocytose.

Ils sont améliorés voire curable sous vitaminothérapie.

VI-1-5-Autres manifestations [23]

VI-1-5-1- Lésions dermatologiques

En plus de la glossite de Hunter déjà décrite, des lésions dermatologiques telles des macules érythémateuses, ou des érosions mal limitées ont été retrouvées chez certains patients. Une hyperpigmentation cutanée est parfois notée au niveau des zones découvertes.

L'atteinte dermatologique en rapport avec les maladies auto-immunes associées à la maladie de Biermer peut également être retrouvée comme la pemphigoïde bulleuse ou le vitiligo.

VI-1-5-2- Lésions gynécologiques

La carence en vitamine B12 peut s'accompagner de stérilité réversible après vitaminothérapie. Des cas associés d'avortements à répétition ont été décrits.

D'autres manifestations sont évoquées à type d'atrophie de la muqueuse vaginale et d'infections chroniques vaginales notamment mycosique et/ou urinaires.

VI-1-5-3-Lésions vasculaires

Des cas d'accidents vasculaires ischémiques, de maladies thromboemboliques veineuses et d'embolie pulmonaire ont été rapportés.

Une hyperhomocysteinémie est incriminée dans ces lésions vasculaires.

VI-1-6-Complications [52]

L'évolution de la maladie de Biermer est marquée, au long cours, par le risque de développer des néoplasies gastriques : adénocarcinomes, lymphomes et tumeurs carcinoïdes (Figure 7).

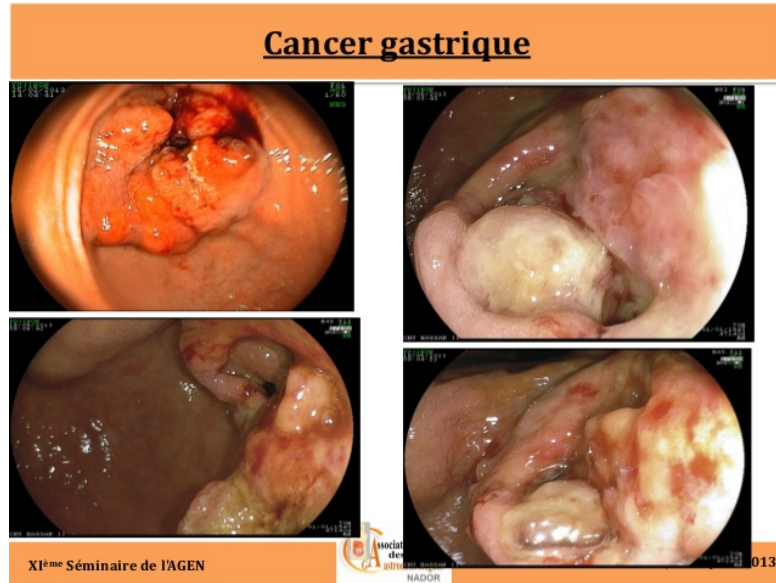


Figure 7 : Néoplasies gastriques [53]

L'hypergastrinémie est directement responsable de la prolifération des cellules entérochromaffine-like (ECL), à l'origine de la formation de tumeurs carcinoïdes fundiques.

Ces tumeurs représentent 2 à 4% des tumeurs carcinoïdes digestives et 0,3% des tumeurs gastriques en général.

Sur le plan histologique, il s'agit de tumeurs d'architecture trabéculaire, constituées de petites cellules argyrophiles, rarement argentaffines, à activité mitotique souvent modérée.

La principale caractéristique de ces tumeurs est leur faible malignité en raison de leur petite taille (<1 cm). Cependant elles sont multiples dans 50 % des cas (d'où la nécessité de faire des biopsies multiples), pouvant s'accompagner de métastases dans 16 % des cas.

Cette faible malignité des tumeurs carcinoïdes gastriques biermériennes conduit à des traitements conservateurs, à type d'exérèse limitée, avec 3 principaux critères décisionnels selon Cattan : âge, taille, nombre de tumeurs. Une abstention thérapeutique est préconisée chez les sujets âgés plus de 70ans. La gastrectomie totale est exceptionnellement indiquée.

Une surveillance par endoscopie haute est ainsi recommandée, trimestrielle la première année en présence de lésions néoplasiques, puis plus espacée en l'absence de récurrence macroscopique ou histologique.

En l'absence de telle lésion une surveillance endoscopique bi-annuelle est souhaitable.

VI-2-Paraclinique

VI-2-1- Diagnostic d'une carence en vitamine B12

VI-2-1-1- Diagnostic hématologique

VI-2-1-1- 1- Hémogramme

Classiquement, il s'agit d'une anémie normochrome macrocytaire arégénérative. Le volume globulaire moyen est supérieur à 100fL pouvant atteindre 130, voire 140fL. Le nombre de réticulocytes est relativement bas.

Les autres lignées sanguines sont souvent diminuées : leuconéutropénie, thrombocytopénie modérée, voire lymphopénie, réalisant souvent un tableau de pancytopenie.

Des complications infectieuses ou hémorragiques sont exceptionnelles.

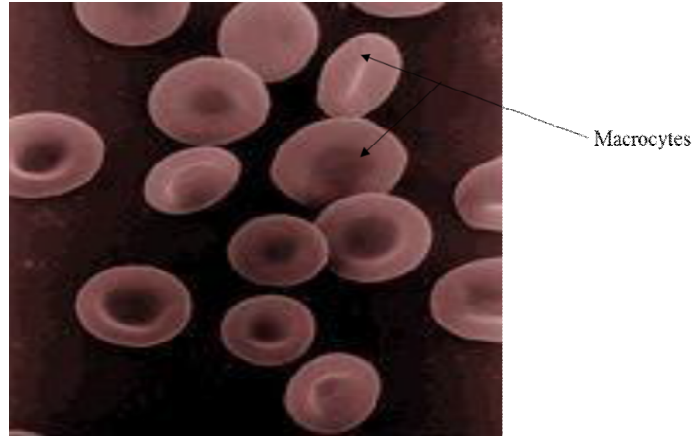


Figure 8 : sang de carence en vit B12, macrocytose [36].

VI-2-1-1- 2- Frottis sanguin

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

- macro-ovalocytes,
- polychromasie des hématies (Figure 9),
- nombreux corps de Jolly (Figure 9),
- ponctuations basophiles,
- en cas d'anémie sévère, on note aussi une schizocytose importante et, dans ce cas, le volume globulaire moyen est souvent normal.
- Les polynucléaires sont de grandes taille, avec un pourcentage variable ($\geq 5\%$) de noyaux hypersegmentés à 5 lobes ou plus (Figure 10).

Cette hypersegmentation des noyaux est la première anomalie à apparaître et a une grande valeur diagnostique.

Les plaquettes sont souvent géantes (Figure 11).

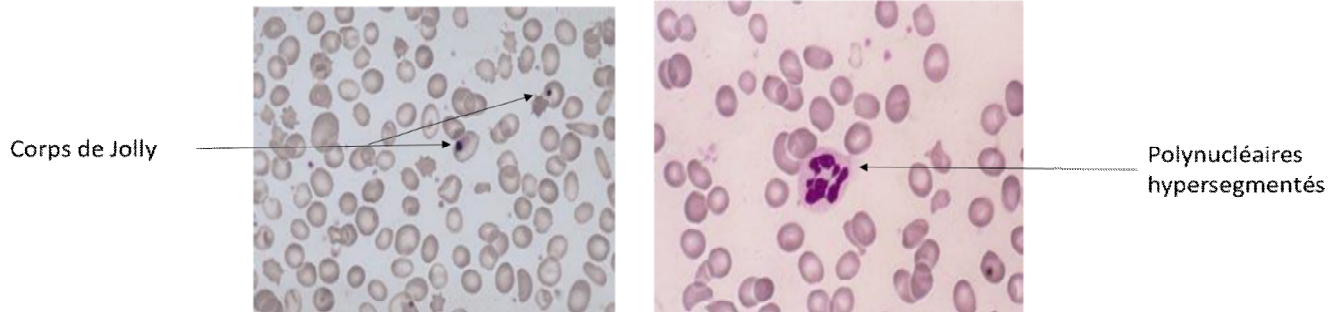


Figure 9 : sang de carence en vitamine B12 : macrocytose, polychromasie, corps de Jolly [42].

Figure 10 : sang de carence en vitamine B12 : polynucléaires hypersegmentés [42].

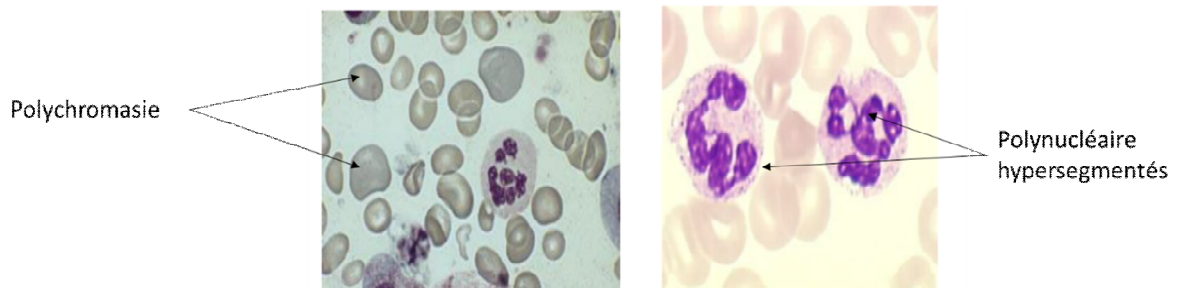


Figure 11 : sang de carence en vitamine B12 : polynucléaires hypersegmentés, nette polychromasie, plaquettes géantes [42].

VI-2-1-1- 3- Myélogramme

La moelle est riche et intensément bleue du fait de la basophilie du cytoplasme des érythroblastes qui sont en pourcentage accru (Figure 13).

Cette érythroblastose, contrastant avec l'absence d'hyper-réticulocytose, témoigne de l'érythropoïèse inefficace.

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

Ils présentent un asynchronisme de maturation nucléo cytoplasmique, avec des noyaux jeunes à chromatine fine, perlées, contrastant avec un cytoplasme à maturation normale (Figure 14).

Plusieurs autres anomalies sont visibles (corps de Jolly dans le cytoplasme, polyploïdie des noyaux). Parfois les anomalies sont plus discrètes, et la taille des érythroblastes est modérément augmentée d'où le nom de macroblastes.

Les autres lignées sont aussi affectées : métamyélocytes géants avec noyaux en fer à cheval, mégacaryocytes polylobés.

Le myélogramme se normalise très vite après traitement et doit être pratiqué avant tout traitement par la vitamine B12.

Il permet d'affirmer le diagnostic de mégaloblastose médullaire sans en préciser ni l'origine (déficit en B12 ou en folates) ni le mécanisme.

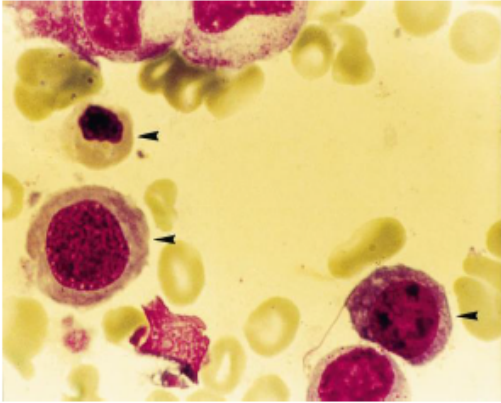


Figure 12 : Erythroblastes normaux (flèches) [54].

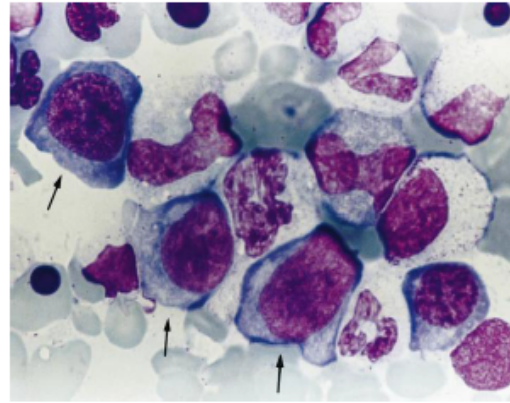


Figure 13 : Mégaloblastes basophiles (flèche) [54].

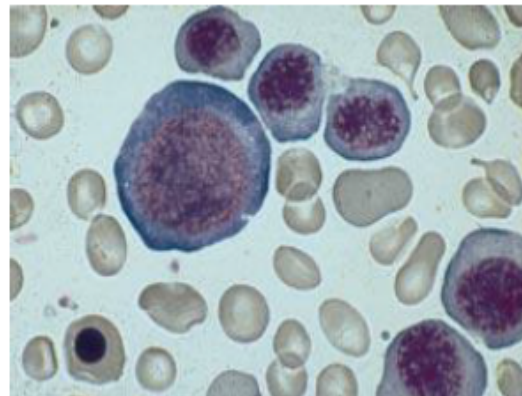
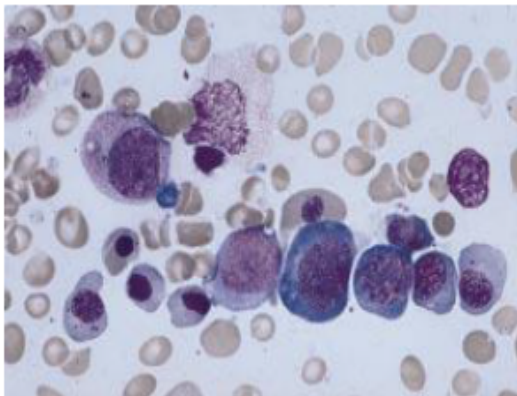


Figure 14 : Moelle osseuse au cours d'une anémie mégaloblastique, asynchronisme de maturation nucléo cytoplasmique [42].

VI-2-1- 2- Diagnostic biologique

VI-2-1- 2-1- Dosage de la vitamine B12 plasmatique

Se fait essentiellement par technique de compétition.

Valeurs normales : 200 - 800 pg/ml.

Plusieurs définitions de la carence en vitamine B12 sont proposées dans la littérature :

1. taux sérique < 200 pg/mL sur 2 prélèvements [55],
2. taux sérique < 160 pg/mL [56],
3. taux sérique < 200 pg/mL et taux sérique de l'homocystéine totale <13 pmol/L ou taux de l'acide méthylmalonique > 0,4 µmol/L en l'absence d'une insuffisance rénale, d'un déficit en folates ou en vitamine B6 [57],
4. taux sérique <200 pg/mL avec des signes cliniques neurologiques et/ou des anomalies hématologiques [25].

La 3ème définition apparaît la plus pertinente et c'est la plus utilisée pour confirmer une carence en vitamine B12 [4].

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

VI-2-1- 2-2- Taux des folates sériques

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

VI-2-1-2-3- Signes de l'hémolyse intramédullaire

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

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

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

L'élévation du taux d'homocystéine plasmatique totale est un indice très précoce de carence en vitamine B12. Parallèlement le taux de méthionine sérique est diminué.

L'élévation de l'acide méthylmalonique dans le plasma et les urines constitue aussi un indice précoce de carence en vitamine B12. Ces dosages ne sont pas réalisés en routine.

VI-2-2-Diagnostic de la maladie de Biermer

Le diagnostic paraclinique de la maladie de Biermer repose sur la présence d'une achlorhydrie avec hypergastrinémie, d'auto anticorps, de malabsorption de cobalamines corrigée par l'apport de facteur intrinsèque ou test de Schilling et sur la gastrite atrophique à la fibroscopie.

VI-2-2-1- Dosage du facteur intrinsèque et de la chlorydrie libre

Le dosage du facteur intrinsèque et de la chlorydrie libre se fait par tubage avec recueil du suc gastrique après stimulation par pentagastrine montre une achylie gastrique histamino-résistante, une achlorydrie libre et une absence du facteur intrinsèque [58].

VI-2-2-2 -Anticorps anti-cellules pariétales

Les anticorps anti-cellules pariétales dirigés contre l'antigène ATPase H⁺/K⁺ gastrique ou pompe à protons, localisé dans les canalicules sécrétoires des cellules pariétales et dans les microsomes gastriques, sont présents avec une fréquence élevée (environ 80 à 90%) [10, 59], ils ne sont cependant pas spécifiques et peuvent être retrouvés à une fréquence moindre dans d'autres maladies auto-immunes, telles que la maladie d'Hashimoto ou le diabète [60] ou encore, mais plus rarement, chez des sujets âgés indemnes de toute gastrite atrophique.

VI-2-2-3- Auto-anticorps anti-Facteur Intrinsèque

Il s'agit de mettre en évidence la présence dans le sérum d'anticorps bloquants ou de type I, qui se lient au niveau du site de fixation de la vitamine B12 sur le facteur intrinsèque et inhibent de ce fait la fixation de la vitamine B12 sur ce dernier. Ces anticorps présents chez 50 à 60% des sujets biémériens ont une valeur diagnostique considérable du fait de sa grande spécificité.

Par ailleurs, les anticorps précipitants ou de type II qui bloquent la liaison du complexe B12-FI sur le récepteur iléal ne sont retrouvés que dans 30% des cas, et seulement chez les biémériens qui ont déjà un anticorps de type I [61].

VI-2-2-4- Hypergastrinémie

L'hypergastrinémie est aussi fréquente dans la maladie de Biermer [52, 62].

Les cellules de l'antra épargnées vont proliférer sous l'effet de l'achlorhydrie et entraîner une hypergastrinémie secondaire dépassant les 200pg / ml. Cependant, un taux normal de la gastrine n'exclue pas une anémie de Biermer car l'atrophie de la muqueuse gastrique peut être globale.

VI-2-2-5- Test de Schilling

Il permet de confirmer la malabsorption de la vitamine B12.

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

En cas de malabsorption, moins de 10% de la radioactivité ingérée est retrouvée dans les urines de 24h. Cette malabsorption est corrigée lorsque le test est réalisé en présence de facteur intrinsèque exogène [4, 58, 59].

VI-2-2-6- Fibroscopie gastrique associée à des biopsies de la muqueuse [63]

La fibroscopie révèle une pâleur de la muqueuse, une atrophie en aires nacrées qui prédomine sur le corps de l'estomac (Figure 15).

Des anomalies histologiques sont observées, telles qu'une infiltration lymphoplasmocytaire. Les tubules sécrétoires des cellules pariétales sont

remplacés par des cellules muqueuses de type intestinal (métaplasie intestinale fundique) (Figure 16).

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

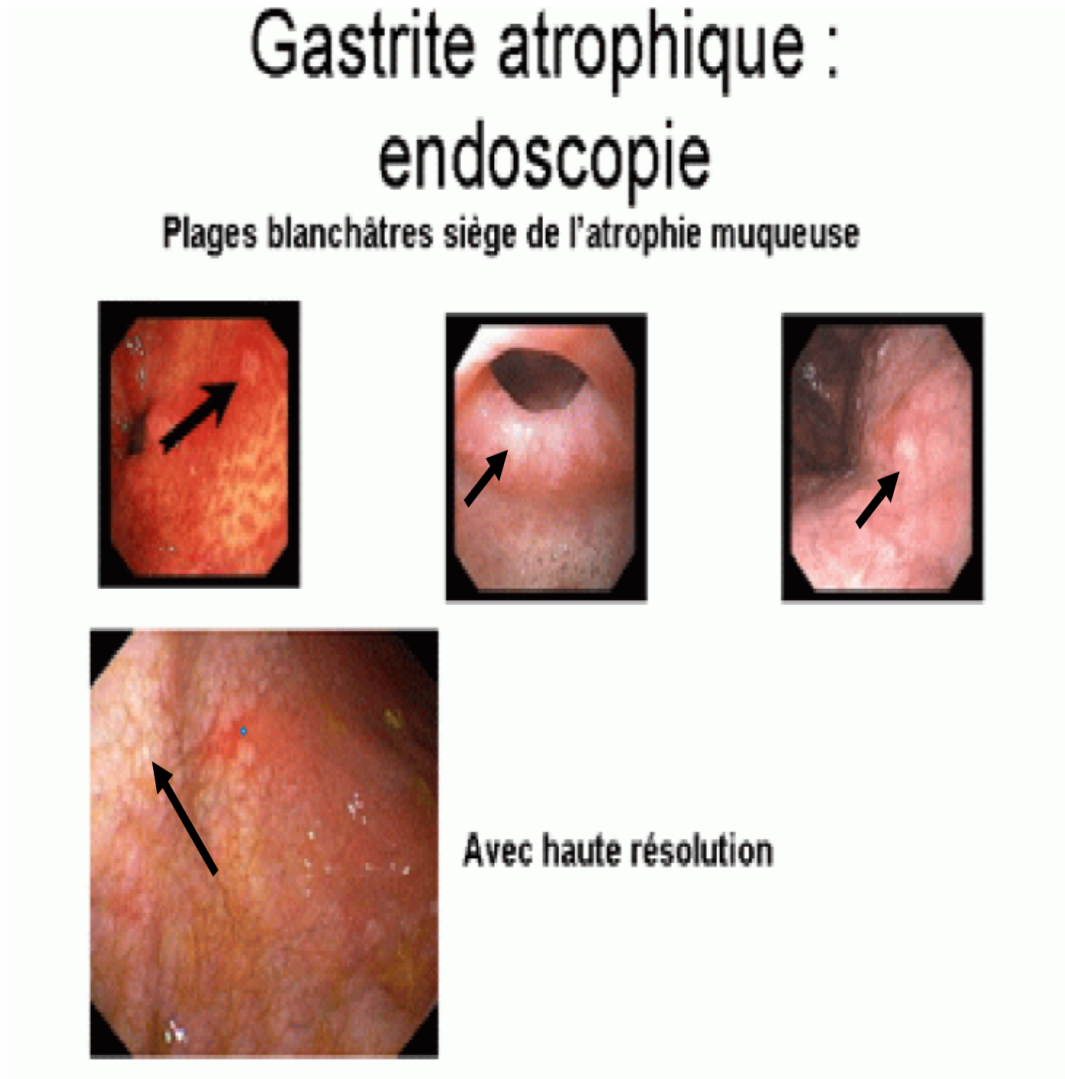


Figure 15 : l'atrophie gastrique au cours de la maladie de Biermer [64].

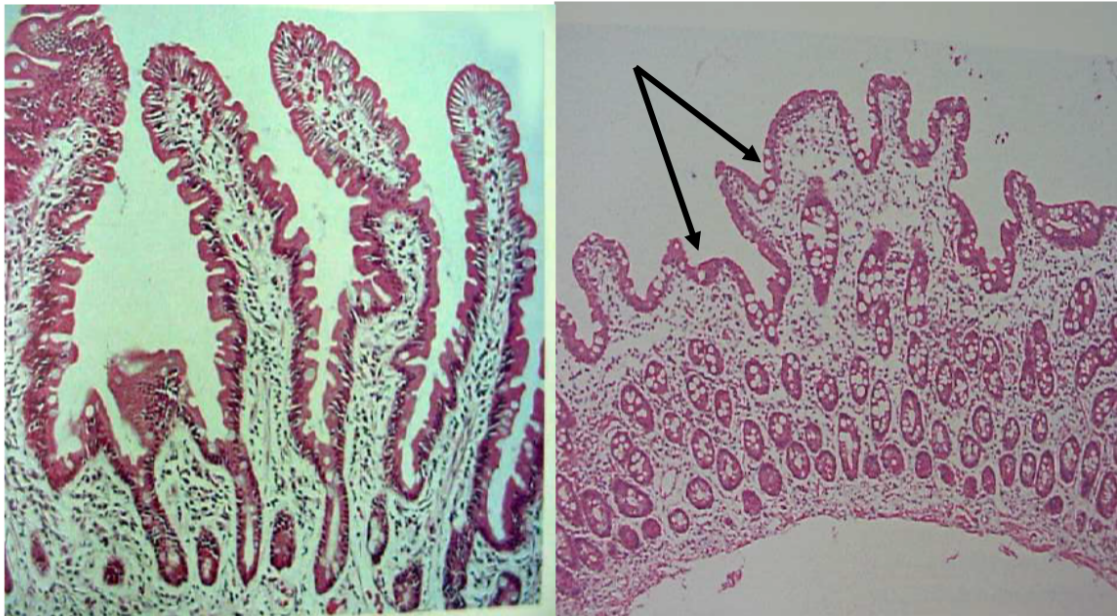


Figure 16 : aspect histologique de l'atrophie gastrique au cours de la maladie de Biermer [65].

Tableau II : tableau récapitulatif du diagnostic de la maladie de Biermer [66].

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



VII-Epiphénomènes

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

VII -1- Maladie de Biermer et maladies auto-immunes

L'association de la maladie de Biermer à des pathologies auto-immunes telles que le diabète de type 1 (insulinodépendant), la thyroïdite auto-immune (notamment de Hashimoto), ou le vitiligo est fréquente (Figure 17) [4-6].

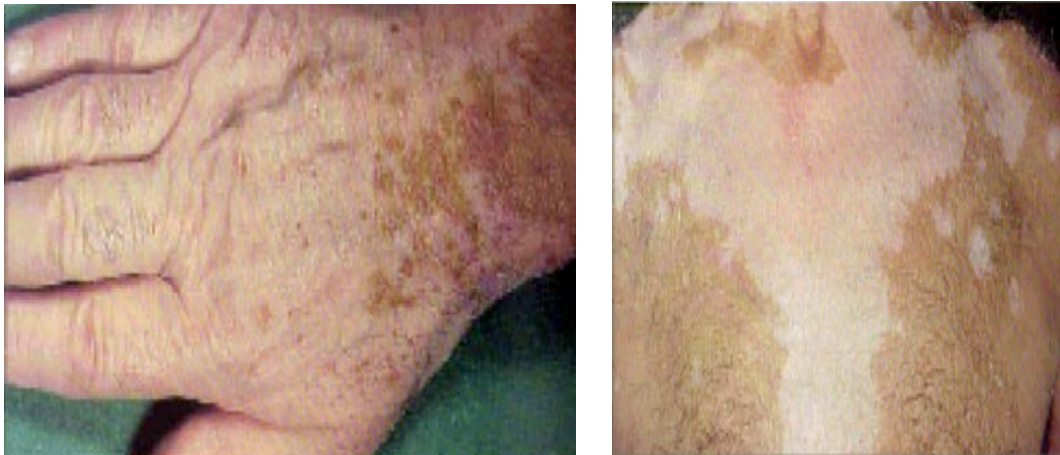


Figure 17 : vitiligo [67]

D'autres associations sont aussi fréquente comme celle avec le syndrome de Sjögren, la maladie coeliaque, l'insuffisance surrénalienne d'Addison [4], mais également l'anémie hémolytique auto-immune (d'autant plus si la réponse thérapeutique à la supplémentation vitaminique est inadéquate) et la myasthénie [68].

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

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

VII -2- Thromboses veineuses

La maladie de Biermer peut se compliquer d'une thrombose veineuse [69]. Le mécanisme invoqué est une hyperhomocystéinémie. L'association de l'hyperhomocystéinémie, même modérée, à un risque thrombotique veineux accru est aujourd'hui bien établie [70, 71].

Le mode d'action de l'homocystéine dans la genèse de la thrombose demeure imprécis, cependant on sait qu'elle entraîne, lorsqu'elle est présente à un taux plasmatique élevé ($>100 \mu\text{mol/L}$) [72], un certain nombre de perturbations fonctionnelles au niveau de la cellule endothéliale qui vont dans le sens de la thrombose : inhibition de l'action de la protéine C [73], inhibition de l'expression de la thrombomoduline par la cellule endothéliale [73], augmentation de l'activité du facteur V et du facteur tissulaire [74], diminution de la synthèse de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA)...

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

Un traitement au long cours par la vitamine B12 prévient la survenue de récurrence thromboembolique.



*VIII- Diagnostic
différentiel*

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

VIII-1- Autres carences en vitamine B12

Chez l'adulte, les étiologies de carences en vitamine B12 sont représentées principalement par le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses et par la maladie de Biermer, plus rarement par les carences d'apport et les malabsorptions [4, 55, 75].

La Figure 18 explique la répartition de ces étiologies dans une cohorte de plus de 160 patients, âgés en moyenne de 69 ans, ayant une carence en vitamine B12 avérée.

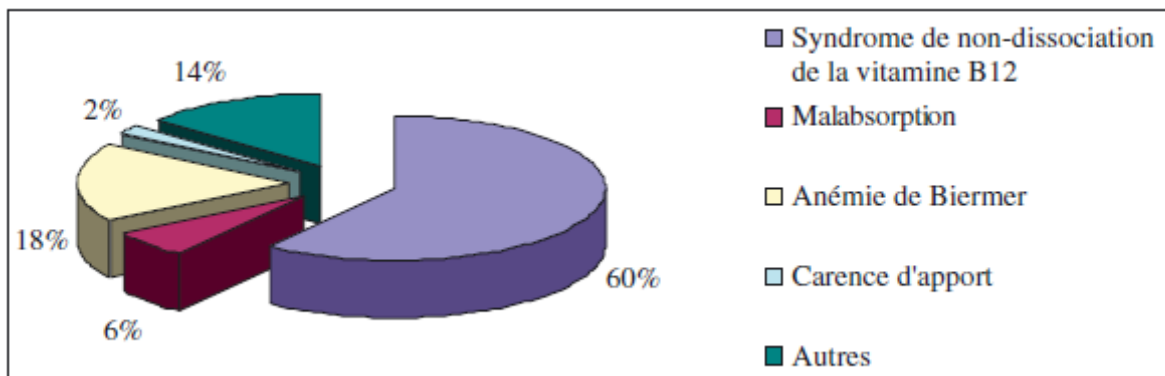


Figure 18 : Principales étiologies des carences en vitamine B12, d'après Andrés et al modifiés [4, 23].

VIII-1-1- Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses

Ce syndrome est décrit initialement par Carmel dans les années 1990 [76], représente la principale étiologie des carences en vitamine B12 chez l'adulte (Figure 18).

Il est caractérisé par une incapacité à libérer la vitamine B12 des protéines alimentaires et/ou des protéines intestinales de transport (haptocorrine, facteur intrinsèque)

Il est défini selon les critères de Carmel modifiés par Andrés [77, 78], par une concentration sérique de vitamine B12 basse (< 200pg /ml), avec un apport alimentaire en cobalamine satisfaisant (2 à 5 ug / jour) et un test de Schilling standard normal excluant une maladie de Biermer. Ces trois critères sont nécessaires au diagnostic du syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.

Le tableau III présente les principaux critères diagnostiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 et montre également que la principale cause de ce syndrome est l'atrophie gastrique, en rapport ou non avec une infection à *Helicobacter Pylori*. D'autres facteurs prédisposant sont aussi rapportés :

La pullulation microbienne intestinale [76] (carence réversible sous antibiothérapie), la prise au long cours d'antiacides (antihistaminiques 2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) [79-81], l'intoxication alcoolique chronique, les antécédents de chirurgie ou de plastie gastrique (*bypass* pour obésité) , ou l'insuffisance pancréatique exocrine partielle [82, 83], de même dans le cas

d'atteinte digestive dans le cadre de la sclérodermie systémique ou dans le cadre du syndrome de Sjögren [84].

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

Tableau III : Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses selon Andrés et al [77, 78].

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

VIII-1-2- Malabsorptions de la vitamine B12

Actuellement, l'étiologie la plus fréquente est représentée par le déficit de la fonction exocrine du pancréas suite à une pancréatite chronique (habituellement alcoolique) ou à une pancréatectomie [75, 85, 86].

Chez l'adulte, les gastrectomies ainsi que les résections chirurgicales du grêle représentent 5 % des carences de la vitamine B12 [82, 87, 88].

Plus rarement (moins de 2 % des cas) [89], 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 [57, 86].

Dans le traitement par la metformine le risque carenciel n'apparaît que pour une dose moyenne de 2 g/j et après une durée moyenne de traitement de 4 ans [90].

VIII-1-3- Carence d'apport en vitamine B12

La carence d'apport ou nutritionnelle est rare chez l'adulte «bien portant» dans les pays dits industrialisés (prévalence de 5 % dans l'étude strasbourgeoise) [85, 89]. Elle s'observe principalement chez des sujets ayant un régime végétalien [91], les sujets dénutris, comme par exemple les personnes âgées ou institutionnalisées ou les personnes hospitalisées en milieu psychiatrique [23].

Dans les pays développés, le risque est surtout important pour les enfants de mère végétalienne et nourris au sein [92-94].

En Afrique (Afrique sub-saharienne) et dans certains pays d'Amérique Latine (Mexique), il faut noter que des prévalences de déficit en vitamine B12

de plus de 50 % ont été rapportées, tout spécialement dans des populations « isolées » souffrant en général de marasme (Kwashiorkor) [91, 95].

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

VIII-1-4- Maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12

Elles regroupent les déficits en Facteur-Intrinsèque (dans le cadre de formes juvéniles et familiales de la maladie de Biermer), en cubiline (tel la maladie d'Imerslund-Gräsbeck), en transcobalamine II, et exceptionnellement des déficits en enzymes intracellulaires participant à la biosynthèse des formes actives des cobalamines : adénosyl et méthylcobalamine.

La maladie d'Imerslund-Gräsbeck est la plus connue, où l'anémie mégaloblastique par malabsorption sélective de la cobalamine est associée à une protéinurie.

Elle est de transmission autosomale récessive et dû à un défaut de fonctionnement du récepteur de la vitamine B12 dans les cellules de la muqueuse intestinale par mutation des gènes CUBN ou AMN qui sont responsables de l'absorption intestinale de vitamine B12 et de la réabsorption tubulaire rénale des protéines [96].

Ces déficits sont de révélation néonatale, leur recherche est concevable en cas de déficits familiaux en vitamine B12 et/ou de manifestations neurologiques et hématologiques chez le nouveau-née.

VIII-2- Anémies macrocytaires non carentielles

VIII-2-1-Anémie macrocytaire de l'alcoolisme et des insuffisances hépatiques ou thyroïdiennes [97, 98]

L'alcoolisme est la cause la plus fréquente de macrocytose, généralement en l'absence d'anémie. Cette macrocytose est modérée, dépassant rarement 105 fl.

Le mécanisme de cette macrocytose est peu clair, quoique dans quelques cas il pourrait s'agir d'un excès de dépôts lipidiques sur la membrane de l'érythrocyte.

Parfois s'ajoute une composante carentielle, carence en folate par malnutrition. Dans ce cas, la macrocytose se corrige partiellement mais non totalement. Seul l'arrêt de l'exogénose améliore la macrocytose.

La macrocytose de l'alcoolisme doit être confirmée par un bilan hépatique qui est perturbé, avec notamment élévation des gamma glutamyl transpeptidase (GGT).

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

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

VIII-2-2- Anémie macrocytaire des hémopathies graves

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des maladies chroniques de la moelle osseuse avec atteinte de la cellule souche hématopoïétique.

Elles peuvent survenir d'emblée ou faire suite à une agression de la moelle osseuse par la chimiothérapie (alkylants) ou la radiothérapie administrées dans le cadre du traitement d'autres cancers (myélodysplasies secondaires).

Elles sont caractérisées par une moelle riche, hypercellulaire, contrastant avec une cytopénie périphérique en raison de l'hématopoïèse inefficace.

Une anémie macrocytaire est très fréquente au cours de syndromes myélodysplasiques, le diagnostic est porté sur le myélogramme qui retrouve les signes de dysplasie sur une ou plusieurs lignées myéloïdes [99]. L'anémie peut donc s'accompagner d'autres cytopénies (neutropénie, thrombocytopénie) [100].

Le pronostic dépend du nombre de cytopénies, du pourcentage de blastes dans la moelle osseuse et des anomalies du caryotype médullaire.

Le traitement peut aller d'une simple stimulation de la moelle osseuse par injection d'érythropoïétine recombinante avec ou sans granulocyte-colony-stimulating factor (GCSF), en passant par des traitements hypométhylants par voie sous-cutanée comme la 5-azacitidine ou la chimiothérapie antileucémique jusqu'à la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

VIII-2-3- Anémies macrocytaires médicamenteuses

Tous les médicaments qui bloquent la biosynthèse de l'ADN induisent une anémie macrocytaire. Le tableau IV regroupe ces principaux médicaments.

Tableau IV : principaux médicaments responsables d'une macrocytose [97, 98].

Principaux médicaments responsables d'une macrocytose [40-42].	
Chimiothérapie et immunomodulateurs	Cyclophosphamide (Endoxan [®]), hydroxyurée, méthotrexate, azathioprine (Imurel [®]), mercaptopurine (Purinéthol [®]), cladribine, cytarabine, 5- fluorouracile, salazopyrine
Antirétroviraux	Zidovudine (Rétrovir [®]), stavudine (Zérit [®]), lamivudine (Épivir [®])
Anti-inflammatoire	Sulfasalazine
Antimicrobiens	Pyriméthamine, sulfaméthoxazole/triméthoprime ou cotrimoxazole (Bactrim [®]), valaciclovir (Zélitrex [®])
Hypoglycémiant	Metformine (Glucophage [®] , Stagid [®])
Hypolipémiant	Cholestyramine (Questran [®])
Diurétique	Triamtérène
Antiépileptiques	Phénytoïne (Dilantin [®]), primidone, acide valproïque (Dépakine [®])
Autres	Monoxyde d'azote

VIII-2-4- Macrocytose inexplicée

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

VIII-3- Carence en folates

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

VIII-3-2- Malabsorption de folates résulte d'une affection lésant l'intestin grêle proximal, siège d'absorption des folates. Maladie coeliaque par exemple. Il existe également une malabsorption congénitale des folates, qui est très rare.

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

VIII-3-4- Carences aiguës en folates surviennent chez des sujets ayant un statut folique déficient, et apparaissent à la faveur d'un épisode infectieux.

Dans ces cas, ce sont généralement la thrombopénie et/ou la neutropénie qui sont révélatrices de la carence en folates.

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

VIII-3-6-Affections congénitales des folates sont révélées le plus souvent par des manifestations neurologiques diverses.

La malabsorption congénitale des folates est suspectée devant une anémie macrocytaire mégaloblastique d'apparition très précoce. Elle serait la conséquence d'une mutation du gène SLC46A1 qui code le transporteur proton-couplé folate (PCFT) essentiel pour l'absorption intestinale de l'acide folique. Le but du traitement est de maintenir des taux de folates intrarachidiens dans les limites de la normale, afin d'éviter les troubles neurologiques [101].



IX-Traitement

IX-1-Objectif

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

IX-2-Moyens

IX-2-1- Traitement classique: supplémentation parentérale

Le traitement de la maladie de Biermer repose classiquement sur l'administration parentérale de la vitamine B12, sous forme de cyanocobalamine, plus rarement d'hydroxocobalamine [23, 102, 103].

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

- une voie d'administration intramusculaire (la voie veineuse étant exceptionnelle vu le risque allergique) [55, 104].
- un traitement à vie [104].

Le schéma préconisé repose sur une injection intramusculaire de 1000µg, une fois par jour pendant la première semaine jusqu'à obtention de la crise réticulocytaire, puis une fois par semaine pendant un mois pour le traitement d'attaque, et ensuite une fois par mois à vie pour le traitement d'entretien [52].

Dans les pays anglo-saxons, des posologies de 100 à 1000 µg sont utilisées selon des schémas sensiblement identiques, avec la même efficacité [102].

Bien que des régimes à plus faible posologie aient été recommandés, l'administration d'une dose plus élevée ($> 1000 \mu\text{g}$) n'a aucune conséquence néfaste, l'excédent étant excrété dans les urines. Par contre, une dose plus faible peut favoriser des complications neurologiques irréversibles [104].

IX-2-2- Nouvelles modalités thérapeutiques

Ces dernières années, de nouveaux modes d'administration de la vitamine B12 ont été développés, notamment l'administration par voie orale [102, 103, 105-107], par voie sublinguale [23, 82] et celle par voie nasale [108, 109].

La voie orale qui utilise la cyanocobalamine (forme orale commercialisée) est principalement destinée aux patients sans atteinte neuropsychiatrique [102].

Cette voie qui ne dépend pas du facteur intrinsèque ni de la présence d'un iléon terminal fonctionnel, repose sur l'absorption entérale passive de doses élevées de vitamine B12 (5% de la vitamine B12 passe de manière passive).

Elle a l'avantage d'éviter au patient des injections intra-musculaires répétées, qui sont parfois douloureuses et contre-indiquées, notamment chez les patients traités par des anticoagulants.

En outre, elle a l'avantage d'avoir un coût moindre que l'administration parentérale car chaque injection intra-musculaire nécessite un acte infirmier.

Néanmoins, il existe des côtés négatifs de ce traitement vu la nécessité d'une observance stricte ce qui peut faire défaut chez les patients âgés et en particulier chez les patients déments et en cas de diarrhée ou de vomissement qui contre indiquent la voie orale.

Il est à noter que les modalités de ce traitement oral ainsi que son efficacité au long cours ne sont pas encore totalement validées [110]. De ce fait, des études sont en cours pour déterminer les modalités et l'efficacité au long cours de la vitamine B12 administrée par voie orale [111].

IX-2-3-Effets secondaires

Il peut exister des effets secondaires au traitement à type de diarrhées, réactions allergiques avec urticaire, rash cutané, et des réactions anaphylactiques.

Une hypokaliémie modérée peut également être observée en début de traitement, due à l'utilisation du potassium par les érythrocytes lors de la reprise de l'hématopoïèse normale. Il est ainsi recommandé de surveiller la kaliémie les premiers jours de traitement et d'apporter du potassium en cas de besoin.

IX-2-4-Autres traitements

Les transfusions sanguines peuvent s'avérer nécessaire en cas d'anémie sévère mal tolérée.

La substitution d'une éventuelle carence martiale associée devra être réalisée. En effet, même en l'absence de carence martiale initiale, il y aura une augmentation des besoins en fer due à une hématopoïèse accrue. Ainsi, un traitement martial d'appoint devra nécessairement être mis en route, à dose curative (Sulfate de fer: 2-3 mg/kg/j) pendant 1 mois [107].

Enfin, une rééducation motrice pourra également être envisagée en cas de déficit moteur important secondaire à une atteinte neurologique

IX-3-Evolution

IX-3-1-Clinique

Une amélioration subjective pourra être observée en quelques jours, avec un délai pouvant aller jusqu'à 6 mois, rarement 1 an. Les troubles hématologiques et digestifs sont les premiers à régresser puis les signes neurologiques.

La réponse de l'atteinte neurologique au traitement de supplémentation est moins prévisible. Néanmoins, ce traitement prévient toujours une éventuelle aggravation et permet souvent d'obtenir une correction partielle voire complète s'il est instauré précocement.

Des réponses peuvent être obtenues dans quelques jours mais peuvent prendre jusqu'à 12 à 18 mois pour être complètes ou maximales.

Plus de la moitié des patients traités pour sclérose combinée de la moelle récupèrent complètement. Or, les patients avec déficit neurologique sévère et les patients chez qui le traitement a été instauré 6 mois après le début des symptômes connaissent une amélioration mais ont peu de chance de récupérer complètement [112].

En cas d'interruption du traitement, il y a un risque de récurrence de l'ensemble des manifestations initiales voire une aggravation, qui surviendra au moment de l'épuisement du stock hépatique.

Par ailleurs, il faut bien dire qu'au cours de l'évolution de la maladie de Biermer, la survenue d'un cancer de l'estomac est possible.

Une étude suédoise de cohorte [113] a ainsi montré que le risque de développer un adénocarcinome est multiplié par 3 par rapport à la population générale et celui de développer une tumeur carcinoïde est multiplié par 13 [113]. Il est ainsi recommandé, de façon consensuelle, d'effectuer une surveillance endoscopique avec des biopsies multiples systématiques.

Le rythme de gastroscopie dans le suivi du patient n'est pas établi de façon précise, certains auteurs proposent une fibroscopie tous les 3 à 5 ans [2, 23], d'autres tous les ans ou tous les deux ans.

IX-3-2-Biologique

✓ Numération formule sanguine

Les modifications hématologiques sont immédiates. En effet, les réticulocytes augmentent rapidement, dès le 5^{ème} jour, réalisant la crise réticulocytaire signant la réponse au traitement. Ainsi, le nombre de globules rouges augmente, ainsi que le taux d'hémoglobine et de l'hématocrite.

Le VGM se normalisera plus tardivement. En ce qui concerne la leucopénie et la thrombopénie, leurs corrections se font généralement la première semaine. On estime que l'hémogramme redevient normal au bout de 6 à 8 semaines.

✓ Le myélogramme

Au niveau médullaire, les corrections se font également rapidement. Dès le 3^{ème} jour, les érythroblastes basophiles normaux cohabitent avec les mégaloblastes qui disparaissent au bout d'une semaine environ.

Néanmoins, dans la pratique courante, le myélogramme n'est jamais réalisé pour évaluer l'évolution de la pathologie.

✓ **Homocystéine et acide méthylmalonique**

Leurs taux sériques se normalisent environ 2 mois après le début de la supplémentation.

IX-4-Pronostic

Il existe des formes hématologiques au cours des carences en vitamine B12 qui peuvent engager le pronostic vital, telles l'anémie profonde < 6g/dl, la pancytopenie ainsi que la microangiopathie thrombotique.

La survenue de cancer digestif est également déterminante dans le pronostic de la maladie de Biermer.

Pour ce qui est de l'atteinte neurologique, il existe un risque de séquelles neurologiques qui dépend de la précocité de la mise en route du traitement.



La maladie de Biermer est une entité pathologique qui a suscité l'intérêt des praticiens il y'a un siècle et demi.

Beaucoup de recherches ont été faites par différents spécialistes, hématologistes, internistes, neurologues, gastroentérologues afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge de cette pathologie qui fait toujours l'objet de plusieurs publications.

Le diagnostic de la maladie de Biermer n'est pas toujours évident à cause du polymorphisme et de la non spécificité des signes cliniques.

Le retard du diagnostic et de mise en route du traitement sont cause de complications néoplasiques et de séquelles invalidantes en particulier sur le plan neurologique.

Nous insistons, de ce fait, sur l'importance de l'interrogatoire et de l'examen clinique et nous proposons d'élargir le dosage de la vitamine B12 à toutes les atteintes neuropsychiatriques dont les causes n'ont pas été établies en présence ou en absence d'atteinte hématologique.

Finalement, les manifestations cliniques de la maladie de Biermer sont curables et le traitement substitutif est facile à mettre en œuvre, il suffit de garder ce diagnostic à l'esprit en particulier devant des tableaux atypiques.



Résumé

Titre : Anémie de Biermer diagnostic et traitement

Auteur : KAOUTAR SABIR

Directeur : Pr. SAKINA EL HAMZAOUI

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

La maladie de Biermer est une gastrite atrophique auto-immune à prédominance fundique responsable d'un défaut de sécrétion de facteur intrinsèque, glycoprotéine indispensable à l'absorption de la vitamine B12. Cette affection représente 20 à 50 % des étiologies de carence en vitamine B12 chez l'adulte. Elle touche le plus souvent les sujets âgés de plus de 60 ans avec une prédominance féminine.

Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus, des facteurs génétiques et immunologiques sont incriminés.

Cliniquement, elle réalise un tableau de carence en vitamine B12 avec une atteinte hématologique, digestive et neurologique. En effet, cette affection peut être diagnostiquée en l'absence de toute anémie ou autres anomalies hématologiques souvent sur des signes neurologiques ou encore dans un contexte de maladies auto-immunes.

Le diagnostic paraclinique de la maladie de Biermer repose sur la présence d'une achlorydrie avec hypergastrinémie, d'auto anticorps, test de schilling et sur la gastrite atrophique à la fibroscopie.

Le diagnostic de la maladie est important non seulement du fait des conséquences de l'anémie mais aussi des complications neurologiques et surtout d'une prédisposition aux tumeurs gastriques.

Le traitement de la maladie de Biermer est un traitement à vie, repose sur l'administration de la vitamine B12 par voie parentérale, intramusculaire le plus souvent. De nouveaux voies d'administrations ont été développées notamment la voie orale, sublinguale et la voie nasale.

Dans ce travail nous rapportons les différents aspects cliniques et paracliniques de la maladie de Biermer ainsi que ses modalités évolutives et thérapeutiques.

Abstarct

Title : Pernicious anemia diagnosis and treatment

Author : KAOUTAR SABIR

Director : Pr. SAKINA EL HAMZAOU

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

The Pernicious anemia is a disease with an autoimmune atrophic gastritis with predominance Fundique. It is responsible of a defect in the secretion of intrinsic and glycoprotein that is essential to the absorption of the vitamin B12. It affects 20 to 50 % of the etiologies with deficiencies in vitamin B12 in adults who are, most of the time, over 60 years old with female tendencies.

The physiopathological mechanisms are not well known, therefor genetic and immunological factors are suspected to be the cause.

Clinically, a deficiency in vitamin B12 creates a variation of hematological, digestive and neurological infringements. This type of affection can be diagnosed by to the absence of anemia or other hematological disorders, which can often be seen in neurological signs or within the context of autoimmune diseases.

The Para-clinic diagnosis of the Pernicious disease is based on the presence of an Achlorhydria with Hypergastrinemia, auto antibodies, schilling test and in the autoimmune atrophic gastritis during the procedure of fibrotic endoscopy.

The diagnosis of the disease is important because of the consequences of the anemia, the neurological complications, and also because of those with predisposition for gastric tumors.

The Pernicious Anemia disease requires a life-long treatment that will rely on the administration of the vitamin B12 Parenterally or often through intramuscular way. New methods of administration have been developed through oral, sublingual and nasal access.

In this Report, we will present the different clinical and Para-clinical aspects of Pernicious Anemia disease, its progressive stages and its therapeutic modalities.

ملخص

العنوان : تشخيص و علاج داء بيرمير

المؤلف : كوثر صبير

المدير: الاستاذة سكيمة الحمزاوي

الكلمات الاساسية : بيرمير- فيتامين ب١٢ - العامل الداخلي - التهاب المعدة الضموري - متلازمة فقر الدم العصبية

يعتبر داء بيرمير التهاب المعدة الضموري ذاتي المناعة الذي يصيب قاع المعدة في المقام الاول المسؤول عن نقص العامل الداخلي، وهو بروتين ضروري لامتصاص الفيتامين ب١٢ يمثل هذا المرض نسبة ٢٠ الى ٥٠ ٪ من مسببات نقص الفيتامين ب١٢ عند البالغين، و غالبا ما يصيب الفئات العمرية التي تتجاوز ٦٠ سنة و اكثرها الفئات النسوية تظل الاليات الفزيولوجية المرضية مبهمة و تقتصر على معرفة بعض العوامل الوراثية و المناعية تتعدد التظاهرات السريرية في اختلالات دموية و هضمية و عصبية يمكن تشخيص هذا المرض في ظل غياب فقر الدم او اي اختلالات دموية اخرى و غالبا ما يتم بناء على اختلالات عصبية او في اطار امراض المناعة الذاتية يرتكز التشخيص المخبري لداء بيرمير على ارتفاع الغاسترين مع اللاهدروكلورية و على اختبار شلن و وجود الاجسام المضادة و التهاب المعدة الضموري عند التنظير الى جانب الاثار المترتبة عن فقر الدم، هناك مضاعفات عصبية و احتمال التعرض لاورام هضمية تجعل من تشخيص داء بيرمير امرا مهما يجب ان يستمر علاج داء بيرمير مدى الحياة و غالبا ما يرتكز على الحقن العضلي لفيتامين ب١٢ وقد تم تطوير طرق جديدة لاعطاء الدواء بما في ذلك عبر الفم، تحت اللسان و انفيا نقدم تقريرا من خلال هذه الدراسة حول مختلف التظاهرات السريرية و المخبرية لداء بيرمير و كذلك اساليب تطوره و طرقه العلاجية



Réaction d'isomérisation il s'agit du transfert de groupements à l'intérieur d'une molécule donnant une forme isomère

Coenzyme molécule organique essentielle pour que certaines enzymes catalysent une réaction

Homocystéine est un acide aminé non protéinogène soufré résultant du catabolisme de la méthionine ou de la cystathionine

Méthionine est un acide aminé qui entre dans la composition des protéines

Pseudo microangiopathie thrombotique est une lésion caractérisée par la présence de thrombus multiples localisés sur les petits vaisseaux

Signe de Babinski est la réponse en extension dorsale du gros orteil lors de la recherche de ce réflexe cutané plantaire

Paresthésie est un trouble de la sensibilité tactile, regroupant plusieurs symptômes, dont la particularité est d'être désagréable mais non douloureux : fourmillements, picotements, engourdissements

Polychromasie On parle de polychromasie en présence d'érythrocytes d'aspect gris-bleu à l'examen du frottis sanguin. Il s'agit d'**érythrocytes immatures** qui contiennent encore un excès d'ARN

Schizocytes sont des fragments de globule rouge à bords souvent déchiquetés, de forme extrêmement variable

ATPases membranaires sont une classe d'enzymes liées au métabolisme énergétique, qui hydrolysent ou synthétisent les molécules d'adénosine-triphosphate

Syndrome de Gougerot-Sjögren est une maladie auto-immune caractérisée par une atteinte de l'ensemble des glandes exocrines. Il se manifeste par un syndrome sec, touchant plus particulièrement les glandes salivaires et les glandes lacrymales, associé à des manifestations systémiques auto-immunes.

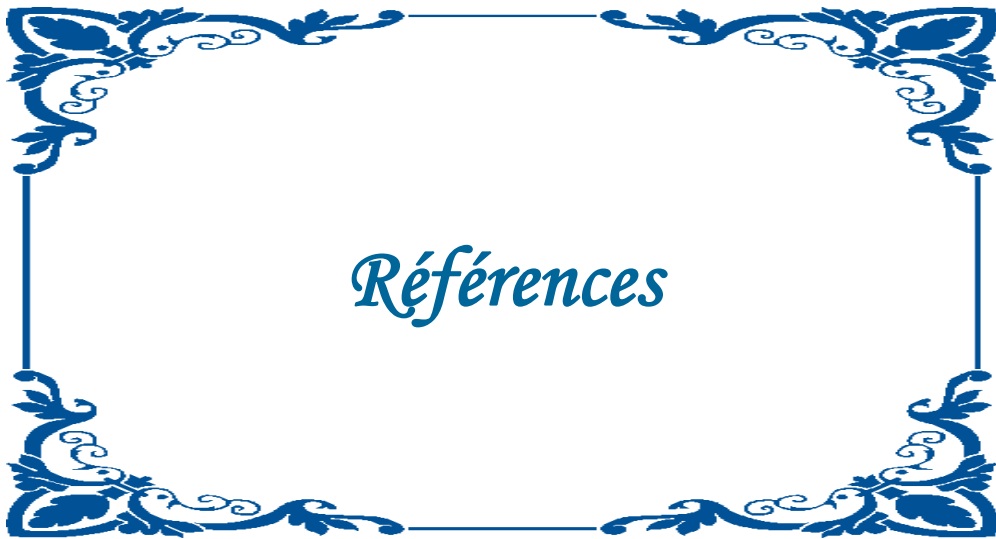
Metformine est un antidiabétique oral de la famille des biguanides normoglycémisants utilisé dans le traitement du diabète de type 2

Crise réticulocytaire définie par l'augmentation rapide des réticulocytes après traitement à la vitamine B₁₂ (test diagnostique)

Facteur tissulaire est une glycoprotéine transmembranaire qui est le récepteur cellulaire des facteurs VII et VII activé (VIIa) de la coagulation et le cofacteur du VIIa.

Activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) est une enzyme protéolytique initiant la fibrinolyse

Cubiline récepteur intestinal du complexe facteur intrinsèque/vitamine B12



- [1] Stabler, S.P. and R.H. Allen, *Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem*. Annu Rev Nutr, 2004. **24**: p. 299-326.
- [2] Loukili, N.H., et al., [*Update of pernicious anemia. A retrospective study of 49 cases*]. Rev Med Interne, 2004. **25**(8): p. 556-61.
- [3] Guilloteau, M., et al., [*Pernicious anemia: a teenager with an unusual cause of iron-deficiency anemia*]. Gastroenterol Clin Biol, 2007. **31**(12): p. 1155-6.
- [4] Andres, E., et al., [*Cobalamin deficiencies in adults: update of etiologies, clinical manifestations and treatment*]. Rev Med Interne, 2005. **26**(12): p. 938-46.
- [5] Banka, S., et al., *Pernicious anemia - genetic insights*. Autoimmun Rev, 2011. **10**(8): p. 455-9.
- [6] Perros, P., et al., *Prevalence of pernicious anaemia in patients with Type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease*. Diabet Med, 2000. **17**(10): p. 749-51.
- [7] al, A.L.-L.e., *Carence en vitamine B12*. Med Buccale Chir Buccale, 2011: p. 211-224.
- [8] Pearce, J.M., *Thomas Addison (1793-1860)*. J R Soc Med, 2004. **97**(6): p. 297-300.
- [9] anonymous/unknown, *Michael Anton Biermer*, in *wikipédia*. circa 1860.

- [10] Toh, B.H., I.R. van Driel, and P.A. Gleeson, *Pernicious anemia*. N Engl J Med, 1997. **337**(20): p. 1441-8.
- [11] (H), K., *Die Bedeutung der chronischen gastritis* Nolke ed. 1949.
- [12] (L.G), K.H.S.e.R., *Pernicious anemia and carcinoma of the stomach* 1945. 209.
- [13] (O), H., *the decrease in mortality from pernicious anemia in Norway*. 1938: p. 90.
- [14] PEDERSEN (A.B), M.J., *the morbidity of pernicious anemia , prevalence and treatment*
- [15] JONES (D.E), D.W.F., *A comparative study of pernicious anemia in the negro and whith races* 1967. 50.
- [16] (R.D), F., *The racial factor in pernicious anemia : a study of five hundred cases*. 1934: p. 187.
- [17] (S), J.F.J.C.S., *pernicious anemia among asians in Singapore* 1967.
- [18] ZAMCHECK, G., LEY et NORMAN, *Occurence of gastric cancer among patients with Pernicious anemia at the Boston City Hospital* 1955. 252.
- [19]), C.I., *the megaloblastic anemia* Blackwell, edition ed. 1969.
- [20] BALCERZAK, W., HEINLE, *discordant occurence of pernicious anemia in identical twins* 1968. 32.

- [21] DENBOROUGH, C.e., *A family study of pernicious anemia* 1957: p. 3.
- [22] Guillard, J.-C., *Vitamines hydrosolubles (II). Vitamines B9, B12 et C*. EMC - Endocrinologie-Nutrition: p. 1-18.
- [23] Andres, E., et al., *Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients*. Cmaj, 2004. **171**(3): p. 251-9.
- [24] Rufenacht, P., S. Mach-Pascual, and A. Iten, [*Vitamin B12 deficiency: a challenging diagnosis and treatment*]. Rev Med Suisse, 2008. **4**(175): p. 2212-4, 2216-7.
- [25] Snow, C.F., *Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician*. Arch Intern Med, 1999. **159**(12): p. 1289-98.
- [26] al., A.L.-L.e., *Carence en vitamine B12*. Med Buccale Chir Buccale, 2011: p. 211-224.
- [27] Koury, M.J. and P. Ponka, *New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron*. Annu Rev Nutr, 2004. **24**: p. 105-31.
- [28] Scalabrino, G. and M. Peracchi, *New insights into the pathophysiology of cobalamin deficiency*. Trends Mol Med, 2006. **12**(6): p. 247-54.
- [29] Andres, E., et al., [*Isolated neurologic disorders disclosing Biermer's disease in young subjects*]. Rev Med Interne, 2001. **22**(4): p. 389-93.

- [30] Federici, L., et al., [*Update of clinical findings in cobalamin deficiency: personal data and review of the literature*]. Rev Med Interne, 2007. **28**(4): p. 225-31.
- [31] Herbert, V. and R. Zalusky, *Interrelations of vitamin B12 and folic acid metabolism: folic acid clearance studies*. J Clin Invest, 1962. **41**: p. 1263-76.
- [32] Blount, B.C. and B.N. Ames, *DNA damage in folate deficiency*. Baillieres Clin Haematol, 1995. **8**(3): p. 461-78.
- [33] Blount, B.C., et al., *Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(7): p. 3290-5.
- [34] Wickramasinghe, S.N., *The wide spectrum and unresolved issues of megaloblastic anemia*. Semin Hematol, 1999. **36**(1): p. 3-18.
- [35] Nedelec, O., [*Hunter's glossitis*]. Inf Dent, 1983. **65**(42): p. 4105-9.
- [36] BORDESSOULE, *anémie macrocytaire 2005-2006*.
- [37] Lindenbaum, J., et al., *Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. 1988*. Nutrition, 1995. **11**(2): p. 181; discussion 180, 182.
- [38] Itoh, I., et al., *Taste disorder involving Hunter's glossitis following total gastrectomy*. Acta Otolaryngol Suppl, 2002(546): p. 159-63.

- [39] Petavy-Catala, C., et al., [*Clinical manifestations of the mouth revealing Vitamin B12 deficiency before the onset of anemia*]. Ann Dermatol Venereol, 2003. **130**(2 Pt 1): p. 191-4.
- [40] Reygagne, P., et al., [*Biermer disease disclosed by mouth and genital manifestations*]. Ann Dermatol Venereol, 1988. **115**(8): p. 821-5.
- [41] Bohmer, T. and M. Mowe, *The association between atrophic glossitis and protein-calorie malnutrition in old age*. Age Ageing, 2000. **29**(1): p. 47-50.
- [42] J., Z., *Anémies macrocytaires carencielles*, in *Encycl Méd Chir Hématologie*. 2002. p. 11
- [43] Field, E.A., et al., *Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency*. J Oral Pathol Med, 1995. **24**(10): p. 468-70.
- [44] Hemmer B, G.F., Schumacher M, et al, *Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging finding*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998: p. 822—7.
- [45] Lindenbaum, J., et al., *Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis*. N Engl J Med, 1988. **318**(26): p. 1720-8.
- [46] Gochard, A., et al., [*Vitamin B12 deficiency and neurological disorders: a case report and literature review*]. Rev Neurol (Paris), 2009. **165**(12): p. 1095-8.

- [47] Lindenbaum, J., et al., *Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population*. Am J Clin Nutr, 1994. **60**(1): p. 2-11.
- [48] Maamar, M., et al., [*Neurological manifestations of vitamin B12 deficiency: a retrospective study of 26 cases*]. Rev Med Interne, 2006. **27**(6): p. 442-7.
- [49] Healton, E.B., et al., *Neurologic aspects of cobalamin deficiency*. Medicine (Baltimore), 1991. **70**(4): p. 229-45.
- [50] Pandey, S., J. Kalita, and U.K. Misra, *A sequential study of visual evoked potential in patients with vitamin B12 deficiency neurological syndrome*. Clin Neurophysiol, 2004. **115**(4): p. 914-8.
- [51] Zucker, D.K., et al., *B12 deficiency and psychiatric disorders: case report and literature review*. Biol Psychiatry, 1981. **16**(2): p. 197-205.
- [52] Pruthi, R.K. and A. Tefferi, *Pernicious anemia revisited*. Mayo Clin Proc, 1994. **69**(2): p. 144-50.
- [53] AQODAD, N., *Prise en charge multidisciplinaire du cancer gastrique en 2013*. Apport du Gastro-entérologue.
- [54] Pris, J. and S. Khatibi, [*Macrocytic anemia in adults. Physiopathology, etiology, diagnosis, and treatment*]. Rev Prat, 2000. **50**(18): p. 2059-65.
- [55] Andres, E., et al., [*Anemia caused by vitamin B 12 deficiency in subjects aged over 75 years: new hypotheses. A study of 20 cases*]. Rev Med Interne, 2000. **21**(11): p. 946-54.

- [56] Zittoun, J. and R. Zittoun, *Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency*. *Semin Hematol*, 1999. **36**(1): p. 35-46.
- [57] Klee, G.G., *Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate*. *Clin Chem*, 2000. **46**(8 Pt 2): p. 1277-83.
- [58] Cattan, D., *Pernicious anemia: what are the actual diagnosis criteria?* *World J Gastroenterol*, 2011. **17**(4): p. 543-4.
- [59] Zittoun, J., *[Biermer's disease]*. *Rev Prat*, 2001. **51**(14): p. 1542-6.
- [60] Eyquem, A. and J. de Saint Martin, *[Anti-stomach antibodies]*. *Rev Fr Allergol*, 1971. **11**(3): p. 239-48.
- [61] Absalon YB, D.L., Johanet C, *Dosage des anticorps antifacteur intrinsèque : étude comparative RIA-ELISA*. 1994: p. 246-9.
- [62] Lee GR, H.V., *Pernicious anemia*. *Clinical Hematology*, 1999: p. 941–78.
- [63] Zulfiqar AA, S.K., Pennaforte JL, Andrès E., *Maladie de Biermer :de la physiopathologie à la clinique*. 2012: p. 21-29.
- [64] Sève, P., *Sémiologie gastrique*. faculté de médecine de Lyon –sud.
- [65] Piette, M.e.c., *Trouble du métabolisme de Vitamine B 12 et de l'acide folique* *Abrégés de cytologie et de physiologie hématologique*: p. 28-31.

- [66] ACHOURI, M., *La maladie de Biermer : aspects cliniques, thérapeutiques, évolutifs à propos d'une série de 23 cas* 2009.
- [67] BORDESSOULE, P.D., *Pathologie Hématologie Anémie carentielles*, in *Université de Limoges*. 2013.
- [68] Howard, F.M., Jr., M.N. Silverstein, and D.W. Mulder, *The coexistence of myasthenia gravis and pernicious anemia*. *Am J Med Sci*, 1965. **250**(5): p. 518-26.
- [69] *Thrombose veineuse révélant une maladie de Biermer : à propos d'une observation*. *La Revue de médecine interne* 30S, 2009: p. 478.
- [70] den Heijer, M., et al., *Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis*. *N Engl J Med*, 1996. **334**(12): p. 759-62.
- [71] Welch, G.N. and J. Loscalzo, *Homocysteine and atherothrombosis*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(15): p. 1042-50.
- [72] M. Stalder, P.-Y.L., E. Dayer, *Homocystéine et maladie thromboembolique*, in *Institut Central des Hôpitaux Valaisans, Sion*. 2007.
- [73] Lentz, S.R. and J.E. Sadler, *Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine*. *J Clin Invest*, 1991. **88**(6): p. 1906-14.

- [74] Fryer, R.H., et al., *Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells*. *Arterioscler Thromb*, 1993. **13**(9): p. 1327-33.
- [75] Pautas, E., et al., *[Vitamin B 12 deficiency in the aged]*. *Presse Med*, 1999. **28**(32): p. 1767-70.
- [76] Carmel, R., *Malabsorption of food cobalamin*. *Baillieres Clin Haematol*, 1995. **8**(3): p. 639-55.
- [77] Andres, E., et al., *Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment*. *Am J Med*, 2005. **118**(10): p. 1154-9.
- [78] Andrès E, V.-A.J., Federici L, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G, *Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy*. *Eur J Intern Med*, 2007: p. 456-62.
- [79] Andres, E., E. Noel, and M.B. Abdelghani, *Vitamin B(12) deficiency associated with chronic acid suppression therapy*. *Ann Pharmacother*, 2003. **37**(11): p. 1730.
- [80] Dali-Youcef, N. and E. Andres, *An update on cobalamin deficiency in adults*. *Qjm*, 2009. **102**(1): p. 17-28.
- [81] Howden, C.W., *Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors*. *J Clin Gastroenterol*, 2000. **30**(1): p. 29-33.

- [82] Carmel, R., *Current concepts in cobalamin deficiency*. *Annu Rev Med*, 2000. **51**: p. 357-75.
- [83] Nicolas, J.P. and J.L. Gueant, [*Absorption, distribution and excretion of vitamin B12*]. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris)*, 1994. **30**(6): p. 270-6, 281; discussion 281-2.
- [84] Andres, E., et al., *Sjogren's syndrome: a potential new aetiology of mild cobalamin deficiency*. *Rheumatology (Oxford)*, 2001. **40**(10): p. 1196-7.
- [85] Andres, E., B. Goichot, and J.L. Schlienger, *Food cobalamin malabsorption: a usual cause of vitamin B12 deficiency*. *Arch Intern Med*, 2000. **160**(13): p. 2061-2.
- [86] Dharmarajan, T.S., G.U. Adiga, and E.P. Norkus, *Vitamin B12 deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults*. *Geriatrics*, 2003. **58**(3): p. 30-4, 37-8.
- [87] Kaptan, K., et al., *Helicobacter pylori--is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency?* *Arch Intern Med*, 2000. **160**(9): p. 1349-53.
- [88] Markle, H.V., *Cobalamin*. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 1996. **33**(4): p. 247-356.
- [89] Andres, E., et al., *The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients*. *Eur J Intern Med*, 2003. **14**(4): p. 221-226.

- [90] Ting, R.Z., et al., *Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin*. Arch Intern Med, 2006. **166**(18): p. 1975-9.
- [91] Herbert, V., *Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians*. Am J Clin Nutr, 1994. **59**(5 Suppl): p. 1213s-1222s.
- [92] Solomon, L.R., *Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment*. Blood Rev, 2007. **21**(3): p. 113-30.
- [93] Hvas, A.M. and E. Nexø, *Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update*. Haematologica, 2006. **91**(11): p. 1506-12.
- [94] Andres, E., et al., *Update of nutrient-deficiency anemia in elderly patients*. Eur J Intern Med, 2008. **19**(7): p. 488-93.
- [95] Payinda, G. and T. Hansen, *Vitamin B(12) deficiency manifested as psychosis without anemia*. Am J Psychiatry, 2000. **157**(4): p. 660-1.
- [96] Grasbeck, R., *Imerslund-Grasbeck syndrome (selective vitamin B(12) malabsorption with proteinuria)*. Orphanet J Rare Dis, 2006. **1**: p. 17.
- [97] Tefferi, A., *Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis*. Mayo Clin Proc, 2003. **78**(10): p. 1274-80.
- [98] Aslinia, F., J.J. Mazza, and S.H. Yale, *Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis*. Clin Med Res, 2006. **4**(3): p. 236-41.
- [99] E. Pautas, V.S., I. Gouin-Thibault, *Anémie du sujet âgé*. EMC - Traité de Médecine Akos, 2013: p. 1-6.

- [100] Dewulf G, G.I., Pautas E, Gaussem P, Chaibi P, Andreux JP, et al., *Syndromes myélodysplasiques diagnostiqués dans un hôpital gériatrique : profil cytologique de 100 patients*. 2004: p. 197–202.
- [101] Zittoun, J., *Congenital errors of folate metabolism*. Baillieres Clin Haematol, 1995. **8**(3): p. 603-16.
- [102] Kuzminski, A.M., et al., *Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin*. Blood, 1998. **92**(4): p. 1191-8.
- [103] Lane, L.A. and C. Rojas-Fernandez, *Treatment of vitamin b(12)-deficiency anemia: oral versus parenteral therapy*. Ann Pharmacother, 2002. **36**(7-8): p. 1268-72.
- [104] Andres, E., H. Fothergill, and M. Mecili, *Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy*. Expert Opin Pharmacother, 2010. **11**(2): p. 249-56.
- [105] Andres, E. and G. Kaltenbach, *Prevalence of vitamin B12 deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement*. J Nutr Health Aging, 2003. **7**(5): p. 309-10; author reply 311.
- [106] Andres, E., et al., *Efficacy of short-term oral cobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies related to food-cobalamin malabsorption: a study of 30 patients*. Clin Lab Haematol, 2003. **25**(3): p. 161-6.

- [107] Andres, E., et al., *Oral cobalamin therapy for the treatment of patients with food-cobalamin malabsorption*. Am J Med, 2001. **111**(2): p. 126-9.
- [108] Slot, W.B., et al., *Normalization of plasma vitamin B12 concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B12-deficient patients*. Gastroenterology, 1997. **113**(2): p. 430-3.
- [109] van Asselt, D.Z., et al., *Nasal absorption of hydroxocobalamin in healthy elderly adults*. Br J Clin Pharmacol, 1998. **45**(1): p. 83-6.
- [110] Stabler, S.P., *Vitamin B12 deficiency*. N Engl J Med, 2013. **368**(21): p. 2041-2.
- [111] Roth, M. and I. Orija, *Oral vitamin B12 therapy in vitamin B12 deficiency*. Am J Med, 2004. **116**(5): p. 358.
- [112] Nogales-Gaete, J., et al., *[Subacute combined degeneration of the spinal cord caused by vitamin B12 deficiency. Report of 11 cases]*. Rev Med Chil, 2004. **132**(11): p. 1377-82.
- [113] E. Andrès a, S. Affenberger a, S.Vinzio b, E. Noel a, G. Kaltenbach c, J.-L. Schlienger b, *La revue de médecine interne* 26. 2005: p. 938–946.

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 le respect de la vie humaine dès la conception.**
- **Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.**
- **Je m'y engage librement et sur mon honneur.**

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 216

سنة : 2016

تشخيص وعلاج داء بيرمير

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: كوثر صبير

المزودة في 05 غشت 1990 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: بيرمير - فيتامين ب 12 - العامل الداخلي - التهاب المعدة الضموري -
متلازمة فقر الدم العصبية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال

مشرفة

السيدة: سكينه الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أعضاء

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: منى نزيه

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي