



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+024601+ I +015115+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°046/21

LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES PAR CARENCE EN VITAMINE B12

Expérience du service de Médecine Interne à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès
(A propos de 26 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/01/2021

PAR

Mr.MAAZOUZ Reda

née le 19 Août 1995 à ER-Rich

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

**Manifestations neurologiques - Vitamine B12 - Maladie de Biermer
Syndrome neuro anémique - Syndrome de sclérose combinée de la moelle**

JURY

M.OULEGHZAL HASSAN	PRESIDENT
Professeur agrégé d' Endocrinologie et maladies métaboliques	
M. ZINEBI ALI	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. KECHNA HICHAM.....	} JUGES
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	
M. EL BENAYE JALAL	
Professeur agrégé de Dermatologie	
M.EDDOU HICHAM	} MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur agrégé de Hématologie Clinique	
M.BOULAHRI TARIK	
Professeur Assistant de Neurologie	

SOMMAIRE

PARTIE THEORIQUE

I. INTRODUCTION	7
II. HISTORIQUE.....	8
III. EPIDEMIOLOGIE	11
IV. METABOLISME DE LA VITAMINE B12.....	12
A. STRUCTURE CHIMIQUE :	12
B. APPORTS :.....	14
C. ABSORPTION :.....	16
1. Transport de l'estomac à l'iléon :.....	16
2. Absorption dans les entérocytes :.....	16
3. Transport :.....	18
D. RESERVE, BILAN :.....	20
E. Rôle et mécanisme d'action :.....	20
V. Physiopathologie :.....	23
A. Les manifestations neurologiques	23
B. Les manifestations hématologiques :.....	24
VI. DIAGNOSTIQUE POSITIVE :	27
A. Clinique :.....	27
1. Signes généraux :.....	27
2. Manifestation neuropsychiatrique :.....	27
3. Manifestations hématologiques :	30
4. Manifestation digestive :.....	30
5. Autres manifestations :.....	32
B. Paraclinique :.....	34
1. NFS :.....	34
2. Frottis :.....	34
3. Myélogramme :	36
4. Dosage vitaminique :.....	39
5. Dosage d'Homocystéine :	40
6. Dosage de l'acide méthyl malonique (MMA) :	41
7. IRM :.....	41
8. Explorations physiologiques :.....	45
9. Test de dU suppression	46
10. Test de shilling.....	46

11. Endoscopie.....	47
VII. La démarche diagnostique :.....	48
VIII. Etiologies	50
A. Carence d'apport :	51
B. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 des protéines porteuses : NDB12PP ou encore « Food cobalamin malabsorption » :	51
C. Maladie de Biermer ou anémie pernicieuse :	52
D. Déficits congénitaux enzymatiques ou en transporteurs :	55
E. Cause indéterminée :	56
IX. Traitement d'une carence vitaminique :	58
A. Objectifs :.....	58
B. Traitement substitutif :	58
1. Substitution parentérale :	58
2. Traitement par voie orale :.....	59
3. Autres modalités thérapeutiques :	59
C. Traitement étiologique :.....	60
D. Autres thérapeutiques :	60
E. Durée du traitement :.....	60
F. Effets secondaires :.....	60
X. Evolution :	62
XI. Le suivi :.....	63
PARTIE PRATIQUE	
I. Introduction :.....	65
II. Matériel et méthodes :.....	65
A. Type et cadre de l'étude :.....	65
B. Echantillonnage :	66
C. Recueil des données :	66
III. Résultats :	70
A. Données épidémiologiques	70
1. Age :.....	70
2. Sexe :.....	71
3. Origine géographique :	72
4. Niveau socio-économique :	72
B. Les données cliniques :.....	73

1. Motif de consultation :.....	73
2. Antécédents pathologiques :	73
3. Le délai de diagnostic :.....	74
4. Le tableau clinique :	75
5. Données paracliniques	85
6. Etiologie :.....	88
7. Traitement :	100
8. Evolution :.....	100
IV. Discussions :	111
A. Discussion des résultats.....	111
B. Propositions :.....	122
CONCLUSION :	125
RESUME.....	127
BIBLIOGRAPHIE	135

ABREVIATION

AC	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AMM	: Acide méthyle malonique
AP	: Anémie pernicieuse
ARN	: Acide ribonucléique
ATCD	: Antécédents
B12	: Vitamine B12
B9	: Acide folique
Cbl	: Cobalamines
DID	: Diabète insulino-dépendant
EMG	: Électromyogramme
FI	: Facteur intrinsèque
GB	: Globule blanc
GR	: Globule rouge
Hb	: Hémoglobine en g/dl
HCL	: Acide chlorhydrique
HCY	: Homocystéine
HCY	: homocystéine plasmatique
HP	: Helicobacter pylori
IM	: Intramusculaire magnétique
IRM	: Imagerie par résonance
LDH	: Lactates déshydrogénase
MB	: Maladie de Biermer
Plq	: Plaquettes
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
ROT	: Réflexes ostéo-tendineux
SAH	: S-Adénosyl homocystéine
SAM	: S-Adénosylméthionine
SCM	: Sclérose combinée de la moelle
TC	: Transcobalamine
THF	: Tétrahydrofolates
VGM	: Volume globulaire moyen en fL

PARTIE THÉORIQUE

I. INTRODUCTION

La vitamine B12 (cobalamine) est une molécule hydrosoluble qui joue un rôle primordial dans la maturation des tissus à renouvellement rapide et plus particulièrement dans la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

La carence en vitamine B12 (B12) ou cobalamine est fréquente chez l'adulte, notamment chez les sujets âgés (supérieure à 20 %) (1), mais reste souvent méconnue voire inexplorée, essentiellement en raison de manifestations cliniques frustes. Néanmoins, la gravité potentielle de ses complications, en particulier neuropsychiatriques (sclérose combinée médullaire) mais également hématologiques (pancytopenie, pseudo microangiopathie thrombotique) (1.4), invite à la rechercher systématiquement, particulièrement dans toute situation faisant évoquer une carence vitaminique ou nutritionnelle.

Le diagnostic étiologique chez l'adulte est dominé par le syndrome de non dissociation de la vitamine b12 de ses protéines porteuses, suivi de la maladie de Biermer, plus rarement par les carences d'apport ou nutritionnelles et les autres malabsorptions ou encore les autres causes rares (maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12).

Le traitement de l'atteinte neurologique dans le cadre du déficit en vitamine B12 ne diffère pas du traitement des formes sans atteinte neurologique. La récupération neurologique semble essentiellement en rapport avec la précocité du traitement de supplémentation.

Le but de ce travail est de décrire les profils épidémiologiques, cliniques, paracliniques, étiologiques et évolutifs des patients ayant des troubles neurologiques par carence en vitamine B12 et de discuter nos résultats selon les données de la littérature.

II. HISTORIQUE

Le terme *vitamine* désigne généralement des composants organiques issus des aliments naturels, différents des glucides, lipides et protéines. La paternité de leur découverte est attribuée au biochimiste polonais Casimir Funk qui, en 1911, travaillait sur l'isolation d'un facteur anti bériberi identifié plus tard comme la vitamine B12. L'histoire de la vitamine B12 est liée à celle de l'anémie pernicieuse (AP). La littérature médicale du XIX^{ème} siècle est caractérisé par des cas étranges et mortels d'anémie d'origine inconnue, se manifestant par des symptômes polymorphes : asthénie, glossite, diarrhée, douleurs abdominales, et atteinte du système nerveux.

En 1832, Combe baptisait cette maladie « anémie pernicieuse » car elle semblait plus nocive que les autres anémies ; en outre, elle ne répondait pas au traitement habituel (3). Quelques années plus tard, ce type d'anémie était étudié et décrit dans la littérature médicale par un médecin britannique (1849) exerçant à Londres, d'où son appellation ultérieure de « maladie de Thomas Addison » ou « anémie pernicieuse d'Addison » (3).

En 1872, Anton Biermer, médecin suisse, décrivit également cette affection dénommée « maladie d'Addison-Biermer » ou « anémie pernicieuse progressive », en raison de son caractère insidieux et incurable. Les troubles neurologiques dus à la carence en vitamine B12 avaient été initialement considérés comme liés à l'anémie d'où la dénomination de « syndrome neuroanémique ».

Osler et Gardner, en 1877, caractérisèrent plus précisément les signes neurologiques de l'anémie pernicieuse (3,4). Un peu plus tard, au 20^{ème} siècle, trois scientifiques, Whipple, Minot et Murphy, observèrent une amélioration des manifestations de l'anémie pernicieuse suite à une alimentation à base de foie cru (1925). Ils émirent alors l'hypothèse que le foie contenait un facteur curatif. Ce

facteur inconnu, nommé « facteur antipernicieux », leur valut le prix Nobel de médecine en 1934.

Castel montra par la suite que l'anémie pernicieuse pouvait être contrôlée par une alimentation à base de muscle de veau incubé dans le suc gastrique normal, bien que ni le muscle de veau ni le suc gastrique seuls ne soient suffisants pour contrôler l'anémie. Ce constat amena à postuler l'existence d'un facteur extrinsèque, présent dans les aliments et d'un facteur intrinsèque, existant dans le suc gastrique normal, dont l'association pouvait promouvoir la régénération des globules rouges (4).

L'identification de la vitamine B12 fut réalisée en 1948 par différents chercheurs indépendants. Rickes et Folkers (Etats-Unis), Smith et Parker (Grande Bretagne) réussirent à isoler à partir de concentrés de foie, un pigment rouge cristallin baptisé *vitamine B12*.

West et Reisner rapportèrent un an plus tard le premier traitement utilisant de la vitamine B12. A partir de 1940, les manifestations neurologiques de la maladie de Biermer étaient considérées comme identifiables et symptomatiques. Cette atteinte neurologique fut attribuée par White et ses collaborateurs, à l'intervention de la vitamine B12 dans la réaction d'isomérisation de l'acide méthyle-malonique en acide succinique.

En 1955, Hodgkin (Oxford) découvrit la structure tridimensionnelle de la vitamine B12, ce qui lui valut le Prix Nobel (1964). La même année, le groupe de Woodward (Harvard) synthétisait la vitamine B12 en utilisant une procédure complexe et coûteuse. Plus tard, il fut constaté que des concentrés de vitamine B12 hautement actifs pourraient être produits par cultures de certaines bactéries et champignons.

En 1965, les médecins Herbert et Sullivan montraient que les doses thérapeutiques efficaces de vitamine B12 étaient de l'ordre de 0,1 microgramme. En 1980, les besoins journaliers (RDA : Recommended Daily Allowance) en vitamine B12 ont été calculés et établis officiellement à : 2,5 – 3,0 microgrammes pour les adultes et 4,0 microgrammes pour les femmes enceintes et allaitantes (4).

III. EPIDEMIOLOGIE

Les études épidémiologiques indiquent une prévalence des carences en cobalamine proche de 20 % dans la population générale des pays industrialisés ; 15 % dans l'étude de Framingham [5]. Chez le sujet âgé et/ou institutionnalisé, cette prévalence semble plus élevée : entre 30 et 40 % [6.7]. Toutefois, ces chiffres sont discutables puisqu'ils sont directement dépendants des seuils de normalité retenus par les auteurs.

Il est important de noter qu'il existe des populations à risque de carence plus importante, comme les personnes âgées, les enfants et les femmes enceintes, les personnes ayant un régime alimentaire excluant les protéines d'origine animale, par exemple végétalien (8). A ces populations s'ajoutent les patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique (9), les patients souffrant de pathologies gastro-intestinales (résection iléale > 20 cm) ou encore les patients traités par Metformine ou par Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (10).

Sur le plan étiologique, La maladie de Biermer représente environ 20 à 30% des étiologies de carence en vitamine B12. Il s'agit d'une maladie d'origine auto-immune survenant vers 50-60 ans avec une légère prédominance féminine (11). Le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses est également une étiologie fréquente regroupe environ 50 à 60% des étiologies de carence en vitamine B12. La carence d'apport ou nutritionnelle est rare dans les pays industrialisés (où elle correspond à environ 1 à 2% des étiologies de carence en vitamine B12).

IV. METABOLISME DE LA VITAMINE B12

A. STRUCTURE CHIMIQUE :

La vitamine B12, également connue sous le nom de cobalamine, est une vitamine hydrosoluble présente dans pratiquement toutes les cellules humaines. Sa molécule est considérée comme la plus grosse et la plus complexe de toutes les vitamines B (environ 1335kD) (13). L'expression « vitamine B12 » fait référence à un groupe de composés organiques appelés « Corrinoïdes » liés à la présence d'un noyau de corrine. Sa structure de base comprend quatre parties dont les trois premières sont communes à toutes les cobalamines :

- un noyau tétrapyrrolique.
- un noyau de corrine au centre duquel se trouve un atome de cobalt qui possède deux valences libres.
- un nucléotide relié à l'atome de cobalt et dont la base est spécifique de la vitamine B12.
- une partie variable reliée à l'atome de cobalt et définissant la cobalamine qui lui confère ses différentes formes et appellations : la Cyanocobalamine (groupement CN (cyanure) se liant - permettant une utilisation thérapeutique), la Méthylcobalamine, la 5'deoxyadenosylcobalamine (ou Adénosylcobalamine), l'Hydroxycobalamine (forme inactive présente dans le cytoplasme).

vitamin B12

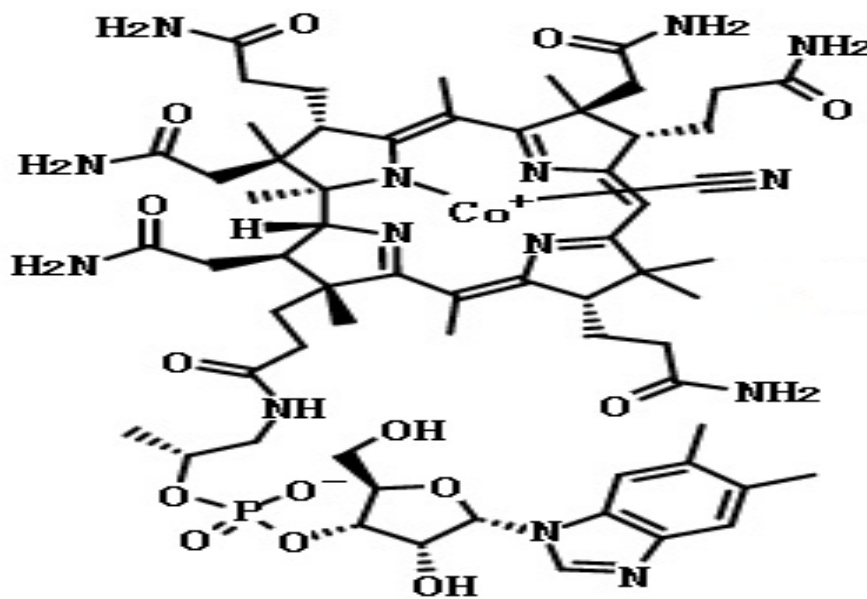


Figure 1 : Structure de la cobalamine (12)

Les seules formes biologiquement actives sont la 5'deoxy-adenosylcobalamine 10-25 % (mitochondries) et la methylcobalamine 75-90 % (cytoplasme), qui vont agir comme cofacteurs. La cyanocobalamine est une forme synthétique inactive se trouvant exclusivement dans les compléments alimentaires. Une fois absorbée dans l'intestin, elle se transforme partiellement en forme active (12). Il en est de même pour la forme hydroxy qui, une fois absorbée, se convertit en méthyl ou adénosyl. Néanmoins la methylcobalamine et l'adénosylcobalamine agissent comme cofacteur indispensable pour deux enzymes nécessaires au bon développement de l'organisme : la Méthionine synthase ; la Méthylmalonyl-CoA mutase. La méthionine synthase participe à différentes réactions aux côtés de la méthylcobalamine agissant comme cofacteur. Elle est impliquée notamment dans la synthèse des purines et pyrimidines (bases nucléiques de l'ADN et ARN). En effet, la méthylcobalamine et le méthyl tétra hydrofolate (acide folique) permettent, grâce à leur groupe méthyl, de convertir l'homocystéine en méthionine (14). Un taux

anormal d'homocystéine est vasculotoxique et neurotoxique (15;16). Ainsi, grâce à cette réaction, la méthionine synthase prévient l'accumulation d'homocystéine dans les tissus et le sérum, et limite de ce fait les risques vasculaires, certaines anomalies neurologiques telles que la dépression, et certains troubles atrophiques cérébraux. Une carence en folate et vitamine B12 peut être en outre à l'origine d'une anémie mégalo-blastique. L'adénosylcobalamine agit quant à elle comme cofacteur de l'adénosyl malonyl CoA mutase. Elle convertit le Méthylmalonyl-CoA en Succinyl CoA qui est un intermédiaire du cycle de Krebs – autorisant l'action de la vitamine B12 dans la respiration cellulaire. De plus, elle participe également à de nombreuses autres réactions dont le catabolisme des acides gras et du cholestérol (17). Pour pouvoir agir, la vitamine B12 doit être ingérée et atteindre le système circulatoire.

B. APPORTS :

La production de vitB12 se fait dans le système gastro-intestinal de certains animaux, par des micro-organismes. Aucun mammifère n'en produit directement et elle est absente des végétaux. Son apport vient exclusivement d'aliments d'origine animale où sa concentration est importante : le foie, la viande de bœuf, d'agneau, de poulet, les œufs ou encore les produits laitiers (18). Les besoins journaliers sont estimés entre 2 et 5 µg par l'AFSSA (l'Association Française de Sécurité Sanitaire des Aliments). La biodisponibilité de la vitamine B12 dépend du type et de la qualité des aliments consommés (le foie apporte plus que les œufs par exemple), mais aussi de la capacité d'absorption du système gastro-intestinal du sujet. Celle-ci comprend différentes étapes qui impliquent l'intestin, le pancréas et l'intestin grêle, tout en étant médiée par le facteur intrinsèque et l'Haptocorrine qui porteront chacun une molécule de vitB12. Un dysfonctionnement de ces différentes étapes entraînera une inévitable déficience en vitB12.

Tab. 1. Aliments ayant une teneur élevée en vitamine B12 (réf. : quelques sources disponibles sur internet).

Aliments riches en vitamine B12		Teneur en vitamine B12 (µg/100g)
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 litre)	1 µg
	Jus multivitaminés, jus de fruits (1/5 à 2/3 l)	1 µg
Levure	Extrait de levures	2-50 µg

C. ABSORPTION :

1. Transport de l'estomac à l'iléon :

Le microbiote intestinal joue un rôle central dans la digestion des aliments et la récupération d'énergie. Après l'ingestion d'un aliment, sa digestion débute dans le tractus intestinal supérieur. L'estomac secrète de l'acide gastrique (HCL) et des pepsines qui contribuent à séparer la vitB12 du substrat alimentaire, permettant sa liaison à une glycoprotéine présente dans la salive et les fluides gastriques, l'Haptocorrine (ou protéine R salivaire). Le complexe « B12-haptocorrine » ainsi formé atteint l'intestin grêle. Dans le duodénum, l'Haptocorrine sera dégradée par une protéase pancréatique, ce qui lui permettra ensuite de se lier au facteur intrinsèque (FI) (19). Le facteur intrinsèque est une protéine glycosylée / sialylée d'environ 60 kDa, spécifiquement sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac. Sa séquence en acide aminés et sa glycosylation lui permettent d'être résistant à la protéolyse. Cela donne lieu au transport de la vitB12 dans la partie terminale de l'iléon qui est le site d'absorption des cobalamines. Le facteur intrinsèque a une architecture constituée en deux domaines. Ils s'assembleront à la vitB12 –favorisant ainsi l'interaction du complexe « FI –vitB12 » aux récepteurs Cubiline (CUBN) et Amnionless (AMN) (protéines membranaires exprimées au pôle apical des entérocytes) avant le passage dans la circulation sanguine (20 ;21). Ainsi assemblé, le complexe « FI-B12 » atteint la paroi distale de l'iléon pour être absorbé par les entérocytes de la muqueuse intestinale.

2. Absorption dans les entérocytes :

Les entérocytes sont les cellules les plus internes de l'intestin grêle, dédiées à l'absorption. Elles forment un épithélium qui ne possède qu'une couche de cellules. Leur principale fonction est de permettre le transit sélectif des nutriments de la lumière vers le sang. Les cobalamines arrivent au niveau de la membrane apicale des

entérocytes (bordure en brosse) sous forme de complexe avec le facteur intrinsèque. Celui-ci se lie alors à des récepteurs spécifiques, CUBN et AMN qui favoriseront le passage du complexe dans le cytoplasme des entérocytes par diffusion passive, en présence de calcium. L'absorption de la vitB12 dépendra entre autres, de l'affinité de liaison entre le complexe et ses récepteurs (le syndrome de Imerslund-Gräsbeck conduisant à une carence en vitB12 est lié à une mutation de récepteurs CUBN) (23).

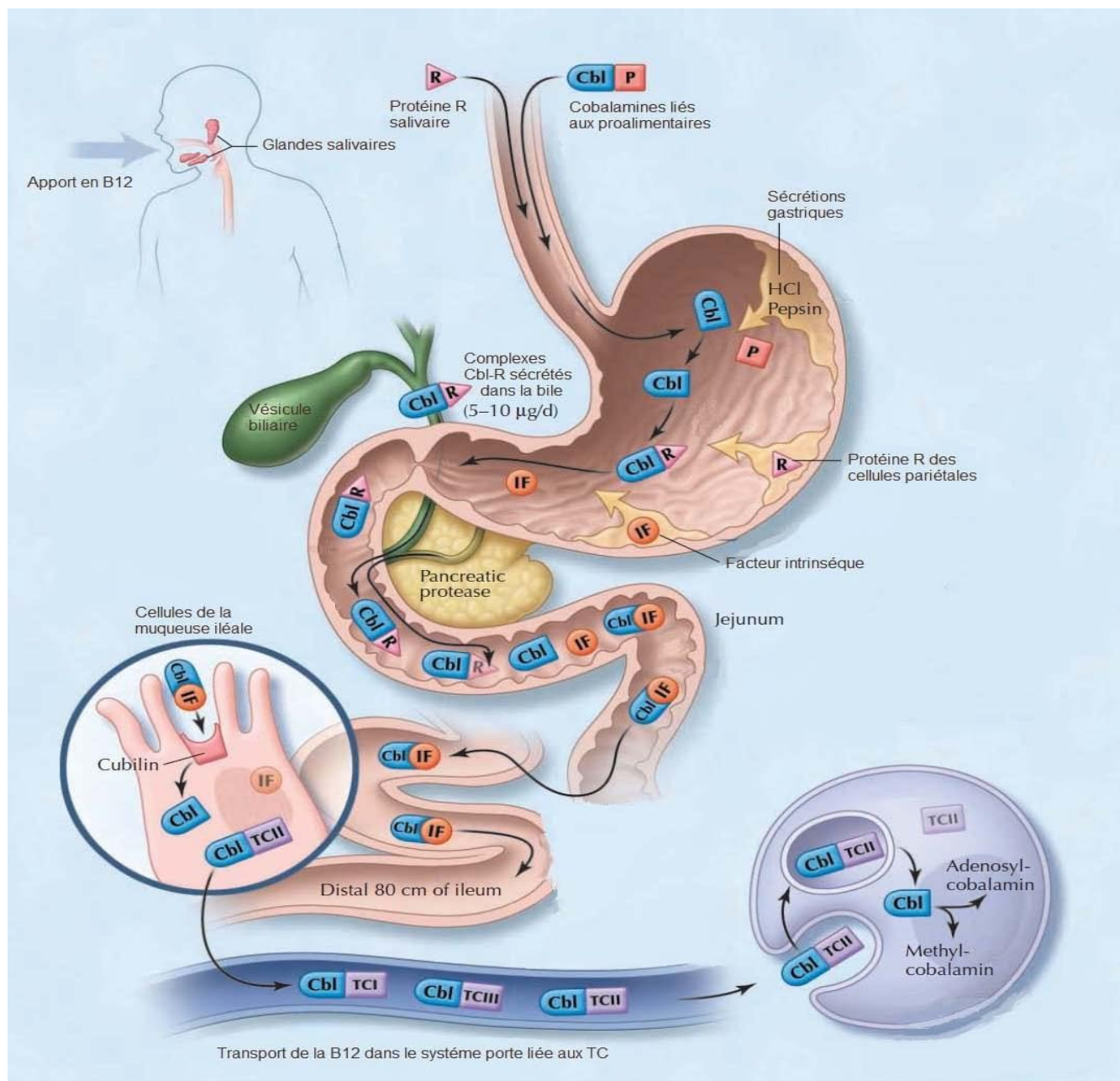


Figure 2 : Les étapes d'absorption de la vitamine b12.

Dans les endosomes, le complexe « B12–FI » se sépare de CUBN et AMN pour atteindre les lysosomes à l'intérieur desquels le facteur intrinsèque est dégradé. Au sein des lysosomes, la vitB12 se lie aux transcobalamines. En y associant la vitB12, ce complexe peut agir comme cofacteur et être biologiquement actif dans la circulation sanguine. Le passage de la vitB12 vers le cytoplasme des entérocytes se fait en traversant la membrane lysosomale, constituée de protéines transmembranaires comme la LMBD1. Une mutation du gène codant LMBD1 entraîne une indisponibilité de vitB12 due à une accumulation lysosomale, empêchant sa conversion en cofacteurs de méthionine synthase et méthyl malonyl–CoA mutase. Cela peut conduire à l'anémie mégalo-blastique, un retard de développement, hypotonie et d'autres symptômes cliniques pouvant apparaître dès la naissance. Néanmoins, il n'est pas prouvé que LMBD1 se lie spécifiquement à la vitB12. Au final, la vitB12 sort des entérocytes par exocytose.

3. Transport :

Une fois sortie des entérocytes, la vitB12 associée aux transcobalamines (glycoprotéines synthétisées dans les entérocytes) passe dans la circulation portale. Seulement 5 à 20 % des cobalamines plasmatiques sont transportées par les transcobalamines II ; elles sont aussi appelées Holo transcobalamines (15 ;24). Les transcobalamines I et III transportent quant à elles la vitB12 vers le foie pour stockage. Sécrétée par la bile, elle est réabsorbée dans la circulation entéro-hépatique, par l'intermédiaire des récepteurs Cubiline et mégaline, requérant ainsi la présence du FI (25). Le but étant d'augmenter son stockage par le foie. Autrement dit, l'apport quotidien de 4 µg par jour est facilement atteint avec une alimentation équilibrée (5 à 30 µg/j), associée à celui des réserves hépatiques (supérieures à 1–5 µg/j). C'est par ce processus de stockage / réabsorption qu'un individu en bonne santé maintient un statut vitaminique normal, même en cas de légère carence. La

vitB12 non absorbée est excrétée dans les matières fécales, ce qui correspond à environ 0,1 % de la quantité totale. En cas de consommation excessive de vitB12, celle-ci sera excrétée dans les urines. En revanche, une déficience en FI entraînera une carence plus importante en vitB12 à cause d'une incapacité d'absorption (anémie pernicieuse).

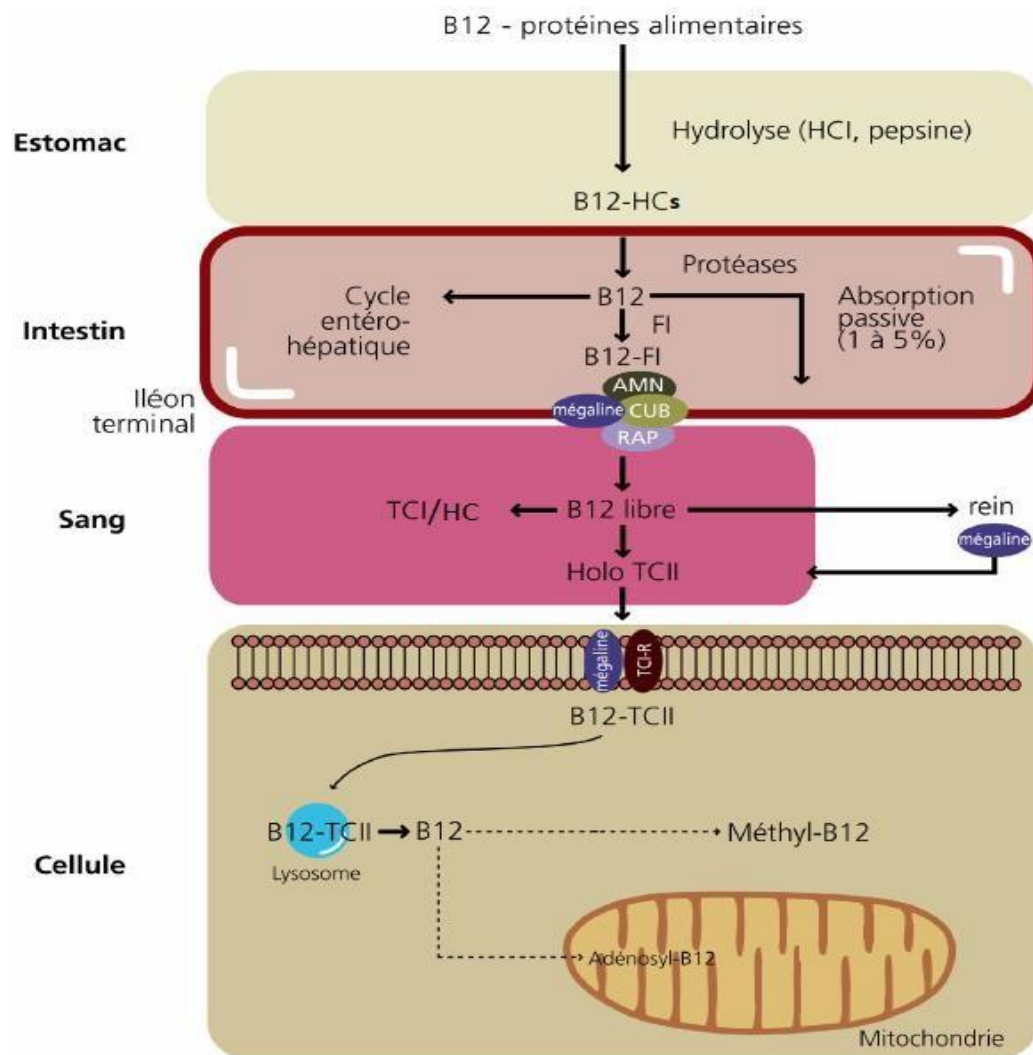


Figure 3 : Voies métaboliques de l'absorption de la vitamine B12, adaptée de

(64)

D. RESERVE, BILAN :

Les réserves de vitamine B12 sont essentiellement hépatiques. Le foie contient environ 3 à 5 mg de cobalamines. Physiologiquement, les besoins en vitB12 sont largement assurés par les 13 apports quotidiens de l'ordre de 2 à 5 µg. Cela couvre ainsi les pertes très faibles et les réserves totales (2 à 4 µg), conséquentes. Les besoins sont augmentés lors de la grossesse et de la croissance. En pathologie, toutes les situations d'érythropoïèse accélérées (hémolyse, hémorragie...) entraîneront également une consommation conséquente de vitB12. Dans tous les cas, compte-tenu des réserves importantes (2 à 4 ans), une carence en vitamine B12 n'aura de retentissement a posteriori sur l'hématopoïèse que plusieurs mois ou années après son début. Des besoins augmentés de façon temporaire ne nécessitent donc pas de supplémentation systématique comme pour la grossesse. En cas de carence chronique, les premiers signes se manifesteront tardivement.

E. Rôle et mécanisme d'action :

La vitamine B12 joue donc un rôle métabolique grâce à ses formes actives Methylcobalamine (MeCbl) et Adénosylcobalamine (AdoCbl), en agissant comme cofacteurs dans divers réactions enzymatiques essentielles. L'AdoCbl intervient généralement en tant que donneur ou accepteur d'hydrogène, notamment dans la réaction intra-mitochondriale. Elle transforme le Méthylmalonyl-CoA en Succinyl-CoA qui est un métabolite du cycle de Krebs. Il y a donc une participation de la vitamine B12 à la respiration cellulaire qui joue donc un rôle dans la production d'énergie métabolique utile au développement des cellules.

En situation de carence en AdoCbl, la Méthylmalonyl-CoA circulante augmente et est excrétée dans les urines sous forme d'acide méthyl-malonique. La

Méthylcobalamine est le coenzyme permettant les deux réactions combinées suivantes :

- Méthylation intra cytoplasmique de l'homocystéine en méthionine, puis en S-Adénosylméthionine (SAM).
- Facteur Co enzymatique de la Méthyl-tétrahydrofolate (acide folique) en tétrahydrofolate. Le tétrahydrofolate pourra être utilisé dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. La vitB12 agit donc dans la synthèse des acides nucléiques, et dans la division cellulaire, mais elle est aussi liée dans les réactions où intervient l'acide folique.

En cas de carence en vitB12, les perturbations de la phase S du cycle cellulaire se traduisent immédiatement par une augmentation du volume des cellules épithéliales et hématopoïétiques et par une diminution du nombre de mitoses. Plus le volume cellulaire s'accroît, plus se développe une atrophie des épithéliums et une érythropoïèse de type mégaloblastique, responsable d'anémies.

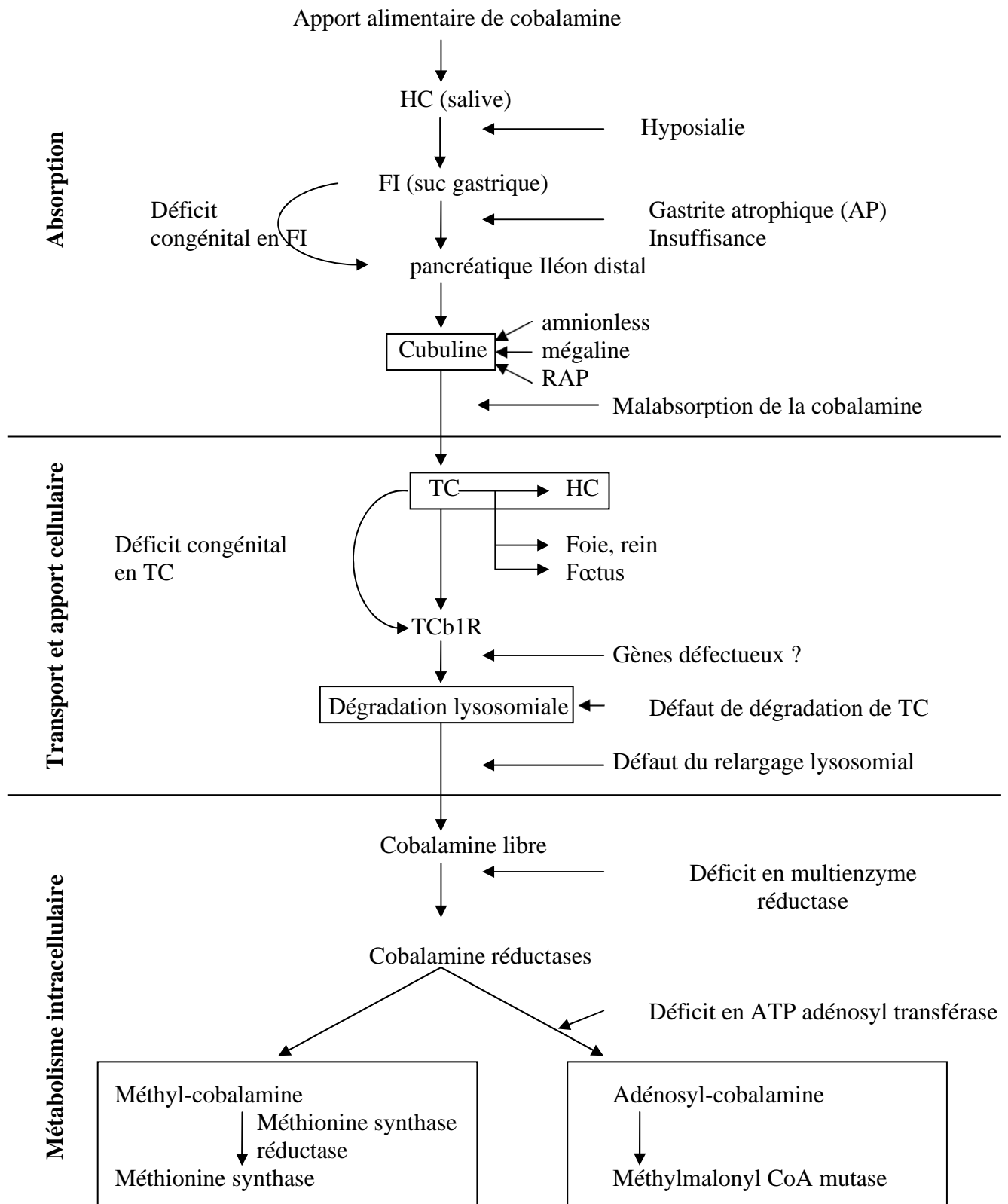


Figure 4 : Métabolisme de la vitamine B12, protéines impliquées dans son assimilation et défauts innés ou acquis de cette chaîne métabolique.

V. Physiopathologie :

A. Les manifestations neurologiques

Les mécanismes du syndrome neurologique lié au déficit en cobalamine sont complexes et encore très imparfaitement compris. Les troubles observés seraient dus à un trouble de la méthylation des gaines de myéline avec anomalies de la conduction nerveuse, par baisse de la méthionine (et donc de son métabolite la S- adénosyl méthionine (SAM) qui participe à la formation de la protéine basique de la myéline) ou par l'accumulation de l'acide méthylmalonique qui est un acide gras toxique pour la myéline [26–27]. Des études plus récentes proposent une explication bien différente ; les manifestations cliniques et histologiques de la carence en B12 pourraient être l'issue d'un phénomène régulateur qui va amplifier l'effet neurotoxique de nombreuses cytokines mais aussi va affecter négativement l'action réparatrice de certains facteurs neurotrophiques [28–29]. L'hyperhomocystéinémie qui en résulte constituerait un facteur de risque cérébrovasculaire indépendant, elle serait associée à l'athérosclérose et à la survenue d'accidents vasculaires cérébraux. Le lien n'est toutefois pas encore bien documenté et reste actuellement discuté même s'il est séduisant sur le plan physiopathologique [30]. Lors d'anesthésie générale, les patients avec des réserves corporelles suffisantes en vitamine B12 peuvent maintenir les fonctions cellulaires après l'exposition au diazote (N₂). Par contre, les patients ayant des réserves limitées ou faibles de vitamine B12, l'oxydation du noyau de la vitamine B12 par le protoxyde d'azote (N₂ O) peut être suffisante pour rendre la méthyl cobalamine inactive, inhiber la conversion de HC en méthionine et épuiser l'apport de SAM [31–32]. Enfin, un facteur précipitant l'apparition ou l'expression des troubles neurologiques est classiquement décrit. En effet, ces derniers apparaissent parfois

après un traitement substitutif insuffisant ou à la suite d'un traitement par folates. C'est la théorie du « folate trap » où l'apport de folates mobiliserait les derniers stocks de vitamine B12 en faveur de la lignée hématologique plutôt que neurologique, maintenant ainsi la synthèse des acides nucléiques au détriment de la formation de la méthionine et donc de la myéline [33].

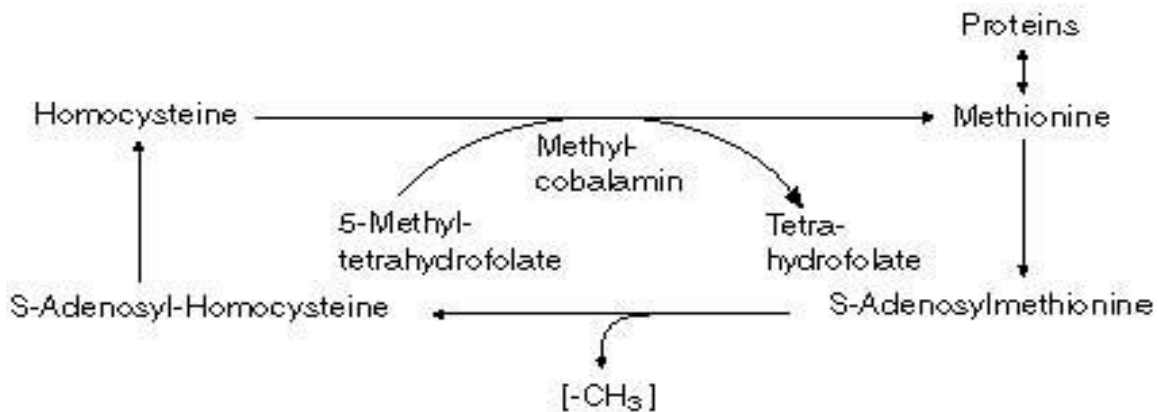


Figure 5 : La vitamine B12 est essentielle à 2 réactions métaboliques : la méthylation de l'homocystéine en méthionine et la conversion du méthylmalonyl CoA en succinyl CoA.

B. Les manifestations hématologiques :

La mégalo blastose médullaire et la macrocytose sanguine sont des anomalies morphologiques consécutives à un trouble de synthèse de l'ADN. Le défaut de réplication de l'ADN entraîne une diminution des divisions cellulaires des précurseurs médullaires, expliquant la grande taille des cellules. L'ADN est formé par polymérisation des quatre désoxynucléotides triphosphates (dGTP, dATP, dCTP et dTTP). Une carence en folates inhibe la synthèse du thymidylate (dTTP) qui, après phosphorylation, génère de la dTTP. Cette étape est limitante dans la biosynthèse de l'ADN car le dTMP provient du désoxyuridylate (dUMP) dans la réaction utilisant la thymidylatesynthase comme enzyme et le 5,10 méthylèneTHF sous forme de polyglutamates comme coenzyme. La vitamine B12 impliquée dans la méthylation de

l'homocystéine en méthionine est 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, entraîne une accumulation de ce dérivé folique et prive, de ce fait, la cellule de THF et de méthylèneTHF nécessaire à la synthèse de l'ADN ; ce phénomène est dénommé « piège des méthylfolates » (34). L'anomalie de synthèse du dTMP induit alors une phosphorylation du dUMP en dUTP et une incorporation fautive du dUTP dans l'ADN en lieu et place du dTTP (35). Cette incorporation induite entraîne une dégradation de l'ADN quand le mécanisme d'excision du dUTP et de réparation de l'ADN est dépassé. Cette instabilité de l'ADN est responsable de cassures chromatidiennes et chromosomiques, comme le montre le nombre accru de micronoyaux (36) et de ce fait peut accroître le risque de cancers.

En outre, la carence vitaminique induit une hypométhylation de l'ADN (36-37) qui déstabilise l'ADN et rend la cellule plus sensible à la cancérogenèse (35). Outre la grande taille des cellules, la chromatine est fine et décondensée. Des 8 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. 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.

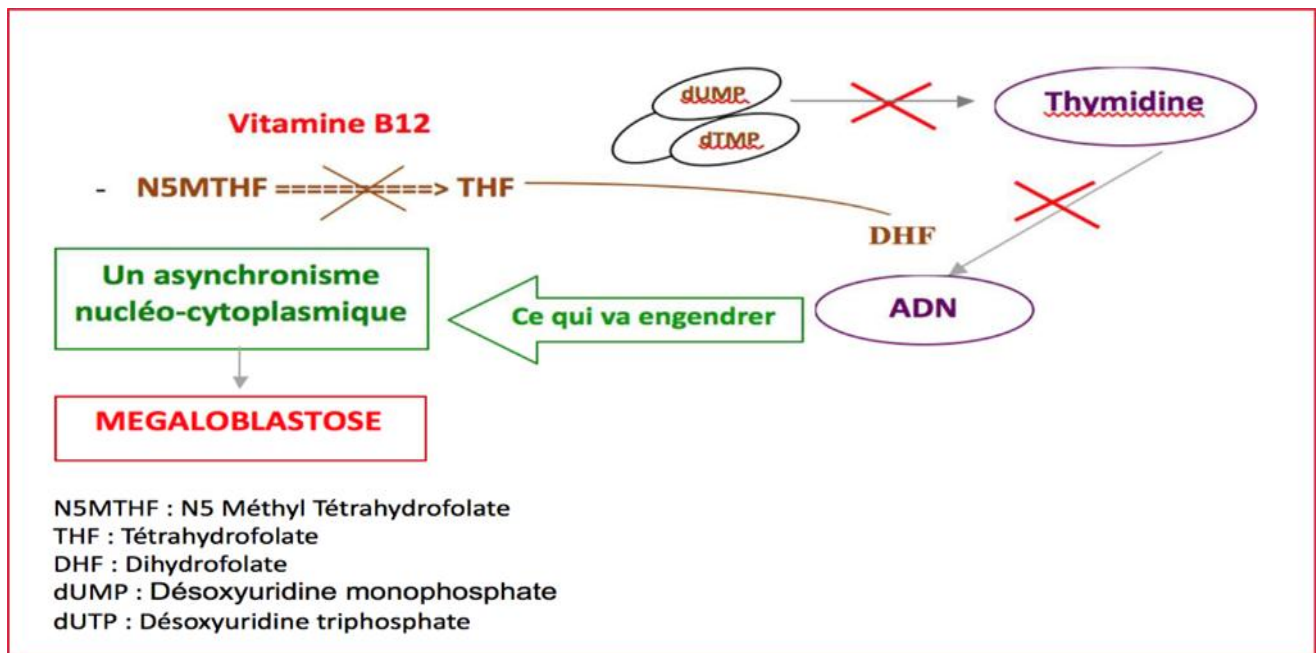


Figure 6 : Physiopathologie de la mégalo-blastose.

VI. DIAGNOSTIQUE POSITIVE :

A. Clinique :

Les manifestations cliniques de la carence en B12 sont pour la majorité frustes, ce qui peut engendrer un déficit d'exploration.

Les principales manifestations cliniques d'une carence en vitamine B12 sont polymorphes, de gravité variable et souvent peu spécifiques (exemples : anomalie isolée de l'hémogramme, polynévrite sensitive) (38).

La carence subclinique en B12 se caractérise par l'absence des symptômes les plus spécifiques et la présence de certains symptômes peu spécifiques, pouvant être attribués à d'autres troubles non liés à la carence (asthénie isolée par exemple). Dans ces cas où la carence, d'installation progressive, n'est pas encore cliniquement décelable (phase d'insuffisance en vitamine B12), la difficulté diagnostique est souvent renforcée au niveau biologique, par des concentrations en B12 totale souvent elles-mêmes limites et ne permettant pas d'affirmer une carence certaine en B12. Seules existent des concentrations élevées en acide méthylmalonique sérique (MMA) ou en homocystéine plasmatique (Hcy) (39) et parfois des concentrations diminuées en B12 active.

1. Signes généraux :

Les signes généraux sont présents à type d'asthénie avec amaigrissement et altération de l'état général. A noter que la fièvre peut également être présente au moment du diagnostic.

2. Manifestation neuropsychiatrique :

Les manifestations neuropsychiatriques des carences en vitamines B12 sont polymorphes et traduisent une atteinte du cerveau, de la moelle spinale, des nerfs périphériques et parfois des nerfs crâniens ; 26 à 66 % des patients carencés

développent des complications neurologiques (40 ; 41). Les plus fréquentes sont les polynévrites, le plus souvent sensibles pures, l'ataxie et le syndrome pyramidal (42). Ces troubles sont multiples et polymorphes et peuvent être au premier plan en dehors de toute anomalie hématologique apparente ce qui rend le diagnostic parfois difficile à établir.

- La sclérose combinée de la moelle (SCM) :

La SCM est la manifestation la plus classique mais rarement observée. Le tableau clinique associe un syndrome cordonal postérieur (déficit proprioceptif) à un syndrome pyramidal déficitaire (réflexes tendineux diffus, signes de Babinski) (42). Elle est à l'origine de paresthésies bilatérales des extrémités ressenties sous forme de fourmillements, picotements, engourdissements, principalement au niveau des membres inférieurs mais pouvant remonter parfois sur la paroi abdominale, le thorax, les membres supérieurs voire des douleurs fulgurantes. Les troubles proprioceptifs (la sensibilité profonde), sont représentés par une diminution de la sensibilité vibratoire (pallesthésie), par une perturbation du sens de position du gros orteil les yeux fermés ainsi que par des troubles de l'équilibre. Les troubles de la sensibilité superficielle se manifestent par une altération de la sensibilité tactile telle que des thermo-algies. Si ceux-ci ne sont pas traités, l'évolution se fait vers une aggravation des symptômes avec une extension proximale (42).

-Le syndrome pyramidal :

Faisant partie du syndrome de la SCM ou isolé. Il se manifeste par un déficit moteur des membres inférieurs allant d'une simple lourdeur à une paraplégie, un signe de Babinski et la libération des réflexes de défense. En revanche, l'atteinte des afférences des réflexes monosynaptiques limite la composante spastique du syndrome pyramidal. Il faut signaler que le syndrome pyramidal peut être masqué par la neuropathie périphérique associée.

- Troubles du système nerveux périphérique :

Les polynévrites intègrent des manifestations neurologiques les plus fréquentes. Elles sont le plus souvent sensitives pures, et à l'origine d'une abolition du réflexe tendineux, avec la paresthésie comme signe principal. L'atteinte du système nerveux autonome reste rare, mais certains cas d'incontinence urinaire ou fécale ont été observés (42).

- Atteinte des nerfs crâniens :

Elle peut se traduire par une baisse d'acuité visuelle, ainsi qu'une modification de l'odorat et du goût (plus rares que l'atteinte optique). Ces modifications sont associées le plus souvent à d'autres manifestations neurologiques, et sont rarement révélatrice de cette carence (15).

- Atteintes cérébrales et troubles cognitifs :

La carence en Cobalamine peut aussi se traduire par des troubles cognitifs tels que la démence et la désorientation. Une méta-analyse met en évidence une corrélation entre le taux d'homocystéine et la maladie d'Alzheimer, suggérant ainsi le lien avec un faible taux de vitB12, B6, B9(43). En cas de diagnostic de maladie d'Alzheimer, un dosage de vitB12 est recommandé (44 ; 42 ; 45).

-Des signes psychiatriques :

Sont fréquents, tels que la psychose, les troubles obsessionnels compulsifs, hallucinations, syndrome dépressif sévère, irritabilité, troubles du sommeil (15).

De manière générale, l'amélioration des symptômes et signes neuropsychiatriques est d'autant plus médiocre que l'atteinte est ancienne et avancée, d'où la nécessité d'un diagnostic précoce et d'une supplémentation prolongée dans les plus brefs délais (46).

3. Manifestations hématologiques :

-Syndrome anémique :

Il représente souvent l'essentiel du tableau clinique. L'anémie se développe habituellement progressivement, avec son cortège de signes fonctionnels, dyspnée d'effort, et angor éventuellement. On note une pâleur au teint caractéristique appelé "teint paille".

Elle peut également comporter une note hémolytique avec subictère, due à un catabolisme exagéré de l'hémoglobine, lui-même consécutif à un excès d'érythropoïèse inefficace dans la moelle osseuse. Une splénomégalie modérée est quelquefois notée.

-Autres manifestations hématologiques :

Cependant, si les anomalies hématologiques sont le plus souvent modestes, il apparaît que plus de 10 % des patients ont des manifestations hématologiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital : bicytopénie, pancytopénie, anémie sévère ou hémolytique par avortement intramédullaire, et pseudomicroangiopathie thrombotique (ou pseudo-MAT) (41-45).

4. Manifestation digestive :

-*Une glossite de Hunter :*

Elle constitue le signe classique et fréquent de la carence en vitamine B12 [80, 81]. Elle a été décrite en 1851 par Julius Otto Ludwig Möller. Elle peut se présenter sous deux aspects cliniques. La forme initiale, inflammatoire ou pré-atrophique, est 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, souvent œdématiées 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 [82]. Maintenant, la glossite de Hunter est rarement observée car elle correspond à un stade évolutif avancé. Elle constituait jadis un signe caractéristique de l'anémie de Biermer et les signes précoces étaient méconnus. Dans la majorité des cas publiés, la glossite atrophique d'origine carencielle n'intéresse qu'une partie de la langue [82]. Il y a toujours une zone de transition entre la zone atrophique et le reste de la langue [81]. Certains auteurs considèrent que 50% de la surface de la langue doit être atteinte pour parler d'atrophie . L'érythème peut prendre un aspect en bandes semblable à celui de la glossite de Moëller que les auteurs allemands identifient à la glossite de Hunter.

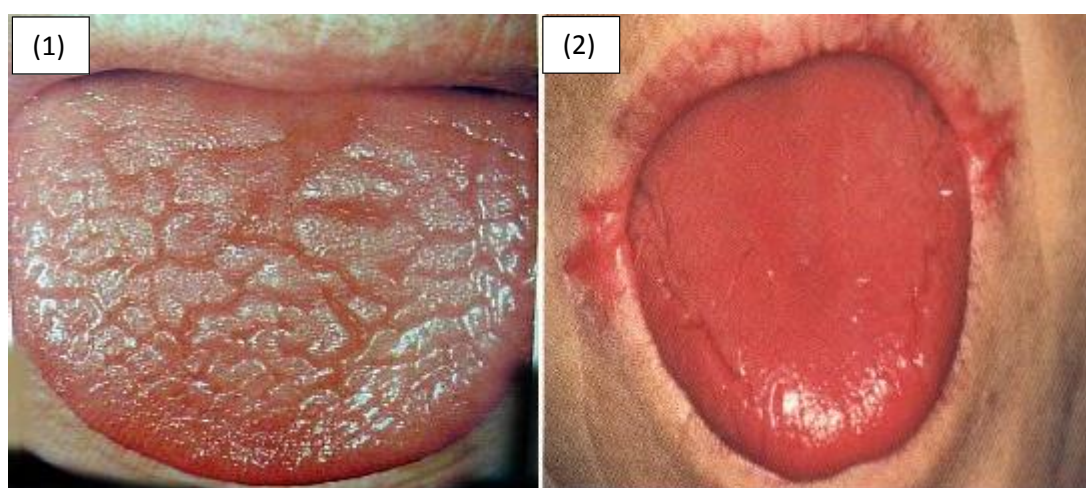


Figure 7 : face dorsale d'une langue atteinte de la glossite de hunter

(BORDESSOULE, 2013)

5. Autres manifestations :

- **Dermatologique** : La carence en cobalamine entraîne également l'apparition de manifestations cutanées, telle que l'hyperpigmentation de la peau, les érythèmes noueux, les stomatites aphtoïdes, les glossites de Hunter, le vitiligo. Il a été démontré que ces manifestations cutanées sont significativement plus présentes chez les personnes à la pigmentation foncée (47-48). L'hyperpigmentation va se développer dans les zones de pressions tels que les phalanges, genoux, coudes, ainsi que dans les zones de flexion comme la paume de la main, plante des pieds et cavité buccale. De plus, on note la présence de stries au niveau des ongles. Tout ceci disparaîtra avec un traitement de supplémentation en vitamine B12 (48).



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

- **Lésions vasculaires** : nous avons vu précédemment qu'une carence en cobalamine est à l'origine d'une hyperhomocystéinémie, qui est un facteur de risque de maladies thromboemboliques (49 ; 50)

-**Atteinte immunitaire** : Une carence profonde en vitamine B12 et/ou en folates est souvent associée à une diminution des immunoglobulines sériques dont le taux se normalise après traitement. Des anomalies de l'immunité cellulaire,

affectant soit les neutrophiles, soit les lymphocytes, ont été rapportées chez les patients présentant une carence folique. Une carence sélective en IgA a été rapportée au cours de la maladie de Biermer (41).

– **Lésions gynécologiques** : une carence pourrait être à l'origine de stérilité réversible avec traitement ainsi que des avortements à répétition. De plus, d'importantes carences ont été notées chez les nouveaux nés de mères ayant un déficit au cours de la grossesse ou pendant l'allaitement (49 ; 51).

– **les maladies associées** :

La maladie de Biermer, étant parmi les principales étiologies de la carence en vitamine B12, est souvent associée à des maladies auto-immunes (thyroïdite auto-immune, hypoparathyroïdie idiopathique, diabète de type 1, maladie d'Addison, maladie de Gougerot-Sjögren) et comme élément d'une polyendocrinopathie auto-immune de type 2 et le vitiligo (52).

Tableau 2 : Manifestations cliniques majeures des carences en vitamine B12

	Lien certain	Lien probable
Manifestation hématologiques	Anémie mégalo-blastique Thrombopénie Leucopénie Pancytopenie Hémolyse intramédullaire	
Manifestations neuropsychiatriques	Sclérose combinée de la moelle Polynévrite-ataxie-Babinski Syndrome cérébelleux Atteinte des nerfs crâniens Troubles sphinctériens	Troubles cognitifs Dépression Troubles du sommeil
Manifestations épithéliales	Glossite de Hunter	Troubles digestifs
Manifestations vasculaires	Thrombose veineuse profonde	Athérosclérose
Autres		Hypofertilité, fausse couche

B. Paraclinique :

1. NFS :

Les manifestations hématologiques que l'on peut retrouver sur l'hémogramme sont :

- la présence d'une anémie normochrome arégénérative, macrocytaire ou non, d'une thrombopénie, voire d'une pancytopenie.
- l'augmentation du volume globulaire moyen (VGM) (> 100 fL chez l'adulte). Elle peut être présente mais n'est pas un marqueur ni sensible ni spécifique de carence en vitamine B12. En effet, celui-ci peut être également augmenté par exemple chez les patients présentant une carence en folates, chez les patients alcooliques chroniques ou parfois dans les syndromes myélodysplasiques (SMD).
- Ces anomalies lorsqu'elles sont associées aux manifestations neurologiques, elles facilitent leur diagnostic étiologique. On signale que La macrocytose peut être isolée sans anémie.
- Le VGM peut être parfois normal ou bas, avec la présence de deux populations cellulaires macrocytes normochromes et microcytes hypochromes lors d'une anémie dimorphe due à la coexistence d'une carence en fer ou d'une thalassémie mineure, ou lors de la coexistence d'une schisocytose.

2. Frottis :

- Les anomalies pouvant être identifiées sur le frottis sanguin sont :

1- Des anomalies morphologiques des globules rouges : anisocytose, polychromatophilie, présence de macro ovalocytes (morphologie différente de celle des réticulocytes), poïkilocytose. Dans les formes les plus sévères : présence

d'hématies fragmentées ressemblant à des schizocytes, présence de dacryocytes, et parfois quelques érythroblastes (< 3%).

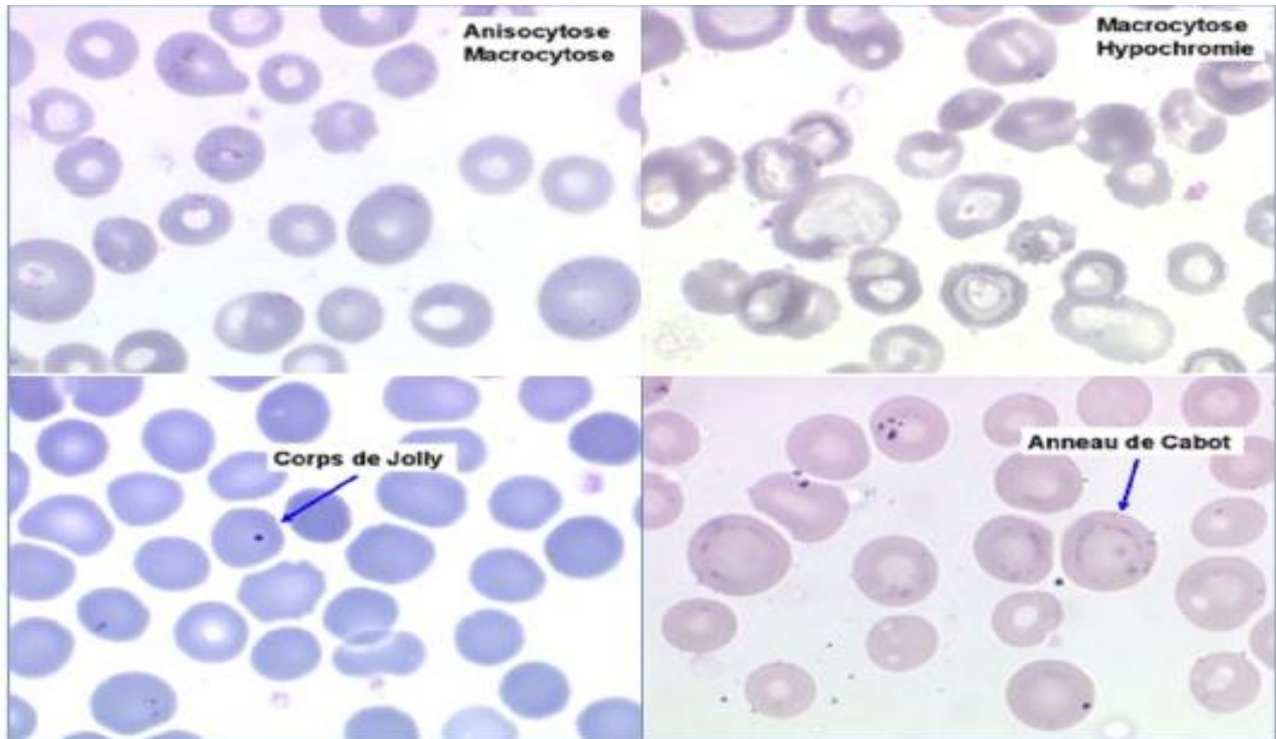


Figure 9 : Aspect de quelques anomalies morphologiques des globules rouges au microscope photonique au grossissement (x100) issu d'un frottis sanguin

2- Des anomalies morphologiques des plaquettes : plaquettes géantes

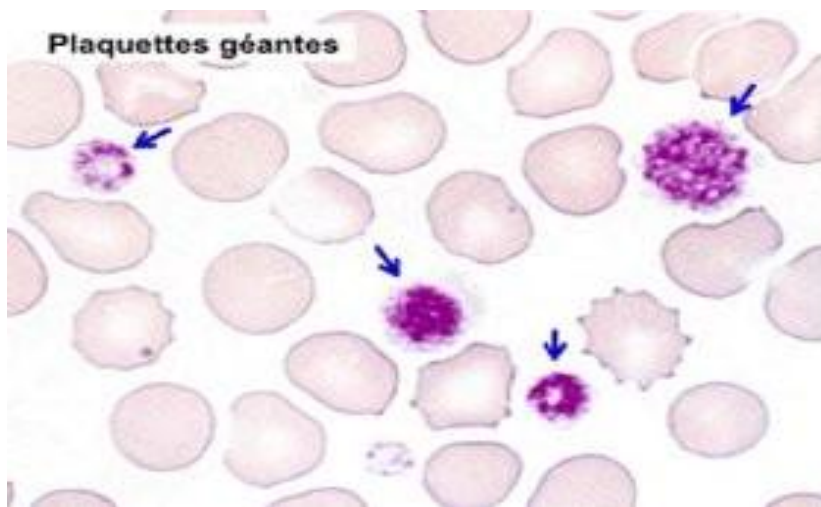


Figure10 : Aspect de plaquettes géantes au microscope photonique au grossissement (x100) issu d'un frottis sanguin.

3 - Des anomalies morphologiques des granulocytes :

Présence de granulocytes neutrophiles de taille augmentée avec noyau hyperlobé (plus de 3% des polynucléaires avec au moins 5 lobes), appelés macropolycytes ou pléiocaryocytes.

L'hypersegmentation des PNN n'est pas spécifique de la carence en B12. On peut également retrouver cette anomalie dans les carences en folates, certaines chimiothérapies (hydroxyurée principalement), et plus rarement en cas de carence en fer ou au cours des myélodysplasies.

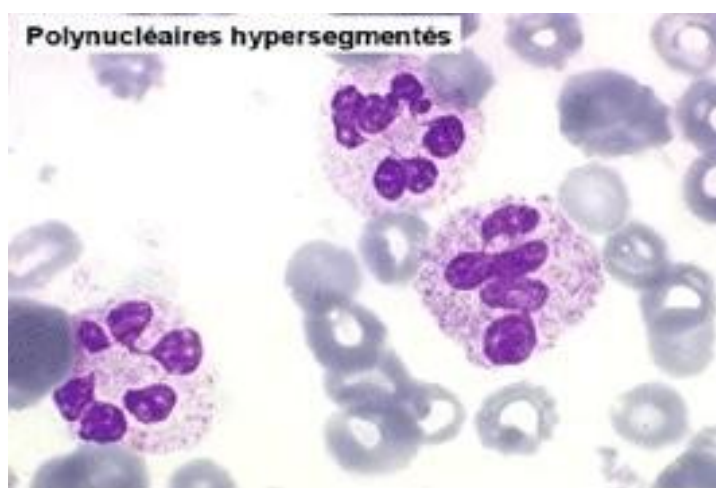


Figure 11 : Aspect de polynucléaires hypersegmentés au microscope photonique au grossissement (x100) issu d'un frottis sanguin

3. Myélogramme :

Les anomalies pouvant être visibles sur le frottis de moelle osseuse :

- Au niveau de l'aspect : une moelle riche, paraissant « bleue » au faible grossissement (par excès d'érythroblastes immatures très basophiles) ;
- Au niveau des érythroblastes : la dysérythropoïèse entraîne la présence d'érythroblastes particuliers appelés mégaloblastes (caractérisés par une grande taille et un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique) ;

- Au niveau de la lignée granulocytaire : Présence d'un gigantisme avec des métamyélocytes géants, des polynucléaires matures géants avec un noyau hyperlobé.

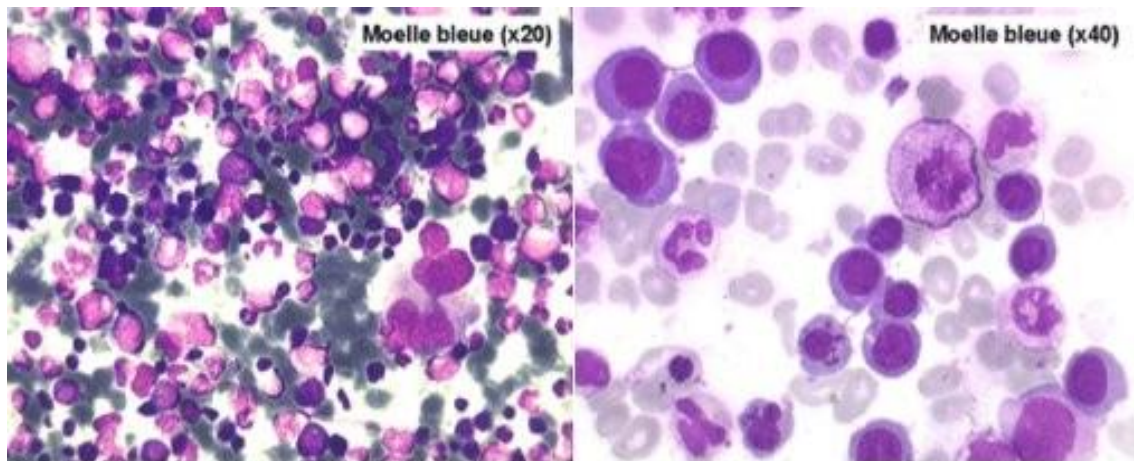


Figure 12 : Aspect d'une moelle riche au microscope photonique au grossissement (x20) et (x40) issu d'un frottis médullaire

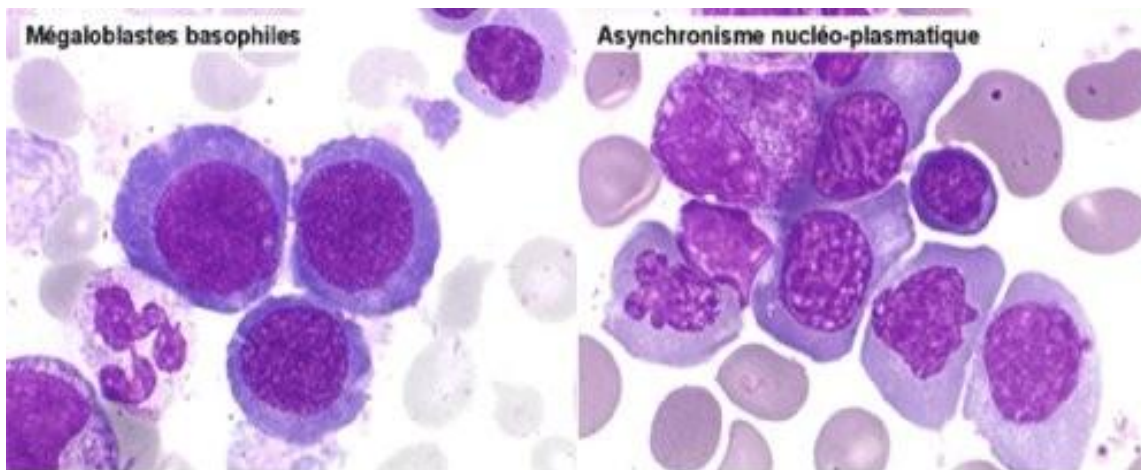


Figure 13 : Aspect d'anomalie de globule rouge au microscope photonique au grossissement (x100) issu d'un frottis médullaire

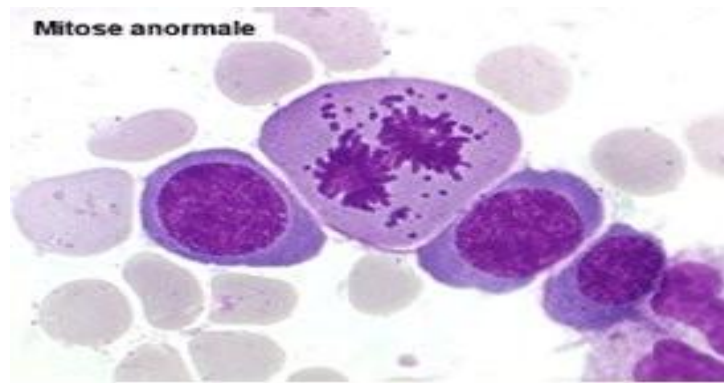


Figure 14 : Aspect d'anomalie de maturation des érythroblastes au microscope photonique au grossissement (x20) et (x40) issu d'un frottis médullaire.

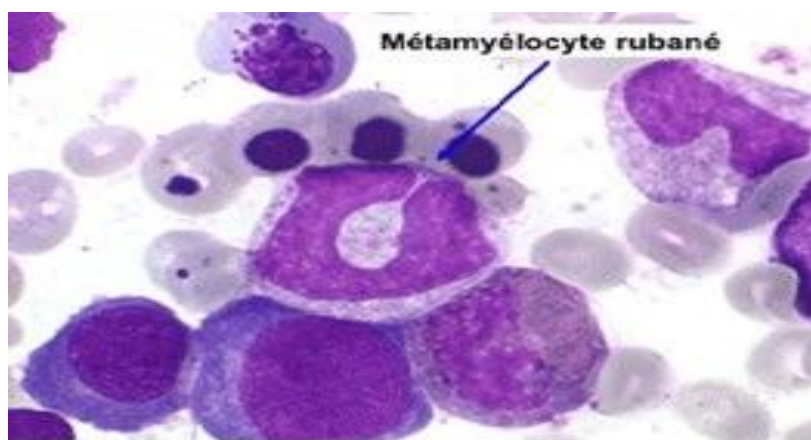


Figure 15: Aspect d'un métamyélocyte au microscope photonique au grossissement (x20) et (x40) issu d'un frottis médullaire.

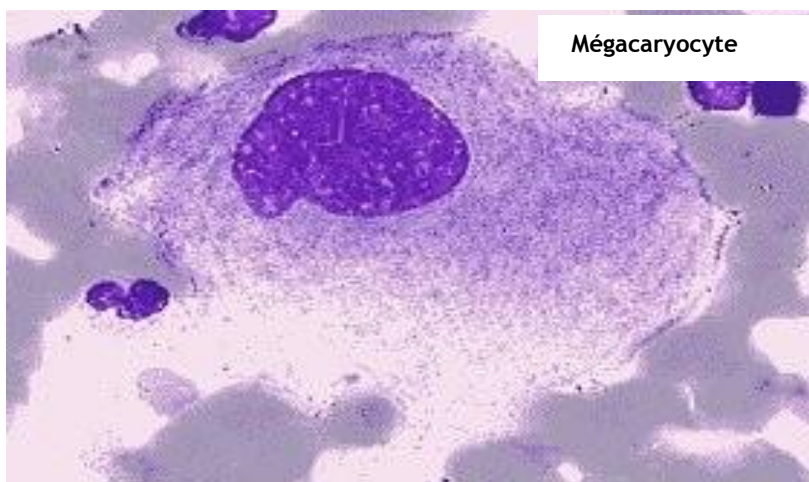


Figure 16 : Aspect d'un mégacaryocyte au microscope photonique au grossissement (x20) et (x40) issu d'un frottis médullaire.

4. Dosage vitaminique :

La mesure du niveau en vitB12 repose traditionnellement sur le dosage de la concentration en cobalamines sérique. Cette méthode implique aussi la mesure d'holohaptocorine et holo Transcobalamine (holo-TC) sérique pouvant relever une réelle carence. L'holo-TC est la forme métabolique active de la vitB12, car elle est la seule qui présente des récepteurs spécifiques à la surface de toutes les cellules (52; 53).

Son dosage est plus précis que celui de la concentration plasmatique de vitB12. En contrepartie, l'Haptocorrine est considérée comme inerte du fait de l'absence de récepteurs spécifiques à la surface des cellules (aussi connue sous le terme transcobalamines I). La concentration en Holo-TC peut être modulée par l'influence de plusieurs facteurs qui incluent la quantité de cobalamine absorbée, le taux d'absorption hépatique et rénale de holo-TC, la production et la libération par l'iléon ainsi que d'autres facteurs (15 ; 53).

Un taux de vitB12 inférieur à 200 pg/mL, associé à des signes cliniques, permettrait de diagnostiquer 97 % des patients présentant une carence. Ce test est disponible à faible coût et utilise une méthode automatisée de chimioluminescence immunitaire compétitive (15). Un test complémentaire de l'acide méthyl malonique (MMA) est recommandé si les taux en holo-TC se situent dans la tranche intermédiaire. Le dosage des folates (vitamine B9) est souvent associé à celui de la vitamine B12 ; il trouve son intérêt dans le diagnostic différentiel des anémies mégaloblastiques et s'effectue dans le sérum mais aussi au niveau des érythrocytes. Lors de carences en vitB12, le taux de folates sériques est normal mais peut être élevé en raison du piège de méthyl folates. Au contraire, le taux de folates érythrocytaire est diminué en raison d'un défaut de synthèse des polyglutamates. La carence en acide folique s'affirme si le taux sérique est inférieur à 4µg/ml.

Lors d'une suspicion de carence en vitB12, on mesure le taux de vitB12 et de folates. En cas de taux bas, un traitement avec de l'acide folique est appliquée avant de doser à nouveau le taux sérique de B12. Ainsi plusieurs configurations sont possibles :

- taux vitB12 sérique < 100 pg /ml : déficience en vitB12 confirmée
- taux vitB12 sérique > 400pg /ml, pas de carence en vitB12.
- taux de vitB12 compris entre 100 et 400 pg / ml ; dans ce cas-là il faudra évaluer les taux de MMA et d'homocystéine (54).

Tableau 3 : Définitions de la carence en vitamine B12 (Andres et al. 2004)

Vitamine B12 sérique à 2 reprises < 200 pg/mL (ou 150 pmol/L)
Vitamine B12 sérique < 160 pg/mL
Vitamine B12 sérique < 200 pg / ml + homocystéine totale sérique >13µmol /L où Acide méthyl malonique > 0,4 µmol /l (en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en folates ou B6
Vitamine B12 sérique < 200pg/ml + signes cliniques (neurologiques et/ou anomalies hématologiques compatibles avec une carence en vitamine B12

5. Dosage d'Homocystéine :

Une large étude effectuée sur 406 patients présentant une carence en vitB12 a révélé que 98,4 % des patients présentaient des taux élevés d'acide méthyl malonique, et 95,9 % des taux élevés d'Homocystéine sériques. Sur les 406 sujets, seul un taux était normal (54 ; 55). Une autre étude portant sur des patients atteint d'anémie pernicieuse, n'ayant pas reçu d'injection depuis plusieurs mois, a mis en évidence une modification des taux de MMA et d'Homocystéine avant même une visibilité lors du dosage de la concentration sérique de vitB12, et avant une

modification de l'hématocrite et donc de manifestations hématologiques (54). Le dosage de ces deux métabolites semble donc utile au diagnostic des carences. Devant une histoire clinique et des anomalies biologiques évocatrices, l'élévation de l'homocystéine peut refléter le déficit vitaminique au stade de carence fonctionnelle.

Autrement dit le taux d'homocystéine permettra d'affirmer la carence en vitB12, alors que le taux sérique de cette dernière est encore normal. En fonction des conditions physiologiques et environnementales, ces marqueurs biologiques peuvent être confondus. La concentration en homocystéine est forte en cas d'insuffisance rénale, d'hypothyroïdie, ou en cas d'insuffisance en B9 ou B6 ; un taux élevé d'homocystéine devra donc être interprété avec précautions (15).

6. Dosage de l'acide méthyl malonique (MMA) :

Le dosage de l'acide méthyl malonique peut se révéler le plus représentatif d'une insuffisance en vitB12. En effet, la conversion de MMA en Succinyl-CoA se fait avec la participation des cobalamines comme cofacteur. Une accumulation de MMA est un indicateur d'une carence en B12. Le MMA est mesuré par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse (coût élevé) (15 ; 54).

7. IRM :

L'IRM peut montrer un hypersignal cordonal postérieur en T2 (figure 3) ; classiquement connu par le signe du V inversé en coupe axiale, le plus souvent cervicodorsal, associé ou non à un renflement médullaire œdémateux en T1, parfois intéressant le tronc cérébral [56].

Des images de leuco encéphalopathie diffuse généralement symétriques, toutefois totalement aspécifiques sont aussi décrites [57].

Cependant, plusieurs observations d'anomalies cliniques évidentes sans aucun

signe à l'IRM décelable ont été rapportées, ce qui pourrait témoigner du caractère tardif des anomalies radiologiques [58, 59].

La prédominance des anomalies au niveau de la substance blanche et leur caractère non spécifique soulèvent souvent la difficulté des diagnostics différentiels, notamment les maladies dégénératives et/ou démyélinisantes avec hypersignal cordonal postérieur bilatéral : une myélite infectieuse, un infarctus médullaire, une sclérose en plaques (SEP), une encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD), une myélite aiguë transverse et une myélopathie par carence en cuivre [60].

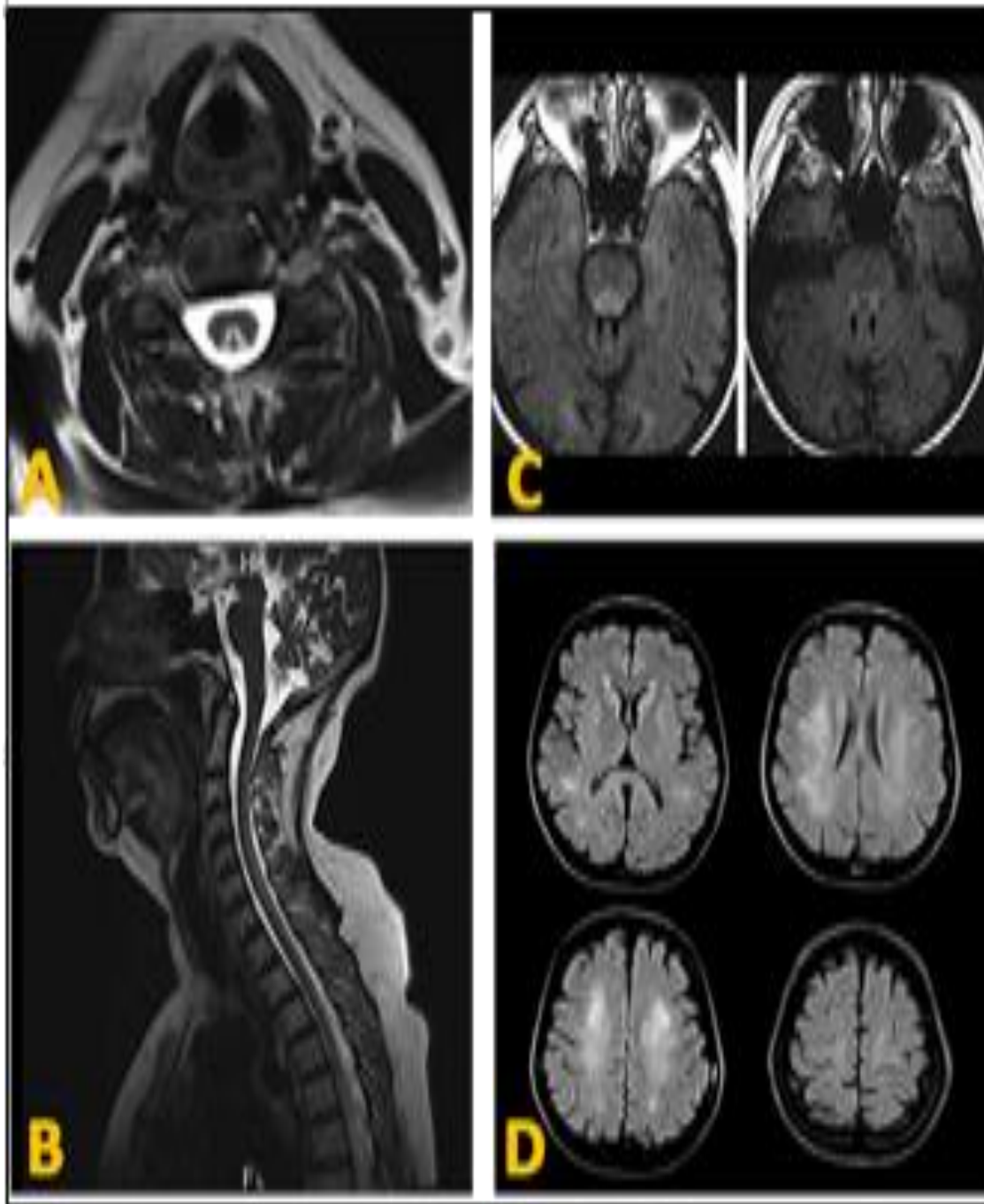
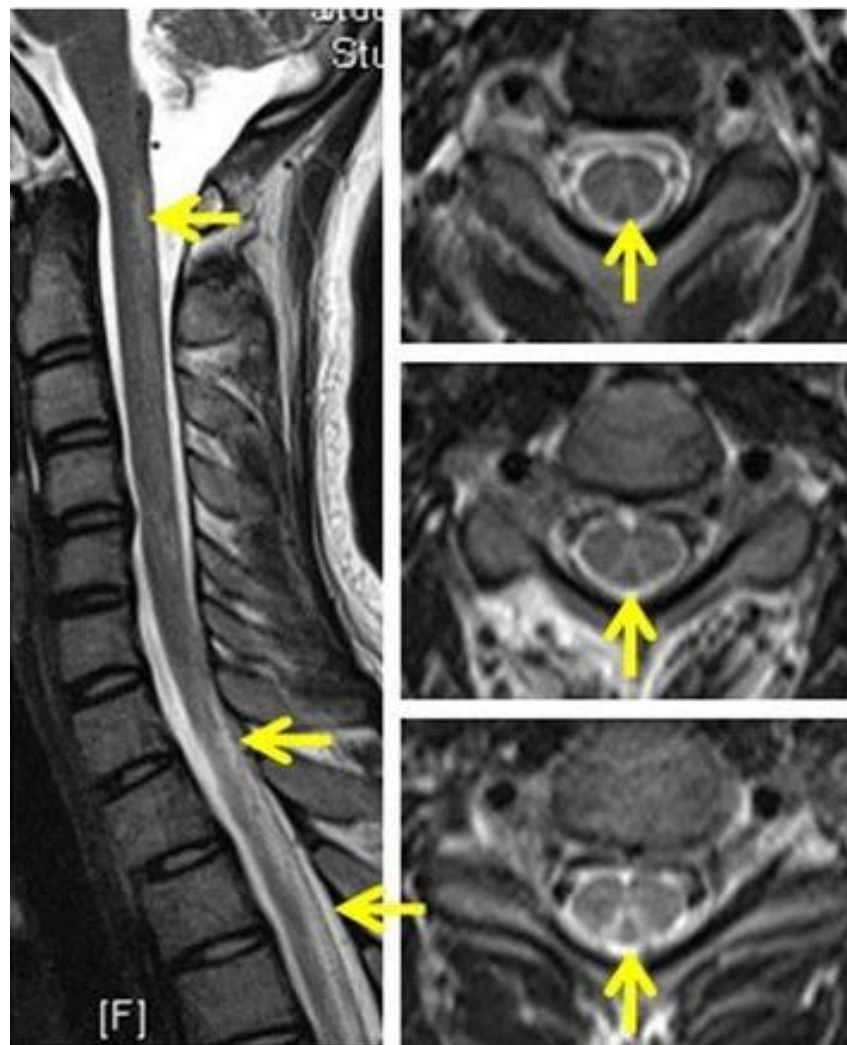


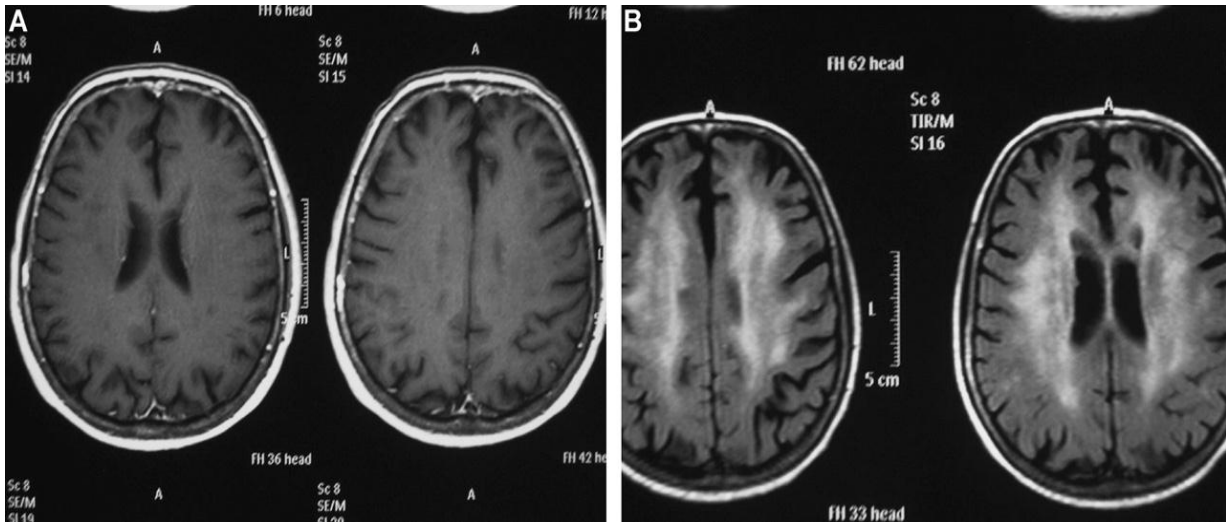
Figure 17 : Aspects neuroradiologiques de la carence en vitamine B12.

A et B : IRM médullaire séquence t2 en coupe axiale (A) montrant un hypersignal des cordons postérieurs en V inversé et en coupe sagittale (B) montrant un hypersignal cervical médullaire étendu.

C et D : IRM cérébrale coupes axiales en séquence FLAIR. Hypersignaux symétriques intéressant les régions dorsolatérales du tronc cérébral (C) [56]. Hypersignal diffus et symétrique de la substance blanche périventriculaire chez une femme de 45 ans avec déclin cognitif progressif (D) [57].



Cliché de gauche : l'IRM de la moelle épinière cervicale met en évidence un hypersignal anormal des cordons postérieurs, longs faisceaux nerveux véhiculant notamment la sensibilité tactile épicrotique (superficielle) et la sensibilité proprioceptive (profonde). Cliché de droite : les coupes axiales révèlent un signal hyperintense T2 en « V inversé » (visible au-dessus de la pointe de la flèche jaune).



– Résonance magnétique nucléaire cérébrale. A. Coupes axiales pondérées en T1 après l'injection de gadolinium. B. Coupes axiales pondérées en Flair. L'IRM cérébrale montrait des lésions bilatérales de la substance blanche périventriculaire épargnant les thalami et apparaissant en hyposignal en séquence T1 et en hypersignal sur les séquences T2 et Flair sans rehaussement à l'injection de gadolinium

8. Explorations physiologiques :

Des Potentiels Evoqués Somesthésiques (PES) prolongés, notamment par stimulations des membres inférieurs témoignant d'une souffrance médullaire cordonale postérieure, sont beaucoup plus souvent observés que les anomalies de la conduction sensitive périphérique stricto sensu [61, 62]. Toutefois, les résultats électroneuromyographiques (ENMG), selon plusieurs études, sont en faveur d'une atteinte sensitive axonale dans 22 à 70% des cas, démyélinisante dans 2 à 17% des cas, mixte dans 18 à 67% des cas [63].

9. Test de dU suppression

Ce test de suppression d'incorporation de thymidinetritiée (3HTdR) par la désoxyuridine froide [dU] dans l'ADN n'est réalisé que dans des laboratoires spécialisés. Il s'effectue sur des cellules médullaires obtenues lors de ponction de moelle osseuse en vue de l'examen morphologique. Ce test a l'avantage d'identifier la carence en cause en moins de 24 heures. Il est normal dans les syndromes myélodysplasiques malgré des taux fréquemment bas de folates 60, ou encore dans les cas de taux bas de vitamine ne correspondant pas à une carence tissulaire vraie. Néanmoins, ce test n'est plus réalisé dans la pratique courante.

10. Test de shilling

Il s'agit d'un test d'exploration de l'absorption de la vitamine B12. Il doit être réalisé après le dosage radio immunologique de la vitamine B12 car sa phase initiale comporte une saturation de l'organisme par injection parentérale de 1000 microgrammes de vitamine B12. On fait ensuite ingérer 1 microcurie de vitamine B12 marquée (B12*) au cobalt 57 :

- Chez le sujet normal, la B12* se fixe au FI, arrive à l'iléon, traverse la muqueuse et se retrouve dans le plasma. Comme les transporteurs sont saturés, la B12* réellement absorbée est éliminée dans les urines des 24 heures où une radioactivité supérieure à 10% de la radioactivité ingérée doit donc être normalement retrouvée.
- Chez le sujet carencé par déficit en FI (gastrectomie – maladie de Biermer) ou par déficit intestinal (résection – tumeur) la vitamine B12 n'arrive pas au plasma et la radioactivité des urines de 24 heures reste inférieure à 3% de la radioactivité ingérée.
- Pour faire la différence entre malabsorption secondaire à un défaut de facteur

intrinsèque et malabsorption d'origine intestinale (résection de l'iléon par exemple) on recommence le test en donnant simultanément à ingérer 1 microcurie de vitamine B12 (marquée au cobalt 57) et 1 microcurie de vitamine B12 (marquée au cobalt 58) déjà couplée à du facteur intrinsèque. Si le déficit est secondaire à un problème gastrique, une radioactivité 58 supérieure à 10% est seule observée dans les urines de 24 heures, la radioactivité 57 restant inférieure à 3%. Si le déficit est secondaire à un problème intestinal, les radioactivités urinaires 57 et 58 restent inférieures à 3%.

11. Endoscopie

La gastroscopie est indispensable pour le diagnostic positif des carences en vitamine B12 ainsi que dans l'orientation étiologique de celles-ci. Elle permet d'évaluer l'état de la muqueuse gastrique macroscopiquement et microscopiquement à l'aide de biopsies. Classiquement, elle met en évidence un aspect de gastrite atrophique chronique caractérisée macroscopiquement par la raréfaction des plis de la muqueuse gastrique et l'amincissement de celle-ci. On peut différencier deux types d'atrophie gastrique : **le type A**, dit également auto-immune, retrouvé au cours de la maladie de Biermer, qui intéresse le fundus et épargne l'antra ; et le type B, non auto immune qui n'épargne pas l'antra. Néanmoins, cette répartition topographique n'est pas spécifique, et ne permet pas à elle seule de faire la part entre maladie de Biermer et syndrome de non dissociation de la vitamine B12. Par ailleurs, l'endoscopie est un outil indispensable pour la surveillance des patients, vu le risque de dégénérescence cancéreuse dans le cadre de la maladie de Biermer notamment.

VI. La démarche diagnostique :

Les étapes diagnostiques devant une carence en vitamine B12 sont représentées dans la figure 4. Cette démarche se veut avant tout réaliste, en particulier chez les personnes âgées, en évitant les explorations invasives ou systématiques, voire « inutiles », comme le myélogramme systématique ou la gastroscopie de principe [1]. En effet, devant une présentation neurologique et/ ou extra neurologique évocatrices d'une carence en vitamine B12, notamment chez une population à risque. Il est souhaitable d'affirmer biologiquement cette carence en vitamine B12, par la réalisation d'un dosage des taux de vitamine B12 et ou d'homocystéine. Une fois que le tableau clinique, biologique ou radiologique de carence en vitamine B12 soit fortement évoqué (tableau I), il faudra commencer par rechercher des stigmates cliniques et biologiques de dénutrition ou de malabsorption (poids, albuminémie, enquête alimentaire, diarrhées ou stéatorrhée) ainsi que certaines causes iatrogènes et entamer les traitements étiologique et substitutif appropriés. Si ce premier bilan s'avère négatif, la maladie de Biermer doit être alors évoquée, surtout en présence d'un terrain d'auto-immunité. Il sera convenable en premier lieu, de rechercher la présence d'anticorps anti FI et anti cellules pariétales gastrique sériques, une élévation de la gastrinémie (ou de la chromogranine A). Puis en deuxième intention et uniquement à ce stade, de réaliser une gastroscopie avec biopsies systématiques. Un traitement substitutif à vie sera proposé si la maladie de Biermer est affirmée. Enfin, si aucune de ces étiologies n'est retrouvée, le diagnostic de syndrome de NDB12PP sera retenu et traité, tout en recherchant des circonstances ou des facteurs favorisants (tableau II), voire même retenir son caractère « idiopathique » en cas de bonne réponse après un mois de traitement d'épreuve par voie orale (figure 4).

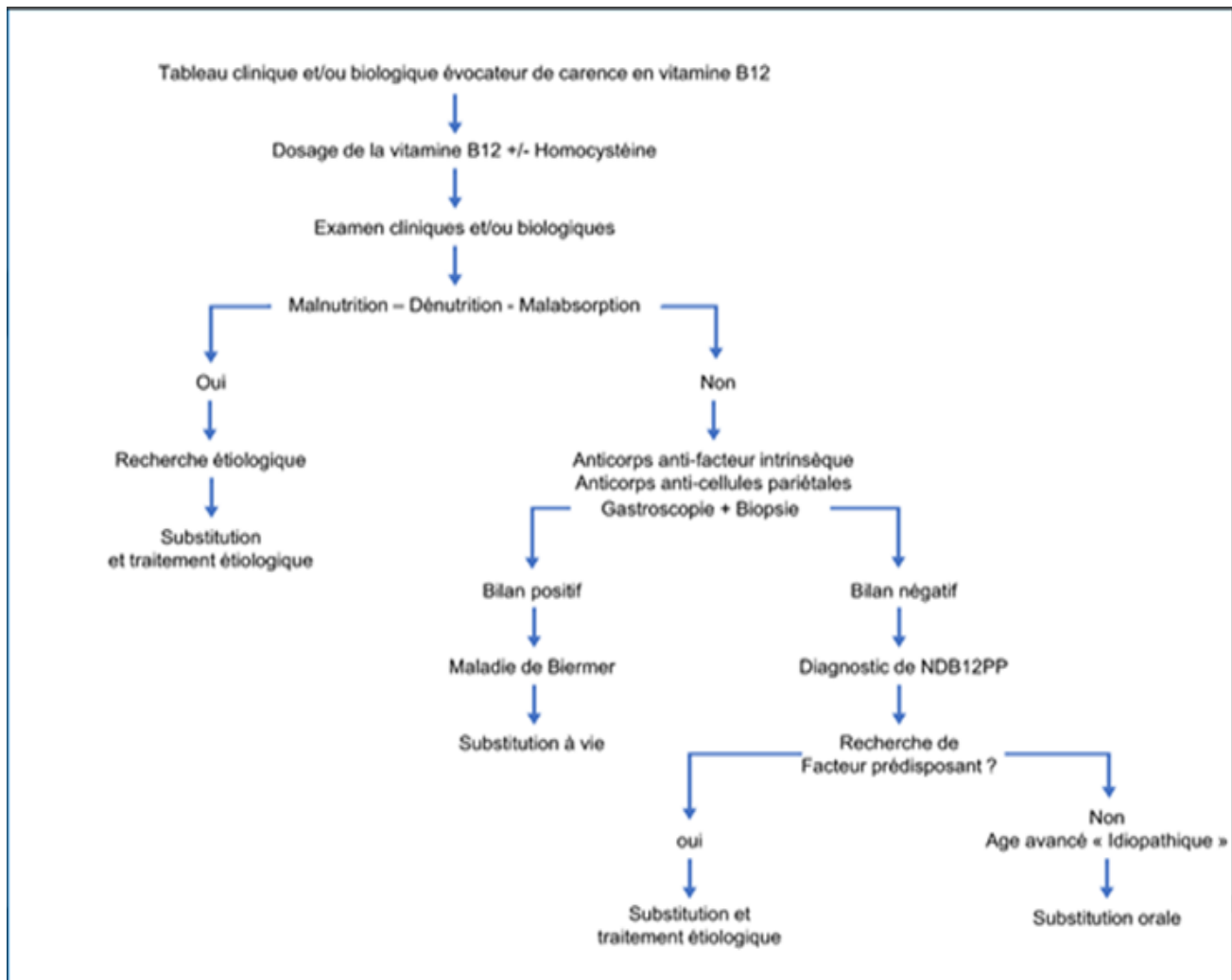


Figure 18. Démarche diagnostique devant une carence en vitamine B12 [1, 25]

VII. Etiologies

Il existe différentes situations ayant pour conséquence une carence en vitamine B12. Elles sont classées selon leurs mécanismes physiopathologiques (Figure 5) (64).

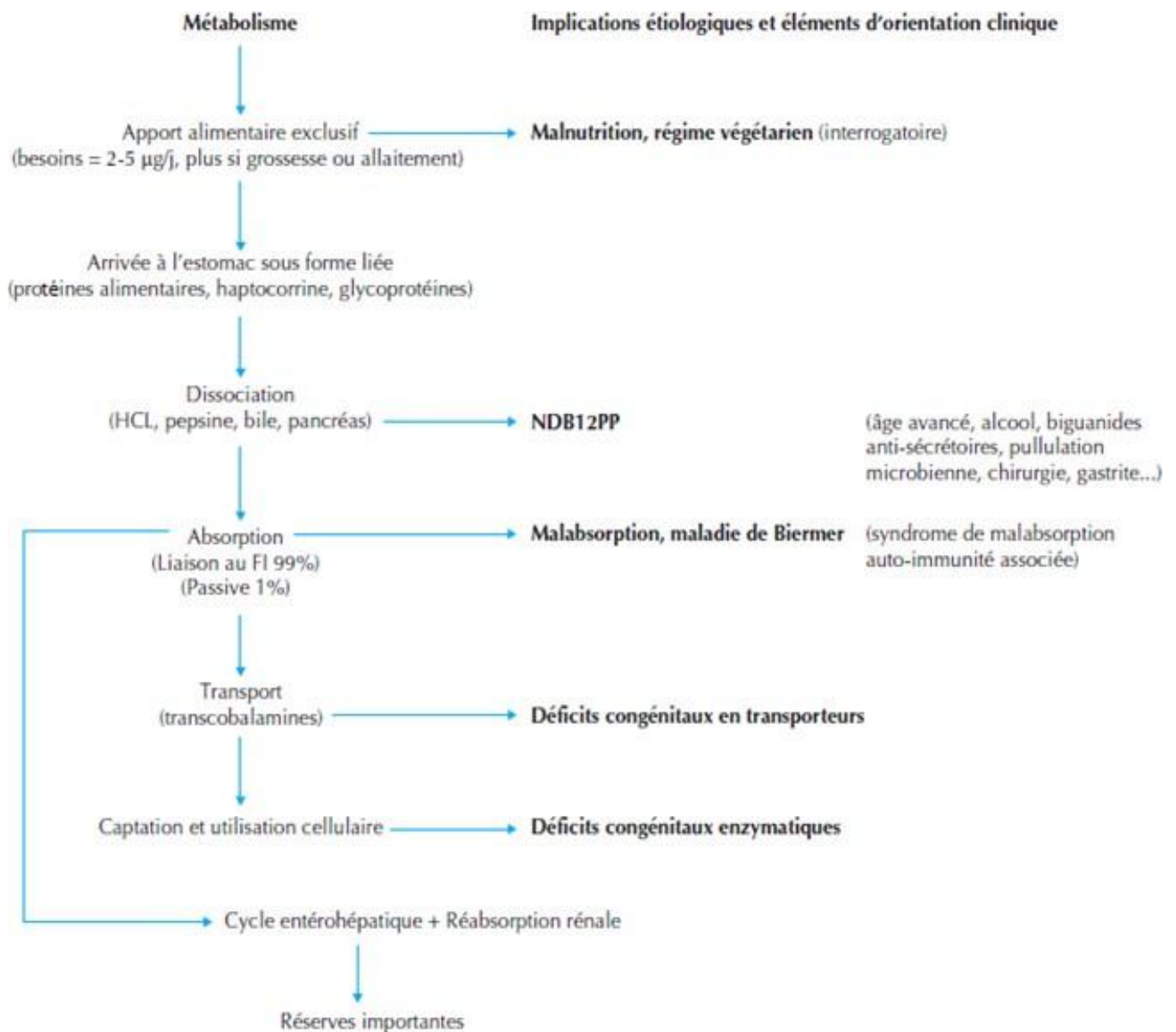


Figure 19. Les étapes du métabolisme de la vitamine B12 et étiologies des carences.

(49)

A. Carence d'apport :

On la retrouve rarement dans les pays industrialisés (2) (où elle correspond à environ 1 à 2% des étiologies de carence en vitamine B12), essentiellement chez des sujets à risques comme les personnes ayant un régime végétarien strict, les sujets dénutris, les sujets âgés ou institutionnalisés, ou encore les bébés allaités exclusivement dont la mère est carencée en B12 (régime végétarien strict ou malnutrition dans les pays en voie de développement par exemple).

B. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 des protéines porteuses : NDB12PP ou encore « Food cobalamin malabsorption » :

Ce syndrome regroupe environ 50 à 60% des étiologies de carence en vitamine B12. Il correspond, comme son nom l'indique, à l'incapacité de libération de la vitamine des protéines porteuses (alimentaires et/ou intestinales de transport). Il comporte les pathologies responsables d'une rupture de l'intégrité du système de transport. Il s'agit de l'étiologie principale de carence en vitamine B12 dans les pays développés mais elle correspond néanmoins à un diagnostic d'exclusion.

Jusqu'au début des années 1990, le profil étiologique des déficits en cobalamine était dominé chez l'adulte par la maladie de Biermer. Néanmoins, depuis une quinzaine d'années, de nouveaux concepts physiopathologiques ont été mis en évidence dans la compréhension du métabolisme de la vitamine B12. Ceci est le fruit de la description d'un nouveau cadre étiologique connu actuellement sous le nom de « syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses » (SNDB12PP), également appelée « mal digestion des cobalamines alimentaires » (64). Au niveau gastrique, la vitB12 est liée aux protéines alimentaires, aux glycoprotéines salivaires et gastriques dont la plus importante est l'haptocorrine. La vitB12 doit être

dissociée de ces différentes protéines afin de se lier au FI et d'être transportée dans la circulation sanguine. Le syndrome de NDB12PP correspond à tout état pathologique faisant suite à un défaut au niveau de cette étape de dissociation (64). Il est défini par une concentration sérique de vitB12 basse (<200pg/ml), avec un apport alimentaire en cobalamine satisfaisant, 2 à 5 µg/j et un test de Shilling standard normal excluant une maladie de Biermer. Ces trois critères sont nécessaires au diagnostic du SNDB12. En effet, en présence d'un tableau clinique et/ou biologique évocateur, le diagnostic se fera en plusieurs étapes. Il faudra écarter la possibilité d'une carence d'apport, par une enquête alimentaire permettant de vérifier l'absence d'une dénutrition, malnutrition ou malabsorption, puis tester la présence ou non d'anticorps anti FI et anti cellules pariétales afin d'exclure la maladie de Biermer. Une fois le diagnostic en faveur d'un SNDPP, on recherchera l'étiologie afin de décider du traitement. Ainsi, lorsque le syndrome survient suite à la présence de facteurs prédisposant (gastrite atrophique, infection chronique, prise d'anti-acide, de biguanides, pullulation microbienne, VIH, le syndrome de Sjögren et la sclérodermie), une substitution orale ainsi qu'un traitement étiologique sont nécessaires. En cas d'âge avancé (cause idiopathique), seule une substitution orale est de rigueur (64).

C. Maladie de Biermer ou anémie pernicieuse (26) :

Elle représente 20 à 50 % des étiologies des carences en B12 chez l'adulte (Andres et al. 2004 ; Andres et Serraj. 2012). Elle touche le plus souvent les personnes âgées de plus de soixante ans, avec une prédilection pour le sexe féminin. Elle peut survenir aux alentours de la trentaine souvent alors en association avec d'autres affections réputées auto-immunes (l'anémie pernicieuse juvénile est exceptionnelle) (Kozyraki. 2012). La maladie de Biermer peut être associée à de

nombreuses maladies auto-immunes : vitiligo, maladie d'Addison, syndrome de Sjögren, par exemple.

Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'une atrophie de la muqueuse gastrique au niveau du fundus, responsable d'un défaut de sécrétion du FI, protéine nécessaire à l'absorption de la vitamine B12 intestinale.

Deux anticorps peuvent être retrouvés dans le plasma et les sécrétions gastriques :

- un anticorps anti-FI (sensibilité 50 %, spécificité supérieure à 98 %) ;
- un anticorps anti-cellules pariétales gastriques spécifiquement dirigé contre la pompe à protons H⁺ /K⁺ ATPase (sensibilité 90 %, spécificité 50 %).

Sur le plan physiopathologique, au cours de la maladie de Biermer la carence en vitB12 résulte d'une atteinte auto-immune dirigée contre le FI et l'épithélium gastrique. Les anticorps anti-FI ont la propriété de bloquer la fixation de la vitB12 au FI ou de bloquer la fixation du complexe B12-FI sur les récepteurs iléaux. La deuxième composante de la maladie est une gastrite atrophique, vraisemblablement secondaire à des lymphocytes T CD4 auto-réactifs dirigés contre la pompe ATPase H⁺-K⁺ dépendante (pompe qui libère les ions hydrogène, dans la lumière gastrique en échange du potassium) (Andres et al. 2004).

Cliniquement, elle est responsable du schéma clinique classique de carence en vitB12, avec des manifestations hématologiques, neurologiques et digestives, en plus des manifestations cliniques en rapport avec les maladies auto-immunes fréquemment associées à cette maladie.

Le dosage combiné de ces deux anticorps permet un diagnostic relativement fiable, particulièrement chez les patients présentant des anomalies biologiques associées : anémie macrocytaire et carence en vitamine B12.

En cas de suspicion de maladie de Biermer, une endoscopie oeso-gastro-duodénale (EOGD) permet de confirmer le diagnostic. De plus, elle permet le diagnostic de gastrite atrophique et/ou de confirmer la présence d'une infection à *Helicobacter pylori*. Environ 20% des patients ayant une maladie de Biermer présentent également une gastrite à *H.Pylori*, qu'il convient de traiter.



Figure 20 : Aspects endoscopiques de la gastrite atrophique en rapport avec la maladie de Biermer

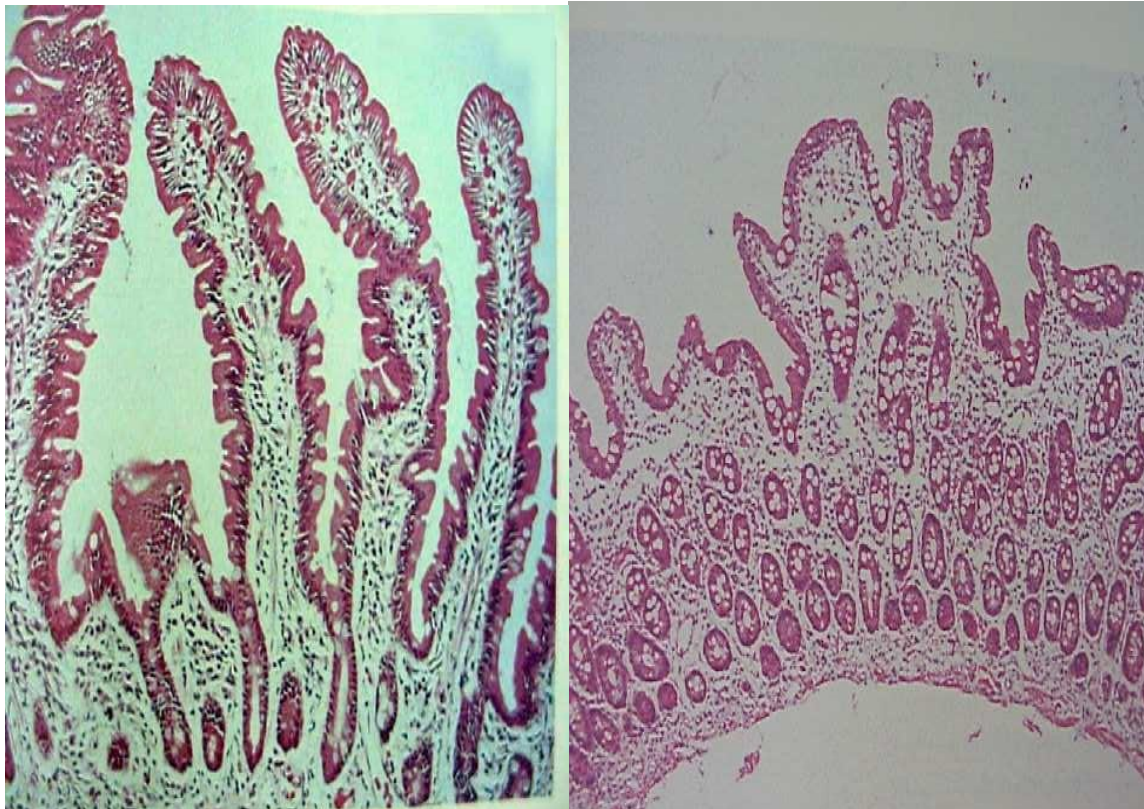


Figure 21 : Aspect histologique de l'atrophie gastrique au cours de la maladie de Biermer

D. Déficiets congénitaux enzymatiques ou en transporteurs :

Ces déficits sont très rares. Par exemple, le déficit en transcobalamine II est un trouble héréditaire du transport de la cobalamine, de transmission autosomique récessive. Il est causé par des mutations du gène *TCN2*. Une quarantaine de cas a été décrit dans la littérature actuellement (Orphanet).

Il existe également des déficits en cobalamine. Par exemple, le déficit en cobalamine de type F correspond à une pathologie héréditaire, de transmission autosomique récessive. Sa prévalence est estimée à moins de 1 pour 1 million. Ce déficit entraîne un défaut de libération lysosomale de la vitamine B12, et par

conséquent, un déficit combiné de synthèse de l'adénosylcobalamine et de la méthylcobalamine.

E. Cause indéterminée :

Il est important de noter que l'étiologie de la carence en vitamine B12 reste indéterminée dans environ 10% des cas. Les conséquences physiopathologiques d'une carence en B12 La vitamine B12 joue un rôle important dans la synthèse des bases puriques nécessaires pour la production de nouveaux acides nucléiques, nécessaires à la multiplication cellulaire.

L'altération de la synthèse de l'ADN entraîne un blocage de la maturation cellulaire qui se traduit par un retard de la division cellulaire et par un ralentissement du turn-over des tissus. Cette atteinte touche en premier lieu les tissus à renouvellement rapide (épithélium buccal, digestif, génital et urinaire, moelle osseuse), entraînant des manifestations hématologiques et cutanéomuqueuses au premier plan.

L'altération de la conversion de l'homocystéine en méthionine se traduit par un défaut de synthèse de la protéine de base de la myéline (conduction de l'influx nerveux) (68). Ce défaut de synthèse serait responsable de l'apparition des anomalies de la conduction nerveuse par rupture de l'intégrité fonctionnelle et structurale de la myéline. De plus, une augmentation de l'homocystéine plasmatique peut entraîner des états d'hypercoagulabilité et des accidents thrombo-emboliques.

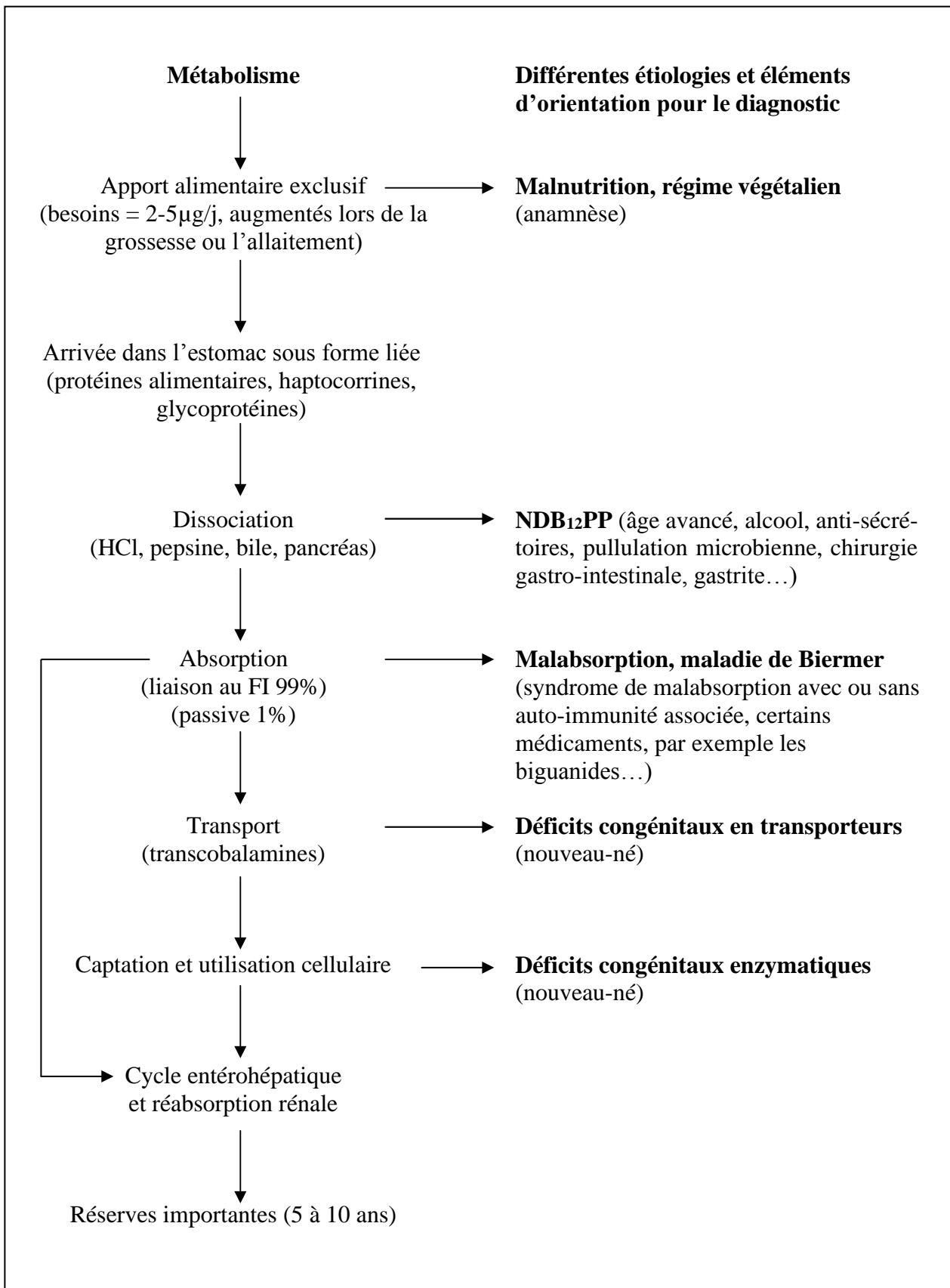


Figure 22 : Différentes étiologies de la carence en vitamine B12 et éléments d'orientation pour la recherche d'une étiologie, d'après Serraj et al.

VIII. Traitement d'une carence vitaminique :

A. Objectifs :

Le traitement vise trois objectifs : corriger la carence, recharger les réserves, et traiter si possible la cause de la carence. La correction de la carence est réalisée avec la vitamine appropriée, sauf en cas d'urgence, c'est-à-dire de pancytopénie sévère et d'anémie profonde mal tolérées. Dans ces cas, les deux vitamines sont administrées simultanément.

La réponse précoce au traitement est évaluée sur l'ascension des réticulocytes (appelée "crise réticulocytaire"), qui est maximale entre le cinquième et le dixième jour, par la normalisation du taux de globules blancs et de plaquettes entre le troisième et le dixième jour, et par celle du taux d'hémoglobine entre le premier et le deuxième mois. La moelle redevient normoblastique en 48 heures, mais les métamyélocytes géants et les polynucléaires hypersegmentés persistent pendant plusieurs jours, voire pendant plusieurs semaines.

B. Traitement substitutif :

1. Substitution parentérale :

Le traitement des carences en B12 consiste en une supplémentation en cobalamines (cyanocobalamine ou hydroxocobalamine). La voie d'administration utilisée par les praticiens depuis longtemps est la voie parentérale (intramusculaire, la voie veineuse étant exceptionnelle vu le risque allergique). L'hydroxocobalamine est la forme la plus active et la mieux retenue dans l'organisme. 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 1 fois par semaine pendant un mois pour le traitement d'attaque. En traitement

d'entretien, on donnera une injection par mois jusqu'à correction de la cause, ou éventuellement à vie s'il s'agit d'une maladie de Biermer. Le traitement des formes pancytopéniantes ne semble pas différer du schéma précédemment détaillé.

2. Traitement par voie orale :

L'efficacité de la vitamine B12 sous forme de cynocobalamine (qui est la forme orale commercialisée) administrée par voie orale dans le cadre du syndrome NDB12PP et de la maladie de Biermer a été démontrée. Le schéma thérapeutique repose sur l'administration de 1000µg/j de vitamine B12 par voie orale jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer. La voie orale possède plusieurs avantages par rapport à la voie parentérale, elle est moins contraignante, elle présente moins d'effets secondaires, elle est bénéfique pour les patients qui ont un risque hémorragique élevé, elle épargne au patient la douleur infligée par la voie intramusculaire et le coût de traitement per os est bien inférieur.

Néanmoins, il existe des cotés négatifs de ce traitement vu la nécessité d'une observance stricte ce qui peut faire défaut chez les patients âgés et en particulier les patients déments et en cas de diarrhée ou de vomissement qui contre indiquent la voie orale [34]. Les modalités de ce traitement oral par la vitamine B12 ainsi que son efficacité au long cours ne sont pas encore totalement validées. 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. [30–35]

3. Autres modalités thérapeutiques :

Autres voies d'administration de la B12 ont été récemment proposées : la voie sublinguale et nasale avec des résultats satisfaisants. [30]

C. Traitement étiologique :

Il consiste en l'éradication d'une infection à *Helicobacter pylori*, au traitement d'une insuffisance pancréatique exocrine, à l'arrêt d'un médicament responsable de la carence, en encore au traitement d'une tuberculose iléo caecale, ou du bothriocéphale.

D. Autres thérapeutiques : [37]

- Les transfusions sanguines peuvent s'avérer nécessaires si l'anémie est mal tolérée.
- Substitution d'une éventuelle carence martiale associée.
- La rééducation motrice

E. Durée du traitement :

Dans la maladie de Biermer, la supplémentation devra se faire à vie. Dans les autres étiologies des carences en cobalamines, une supplémentation est recommandée, et ce, jusqu'à traiter l'étiologie à l'origine de la carence en vitamine B12 (infection à *Helicobacter pylori*, prise médicamenteuse,)

F. 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.

Tableau 4 : résumant les résultats de plusieurs études menées par Andrès et al. Pour évaluer l'efficacité du traitement par voie orale 57,102–104.

Type d'étude Population concernée	Modalités thérapeutiques	Principaux résultats
<ul style="list-style-type: none"> • Étude prospective ouverte • $n = 10$ sujets • Carence en vitamine B12 documentée en rapport avec un syndrome de NDB12PP 	Cyanocobalamine administrée par voie orale à la posologie moyenne de 650 µg/jour pendant 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Normalisation de la vitamine B12 sérique chez 80 % des sujets • Élévation significative de l'Hb de 1,9 g/dL et diminution significative du VGM de 7,8 fL • Disparition des anomalies cliniques chez 20 % des sujets
<ul style="list-style-type: none"> • Étude prospective ouverte • $n = 30$ • Carence en vitamine B12 documentée en rapport avec un syndrome de NDB12PP 	Cyanocobalamine administrée par voie orale à la posologie de 250 à 1000 µg/jour pendant 1 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Normalisation de la vitamine B12 sérique chez 87 % des sujets • Élévation significative de l'Hb de 0,6 g/dL et diminution significative du VGM de 3 fL ; correction de l'Hb et du VGM chez 54 % et 100 % des sujets, respectivement
<ul style="list-style-type: none"> • Carence en vitamine B12 documentée en rapport avec un syndrome de NDB12PP • Étude prospective ouverte • $n = 30$ • Carence en vitamine B12 en rapport avec un syndrome de NDB12PP • Étude prospective ouverte 	Cyanocobalamine administrée par voie orale à la posologie de 125 à 1000 µg/jour pendant 1 semaine	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en évidence d'un effet dose (posologie > 500 µg/jour plus efficace) • Normalisation de la vitamine B12 sérique chez les sujets traités à une posologie > 250 µg/jour ; mise en évidence d'un effet dose (posologie > 500 µg/jour plus efficace)
<ul style="list-style-type: none"> • Étude prospective ouverte • $n = 10$ sujets • Carence en vitamine B12 documentée en rapport avec une maladie de Biermer 	Cyanocobalamine administrée par voie orale à la posologie de 1000 µg/jour pendant 3 mois	<ul style="list-style-type: none"> • Normalisation de la vitamine B12 sérique chez 100 % des sujets • Élévation significative de l'Hb de 5,45 g/dL et diminution significative du VGM de 10,4 fL • Disparition des anomalies cliniques chez 30 % des sujets

NDB12PP : non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ; Hb : hémoglobine ; VGM : volume globulaire moyen.

IX. Evolution :

Sur le plan clinique, les troubles hématologiques et digestifs régressent en premier lieu, la réponse de l'atteinte neurologique au traitement de supplémentation est moins prévisible. Néanmoins, il prévient toujours une éventuelle aggravation et permet souvent d'obtenir une correction partielle voire complète s'il est instauré précocement. Des réponses peuvent être obtenues dans quelques jours mais peuvent prendre jusqu'à 12 à 18 mois pour être complètes ou maximales [26]. Sur le plan biologique, Les modifications hématologiques sont rapides : au niveau de la moelle, les corrections se font dès le 3ème jour, les érythroblastes basophiles normaux cohabitent avec les mégalo blasts qui devraient disparaître au bout d'une semaine environ [69–70]. Les réticulocytes augmentent rapidement, dès le 5ème jour on obtient la crise réticulocytaire, le nombre de globules rouges s'élève suivi par le taux de l'hémoglobine puis par l'hématocrite, le VGM redevient normal graduellement, la correction de la leucopénie et de la thrombopénie se fait dès la première semaine. L'hémogramme redevient normal au bout de 6 à 8 semaines. Le taux élevé de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine sériques se normalisent en 2 mois du début de la supplémentation.

X. Le suivi :

Il n'existe pas de consensus concernant le suivi dans les carences en vitamine B12. Il est donc laissé à l'appréciation de chaque équipe d'organiser ses examens complémentaires en fonction de l'évolution des malades et de leur qualité de vie. Ainsi, il n'y a pas de règles bien établies sur l'intérêt de répéter les dosages biologiques, une fois le traitement instauré, ni sur la fréquence de ces éventuels dosages (71). En cas d'atteinte neurologique initiale, la réalisation d'une IRM après instauration du traitement semble nécessaire. Néanmoins, là encore, il n'y a pas réellement de recommandations à ce sujet. Enfin, en cas de maladie de Biermer, la surveillance par endoscopie haute est recommandée, trimestrielle la première année en présence de lésions néoplasiques, puis plus espacée en l'absence de récurrence macroscopique ou histologique. Il est à noter qu'en l'absence de telle lésion une surveillance endoscopique bi-annuelle est souhaitable (62).

PARTIE PRATIQUE

I. Introduction :

Le déficit en vitamine B12 (cobalamine) est un désordre fréquent et potentiellement grave. Il est souvent sous-diagnostiqué en raison de son installation insidieuse et de ses manifestations cliniques souvent frustes ou atypiques [1–3]

La sévérité potentielle de ses complications, notamment hématologiques et neurologiques, rend compte de la nécessité d'une connaissance parfaite par le clinicien des signes et symptômes de cette affection.

L'atteinte neurologique au cours des carences en vitamine B12 est fréquente ; selon Andrès et Heaton (12), elle est présente dans 2/3 des cas.

Notre travail consiste en une étude rétrospective, portant sur 26 patients qui présentent des manifestations neurologiques révélant une carence en vitamine B12, recrutés au service de neurologie, d'hématologie clinique et de médecine interne de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès entre janvier 2014 et décembre 2019.

A travers cette étude nous analysons le profil épidémiologique, les aspects cliniques et paracliniques et les modalités évolutives sous traitement des atteintes neurologiques par carence en vitamine B12, nous rapportons les résultats de notre série et nous les comparons aux données de la littérature.

II. Matériel et méthodes :

A. Type et cadre de l'étude :

Nous avons analysé rétrospectivement 26 dossiers des patients hospitalisés au service de neurologie, d'hématologie clinique et de médecine interne de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès et qui répondaient à nos critères d'inclusion. La sélection des dossiers a été faite à partir des conclusions de sortie des malades.

Période de l'étude : L'étude a été menée du janvier 2014 et décembre 2019.

B. Echantillonnage :

- **Les critères d'inclusion :** Les critères d'inclusion étaient la présence des troubles neurologiques associés à des anomalies hématologiques et/ou une carence en cobalamine documentée. Avec un taux d'acide folique normal. La définition de la carence en cobalamine est représentée par un taux de cobalamine $< 200\text{pg/ml}$.

- Le diagnostic de la maladie de Biermer, dans le cadre étiologique, a été retenu sur la présence de

→ Gastrite atrophique fundique à la gastroscopie.

→ AC anti FI et/ou AC anti-cellules pariétales.

→ Le test de schilling n'était disponible pour aucun patient.

- Pour le diagnostic du syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses, tous les critères de Carmel n'étaient pas réunis.

C. Recueil des données :

Pour l'analyse des données nous avons établi une fiche d'exploitation commune :

Fiche d'exploitation

Les manifestations neurologiques de la carence en vitamine b12

Identité :

Nom : Age :ans
 Sexe : Niveau Socio-économique :
 Origine géographique : Profession :
 Date d'entrée : Date de sortie :
 Mutualiste : Oui / Non N° de dossier :

Motif d'hospitalisation ou de consultation :

.....

Les antécédents :

- **Personnels :**
 - ✓ Médicaux :
 - ✓ Chirurgicaux :
 - ✓ Toxiques et prise médicamenteuse :
 - ✓ Gynéco-obstétricaux :
- **Familiaux :**
**L'**

histoire de la maladie :

- Date de début des symptômes :
- Mode d'installation :

Tableau clinique :

- Signes généraux.....
- Signes neurologiques :

- Signes extra neurologiques :
 - ✓ Digestifs :
 - ✓ Hématologiques :
- Autres:

Paraclinique :

- **Biologie :**
 - ❖ **NFS :**
 - ✓ Hémoglobine :
 - ✓ VGM :
 - ✓ CCMH :
 - ✓ Hématocrite :
 - ✓ GB :élé/mm³
 - ✓ Plaquette :élé/mm³
 - ✓ Taux de réticulocytes :
 - ❖ **Frottis sanguin :**
 - ✓ Fait : / non fait :
 - ✓ Anomalies morphologiques :
 - ❖ **Myélogramme :**
 - ✓ Moelle riche : / Pauvre.....
 - ✓ Mégalo blastoses : oui..... / non.....
 - ✓ Autres lésions :
 - ❖ **Dosages vitaminiques :**pg/ml
 - ❖ **Taux de l'acide folique :**ng/ml
 - ❖ **Dosage de l'homocystéine et de l'acide méthyle malonique sérique :**
 - Fait : Non fait : Valeur de dosage :
 - ❖ **Acide méthyl malonique urinaire :**
 - Fait : Non fait : Valeur de dosage :
 - ❖ **Bilan immunologique**
 - AC anti-FI AC anti-CPG
 - AC anti-TPO..... AC anti-nucléaire
 - ❖ **Test de schilling:**
 - Fait..... non fait.....
 - Résultat de test.....
 - ❖ **Autres :**
 - ✓ Glycémie :
 - ✓ Ionogramme :
 - ✓ CRP/VS:
 - ✓ TSH:
 - ✓ Fer sérique:
 - ✓ LDH:
 - ✓ Hépatoglobine:
 - ✓ Bilirubine :

- ❖ **EMG:** fait..... / Non fait.....
 - ✓ Interprétation:
- ❖ **IRM cérébrale et médullaire:**
 - ✓ Interpretation.....
- ❖ **Scanner cérébrale:**
 - ✓ Interpretation.....
- ❖ **Fibroscopie et biopsie gastrique :**
 - ✓ HP: Oui..... / Non.....
 - ✓ Type de lésions:

TRAITEMENT:

- **Traitement substitutif:**
 - ✓ Forme de vitamine b12 administrée : hydroxo..... / cyanocobalamine.....
 - ✓ Voie d'administration :
 - ✓ Dose administrée :
 - ✓ Durée d'administration :
- **Traitement d'entretien :**
 - ✓ Forme de vitamine b12 administrée : hydroxo..... / cyanocobalamine.....
 - ✓ Voie d'administration :
 - ✓ Dose administrée :
 - ✓ Durée d'administration :
- **Autres thérapeutiques :**

Evolution :

- **Clinique :**
 - ✓ Amélioration:
 - ✓ Stabilisation:
 - ✓ Aggravation:
 - **Biologique :**
 - ✓ HB :
 - ✓ VGM :
 - ✓ Taux de réticulocyte :
 - ✓ Dosage vitamine b12 :
 - **Radiologique :**
 - ✓ Refaite :
 - ✓ Non refaite :
- Résultat :

III. Résultats :

A. Données épidémiologiques

1. Age :

L'âge moyen de nos patients était de $63.5 \pm 12,2$ ans (28 ans – 85 ans).

Ils ont été classés par tranche d'âge ; de $20 < \leq 30$ ans ; de $30 < \leq 40$ ans ; de $40 < \leq 50$ ans ; $50 < \leq 60$ ans ; $60 < \leq 70$ ans ; $70 < \leq 80$ et de $80 < \leq 90$ ans. (Voir figure n° 1).

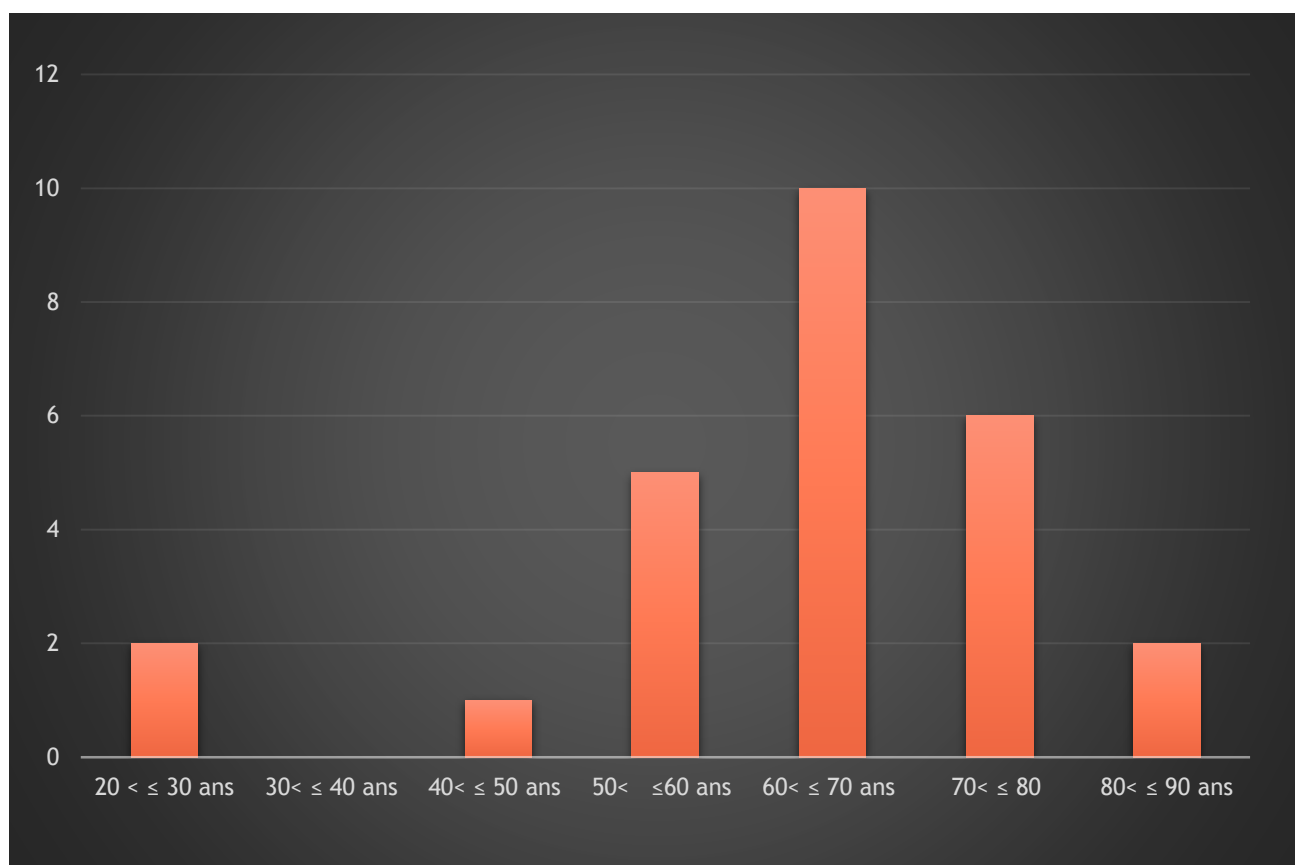


Figure n°1 : Répartition selon l'âge.

2. Sexe :

Parmi les 26 observations étudiées, il y avait 07 femmes et 19 hommes soit un sexe-ratio H/F= 2.7. (Voir figure n° 2) :

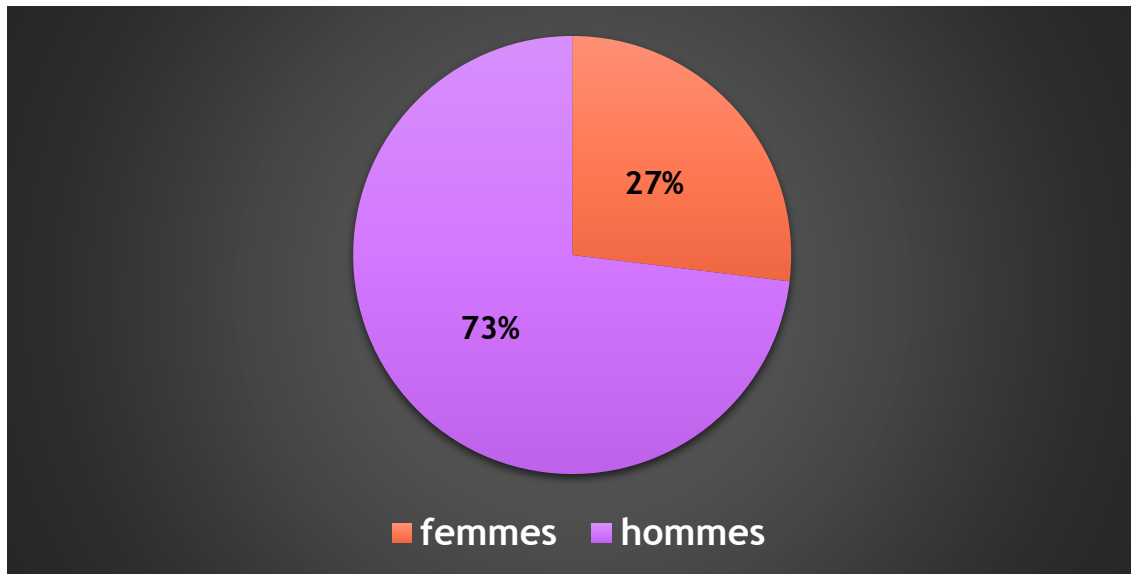


Figure 2 : Répartition selon le sexe.

3. Origine géographique :

Onze patients étaient originaires de Meknès (42.30%), 5 de Séfrou (19.23%), 3 de Fez (11.53%), 3 de khénifra (11.53%), 2 El Hajeb (7.69%), 1 Missour (3.84%), et 1 Taounat (3.84%).

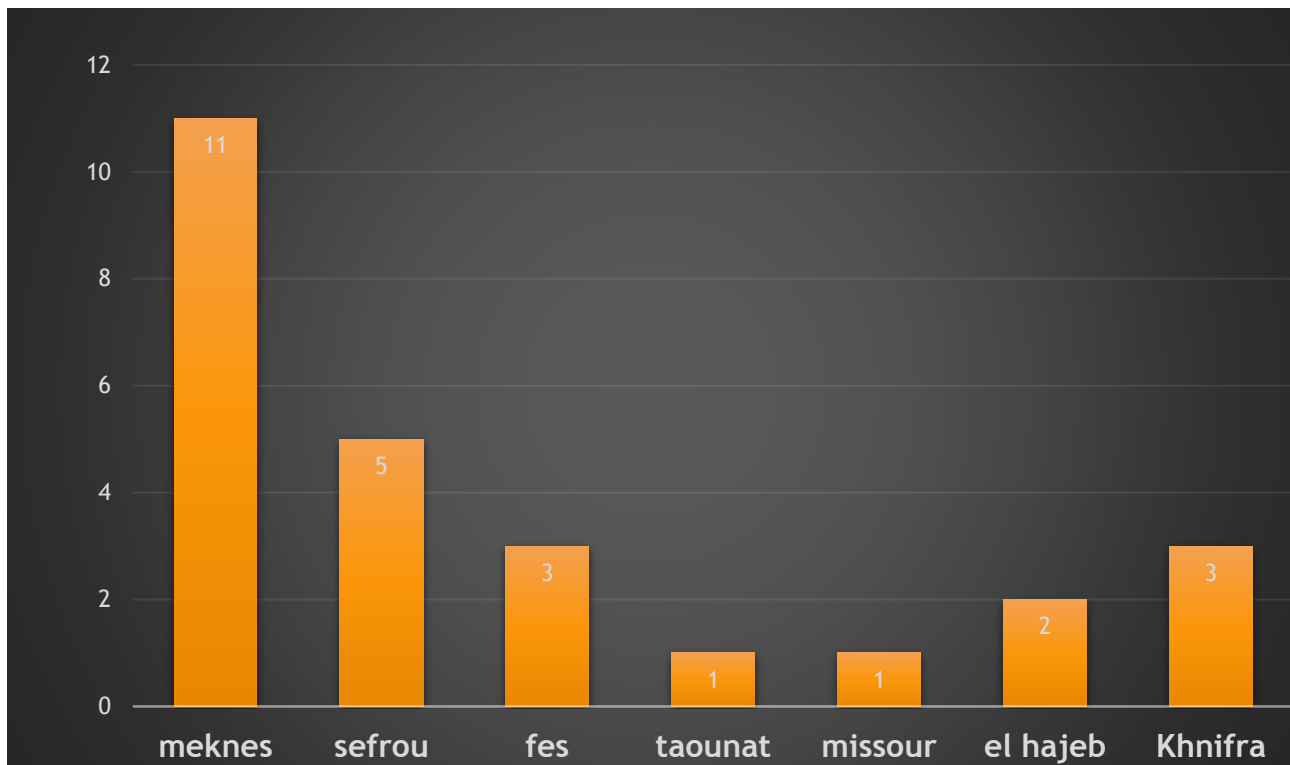


Figure 3 : Répartition selon l'origine géographique

4. Niveau socio-économique :

Tous les patients sont d'un niveau socioéconomique moyen et mutualistes.

B. Les données cliniques :

1. Motif de consultation :

Le motif de consultation était représenté par une atteinte neurologique dans 14 cas soit 53.84 %, et par une atteinte hématologique dans les 12 cas restants soit 46.15 %. (Voir figure n°4)

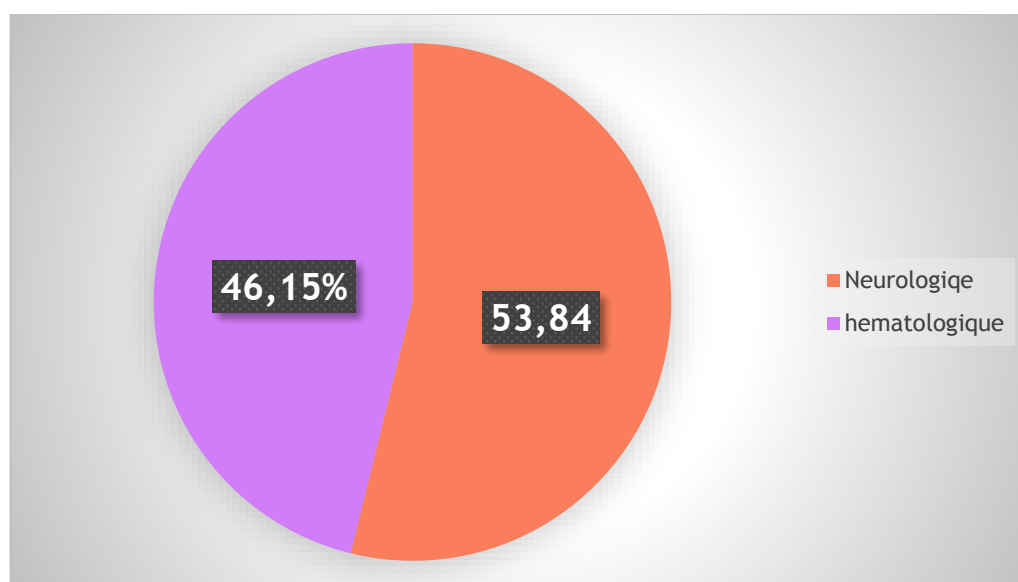


Figure 4 : Répartition selon le motif de consultation

2. Antécédents pathologiques :

- Pour les antécédents, 4 patients avaient un antécédent d'anesthésie générale pour Néphrectomie, Hernie inguinale, chirurgie valvulaire, et Hématome sous durale.
- Deux patients avaient un diabète non insulino-dépendant, avec notion de prise des biguanides.
- Quatre patients avaient un ATCD Hypertension artérielle chronique, un ATCD de tabagisme chronique.
- Deux patients ont présentés un antécédent de problème gastrique non documenté l'une 2 ans et l'autre 5 ans avant la symptomatologie actuelle avec notion de prise d'IPP et anti H2 pour une longue durée.

- Les ATCD d'auto-immunité étaient représentés par deux cas de diabète insulino-dépendant.
- Pas de cas similaires dans la même famille

3. Le délai de diagnostic :

Le délai moyen de diagnostic est de 07,34 mois (extrêmes de 01 moi et 14mois).

Nous avons choisi de classer le délai de diagnostic par des intervalles de temps : $01 \leq \leq 03$ mois ;

$03 < \leq 06$ mois ; $06 < \leq 09$ mois ; $09 < \leq 14$ mois ; (Voire figures 5) :

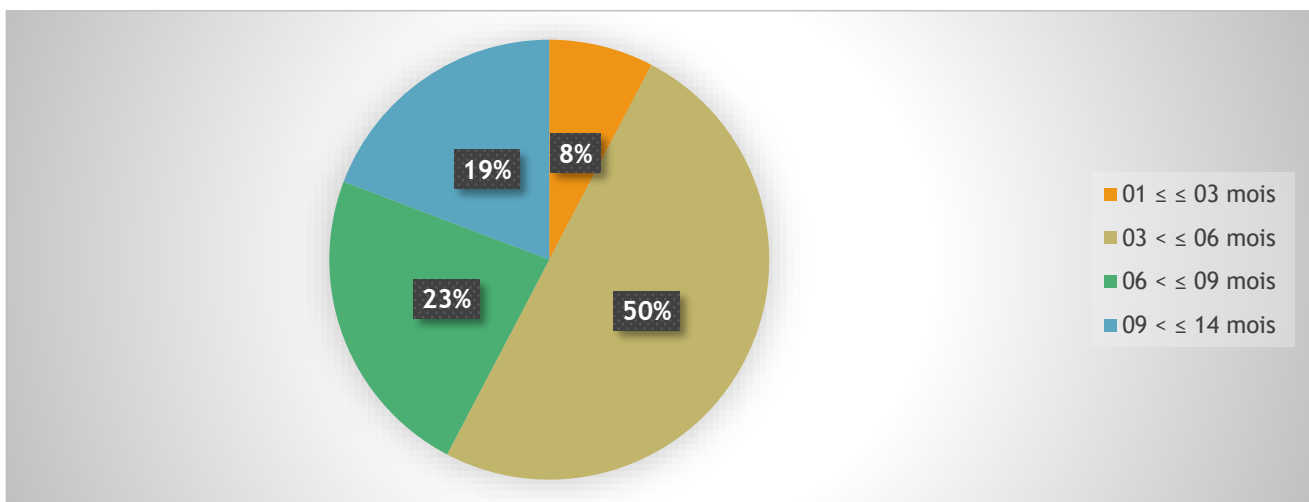
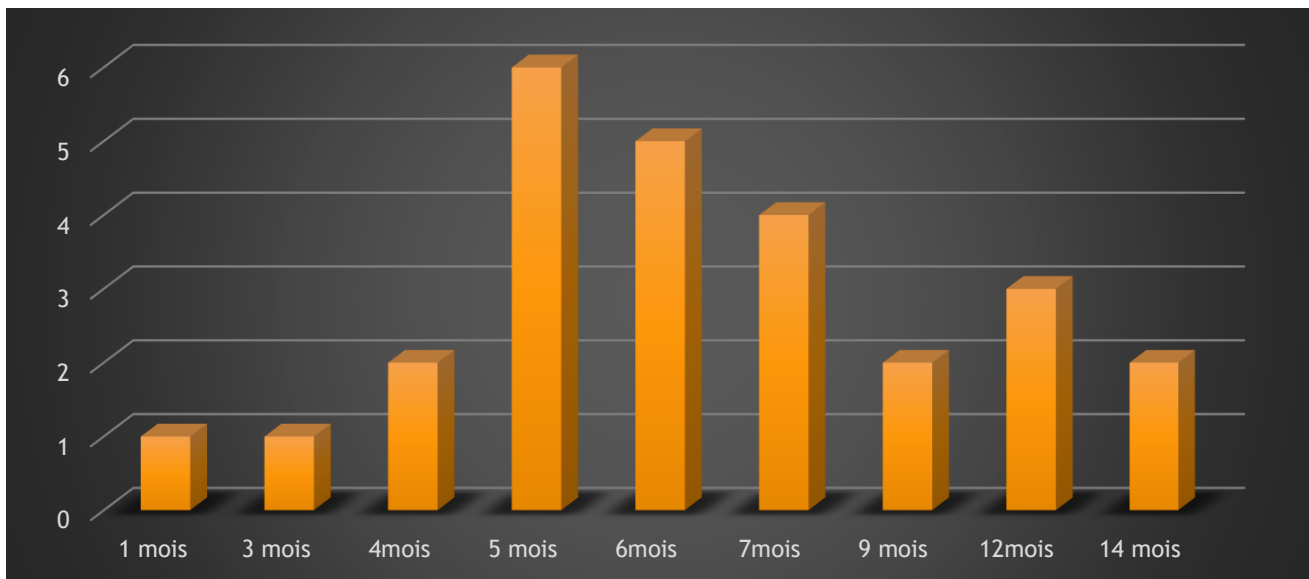


Figure 5 : Le délai entre l'installation du symptôme et la consultation

4. Le tableau clinique :

N° patient	Service	Age et sexe	Renseignements cliniques
1	N	72 / H	<p>Signes généraux : asthénie Syndrome anémique : pâleur cutanéomuqueuse. Bien toléré. Pas d'atteinte digestif. Syndrome neurologique : *Neuropathie probablement périphérique sensitive : les ROT sont abolis + hypoesthésie thermoalgique des 2 MI en chaussette. *syndrome cordonale postérieure : ataxie proprioceptive (marche tâtonnante + l'appui au sol est mal contrôlé).</p>
2	N	85 / H	<p>Signes généraux : AEG Syndrome anémique : pâleur cutanéomuqueuse bien toléré. Atteinte digestive : diarrhée. Syndrome neurologique : *SCM : Paraparésie spastique + ROT vifs des 2 MI + signe de Babinski bilatéral + SPGO perturbé perturbation du sens de position de gros orteil et anesthésie vibratoire + ataxie proprioceptive + paresthésies bilatérales. *Atteinte des nerfs crâniens : Baisse de l'acuité visuelle des 2 yeux.</p>
3	N	62 ans / F	<p>Signes généraux : asthénie. Pas de pâleur cutanéomuqueuse. Syndrome hémorragique : Meleana. Syndrome digestif : épigastralgies + anorexie. Syndrome neurologique : *tableau de sclérose combine de la moelle : ROT vifs et polycinétiques aux 4 membres, clonus rotulien droit, trépidation de la cheville bilatérale, déficit moteur (paraparésie), hypertonie spastique des 2 membres inférieurs prédominante sur les fléchisseurs + ataxie proprioceptive (marche talonnant) et paresthésies bilatérales des 2 membres inférieurs à type de picotement. *Atteinte des nerfs crâniens : Baisse de l'acuité visuelle des 2 yeux.</p>

4	N	66 ans / H	<p>Signes généraux : asthénie. Pas de pâleur cutanéomuqueuse. Pas d'atteinte digestive. Syndrome neurologique : * syndrome cordonale postérieure : Paresthésies des 4 membre avec anesthésie vibratoire + ataxie proprioceptive.</p>
5	N	65 ans / F	<p>Signes généraux : asthénie Pas de pâleur cutanéomuqueuse. Pas d'atteinte digestif. Syndrome neurologique : *sindrome cordonale postérieure : paresthésies de MI avec hypoesthésie vibratoire des MI.</p>
6	N	73 ans / H	<p>Signes généraux : asthénie Syndrome anémique : céphalée intense avec vertige sans pâleur cutanéomuqueuse. Pas d'atteinte digestif. Syndrome neurologique : *sindrome cordonale postérieure+ Altération de la sensibilité vibratoire. *trouble mnésique.</p>
7	N	77 ans / F	<p>Signes généraux : asthénie généralisée Pâleur cutanéomuqueuse bien toléré. Pas d'atteinte digestif. Syndrome neurologique : *trouble de coordination : perturbation de la manœuvre talon- genou. *Trouble mnésique : amnésie antérograde. Signes psychiques : syndrome dépressif.</p>
8	N	67 ans / F	<p>Pas de signes généraux. Pas de pâleur cutanéomuqueuse. Atteinte digestive : épigastralgie. Syndrome neurologique : *tableau de sclérose combine de la moelle : tétraparésie spastique, ROT vifs aux 4 membres, Babinski bilatérale avec altération de position de gros orteil.</p>

9	N	78 ans / H	<p>Signes généraux : asthénie, grabataire. Pas de pâleur cutanéomuqueuse. Pas d'atteinte digestive. Syndrome neurologique : *Syndrome démentiel : troubles praxiques, amnésie antérograde. *Signes psychiques : trouble de comportement type d'agitation et d'agressivité.</p>
10	N	65 ans / H	<p>Signes généraux : AEG Pas de pâleur cutanéomuqueuse. Pas d'atteinte digestive. Syndrome neurologique : *syndrome cérébelleux : Signe de Romberg avec élargissement du polygone de sustentation et troubles de coordination à type de perturbation de la manœuvre talon-genou des 2 membres inférieurs. *syndrome cordonale postérieure : perturbation du sens de position de gros orteil et anesthésie vibratoire + ataxie proprioceptive + paresthésies bilatérales + niveau sensitive cervical, ROT abolis MI. Au totale = trouble de l'équilibre + syndrome cordonale postérieure + abolition des ROT des membre inferieure.</p>
11	N	54 ans / H	<p>Signes généraux : asthénie. Pas de pâleur cutanéomuqueuse. Pas d'atteinte digestif. Syndrome neurologique : *Tableau de sclérose combine de la moelle : Paraparésie spastique, ROT vifs des 2 MI + ataxie proprioceptive (marche tâtonnante), anesthésie vibratoire des 2MI. *Syndrome cérébelleux : Signe de Romberg positif + troubles de coordination à type de perturbation de la manœuvre talon genou des 2MI.</p>
12	N	70 ans / H	<p>Signes généraux : asthénie. Pas pâleur cutanéomuqueuse. Pas d'atteinte digestif. Syndrome neurologique : * syndrome cordonal postérieure : marche ataxique + altération de la sensibilité vibratoire + paresthésies des extrémités des membres. *Trouble de la sensibilité superficielle : hypoesthésie en gant et en chaussette</p>

13	N	64 ans / F	Signes généraux : asthénie + amaigrissement. Pas de pâleur cutanéomuqueuse. Pas d'atteinte digestif. Syndrome neurologique : paresthésies des 2 MI.
14	MI	74 ans / H	Signes généraux : asthénie. Pas de pâleur cutanéomuqueuse. Pas d'atteinte digestif. Syndrome neurologique *SCM : Signe de Babinski bilatéral + ataxie proprioceptive (marche talonnante) + anesthésie vibratoire des 2 MI. *Atteinte de la sensibilité superficielle : Hypoesthésie tactile des 2MI en chaussette des 2 MI.
15	N	62ans / F	Signes généraux : asthénie. Pas de pâleur cutanéomuqueuse. Pas d'atteinte digestif. Syndrome neurologique : lombosciatalgies gauches et droites mal systématisé, rachialgies cervicales intenses irradiant aux 2 MS sans systématisation particulier + Rot vifs aux 4 membres.
16	N	77 ans / H	Signes généraux : asthénie, patient grabataire. Pas de pâleur cutanéomuqueuse. Pas d'atteinte digestif. Syndrome neurologique : *Syndrome pyramidal : ROT vifs aux 2 membres inférieurs avec déficit moteur (lourdeur des 2 membres inférieurs), réflexes cutanés abdominaux abolis des 2 cotés. *Hypoesthésie thermoalgique du membre inférieur droit arrivant jusqu'aux genoux.
17	MI	45 ans / H	Signes généraux : asthénie Syndrome anémique : Pâleur cutanéomuqueuse bien toléré. Syndrome hémorragique : rectorragie occasionnelle. Atteinte digestive : épigastralgie + anorexie. Syndrome neurologique : Tableau de sclérose combine de la moelle : ROT vifs des membres inférieurs, déficit moteur (paraparésie des membre inferieure) + hypoesthésie vibratoire des 2 membres inférieurs + ataxie proprioceptive.

18	MI	62 ans /H	Signes généraux : asthénie. Syndrome anémique : Pâleur cutanéomuqueuse bien toléré. Pas d'atteinte digestif. Syndrome neurologique : paresthésies des 2 membres inférieures.
19	MI	82 ans /H	Signes généraux : asthénie. Syndrome anémique : Pâleur cutanéomuqueuse bien toléré, dyspnée d'effort + palpitation. Pas d'atteinte digestif. Syndrome neurologique : : *Tableau de sclérose combine de la moelle : Discrète paraparésie spastique des 2 MI + ROT vifs + hypoesthésie vibratoire et paresthésie bilatérale des 2 MI de type fourmillement. *Atteinte de la sensibilité superficielle : hypoesthésie tactile et algique des 2 membres inférieurs arrivant jusqu'à genoux *Atteinte des paires crâniennes : hypoacousie bilatérale.
20	MI	59/ H	Signes généraux : AEG Syndrome anémique : Pâleur cutanéomuqueuse bien toléré. Atteinte digestive : douleurs de l'hypocondre droit. Syndrome neurologique : *SCM : Déficit moteur + ROT vifs des 2MI + Hypoesthésie vibratoire + paresthésie bilatérale des 2 MI
21	MI	24 ans / H	Signes généraux : asthénie. Syndrome anémique : Pâleur cutanéomuqueuse + palpitation + dyspnée d'effort. Atteinte digestive : vomissement + nausée. Syndrome neurologique : *Sclérose combine de la moelle : Babinski bilatérale + discrète paraparésie spastique des 2 MI + ROT vifs + SPGO perturbé + anesthésie vibratoire des 2 MI et paresthésie bilatérale des 2 MI de type fourmillement.
22	MI	58 ans / H	Signes généraux : AEG Syndrome anémique : Pâleur cutanéomuqueuse bien toléré. Atteinte digestive : : vomissement + nausée + glossite de Hunter. Syndrome neurologique : *Syndrome pyramidal : ROT vifs aux 2 membres inférieurs avec déficit moteur (lourdeur des 2 membres inférieurs), *Trouble de la sensibilité superficielle : Hypoesthésie tactile et algique des 2 MI.

23	MI	28 ans / F	Signes généraux : asthénie. Syndrome anémique : Pâleur cutanéomuqueuse + palpitation + dyspnée d'effort. Pas d'atteinte digestif. Syndrome neurologique : paresthésies des MI et MS.
24	MI	63 ans / H	Signes généraux : asthénie. Syndrome anémique : Pâleur cutanéomuqueuse bien tolère + Céphalée + palpitation. Pas d'atteinte digestif. Syndrome neurologique : Lourdeurs des membres inférieures +ROT des deux MI abolis + hypoesthésie thermoalgique des 2 MI en chaussette.
25	MI	60 ans / H	Signes généraux : asthénie. Pâleur cutanéomuqueuse bien toléré. Atteinte digestive : vomissement + nausée. Syndrome neurologique : paresthésies des 2 MI isolées.
26	MI	52 ans / H	Signes généraux : asthénie. Pas de pâleur cutanéomuqueuse. Pas d'atteinte digestif. Syndrome neurologique : paresthésies des 2 MI.

a) **Signes neurologiques :**

Tous les patients présentent une atteinte neurologique. Elle était inaugurale chez 14 patients, chez qui elle a constitué le motif de consultation.

Le tableau de SCM est retrouvé dans 09 cas soit 34.61% de l'ensemble des patients. Le tableau suivant (Tableau 1) détaille les éléments syndromiques de SCM (syndrome pyramidal + syndrome cordonal postérieur) retrouvé dans notre série :

Le syndrome de SCM	
Syndrome pyramidale	Syndrome cordonal postérieur
Babinski bilatéral (01 cas)	Hypo/anesthésie vibratoire + ataxie proprioceptive (03 cas)
Déficit moteur + ROT vifs des 2MI (04 cas)	Hypo/anesthésie vibratoire + paresthésie bilatérale des 2 MI (03 cas)
Déficit moteur + ROT vifs des 2 MI + clonus rotulien, trépidation de la cheville (01 cas)	Hypo/anesthésie vibratoire + perturbation du SPGO + paresthésie bilatérale des 2 MI (01 cas)
Déficit moteur des 2 MI + ROT vifs + Babinski bilatéral (03 cas)	Hypo/anesthésie vibratoire + perturbation du SPGO + ataxie proprioceptive + paresthésie bilatérale des 2 MI (01 cas)
	Perturbation du SPGO (01 cas).

Le syndrome de SCM a été la seule manifestation neurologique chez 04 patients, alors qu'il a été associé à d'autres manifestations neurologiques chez les 05 autres cas.

Le syndrome cordonal postérieur est noté chez 07 patients soit 26.92% des cas. Il est la seule manifestation neurologique détectée chez 03 patient, alors qu'il est associé à d'autres manifestations neurologiques dans les 04 autres malades.

Des troubles de la sensibilité superficielle sont notés chez 07 patients soit 26.92 % des cas.

Les paresthésies des 2 membres inférieurs isolées sont notés dans 4 cas soit 15.38 %.

Le syndrome cérébelleux est noté chez 03 patients soit 11.53% des cas, il est fait d'un signe de Romberg associé un trouble de coordination à type de perturbation de la manœuvre talon–genou chez tous ces patients. Il est toujours associé à d'autres manifestations neurologiques.

L'atteinte des nerfs crâniens est présente chez 03 patients soit 11,53% des cas, sous forme d'une baisse de l'acuité visuelle, associée toujours à d'autres manifestations neurologiques.

Un syndrome démentiel, sous forme d'amnésie antérograde dans 2 cas et d'apraxie et d'amnésie antérograde dans un cas.

Les troubles psychiatriques sont notés chez 02 patient soit 7.69% des cas, sous forme d'un syndrome dépressif et troubles de comportements.

Deux cas de syndrome pyramidal isolé a été noté soit 7.69%.

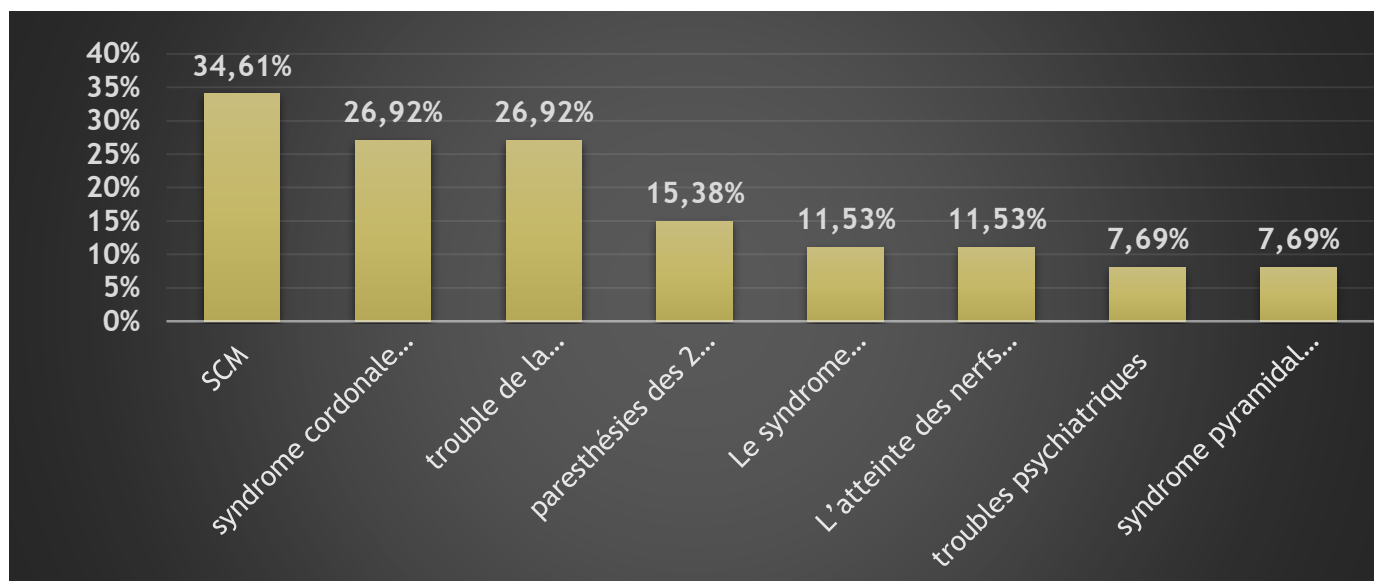


Figure 6 : Répartition des manifestations neurologique.

b) Signes hématologiques :

Les signes cliniques hématologiques sont représentés par un syndrome anémique chez 12 malades soit 46.15 % des cas, fait d'une pâleur cutanéomuqueuse bien toléré isolé dans 7 cas soit 26.92 %, et d'une pâleur cutanéomuqueuse associée à des palpitations et une dyspnée d'effort chez 5 patients (19,23%). Ce syndrome anémique est bien toléré chez tous nos patients.

2 patients avaient un syndrome hémorragique fait de rectorragies occasionnelles dans un cas, et maelena dans l'autre cas. C'étaient des cas de saignements bénins, sans retentissement sur l'état hémodynamique de ces patients.

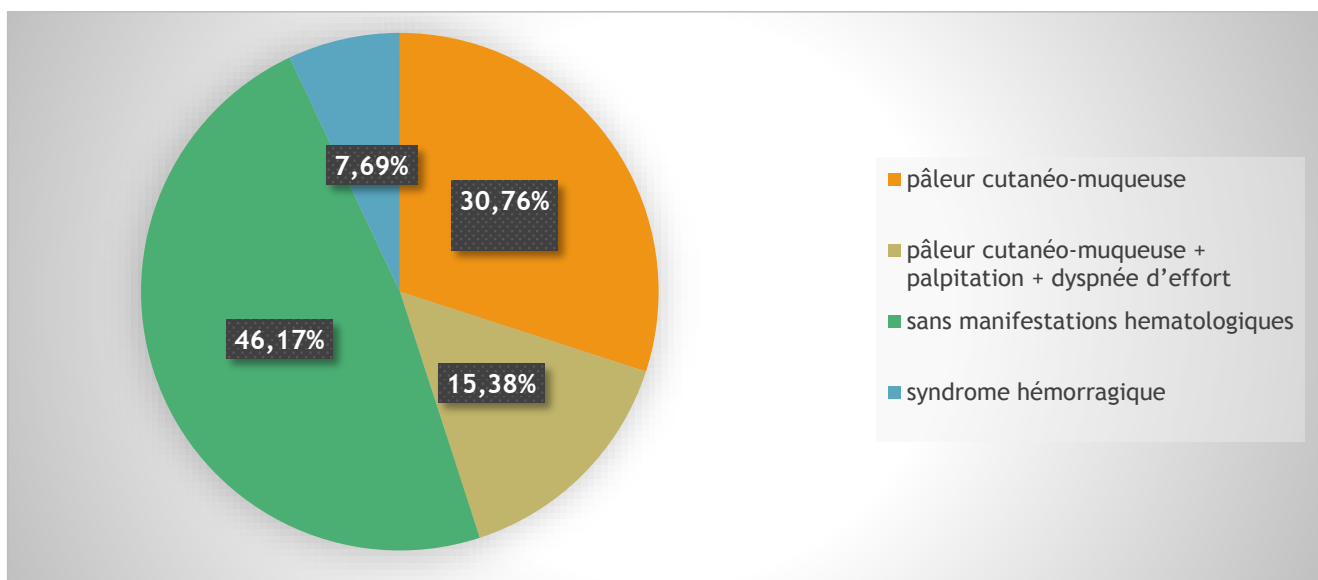


Figure 7 : Répartition des manifestations cliniques hématologiques

c) L'atteinte digestive :

Les troubles digestifs étaient représentés par des épigastralgies dans 4 cas, des nausées avec Les vomissements dans 3 cas et un cas de diarrhée. Une glossite de Hunter été retrouvée dans un cas.

d) Les signes généraux :

Sont présents chez 25 patients (96,15%), représentés essentiellement par une asthénie chez tous ces patients, associée à un amaigrissement non chiffré chez 05 d'entre eux (19.32%).

Tableau 1 : Résumé des données de l'examen clinique :

Signes cliniques	Pourcentages (%)
-Signes neurologiques :	
SCM	09 (34.61%)
Le syndrome cordonal postérieur	07 (26.92%)
Neuropathie sensitive	06 (23.07%)
Paresthésies isolées	04 (15.38 %)
Syndrome cérébelleux	03 (11.53%)
L'atteinte des nerfs crâniens	03 (11.53%)
Syndrome démentiel	03 (11.53%)
Troubles psychiatriques	02 (7.69%)
-Signes hématologiques	
Une pâleur cutanéomuqueuse bien toléré isolé.	08 (30.76%)
Une pâleur cutanéomuqueuse associée à des palpitations et une dyspnée d'effort	04 (15.38%)
Syndrome hémorragique	02 (7.69%)
-Signes digestifs	
Glossite	01(3.84%)
Nausées et vomissements	03(11.73)
Epigastralgies	04(15.38)

5. Données paracliniques

a) Biologie :

- Hémogramme :

La numération formule sanguin (NFS) est réalisée chez tous les patients. L'anémie est retrouvée chez tous les patients, soit 100% des cas, avec un taux moyen d'hémoglobine (Hb) de 8.99 g/dL (les extrêmes : 4 - 12 g/dL). (Figure 7)

- L'anémie a été profonde (taux d'Hb < 07 g/dL) dans 04 cas (15.38%).
- Modérée (taux d'Hb entre $07 \leq \leq 10$ g/dL) dans 12 cas (46.15%).
- Légère (taux d'Hb > 10 g/dL) dans 10 cas (38,46%).

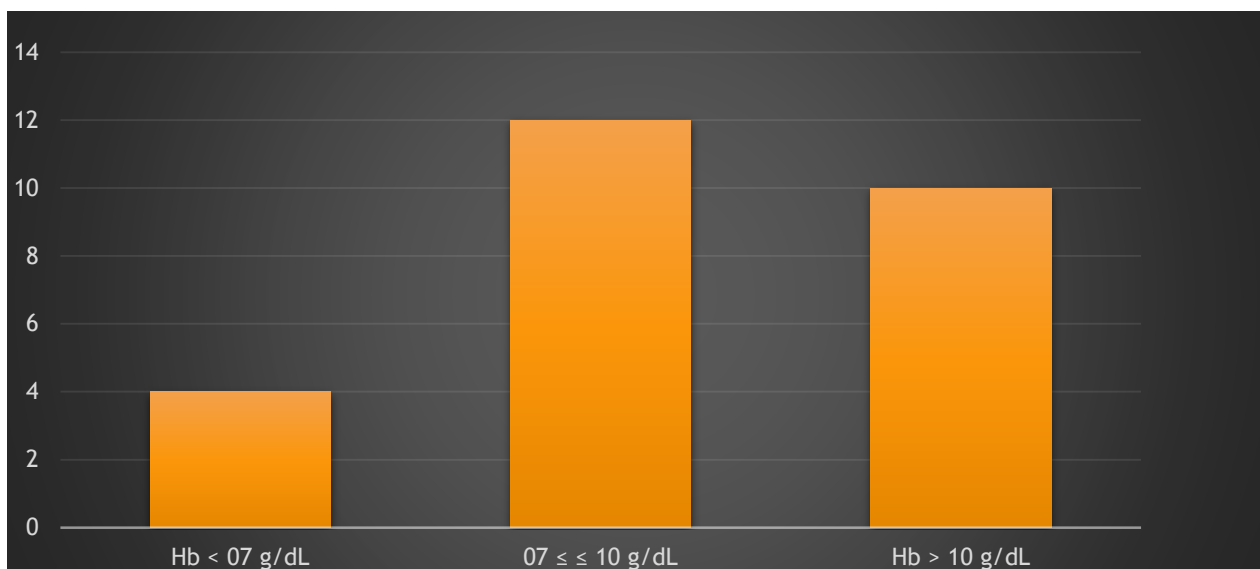


Figure 8 : Répartition selon le taux d'hémoglobine

Le VGM est élevé (macrocytose) chez tous les patients soit 100% des cas. Avec un taux de VGM moyen de 112.2fL (les extrêmes : 99.5 - 141 fL).

Nous avons choisi de répartir Les VGM par intervalles :

Macrocytose modérée avec un VGM $99 \leq \leq 120$ fL est retrouvée dans 20 cas.

Macrocytose importante avec un VGM supérieure à $120 \text{ fL} \leq \text{VGM}$ est retrouvée dans les 6 autres cas.

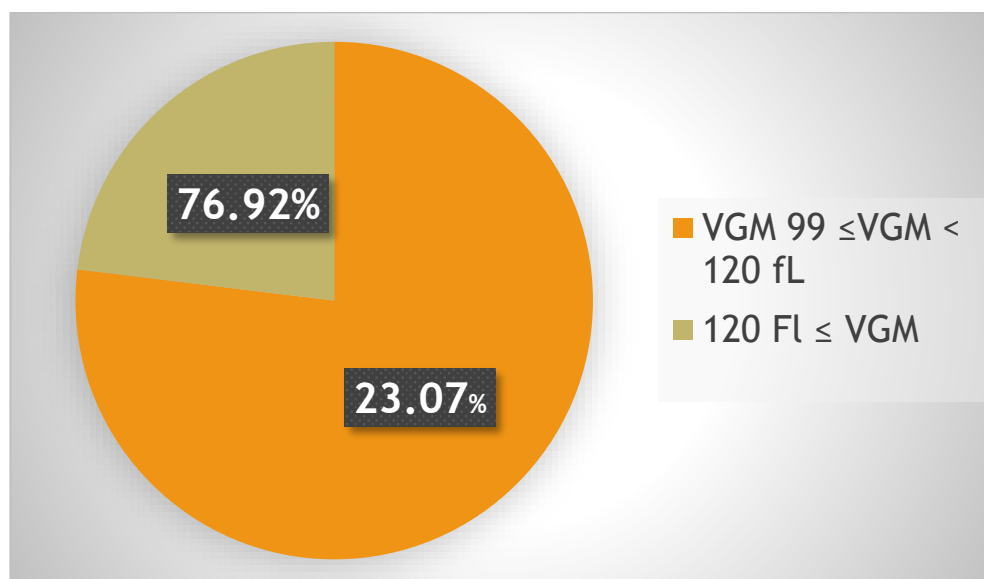


Figure 9 : Répartition selon VGM

Le taux moyen des Globules Blancs (GB) est de 5076.92 éléments /mm³. Une leucopénie est retrouvée chez 05 malades soit 19,23% des cas.

Le taux moyen des Plaquettes (Plq) est de 175 461.53 éléments /mm³. Une thrombopénie est retrouvée chez 11 malades soit 42,30% des cas.

08 patients ont présenté donc une Bicytopénie soit 30,76% des cas, alors que 05 patients ont présenté une Pancytopénie soit 19,26% des cas.

Le taux moyen de l'hématocrite est de 33,74%.

- Frottis :

Le Frottis sanguin est réalisé chez tous les patients. Une macrocytose associée à une Anisocytose est retrouvée dans tous les cas (100%), associées dans 01 cas à une Poikilocytose, une hypersegmentation des PN avec une légère myélémie.

- Myélogramme :

La ponction sternale est réalisée chez tous les patients. Dans tous les cas, une moelle riche associée à une mégalo blastose a été retrouvée. Un Gigantisme des myélocytes et des métamyélocyte avec asynchronisme des NP associés dans 2 cas.

Une dysérythropoïèse + associées est retrouvée dans 02 cas alors qu'une dysmégacaryopoïèse est associée dans 01 autre cas.

- Dosage vitaminique :

Le dosage sérique de la Vitamine B12 est réalisé chez tous les patients. Il est bas dans tous les cas avec un taux sérique moyen de 88,46 pg/mL (les extrêmes : 30 - 156 pg/mL). Le dosage sérique des Folates est normal chez tous les patients. Le dosage des métabolites HCY et l'AMM n'est pratiqué chez aucun patient.

- Dosage des anticorps :

Le dosage des anticorps anti facteur intrinsèque (AC anti FI) et anti cellules pariétales (AC anti CP) est réalisé chez 18 patients. Les AC anti FI ont été positifs dans 06 cas, associés à des AC anti CP dans 03 cas.

b) Autres :

-Fibroscopie et biopsie gastriques : La fibroscopie et la biopsie gastriques sont réalisées chez 24 patients. Une gastrite atrophique fundique compatible avec une origine auto-immune est retrouvée dans 13 cas soit 54.16 % des patients, une gastrite atrophique diffuse est retrouvée dans 10 cas soit 41.66%, Alors qu'une gastrite antrale polyploïde chronique, d'intensité légère non active est retrouvée dans les 2 autres cas soit 8.33 %.

-L'Helicobacter Pylori est positif dans 14 cas soit 58,33%. Aucun cas de dégénérescence tumorale n'est rencontré.

-IRM cérébro-médullaire : L'IRM cérébro-médullaire est réalisée chez 08 patients. Elle a objectivé chez un patient une HDc5-c6 conflictuelle avec souffrance médullaire en regard, une atrophie cérébrale diffuse est retrouvée dans l'autre cas.

Alors qu'elle n'a objectivé aucune anomalie dans les 6 autres cas.

- **Electromyographie (EMG)** : L'EMG est réalisée chez 15 patients, elle a objectivé un aspect en faveur d'une neuropathie démyélinisante dans 06 cas soit 23,07% alors qu'elle était normale dans les autres cas.

-**Les Potentiels évoqués visuels (PEV)** sont réalisés également chez 08 cas, ils ont objectivé un allongement des latences (P100) au niveau des deux yeux dans 05 cas (19.23%), dont seulement 02 d'entre eux ont présenté cliniquement une baisse de l'acuité visuelle.

6. Etiologie :

La maladie de Biermer a dominé les étiologies de la carence en vitamine B12 dans notre série avec 13 cas soit 50% de l'ensemble des patients. Elle est retenue sur l'existence d'une gastrite atrophique fundique compatible avec une origine auto-immune chez tous les cas, associée à la présence des AC anti FI dans 06 cas (dont 02 cas a présenté aussi des AC anti cellules pariétales positifs).

Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (SNDB12PP) est retenu comme l'étiologie la plus probable dans 09 cas soit 34,61%, présentant tous une gastrite atrophique diffuse avec HP+, dont 02 cas présentent de diabète non insulino-dépendant avec prise des biguanides alors que 2 cas présente un antécédent de prise d'IPP pour une longue durée.

Aucune étiologie n'est retenue dans 04 cas soit 15.38 %.

Le schéma suivant résume les résultats trouvés :

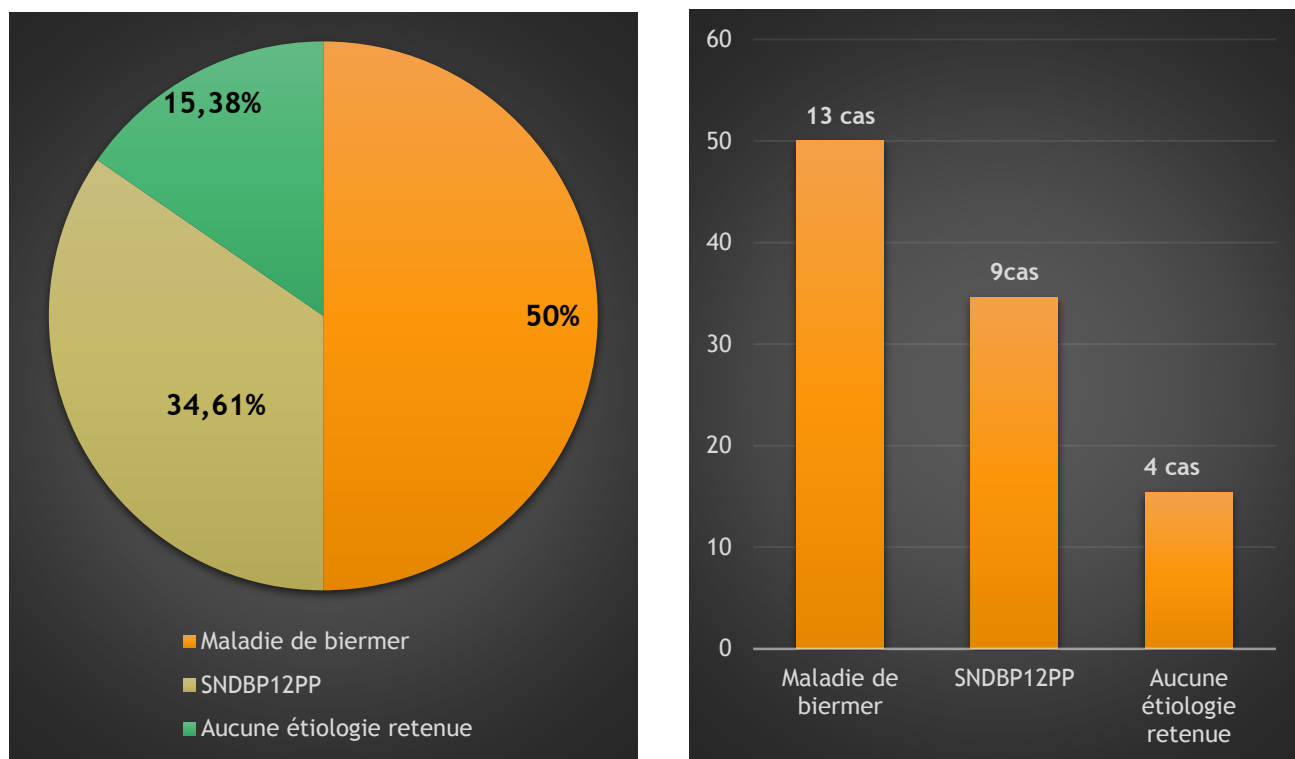


Figure 10 : Répartition selon les étiologies

Tableau : Résultats des données paracliniques et des étiologies

N°	Bilan biologique	Etiologie
01	<p>NFS : *Hb : 11 g/dl *VGM : 119 fL *CCMH : 34,7% *Hématocrite : 27% *GB : 3600 é/mm³ (diminués) *Plq : 266000 é/mm³ -> bicytopénie _</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose _</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose.</p> <p>Fer sérique : Non fait</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 30 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : Normal (15 ng/mL).</p> <p>AC anti FI : négative</p> <p>AC anti cellules pariétales (CP) : Négatifs.</p> <p>Fibroscopie et biopsie gastrique : Gastrite atrophique fundique compatible avec une maladie de Biermer, HP -.</p> <p>EMG : neuropathie demyelinisante. _</p> <p>PEV : Allongement modérée de latence distal (P100) des 2 Yeux.</p> <p>IRM : normal.</p>	Maladie de Biermer
02	<p>NFS : Taux d'Hb = 9.8g/dL, CCMH : normal.</p> <p>VGM=115μ^2(normocytaire) ;</p> <p>PLQ : 188000 ; GB : 5380 e/mm²</p> <p>Hématocrite : 30%</p> <p>Taux réticulocytes : 20.000 e/mm².</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose</p> <p>Myélogramme : moelle riche, mégaloblastose.</p> <p>Fer sérique : non fait</p> <p>Dosage de la vitamine B12 : 54 pg/mL.</p> <p>Dosage des folates : 14.40.</p> <p>AC anti FI : non fait</p> <p>AC anti CP : non fait.</p> <p>Fibroscopie + biopsie : Gastrite atrophique fundique compatible avec une maladie de Biermer. HP-</p> <p>EMG : non fait.</p> <p>PEV : Allongement de latence distal (P100) des 2 Yeux.</p> <p>IRM médullaire : normal.</p>	Maladie de Biermer

03	<p>NFS : *Hb : 7.2 g/dl *VGM : 120 fL *CCMH : 34% *Hématocrite : 31.1% *GB : 8760 é/mm3 *Plq : 130000 é/mm3. bicytopenie</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose</p> <p>Myélogramme : Dysérythropoïèse Moelle riche + mégaloblastose.</p> <p>Fer sérique : Non fait</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 30 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : Normal (7.33 ng/mL).</p> <p>AC anti FI : négative</p> <p>AC anti cellules pariétales (CP) : Négatifs.</p> <p>Fibroscopie et biopsie gastrique : Gastrite chronique avec atrophie diffuse, HP+.</p> <p>EMG : non fait</p> <p>PEV : Allongement P (100) à (117) des 2 Yeux.</p> <p>IRM : normal.</p>	<p>Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses probable. (Vit B12 < 200 pg/mL, gastrite atrophique diffuse, HP+).</p>
04	<p>NFS : *Hb : 11.6 g/dL *VGM : 100,5fL *CCMH : 32% *Hématocrite : 26% *GB : 5620 é/mm3 *Plq : 335000 é/mm3.</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose.</p> <p>Fer sérique : Normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 121 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : Normal (14.14 ng/mL).</p> <p>AC anti FI et anti CP : non faits.</p> <p>_Fibroscopie + biopsie gastrique : Gastrite atrophique fundique sévère compatible avec une maladie de Biermer HP-</p> <p>EMG : normal.</p> <p>PEV : Non fait</p> <p>IRM : Non faite.</p>	<p>Maladie de Biermer</p>

05	<p>NFS : *Hb : 10 g/dL *VGM : 111fL *CCMH : 33.5% *Hématocrite : 25% *GB : 7100 é/mm³ *Plq : 233000 é/mm³.</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégalo blastose.</p> <p>Fer sérique : normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 30 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : Normal (18.5 ng/mL).</p> <p>AC anti FI et anti CP : positifs.</p> <p>Fibroscopie + biopsie gastrique : Atrophie fundique auto-immune compatible avec la maladie de Biermer, HP+.</p> <p>EMG : Normale</p> <p>PEV : Allongement de latence au niveau des 2 yeux</p> <p>IRM : non faite</p>	Maladie de Biermer
06	<p>NFS : *Hb : 11.5 g/dL *VGM : 99.7fL *CCMH : 33.8% *Hématocrite : 29.1% *GB : 5420 é/mm³ *Plq : 204000 é/mm³.</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégalo blastose.</p> <p>Fer sérique : normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 79 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : Non fait</p> <p>AC anti FI et anti CP : Négatifs. _</p> <p>Fibroscopie + biopsie gastrique : gastrite atrophique diffuse non spécifique HP++.</p> <p>EMG : normal.</p> <p>PEV : Allongement de latence P100 au niveau des 2 yeux</p> <p>Scanner cérébrale : atrophie cérébrale sénile.</p> <p>IRM : normal.</p>	Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses probable. (Vit B12 < 200 pg/mL, gastrite atrophique diffuse, HP+ IPP et anti H2 au long cours).

07	<p>NFS : *Hb : 11.3g/dL *VGM : 105.5fL *CCMH : 33.6% *Hématocrite : 34% *GB : 4840 é/mm³ *Plq : 203000 é/mm³. _</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose. _</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose + dysérythropoïèse + Dysmegacaryopoïse.</p> <p>Fer sérique : Non fait.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 83 pg/mL. -</p> <p>Taux réticulocytes : <100000/mm². _ Dosage sérique des Folates : Normal (20 ng/mL).</p> <p>AC anti FI et anti CP : non faits.</p> <p>Fibroscopie + biopsie gastrique : Gastrite chronique diffuse. HP+</p> <p>EMG : Normale</p> <p>PEV : Normal. -</p> <p>IRM : atrophie cérébrale diffuse</p>	Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses probable. (Vit B12 < 200 pg/mL, gastrite atrophique diffuse, HP+).
08	<p>NFS : *Hb : 9.8 g/dL *VGM : 118.7 fL *CCMH : 36.7% *Hématocrite : 26.7% *GB : 6040 é/mm³ *Plq : 309000 é/mm³ .</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose.</p> <p>Fer sérique : Normal.</p> <p>Dosage de la Vit B12 : 183 pg/mL _</p> <p>Dosage des Folates : Normal (20 ng/mL)</p> <p>AC anti FI et anti cellules pariétales : Négatifs</p> <p>Fibroscopie + biopsie gastrique : gastrite atrophique diffuse non spécifique HP+).</p> <p>EMG : Normal.</p> <p>PEV : Léger allongement P100 des 2 yeux (117.3 a droite, 119.7 a gauche).</p> <p>IRM : non faite.</p>	Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses probable. (Vit B12 < 200 pg/mL, gastrite atrophique diffuse, HP+ + prise des biguanides).
09	<p>NFS : *Hb : 12 g/dL *VGM : 101.5 fL *CCMH : 34.4% *Hématocrite : 39,9% *GB : 4730 (normaux) *Plq : 188000 _</p> <p>Frottis : Macrocytose + Anisocytose. _</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose.</p> <p>Fer sérique : Normal</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 59 ng/mL.</p> <p>Dosage sérique des folates : Normal (4.56 ng/mL).</p> <p>AC anti FI et anti cellules pariétales : positifs.</p> <p>Fibroscopie + biopsie gastrique : gastrique Atrophie fundique auto-immune compatible avec la maladie de Biermer, HP+.</p> <p>EMG : Non fait.</p> <p>PEV : Non fait.</p> <p>IRM : Non faite.</p>	Maladie de Biermer

10	<p>NFS : *Hb : 10.7 g/dL *VGM : 101.3,5fL *CCMH : 36.6% *Hématocrite : 30.3% *GB : 5350 é/mm3 *Plq : 317000 é/mm3.</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose.</p> <p>Fer sérique : Non fait.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 96 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : Normal (20 ng/mL).</p> <p>AC anti FI et anti CP : Négatifs. _</p> <p>Fibroscopie + biopsie gastrique : Sans particularité</p> <p>EMG : Normale</p> <p>PEV : Non fait.</p> <p>IRM : non faite.</p>	Aucune étiologie retrouvée.
11	<p>NFS : *Hb : 11 g/dL *VGM : 121fL *CCMH : 36% *Hématocrite : 32.3% *GB : 6040 é/mm3 *Plq : 138000 é/mm3.bicytopenie</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose.</p> <p>Fer sérique : normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 30 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : Normal (20 ng/mL).</p> <p>AC anti FI : positif et Anti CP : positif.</p> <p>Fibroscopie + biopsie gastrique : Gastrite de type auto-immune. HP-</p> <p>EMG : Normale</p> <p>PEV : Non fait.</p> <p>IRM : normal.</p>	Maladie de Biermer
12	<p>NFS : *Hb : 10.5 g/dL *VGM : 101fL *CCMH : 36.6% *Hématocrite : 33.9% *GB : 8440 é/mm3 *Plq : 295000 é/mm3.</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Normal.</p> <p>Fer sérique : Non fait.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 182 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : Normal (20 ng/mL).</p> <p>AC anti FI et anti CP : Négatifs.</p> <p>Fibroscopie + biopsie gastrique : Gastrite Antrale polyplœide chronique, d'intensité légère non active, HP -. _</p> <p>EMG : neuropathie demyelinesante</p> <p>PEV : Non fait.</p> <p>IRM : non faite.</p>	Aucune étiologie retrouvée.

13	<p>NFS : *Hb : 11 g/dL *VGM : 121fL *CCMH : 36% *Hématocrite : 32.3% *GB : 6040 é/mm3 *Plq : 138000 é/mm3 (diminuer).bicytopenie</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose.</p> <p>Fer sérique : normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 30 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : Normal (20 ng/mL).</p> <p>AC anti FI : positif et anti CP : Négatif.</p> <p>Fibroscopie + biopsie gastrique : Gastrite atrophique fundique, polype antrale + HP positive.</p> <p>EMG : Normale</p> <p>PEV : Non fait.</p> <p>IRM : non faite.</p>	Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses probable.
14	<p>NFS : *Hb : 7.3g/dL *VGM : 102fL *CCMH : 36.2% *Hématocrite : 33% *GB : 2300 é/mm3 diminuer *Plq : 63000 é/mm3 (diminuer)</p> <p>→ pancytopenie.</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose.</p> <p>Fer sérique : normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 83 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : non fait.</p> <p>AC anti FI et anti CP : Négatifs.</p> <p>Fibroscopie + biopsie gastrique : Atrophie fundique auto-immune + métaplasie antrale et intestinale compatible avec la maladie de Biermer, HP+.</p> <p>EMG : neuropathie demyelinisante</p> <p>PEV : Non fait.</p> <p>IRM : non faite.</p>	Maladie de Biermer
15	<p>NFS : *Hb : 9.6 g/dL *VGM : 127 fL *CCMH : 36.6% *Hématocrite : 26.2% *GB : 6220 é/mm3 diminuer *Plq : 212000 é/mm3.</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose.</p> <p>Fer sérique : normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 137 pg/mL. _</p> <p>Dosage sérique des Folates : non fait.</p> <p>AC anti FI et anti CP : Négatifs. _</p> <p>Fibroscopie + biopsie gastrique : Atrophie fundique auto-immune + métaplasie antrale et intestinale compatible avec la maladie de Biermer, HP+.</p> <p>EMG : NORMAL _ PEV : Non fait. _ IRM : HDc5-c6 conflictuelle avec souffrance médullaire en regard.</p>	Maladie de Biermer

16	<p>NFS : *Hb : 12g/dL *VGM : 101fL *CCMH : 34% *Hématocrite : 36% *GB : 4510 é/mm³ *Plq : 210000 é/mm³.</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégalo blastose.</p> <p>Fer sérique : normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 59 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : 4.56 normal.</p> <p>AC anti FI : positif et anti CP : Négatifs.</p> <p>Fibroscopie : Gastrite atrophique diffuse compatible avec une maladie de Biermer, HP +.</p> <p>EMG : neuropathie demyelinsante</p> <p>PEV : Non fait.</p> <p>IRM : non faite.</p>	Maladie de Biermer.
17	<p>NFS : *Hb : 7.6g/dL *VGM : 116fL *CCMH : 34.4% *Hématocrite : 33% *GB : 4600 é/mm³ *Plq : 138000 é/mm³. bicytopenie</p> <p>Taux de réticulocytes : 21400.</p> <p>_Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>_ Myélogramme : Moelle riche + mégalo blastose + Gigantisme des myélocytes et des métamyélocyte avec asynchronisme des NP.</p> <p>Fer sérique : normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 129 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : 14.9 normal.</p> <p>AC anti FI et anti CP : non faits</p> <p>_ Fibroscopie : non faite.</p> <p>_EMG : non fait</p> <p>_ PEV : Non fait.</p> <p>_ IRM : normal.</p>	Aucune Etiologie retrouvée.
18	<p>NFS : *Hb : 8.6 g/dL *VGM : 102.2fL *CCMH : 36% *Hématocrite : 36.4% *GB : 5540 é/mm³ diminuer *Plq : 185000 é/mm³.</p> <p>_Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>_ Myélogramme : Moelle riche + mégalo blastose.</p> <p>Fer sérique : normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 103 pg/mL.</p> <p>_ Dosage sérique des Folates : non fait.</p> <p>AC anti FI et anti CP : Négatifs.</p> <p>Fibroscopie + biopsie gastrique : Gastrite Antrale chronique non atrophique d'intensité et d'activité modérée, HP++. Gastrite fundique chronique atrophique d'intensité et d'activité légère HP++.</p> <p>EMG : non fait</p> <p>_ PEV : Non fait. _ IRM : non faite.</p>	Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses probable. (Vit B12 < 200 pg/mL, HP+, gastrite chronique atrophique patiente diabétique sous biguanide).

19	<p>NFS : *Hb : 4 g/dL *VGM : 141fL *CCMH : 36.6% *Hématocrite : 30.3% *GB : 6050 é/mm³ *Plq : 86000 é/mm³. Bicytopénie</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose.</p> <p>Fer sérique : Non fait.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 79 pg/mL. _ ferritinémie : 138</p> <p>Dosage sérique des Folates : Normal (20 ng/mL). _</p> <p>AC anti FI et anti CP : non faits.</p> <p>Fibroscopie + biopsie gastrique : Sans particularité</p> <p>EMG : neuropathie demyelinisante</p> <p>PEV : Non fait.</p> <p>IRM : non faite.</p>	Aucune étiologie retrouvée.
20	<p>NFS : *Hb : 7.4g/dL *VGM : 107fL *CCMH : 36% *Hématocrite : 32% *GB : 2210 é/mm³ *Plq : 49000 é/mm³. ==> pancytopenie.</p> <p>Taux de réticulocyte : 21400.</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose + Gigantisme des myélocytes et des métamyélocyte avec asynchronisme des NP.</p> <p>Fer sérique : normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 70 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : non fait. _</p> <p>AC anti FI : positif et anti CP : Négatifs.</p> <p>Fibroscopie : Gastrite atrophique auto-immune type anémie de Biermer.HP-</p> <p>_ EMG : non fait</p> <p>_ PEV : Non fait.</p> <p>_ IRM : non faite.</p>	Maladie de Biermer
21	<p>NFS : *Hb : 4.9 g/dL *VGM : 110.5fL *CCMH : 33.8% *Hématocrite : 32% *GB : 5210 é/mm³ *Plq : 165000 é/mm³.</p> <p>Taux de réticulocyte : 23200.</p> <p>Frottis : Anisocytose + pokilocytose + macrocytose + hypersegmentation des PN avec légère myélémie.</p> <p>_ Myélogramme : Normal</p> <p>Fer sérique : normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 165 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : non fait.</p> <p>AC anti FI et anti CP : Négatifs.</p> <p>_ Fibroscopie : Gastrite chronique atrophique diffuse HP++.</p> <p>EMG : non fait</p> <p>PEV : Non fait. IRM : non faite.</p>	Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses probable.

22	<p>NFS : *Hb : 6.7g/dL *VGM : 115fL *CCMH : 36% *Hématocrite : 38% *GB : 2910 é/mm3 *Plq : 75000 é/mm3. ==>pancytopénie.</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose</p> <p>Myélogramme : Normal.</p> <p>Fer sérique : normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 51 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : non fait.</p> <p>AC anti FI et anti CP : Négatifs.</p> <p>_ Fibroscopie Gastrite fundique chronique atrophique sévère d'intensité et d'activité Leger avec métaplasie antrale du fundus avec métaplasie intestinale diffuse évocatrice de la maladie de Biermer.HP-</p> <p>EMG : neuropathie demyelinesante</p> <p>PEV : Non fait.</p> <p>IRM : non faite.</p>	Maladie de Biermer
23	<p>NFS : *Hb : 6.1g/dL *VGM : 113fL *CCMH : 36% *Hématocrite : 19.5% *GB : 2510 é/mm3 diminution *Plq : 67000 é/mm3.</p> <p>→Pancytopénie</p> <p>Taux de réticulocyte : 122000.</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose</p> <p>Fer sérique : normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 78 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : non fait.</p> <p>AC anti FI et anti CP : Négatifs. _ Fibroscopie Gastrite chronique atrophique diffuse HP++.</p> <p>EMG : non fait</p> <p>PEV : Non fait.</p> <p>IRM : non faite.</p>	Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses probable.
24	<p>NFS : *Hb : 7.6g/dL *VGM : 126fL *CCMH : 34% *Hématocrite : 33.3 % *GB : 4000 é/mm3 *Plq : 129000 é/mm3. →bicytopénie</p> <p>Taux de réticulocyte : 161000.</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose</p> <p>Fer sérique : normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 105 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : non fait.</p> <p>AC anti FI et anti CP : non faits.</p> <p>_ Fibroscopie : Gastrite atrophique auto-immune type anémie de Biermer. HP-</p> <p>EMG : neuropathie demyelinesante PEV : Non fait. IRM : non faite.</p>	Maladie de Biermer

25	<p>NFS : *Hb : 7 g/dL *VGM : 110fL *CCMH : 34% *Hématocrite : 34 % *GB : 4000 é/mm³ *Plq : 111000 é/mm³. →Pancytopénie</p> <p>Taux de réticulocyte : 64000.</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose</p> <p>Fer sérique : normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 99 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : non fait.</p> <p>AC anti FI et anti CP : non faits.</p> <p>Fibroscopie : Gastrite fundique et antrale chronique d'intensité et d'activité Leger ; absence de métaplasie intestinale focal avec métaplasie antrale du fundus e évocatrice de la maladie de biermer. HP-</p> <p>EMG : non fait</p> <p>PEV : Non fait.</p> <p>IRM : non faite.</p>	Maladie de Biermer
26	<p>NFS : *Hb : 7.7g/dL *VGM : 111.3fL *CCMH : 34% *Hématocrite : 35 % *GB : 4580 é/mm³ *Plq : 119000 é/mm³. →bicytopenie</p> <p>Taux de réticulocyte : 55000.</p> <p>Frottis : Anisocytose + macrocytose.</p> <p>Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose</p> <p>Fer sérique : normal.</p> <p>Dosage sérique de la Vit B12 : 135 pg/mL.</p> <p>Dosage sérique des Folates : non fait.</p> <p>AC anti FI et anti CP : non faits.</p> <p>Fibroscopie : gastrite diffuse chronique non active modérément atrophique, HP ++.</p> <p>EMG : non fait</p> <p>PEV : Non fait.</p> <p>IRM : non faite.</p>	Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses probable.

7. Traitement :

La supplémentation vitaminique :

La supplémentation vitaminique consistait en l'administration de la vitamine B12 sous forme d'hydroxocobalamine en intramusculaire (IM) ou par voie orale chez les patients qui présentent une thrombopénie profonde, suivant un protocole de traitement d'attaque suivi d'un traitement d'entretien.

Le traitement d'attaque : 5000 µg/j d'hydroxocobalamine en IM pendant 1 mois, puis Le traitement d'entretien : 5000 µg/mois à vie dans le cas de la maladie de Biermer et séquentielle pour les autres étiologies. Aucun effet secondaire n'a été noté.

Autres traitements :

Un traitement à visée antalgique pour la douleur neuropathique et les paresthésies est prescrit chez 05 patients (19,23%).

La rééducation motrice est prescrite pour tous les patients ayant un déficit moteur : 10 patients (38,34%).

Le traitement martial n'est prescrit pour aucun patient.

8. Evolution :

L'évolution clinique sous traitement est analysée chez 19 patients, alors que l'évolution biologique est analysée chez 23 patients.

a.Clinique :

Les signes généraux :

Une régression totale des signes généraux est notée chez tous les patients qui ont présenté ces signes (18 patients) au bout de 06.2 semaines de traitement.

Les signes hématologiques :

Une régression totale du syndrome anémique clinique est également notée chez tous les patients présentant ce syndrome (11 patients) au bout de 04.9 semaines de traitement.

La régression du syndrome hémorragique a été également notée chez tous les patients le présentant dans un délai non précis.

Les signes digestifs :

Le syndrome digestif est présent chez 08 patients (des épigastralgies dans 03 cas, des épigastralgies+ anorexie dans 2 cas, douleurs de l'hypocandre droit dans 01 cas, diarrhée dans 1 cas, nausée et vomissement dans 3 cas, et nausée et vomissement associée à une glossite de Hunter dans l'autre cas), l'évolution de la glossite de Hunter, des nausées et vomissements n'est pas précisé, alors que les épigastralgies et l'anorexie ont disparues dans les 3 cas mais au bout d'une période non précise.

Les signes neurologiques :

Les manifestations neurologiques sont améliorées chez 15 patients dans un délai moyen de 15,4 semaines. Sous forme d'une récupération complète dans 09 cas, une amélioration du déficit moteur dans 04 cas, une amélioration des troubles de la sensibilité vibratoire dans 03 cas. Chez les patients présentant une ataxie proprioceptive (08 patients), 04 cas ont eu une récupération totale alors que 02 ont gardé une discrète ataxie.

b. paraclinique

Le suivi de l'évolution Paraclinique était possible chez 09 patients.

Hémogramme :

Une régression de l'anémie et de la macrocytose est notée chez tous les patients suivis (100%) dans un délai moyen de 08.31 semaines. Le taux moyen

d'Hémoglobine est de 12.49 g/dL au bout de 08.31 semaines de traitement en moyenne, alors que le VGM moyen est de 86.8 fL dans les mêmes délais. Une amélioration des taux des GB et des Plq est également notée avec un taux moyen de GB de 4930 é/mm³ et un taux moyen de PLq de 192600 é/mm³ au bout de 08.31 semaines de traitement.

Autres :

Le rythme de La fibroscopie gastrique n'a pas été précisé chez aucun patient.

Patients	Traitement	Evolution
1	-Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois. D'entretien : 5000µg/ mois à vie. -Autres : RAS	Clinique : Signes généraux : Disparition de l'asthénie après 04 semaines de traitement. Syndrome neurologique : régression de l'ataxie proprioceptive avec amélioration de la sensibilité superficielle après 6 semaine de traitement. Syndrome hématologique : régression du syndrome anémique après 6 semaines. Pas de syndrome digestif. Biologie : Hb : 13.8g/dL après 4 semaines VGM : 98 µm ² après 4 semaines GB : 4200 é/mm ³ après 4 semaines.
2	Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois. D'entretien : 5000µg/ mois à vie. -Autres : rééducation motrice.	Clinique : Signes généraux : Disparition de l'asthénie et amélioration de l'état général après 12 semaines de traitement. Syndrome neurologique : régression du syndrome pyramidal et de l'ataxie proprioceptive après 8 semaine de traitement. Syndrome hématologique : régression du la pâleur cutanéomuqueuse après 6 semaines. Pas de syndrome digestif. Biologie : Hb : 12.5g/dL après 4 semaines VGM : 88 µm ² après 4 semaines
03	- Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois. D'entretien : 5000µg/ mois à vie. -Autres : rééducation motrice+ laroxyl	Clinique : Signes généraux : Disparition de l'asthénie après 4 semaines de traitement. Syndrome neurologique : Amélioration du déficit sensitivo-moteur + les ROT deviennent normaux + sensibilité vibratoire normale + amélioration des paresthésies + discret ataxie proprioceptive et trouble de coordination après 24 semaines de traitement. Syndrome hématologique : régression du la pâleur cutanéomuqueuse et di meleana après 6 semaines. Syndrome digestif : Amélioration de l'anorexie et de l'épigastralgie. Biologie : Hb : 12.6 g/dL après 5 semaines VGM : 79 µm ² après 5 semaines Plq : 180000 é/mm ³ après 5 semaines.

04	<p>Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois. D'entretien : 5000µg/ mois à vie. –Autres : Lyrica 75</p>	<p>Clinique : Signes généraux : Disparition de l'asthénie après 6 semaines de traitement. Syndrome neurologique : Amélioration complète de la sensibilité vibratoire et de l'ataxie après 12 semaines de traitement. Syndrome hématologique : pas de syndrome anémique. Pas de syndrome digestif. Biologie : Hb : 12.8g/dL après 4 semaines VGM : 82.8µm² après 4 semaines</p>
5	<p>–Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 semaine puis 5000µg/sem pendant 1 mois D'entretien : 5000µg/ mois à vie. –Autres : Ras</p>	<p>Clinique : Signes généraux : Disparition de l'asthénie après 6 semaine traitement. Syndrome neurologique : Amélioration complète des paresthésies et de l'hypoesthésie vibratoire après 12 semaines de traitement. Syndrome hématologique : pas de syndrome anémique. Pas de syndrome digestif. Biologie : Hb : 13 g/dL après 6 semaines VGM : 89 µm² après 6 semaines</p>
6	<p>Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois. D'entretien : 5000µg/ mois pendant 6 mois. –Autres : Sintrom</p>	<p>Clinique : Signes généraux : Disparition de l'asthénie après 4 semaines de traitement. Syndrome neurologique : Amélioration de la sensibilité vibratoire avec persistance des troubles mnésiques après 12 semaine de traitement. Syndrome hématologique : Disparition des Céphalée et des Vertige après 4 semaines de traitement. Pas de syndrome digestif. Biologie : Hb : 13.5 g/dL après 6 semaines VGM : 90 µm² après 6 semaines</p>

7	<p>Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois. D'entretien : 5000µg/ mois pendant 6 mois. –Autres : Levothyrox + antidépresseur.</p>	<p>Clinique : Signes généraux : Disparition de l'asthénie après 2 semaines de traitement. Syndrome neurologique : persistance des troubles mnésique et de coordination Apres 12 semaines de traitement. Syndrome hématologique : Disparition de la pâleur cutanéomuqueuse après 4 semaines de traitement. Pas de syndrome digestif. Biologie : Hb : 13.2 g/dL après 8 semaines VGM : 87.6 µm² après 8 semaines</p>
8	<p>– Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois. D'entretien : 5000µg/ mois pendant 6 mois. –Autres : Geprid 2MG, ADO 1G, Lovenox 0.4 ? REDUCTION MOTRICE.</p>	<p>Clinique : Signes généraux : pas de signes généraux. Syndrome neurologique : Etat stationnaire après 8 semaines de traitement. Syndrome hématologique : pas de syndrome anémique. Syndrome digestif : disparition des épigastralgie. Biologie : Hb : 12.5 g/dL après 8 semaines VGM : 90 µm² après 8 semaines</p>
09	<p>Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois. D'entretien : 5000µg/ mois à vie. –Autres : Ras</p>	<p>Clinique : Signes généraux : Disparition de l'asthénie après traitement. Syndrome neurologique : état stationnaire après 8 semaine de traitement. Syndrome hématologique : pas de syndrome anémique. Pas de syndrome digestif. Biologie : Hb : 14 g/dL après 6 semaines VGM : 89 µm² après 6 semaines</p>

10	<p>– Substitutif : D'attaque :</p> <p>Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois.</p> <p>D'entretien : 5000µg/ mois pendant 6 mois.</p> <p>–Autres :</p>	<p>Clinique :</p> <p>Signes généraux : : Disparition de l'asthénie et amélioration de l'état général après 8 semaines de traitement.</p> <p>Syndrome neurologique : amélioration des troubles de coordination, garde une discrète ataxie sans trouble de la sensibilité vibratoire après 24 semaines de traitement.</p> <p>Syndrome hématologique : pas de syndrome anémique.</p> <p>Pas de syndrome digestif.</p> <p>Biologie :</p> <p>Hb : 14.5 g/dL après 8 semaines</p> <p>VGM : 87 µm² après 8 semaines</p>
11	<p>–Substitutif : D'attaque :</p> <p>Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 semaine puis 5000µg/sem pendant 1 mois</p> <p>D'entretien : 5000µg/ mois a vie.</p> <p>–Autres : rééducation motrice</p>	<p>Clinique :</p> <p>NON PRECISE</p> <p>Biologie :</p> <p>Hb : 13.5 g/dL après 3mois</p> <p>VGM : 92 µm² après 3 mois</p> <p>Plq : 162000 é/mm³ après 3mois.</p>
12	<p>Substitutif : D'attaque :</p> <p>Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois.</p> <p>D'entretien : 5000µg/ mois pendant 6 mois.</p> <p>–Autres : insuline + dimazol+ lycira 75.</p>	<p>Clinique :</p> <p>Signes généraux : Disparition de l'asthénie après traitement.</p> <p>Syndrome neurologique :</p> <p>Diminution des fourmillements avec une légère persistance de l'hypoesthésie en chaussettes après 5 semaines puis récupération complète après 6 mois de traitement.</p> <p>Syndrome hématologique : pas de syndrome anémique.</p> <p>Pas de syndrome digestif.</p> <p>Biologie :</p> <p>Hb : 13 g/dL après 3mois</p> <p>VGM : 95 µm² après 3 mois</p>
13	<p>– Substitutif : D'attaque :</p> <p>Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois.</p> <p>D'entretien : 5000µg/ mois pendant 6 mois.</p> <p>–Autres :</p>	<p>Clinique :</p> <p>Signes généraux : Disparition de l'asthénie + reprise du poids après 12 semaines de traitement. Syndrome neurologique :</p> <p>Amélioration complète des paresthésies après 6mois de traitement.</p> <p>Pas de syndrome digestif.</p> <p>Biologie :</p> <p>Hb : 14.3 g/dL après 3mois</p> <p>VGM : 92 µm² après 3 mois</p> <p>Plq : 180000 é/mm³ après 3 mois.</p>

14	<p>–Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : orale Schéma : 10000 µg en 3 prise/j pendant 10 jrs D'entretien : 10000µg/ mois pendant à vie. –Autres : rééducation motrice</p>	Non précise.
15	<p>– Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois. D'entretien : 5000µg/ mois à vie. –Autres : Lyrica 75</p>	<p>Clinique : NON PRECISE. Biologie : Hb : 12g/dL après 3mois VGM : 112.8 µm² après 3 mois Plq : 345000 é/mm³ après 3mois.</p>
16	<p>– Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois. D'entretien : 5000µg/ mois à vie. –Autres : rééducation motrice</p>	<p>Clinique : Signes généraux : Disparition de l'asthénie après 6 semaine de traitement. Syndrome neurologique : Régression incomplète de déficit moteur et de l'hypoesthésie après 12 semaines de traitement. Syndrome hématologique : pas de syndrome anémique. Pas de syndrome digestif. Biologie : Hb : 14g/dL après 12 semaines VGM : 88 µm² après 12 semaine</p>
17	<p>– Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois. D'entretien : 5000µg/ mois pendant 6 mois. –Autres : rééducation motrice</p>	<p>Clinique : Signes généraux : Disparition de l'asthénie après 5 traitements. Syndrome neurologique : Amélioration complète du déficit moteur + sensibilité vibratoire et de l'ataxie après 24 semaines des traitements. Syndrome hématologique : Disparition de la pâleur cutanéomuqueux et les rectorragies après 2 semaine de traitement. Syndrome digestif : amélioration de l'anorexie et disparition des épigastralgie. Biologie : Hb : 10g/dL après 12 semaines. VGM : 89 µm² après 12 semaines. Plq : 235 000 é/mm³ après 12 semaines.</p>

18	<p>Substitutif : D'attaque :</p> <p>Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois.</p> <p>D'entretien : 5000µg/ mois pendant 6 mois.</p> <p>-Autres : traitement de le I HP.</p>	<p>Clinique :</p> <p>Signes généraux : Disparition de l'asthénie après traitement.</p> <p>Syndrome neurologique : Amélioration complète des paresthésies des MI 6 semaines des traitements.</p> <p>Syndrome hématologique : régression de syndrome anémique 4 semaines de traitement.</p> <p>Pas de syndrome digestif.</p> <p>Biologie :</p> <p>Hb : 11g/dL après 12 semaines</p> <p>VGM : 85µm² après 12 semaine</p>
19	<p>-Substitutif : D'attaque :</p> <p>Forme : Hydroxocobalamine</p> <p>Voie : orale</p> <p>Schéma : 10000 µg en 3 prise/j pendant 10 jrs</p> <p>D'entretien : 10000µg/ mois pendant 6 mois.</p> <p>-Autres : rééducation motrice</p>	<p>Clinique :</p> <p>Signes généraux : Disparition de l'asthénie après 3 semaines de traitement.</p> <p>Syndrome neurologique : Amélioration complète de l'état neurologique du patient après 6 mois de traitement.</p> <p>Syndrome hématologique : Régression du syndrome anémique après 3 semaine de traitement.</p> <p>Pas de syndrome digestif.</p> <p>Biologie :</p> <p>Hb : 9 g/dL après 8 semaines.</p> <p>VGM : 101 µm² après 8 semaines.</p> <p>Plq : 150 000 é/mm³ après 8semaines</p>
20	<p>-Substitutif : D'attaque :</p> <p>Forme : Hydroxocobalamine</p> <p>Voie : orale</p> <p>Schéma : 10000 µg en 3 prise/j pendant 10 jrs</p> <p>D'entretien : 10000µg/ mois à vie.</p> <p>-Autres : rééducation motrice</p>	<p>Clinique :</p> <p>Signes généraux : amélioration de l'état général après 3 mois de traitement.</p> <p>Syndrome neurologique : Etat neurologique stationnaire après 3 mois de traitement.</p> <p>Syndrome hématologique : Régression du syndrome anémique après 3 semaine de traitement.</p> <p>Syndrome digestif : disparition de la douleur de l HCD.</p> <p>Biologie :</p> <p>Hb : 11g/dL après 8 semaines.</p> <p>VGM : 87 µm² après 8 semaines.</p> <p>GB : 4400 é/mm³</p> <p>Plq : 110 000 é/mm³ après 8semaines</p>

21	<p>- Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois. D'entretien : 5000µg/ mois à vie. -Autres : rééducation motrice + laroxyl</p>	Non précise.
22	<p>-Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : orale Schéma : 10000 µg en 3 prise/j pendant 10 jrs D'entretien : 10000µg/ mois à vie. -Autres : rééducation motrice</p>	<p>Clinique : NON PRECISE. Biologie : Hb : 11g/dL après 2mois. VGM : 96µm² après 2mois. GB : 5150 é/mm³ Plq : 170000 é/mm</p>
23	<p>- Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois. D'entretien : 5000µg/ mois pendant 6 mois. -Autres :</p>	<p>Clinique : Signes généraux : amélioration de l'asthénie après traitement. Syndrome neurologique : régression des paresthésies des membres inférieure après 3 mois traitement. Syndrome hématologique : Régression du syndrome anémique après 2 mois de traitement. Pas de syndrome digestif. Biologie : Hb : 12.7g/dL après 2mois. VGM : 92µm² après 2mois. GB : 4900é/mm³ après 2mois. Plq : 220000 é/mm³ après 2mois.</p>
24	<p>- Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois. D'entretien : 5000µg/ mois à vie. -Autres :</p>	NON PRECISE.

25	<p>- Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois. D'entretien : 5000µg/ mois pendant 6 mois. -Autres : Lyrica 75</p>	<p>Clinique : Signes généraux : amélioration de l'asthénie après 3 semaine de traitement. Syndrome neurologique : Amélioration complète des paresthésies des membres inferieure après 8 semaines de traitement. Syndrome hématologique : Régression du syndrome anémique après 2 mois de traitement. Pas de syndrome digestif. Biologie : Hb : 11g/dL après 2mois. VGM : 90µm² après 2mois. GB : 6000é/mm³ après 2mois. Plq : 189000 é/mm³ après 2mois.</p>
26	<p>Substitutif : D'attaque : Forme : Hydroxocobalamine Voie : intramusculaire (IM) Schéma : 5000µg/j pendant 1 mois. D'entretien : 5000µg/ mois à vie. -Autres :</p>	<p>NON PRECISE.</p>

IV. Discussions :

A. Discussion des résultats

1- Données épidémiologiques

Au fil de cette étude de 26 patients ayant une atteinte neurologique en rapport avec une carence en vitamine B12, l'âge moyen de survenue dans notre série est un peu élevé par rapport aux séries de la littérature ; ainsi dans la série de Maamar et al. L'âge moyen des patients était de $50 \pm 14,5$ ans (40), l'âge moyen de nos patients était de $63 \pm 12,2$ ans.

Le sexe ratio retrouvé correspond é à celui retrouvé dans la littérature. Dans la série de Maamar et al à propos de 26 patients, il y avait une prédominance masculine avec 15 hommes pour 11 femmes ainsi que dans la série d'Andrès et al [71] avec un sexe ratio H/F de 2,3. Dans notre série, nous notons également cette prédominance masculine avec 19 hommes pour 7 femmes soit un sexe ratio H/F de 2,7.

Les ATCD pathologiques, rapportés par les auteurs, au cours des carences en vitamines B12 sont très riches à type de maladies auto-immunes qui sont réputées être fréquentes en particulier au cours de la maladie de Biermer. Elles sont estimées à 26,5% dans la série d'Andrès (71) qui comporte 49 observations de patients ayant une maladie de Biermer, sous forme de thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Basedow, maladie d'Addison, diabète insulino-dépendant (DID). Dans notre série, nous avons trouvé 2 cas de maladie immunitaire associée sous forme de DID (5%). Dans les 02 cas la maladie de Biermer est retenue comme diagnostic étiologique du déficit en vitamine B12.

La notion d'anesthésie générale est notée dans 04 cas (15.38%) de nos patients. Il a été rapporté par les auteurs que le protoxyde d'azote utilisé dans

l'anesthésie générale est un facteur précipitant l'apparition ou l'aggravation des signes. Pour les 04 patients, l'anesthésie générale a précédé l'apparition des signes cliniques. Dans la série de Maamar et al 30,7% (08/26) ont eu un ATCD d'anesthésie générale précédant les signes cliniques.

La prise médicamenteuse à type d'IPP, antidiabétiques oraux (biguanide), susceptible d'entraîner un syndrome de NDB12 a été notée chez 3 patients sur 29 soit 11.5% dans la série de Maamar et al. (40)

Dans notre série elle est retrouvée dans 4 cas soit 15.38 % sous forme de prise des biguanides dans 2 cas et de prise d'IPP pour un problème gastrique non précis dans le 2 autres cas.

2- Atteinte neurologique

Les manifestations cliniques rapportées dans notre étude sont conformes à celles décrites habituellement dans les carences en vitamine B12.

Tout comme pour l'atteinte neurologique, il faut signaler la prédominance du tableau de sclérose combinée de la moelle dans notre série avec un taux de 34.61%, le tableau de SCM est décrit dans la littérature comme étant le plus fréquent et le plus évocateur des atteintes neurologiques par carence en vitamine B12.

Les proportions de SCM retrouvées dans notre série correspondent de celles retrouvées dans la série de Maamar et al (40), où elle représente le chef de fil avec un pourcentage de 38,4% (10/26) ; ainsi que la plupart des séries de la littérature comme dans celle d'El Otmani (2009) [72] avec un taux de 67% et de F.A. Cisse (guinée 2013) [73] avec un taux de 40,9%.

Les neuropathies périphériques surtout sensitives sont fréquemment rapportées dans la littérature (74), cette prédilection pour les fibres nerveuses a été rapportée par plusieurs auteurs.

Dans notre série la neuropathie périphérique occupe le deuxième rang des manifestations neurologiques cliniques avec un taux de 26.92 % (71). Nous avons noté 4 cas d'atteinte sensitive, un 1 cas d'atteinte sensitivo-moteur et 2 cas d'atteinte sensitivo-moteur dans le cadre d'un syndrome pyramidal isolé ou faisant partie d'un SCM. Le déficit moteur peut être attribuée aussi bien à la neuropathie périphérique qu'au syndrome pyramidal. C'est l'EMG qui permet la distinction entre les deux.

La neuropathie sensitive a été retrouvée dans 26.92% des cas de notre série et dans 30,7% dans la série de maamar et al (40).

Le syndrome cordonal postérieur occupe également le 2ème rang des manifestations neurologique dans notre série avec un pourcentage de 26,92%.

Pour les paresthésies isolées sont retrouvée dans 15.38 % des cas et dans 19,2% dans la série de Maamar et al (40).

Quant au syndrome cérébelleux, il est dit rare [74]. Or, il occupe le troisième rang dans notre série avec un pourcentage de 11.53 %.

L'atteinte des nerfs crâniens est rarement décrite dans la littérature, l'atteinte du nerf optique est la plus rapportée et la plus anciennement connue. Le nerf olfactif, le trijumeau et l'oculomoteur externe peuvent être également touchés. Dans notre série les PE visuels ont objectivé une atteinte du nerf optique dans 45,4% (05/11) dont 02(7.6%) seulement ont eu cliniquement une baisse clinique de l'acuité visuelle, alors que seulement 4,5% (1/22) de patients ont présenté une neuropathie optique dans la série de F.A. Cisse.

Concernant l'atteinte psychique, nous avons rapporté 01 cas de syndrome dépressif et un cas de trouble de comportement soit 7.69%, nous rejoignons la série d'Andrès avec un pourcentage de 08,16% [71].

Le tableau suivant résume les résultats de l'atteinte neurologique en comparaison avec ceux de la série de Maamar et al (Rabat 2006) et la série de F.A. Cisse [73] (Guinée 2013).

Tableau 2: tableau comparatif des résultats de l'atteinte neurologique.

Signes cliniques	Notre série (%)	Maamar et al. (ref)	Série de F.A. Cisse
Signes neurologiques :			
SCM	9 (34.61%)	10 (38, 4 %)	09 (40,9%)
Neuropathie sensitive	7 (26.92 %)	5 (19, 2 %)	06 (27,2%)
Syndrome cordonal postérieure.	7 (26.92 %)		
Paresthésies isolées	4 (15.38%)		
Syndrome cérébelleux	3(11.53%)		02 (09,0%)
Neuropathie optique (PEV pathologique)	3 (11.53%)		01 (04,5%)
Syndrome démentiel	3 (11.53%)	1 (3, 8 %)	
Syndrome dépressif	2(7.69%)		
Syndrome pyramidal isolé.	(27.69%)		

Dans notre série, l'atteinte neurologique a été inaugurale chez 14 patients (53.84%) contre 15,3% dans la série de Maamar et al (40).

L'atteinte neurologique était qualifiée d'inaugurale dans notre série étaient colligés au niveau du service de neurologie et les 12 autres auprès du service de médecine interne et d'hématologie clinique.

Nous notons dans notre série un polymorphisme ainsi qu'une certaine sévérité des manifestations neurologiques. Dès l'admission des patients, on note des

troubles de la marche (soit par un déficit moteur des deux membres inférieurs ou une ataxie proprioceptive dans le cadre du syndrome de SCM ou du syndrome cordonal postérieur) ; un syndrome cérébelleux ; une atteinte des nerfs crâniens ou une atteinte psychique ; contrairement aux signes cliniques moins sévères, se limitant à des troubles sensitifs ou à une irritation pyramidale, actuellement rapportés dans la littérature.

Ceci peut être expliqué par le délai de consultation tardif de nos patients (délai moyen de consultation était de : 7,34 mois), en plus les signes cliniques des carences en B12, comme nous l'avons déjà précisé, sont polymorphes et ne sont pas spécifiques ce qui cause un retard diagnostique et par conséquent une aggravation de l'atteinte neurologique.

Dans notre série, l'IRM cérébro-médullaire est réalisée dans 08 cas, dont 04 présentent un syndrome de SCM, alors que les 04 autres présentent un syndrome cordonal postérieur dans 2 cas, troubles de coordination et mnésique dans un cas, lombosciatalgie + rachialgie sans systématisation particulière + ROT vifs dans l'autre cas. Dans les 04 cas qui présentent le syndrome de SCM aucune anomalie n'est décelée.

Dans la littérature, il est rapporté des cas de SCM sans anomalies radiologiques à l'IRM, de même le délai d'apparition des anomalies radiologiques par rapport à l'apparition des signes cliniques n'est pas bien établi.

3- Atteinte hématologique

Le syndrome anémique a été retrouvé chez 12 malades soit 46.15 % des cas, fait d'une pâleur cutané-muqueuse bien toléré isolé dans 7 cas soit 26.92 %, et d'une pâleur cutané-muqueuse associée à des palpitations et une dyspnée d'effort chez 5 patients (19,23%). L'atteinte hématologique clinique est diversement

appréciée dans la littérature ; la pâleur cutanéomuqueuse est retrouvée dans 92,3% de la série de Maamar (40), et dans 10% de la série d'Andrès et al. (71)

Le syndrome hémorragique retrouvé chez 2 patients dans notre série est en rapport avec la thrombopénie qui peut être isolée ou dans le cadre de bicytopenie ou de pancytopenie décrits dans la littérature.

L'équipe de Garderet a rapporté un cas de purpura thrombopénique qui masquait une maladie de Biermer. (75)

Dans notre série, le taux de pancytopenie est estimé à 19.26 % contre 5% dans la série de L. Federici et al (76). Dans la série de Maamar et al (77), le taux de pancytopenie retrouvé était de 40% chez 40 patients sur 99 présentent une carence en vitamine B12. (78)

Dans notre série, 2 cas de syndrome hémorragique a été retrouvé, sachant que 42,30% (11/26) des patients présentent une thrombopénie, isolée ou dans le cadre d'une Bicytopenie ou d'une Pancytopenie. Ceci peut être expliqué par le taux relativement modéré de la thrombopénie dans notre série avec un taux moyen de thrombopénie de 113000 $\text{é}/\text{mm}^3$ (la thrombopénie la plus profonde à 49 000 $\text{é}/\text{mm}^3$). Les données de l'hémogramme que nous avons retrouvées correspondent à celles rapportées dans la littérature. Le tableau suivant résume nos résultats en comparaison avec la série de L. FEDERICI et al (75)

Tableau 3 : Comparaison des résultats de l'atteinte hématologique de notre étude avec ceux de L. FEDERICI et al (75)

Données de l'hémogramme	Nos résultats N=26	L.FEDERICI et al (75) N=201
Taux d'Hb moyen (g/dl)	8.99	10,3
VGM moyen (μm^3)	112.2	98,9
Taux de GB moyen ($10^3/\text{mm}^3$)	5.076	6,2
Taux de Plq moyen ($10^3/\text{mm}^3$)	175.461	146
Anémie < 6 g/dl	7.61% (2/26)	2,5%
Leucocytes < 4000/ mm^3	19.23%	14%
Plq (< 150 $10^3/\text{mm}^3$)	42.30%	10%
Pancytopenie	19.26% (11/26)	5%
Manifestations Hématologiques	53.84%	9%
Menaçant le pronostic vital		

Le tableau classique d'anémie macrocytaire arégénérative avec mégaloblastose médullaire est de plus en plus moins fréquent dans les séries de la littérature. L'atteinte hématologique rapportée par les auteurs a tendance à être incomplète faite de macrocytose isolée, ou d'anémie sans macrocytose ni mégaloblastose ou bien d'un hémogramme tout à fait normal comme le montre la série de L. FEDERICI et al (75) avec un pourcentage de 28 %, car le diagnostic est posé de plus en plus précocement avant l'achèvement du tableau hématologique classique. Ceci est attribué selon les auteurs à la facilité de réalisation du dosage de la vitamine B12 en pratique courante.

Dans notre série, on note une tendance vers le tableau classique avec une atteinte hématologique quasi complète. Ceci peut être expliqué par le délai diagnostique prolongé et le retard de consultation dans notre série.

4-Atteinte digestive :

Le pourcentage des épigastralgies retrouvé dans notre série est de 15,38% (04/26), correspond aux résultats de littérature avec 13,6 % dans la série de F.A. Cisse. La glossite de Hunter retrouvée dans 03,8 % des cas dans notre série, contre 10,5 % des cas dans la série d'Andrès.

5-Autres atteintes :

Les auteurs ont découvert des manifestations cliniques nouvelles du déficit en cobalamine, qui sont d'ordre neurologiques, vasculaires, gynécologiques et urinaires. Ainsi, dans l'étude d'Andrès et al (76) concernant 49 observations de patients ayant une anémie pernicieuse, deux cas d'accidents vasculaires ischémiques et un cas de thrombose veineuse fémorale profonde ont été décrits. Deux cas d'infection urinaire récidivante ont été également rapportés.

En effet, la maladie thromboembolique veineuse et les cardiopathies ischémiques en rapport avec la carence en B12 semblent être en rapport avec une hyperhomocystéinémie. Ces atteintes sont en cours d'études, les chercheurs essaient d'utiliser ce mécanisme d'hyperhomocystéinémie dans la prévention de ces pathologies.

Dans notre série l'atteinte neurologique rapportée est classique et anciennement connue. Ceci peut être dû au nombre relativement diminué des cas colligés et probablement un à examen clinique non parfaitement détaillé.

Aucun cas d'atteinte vasculaire ou génito-urinaire n'a été noté non plus.

6-Explorations paracliniques :

Les examens complémentaires réalisés dans notre série sont minimes par rapport à la panoplie d'examens décrits comme étant nécessaire au diagnostic, surtout précoce, de l'atteinte neurologique en rapport avec une carence en vitamine

B12, tel le dosage de l'AMM et l'HCY sériques, le teste de dU suppression, le dosage du FI gastrique et le dosage de la gastrine.

Ceux-ci sont dû d'une part au niveau socio-économique relativement moyen de nos patients par rapport au coût cher de ces examens, d'autre part à l'absence d'un consensus concernant le diagnostic biologique et paraclinique ce qui laisse aux praticiens le choix de leurs examens complémentaires en suivant les grandes lignes : anémie macrocytaire, dosage de la vitamine B12, recherche des auto-anticorps.

Dans notre série le dosage de la vitamine B12 est bas chez tous les patients avec un taux sérique moyen de 88,46 pg/mL des extrêmes 118 entre (30 - 156 pg/mL), d'où l'absence de grand intérêt des dosages de l'AMM et de l'HCY sériques qui trouvent toute leur place en cas d'un dosage normal de la vitamine B12.

Le test de Schilling est critiqué à cause de son coût, de la difficulté à utiliser des radio-isotopes, de la différence qui existe entre la cobalamine cristalline utilisée pour le test et celle trouvée dans l'alimentation et de la difficulté de recueil précis des urines de 24 heures surtout chez le sujet âgé.

Selon certains auteurs, ce test est peu fiable car il provoque beaucoup d'erreur diagnostique et doit être abandonné au profit du dosage de l'AMM, de l'HCY et de la gastrinémie en particulier dans la maladie de Biermer.

7-Etiologie :

Dans notre étude, nous avons pu identifier 3 étiologies probables à la carence en vitamine B12.

- La maladie de Biermer a dominé les étiologies de la carence en vitamine B12 dans notre série avec 13 cas soit 50% de l'ensemble des patients. Elle est retenue sur l'existence d'une gastrite atrophique fundique compatible avec une origine auto-immune chez tous les cas, associée à la présence des AC anti FI dans 06 cas (dont 02 cas a présenté aussi des AC anti cellules pariétales positifs).

- Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (SNDB12PP) est retenu comme l'étiologie la plus probable dans 09 cas soit 34,61%, présentant tous une gastrite atrophique diffuse avec HP+, dont 02 cas présentent de diabète non insulino-dépendant avec prise des biguanides alors que 2 cas présente un antécédent de prise d'IPP pour une longue durée. Les critères de Carmel n'ont pas été tous réunis ; l'enquête alimentaire et le test de Schilling n'ont pas été faits.

Il est, certes, difficile de distinguer la maladie de Biermer du syndrome de NDB12 en l'absence du test de schilling, les Ac anti FI ne sont pas toujours présents dans la maladie de Biermer et la répartition de la gastrite dans l'estomac n'est spécifique d'aucune des deux étiologies.

Aucune étiologie n'est retenue dans 04 cas soit 15.38 %. Les anticorps n'ont pas été dosés, le test de shilling non fait, la gastroscopie n'a pas été faite dans 1 cas et sans particularité dans 2 cas, dans l'autre cas une gastrite antrale à HP-, mais aucun facteur associé pouvant privilégier une maladie de Biermer ou un syndrome de NDB12 n'a été trouvé. Une gastrite sénile reste alors probable.

Certains auteurs proposent, vu la fréquence de la carence d'apport et de la gastrite atrophique chez le sujet âgé, de réaliser chez ce dernier un test thérapeutique systématique par de la vitamine B12 cristalline par voie orale devant toute atteinte neurologique suspecte. (40)

Les résultats de notre série concernant le diagnostic étiologique correspondent aux données de la littérature, ainsi, dans la série de Maamar, parmi les causes de la carence en vitamine B12 retenues, la maladie de Biermer a été notée dans 57,7 % des cas et le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 dans 31 % des cas, bien que les critères de Carmel n'aient pas été également tous réunis.

Le tableau suivant résume les étiologies retrouvées dans notre série en comparaison avec celles de la série de Maamar :

Tableau 4 : tableau comparatif des étiologies retrouvées.

L'Etiologie	Notre série	Série de Maamar
La maladie de Biermer	50%	57,7 %
Le SNDB12PP	34.61%.	31 %
Aucune étiologie précise	15.38%	

8-Traitement :

Le traitement de l'atteinte neurologique dans le cadre du déficit en vitamine B12 ne diffère pas du traitement des formes sans atteinte neurologique. La récupération neurologique semble essentiellement en rapport avec la précocité du traitement de supplémentation. Les doses de vitamines B12 à administrer ne sont pas consensuelles. Certains auteurs pensent que des doses beaucoup plus basses de vitamines B12 allant de 205 à 500 µg [79] peuvent s'avérer aussi efficaces. De toute manière, le surplus de vitamine B12 sera éliminé physiologiquement.

Dans notre série 22 patients sont mis sous le protocole d'un traitement d'attaque de 5000 µg / jour pendant 01 mois d'hydroxycobalamine en IM puis d'un traitement d'entretien de 5000 µg/moi. La voie orale a été utilisée chez 4 patients qui présentaient une thrombopénie profonde soit dans le cadre d'une bicytopénie ou d'une pancytopénie.

Aucun cas de transfusion n'est noté dans notre série. Malgré l'importance de l'anémie. La bonne tolérance de cette anémie est expliquée par son installation progressive

9–Evolution :

La régression du syndrome généraux, anémique et digestif a été notée chez tous nos patients suivis, avec des délais de régression concordant avec ceux rapportés dans la littérature.

Sous substitution vitaminique, l'évolution des atteintes neurologiques est diversement appréciée dans la littérature médicale. Certains auteurs rapportent un effet relativement limité (Hvas et al. 2001) et d'autres (Bolaman et al. 2003 ; Misra et Kalita, 2007) notent une amélioration clinique chez la majorité des patients traités. Dans notre série les manifestations neurologiques sont améliorées chez 15 patients avec récupération complète dans 09 cas.

Une régression de l'anémie et de la macrocytose ainsi que l'atteinte des autres lignées est notée chez tous les patients suivis, avec un début de l'amélioration des anomalies (une élévation progressive du taux de l'hémoglobine, le VGM et les autres lignées sanguines) dès la première semaine du traitement. Ce qui concorde avec les données de la littérature, même si La plupart des études parle de la crise réticulocytaire comme critère informant le début de la réponse au traitement. Dans notre série, on n'a pas eu d'idée sur la crise réticulocytaire.

B. Propositions :

L'étude effectuée, associée à cette revue de littérature, a permis de mieux cerner les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de l'anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B12. La carence en vitamine B12 ou cobalamine est une situation fréquente et potentiellement grave.

Cependant, elle est souvent sous-diagnostiquée en raison de son installation insidieuse et de ses manifestations cliniques polymorphes et frustes. Ces manifestations sont liées essentiellement à l'atteinte des tissus à haut

renouvellement cellulaire tels que la moelle osseuse, la muqueuse digestive et le système nerveux. Expliquant les anomalies hématologiques, les troubles digestifs et neurologiques habituellement rencontrés.

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

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

L'interrogatoire soit minutieux à la recherche de toute information pouvant évoquer ce déficit vitaminique et introduire le régime et les habitudes alimentaires dans l'enquête anamnestique surtout chez les sujets âgés vue la fréquence du déficit d'apport chez cette population.

L'examen clinique soit complet vue que l'atteinte est polymorphe.

- Le dosage des cobalamines soit élargi à toute atteinte neurologique ou psychiatrique dont la cause n'a pas été mise en évidence.
- Accorder une place importante à l'AMM et HCY dans l'arsenal diagnostique si le dosage vitaminique n'a pas été concluant,
- Accorder une place importante au bilan immunologique (anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales gastriques afin de connaître les étiologies de cette carence.
- Réaliser l'IRM cérébro-médullaire vue son rôle primordiale dans le diagnostic différentiel.
- Accorder une place importante aux examens électrophysiologiques, les PEV visuels en particulier, vue la fréquence des atteintes neurologiques périphériques sans révélation clinique.

- Après mise en route du traitement, établir un diagnostic étiologique.
- S'ouvrir aux autres modalités thérapeutiques surtout la voie orale, et pour ce, réaliser une étude prospective en comparant 02 groupes de malades présentant une atteinte hématologique, neurologique et même digestive par carence en vitamine B12 : un reçoit l'hydroxycobalamine par voie orale et l'autre par voie injectable.
- Établir un rythme de surveillance histo-endoscopique régulière dans le suivi des patients vue le risque de dégénérescence.

CONCLUSION

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

Sur le plan clinique, la symptomatologie est polymorphe. Elle est principalement représentée par un syndrome hématologique, un syndrome digestif et des signes neuropsychiques.

Sur le plan biologique, la carence en vitamine B12 est responsable d'une anémie macrocytaire arégénérative avec mégaloblastose médullaire. Une pancytopenie est également possible surtout en cas de carence profonde. Le dosage vitaminique est l'examen clé du diagnostic.

La TDM et l'IRM cérébrale trouvent leur intérêt devant des signes d'appel neurologiques et permettent de détecter toute anomalie pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel.

Les causes de la carence en vitamine B12 sont multiples, dominées par la maladie de Biermer qui est une gastrite atrophique auto-immune entraînant cette carence par malabsorption.

Le traitement est basé sur la supplémentation en vitamine B12 par voie parentérale.

L'évolution est le plus souvent favorable et le pronostic dépend essentiellement de la précocité diagnostique et thérapeutique.

Au terme de ce travail, nous insistons sur l'importance de l'interrogatoire minutieux et de l'examen clinique complet ainsi que le dosage du taux sérique de la vitamine B12 devant tout troubles neuropsychiatrique même en absence d'anémie, et nous proposons d'inclure le dosage de l'HCY et de l'AMM dans la démarche diagnostique.

RESUME

Resume :

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

La CARENCE en vitamine B12 est sous-estimée et sous-diagnostiquée chez l'adulte notamment chez les personnes âgées. Pourtant, le vieillissement lui-même en augmente la probabilité.

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

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

L'IRM cerebro-médullaire prend de l'intérêt dans les présentations neurologiques pures sans anomalies hématologiques ou sans baisse de la vitamine B12.

Le traitement est bien codifié, il consiste en la supplémentation par de la vitamine B12 par voie injectable, orale, voire nasale.

Nous visons, à travers cette étude rétrospective de 26 observations des patients présentant une atteinte neuropsychiatrique en rapport avec un déficit en vitamine B12, colligées au niveau du service de médecine interne et le service de neurologie de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès entre Janvier 2014 et

Décembre 2020, à établir le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif et à comparer nos résultats à ceux rapportés dans la littérature.

Nos 26 patients étaient âgés en moyenne 63.5 ans avec un sexe ratio H/F =2.7

L'atteinte neurologique retrouvée dans notre série d'étude était polymorphe et relativement sévère, dominée par le tableau de la SCM chez 9 cas sur 26 soit 34.61%.

Le taux moyen d'hémoglobine était de 8.99 g/dl et un VGM 112.2 fl.

Le taux moyen de vitamine B12 sérique était de 88,46 pg/mL.

La gastroscopie avec biopsie étaient réalisées chez 24 patients et une gastrite atrophique auto-immune a été notée chez 13 cas soit 54.16 %.

Le dosage des anticorps anti facteur intrinsèque (AC anti FI) et anti cellules pariétales (AC anti CP) est réalisé chez 18 patients. Les AC anti FI ont été positifs dans 06 cas, associés à des AC anti CP dans 03 cas.

L'IRM cérébro-médullaire a été réalisée chez 8 patients et elle était pathologique dans 25 %.

Tous nos patients étaient mis sous vitaminothérapie B12 dont 84.61% ont reçu de l'hydroxocobalamine par voie injectable avec une dose 5000 µg, et 15.38% par voie orale avec une dose de 10000 µg.

Concernant l'évolution clinique, une amélioration a été noté chez 79% et une stabilisation chez 21%.

L'évolution paraclinique a été marquée par une normalisation de l'hémogramme et par une augmentation significative de la vitamine B12 chez tous les patients ayant bénéficié du contrôle.

Dans cette optique, nous proposons à travers notre travail :

- Que le dosage de cobalamines soit élargi à toute atteinte neuropsychiatrique dont la cause n'a pas été mise en évidence.
- D'accorder une place au dosage de Acide méthyle malonique et de l'homocystéine plasmatique dans l'arsenal diagnostique, en l'occurrence si le dosage de cobalamines n'a pas été concluant afin de faire un diagnostic précoce.
- D'accorder une place importante également à l'IRM cérébro-médullaire dans le diagnostic et le suivi de l'atteinte neurologique.
- De prolonger la durée de traitement par hydroxocobalamine selon l'importance de l'atteinte neurologique et l'évolution clinique sous traitement.

MOTS CLES :

Vitamine B12, Cobalamines, Maladie de Biermer, Anémie pernicieuse, Syndrome neuro-anémique, Sclérose combinée de la moelle, Neuro-Biermer, anémie mégalo-blastique.

Abstract :

Vitamin B12 is a ubiquitous coenzyme involved in many intracellular enzymatic reactions, including essential participation in red blood cell maturation, neuronal function and DNA synthesis.

Vitamin B12 deficiency is underestimated and under-diagnosed in adults, particularly the elderly. However, aging itself increases the probability of it.

Vitamin B12 deficiency has several etiologies, the most frequent of which are Biermer's disease and the syndrome of non-dissociation of vitamin B12 from its carrier proteins. Lack of intake of this vitamin and senile gastritis are particularly frequent causes in the elderly.

Paraclinical examinations (blood count, peripheral blood smear, spinal cord puncture, fibroscopy and others) confirm vitamin B12 deficiency and evaluate its hematological, digestive and neurological impact.

Cerebro-medullary MRI is of interest in pure neurological presentations without hematological abnormalities or vitamin B12 deficiency.

The treatment is well codified, it consists of vitamin B12 supplementation by injectable, oral or even nasal route.

Through this retrospective study of 26 observations of patients presenting a neuropsychiatric impairment related to vitamin B12 deficiency, collected at the internal medicine department and the neurology department of the military hospital My Ismail of Meknes between January 2014 and December 2020, we aim to establish the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary profile and to compare our results with those reported in the literature.

Our 26 patients were 63.5 years old on average with a sex ratio M/F = 2.7.

The neurological impairment found in our series of studies was polymorphic and relatively severe, dominated by the MCS picture in 9 out of 26 cases, i.e., 34.61%.

The mean hemoglobin level was 8.99 g/dl and GMV 112.2 fl.

The mean serum vitamin B12 level was 88.46 pg/mL.

Gastroscopy with biopsy was performed in 24 patients and autoimmune atrophic gastritis was noted in 13 cases or 54.16%.

Intrinsic factor antibody (IF) and parietal cell antibody (PC) assays were performed in 18 patients. Anti-IF CAs were positive in 06 cases, combined with anti-CP CAs in 03 cases.

Cerebro-medullary MRI was performed in 8 patients and was pathological in 25%.

All our patients were put on vitamin B12 therapy, 84.61% of which received hydroxocobalamin by injection with a dose of 5000 µg, and 15.38% orally with a dose of 10000 µg.

Concerning the clinical evolution, an improvement was noted in 79% and a stabilization in 21%.

The paraclinical evolution was marked by a normalization of the haemogram and a significant increase in vitamin B12 in all patients who benefited from the control.

With this in mind, we propose through our modest work:

- That the cobalamin dosage be extended to any neuropsychiatric impairment for which the cause has not been demonstrated.
- To give a place to the determination of MA and HCY in the diagnostic arsenal, in this case if the cobalamin assay has not been conclusive in order to make an early diagnosis.
- To give an important place also to cerebro-medullary MRI in the diagnosis and follow-up of neurological impairment.
- To carry out a prospective study comparing 02 groups of patients with: one receiving hydroxocobalamin orally and the other by injection.

ملخص :

فيتامين ب 12 هو أنزيم في واسع الانتشار يشارك في العديد من التفاعلات الأنزيمية داخل الخلايا، بما في ذلك المشاركة الأساسية في نضوج خلايا الدم الحمراء، والوظيفة العصبية، وتركيب الحمض النووي.

يتم التقليل من نقص فيتامين ب 12 ونقص التشخيص عند البالغين، وخاصة عند كبار السن. ومع ذلك، فإن الشخوخة نفسها تزيد من احتمالية حدوثها. يشير نقص فيتامين ب 12 إلى عدة مسببات، وأكثرها شيوعاً هو مرض بيرمر ومتلازمة عدم تفكك فيتامين ب 12 من البروتينات الحاملة له. يعد نقص تناول هذا الفيتامين والتهاب المعدة الخرف من الأسباب الشائعة بشكل خاص لدى كبار السن. تتيح الفحوصات السريرية (الصيغة العددية للدم، ومسحة الدم المحيطي، وثقب نخاع الشوكي، والتنظير الليفى وغيرها) تأكيد نقص فيتامين ب 12 وتقييم تأثيره الدموي والجهاز الهضمي والعصبي. يكتسب التصوير بالرنين المغناطيسي الدماغى والنخاعى اهتماماً بالعروض التقدمية العصبية البحتة بدون تشوهات دموية أو بدون انخفاض في فيتامين ب 12.

العلاج المقتن جيداً، ويتكون من مكملات فيتامين ب 12 عن طريق الحقن أو الفم أو حتى الأنف. نهدف من خلال هذه الدراسة بأثر رجعي إلى 26 ملاحظة لمرضى يعانون من تورط عصبي نفسي متعلق بنقص فيتامين ب 12، تم جمعها على مستوى قسم الطب الباطني، قسم امراض الدم وقسم الأعصاب في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس بين يناير 2014 وديجنبر 2019، لإنشاء ملف التعريف الوبائي والسريري والشبه السريري والعلاجي والتطوري ومقارنة نتائجنا مع تلك المذكورة في الأدبيات.

كان متوسط عمر مرضانا البالغ عددهم 26 عاماً 63.5 عاماً مع نسبة الذكور إلى الإناث يساوي 2.7. كانت المشاركة العصبية الموجودة في سلسلة دراستنا متعددة الأشكال وشديدة نسبياً، وتغلب عليها صورة تنكس النخاع المشترك في 9 من أصل 26 حالة، أي 34.61%. كان متوسط مستوى الهيموجلوبين 8.99 غ/دل، الحجم الكروي المتوسط 112.2fl. متوسط مستوى فيتامين ب 12 في الدم 88.46 µg/ml. تم إجراء تنظير معدي مع اخذ عينة لـ 24 مريضاً ولوحظ التهاب معوي مناعي ذاتي ضامر في 13 حالة، أي 54.16%. تم تقييم العامل المضاد (AC anti FI) والأجسام المضادة للخلايا الجدارية (AC anti CP) في 18 مريضاً. كانت Anti-FI AC إيجابية في 06 حالات، مرتبطة بمضاد AC ANTI/CP في 03 حالات. تم إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي الدماغى النخاعى في 8 مرضى وكان مرضياً في 25%.

كان جميع مرضانا يتلقون علاجاً بفيتامين ب 12، حيث تلقى 84.61% منهم هيدروكسوكوبالامين عن طريق الحقن بجرعة 5000 ميكروغرام، و15.38% عن طريق الفم بجرعة 10000 ميكروغرام. فيما يتعلق بالتطور السريري، لوحظ تحسن في 79% واستقرار في 21%. بينما تميز التطور الشبه السريري بتطبيع تعداد الدم وزيادة ملحوظة في فيتامين ب 12 ل جميع المرضى الذين تلقوا السيطرة.

مع وضع هذا في الاعتبار، نقدم من خلال عملنا المتواضع:

- أن تمتد جرعة الكوبالامينات إلى أي مريض يعاني من خلل عصبي أو نفسي لم يتم إثبات سببه.
- أعط مكاناً لفحص AMM و HCY في ترسانة التشخيص، في هذه الحالة إذا لم يكن اختبار الكوبالامينات نهائياً من أجل إجراء تشخيص ميكرو.
- أيضاً لإعطاء مكانة هامة للتصوير بالرنين المغناطيسي في التشخيص ومتابعة أي نوبة العصبية.
- إجراء دراسة استباقية من خلال مقارنة 02 مجموعة من المرضى مع: أحدهما يتلقى هيدروكسوكوبالامين عن طريق الفم والآخر عن طريق الحقن

BIBLIOGRAPHIE

1. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CAMJ* 2004;171:251-60
2. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000;51:357-75.
3. Cole W. "THE NEUROLOGICAL FEATURES OF ADDISON'S ANEMIA." *California and Western Medicine* 22, no. 10 (October 1924): 501-5.
4. Esperanca M. *The Wonders of Vitamin B12: Keep Sane and Young*. Xlibris Corporation, 2011.
5. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994;60:2-11.
6. Pautas E, Chérin P, De Jaeger C, Godeau P. Carence en vitamine B12 chez le sujet âgé. *Presse Med* 1999;28:1767-70.
7. vanAsselt DZ, Blom HJ, Zuiderent R, Wevers RA, Jakobs C, Van den Broek WJ, et al. Clinical significance of low cobalamin levels in older hospital patients. *Neth J Med* 2000;57:41-9.
8. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. août 2014;166(4):496-513.
9. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. août 2014;166(4):496-513.
10. Wilhelm SM, Rjater RG, Kale-Pradhan PB. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors. *Expert Rev Clin Pharmacol*. juill 2013;6(4):443-51.
11. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *Can Med Assoc J*. 3 août 2004;171(3):251-9.
12. Kozyraki R, and Cases O. "Vitamin B12 Absorption: Mammalian Physiology and Acquired and Inherited Disorders." *Biochimie* 95, no. 5 (May 2013): 1002-7. doi:10.1016/j.biochi.2012.11.004
13. Watanabe F. "Vitamin B12 Sources and Bioavailability." *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.) 232, no. 10 (November 2007): 1266-74. doi:10.3181/0703MR-67.
14. Hunt A, Harrington D, and Robinson S. "Vitamin B12 Deficiency." *BMJ* 349 (September 4, 2014): g5226. doi:10.1136/bmj.g5226.

15. McCaddon A. "Vitamin B12 in Neurology and Ageing; Clinical and Genetic Aspects." *Biochimie* 95, no. 5 (May 2013): 1066–76. doi:10.1016/j.biochi.2012.11.017.
16. Russo C, Morabito F, Luise F, Piromalli A, Battaglia L, Vinci A, Trapani Lombardo V, et al. "Hyperhomocysteinemia Is Associated with Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis." *Journal of Neurology* 255, no. 1 (January 2008): 64–69. doi:10.1007/s00415007-0668-7.
17. Solomon LR. "Disorders of Cobalamin (vitamin B12) Metabolism: Emerging Concepts in Pathophysiology, Diagnosis and Treatment." *Blood Reviews* 21, no. 3 (May 2007): 113–30. doi:10.1016/j.blre.2006.05.001.
18. O'Leary F, and Samman S. "Vitamin B12 in Health and Disease." *Nutrients* 2, no. 3 (March 2010): 299–316. doi:10.3390/nu2030299.
19. Greibe E, Fedosov S, Sorensen BS, Højrup P, Poulsen SS, and Nexø E. "A Single Rainbow Trout Cobalamin–Binding Protein Stands in for Three Human Binders." *The Journal of Biological Chemistry* 287, no. 40 (September 28, 2012): 33917–25. doi:10.1074/jbc.M112.398016.
20. Kozyraki R, and Cases O. "Vitamin B12 Absorption: Mammalian Physiology and Acquired and Inherited Disorders." *Biochimie* 95, no. 5 (May 2013): 1002–7. doi:10.1016/j.biochi.2012.11.004.
21. Fedosov SN, Fedosova NU, Berglund L, Moestrup SK, Nexø E, and Petersen TE. "Composite Organization of the Cobalamin Binding and Cubilin Recognition Sites of Intrinsic Factor." *Biochemistry* 44, no. 9 (March 8, 2005): 3604–14. doi:10.1021/bi047936v.
22. Krzemień G, Turczyn A, Szmigielska A, and Roszkowska–Blaim M. "VIT. B12 DEFICIENCY IN CHILDREN (IMERSLUND–GRÄSBECK SYNDROME IN TWO PAIRS OF SIBLINGS)." *Developmental Period Medicine* 19, no. 3 Pt 2 (September 2015): 351–55.
23. Ermens AAM, Vlasveld LT, and Lindemans J. "Significance of Elevated Cobalamin (vitamin B12) Levels in Blood." *Clinical Biochemistry* 36, no. 8 (November 2003): 585–90. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.08.004.
24. Kozyraki R, and Gofflot F. "Multiligand Endocytosis and Congenital Defects: Roles of Cubilin, Megalin and Amnionless." *Current Pharmaceutical Design* 13, no. 29 (2007): 3038–46.
25. . Federici L, Henoun Loukili N et Zimmer J. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature. *Rev Med Interne*. 2007; 28: 1225–31.

26. Andrès E, Renaux V, Campos F et al. Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune. *Rev Med Interne*. 2001; 22: 1389–93.
27. Leishear K, Ferrucci L et Lauretani F. Vitamin B12 and homocysteine levels and 6-year change in peripheral nerve function and neurological signs. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. May 2012; 67(5): 1537–43.[Medline].
28. Scalabrino G, Veber D et Mutti E. New pathogenesis of the cobalamin-deficient neuropathy. *Med Secoli*.2007; 19: 19–18.
29. Kumar J, Garg G, Sundaramoorthy E et al. Vitamin B12 deficiency is associated with coronary artery disease in an Indian population. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47: 1334–8.
30. . Sahenk Z, Mendell J et Couri D. Polyneuropathy from inhalation of N2O cartridges through a whipped-cream dispenser. *Neurology*. 1978 May; 28(5): 1485–7. [Medline].
31. . Layzer R. Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet*. 9 Dec 1978; 2(8102): 11227–30. [Medline].
32. Scott J et Weir D. The methyl folate trap. *Lancet*. 1981; 2: 1337– 40.
33. Herbert V, Zalusky R. Interrelations of vitamin B12 and folic acid metabolism: folic acid clearance studies. *The Journal of clinical investigation* 1962;41:1263–76.
34. Blount BC, Mack MM, Wehr CM, et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997;94:3290–5.
35. Titenko-Holland N, Jacob RA, Shang N, Balaraman A, Smith MT. Micronuclei in lymphocytes and exfoliated buccal cells of postmenopausal women with dietary changes in folate. *Mutation research* 1998;417:101–14.
36. Jacob RA, Gretz DM, Taylor PC, et al. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. *The Journal of nutrition* 1998;128:1204–12.
37. Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 27 mai 2019;3(2):200–14.
38. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen A-L, Brito A, Guéant J-L, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primer*. 29 juin 2017;3:17040.
39. Franques J, and Gazzola S. “[Metabolic and nutritional neuropathies: update in diabetes, vitamin B12 and copper deficiency].” *Revue Neurologique* 169, no. 12 (December 2013): 991–96. doi:10.1016/j.neurol.2013.09.004.

40. Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, Ammouri W, Zahlane M, Adnaoui M, Aouni M, Mohattane A, and Maaouni A. "Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas." /data/revues/02488663/00270006/06000403/. Accessed January 4, 2017. <http://www.em-consulte.com/en/article/47580>.
41. Andrès E, and Serraj K. "Optimal Management of Pernicious Anemia." *Journal of Blood Medicine* 3 (September 10, 2012): 97-103. doi:10.2147/JBM.S25620.
42. Van Dam F, and Van Gool WA. "Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's Disease: A Systematic Review." *Archives of Gerontology and Geriatrics* 48, no. 3 (June 2009): 425-30. Doi :10.1016/j.archger.2008.03.009.
43. Refsum H, and Smith A. "Low Vitamin B-12 Status in Confirmed Alzheimer's Disease as Revealed by Serum Holotranscobalamin." *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 74, no. 7 (July 2003): 959-61. doi:10.1136/jnnp.74.7.959.
44. Lin HP, Wang YP, Chen HM, Kuo YS, Lang MJ, and Sun A. "Significant Association of Hematinic Deficiencies and High Blood Homocysteine Levels with Burning Mouth Syndrome." *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi* 112, no. 6 (June 2013): 319-25. doi:10.1016/j.jfma.2012.02.022.
45. Abyad A. "Prevalence of Vitamin B12 Deficiency among Demented Patients and Cognitive Recovery with Cobalamin Replacement." *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 6, no. 4 (2002): 254-60.
46. Aroni K, Anagnostopoulou K, Tsagrani E, and Ioannidis E. "Skin Hyperpigmentation and Increased Angiogenesis Secondary to Vitamin B12 Deficiency in a Young Vegetarian Woman." *Acta Dermato-Venereologica* 88, no. 2 (2008): 191-92. doi:10.2340/00015555-0377.
47. Brescoll, J, and Daveluy S. "A Review of Vitamin B12 in Dermatology." *American Journal of Clinical Dermatology* 16, no. 1 (February 2015): 27-33. doi:10.1007/s40257-014-0107-3.
48. Serraj K, Mecili M, and Andres E. "Signes et symptômes de la Carence en Vitamine B12 : Revue Critique de la littérature." *Medecine therapeutique* 16, no. 1 (January 1, 2010): 13-20. doi:10.1684/met.2010.0238
49. Wald DS, Law M, and Morris JK. "Homocysteine and Cardiovascular Disease: Evidence on Causality from a Meta-Analysis." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 325, no. 7374 (November 23, 2002): 1202.

50. Frenkel EP, and Yardley DA. "Clinical and Laboratory Features and Sequelae of Deficiency of Folic Acid (folate) and Vitamin B12 (cobalamin) in Pregnancy and Gynecology." *Hematology/Oncology Clinics of North America* 14, no. 5 (October 2000): 1079–1100, viii.
51. Loukili N.H, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M, Andrès E.
52. Carmel R. "Measuring and Interpreting Holo-Transcobalamin (holo-Transcobalamin II)." *Clinical Chemistry* 48, no. 3 (March 2002): 407–9.
53. Oh R, and Brown DL. "Vitamin B12 Deficiency." *American Family Physician* 67, no. 5 (March 1, 2003): 979–86.
54. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, and Allen RH. "Sensitivity of Serum Methylmalonic Acid and Total Homocysteine Determinations for Diagnosing Cobalamin and Folate Deficiencies." *The American Journal of Medicine* 96, no. 3 (March 1994): 239–46.
55. Rimbot A, Juglard R, Stéphant E et al. Sclérose combinée médullaire : apport de l'IRM. *J Radiol.* 2004; 85: 1326–8.
56. . Briani C et Torre C.D. Cobalamin Deficiency: Clinical Picture and Radiological Findings. *Nutrients.* 2013; 5(1): 4521–4539; doi:10.3390/ nu5114521.
57. Larner A, Zeman A, Allen C et Antoun N. MRI appearances in subacute combined degeneration of the spinal cord due to vitamin B12 deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 62: 199–100.
58. Berger J et Quencer R. Reversible myelopathy with pernicious anemia: clinical/MRN correlation. *Neurology.* 1991; 41(1): 947–8.
59. Sen A et Chandrasekhar K. Spinal MR imaging in Vitamin B12 deficiency: Case series; differential diagnosis of symmetrical posterior spinal cord lesions. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013; 16(2): 255–58
60. Misra U et Kalita J. Comparison of clinical and electrodiagnostic features in B12 deficiency neurological syndromes with and without antiparietal cell antibody. *Postgrad Med J.* 2007; 83: 1124–7.
61. Misra U, Kalita J et Das A. Vitamin B12 deficiency neurological syndromes: a clinical, MRI and electrodiagnostic study. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2003; 43: 157–64.
62. . Kalita J, Chandra S, Sanjeev K et al. Clinical, nerve conduction and nerve biopsy study in vitamin B12 deficiency neurological syndrome with a short-term follow-up. *Nutritional Neuroscience.* 2014; 1 sur 217(4): 1156–163.

63. Loup–Leuciuc A, Loup P–J, Lombardi T, Samson J. Carence en vitamine B12 (1re partie) : mise au point. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 1 août 2011;17(3):211–24.
64. Serraj K, Vogel T, Federici L, Ciobanu E, Mecili M, Kaltenbach G, et al. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines alimentaires. *Presse Médicale*. 1 janv 2009;38(1):55–62.
65. Ting RZ–W, Szeto CC, Chan MH–M, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*. 9 oct 2006;166(18):1975–9.
66. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care*. sept 2000;23(9):1227–31.
67. Carmel R, Melnyk S, James SJ. Cobalamin deficiency with and without neurologic abnormalities: differences in homocysteine and methionine metabolism: Presented in preliminary form at the 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Philadelphia, PA, December 7, 2002. *Blood*. 15 avr 2003;101(8):3302–8.
68. Ghannouchi N, Alaoua A, BenJazia E, Braham A, Letaief A, Bahri F. Profil épidémiologique, clinique et évolutif des anémies par carence en vitamine B12 en médecine interne *Rev Med Interne*.2009.10.424
69. Andrès E, Kaltenbach G, Perrin AE, Kurtz JE, Schlienger JL. Foodcobalamin malabsorption in the elderly *Am J Med* 2002; 113:351–2.
70. Andrès E, Affenberger S, Zimmer J, et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency. *Clinical and laboratory haematology* 2006;28:50–6.
71. Eisenhofer et al., 1982; Kandler and Davies–Jones, 1988; Benito–Leon and Porta–Etessam, 2000; Berry et al., 2003; Celik et al., 2003; Morita et al., 2003; Ahn et al., 2004; Puri et al., 2004; Puri et al., 2006; Akdal et al., 2007).
72. El Otmani H, Moutaouakil F, Midafi N, Moudden M, Gam I, Hakim K, Fadel H, Rafai M.A, El Moutawakkil B, Slassi I. Carences en cobalamine : aspects neurologiques chez 27 patients. *Revue neurologique* 165 (2009) 263–267.
73. Cisse F.A, Bah H, Konate F, Camara N, Camara M.I, Conde K, Kassory I. F. B, Sanogo A, Diakhate I, Cisse A. Manifestations neurologiques associées à la carence en vitamine B12 en milieu carcéral en Guinée : étude de 22 observations. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* (2013) 106:156–159 DOI 10.1007/s13149–013–0296–7.

74. E. ANDRES A, S. AFFENBERGER A, S.VINZIO B, E. NOEL A, G. KALTENBACH C, J.-L.SCHLIENGER. - Carences en vitamine B12 chez l'adulte: étiologies, manifestations cliniques et traitement. La revue de médecine interne 2005; 26: 938-946.
75. L. FEDERICI et al. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 données personnelles et revue de la littérature.La Revue de médecine interne (2006), doi: 10.1016/j. revmed. 2006.10.319.
76. ANDRES E. - Schizocytosis in pernicious anemia mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura- Am J Med 2003 ; 114 : 423-424.
77. E. ANDRÈS A*, E. NOEL A, G. KALTENBACH B, A.-E. PERRIN C, S.VINZIO C, B.GOICHOT C, J.-L. SCHLIENGER C, J.-F. BLICKLE A. -Carences en vitamine B12 avec test de Schilling normal ou syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses chez le sujet âgé. Étude de 60 patients-. La revue de médecine interne 24 (2003) 218-223.
78. M. MAAMAR, M. ZAHLANE, Z. TAZI-MEZALEK, H. HARMOUCHE, N. FILALI-ANSARY, M. ADNAOUI, M. AOUNI, A. MOHATTANE, A. MAAOUNI Pancytopénies par carence en vitamine B12 : à propos de 40 cas Rev M6d Interne 2003; 24 Suppl 4
79. ANDRES E. Treatment of vitamin B12 deficiency anemia: oral vs parenteral therapy- Ann of pppppppharmacoter 2002; 36: 180
80. Itoh I, Ikui A, Ikeda M, Tomita H, Souhei E. Taste disorder involving Hunter's glossitis following total gastrectomy. Acta Otolaryngol 2002;122(Suppl):159-63.
81. Pétavy-Catala C, Fontès V, Gironet N, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. Signes buccaux révélateurs d'une carence en vitamine B12 avant l'apparition d'une anémie. Ann Dermatol Venereol 2003;130:191-4.
82. Reygagne P, Kuffer R, Rybojad M, Dallot A, Vérola O, Brocheriou C. Maladie de Biermer révélée par des manifestations buccales et génitales. Ann Dermatol Venereol 1988;115:821-5.

أطروحة رقم 21 /046

سنة 2021

الأعراض العصبية الناتجة عن نقص فيتامين ب 12
تجربة قسم الطب الداخلي بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس
(بصدد 26 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/01/21

من طرف

السيد رضا معزوز

المزاد في 1995/08/19 بالريش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الأعراض العصبية - فيتامين ب 12 - مرض بيريمير - تنكس النخاع المشترك - متلازمة الإضطراب العصبي فقر دموي

اللجنة

السيد حسن أولغزال الرئيس

أستاذ مبرز في علم الغدد الصم والأمراض الناشئة عن التحولات الغذائية

السيد علي زيني المشرف

أستاذ مبرز في الطب الداخلي

السيد قشنى هشام الأعضاء

أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش

السيد جلال البناي الأعضاء

أستاذ مبرز في علم الأمراض الجلدية

السيد هشام الضو الأعضاء

أستاذ مبرز في علم الدم السريري

السيد طارق بولهي عضو مشارك

أستاذ مساعد في علم الأمراض العصبية