

UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

ANNEE: 2015

THESE N° :183

**FACTEURS PREDICTIFS DE SURVENUE DE
PANCYTOPENIE DANS LA CARENCE
EN VITAMINE B12**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme BELKHADIR KAWTAR

Née le 06 Juillet 1990 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES : Anémie mégaloblastique, Pancytopénie, Carence en
Vitamine B 12, Maladie de Biermer.**

JURY

Mr. M. ADNAOUI

Professeur de Médecine Interne

Mme. M. MAAMAR

Professeur de Médecine Interne

Mme. Z. TAZI MEZALEK

Professeur de Médecine Interne

Mr. H. HARMOUCHE

Professeur de Médecine Interne

Mr. KH. ENNIBI

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

DIRECTEUR DE THESE

JUGES



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

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

Novembre 1983

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

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALIM Younes	Pathologie Chirurgicale

Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali

Pr. CHAHED OUZZANI Houria

Pr. EL YAACOUBI Moradh

Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Pr. LACHKAR Hassan

Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie

Gastro-Entérologie

Traumatologie Orthopédie

Gastro-Entérologie

Médecine Interne

Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

Pr. DAFIRI Rachida

Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Radiologie

Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed

Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*

Pr. CHAD Bouziane

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*

Cardiologie

Pathologie Chirurgicale

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUDA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZZAD Rachid

Pr. CHABRAOUI Layachi

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation –*Doyen de la FMPO*

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie – *Dir. du Centre*

National PV

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUDA Adil

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DAOUDI Rajae

Chirurgie Générale

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Ophthalmologie

Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

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

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

Mars 1994

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

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

Mars 1995

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

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

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

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

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

Novembre 2000

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

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed

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

Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

Décembre 2002

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

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

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane

Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo
Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

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

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale

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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie

Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale

Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*

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

Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHANIMI Zineb
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Physiologie
Radiologie
Pédiatrie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

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

- 9 JAN 2015



Dédicaces



A papa et maman...Aucun mot ne pourrait résumer tout l'amour que je vous porte et toute la gratitude que je ressens à votre égard. Vous avez toujours été, êtes, et resterez des modèles pour moi, qui m'ont toujours inspiré. Vous m'avez toujours soutenu et cru en moi, êtes toujours présents dans les bons et les mauvais moments. Je suis fière d'être votre fille, et fière d'essayer de porter aussi haut que je le pourrai votre héritage et vos noms. Je vous remercie infiniment de m'avoir également transmis l'amour de la médecine, et vos passions respectives...J'espère être un jour à la hauteur de vos espérances...

A Anass....Depuis que je t'ai rencontré, tu as toujours su m'encourager, me pousser à donner le meilleur de moi-même. Tu as toujours cru en moi même quand j'ai eu des moments de doute. Tu as été d'une aide inestimable dans l'élaboration de ce travail...Grâce à toi, j'ai été initiée à la recherche scientifique...Tu m'as tout transmis, avec une générosité sans égal... Je ne te remercierai jamais assez...

A mes sœurs Sanae et aya que j'adore ! Nous formons depuis quelques années déjà un trio atypique, tellement différentes et semblables à la fois... Je vous remercie pour tout le soutien que vous m'avez apporté et vous souhaite le meilleur dans la vie...

A mes grands parents paternels et maternels, Milalla, Mima, jaddi et Ba sidi... J'ai la chance de vous avoir toujours auprès de moi, pour partager les moments phares de ma vie. Vous avez toujours été d'un grand soutien pour nous vos petits enfants... Puisse Dieu vous laisser à nous pour plusieurs années encore

A HajarBechri... Cette médecine nous l'avons vécu à deux, une expérience inoubliable grâce à toi...À nos fous rires et nos larmes, nos préparations d'examens ensemble, notre internat, nos moments forts et de force... Je te remercie d'avoir toujours été là pour moi. Tu es plus qu'une sœur pour moi...

A mes tantes, oncles, paternels et maternels... Je vous remercie toutes et tous pour votre soutien, votre amour, et votre présence...

A mes cousines et mes cousins... pour tous les moments que nous avons passé ensemble, pour nos fous rires, pour la tendresse des plus jeunes... Je vous remercie toutes et tous pour votre présence, et votre amitié.

A mes beaux parents, Hicham, Yassine et Taha... Je vous remercie pour votre soutien constant. Je sais que même absents, vous êtes toujours présents par la pensée. Puisse nous être plus souvent tous réunis.

A tous mes amis, des bancs de la faculté à l'internat, je vous remercie pour votre soutien...

A tous les patients, qui font de moi le médecin que je suis...

Remerciements



A monsieur le Pr Adnaoui, c'est un honneur pour moi de vous avoir pour présider ce jury de thèse. Votre passion pour la médecine a toujours été un modèle pour nous vos étudiants, je vous remercie cher maitre pour votre dévouement constant à notre égard.

A madame le Pr Maamar, je vous remercie infiniment de m'avoir guidé dans l'élaboration de ce travail. Depuis que j'ai eu l'honneur de vous connaître alors que j'étais externe en 3^{ème} année, vous avez toujours été présente pour moi, m'avez toujours encouragé et cru en moi. Vous êtes un véritable mentor pour moi. Merci encore une fois pour votre amitié, et votre présence.

A madame le Pr Tazi Mezalek, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury, et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Je vous remercie également pour les 6 mois durant lesquels j'ai été votre interne. Vous m'avez énormément appris, et permis de m'améliorer. Je n'oublierai pas la qualité de votre enseignement, et votre sollicitude.

A monsieur le Pr Harmouche, cher professeur c'est un honneur pour moi que vous ayez accepté de faire partie de ce jury. Au cours de mes différents passages au service, vous avez toujours été d'un grand soutien à mon égard, vous avez toujours cru en moi. Je vous remercie infiniment pour toute l'aide que vous m'avez toujours apporté, et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

A monsieur le Pr Ennibi, j'ai été extrêmement honoré que vous acceptiez de faire partie de ce jury de thèse, je vous remercie cher maitre pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Liste des figures, images et tableaux

Liste des figures

Figure 1 : Structures chimiques des cobalamines

Figure 2 : Métabolisme de la vitamine B12

Figure 3 : Physiopathologie de la mégaloblastose

Figure 4 : Algorithme diagnostique d'une carence en vitamine B12 chez l'adulte⁵⁹

Figure 5 : Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses selon Andrès et al

Liste des images

Image 1: Sang de carence en vitamine B12 : macrocytose, polychromasie, corps de Jolly

Image 2: Sang de carence en vitamine B12 : polynucléaires hypersegmentés

Image 3: Sang de carence en vitamine B12 : polynucléaires hypersegmentés, nette polychromasie, plaquettes géantes

Image 4: Moelle osseuse au cours d'une anémie mégaloblastique

Image 5: Moelle osseuse au cours d'une anémie mégaloblastique. Un métamyélocyte géant côtoie un métamyélocyte normal

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Liste des médicaments pouvant induire une carence en vitamine B12

Tableau 2 : Tableau résumant les résultats de plusieurs études menées par Andrès et al. Pour évaluer l'efficacité du traitement par voie orale

Tableau 3 : Répartition de la population en fonction de l'âge et du sexe

Tableau 4 : Tableau descriptif des antécédents de la population

Tableau 5 : Répartition de la population en fonction du motif d'hospitalisation

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des signes cliniques de la population

Tableau 7: Tableau descriptif des données majeures de l'hémogramme à l'admission des patients

Tableau 8: Tableau récapitulatif des données du bilan biologique

Tableau 9 : Tableau descriptif des résultats de l'endoscopie digestive couplée à l'anatomopathologie

Tableau 10 : Tableau descriptif des données de la ponction sternale et de la biopsie ostéomédullaire

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des résultats du bilan immunologique de la population

Tableau 12 : Tableau descriptif des étiologies de la carence en vitamine B12 de la population

Tableau 13: Tableau récapitulatif des résultats obtenus après analyse univariée

Tableau 14 : Tableau récapitulatif des résultats obtenus après analyse multivariée

Tableau 15 : Tableau récapitulatif de l'évaluation de la réponse thérapeutique après supplémentation vitaminique

Tableau 16: Tableau comparatif de la prévalence de la pancytopénie dans les carences en vitamine B12.

Tableau 17 : Tableau comparatif des différentes étiologies des pancytopénies, au cours de plusieurs études menées dans différents pays.

Tableau 18 : Tableau comparatif de la prévalence de la carence en vitamine B12 au sein des populations végétariennes de plusieurs études menées dans différents pays.

Sommaire

Introduction

5

Partie 1: Rappels sur la carence en vitamine B12

6

1. Métabolisme de la vitamine B12 et des folates 6
2. Physiopathologie de la mégaloblastose médullaire et de l'anémie macrocytaire..11
3. Signes cliniques et complications de la carence..... 13
4. Diagnostique d'une carence vitaminique B12 19
5. Etiologies des carences vitaminiques en B12 26
6. Traitement d'une carence vitaminique..... 42

Partie 2: Matériel et Méthodes

47

1. Type et cadre d'étude 47
2. Critères d'inclusion..... 47
3. Critères d'exclusion..... 47
4. Sources des données47
5. Recueil des données..... 47
6. Définitions des variables et catégories..... 50
7. Etude statistique 52

Partie 3: Résultats

53

1. Etude descriptive de la population..... 53
2. Etude analytique de la population..... 65

Partie 4: Discussion

70

1. Prévalence de la pancytopénie 71
2. Facteurs de risque de pancytopénie..... 74
3. Hypothèses étiopathogéniques 76
4. Avantages de l'étude 79
5. Limites de l'étude 80
6. Perspectives 81

Conclusion

82

Références bibliographiques

83

Introduction

La carence en vitamine B12 est une situation pathologique fréquente au Maroc. Elle est classiquement responsable d'un syndrome anémique, associé à un syndrome dyspeptique. Dans certaines situations, des signes neurologiques peuvent accompagner cette symptomatologie, voire même être au premier plan et motiver la consultation¹. Le bilan biologique confirme la carence en vitamine B12, et retrouve l'anémie macrocytaire arégénérative. Les étiologies de cette carence vitaminique sont dominées par la maladie de Biermer, le syndrome de non dissociation de la vitamine B12, et la carence d'apport.

Néanmoins, si le tableau classique de la carence en vitamine B12 consiste en une anémie mégalo-blastique seule, il arrive que des manifestations hématologiques plus sévères soient notées au moment du diagnostic ; notamment la pancytopenie. Elle est notée dans 5% des cas dans la série d'Andrès et al.², à 43,7% en Inde selon l'étude de Sarode et al.³. Néanmoins, à notre connaissance, aucune étude analytique n'a été réalisée afin de déterminer les facteurs de risque de survenue d'une pancytopenie au cours de la carence en vitamine B12.

Nous avons mené une étude rétrospective au service de médecine interne du CHU Ibn Sina portant sur l'analyse de dossiers de patients ayant une carence en vitamine B12.

Nos objectifs principaux ont été de déterminer d'abord la prévalence de la pancytopenie dans le cas de la carence en vitamine B12, et d'analyser l'ensemble des données afin de déterminer les facteurs prédictifs de survenue d'une pancytopenie chez les patients ayant une carence en vitamine B12.

Partie 1: Rappels sur la carence en vitamine B12

1. Métabolisme de la vitamine B12 et des folates

1.1 La Vitamine B12

Elle correspond à un groupe de composés, les Cobalamines (Cbl), qui ont en commun la même structure de base, un noyau corrine avec au centre un atome de cobalt (Co) auquel sont rattachés une partie nucléotidique spécifique, la diméthylbenzimidazole, et différents radicaux, méthyl, désoxyadénosyl, nitrile ou hydroxo. La méthyl et le 5'désoxyadénosyl Cbl sont les deux formes physiologiquement actives, alors que la cyano et l'hydroxo Cbl sont des formes thérapeutiques. Outre les Cbl, il existe des analogues physiologiquement inactifs, différant par la partie nucléotidique⁴.

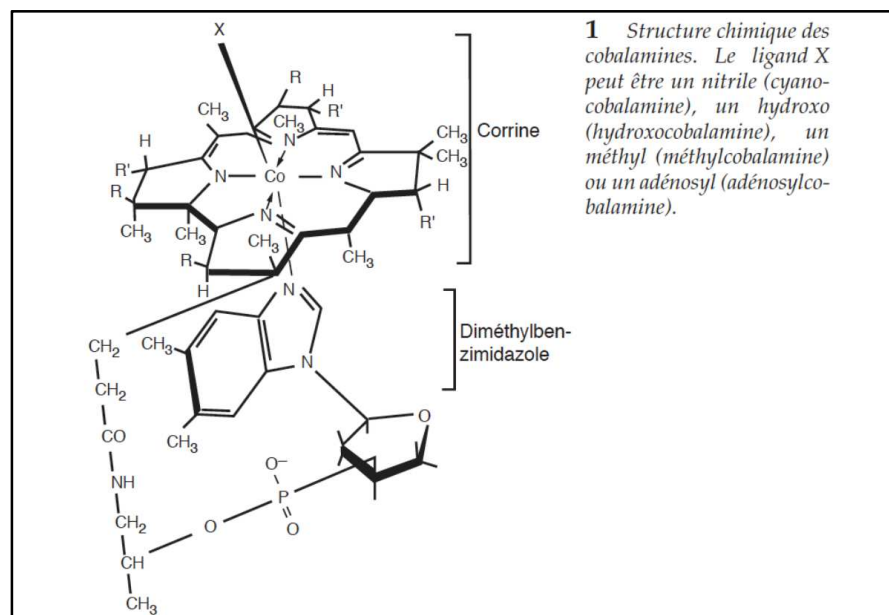


Figure 1. Structures chimiques des cobalamines¹

La vitamine B12 est synthétisée par les micro-organismes, d'où sa présence en

grandes quantités dans les protéines animales telles que le foie, la viande de boeuf, et les poissons. Les oeufs et les produits laitiers contiennent aussi de la vitamine B12, mais à un degré moindre, alors que le règne végétal en est totalement dépourvu.

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

- une glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales du fundus, le facteur intrinsèque (FI), indispensable à l'absorption des Cbl ;
- une glycoprotéine appelée protéine R, ou encore cobalophiline ou haptocorrine, présente dans le suc gastrique, protéine liant aussi bien la vitamine B12 que les analogues non physiologiques.

La vitamine B12 complexée aux protéines R est libérée dans l'intestin par les protéases pancréatiques pour se lier à nouveau au FI. Le complexe FI-B12 se fixe sur un récepteur endocytaire dénommé cubiline^{5,6}. La cubiline, protéine de 460 kDa, est localisée sur la membrane apicale de la bordure en brosse de l'iléon, mais est aussi fortement exprimée au niveau du rein et du sac vitellin. Le récepteur permet l'internalisation dans l'iléon distal du complexe FI-Cbl.

Seule la vitamine B12 passe dans le sang portal liée à une protéine, la transcobalamine II (TCII), synthétisée notamment par les cellules endothéliales veineuses, alors que le FI n'est pas absorbé.

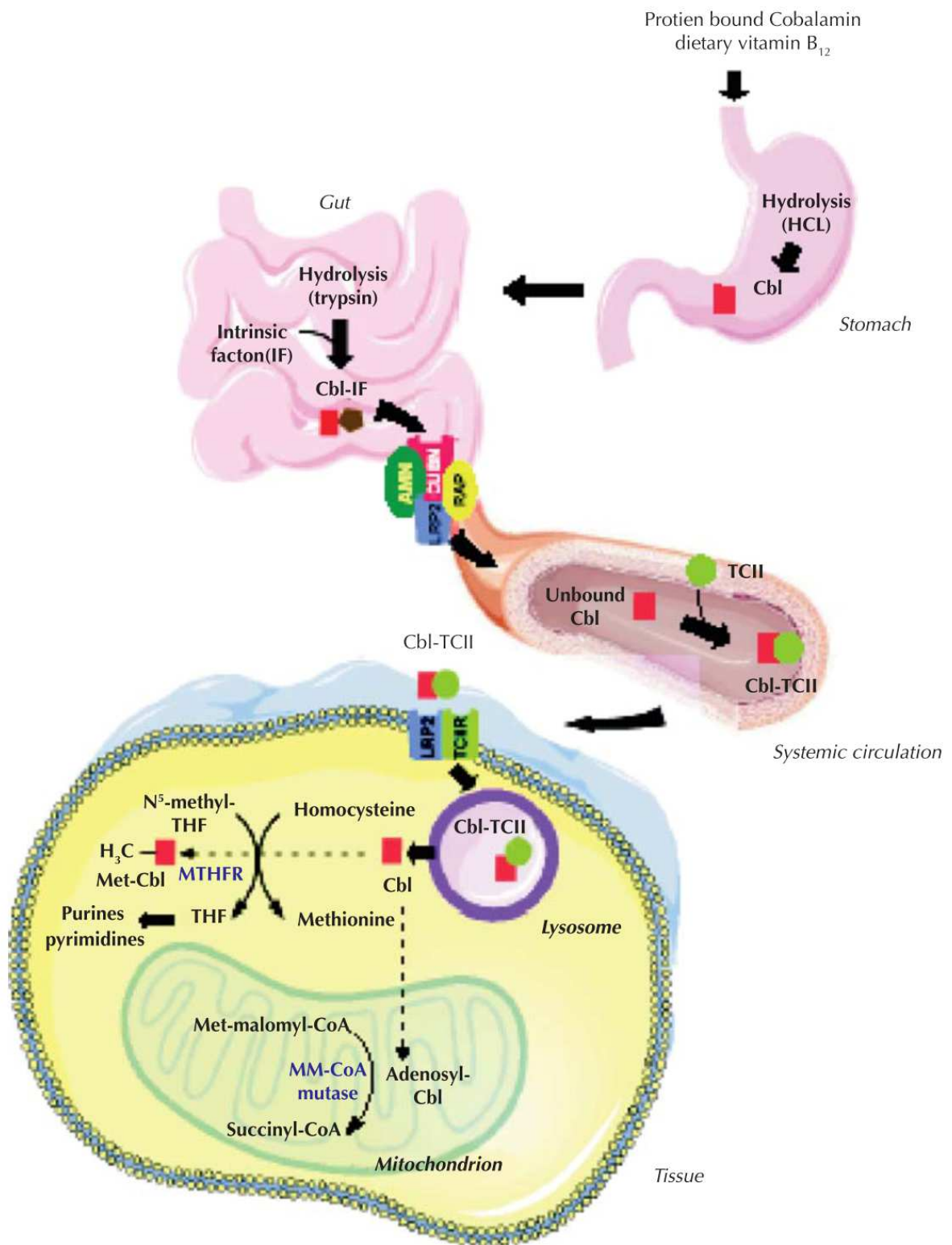


Figure 2. Métabolisme de la vitamine B₁₂

La TCII délivre la vitamine B12 à la moelle osseuse et aux autres tissus par un processus d'endocytose, via un récepteur spécifique synthétisé par ces cellules⁸⁸. La TCII subit en grande partie une digestion lysosomiale, alors que les Cbl intracellulaires sont transformées en formes actives, méthyl Cbl et adénosyl Cbl, après réduction de l'atome de Co de l'état trivalent, Co(III)balamine, à l'état divalent, Co(II)balamine, puis monovalent, Co(I)balamine. La synthèse de la méthyl Cbl a lieu dans le cytoplasme, tandis que celle de l'adénosyl Cbl a lieu dans la mitochondrie. Les formes réduites de la vitamine B12 peuvent alors fixer des radicaux monocarbonés à l'intérieur de la cellule. La TCII délivre aussi une grande partie de la B12 au foie, qui est l'organe de stockage essentiel.

Les réserves en vitamine B12, estimées entre 2 et 3 mg, sont suffisantes pour 3-4 ans puisque les besoins quotidiens sont relativement faibles, estimés entre 1 à 2 µg. Les réserves en Cbl chez le nouveau-né proviennent exclusivement du transfert transplacentaire des Cbl de la mère, ces réserves étant suffisantes aussi pour quelques années.

La vitamine B12 circulante est liée aussi à une autre glycoprotéine, la TCI, synthétisée en grande partie par la lignée granuleuse mais dont le rôle fonctionnel n'est pas encore connu. Une isoprotéine de la TCI, la TCIII, délivre aussi une partie de la B12 au foie. Les TCI et III sont très voisines des protéines R.

1.2 Les folates

Les folates naturels et physiologiquement actifs sont des dérivés hydrogénés de l'acide folique (acide ptéroylmonoglutamique ou vitamine B9) sur lesquels sont greffés plusieurs résidus d'acide glutamique. Ce sont des ptéroylpolyglutamates réduits. Les folates sont présents en grande quantité dans les légumes verts frais, les fruits secs et frais, les céréales, le foie et le jaune d'oeuf. Les laits de femme et de vache ont une teneur faible en folates.

Les folates sont très labiles et facilement détruits par l'oxydation et l'ébullition prolongée. Les ptéroylpolyglutamates alimentaires sont absorbés au niveau du jéjunum proximal. Ils sont d'abord scindés dans l'entérocyte en monoglutamates grâce à une enzyme, la ptéroylpolyglutamate hydrolase ou conjugase, présente sur la bordure en brosse et dans l'entérocyte. Puis les folates sont transformés en une forme réduite, le 5 méthyltétrahydrofolate. Cette coenzyme folique est la forme circulante et intracellulaire prépondérante et la forme de stockage hépatique. Ce dérivé pénètre dans la cellule grâce à une protéine spécifique membranaire. Il cède son méthyl pour assurer la synthèse de la méthionine et devient le tétrahydrofolate (THF) qui est polyglutamylé dans la cellule par la folylpolyglutamatesynthase (FPGS). Les différentes coenzymes foliques sont en interrelation étroite, un déficit en une des formes venant perturber le métabolisme des folates.

Le transport des folates à l'intérieur des cellules est assuré par des récepteurs des folates (folatereceptors [FR]) anciennement dénommés folatebindingproteins (FBP) dont il existe trois isoformes⁹.

Les réserves en folates sont essentiellement hépatiques, estimées entre 10 et 15 mg. Elles sont relativement faibles par rapport aux besoins quotidiens et suffisantes pour 4 mois environ. Les besoins quotidiens sont estimés à plus de 200 µg/j, mais sont nettement supérieurs chez la femme enceinte. Chez les nouveau-nés, les réserves en folates sont constituées par le transfert transplacentaire des folates maternels ; elles sont donc fonction du statut folique de la mère. Les besoins quotidiens chez le nouveau-né sont évalués au cours de la première année aux alentours de 50 µg/j, mais ils sont supérieurs chez les prématurés en raison de leur croissance beaucoup plus rapide.

2. Physiopathologie de la mégaloblastose médullaire et de l'anémie macrocytaire¹⁰

La mégaloblastose 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 (dTMP) qui, après phosphorylation, génère du 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 »¹¹.

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^{4,12}. 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 micronoyaux¹³ et de ce fait peut accroître le risque de cancers. En outre, la carence vitaminique induit une hypométhylation de l'ADN^{13,14} qui déstabilise l'ADN et rend la cellule plus sensible à la cancérogenèse¹².

Outre la grande taille des cellules, la chromatine est fine et décondensée. Des

anomalies cinétiques sont aussi observées dans les carences en ces deux vitamines. Les précurseurs médullaires sont ralentis, voire arrêtés au niveau de la phase S et G2 du cycle cellulaire, et une apoptose accrue a été rapportée¹⁵. Les cellules ont alors une grande probabilité d'être phagocytées et détruites par les macrophages de la moelle osseuse. Il existe une hématopoïèse inefficace en raison d'un taux élevé de mort cellulaire, d'où le contraste entre une moelle riche en précurseurs et une anémie, voire une pancytopénie périphérique.

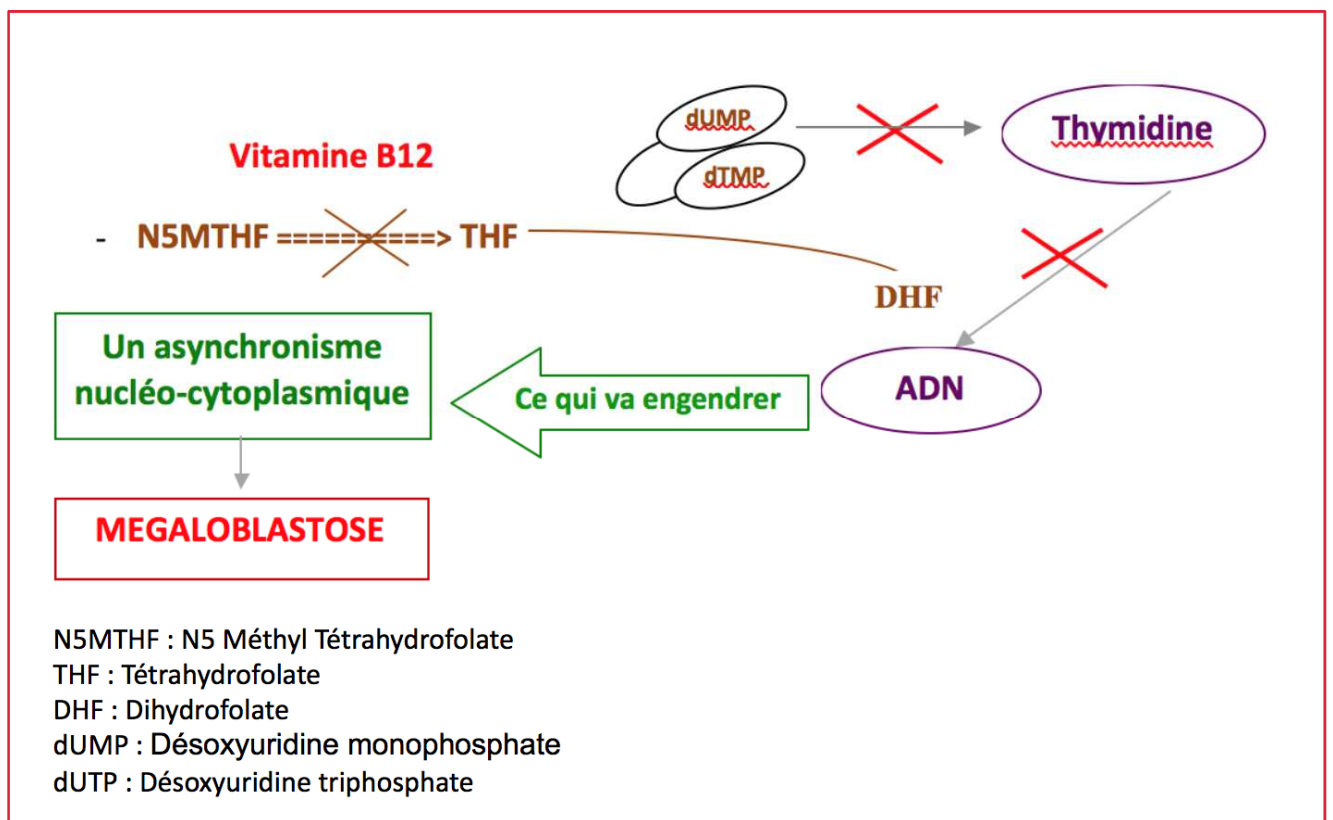


Figure 3 : Physiopathologie de la mégalo blastose

3. Signes cliniques et complications de la carence vitaminique

Le début est le plus souvent insidieux. Les signes d'anémie apparaissent progressivement. Parfois, la carence peut être découverte en l'absence d'anémie, voire de macrocytose, lors d'une complication liée à la carence ou dans un contexte de maladie autoimmune, comme c'est parfois le cas dans la maladie de Biermer. La carence est de plus en plus souvent diagnostiquée chez des malades asymptomatiques, à l'occasion d'un hémogramme réalisé pour d'autres motifs, qui révèle une macrocytose.

3.1 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.

3.2 Atteinte hématologique

a. 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.

b. 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: bicytopenie, pancytopenie, anemie severe ou hemolytique par avortement intramedullaire, et pseudomicroangiopathie thrombotique (ou pseudo-MAT)¹⁶⁻¹⁸.

c. Glossite et autres manifestations digestives associees

Une glossite de Hunter avec langue lisse, depaillee, vernisee, et brulure au contact de certains aliments, est frequente, ainsi qu'une stomatite angulaire. Parfois, il existe des troubles dyspeptiques avec diarrhee et perte de poids, en relation avec une malabsorption due a une anomalie des epitheliums. Une hyperpigmentation cutanee est parfois notee. La carence en vitamine B12 s'accompagne generalement de sterilité reversible apres vitaminothérapie.

d. Atteinte neurologique¹⁹⁻²⁴

- Atteinte du systeme nerveux central

Les signes d'atteinte neurologique a type de sclerose combinee de la moelle sont surtout observes dans les carences en vitamine B12. Ils sont inconstants mais neanmoins preoccupants a cause du risque de sequelles. Ils apparaissent apres traitement insuffisant ou inadquat de l'anemie, par exemple traitement par acide folique seul d'une carence en vitamine B12. En effet, en cas de carence des deux vitamines B9 et B12, un traitement en acide folique seul, va detourner le peu de vitamine B12 participant encore a la synthese de la myeline vers la synthese de l'hemoglobine, aggravant encore plus les troubles neurologiques. Ces signes neurologiques se manifestent meme parfois en l'absence de toute anemie, revelant la carence en vitamine B12, ou a la faveur d'une interruption prolongee de la vitaminothérapie. Les troubles sont localises aux membres inferieurs. L'atteinte des fibres longues est preponderante, responsable d'ataxie, de paresthesies, d'areflexie tendineuse, de troubles de la sensibilite profonde avec signe de Romberg et perte de la sensibilite osseuse au diapason. Le syndrome pyramidal associe est souvent reduit a un signe de Babinski bilatéral. Le syndrome neuroanemique peut ne

régresser que partiellement malgré une vitaminothérapie B12 prolongée, laissant des séquelles invalidantes. Ailleurs, il s'agit d'un syndrome cérébelleux, de troubles cognitifs à type de démence, plus rarement d'accidents vasculaires cérébraux par hyper-homocystéinémie.

- Atteinte du système nerveux périphérique

Des neuropathies périphériques sont parfois observées. Au cours de ces dernières, de rares cas de syndromes neuroanémiques²⁵, ont été rapportés. Une névrite optique avec perte progressive de la vision peut être aussi observée essentiellement au cours des carences en vitamine B12. La cause de la neuropathie est incertaine.

- Les troubles psychiques

À côté des signes neurologiques, des symptômes psychiatriques divers sont rapportés : fatigue intellectuelle^{26,27}, pertes de mémoire, syndrome dépressif, voire psychose et démence²⁸⁻³¹. Les signes psychiatriques peuvent apparaître même en l'absence d'anémie et/ou de macrocytose²³. Ils sont améliorés, voire curables, par vitaminothérapie³². La manifestation neuropsychiatrique la plus couramment observée dans la carence en folates est la dépression³³⁻³⁵.

e. Lésions dermatologiques

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

f. Lésions gynécologiques

La carence en vitamine B12 peut s'accompagner de stérilité réversible après vitaminothérapie^{36,37}.

Des cas associés d'avortements à répétition ont été décrits aussi. D'autres

manifestations discutables sont évoquées à type d'atrophie de la muqueuse vaginale et infections chroniques vaginales (notamment mycosique) et/ou urinaires³⁸.

g. Complications

- Hyperhomocystéinémie et carence vitaminique

Les carences en vitamine B12 engendrent une hyperhomocystéinémie en raison du défaut de méthylation de cet aminoacide en méthionine. Cette méthylation est dépendante à la fois du 5-méthyltétrahydrofolate et de la méthylcobalamine.

L'augmentation de l'homocystéine, dont les taux normaux dans le plasma sont en moyenne de 10 μ mol/L, est considérée, comme un facteur de risque de thromboses artérielles et/ou veineuses et d'athérosclérose. Ce risque est indépendant des autres facteurs de risque connus³⁹⁻⁴².

- Anomalies du développement⁴³

Un retard de développement psychomoteur, une hypotrophie staturopondérale, sont généralement observés chez les enfants ayant des carences tissulaires en Cbl ou en folates, quelle que soit la cause. La carence en folates au cours de la grossesse peut être associée avec une hypotrophie foetale, des malformations congénitales et des anomalies du développement, dont les mieux connus sont la spina bifida et les anomalies apparentées⁴⁴. C'est pourquoi la supplémentation périconceptionnelle en folates est de plus en plus répandue, et réduit l'incidence de malformations du tube neural⁴⁵.

- Déficits immunitaires

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 folique⁴⁶. Une carence sélective en IgA a été rapportée au cours de la maladie de

Biermer⁴⁷.

- Carence en folates et risque de cancers⁴⁸⁻⁵¹

Il existe quelques travaux montrant que la carence en folates peut être associée à une prédisposition accrue aux lésions précancéreuses et cancéreuses de plusieurs tissus épithéliaux. Cette relation a été mise en évidence dans les cancers colorectaux, même si la carence en folates n'est pas le facteur causal unique de la cancérogenèse. Elle peut contribuer au développement du cancer, associée à d'autres facteurs.

h. Particularités liées à l'âge

- Particularités pédiatriques

L'anémie pernicieuse juvénile est exceptionnelle. Les autres causes de carence en vitamine B12 chez l'enfant sont les anomalies génétiques de synthèse de la cubiline et de la transcobalamine et le manque d'apport dans les pays pauvres. Une étude réalisée en France a montré qu'il existe un risque important pour les nourrissons nés de mères végétariennes⁵².

Les particularités pédiatriques sont liées au développement psychomoteur de l'enfant. C'est pourquoi le déficit en cobalamine entraîne en plus des troubles hématologiques, neurologiques et digestifs, un retard du développement staturo-pondéral et psychomoteur, des crises comitiales et des échecs scolaires⁵³.

- Particularités gériatriques⁵⁴

Dans la cohorte de Framingham, la prévalence de la carence en vitamine B12 ou plutôt de l'hypovitaminose B12 chez le sujet âgé a été estimée à 12 %⁵⁵. Dans les études plus récentes, celle-ci semble actuellement plus proche de 2 à 5 %⁵⁶. Anciennement dominé par l'anémie de Biermer, le profil étiologique des carences en vitamine B12 a connu depuis 1990 un réel changement avec la découverte d'une

nouvelle entité qu'est le syndrome de maldigestion ou de non-dissociation de la vitamine B12⁵⁶.

Ce syndrome est de nos jours la cause la plus fréquente de carence en vitamine B12 chez le sujet âgé. Il s'agit d'une affection caractérisée pour la première fois par Carmel et qui est liée à une incapacité gastrique à assurer la dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses et/ou de l'alimentation.

Toutes les affections gastriques, surtout antrales, s'accompagnant d'hypochlorhydrie peuvent être à l'origine de maldigestion notamment la gastrite atrophique, présente chez environ 40 % des patients de plus de 80 ans. Le syndrome de maldigestion est favorisé par la présence d'*H. pylori* mais aussi par toute pullulation microbienne intestinale. Ces deux conditions doivent donc être recherchées et traitées systématiquement chez tout patient ayant cette affection. Le diagnostic positif d'une non-dissociation est affirmé lorsque l'apport alimentaire est jugé adéquat et le test de Schilling (actuellement non commercialisé) ainsi que les anticorps antifacteur intrinsèque et anticellules pariétales gastriques sont négatifs.

Sur le plan clinique, l'installation insidieuse et les manifestations atypiques dominent l'aspect clinique de l'anémie carencielle. En effet, à côté du syndrome anémique, souvent peu prononcé dans les déficits d'installation progressive, l'anémie peut se manifester uniquement par une fatigabilité inexplicée, par des signes de retentissement viscéral à type de troubles cognitifs, de syndrome dépressif ou encore de décompensations aiguës de pathologies pré-existantes dont les exemples les plus typiques sont les poussées d'insuffisance cardiaque ou respiratoire⁵⁷. Il est par ailleurs à noter que la tolérance clinique de l'anémie chez le sujet âgé est moins bonne que chez le sujet jeune et qu'il n'y a pas de proportionnalité entre la profondeur de l'anémie et la sévérité clinique⁵⁴.

4. Diagnostic d'une carence vitaminique B12

4.1 Diagnostic hématologique

a. Hémogramme

Une anémie macrocytaire avec taux de réticulocytes bas ou normal est le caractère habituel d'une carence vitaminique, quoique plusieurs autres pathologies puissent être révélées ou associées à une anémie macrocytaire. À l'inverse, le VGM peut être normal et l'anémie absente. Les taux de plaquettes et de globules blancs, neutrophiles et lymphocytes, sont souvent diminués, essentiellement au cours des carences profondes.

L'examen du frottis sanguin montre des anomalies variées. Les anomalies morphologiques des globules rouges associent couramment une anisocytose, une macro-ovalocytose, une poïkilocytose, une polychromasie, des hématies en « poire » et souvent des corps de Jolly dans de nombreuses hématies témoignant d'un trouble de division cellulaire. Une schizocytose est souvent présente, notamment dans les carences sévères en vitamine B12⁵⁸.

L'intensité de ces anomalies dépend du degré de l'anémie, et le VGM peut être parfois normal en raison de l'importante schizocytose. Une anémie dimorphe due à la coexistence d'une carence en fer ou d'une thalassémie mineure peut expliquer aussi un VGM normal ou bas, avec la présence de deux populations cellulaires, macrocytes normochromes et microcytes hypochromes. La lignée blanche n'est pas épargnée : les polynucléaires sont souvent hypersegmentés, avec un noyau de cinq lobes ou plus. Cette hypersegmentation des polynucléaires est un signe très précoce de carence vitaminique, apparaissant avant l'anémie et même la macrocytose, et pouvant persister plusieurs semaines, voire plusieurs mois après traitement vitaminique⁵⁹.

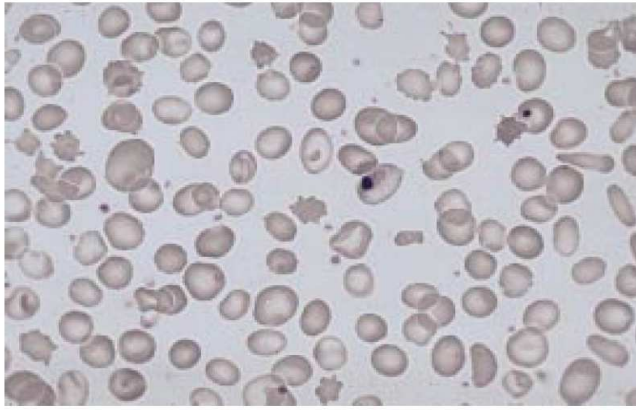


Image 1: Sang de carence en vitamine B12 : macrocytose, polychromasie, corps de Jolly¹.

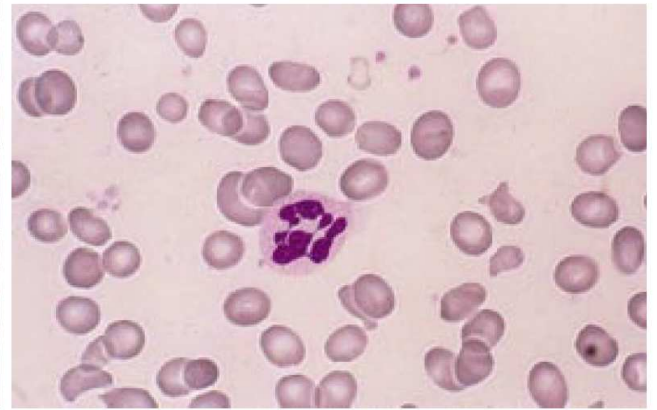


Image 2: Sang de carence en vitamine B12 : polynucléaires hypersegmentés¹

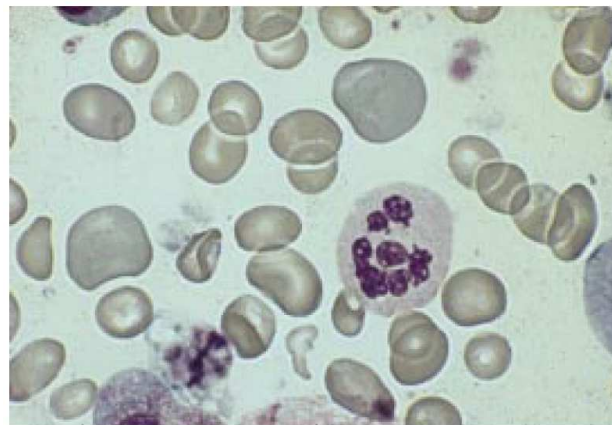


Image 3: Sang de carence en vitamine B12 : polynucléaires hypersegmentés, nette polychromasie, plaquettes géantes¹.

b. Myélogramme

La moelle osseuse est habituellement hypercellulaire avec un excès d'érythroblastes immatures, la plupart de grande taille, d'où le nom de mégaloblastes. Les mégaloblastes se caractérisent par un asynchronisme entre la maturation du cytoplasme et celle du noyau. En effet, le noyau garde une apparence immature avec chromatine fine et peu condensée à tous les stades de maturation, tandis que la maturation du cytoplasme est normale. La présence d'érythroblastes binucléés ou multinucléés n'est pas rare et un excès de mitoses est aussi observé. Ces caractères

cytologiques, témoignant d'une dysérythropoïèse, sont les conséquences morphologiques de l'anomalie de synthèse de l'ADN, responsable de l'érythropoïèse inefficace et entraînant une mort intramédullaire des érythroblastes. Il existe un excès de fer non hémoglobinique dans le cytoplasme des érythroblastes, dénommés alors sidéroblastes. Ces grains de fer sont, soit dispersés dans le cytoplasme, soit regroupés en couronne autour du noyau. Cet aspect peut prêter à confusion avec un syndrome myélodysplasique.

Les précurseurs de la lignée granuleuse sont aussi de grande taille, notamment les métamyélocytes et les myélocytes. Le terme de métamyélocytes géants est habituellement utilisé. Chez les patients peu ou non anémiques, les modifications morphologiques sont plus discrètes, voire absentes, la moelle montrant alors quelques mégalo blasts de tailles intermédiaires dénommés macroblastes, mais les métamyélocytes géants et les polynucléaires hypersegmentés sont habituellement présents

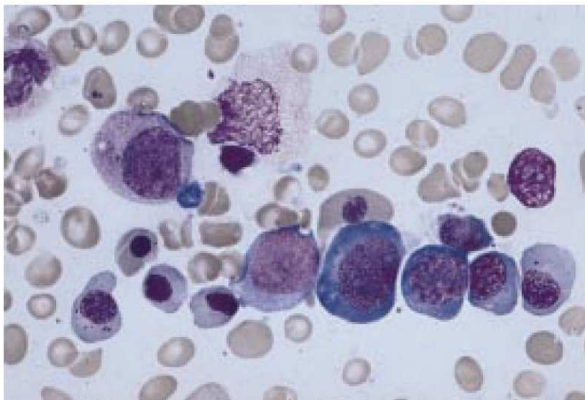


Image 4: Moelle osseuse au cours d'une anémie mégalo blastique¹



Image 5: Moelle osseuse au cours d'une anémie mégalo blastique. Un métamyélocyte géant côtoie un métamyélocyte normal¹

Le myélogramme n'est pas systématiquement réalisé dans le cadre du bilan d'une carence en vitamine B12. Néanmoins, il s'impose dans les situations où il existe une pancytopénie, afin d'éliminer une leucémie, ou un syndrome myélodysplasique, d'autant plus s'il s'agit d'un sujet âgé. De même, elle sera demandée en cas de

formes sévères, faisant évoquer une microangiopathie thrombotique.

4.2 Diagnostic biologique

a. Dosages vitaminiques

Ils sont réalisés dans le sérum pour la vitamine B12 et les folates, mais aussi dans les érythrocytes pour les folates. En effet, le taux de folates érythrocytaires est un reflet plus fidèle des réserves de l'organisme en folates que les folates sériques soumis à des fluctuations rapides sous l'effet des variations de régime, ou de la prise de certains médicaments.

Plus rarement est pratiqué un dosage de folates dans le liquide céphalorachidien, où les concentrations sont trois à quatre fois supérieures à celles du sérum.

Dans les carences en folates, le taux des folates dans le sérum et dans les hématies est diminué, tandis que le taux de vitamine B12 sérique est normal. Dans les carences en vitamine B12, le taux de vitamine B12 dans le sérum est diminué, tandis que le taux de folates sériques est normal ou augmenté en raison du piège des méthylfolates. Au contraire, le taux de folates érythrocytaires est diminué en raison d'un défaut de synthèse des polyglutamates dans les carences en vitamine B12.

b. Stigmates d'hémolyse

Le taux de bilirubine non conjuguée est élevé, ainsi que celui du fer sérique et de la ferritine. Il en est de même du taux de lactico-déshydrogénase (LDH) sérique qui atteint des valeurs excessivement élevées, surtout dans les carences profondes en vitamine B12, témoignant d'un avortement médullaire.

c. Dosage de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique

Il tend à être inclus dans le bilan diagnostique d'une carence vitaminique. Le taux d'homocystéine est modérément élevé dans les carences en folates et franchement

élevé dans les carences en vitamine B12⁴², alors que l'acide méthylmalonique n'est élevé que dans les carences en vitamine B12. Ces tests métaboliques sont utiles à plusieurs égards. Ils permettent une détection précoce de carence vitaminique tissulaire, notamment dans des situations sans anémie ni macrocytose, avec seulement quelques anomalies morphologiques discrètes; à l'inverse, des taux normaux de métabolites permettent souvent d'exclure une carence vitaminique dans les cas inexplicables d'hypovitaminémie B12 sérique, comme c'est souvent le cas dans quelques pathologies hématologiques, lymphoïdes - et notamment dans le myélome - ou encore dans les cas d'hypofolatémies non carencielles, fréquemment observées dans les syndromes myélodysplasiques.

d. Test de dU suppression

Ce test de suppression d'incorporation de thymidine tritiée (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 folates⁶⁰, 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.

4.3 Imagerie

L'apport de l'IRM médullaire est essentiel en complément de la clinique et de la biologie, surtout dans les formes à symptomatologie neurologique pure. Classiquement, il s'agit d'un hypersignal en T2, évocateur surtout par sa topographie cordonale postérieure au niveau de la moelle cervicale ou dorsale, qui peut être légèrement rehaussé par injection de Gadolinium²⁴. Un renflement de la moelle en T1 peut également être observé, correspondant dans les formes débutantes à de l'œdème. Plus tardivement, les anomalies de signal peuvent intéresser l'aire des faisceaux pyramidaux dans les cordons latéraux ou à l'étage cérébral. Ainsi, la

réversibilité des images après traitement précoce adapté, confirmera leur rapport avec la carence vitaminique.

4.4 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-immun, retrouvé au cours de la maladie de Biermer, qui intéresse le fundus et épargne l'antra; et le type B, non auto immun 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.

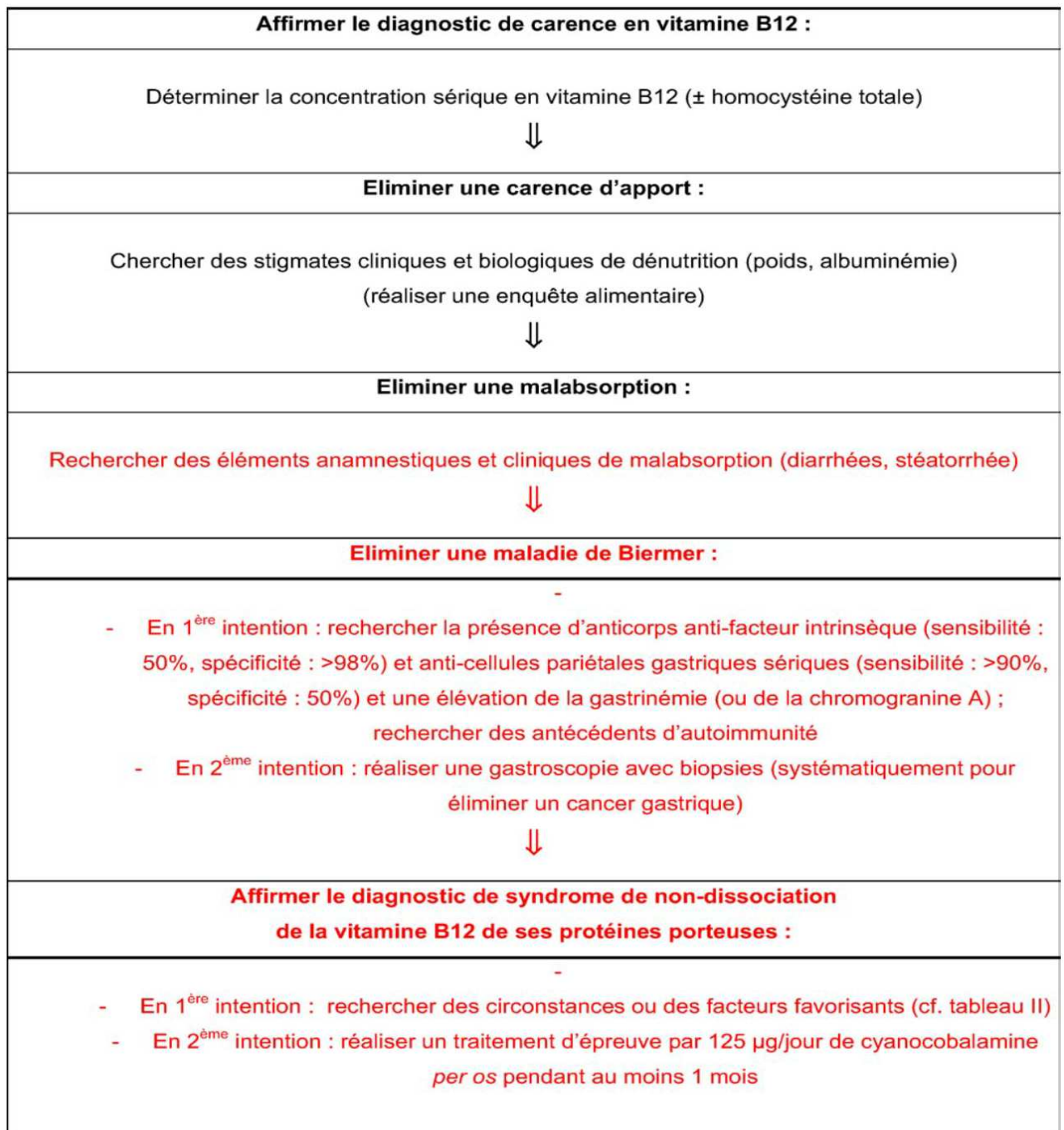
4.5 Diagnostic étiologique

Une fois la carence vitaminique identifiée, il importe de compléter le bilan en vue d'aboutir au diagnostic étiologique. L'interrogatoire diététique est important pour éliminer une carence d'apport en l'une de ces deux vitamines. La malabsorption est la cause la plus fréquente de carence en vitamine B12, maladie de Biermer ou autres malabsorptions. Le diagnostic de maladie de Biermer doit comporter une fibroscopie avec biopsie gastrique complétée par une recherche d'anticorps anticellules pariétales et anti-FI dans le sérum, et éventuellement par un tubage gastrique pour mesurer la chlorhydrie libre et le débit de FI.

Autrefois, le test de Schilling était couramment pratiqué pour mesurer l'absorption de vitamine B12 radioactive administrée per os par le biais de la mesure de la radioactivité urinaire. Une excrétion urinaire inférieure à 10 % de la radioactivité ingérée, et corrigée par le FI exogène, est le signe d'une malabsorption d'origine gastrique, alors que la non-correction par le FI exogène est le signe d'une malabsorption intestinale.

Le test de Schilling a été abandonné car il oblige à utiliser du FI d'origine humaine ou animale. De plus, il ne permet pas de reconnaître une malabsorption des Cbl contenues dans les aliments, car il utilise de la vitamine B12 cristalline, alors que celle-ci est fortement liée, dans les aliments, à des protéines.

La recherche d'une malabsorption de folates comporte une biopsie jéjunale, à la recherche d'une atrophie villositaire, éventuellement complétée par un test au d-



xylose.

Figure 4 : Algorithme diagnostique d'une carence en vitamine B12 chez l'adulte⁶¹.

5. Étiologies des carences vitaminiques en B12

5.1 Carence en vitamine B12

a. Carences d'apport

Elles sont rencontrées chez les sujets végétariens stricts, et notamment chez les végétaliens ne consommant aucun produit lacté. En effet, la vitamine B12 est présente dans les aliments d'origine animale. Ces carences d'apports sont surtout graves chez les nouveau-nés de mères végétariennes qui peuvent présenter, dans les premiers jours de la vie, une anémie macrocytaire mégaloblastique sévère. Elle est mieux tolérée chez les adultes en raison d'une circulation entérohépatique de la vitamine B12.

b. Malabsorption de la vitamine B12

Elle est due, soit à un défaut de production de FI en raison d'une gastrite atrophique ou d'une gastrectomie, soit à une lésion de l'iléon distal, siège de l'absorption de la vitamine B12.

- Les causes gastriques

La Maladie de Biermer (ou anémie pernicieuse)⁶²

C'est la 2^{ème} cause la plus fréquente des carences en vitamine B12, après le syndrome de non dissociation de la vitamine B12⁶¹.

Il s'agit d'une gastrite atrophique auto-immune, responsable d'une carence en vitamine B12 par malabsorption de cette dernière. La maladie de Biermer représente 20 à 50 % des étiologies des carences en vitamine B12 chez l'adulte selon les séries⁶³. La prévalence de la maladie de Biermer est de 0,1 % dans la population générale et de 1,9 % chez les sujets de plus de 60 ans⁶⁴. Elle pose de ce fait souvent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques au clinicien.

▪ Définition :

La maladie de Biermer est définie par les éléments suivants :

- la destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique (classique gastrite atrophique auto-immune de type A), par un processus d'auto-immunité à médiation cellulaire⁶⁴;
- et la présence de divers anticorps, anticorps détectables notamment au niveau plasmatique et des sécrétions gastriques sous forme d'anticorps anti-facteur intrinsèque (sensibilité 50 %, spécificité >=98 %) et anticorps anti-cellules pariétales gastriques, ces derniers étant spécifiquement dirigés contre la pompe à protons ATPase H⁺-K⁺ (sensibilité >=90 %, spécificité : 50 %).

Sur le plan histologique, elle se caractérise par une infiltration lymphocytaire au niveau de la muqueuse et de la sous-muqueuse du corps et du fundus de l'estomac, s'associant à une dégénérescence des cellules pariétales gastriques et des cellules zymogènes, remplacées par une métaplasie intestinale⁶⁵.

Sa traduction hématologique classique est une anémie macrocytaire avec leucopénie et thrombocytopénie plus modérées, parfois responsable d'une pancytopenie par hématopoïèse inefficace. Le terme « maladie de Biermer » est cependant préféré à celui « d'anémie de Biermer », encore couramment utilisé en France. En effet, cette affection peut être diagnostiquée en l'absence de toute anémie ou autre anomalie hématologique, souvent sur des signes neurologiques ou encore dans un contexte de maladies auto-immunes associées⁶⁶.

▪ Histologie Gastrique

Certains auteurs ont proposé une classification de la gastrite en fonction des caractères histologiques au niveau de la muqueuse gastrique, de la présence des AC anti-cellules pariétales gastriques et d'un taux sérique de gastrine⁶⁶. Ces éléments permettent en pratique d'isoler la maladie de Biermer des autres gastrites,

notamment atrophiques et/ou à *Helicobacter pylori*.

La gastrite atrophique de type A, « anémie pernicieuse » est restreinte au niveau du fundus et du corps gastrique. Les lésions précoces sont caractérisées par une inflammation chronique au niveau de la sous-muqueuse, qui s'étend au niveau de la lamina propria de la muqueuse, entre les glandes gastriques, avec une perte des cellules gastriques et des cellules zymogènes^{66,67}. En cas de maladie avancée, l'atrophie gastrique est reconnue macroscopiquement. L'architecture du corps et du fundus gastrique est comparable à du papier journal car les glandes gastriques sont en nette diminution ou absentes. En particulier, les cellules pariétales gauches et les cellules zymogènes sont absentes de la muqueuse gastrique et remplacées par la métaplasie intestinale.

La raison pour laquelle les cellules zymogènes sont en diminution n'est pas bien établie car il n'y a pas de preuves convaincantes de l'existence d'une séquence auto-immune, dirigées contre elles. Les études des modèles expérimentaux murins, présentant une gastrite auto-immune, suggèrent que la perte des récepteurs Fas des cellules pariétales gastriques résulte d'un arrêt de la maturation et un échec dans la différenciation pour les cellules souches de se différencier en cellules zymogènes⁶⁷.

Il faut souligner en pratique que le processus pathologique associé à la gastrite atrophique de type A caractéristique de la maladie de Biermer apparaît comme étant dirigé vers les cellules pariétales gastriques⁶⁵ et que la lésion pathologique est de ce fait restreinte au fundus, comportant les cellules pariétales gastriques.

En pratique, il convient également de remarquer que la recherche d'*H. pylori* est négative lorsque la maladie de Biermer est évoluée⁶⁸, la croissance de ce germe n'étant pas optimale en milieu alcalin (en présence d'une atrophie immune avec achlorhydrie).

▪ Anticorps et leur intérêt en clinique

Les anticorps anticellules pariétales gastriques, dirigés contre l'antigène ATPase H⁺/K⁺ gastrique ou pompe à protons, localisé dans les canalicules sécrétoires des cellules pariétales et dans les microsomes gastriques, sont présents avec une fréquence élevée de l'ordre de ≈ 80-90 %. Ils ne sont cependant pas spécifiques et peuvent être retrouvés à une fréquence faible dans d'autres maladies auto-immunes telles que la maladie de Hashimoto ou le diabète⁶⁸, voire chez des sujets âgés, indemnes de toute gastrite atrophique.

Les anticorps anti-cellules pariétales gastriques sont retrouvés chez 90 % des patients présentant une anémie pernicieuse. Du fait de la progression de la gastrite auto-immune et d'une perte de la masse des cellules pariétales gastriques, l'incidence des anticorps anti-cellules pariétales gastriques diminue de 80 % parce que le taux antigénique diminue, ce qui explique une incidence moyenne de 55 % d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques, lors des récentes études chez des sujets biermériens.

Pour le développement de la gastrite, les anticorps anti-facteurs intrinsèques ne semblent pas avoir un rôle pathogénique bien déterminé. En revanche, ils ont un rôle bien documenté dans l'apparition de l'anémie pernicieuse, via la carence en vitamine B12 (cobalamine) qu'ils induisent.

Deux types d'auto-anticorps ont été décrits :

- les autoanticorps bloquants (type I), inhibant la liaison de la vitamine B12 au facteur intrinsèque et empêchant donc la formation des complexes vitamine B12/facteur intrinsèque
- et les autoanticorps liants (type II) qui se fixent aux complexes facteur intrinsèque-vitamine B12, empêchant ainsi leur absorption par la muqueuse intestinale. Ils sont retrouvés dans 1/3 des cas et seulement chez des malades ayant déjà des anticorps anti-type I.

En ce qui concerne les performances diagnostiques en utilisant un test Elisa, pour les anticorps anti-facteur intrinsèque, la sensibilité est faible, de l'ordre de 37 % dans les travaux les plus récents, alors que la spécificité est à 100 % ; pour les anticorps anti-cellules pariétales gastriques, la sensibilité est de l'ordre de 81,5 % alors que la spécificité avoisine les 90,3 %. Les deux combinés, pour la maladie de Biermer ont une sensibilité de 73 % et une spécificité à 100 %⁶⁹.

▪ Prédisposition génétique et association à d'autres maladies auto-immunes

La prédisposition génétique pour l'anémie pernicieuse apparaît comme génétiquement déterminé bien que le mode d'héritabilité reste méconnu. Les preuves pour le rôle de facteurs génétiques incluent notamment l'assemblage de cette maladie au sein des familles et son association avec d'autres pathologies auto-immunes⁷⁰.

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

L'association de la maladie de Biermer à des pathologies auto-immunes telles que le diabète de type 1 (insulinodépendant), la thyroïdite auto-immune (notamment de Hashimoto), ou le vitiligo est fréquente^{61,70}. D'autres associations sont aussi fréquemment décrites comme celle avec le syndrome de Sjögren, la maladie coeliaque, l'insuffisance surrénalienne d'Addison⁶¹, mais également l'anémie hémolytique auto-immune (d'autant plus si la réponse thérapeutique à la supplémentation vitaminique est inadéquate) , et la myasthénie⁷¹.

Dans le cadre de la prédisposition à la maladie de Biermer, le rôle du système HLA

est démontré pour certains locus comme par exemple HLA B8 DR3⁷⁰. Néanmoins, les données s'intéressant à la génétique sont encore non confirmées (rôle du gène AIRE) et des études intensives sont actuellement en cours pour essayer d'identifier d'autres gènes de prédisposition, notamment dans le cadre des maladies de Biermer familiales

▪ Complications néoplasiques⁶¹

La progression à plus ou moins bas bruit de la gastrite auto-immune en maladie de Biermer peut durer 20 à 30 ans, voire plus, en se souvenant qu'il existe des réserves de vitamine B12 d'environ 5 à 10 ans selon les individus. À ce niveau, il faut souligner que le diagnostic de la maladie de Biermer est important, non pas uniquement du fait des conséquences de l'anémie, mais aussi des complications neurologiques et surtout d'une prédisposition aux tumeurs gastriques de tous types allant des tumeurs carcinoïdes... jusqu'aux lymphomes malins non hodgkiniens.

Les tumeurs carcinoïdes gastriques représentent 2 à 4 % des tumeurs carcinoïdes et 0,3 % des tumeurs gastriques en général. La prévalence des tumeurs carcinoïdes gastriques chez des patients présentant une maladie de Biermer varie de 4 à 7 % selon les séries. Sur le plan histologique, il s'agit de tumeurs d'architecture trabéculaire, constituées de petites cellules argyrophiles, rarement argentaffines, à activité mitotique souvent modérée. Les tumeurs carcinoïdes gastriques sont de faible malignité, de siège fundique, multiples dans 50 % des cas (d'où la nécessité de faire des biopsies multiples), de petite taille $\leq 1\text{ cm}$, pouvant s'accompagner de métastases dans 16 % des cas, sans syndrome carcinoïde, avec un immunomarquage positif à la chromogranine A⁷².

L'hyperplasie des cellules endocrines est un phénomène spontané chez les patients présentant une atrophie gastrique, par perte préférentielle des cellules non endocrines. Les tumeurs carcinoïdes gastriques sont développées à partir des cellules ECL, décrites dans 2 pathologies que sont la maladie de Biermer et le

syndrome de Zollinger-Ellison isolé ou dans le cadre d'une néoplasie endocrine multiple de type 1⁷²

L'hypergastrinémie est directement responsable de la prolifération des cellules ECL, à l'origine de la formation de tumeurs carcinoïdes gastriques. Cette faible malignité des tumeurs carcinoïdes gastriques biarmériennes conduit à des traitements conservateurs, à type d'exérèse limitée, avec 3 principaux critères décisionnels selon Cattan⁷³: âge, taille, nombre de tumeurs. Une abstention thérapeutique est préconisée chez les sujets >70 ans ; la gastrectomie totale reste exceptionnellement indiquée. 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.

▪ Critères diagnostiques

Le diagnostic de la maladie de Biermer est établi classiquement en routine clinique en :

- démontrant l'absence de facteur intrinsèque par une étude du liquide gastrique. Un taux de sécrétion de facteur intrinsèque en dessous de 200 µU/h, après une stimulation par la pentagastrine (la normale étant >2000 µU/h) est spécifique de l'anémie pernicieuse⁷⁴;
- ou indirectement en réalisant un test de Schilling qui met en évidence une absorption anormale de la cobalamine radioactive avec une correction de celle-ci lors de l'administration de facteur intrinsèque^{61,74}.

La récente disparition des tests de Schilling et la difficulté à trouver un laboratoire capable d'apprécier la sécrétion du facteur intrinsèque ont conduit les cliniciens à développer d'autres stratégies diagnostiques. Ainsi, les critères diagnostiques ont changé dans les études publiées ces dernières années⁶¹. Il convient néanmoins de garder à l'esprit que le test de Schilling et le déficit de sécrétion en facteur

intrinsèque restent des « *Gold standard* » pour le diagnostic de la maladie de Biermer.

De nos jours, les autres critères habituellement adressés pour asseoir le diagnostic de maladie de Biermer sont variables, parfois non spécifiques ou sensibles, prêtant à discussion, non disponibles en routine et ou nécessitant des examens plus ou moins invasifs⁷⁵. Ces derniers incluent notamment :

- la présence d'anticorps anti facteur intrinsèque sérique dont la sensibilité est de seulement 50 % (1 patient avec une vraie maladie de Biermer sur 2 n'en a pas !) ;
- la présence de lésions histologiques de gastrite auto-immune fundique, surtout en l'absence d'*H. pylori* (dans les prélèvements) ;
- l'hypergastrinémie ou l'augmentation de la chromogranine A en réponse à l'achlorhydrie, qui oriente fortement vers la maladie de Biermer en l'absence de prise d'inhibiteurs de la pompe à protons.

Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 et de ses protéines porteuses⁷⁶

Jusqu'au début des années 1990, le profil étiologique des déficits en cobalamine était dominé chez l'adulte par la maladie de Biermer⁷⁷. Néanmoins et grâce aux progrès réalisés depuis une quinzaine d'années dans la compréhension du métabolisme de la vitamine B12, de nouveaux concepts physiopathologiques ont été mis en évidence avec, comme impact clinique principal, 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 » (NDB12PP)^{77,78}. Cette entité, également appelée « maldigestion des cobalamines alimentaires », ce qui reflète plus exactement l'expression anglo-saxonne de « food-cobalaminmalabsorption », occupe actuellement dans plusieurs séries récentes le premier rang parmi les étiologies des carences en cobalamine et fait l'objet de

recherches actives^{77,79}.

▪ Définition et rationnel physiopathologique

La vitamine B12 est apportée exclusivement par l'alimentation avec des besoins quotidiens moyens de l'ordre de 2 et 5 µg⁷⁹. Au niveau gastrique, elle est véhiculée sous forme essentiellement liée aux protéines alimentaires et aux glycoprotéines salivaires et gastriques dont la plus importante est l'haptocorrine^{79,80}. La dissociation de la vitamine B12 de ces différentes protéines et sa remise sous forme libre sont des préalables indispensables à sa liaison ultérieure au facteur intrinsèque et donc à son absorption iléale distale par la cubiline⁸⁰. Le syndrome de NDB12PP correspond à tout état pathologique faisant suite à un défaut au niveau de cette étape de dissociation⁵⁶.

Le syndrome de NDB12PP a été individualisé dans les années 1990 par Carmel et Dawson qui avaient observé, chez certains patients carencés en vitamine B12, une discordance entre un test de Schilling utilisant la vitamine B12 liée à des protéines alimentaires perturbé (« test de Schilling modifié » utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines d'œuf, de poulet, de saumon) et un test utilisant la vitamine B12 libre normal (test de Schilling standard utilisant de la vitamine B12 radioactive libre [non liée])⁸¹. En fait, la description princeps mais qui est restée sans suite a été faite par Doscherholmen et al. en 1973⁸². Par extension, il concerne maintenant tous les déficits en vitamine B12 liés aux étapes précédant l'absorption. Le tableau 1 reprend les critères que nous avons édictés pour définir de façon précise ce syndrome^{56,77}.

▪ Causes associées :

Plusieurs causes à cette maldigestion ont été rapportées dont parmi les mieux étayées : l'âge, l'atrophie gastrique, l'infection chronique à *Helicobacter pylori*, la prise d'IPP voire anti-H2, de metformine^{56,77}. Dans une étude américaine sur 202

personnes, les origines latino-américaine et afro-américaine, l'âge avancé et l'existence d'une infection à H. pylori ont été mis en évidence comme étant des facteurs de risque indépendants de survenue du syndrome de NDB12PP. Signalons enfin qu'une prédominance féminine a été objectivée dans certaines études mais que ceci reste à vérifier⁸³.

Médicaments pouvant induire une carence en vitamine B12
<ul style="list-style-type: none">- Metformine- Anti-acides, Inhibiteurs de la pompe à protons (au long cours)- Colchicine- Néomycine- Salazopyrine- Vitamine C (haute dose)- Psychotropes

Tableau 1 : Liste des médicaments pouvant induire une carence en vitamine B12

▪ Aspects cliniques :

Dans le cadre de la NDB12PP, le syndrome carenciel en vitamine B12 ne présente pas de spécificité clinique propre par rapport aux carences d'autres étiologies^{77,84}. Les particularités que l'on rencontre en pratique sont en effet plutôt imputables au terrain de prédilection qu'est le sujet âgé qu'à la non-dissociation elle-même. Néanmoins, il convient de souligner qu'initialement Carmel pensait que la maldigestion des cobalamines alimentaires n'était responsable que de déficits modérés en vitamine B12 et donc de tableaux cliniques frustrés (« subtlecobalamine deficiency »)⁸¹.

À noter qu'il a été constaté, dans une étude comparative, une moindre fréquence d'anémie profonde et une macrocytose moins marquée chez les patients avec une NDB12PP par rapport à ceux avec maladie de Biermer, ceci étant lié à une profondeur moindre de la carence en vitamine B12⁸⁵. À ces manifestations, il

convient d'ajouter celles en rapport avec l'étiologie de la maldigestion.

- **Diagnostic positif et étiologique**

En théorie, seule l'association d'un test de Schilling « standard » normal et d'un test de Schilling « modifié », anormal permet d'affirmer le diagnostic de NDB12PP⁸⁵. En pratique, la non disponibilité de ces tests à l'heure actuelle fait du syndrome de NDB12PP un diagnostic d'élimination. Ainsi, après avoir documenté la carence en cobalamine, la première étape consiste à écarter une carence d'apport alimentaire ou une malabsorption intestinale, en réalisant une enquête alimentaire soignée et en vérifiant la présence, ou non, d'un syndrome clinique et/ou biologique de dénutrition, de malnutrition ou de malabsorption^{77,79}. L'étape suivante est incontournable puisqu'elle a pour objectif d'éliminer le principal diagnostic différentiel de la NDB12PP à savoir une maladie de Biermer par une recherche d'anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales gastriques et la réalisation d'une gastroscopie avec biopsies systématiques, à la recherche de fundite atrophique auto-immune⁸⁶. Au final, il convient de rechercher une éventuelle explication et cause exacte à la non-dissociation. En effet, la non-dissociation est un syndrome dont la découverte doit conduire à la recherche d'un certain nombre d'étiologies dont la prise en charge doit aller de pair avec la substitution vitaminique. Les principales causes de cette NDB12PP sont représentées par les origines iatrogènes (IPP et anti-H2, biguanides), l'alcoolisme, les pathologies gastriques, les insuffisances pancréatiques chroniques et les étiologies infectieuses notamment l'*Helicobacter pylori*^{77,85}. La figure 5 présente la liste complète des étiologies responsables de NDB12PP^{77,81}. L'âge avancé est une situation physiologique classiquement associée à la non-dissociation selon certains auteurs⁸⁵.

Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses selon Andrès et al.

Éléments diagnostiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou « maldigestion des cobalamines alimentaires »

Concentration sérique de vitamine B12 < 200 pg/mL

Test de Schilling « standard » (avec de la cyanocobalamine libre marquée au cobalt-58) normal ou test de Schilling « modifié » (utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines alimentaires) anormal[‡]

Pas de carence nutritionnelle en vitamine B12 (apport > 2 µg par jour)

Existence d'un facteur prédisposant à la carence en vitamine B12 [1, 8] :

- Gastrite atrophique, infection chronique à *Helicobacter pylori*, gastrectomie, by-pass gastrique
- Insuffisance pancréatique exocrine (éthylisme...)
- Éthylisme chronique
- Prise d'anti-acides (anti-histaminiques 2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) ou de biguanides (metformine)
- Pullulation microbienne, SIDA
- Sjögren, sclérodermie
- « Idiopathique » : lié à l'âge ou au déficit congénital homozygote en haptocorrine

[†] La présence des 3 premiers items est nécessaire au diagnostic du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.

[‡] Le test de Schilling « modifié » utilise de la vitamine B12 liée à des protéines d'œuf, de poulet, de poisson... ; Test non-disponible en routine clinique.

Figure 5 : Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses selon Andrès et al⁷⁶

▪ Particularités thérapeutiques

Dès l'identification du syndrome de NDB12PP et sa reconnaissance comme cause majeure de carence en cobalamine, l'hypothèse de l'efficacité éventuelle de la voie orale dans le traitement des carences en vitamine B12, jusque-là traitées par voie parentérale systématique, a été soulevée et aussitôt confirmée⁷⁷. Notons sur un plan pragmatique qu'environ 1 % de la vitamine B12 cristalline (libre) administrée par voie orale est absorbée par un mécanisme de diffusion passive (voie indépendante du facteur intrinsèque et de la cubiline)⁷⁹. Depuis 1995, tous les essais cliniques se sont accordés pour confirmer la non-infériorité de la voie orale par rapport à la voie parentérale au cours du syndrome de la NDB12PP avec une normalisation des

différents désordres hématologiques et une régression des signes cliniques notamment neuropsychiatriques chez la majorité des patients.

Contrairement à la maladie de Biermer, la NDB12PP demeure une entité très récente pour laquelle il n'y a encore pas assez de recul pour pouvoir déterminer définitivement la durée optimale de substitution.

Les autres gastrites atrophiques non immunologiques

La plus fréquente étant la gastrite chronique due à l'*helicobacter pylori*. Il s'agit d'une bactérie gram négatif, responsable initialement d'une gastrite aiguë siégeant au niveau de l'antrum. Lorsque cette gastrite n'est pas traitée et que le germe n'est pas éradiqué, on observe l'apparition d'une gastrite chronique qui aura la particularité d'être atrophique. Cette gastrite atrophique débute également au niveau de l'antrum, mais au cours de l'évolution, elle progresse pour atteindre le fundus également^{87,88}.

Les résections gastriques: gastrectomie partielle ou totale.

En effet tous les gestes chirurgicaux entraînant une réduction gastrique partielle ou complète, qu'ils soient indiqués pour chirurgie carcinologique, ulcéreuse ou métabolique, sont pourvoyeurs de carence en vitamine B12, puisque la résection d'une partie ou de l'ensemble du corps de l'estomac ou fundus entraîne une suppression des cellules pariétales sécrétrices de facteur intrinsèque^{89,90}. La prévalence de la carence en vitamine B12 en cas de gastrectomie partielle est de 40%. Elle atteint 90% en cas de gastrectomie totale⁸⁹.

- Les causes intestinales

La maladie de Crohn

Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique de l'ensemble du tube digestif. La localisation iléo-caecale étant la plus fréquente, elle est souvent responsable d'un syndrome de malabsorption généralisée à l'ensemble de l'iléon, ce qui aura pour conséquence un trouble de l'absorption de la vitamine B12 au niveau de l'iléon

terminal^{91,92}. Par ailleurs, la maladie de Crohn nécessite dans les formes compliquées le recours à la chirurgie, entraînant des résections intestinales étendues aggravant d'autant plus le pronostic nutritionnel⁹⁰.

La pancréatite chronique

Elle peut entraîner une malabsorption secondaire à la maldigestion de nombreux aliments, elle-même consécutive à l'insuffisance pancréatique exocrine. Sont notamment concernés : les graisses et vitamines liposolubles (A, D, E et K), les protéines et glucides, le calcium, mais également la vitamine B12, par défaut de destruction par les enzymes protéolytiques pancréatiques du facteur R qui empêche l'absorption de la vitamine B12 alimentaire.

La sprue tropicale

Il s'agit d'un syndrome de malabsorption intestinale avec des anomalies histologiques de l'intestin grêle et associant au moins deux éléments biologiques parmi les suivants : stéatorrhée, test au D-xylose diminué, carence en acide folique, carence en vitamine B12. L'étiologie demeure inconnue. La biopsie de l'intestin grêle retrouve une atrophie villositaire avec un infiltrat lymphoplasmocytaire du chorion^{93,94}.

La maladie coeliaque diffuse⁹⁵

Connue sous le nom d'entéropathie au gluten ou de sprue non tropicale. Elle se définit par un syndrome de malabsorption diffus du grêle où on retrouve une lésion caractéristique mais non spécifique de la muqueuse intestinale. La vitamine B12 étant absorbée au niveau de l'iléon terminal, cette maladie peut entraîner une carence vitaminique. La prévalence de l'hypovitaminose B12 en cas de maladie coeliaque varie de 5 à 41 % selon les études⁹⁶⁻⁹⁸.

Les marqueurs sérologiques constituent la première étape du diagnostic. Un dosage

des immunoglobulines (Ig) A anti-transglutaminase (IgAAT) ou anti-endomysium (IgAAE) doit être prescrit et en même temps, un déficit en IgA par dosage pondéral de ces Ig doit être éliminé. Les anticorps anti-gliadine ne doivent plus être prescrits en raison de leur faible sensibilité et spécificité, ce point ayant fait l'objet d'une recommandation de la Haute Autorité de santé (HAS) en France. L'interprétation des résultats de la méthode d'immunofluorescence utilisée pour les anticorps anti-endomysium est plus délicate qu'avec la technique Elisa utilisée pour la reconnaissance de la transglutaminase, cette dernière ayant été encore améliorée par l'utilisation d'antigènes humains recombinants.

De nouvelles recommandations pour les procédures de diagnostic de la MC étaient attendues depuis plusieurs années. Les performances obtenues en termes de sensibilité et de spécificité par les auto-anticorps anti-transglutaminase d'origine humaine conduisaient beaucoup de confrères à mettre en route un régime sans gluten sur une simple positivité de ces anticorps alors que les sociétés savantes continuaient à recommander la pratique d'une biopsie intestinale systématique. Cette situation posait de nombreux problèmes aux médecins spécialisés dans le suivi des sujets cœliaques en raison de la disparité des protocoles de diagnostic et de prise en charge.

En première intention, il est proposé de pratiquer un dosage pondéral des IgA totales et une recherche des IgAAT. Si les IgAAT sont négatifs alors que le taux des IgA totales est normal, il peut être considéré avec certitude qu'il ne s'agit pas d'une MC. Il est suggéré de chercher une autre cause à l'origine des troubles digestifs. En revanche, si les IgAAT sont positifs, il est conseillé deux attitudes en fonction du taux : si le taux est supérieur à 10 fois la normale, il faudra rechercher les anticorps anti-endomysium et réaliser un typage HLA DQ8 et DQ2. Si ces deux examens biologiques sont également positifs, le diagnostic de MC peut être affirmé sans pratiquer de biopsie et le régime sans gluten est alors indiqué.

Dans le cas où les IgAAT sont inférieures à 10 fois la normale, compte tenu que les groupes HLA DQ2 et DQ8 sont aussi retrouvés chez 40 % des personnes de la population générale qui ne sont pas intolérants au gluten, il est fortement recommandé de pratiquer une biopsie duodénale avec étude des lymphocytes intra-épithéliaux, car il peut s'agir d'une fausse positivité ou d'une intolérance au gluten au début. En cas de déficit congénital en IgA, le diagnostic ne peut être éliminé sur l'absence d'anticorps spécifiques. Il faut dans ce cas doser les IgGAT ou IgGAE.

Cette maladie s'améliore cliniquement et biologiquement dès la mise en route d'un régime strictement sans gluten^{99,100}.

Les pullulations microbiennes

Elles sont favorisées par la stase intestinale ou par la diminution des défenses de l'organisme pouvant être consécutives à une achlorhydrie, à un reflux de bactéries coliques après exérèse chirurgicale de la valvule de Bauhin, au syndrome de l'anse borgne, à une diverticulose du grêle, aux déficits immunitaires congénitaux ou acquis, ou enfin à toute hypomotricité intestinale (neuropathie diabétique, sclérodermie, vagotomie tronculaire, amylose). Cette pullulation microbienne sera à l'origine d'une diarrhée motrice, avec possible stéatorrhée et malabsorption de la vitamine B12 lorsque la pullulation microbienne concerne tout l'intestin grêle.

Les résections iléales étendues

De la même manière que pour les résections gastriques, toute résection iléale étendue entrainera inexorablement une malabsorption sévère en vitamine B12.

L'infestation par le bothriocéphale

Il s'agit de vers parasites (ou cestodes) pouvant infester l'homme par l'alimentation de poissons d'eau douce. Lors de son développement le bothriocéphale peut atteindre plusieurs mètres (10 à 12 m), et peut alors entrainer une carence en

vitamine B12 due à une surconsommation de la vitamine par le ver lui même.

- **Maladies congénitales affectant le métabolisme de la vitamine B12**

Le déficit congénital en FI est responsable de malabsorption élective de la vitamine B12, sans autre signe de malabsorption, la muqueuse gastrique étant normale à la fibroscopie et à la biopsie. Elle serait due à une mutation du gène codant pour le FI entraînant, soit un défaut de sécrétion de FI, soit une sécrétion de FI anormalement sensible à la protéolyse. Ce déficit congénital en FI est associé à une anémie macrocytaire mégaloblastique apparaissant entre la première année de la vie et l'adolescence, voire chez le jeune adulte.

La maladie d'Imerslund est une malabsorption élective de la vitamine B12 au niveau de l'iléon distal, associée habituellement à une protéinurie. Des mutations du gène de la cubiline ont été récemment identifiées¹⁰¹. Les signes hématologiques et l'âge d'apparition sont les mêmes que ceux du déficit en FI.

Le déficit en TCII, protéine nécessaire au transfert intracellulaire de la vitamine B12, se manifeste aussi par une anémie macrocytaire mégaloblastique dès les premiers jours ou les premières semaines de la vie.

6. Traitement d'une carence vitaminique

6.1 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 pancytopenie 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.

6.2 Moyens

a. Traitement symptomatique: la supplémentation vitaminique

- Traitement classique: supplémentation 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'organisme¹⁰¹.

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 Biermer⁶¹.

Le traitement des formes pancytopéniantes ne semble pas différer du schéma précédemment détaillé.

- Les nouveaux modes de traitement

Il faut préciser que d'autres voies d'administration de la vitamine B12 ont été récemment proposées: la voie orale, sub-linguale et nasale.

Certaines études⁶¹ ont montré une efficacité de la vitamine B12 administrée sous forme de cyanocobalamine (forme orale commercialisée) pour le traitement de la carence dans la maladie de Biermer et dans le syndrome de non dissociation de la vitamine B12. Cette même étude a conclu qu'une correction des anomalies hématologiques pouvait être obtenue en trois mois avec des posologies similaires à la voie parentérale.

Dans le cas de la maladie de Biermer, cela s'explique par le fait que 5% de la vitamine B12 passe de manière passive sans l'intervention du facteur intrinsèque. Au cours de syndrome de non dissociation de la vitamine B12, 5% de la vitamine B12 cristalline (libre) administrée par voie orale est absorbée par un mécanisme de diffusion passive (voie indépendante du facteur intrinsèque et de la cubiline)⁷⁹

La voie orale possède plusieurs avantages par rapport à la voie parentérale: elle présenterait moins d'effets secondaires, n'est pas contre indiquée en cas de traitement anticoagulant concomitant, annule la douleur provoquée par l'injection intramusculaire, et présente un intérêt d'ordre financier.

Néanmoins, ce traitement nécessite une observance stricte, pouvant faire défaut chez les sujets âgés poly pathologiques, et ne pourra être donné en cas de diarrhées ou de vomissements qui contre indiquent son usage.

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 • Mise en évidence d'un effet dose (posologie > 500 µg/jour plus efficace)
<ul style="list-style-type: none"> • Étude prospective ouverte • n = 30 • Carence en vitamine B12 en rapport avec un syndrome de NDB12PP 	Cyanocobalamine administrée par voie orale à la posologie de 125 à 1000 µg/jour pendant 1 semaine	<ul style="list-style-type: none"> • 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.

Tableau 2 : Tableau résumant les résultats de plusieurs études menées par Andrès et al. Pour évaluer l'efficacité du traitement par voie orale^{57,102-104}.

- 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,...)

- 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.

b. 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.

c. Autres traitements

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

La substitution d'une éventuelle carence martiale associée devra être réalisée. En effet, même en l'absence de carence martiale initiale, il y aura une augmentation des besoins en fer due à une hématopoïèse accrue. Ainsi, un traitement martial d'appoint devra nécessairement être mis en route, à dose curative pendant 1 mois¹⁰⁴.

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

6.3 Evolution²

a. Clinique

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

En cas d'interruption du traitement, il y a un risque de récurrence de l'ensemble des manifestations initiales voire une aggravation, qui surviendra le temps que le stock hépatique s'épuise.

b. Biologique

- La Numération Formule Sanguine¹⁸

Les modifications hématologiques sont rapides. En effet, les réticulocytes augmentent rapidement, dès le 5ème jour, réalisant la crise réticulocytaire signant la réponse au traitement. Ainsi, le nombre de globules rouges augmente, puis viendra le tour du taux d'hémoglobine, et enfin de l'hématocrite. Le VGM se normalisera plus tardivement. En ce qui concerne la leucopénie et la thrombopénie, leurs corrections se font généralement la première semaine. On estime que l'hémogramme redevient normal au bout de 6 à 8 semaines.

- Le myélogramme

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

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

- Homocystéine et acide méthylmalonique

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

6.4 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 dosages¹⁸.

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 souhaitable⁶².

Partie 2: Matériel et Méthodes

1. Type et cadre d'étude

Il s'agit d'une étude transversale rétrospective menée au service de Médecine A du Centre hospitalier universitaire Ibn Sina de Rabat.

2. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude tous les patients hospitalisés au service de médecine interne, pour lesquels une carence en vitamine B12 a été diagnostiquée quelque soit le tableau clinico-biologique ; et ce, entre janvier 2002 et Juillet 2014.

3. Critères d'exclusion :

Ont été exclus les patients présentant une carence en vitamine B9 sans carence en vitamine B12 associée.

4. Sources des données

Les dossiers ont été sélectionnés à partir des registres « entrants-sortants » annuels du service de 2002 à juillet 2014, pour lesquels le diagnostic de sortie comportait la mention de « carence en vitamine B12 ».

5. Recueil des données

Pour le recueil des données, nous avons établi la fiche d'exploitation suivante sur le logiciel « File Maker Pro » version 13.

Dossier	<input type="text"/>	Année	<input type="text"/>
Nom	<input type="text"/>	Prénom	<input type="text"/>
Age	<input type="text"/>	Sexe	<input type="text"/>
Motif	<input type="text"/>		

Antécédents

Diabete	<input type="text"/>	HTA	<input type="text"/>
Cardiopathie	<input type="text"/>	Tuberculose	<input type="text"/>
Cancer	<input type="text"/>	Alcool	<input type="text"/>
Chirurgie	<input type="text"/>	Tabagisme	<input type="text"/>
Thyroidite	<input type="text"/>		

Medicaments	<input type="text"/>
Autres_atcds	<input type="text"/>

Signes cliniques

Glossite	<input type="text"/>	Ictère	<input type="text"/>
Dyspepsie	<input type="text"/>	Vitiligo	<input type="text"/>
Neuropathie	<input type="text"/>	Douleurs abdominales	<input type="text"/>
Sd cordonnal post	<input type="text"/>	Sd pyramidal	<input type="text"/>
Sd démentiel	<input type="text"/>	SCM	<input type="text"/>
		Sd hémorragique	<input type="text"/>

Bilan

Hemoglobine	<input type="text"/>	Monocytes	<input type="text"/>
VGM	<input type="text"/>	Eosinophiles	<input type="text"/>
Reticulocytes	<input type="text"/>	Basophiles	<input type="text"/>
GB	<input type="text"/>	Lymphocytes	<input type="text"/>
PNN	<input type="text"/>	Plaquettes	<input type="text"/>
Test de Combs	<input type="text"/>	NFS normale	<input type="text"/>
Pancytopenie	<input type="text"/>	Bicytopenie	<input type="text"/>

Glycémie	<input type="text"/>
Urée	<input type="text"/>
Créatinine	<input type="text"/>
clairance	<input type="text"/>
Protides	<input type="text"/>
Albumine	<input type="text"/>
Calcémie	<input type="text"/>
LDH	<input type="text"/>
Haptoglobine	<input type="text"/>
HDL	<input type="text"/>
Cholestérol total	<input type="text"/>
LDL Cholestérol	<input type="text"/>
Triglycérides	<input type="text"/>
CRP	<input type="text"/>
VS	<input type="text"/>
Fibrinogène	<input type="text"/>
Vitamine_B12	<input type="text"/>
Folates	<input type="text"/>
Ferritine	<input type="text"/>
EPP	<input type="text"/>

ASAT	<input type="text"/>
ALAT	<input type="text"/>
PAL	<input type="text"/>
GGT	<input type="text"/>
Bilirubine T	<input type="text"/>
Bilirubine directe	<input type="text"/>
Bil indirecte	<input type="text"/>
TSH	<input type="text"/>
T3	<input type="text"/>
T4	<input type="text"/>
VHB	<input type="text"/>
VHC	<input type="text"/>
HIV	<input type="text"/>
Ac anti FI	<input type="text"/>
Ac anti CP	<input type="text"/>
Autre bilan immuno	<input type="text"/>
TP	<input type="text"/>
TCA	<input type="text"/>
BOM	<input type="text"/>
Ponction sternale	<input type="text"/>

FOGD

Gastrite atrophique	<input type="text"/>
HP	<input type="text"/>

Métaplasie	<input type="text"/>
Dysplasie	<input type="text"/>

Evolution

Crise réticulocytaire	<input type="text"/>
Hémoglobine 2	<input type="text"/>
GB 2	<input type="text"/>
PLQ 2	<input type="text"/>
Délai de la crise	<input type="text"/>

PNN 2	<input type="text"/>
Lymphocytes 2	<input type="text"/>
Basophiles 2	<input type="text"/>
Eosinophiles 2	<input type="text"/>
Monocytes 2	<input type="text"/>

Diagnostic de la carence

Diagnostic associé

6. Définition des variables et catégories

- **Anémie** : a été retenue pour un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL chez la femme, et à 13 g/dL chez l'homme.
- **Thrombopénie** : a été retenue pour un taux de plaquettes inférieur à 150 000 éléments/mm³
- **Leucopénie** : a été retenue pour un taux de globules blancs inférieurs à 3500 éléments/mm³
- **Lymphopénie** : a été définie par un taux de lymphocytes inférieur à 1500 éléments/mm³
- **Neutropénie** : a été définie par un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1800 éléments/mm³
- **Pancytopenie** : a été définie par l'association d'une anémie, leucopénie et thrombopénie.
- **Bicytopenie** : a été définie par l'association de deux éléments parmi les trois suivants : anémie, leucopénie, thrombopénie.
- **NFS normale** : a été définie par des taux normaux de l'hémoglobine, des plaquettes, et des globules blancs.
- **Vitamine B12** : la carence en vitamine B12 a été définie par un taux sérique < 160 pg/mL.
- **Vitamine B9** : la carence en folates a été définie pour un taux sérique < 5 g/L.
- **Protides totaux** : l'hypoprotidémie a été définie par un taux de protides totaux sériques inférieur à 60 g/L
- **Albuminémie** : l'hypoalbuminémie a été définie par un taux d'albumine sérique inférieur à 35 g/L
- **Lactate déshydrogénase (LDH)** : la limite supérieure définissant des LDH élevés, témoins d'une hémolyse, a été fixée à 300 UI/mL.

- **Haptoglobine** :la limite inférieure définissant une baisse du taux d'haptoglobine, témoin d'une hémolyse, a été fixée à 0,5 g/L.
- **L'hyper bilirubinémie** :a été définie par un taux de bilirubine totale supérieur à 12 mg/L
- **Bilirubine non conjuguée** : la limite supérieure définissant une élévation de la bilirubine non conjuguée, témoin d'une hémolyse, a été fixée à 7 mg/L.
- **Hypocalcémie** :a été définie par une calcémie inférieure à 88 mg/L. La calcémie a été corrigée à chaque fois que le dosage de l'albumine a été réalisé.
- **Hypocholestérolémie** :a été défini par un taux de cholestérol total inférieur à 1,3 g/L
- **La cytolysé hépatique** :a été définie par un taux d'ASAT et/ou ALAT supérieur à 55 UI/L
- **Maladie de Biermer** :le diagnostic de maladie de Biermer a été retenu devant des anticorps anti cellules pariétales positifs et/ ou des anticorps anti facteur intrinsèque positifs, plus ou moins associés à une gastrite atrophique fundique à l'endoscopie lorsque celle-ci a été réalisée.
- **Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 (SNDB12)**: le diagnostic de SNDB12 a été retenu en utilisant les critères diagnostiques selon Andrès et al¹⁷. Néanmoins, le test de Schilling n'est plus réalisé dans la pratique courante, et l'apport nutritionnel n'a pu être évalué.
- **Crise réticulocytaire** :correspond à l'ascension du taux de réticulocytes obtenu après supplémentation vitaminique efficace lors de la réalisation de le numération formule sanguine de contrôle.
- **Délai de la crise** :exprimé en jours, correspond au nombre de jours écoulés entre le début du traitement et l'efficacité de celui-ci qui a été définie par la survenue de la crise réticulocytaire, sus mentionnée

- **Les éléments de l'hémogramme comportant la mention « 2 »** : correspondent aux taux obtenus lors de la réalisation de la NFS de contrôle ayant objectivé la crise réticulocytaire.

7. Etude statistique

L'étude statistique a été réalisée sur le logiciel SPSS Statistics (version 20. IBM).

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne, avec déviation standard ou en médiane avec interquantile 25-75, comme approprié.

Les valeurs qualitatives sont exprimées en pourcentage.

L'analyse univariée a été réalisée en utilisant le test de chi-2 ou de Fisher comme approprié. Les facteurs ayant un $p < 0,05$ ont été inclus dans une analyse multivariée (régression logistique binaire). Le résultat a été considéré comme statistiquement significatif lorsque $p < 0,05$

Partie 3: Résultats

1. Etude descriptive de la population

Durant la période d'étude, nous avons colligé un total de 169 patients correspondant à nos critères d'inclusion.

1.1 Age et Sexe

L'âge moyen de notre population a été de 48,5 ans avec un écart type de 15,4 années. La répartition par sexe a trouvé une légère prépondérance masculine avec 90 hommes, soit 53,3 %, pour 79 femmes.

Tableau 3 : répartition de la population en fonction de l'âge et du sexe

Variable	Résultat
Age (moyenne, écart-type)	48,5 (15,4)
Sexe N (%)	
Homme	90 (53,3)
Femme	79 (46,7)

1.2 Antécédents

L'étude des antécédents a trouvé 11 patients diabétiques (soit 6,5 %) dont 2 seulement sous metformine au moment de l'hospitalisation. On a retrouvé 4 patientes suivies pour pathologies thyroïdiennes (2 patientes suivies pour maladie de Basedow et 2 patientes pour hypothyroïdie sous traitement substitutif).

Par ailleurs, un antécédent de tuberculose a été rapporté chez 12 patients (soit 7,1%) dont une localisation thyroïdienne de l'infection. Tous ces antécédents tuberculeux remontaient à au moins 2 ans.

L'antécédent de cardiopathie a été retrouvé chez 11 patients (6,5%), avec une prédominance de pathologie ischémique et rythmique. Pour l'hypertension artérielle, 23 patients ont été répertoriés (13,6%).

L'antécédent d'anesthésie générale a été rapporté chez 39 patients (23,1%). Il s'agissait le plus souvent de pathologies bénignes principalement la cholécystectomie pour pathologie lithiasique, et les cures d'hernie. Enfin, les antécédents toxiques ont concerné 27 patients pour le tabagisme (16%), et 3 patients pour la consommation d'alcool (1,8%).

Tableau 4 : Tableau descriptif des antécédents de la population

Antécédents	Nombre (%)
Alcool	
Oui	3 (1,8)
Non	166 (98,2)
Tabagisme	
Oui	27 (16)
Non	142 (84)
HTA	
Oui	23 (13,6)
Non	146 (86,4)
Diabète	
Oui	11 (6,5)
Non	158 (93,5)
Chirurgie	
Oui	39 (23,1)
Non	130 (76,9)
Tuberculose	
Oui	12 (7,1)
Non	157 (92,9)
Thyroïdite	
Oui	4 (2,4)
Non	165 (97,6)
Cardiopathie	
Oui	11 (6,5)
Non	158 (93,5)

Abréviations. HTA : hypertension artérielle

1.3 Motif d'hospitalisation

La grande majorité des patients a été hospitalisée pour exploration d'un syndrome anémique retrouvé dans 152 cas (89,9%). Néanmoins, un syndrome hémorragique a été retrouvé chez 7 patients (4,2%). Trois patients ont été admis devant des signes neurologiques (1,8%). Enfin, 2 patients (1,2%) ont été admis au service pour bilan étiologique d'une thrombose veineuse profonde du membre inférieur.

Motif d'hospitalisation	Résultats (nombre, %)
Syndrome anémique	152 (89,9)
Syndrome hémorragique	1 (0,6)
Sd anémique et Sd hémorragique	6 (3,6)
Signe neurologique	3 (1,8)
Thrombose veineuse profonde	2 (1,2)
Manquante	2 (1,2)

Tableau 5 : répartition de la population en fonction du motif d'hospitalisation

Abréviations. Sd : syndrome

1.4 Signes cliniques

Pour les signes cliniques, la symptomatologie digestive était au premier plan. En effet, 36 patients (21,3%) ont rapporté des douleurs abdominales avec dyspepsie dans 31 cas (18,3%). A l'examen clinique, la glossite de Hunter a été mise en évidence dans 83 cas (49,1%).

Par ailleurs, des signes de syndrome hémorragique ont été relevés chez 21 patients (12,4%), principalement un purpura ou des gingivorragies.

L'évaluation des signes neurologiques a trouvé 24 patients présentant des manifestations neurologiques. Il s'agissait en premier lieu de la neuropathie périphérique sensitive ou motrice. Par ailleurs, un syndrome pyramidal a été objectivé chez 4 patients (2,4%), un syndrome cordonal postérieur chez 8 patients

(4,8%) et une sclérose combinée de la moelle chez 3 patients (1,8%). On a également noté un syndrome démentiel chez 5 patients (3%).

Signes cliniques	Nombre (%)
Douleur abdominale	
Oui	36 (21,3)
Non	130 (76,9)
Manquant	3 (1,8)
Dyspepsie	
Oui	31 (18,3)
Non	135 (79,9)
Manquant	3 (1,8)
Glossite	
Oui	83 (49,1)
Non	83 (49,1)
Manquante	3 (1,8)
Vitiligo	
Oui	8 (4,7)
Non	158 (93,5)
Manquante	3 (1,8)
Syndrome hémorragique	
Oui	21 (12,4)
Non	145 (85,8)
Manquante	3 (1,8)
Neuropathie périphérique	
Sensitive	25 (14,8)
Motrice	9 (5,3)
Non	132 (78,1)
Manquante	3 (1,8)
Syndrome pyramidal	
Oui	4 (2,4)
Non	162 (95,9)
Manquante	3 (1,8)
Syndrome cordonal postérieur (SCP)	
Oui	8 (4,7)
Non	158 (93,5)
Manquante	3 (1,8)

Sclérose Combinée de la Moelle	
Oui	3 (1,8)
Non	163 (96,4)
Manquante	3 (1,8)
Syndrome démentiel	
Oui	5 (3)
Non	161 (95,3)
Manquante	3 (1,8)

Tableau 6 : tableau récapitulatif des signes cliniques de la population

1.5 L'hémogramme à l'admission

Tous les patients de notre étude ont bénéficié d'une numération formule sanguine à l'admission. On a retrouvé une anémie chez tous les patients à l'exception d'un seul cas où l'hémoglobine initiale était de 12g/dL. Le taux d'hémoglobine moyen retrouvé a été de 5,9 g/dL avec un écart type de 1,8 g/dL.

Par ailleurs, on a relevé une large majorité d'anémie macrocytaire qui a concerné 144 patients (85%).

Pour la lignée blanche, 108 cas (64,8%) ont présenté une leucopénie à leur admission, au dépend des polynucléaires neutrophiles et /ou des lymphocytes.

Enfin, la thrombopénie a été retrouvée chez 113 patients (67,8%), avec une médiane du taux de plaquettes évaluée à 103 000 elts/mm³.

Tableau 7: tableau descriptif des données majeures de l'hémogramme à l'admission des patients

Hémogramme	Résultat
Hémoglobine (moyenne, écart-type)	5,9 +/- 1,8
VGM (moyenne, écart-type)	110 +/- 12,3
Normocytaire	25 +/- 15
Macrocytaire	144 +/- 85
Réticulocytes (médiane, inter quantile)	35 640 (23 200-56 000)
Leucocytes (médiane, inter quantile)	3300 (2500 – 4840)
Leucopénie (nombre, %)	108 (64,8)
PNN (médiane, inter quantile)	1800 (1100 – 2470)
Neutropénie (nombre, %)	87 (52,2)
Lymphocytes (médiane, inter quantile)	1230 (970- 1700)
Lymphopénie (nombre, %)	113 (67,8)
Plaquettes (médiane, inter quantile)	103 000 (61 500- 157 000)
Thrombopénie (nombre, %)	120 (72)
Test de coombs (nombre, %)	
Positif	5 (3)
Négatif	75 (44,4)
Non fait	81 (47,9)

Abréviations. VGM : volume globulaire moyen. PNN : polynucléaires neutrophiles.

1.6 Le bilan biologique

Tous les patients de notre étude ont bénéficié d'un bilan exhaustif. Les résultats ont montré une prépondérance d'anomalies sur le plan nutritionnel. En effet, on a retrouvé une hypoprotidémie chez 82 patients (48,5%), une hypoalbuminémie chez 50 patients (29,6%), une hypocholestérolémie chez 92 patients (54,4%) et une hypocalcémie chez 53 patients (31,4%).

Par ailleurs, un bilan d'hémolyse a été réalisé dans 133 cas, et a permis de mettre en évidence une augmentation des Lactate déshydrogénase chez 124 patients (73,4%), et une hyper bilirubinémie totale chez 82 patients (48,5%). Une cytolysse hépatique a été retrouvée chez 50 patients (29,6%).

Le dosage de la vitamine B12 a été réalisé chez 151 patients, le résultat était exprimé comme inférieur à la valeur seuil dans 149 cas, sans détermination de sa valeur absolue. Dans les deux autres cas il était à la limite inférieure.

Une carence en vitamine B9 associée à la carence en vitamine B12 a été retrouvée chez 8 patients parmi les 97 qui ont pu bénéficier du dosage. Une carence martiale a été mise en évidence chez 4 patients parmi les 103 qui ont pu bénéficier du dosage de la ferritine.

Une anémie hémolytique auto immune a été diagnostiquée chez deux patients qui avaient une maladie de Biermer.

Deux cas de carence en vitamine B12 avec hyperhomocystéinémie ont été retrouvés. Le dosage avait été réalisé devant une thrombose veineuse profonde du membre inférieur chez l'un, et un AVCI de l'artère sylvienne moyenne gauche chez l'autre.

Trois cas de pseudo microangiopathie thrombotique ont été diagnostiqués avec des schizocytes à 5, 7 et 8%.

Cinq patients parmi les 85 qui ont bénéficié d'un bilan thyroïdien présentait une dysthyroïdie. Il s'agissait une hyperthyroïdie patente dans 2 cas, fruste dans 2 cas et une hypothyroïdie dans un cas.

Tableau 8: tableau récapitulatif des données du bilan biologique

Bilan biologique	Résultats (Nombre, %)
Cytolyse hépatique	
Oui	50 (29,6)
Non	104 (61,5)
Manquante	15 (8,9)
Hyper bilirubinémie	
Oui	82 (48,5)
Non	55 (32,5)
Manquante	32 (18,9)
Hypocalcémie	
Oui	53 (31,4)
Non	56 (33,1)
Manquante	60 (35,5)
Hypocholestérolémie	
Oui	92 (54,4)
Non	12 (7,1)
Manquante	65 (38,5)
Hypoprotidémie	
Oui	82 (48,5)
Non	78 (46,2)
Manquante	9 (5,3)
Hypoalbuminémie	
Oui	50 (29,6)
Non	58 (34,3)
Manquante	61 (36,1)
Ferritine basse	
Oui	4 (2,4)
Non	99 (58)
Manquante	67 (39,6)
Folates abaissés	
Oui	8
Non	89
Manquante	72

LDH élevée	
Oui	124 (73,4)
Non	9 (5,3)
Manquante	36 (21,3)
TSHus	
Basse	4
Normale	80
Elevée	1
Manquante	84
Hépatite B	
Immunisé	6 (3,6)
Non	68 (40,2)
Active	1 (0,6)
Manquante	94 (55,6)
Hépatite C	
Positive	1 (0,6)
Négative	79 (46,7)
Manquante	89 (52,7)

Abréviations. LDH : lactate déshydrogénase.

1.7 L'endoscopie digestive

Un total de 95 patients a pu bénéficier d'une fibroscopie oesogastroduodénale, avec biopsies antrales et fundiques. Les résultats ont révélé la présence d'une gastrite atrophique fundique chez 67 patients (39,6%). Cette gastrite a été antrale dans 15 cas (8,9%), et a associé les deux localisations dans 3 cas (1,8%).

Par ailleurs, la métaplasie intestinale a été mise en évidence chez 69 patients (40,8%), avec une dysplasie dans 4 cas (2,4%).

Enfin, l'infection à helicobacter pylori (HP) a également été recherchée sur l'ensemble des biopsies. Les résultats ont montré que la recherche de l'HP était positive dans 16 cas (9,5%).

Par ailleurs, deux patients présentaient une dysplasie de bas grade sur les biopsies, et chez un patient un adénocarcinome gastrique a été diagnostiqué lors de la réalisation de la gastroscopie.

Tableau 9 : tableau descriptif des résultats de l'endoscopie digestive couplée à l'anatomopathologie

Endoscopie	Résultats (effectif, %)
Gastrite atrophique	
Fundique	67 (39,6)
Antrale	15 (8,9)
Antrale et fundique	3 (1,8)
Absente	10 (5,9)
Manquante	74(43,8)
Helicobacter pylori (HP)	
Présent	16 (9,5)
Absent	79 (46,7)
Manquante	74 (43,8)
Métaplasie	
Oui	69 (40,8)
Non	26 (15,4)
Manquante	74 (43,8)
Dysplasie	
Oui	4 (2,4)
Non	91 (53,8)
Manquante	74 (43,8)

1.8 Explorations hématologiques centrales

Dans notre série, 88 patients ont bénéficié d'une ponction sternale, qui a objectivé une moelle osseuse mégaloblastique dans 65 cas (38,5%), érythroblastique dans 10 cas (6%) et un syndrome myélodysplasique dans 3 cas (1,8%).

Par ailleurs, un complément de biopsie ostéomédullaire a été réalisé chez 15 patients. Ce dernier a confirmé la mégaloblastose médullaire dans 11 cas (6,6%), et comportait une présomption de syndrome myélodysplasique dans 3 cas (1,8 %).

Tableau 10 : tableau descriptif des données de la ponction sternale et de la biopsie

Explorations hématologiques	Résultats (Nombre, %)
Ponction sternale	
MO érythroblastique	10 (5,9)
MO mégaloblastique	65 (38,5)
Sd myélodysplasique (SMD)	3 (1,8)
Normale	10 (5,9)
Blanche	3 (1,8)
Manquante	80 (47,9)
BOM	
MO hyperplasique avec mégaloblastose	11 (6,5)
Syndrome myélodysplasique	3 (1,8)
Normale	1 (0,6)
Manquante	154 (91,1)

ostéomédullaire

Abréviations. MO : moelle osseuse. BOM : biopsie ostéomédullaire

1.9 Bilan immunologique

Un bilan immunologique a été réalisé chez 97 patients (58,2%) et a comporté un dosage des anticorps anti cellules pariétales et/ ou anti facteur intrinsèque. Les résultats ont montré que 32 patients (18,9%) avaient des anticorps anti cellules pariétales positifs, et 62 patients (36,7%) étaient positifs aux anticorps anti facteur intrinsèque.

Tableau 11 : tableau récapitulatif des résultats du bilan immunologique de la population

1.10 Le diagnostic étiologique de la carence en vitamine B12

Les résultats de notre étude ont montré que la carence en vitamine B12 était principalement due à une maladie de Biermer diagnostiquée chez 99 patients (58,6%). Le diagnostic de syndrome de non dissociation de la vitamine B12 a été posé chez 17 patients (10,1%). Par ailleurs, un syndrome de myélodysplasie a été retrouvé chez 3 patients (1,8%). Néanmoins, l'étiologie n'a pu être précisée chez 50 patients (29,6%). Ceci est principalement dû à la non disponibilité du bilan immunologique, et de l'endoscopie digestive.

Tableau 12 : tableau descriptif des étiologies de la carence en vitamine B12 de la population

1.11 La réponse thérapeutique

L'analyse du délai de survenue de la crise réticulocytaire a trouvé une médiane de

Bilan immunologique	Résultats (effectif, %)
Anticorps anti cellules pariétales	
Positif	32 (18,9)
Négatif	65 (38,5)
Manquante	72 (42,6)
Anticorps anti facteur intrinsèque	
Positif	62 (36,7)
Négatif	29 (17,2)
Manquante	78 (46,2)

10 jours (IQ : 7-12). L'étude du taux de réticulocytes lors de la crise a mis en évidence une médiane de 171 000 elts/mm³ (IQ : 107 700- 271 000), avec un taux d'hémoglobine moyen à 9,4 g/dL, avec un écart-type de 1,9g/dL.

Diagnostic de la carence	Résultats (Nombre, %)
Maladie de Biermer	99 (58,6)
Syndrome de non dissociation	17 (10,1)
Syndrome Myélodysplasique	3 (1,8)
Etiologie non précisée	50 (29,6)

Sur les 169 patients de notre étude, 92 ont été perdus de vue. Sur les 77 patients restants, deux d'entre eux ont présenté une dégénérescence maligne à type de tumeur carcinoïde gastrique dans un cas, et d'un adénocarcinome gastrique dans un autre cas. Ces tumeurs ont été diagnostiquées à 4 et 6 ans du diagnostic initial de maladie de Biermer lors d'une endoscopie de surveillance. Trois patients ont été réhospitalisés après respectivement 4, 6 et 7 ans suite un arrêt thérapeutique, alors qu'il s'agissait dans les trois cas de Maladie de Biermer. Enfin, pour les 70 autres patients, le recul moyen était de 51 mois, avec une bonne évolution clinico-biologique.

2. Etude analytique de la population

Sur les 169 dossiers collectés pour notre étude, nous avons retrouvé 79 patients (46,7%) qui présentaient une pancytopénie sur l'hémogramme réalisé à l'admission. Nous avons donc analysé l'ensemble des variables afin de préciser celles qui étaient statistiquement associées à cette pancytopénie.

2.1 Analyse univariée

L'analyse univariée sur notre population a montré que les facteurs suivants étaient statistiquement associés à la pancytopénie : l'âge supérieur à 60 ans ($p=0,03$), l'hypoprotidémie ($p < 0,0001$), l'hypoalbuminémie ($p=0,001$). La maladie de Biermer, quant à elle, est apprue comme un facteur protecteur de la survenue de pancytopénie au cours de la carence en vitamine B12 ($p=0,001$).

Ces facteurs ont été ensuite inclus pour une analyse multivariée.

Vu le nombre important de données manquantes concernant les taux d'albumine, nous avons décidé d'écarter ce facteur de l'analyse ultérieure.

Par ailleurs, les autres données étudiées à savoir le sexe, les antécédents médicaux ou chirurgicaux, la symptomatologie clinique notamment les manifestations

neurologiques et psychiatriques n'étaient pas statistiquement associées à la survenue de pancytopénie.

La profondeur de la carence en vitamine B12 n'a pu être étudiée, puisque le résultat obtenu lors du dosage n'était pas communiqué en valeur absolue, mais de façon qualitative uniquement.

Tableau 13: tableau récapitulatif des résultats obtenus après analyse univariée

Variables	Résultat	p
Age		
< 60 ans	31/81 (38,3)	0,03
> 60 ans	48/88 (54,5)	
Sexe		
Féminin	38/79 (48,1)	0,74
Masculin	41/90 (45,6)	
Antécédents		
Diabète		
Oui	6/11 (54,5)	0,59
Non	73/158 (46,2)	
HTA		
Oui	12/23 (52,2)	0,57
Non	67/146 (45,9)	
Cardiopathie		
Oui	8/11 (72,7)	0,74
Non	71/158 (44,9)	
Thyroïdite		
Oui	1/4 (25)	0,38
Non	78/165	
Chirurgie		
Oui	23/ 39 (59)	0,08
Non	56/130 (43,1)	
Tabagisme		
Oui	12/27 (44,4)	0,79
Non	67/142 (47,2)	
Tuberculose		
Oui	4/12 (33,3)	0,33
Non	75/157 (47,8)	

Signes cliniques		
Ictère		
Oui	20/47 (42,6)	0,53
Non	57/119 (47,9)	
Douleurs abdominales		
Oui	14/36 (38,9)	0,31
Non	63 /130 (48,5)	
Dyspepsie		
Oui	13/31 (48,4)	0,80
Non	62/135 (45,9)	
Neuropathie		
Oui	12/34 (35,3)	0,15
Non	65/132 (49,2)	
SCP		
Oui	3/8 (37,5)	0,60
Non	74/158 (46,8)	
Sd démentiel		
Oui	1/5 (20)	0,23
Non	76/161 (47,2)	
Glossite		
Oui	34/83 (41)	0,16
Non	43/83 (51,8)	
Vitiligo		
Oui	4/8 (50)	0,83
Non	73/158)	
Bilan biologique		
Cytolyse		
Oui	26/50 (52)	0,22
Non	49/104 (47,1)	
Hyperbilirubinémie		
Oui	39/82 (47,6)	0,47
Non	28/55 (50,9)	
LDH élevée		
Oui	63/124 (50,8)	0,31
Non	3/9 (33,3)	
Hypocalcémie		
Oui	30/53 (56,6)	0,18
Non	22/56 (39,3)	
Hypoprotidémie		
Oui	55/82 (67,1)	0,0001

Non	21/78 (26,9)	
Hypoalbuminémie		
Oui	35/50 (70)	0,001
Non	22/58 (37,9)	
Ferritine basse		
Oui	1/3 (33,3)	0,53
Non	51/99 (51,5)	
Endoscopie et étude anatomopathologique		
Gastrite atrophique		
Oui	33/85 (38,8)	0,49
Non	5/10 (50)	
HP		
Oui	4/16 (25)	0,20
Non	33/78 (42,3)	
Etiologies		
Maladie de Biermer		
Oui	36/99 (36,4)	0,001
Non	43/70 (61,4)	
Exploration hématologique centrale		
Ponction sternale		
MO mégaloblastique	26/63 (41,3)	0,27
MO érythroblastique	5/10 (50)	
SMD	3/3(100)	

2.2 Analyse multivariée

L'analyse multivariée a montré que l'hypoprotidémie est un facteur indépendant statistiquement associé à la survenue de pancytopénie. En effet, l'hypoprotidémie augmente ce risque de cinq fois, confirmant les données retrouvées au cours de l'analyse univariée.

Par ailleurs, la maladie de Biermer est apparue comme un facteur protecteur puisqu'elle réduit de moitié le risque de survenue pancytopenie.

A l'inverse, l'âge avancé semble augmenter ce risque sans pour autant atteindre la significativité statistique.

Variable	p	Exp (B)	IC 95	
			Min	Max
Hypoprotidémie	0,0001	5,2	2,57	10,69
Maladie de Biermer	0,014	0,41	0,20	0,84
Age > 60	0,72	1,12	0,55	2,30

Tableau 14 : tableau récapitulatif des résultats obtenus après analyse multivariée

2.3 Impact du traitement sur la pancytopenie

Nous avons analysé la réponse biologique après supplémentation vitaminique chez les patients qui étaient initialement admis en pancytopenie. L'analyse a porté sur les taux moyens d'hémoglobine, de plaquettes et de leucocytes après traitement, que nous avons comparé aux taux moyens initiaux retrouvés sur l'hémogramme réalisé à l'admission.

La comparaison des moyennes a montré que la supplémentation vitaminique avait améliorée de façon statistiquement significative les taux des trois lignées cellulaires. En effet, le taux moyen d'hémoglobine est passé de 5,6 g/dL à 9,4g/dL, le taux moyen de leucocytes de 2452 elts/mm³ à 4964 elts/mm³, et le taux moyen de plaquettes de 73 657/mm³ à 208 450/mm³ après traitement.

Tableau 15 : tableau récapitulatif de l'évaluation de la réponse thérapeutique après supplémentation vitaminique

Réponse au traitement	Résultats (moyenne, écart-type)	p
Hémoglobine		
Taux initial	5,6 (1,7)	<0,0001
Taux après traitement	9,4 (1,7)	
Leucocytes		
Taux initial	2452 (650)	<0,0001
Taux après traitement	4964 (2000)	
Plaquettes		
Taux initial	73 657 (36 000)	<0,0001
Taux après traitement	208 450 (110 000)	

Partie 4: Discussion

La carence en vitamine B12 est responsable d'un défaut de synthèse d'ADN, à l'origine d'anomalies hématologiques pouvant concerner les trois lignées. En effet, bien que l'anémie mégaloblastique représente le tableau classiquement retrouvé au moment du diagnostique, il n'est pas rare d'observer des carences vitaminiques s'accompagnant de pancytopénie.

1. Prévalence de la pancytopénie

Notre étude, menée dans ce sens, a montré que la prévalence de la pancytopénie au cours de la carence en vitamine B12 était de 46,7% chez les 169 patients de notre population. Une précédente étude menée au service par Maamar et al. sur une période de 11 ans a retrouvé un taux de 40,4% de pancytopénie sur 99 cas, où les manifestations neurologiques sont ressorties comme statistiquement associées à cette association pathologique sur une analyse univariée¹⁰⁵. Une autre étude marocaine descriptive réalisée au CHU de Marrakech, par Nafil et al.¹⁰⁶, a trouvé un taux de 17,2% sur les 121 patients colligés, inférieur à celui de notre travail. Par contre, une étude indienne publiée par l'équipe de Sarode et al.³ a rapporté un taux comparable au notre, atteignant 43,8% sur une série de 139 patients. De même, l'équipe tunisienne de Braham-Jmili et al.¹⁰⁷ a également trouvé un taux de 39,5% sur un total de 95 patients. Néanmoins, toutes ces études étaient descriptives et

aucune analyse d'éventuels facteurs de risque associés à la survenue de pancytopenie n'a été réalisée.

Par ailleurs, les différentes publications occidentales sur des séries de patients carencés en vitamine B12 trouvaient des taux nettement inférieurs. En effet, l'équipe française de Loukili et al.⁶⁸ a objectivé un taux de 10,2% de pancytopenie sur une étude rétrospective menée sur 49 patients, tandis que Stabler et al.¹⁰⁸ ont atteint un taux de 10% sur une série de 300 patients. Quant à Andrès et al.⁸⁵ leur taux n'a pas dépassé les 5% sur un total de 201 patients. Là encore, il s'agissait d'études descriptives.

De ces premières analyses, se dessine déjà une tendance à une prévalence plus élevée de cette association pathologique, dans des contextes socio-économiques défavorisés, que l'on retrouverait plus fréquemment dans les pays émergents.

Equipe	Pays	Nombre de patients	Pourcentage de pancytopenie
Notre étude	Maroc	169	46,7
Sarode et al. ³	Inde	139	43,8
Maamar et al. ¹⁰⁵	Maroc	99	40,4
Braham-Jmili et al. ¹⁰⁷	Tunisie	95	39,5
Nafil et al. ¹⁰⁶	Maroc	121	17,2
Loukili et al. ⁶⁸	France	45	10,2
Stabler et al. ¹⁰⁸	Etats-Unis	300	10
Andrès et al. ⁸⁵	France	201	5

Tableau 16: tableau comparatif de la prévalence de la pancytopenie dans les carences en vitamine B12.

Parallèlement, plusieurs travaux ont évalué l'incidence de la carence vitaminique en B12 dans les pancytopenies, notamment dans les pays en voie de développement. Bien qu'ils ne jugent pas de l'importance de la prévalence spécifique de la pancytopenie en cas de carence en vitamine B12, ces résultats sont intéressants à noter puisque dans l'étude marocaine de Marrakech de Nafil et al.¹⁰⁹, l'anémie mégaloblastique s'est placée en tête et a concerné 32,2% des 118 patients de l'étude, bien avant les leucémies aiguës (23,7%), et les aplasies médullaires (15,2%). Il en est de même pour l'équipe indienne de Gayathri et al.¹¹⁰, où là encore, l'anémie mégaloblastique était en première position et concernait 74% des cas, loin devant les aplasies médullaires (18%), et les leucémies aiguës (3,8%). Au Pakistan,

Ishtiaqet al.¹¹¹ ont objectivé un taux de 39% d'anémie mégalo-blastique, dépassant à nouveau l'hypersplénisme (19%), et les aplasies médullaires (10%).

Par contre, dans l'étude française d'Imbert et al, réalisée sur 213 patients admis au sein d'un service d'hématologie clinique, les explorations médullaires permettent de diagnostiquer en premier lieu les pathologies hématologiques malignes qui représentent 60 % des cas, et qui regroupent les leucémies aiguës, les syndromes myélodysplasiques, et les leucémies lymphoïdes chroniques. Par ailleurs, les aplasies médullaires se placent en 2^{ème} position, suivies par les étiologies non hématologiques, qui représentent respectivement 10 et 8% des cas. Par contre, les origines carencielles vitaminiques ne viennent qu'en 4^{ème} position, et ne représentent que 7,5% des cas hospitalisés. A noter que ces origines carencielles regroupent non seulement les carences en vitamine B12, mais également en vitamine B9.

Au final, l'anémie mégalo-blastique est la première cause de pancytopénie dans les pays en voie de développement. Ceci nous conforte encore plus dans l'hypothèse soulevée précédemment, selon laquelle les pays émergents feraient plus souvent face à des formes pancytopéniantes de la carence en vitamine B12.

Etude	Pays	Nombre de cas	1 ^{ère} cause de pancytopenie	2 ^{ème} cause	3 ^{ème} cause
Nafil et al. ¹⁰⁹	Maroc	118	Anémie mégaloblastique (32,2%)	LA (23,7%)	AM (15,2%)
Gayathri et al. ¹¹⁰	Inde	104	Anémie mégaloblastique (74%)	AM (18%)	LA (3,8%)
Ishtiaq et al. ¹¹¹	Pakistan	100	Anémie mégaloblastique (39%)	HS (19%)	AM (10%)
Khunger et al. ¹¹²	Inde	200	Anémie mégaloblastique (72%)	AM (28%)	LA (5%)
Kumar et al. ¹¹³	Inde	166	AM (29,5%)	Anémie mégaloblastique (22,3%)	LA (12%)
Savage et al. ¹¹⁴	Zimbabwe	134	Anémie mégaloblastique (50%)	AM (22%)	LA (12%)
Tilak et al. ¹¹⁵	Inde	77	Anémie mégaloblastique (68%)	AM (7,7%)	Autres causes (24,3%)
Rangaswamy et al. ¹¹⁶	Inde	100	Anémie mégaloblastique (33%)	AM (14%)	HS (10%)
Imbert et al. ¹¹⁷	France	213	Pathologie hématologique maligne (60%)	AM (10%)	Autre (10%)

AM : aplasies médullaires

LA : leucémies aigues

HS : hypersplénisme

Tableau 17 : tableau comparatif des différentes étiologies des pancytopenies, au cours de plusieurs études menées dans différents pays.

2. Facteurs de risque de pancytopénie

Ainsi, après avoir évalué la prévalence de cette association pathologique dans notre série, l'objectif de notre travail a été de rechercher quels éléments cliniques, ou paracliniques pouvaient s'associer à la survenue de pancytopénie au cours des carences en vitamine B12.

Aussi, l'étude analytique réalisée sur notre série a mis en évidence le rôle prépondérant du profil nutritionnel dans la prévalence des pancytopénies au cours des carences en vitamine B12. En effet, l'analyse univariée a trouvé que l'hypoprotidémie et l'hypoalbuminémie étaient statistiquement associées à la survenue de pancytopénie. Et, l'analyse multivariée réalisée par la suite, a confirmé de façon formelle le caractère prédictif et indépendant de l'hypoprotidémie dans la survenue de cette association pathologique.

L'âge supérieur à 60 ans, a également été retrouvé comme un facteur favorisant la survenue de pancytopénie au cours de la carence en vitamine B12, ceci pourrait s'expliquer par la forte prévalence de malnutrition voire de dénutrition chez le sujet âgé, rejoignant ainsi les résultats précédents.

Par ailleurs, la maladie de Biermer est apparue comme un facteur protecteur de survenue de cette présentation hématologique de la carence en vitamine B12.

Néanmoins, il est apparu que les autres facteurs étudiés n'étaient pas associés à la survenue de pancytopenie. En effet, il n'y avait pas de différence statistiquement significative chez les deux sexes. De même que l'ensemble des antécédents étudiés, notamment la présence de diabète, de thyroïdite, de pathologies cardiovasculaires (HTA, insuffisance cardiaque, valvulopathies), ou d'habitudes toxiques, n'a pas montré un impact sur la survenue de cette association pathologique.

Nous nous sommes également intéressés à l'étude du tableau clinique de nos patients, notamment la présence de signes neurologiques au moment de l'hospitalisation qu'il s'agissent de neuropathies périphérique ou centrale, surtout qu'une étude préalable menée au service par Maamar et al. portant sur 99 patients dont 40 en pancytopenie trouvait une relation statistiquement significative entre la présence de signes neurologiques et la survenue de pancytopenie¹⁰⁵. Néanmoins, les résultats de notre étude ne rejoignent pas ces derniers puisque la symptomatologie neurologique n'a pas été statistiquement associée à la survenue de pancytopenie au cours de la carence en vitamine B12.

De même, nous avons étudié le reste du tableau clinique de nos patients, à savoir la symptomatologie digestive, la présence d'un ictère cutanéomuqueux, ou de lésions cutanées à type de vitiligo, qui n'ont pas montré de relation avec la prévalence des pancytopenies au cours de ces carences.

Enfin, les autres données du bilan biologique réalisé n'ont pas été retenues comme facteur de risque ; et ceci a concerné tout d'abord le taux d'hémoglobine initial. En effet, la présence d'une anémie profonde n'était pas liée à la survenue de pancytopenie, et il en est de même pour le volume globulaire moyen retrouvé lors de l'hémogramme réalisé à l'admission. A côté, des données hématologiques, le reste du bilan biologique, notamment la présence d'une cytolysé hépatique, de signes d'hémolyse, ou encore d'hypocalcémie n'étaient également pas associés à plus de pancytopenie.

3. Hypothèses étiopathogéniques

Les résultats de notre étude semblent placer en première ligne les troubles nutritionnels. Ainsi, l'hypoprotidémie retrouvée pourrait être due aux facteurs socio-économiques, et au faible niveau de vie, qui serait à l'origine d'un régime pauvre en viandes, lui même à l'origine d'un trouble d'apport en vitamine B12.

En effet, la vitamine B12 est absente du règne végétal, et son apport est strictement issu des viandes blanches, rouges, ou plus faiblement de produits dérivés des bovins, tels que les œufs. Ceci explique donc l'importance de survenue de ces carences dans notre contexte. Cette observation rejoint d'ailleurs les études menées sur les populations végétariennes voire végétaliennes chez qui l'on remarque une incidence plus importante des carences en B12.

Ainsi, l'étude menée par Gammon et al.¹¹⁸ en Nouvelle Zélande, étudiant les populations originaires d'Asie du Sud est, retrouve une proportion de 23,5% de carences en vitamine B12. Cette proportion atteint même 39,7% dans l'étude thaïlandaise de Pongstaporn et al.¹¹⁹, chez des patients végétariens depuis 1 à 40 ans. Par ailleurs, une étude publiée au sein de la population chinoise par Woo et al.¹²⁰ s'est intéressée à cette incidence chez 106 sujets âgés de plus de 65 ans, après plus de 25 ans de régime végétarien. Cette dernière a retrouvé un taux de 53,8%. Ceci pourrait expliquer le résultat retrouvé dans notre travail, puisque l'analyse univariée que nous avons réalisée est en faveur d'une prévalence plus élevée de pancytopenie chez les sujets âgés de plus de 60 ans.

Néanmoins, toutes les études sus-citées ne se sont pas intéressées ni au degré d'atteinte hématologique de la carence, ni au profil protéidique biologique de ces patients.

Etude	Pays	Nombre de cas	Pourcentage des carences en vitamine B12
Gammon et al.¹¹⁸	Nouvelle Zélande	34	23,5
Pongstaporn et al.¹¹⁹	Thaïlande	68	39,7
Woo et al.¹²⁰	Chine	106	53,8
Miller et al.¹²¹	Etats-Unis	110	51
Hermann et al.¹²²	Allemagne	66	26
Krivosikova et al.¹²³	Slovaquie	141	48
Hokin et al.¹²⁴	Australie	245	53
Barghouti et al.¹²⁵	Jordanie	53	62,3
Bissoli et al.¹²⁶	Italie	32	48
Madry et al.¹²⁷	Pologne	20	20
Rauma et al.¹²⁸	Finlande	21	57

Tableau 18 : tableau comparatif de la prévalence de la carence en vitamine B12 au sein des populations végétariennes de plusieurs études menées dans différents pays.

Néanmoins, la culture culinaire marocaine n'est pas végétarienne. Et tout régime végétarien strict dans notre contexte, est dû à des revenus pauvres ne permettant pas une alimentation carnée régulière et fréquente, et non pas à une idéologie végétarienne.

De plus, la présence d'une hypoprotidémie pourrait être l'origine d'un défaut de synthèse des protéines transporteuses nécessaires à l'absorption de la vitamine B12 est. En effet, l'haptocorrine, et la transcobalamine pourraient être diminuées de ce fait. Ainsi, un défaut de transport et d'absorption entraîneront *in fine* une carence sévère en B12. Cela signifierait donc que ce seraient essentiellement les mécanismes liées au métabolisme gastro jéjunal de la vitamine, qui entraîneraient des formes pancytopéniantes de la carence en B12. Ceci pourrait donc expliquer le rôle protecteur de la maladie de Biermer quant à la survenue d'une pancytopénie concomitante, puisque dans ces cas là, le mécanisme initial est d'abord immunologique.

Au vu de ces observations, on pourrait se demander si ce ne serait pas finalement la malnutrition (et donc l'hypoprotidémie), qui serait à l'origine de la survenue de cette pancytopénie. Mais, les résultats de notre étude concernant la réponse au traitement ont montré que chez les patients initialement admis en pancytopénie, la supplémentation vitaminique à elle seule avait permis d'améliorer de façon

statistiquement significative les taux moyen d'hémoglobine, de leucocytes et de plaquettes ; sans qu'aucune supplémentation protidique ne soit entreprise durant l'hospitalisation. Ceci nous permet de prouver que c'est bien l'association de l'hypoprotidémie à la carence en vitamine B12 qui serait à l'origine de la survenue de pancytopenie.

4. Avantages de l'étude

La revue de la littérature réalisée ne trouve pas d'articles étudiant l'association de la pancytopenie et des carences en vitamine B12 de façon générale, ou de la maladie de Biermer de façon spécifique. Les quelques données retrouvées sont descriptives et à notre connaissance aucune étude analytique n'a été réalisée pour tenter d'expliquer quels facteurs sont associés à la survenue de pancytopenie au cours de ces carences vitaminiques.

De plus, les différentes études publiées concernent, soit un nombre peu important de patients, soit un taux peu élevé de pancytopenie au cours de la carence en vitamine B12. Nous avons tenté de mettre en évidence quels facteurs de risque étaient associés à la survenue de cette présentation hématologique.

Ainsi, l'intérêt principal de notre étude a résidé dans l'inclusion d'un nombre important de patients, puisque nous avons colligé un total de 169 cas, ayant une carence vitaminique d'étiologies diverses (maladie de Biermer, syndrome de non dissociation de la vitamine B12), avec une prévalence élevée de pancytopénie atteignant 46,7% et un bilan initial plus exhaustif comportant un hémogramme complet à l'admission, un ionogramme avec taux de protides, bilan hépatique, bilan d'hémolyse et dosage de la vitamine B12. Aussi, cela nous a permis de réaliser une analyse des différents facteurs cliniques (antécédents, signes fonctionnels et signes physiques à l'admission), biologiques, et endoscopiques pouvant prédire la survenue de cette association pathologique.

5. Les limites de l'étude

Néanmoins, les différentes hypothèses physiopathologiques proposées, ne peuvent être formellement confirmées par ces résultats, puisque les mécanismes cellulaires microscopiques à l'origine de ces dysfonctionnements ne sont pas encore élucidés.

Par ailleurs, vu qu'il s'agissait d'une étude rétrospective, il était impossible de connaître le début exact de la symptomatologie, et surtout le délai avant la première consultation ou l'hospitalisation. Nous n'avons donc pas pu étudier l'implication du

retard diagnostique éventuel sur la gravité de l'atteinte hématologique de façon générale, et la présence d'une pancytopenie de façon spécifique.

De plus, il n'était pas possible de déterminer avec précision les apports nutritionnels de façon générale, et protidique de façon spécifique. Et, compte tenu du caractère rétrospectif, quelques données étaient manquantes.

6. Perspectives

Finalement, il est apparu que la carence en vitamine B12 est une situation pathologique fréquente au Maroc. Et, l'association de ces carences à la survenue d'une pancytopenie l'est également. Au service de Médecine A de l'hôpital Avicenne, la majorité des patients ont un mode de recrutement principalement hématologique, il serait donc judicieux de pouvoir continuer les recherches en ce sens, par la mise en place d'une étude prospective concernant la carence en vitamine B12. Cette dernière permettrait une standardisation de la prise en charge initiale des patients. Un questionnaire d'évaluation des apports nutritionnels de façon précise et pondérée pourrait également être élaboré.

Cette étude pourrait déterminer avec exactitude le profil des patients susceptibles de développer une pancytopenie dans le cadre d'une carence vitaminique.

Conclusion

Notre étude a montré que la prévalence de la pancytopénie dans le cadre de la carence en vitamine B12 était de 46,7%.

Ce taux élevé est comparable à ceux rapportés par des séries indiennes et tunisiennes, mais nettement supérieurs aux données de différentes séries occidentales. Il y aurait donc une tendance à une prévalence plus élevée de cette expression hématologique, dans des contextes socio-économiques défavorisés, que l'on retrouverait plus fréquemment dans les pays émergents.

L'étude analytique a montré que l'hypoprotidémie a été un facteur de risque indépendant de survenue de pancytopénie suggérant l'existence d'une association entre le profil nutritionnel de nos patients et la prévalence élevée de cet événement.

Ainsi, il serait judicieux de continuer les recherches en ce sens, par la mise en place d'une étude prospective sur la carence en vitamine B12 afin d'apporter des réponses claires sur ce mode d'expression qu'est la pancytopénie au cours de la carence en vitamine B12.

RESUMES

Résumé

Titre : Facteurs prédictifs de survenue de pancytopénie dans la carence en vitamine B12

Auteur : BELKHADIR KAWTAR

Mots-clés : Anémie mégalo-blastique, Pancytopénie, Carence en vitamine B12, Maladie de Biermer

Introduction:

La carence en vitamine B12 est une situation pathologique fréquente. Les formes pancytopéniantes sont rarement décrites dans la littérature. L'objectif de ce travail a été de déterminer leur prévalence de la pancytopénie et leurs les facteurs de risque.

Matériel et méthodes:

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les patients pris en charge pour carence en vitamine B12 au service de médecine interne de l'hôpital Ibn Sina de rabat, entre Janvier 2002 et Aout 2014. Les formes pancytopéniantes ont été analysées par une analyse univariée et multivariée. Le résultat a été considéré comme significatif quand $p < 0,05$.

Résultats:

Durant la période d'étude, 169 patients ont été pris en charge pour carence en vitamine B12. La pancytopénie a été retrouvée chez 79 patients (46,7%). La maladie de Biermer a été retrouvée dans 99 cas (58,6%). L'analyse univariée a montré que l'âge supérieur à 60 ans (54,5% vs 38,3%. $p= 0,03$); l'hypoprotidémie (67,1 % vs 26,9. $p=0,0001$); l'hypoalbuminémie (70% vs 37,9 %. $p= 0,001$); et la maladie de Biermer (36,4% vs 61,4%. $p=0,001$) sont statistiquement associés à la survenue de pancytopénie. En analyse multivariée, seules l'hypoprotidémie ($\text{Exp(B)}=5,2$. IC 95%= 2,57-10,69. $p=0,0001$), et la maladie de Biermer ($\text{EXP(B)}: 0,41$. IC 95%= 0,2-0,84. $p=0,014$) sont ressorties comme facteurs indépendants associés à la pancytopénie

Conclusion:

Ce travail a montré que le taux de pancytopénie dans la carence en vitamine B12 était beaucoup plus important que ceux rapportés dans des séries occidentales; et que l'hypoprotidémie est un facteur de risque indépendant prédisposant à la survenue de cette manifestation hématologique. Par ailleurs, la maladie de Biermer a été un facteur protecteur.

Abstract

Title: Risk factors for pancytopenia in vit B12 deficiency

Author: BELKHADIR KAWTAR

Key words: Megaloblastic Anemia, Pancytopenia, Vitamin B12 deficiency, Biermer disease

Introduction

Vitamin B12 deficiency is a common pathological situation. Pancytopenia is rarely described in the literature. The objective of this study was to determine the prevalence and the risk factors of this haematological condition.

Methods

This is a retrospective case study that included all patients admitted for vitamin B12 deficiency in the internal medicine unit of the Ibn Sina university Hospital between January 2002 and August 2014. Prevalence and risk factors were analysed by Univariate and multivariate analysis. The result was considered significant when p was less than 0.05.

Results

During the study period, 169 patients were admitted for vitamin B12 deficiency. Pancytopenia was found in 79 patients (46.7%). Biermer disease was found in 99 cases (58.6%). Univariate analysis showed that age over 60 years (54.5% vs 38.3% $p = 0.03$); the hypo-prothidemia (67.1% vs. 26.9 $p = 0.0001$) hypo-albuminemia (70% vs. 37.9% $p = 0.001$); and Biermer disease (36.4% vs. 61.4%. $p = 0.001$) were statistically associated with the occurrence of pancytopenia. In multivariate analysis, only hypoprotidemia (RR = 5.2 95% CI = 2.57 to 10.69 $p = 0.0001$), and Biermer disease (RR 0, 41. 95% CI = 0.2 to 0.84. $p = 0.014$) were found as independent factors associated with pancytopenia.

Conclusions

This study showed that the rates pancytopenia in case of vitamin B12 deficiency in our study was much higher than those reported in western series. It also showed that hypoprotidemia (risk factor) and Biermer disease (protective factor) were independent factors associated to the occurrence pancytopenia.

ملخص الدراسة

العنوان: عوامل الخطر التنبؤية لحدوث قلة الكريات الشاملة في نقص فيتامين 12B

الكاتبة: بالخضير كوثر

الكلمات المفتاحية: مرض بيرمر، قلة الكريات الشاملة، فقر الدم الضخم الخلايا، نقص فيتامين

B12

مقدمة

نقص فيتامين 12B هو حالة مرضية شائعة. نادرا ما يوصف قلة الكريات الشاملة في الأبحاث العلمية كعرض لنقص فيتامين 12B. كان الهدف من هذه الدراسة تحديد مدى انتشار هذه الجمعية المرضية ومن ثم لتحليل عوامل الخطر التنبؤية لحدوث قلة الكريات الشاملة في المرضى الذين يعانون من نقص فيتامين 12B.

طرق

وكانت هذه الدراسة حالة بأثر رجعي التي شملت جميع المرضى الذين يتم إدخالهم لنقص في فيتامين 12B في وحدة الطب الباطني في مستشفى ابن سينا الجامعي بين يناير 2002 وأغسطس 2014. معدل انتشار وعوامل الخطر المرتبطة ووقوع قلة الكريات الشاملة تمتدراستها. تم إجراء التحليل وحيد المتغير باستخدام اختبار تشي-2 وفيشر حسب الاقتضاء. وقد أدرجت العوامل مع "p" أقل من 0.05 في التحليل متعدد المتغيرات (الانحدار اللوجستي ثنائي). اعتبرت نتيجة هامة عندما كان "p" أقل من 0.05.

النتائج

خلال فترة الدراسة، تم قبول 169 مريض لنقص في فيتامين 1B. تم العثور على قلة الكريات الشاملة في 79 مريضا (46.7%). تم العثور على مرض بيرمر في 99 حالة (58.6%). التحليل وحيد المتغير أن العمر أكثر من 60 سنة (54.5% مقابل 38.3% p = 0.03). ونقص بروتينات الدم (67.1% مقابل 26.9% p = 0.0001) وقصور ألبومين الدم (70% مقابل 37.9% p = 0.001). ومرض بيرمر (36.4% مقابل 61.4% p = 0.001) كانت مرتبطة إحصائيا مع وقوع قلة الكريات الشاملة. في التحليل متعدد المتغيرات، نقص بروتينات الدم (RR = 5.2 95% CI = 2.57 to 10.69 p = 0.0001)، ومرض بيرمر (RR = 0.41 95% CI = 0.2 to 0.84. p = 0.014) كانا عوامل مستقلة مرتبطة بحدوث قلة الكريات الشاملة.

خاتمة

أظهرت هذه الدراسة أن معدل قلة الكريات الشاملة في حالة نقص فيتامين 12B في دراستنا كانت أعلى بكثير من نتائج الدراسات الغربية. وبينت أيضا أن نقص بروتينات الدم (عوامل الخطر) ومرض بيرمر (عامل وقائي) كانت العوامل المستقلة المرتبطة بحدوث قلة الكريات الشاملة.

Références

1. Zittoun J. Anémies macrocytaires carentielles. In: Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS P, tous droits réservés, ed. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2002.
2. Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloïsel F, Andrès E. [Update of clinical findings in cobalamin deficiency: personal data and review of the literature]. *La Revue de médecine interne / fondée par la Société nationale française de médecine interne* 2007;28:225-31.
3. Sarode R, Garewal G, Marwaha N, et al. Pancytopenia in nutritional megaloblastic anaemia. A study from north-west India. *Tropical and geographical medicine* 1989;41:331-6.
4. Blount BC, Ames BN. DNA damage in folate deficiency. *Baillière's clinical haematology* 1995;8:461-78.
5. Kozyraki R. Cubilin, a multifunctional epithelial receptor: an overview. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)* 2001;79:161-7.
6. Kozyraki R, Kristiansen M, Silahatoglu A, et al. The human intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin: molecular characterization and chromosomal mapping of the gene to 10p within the autosomal recessive megaloblastic anemia (MGA1) region. *Blood* 1998;91:3593-600.
7. Andres E, Serraj K. Optimal management of pernicious anemia. *Journal of blood medicine* 2012;3:97-103.
8. Rothenberg SP, Quadros EV. Transcobalamin II and the membrane receptor for the transcobalamin II-cobalamin complex. *Baillière's clinical haematology* 1995;8:499-514.
9. Antony AC. Folate receptors. *Annual review of nutrition* 1996;16:501-21.
10. Wickramasinghe SN. The wide spectrum and unresolved issues of megaloblastic anemia. *Seminars in hematology* 1999;36:3-18.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Koury MJ, Horne DW. Apoptosis mediates and thymidine prevents erythroblast destruction in folate deficiency anemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1994;91:4067-71.
16. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *The American journal of medicine* 2005;118:1154-9.
17. Andrès E, Perrin AE, Demangeat C, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *European journal of internal medicine* 2003;14:221-6.

18. Andrés 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.
19. Reynolds EH. The neurology of folic acid deficiency. *Handbook of clinical neurology* 2014;120:927-43.
20. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handbook of clinical neurology* 2014;120:915-26.
21. Savage DG, Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. *Baillière's clinical haematology* 1995;8:657-78.
22. Hutto BR. Folate and cobalamin in psychiatric illness. *Comprehensive psychiatry* 1997;38:305-14.
23. Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, et al. [Neurological manifestations of vitamin B12 deficiency: a retrospective study of 26 cases]. *La Revue de médecine interne / fondée par la Société nationale française de médecine interne* 2006;27:442-7.
24. Maamar M, Mezalek ZT, Harmouche H, Adnaoui M, Aouni M, Maaouni A. Contribution of spinal MRI for unsuspected cobalamin deficiency in isolated sub-acute combined degeneration. *Eur J Intern Med* 2008;19:143-5.
25. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. 1988. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 1995;11.
26. Ravakhah K, West BC. Case report: subacute combined degeneration of the spinal cord from folate deficiency. *The American journal of the medical sciences* 1995;310:214-6.
27. Moustafa AA, Hewedi DH, Eissa AM, Frydecka D, Misiak B. Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders-focus on cognition. *Frontiers in behavioral neuroscience* 2014;8:343.
28. Jacobson W, Saich T, Borysiewicz LK, Behan WM, Behan PO, Wreghitt TG. Serum folate and chronic fatigue syndrome. *Neurology* 1993;43:2645-7.
29. Abou-Saleh MT, Coppen A. The biology of folate in depression: implications for nutritional hypotheses of the psychoses. *Journal of psychiatric research* 1986;20:91-101.
30. Lok A, Mocking RJ, Assies J, et al. The one-carbon-cycle and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism in recurrent major depressive disorder; influence of antidepressant use and depressive state? *Journal of affective disorders* 2014;166:115-23.
31. Durand C, Mary S, Brazo P, Dollfus S. [Psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report]. *L'Encéphale* 2003;29:560-5.
32. Hector M, Burton JR. What are the psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency? *Journal of the American Geriatrics Society* 1988;36:1105-12.
33. Ortega RM, Mañas LR, Andrés P, et al. Functional and psychic deterioration in elderly people may be aggravated by folate deficiency. *The Journal of nutrition* 1996;126:1992-9.
34. Abou-Saleh MT, Coppen A. Serum and red blood cell folate in depression. *Acta psychiatrica Scandinavica* 1989;80:78-82.
35. Erbe S, Pellert UN. [Folates in the treatment of depression]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2014;82:78-83.
36. Zittoun J. [Macrocytic anemia in adults: physiopathology, etiology, diagnosis and treatment]. *La Revue du praticien* 1998;48:899-904.
37. Loria-Kohen V, Gómez-Candela C, Palma-Milla S, Amador-Sastre B, Hernanz A, Bermejo LM. A pilot study of folic acid supplementation for improving homocysteine levels, cognitive and depressive status in eating disorders. *Nutrición hospitalaria* 2013;28:807-15.

38. Loukili NH, Noel E, Blaison G, et al. [Update of pernicious anemia. A retrospective study of 49 cases]. *La Revue de médecine interne / fondée par la Société nationale française de médecine interne* 2004;25:556-61.
39. Ankrah A, Buscombe J, Sathekge MM. Association between plasma homocysteine and myocardial SPECT abnormalities in patients referred for suspected myocardial ischaemia. *Cardiovascular journal of Africa* 2012;23:313-7.
40. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
41. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-81.
42. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Seminars in hematology* 1999;36:35-46.
43. Christensen B, Rosenblatt DS. Effects of folate deficiency on embryonic development. *Baillière's clinical haematology* 1995;8:617-37.
44. Ren A, Zhang L, Hao L, Li Z, Tian Y, Li Z. Comparison of blood folate levels among pregnant Chinese women in areas with high and low prevalence of neural tube defects. *Public health nutrition* 2007;10:762-8.
45. McNulty H, Cuskelly GJ, Ward M. Response of red blood cell folate to intervention: implications for folate recommendations for the prevention of neural tube defects. *The American journal of clinical nutrition* 2000;71.
46. Kaplan SS, Basford RE. Effect of vitamin B12 and folic acid deficiencies on neutrophil function. *Blood* 1976;47:801-5.
47. Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, et al. [Biermer's disease with selective IgA deficiency: a case report]. *Annales de biologie clinique* 2006;64:98-9.
48. Bai L-XX, Wang J-TT, Ding L, et al. Folate deficiency and FHIT hypermethylation and HPV 16 infection promote cervical cancerization. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2014;15:9313-7.
49. Wang J-tT, Ding L, Jiang S-WW, et al. Folate deficiency and aberrant expression of DNA methyltransferase 1 were associated with cervical cancerization. *Current pharmaceutical design* 2014;20:1639-46.
50. Abike F, Engin AB, Dunder I, Tapisiz OL, Aslan C, Kutluay L. Human papilloma virus persistence and neopterin, folate and homocysteine levels in cervical dysplasias. *Archives of gynecology and obstetrics* 2011;284:209-14.
51. Duthie SJ. Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of DNA instability. *British medical bulletin* 1999;55:578-92.
52. Andrés E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger JLL. [Cobalamin deficiencies in adults: update of etiologies, clinical manifestations and treatment]. *La Revue de médecine interne / fondée par la Société nationale française de médecine interne* 2005;26:938-46.
53. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *The Journal of pediatrics* 2001;138:10-7.
54. Serraj K, Federici L, Kaltenbach G, Andres E. [Nutritional anemias in elderly patients]. *Presse medicale* 2008;37:1319-26.
55. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994;60:2-11.
56. Andres E, Affenberger S, Vinzio S, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med* 2005;118:1154-9.

57. Kaltenbach G, Andres E, Barnier-Figue G, et al. [Low vitamin B12 levels in elderly patients cured within one week by oral cobalamin therapy]. *Presse medicale* 2005;34:358-62.
58. Jubault V, De Lacroix-Szmania I, Zittoun J, et al. [Hemolysis and schizocytosis, malabsorption and the "folate trap": unusual semiological peculiarities associated with vitamin B12 deficiency]. *La Revue de médecine interne / fondée par la Société nationale française de médecine interne* 1998;19:921-3.
59. Nath BJ, Lindenbaum J. Persistence of neutrophil hypersegmentation during recovery from megaloblastic granulopoiesis. *Annals of internal medicine* 1979;90:757-60.
60. Garand R, Zittoun J, Marquet J, et al. Deoxyuridine-suppression test and bone marrow culture for the diagnosis of macrocytic refractory anaemias. *Scandinavian journal of haematology* 1980;25:231-6.
61. Andres E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger JL. [Cobalamin deficiencies in adults: update of etiologies, clinical manifestations and treatment]. *Rev Med Interne* 2005;26:938-46.
62. E A. Maladie de Biermer : de la physiopathologie à la clinique. *Médecine thérapeutique* 2012;18:21-9.
63. Levin AS, Fudenberg HH, Hopper JE, Wilson SK, Nisonoff A. Immunofluorescent evidence for cellular control of synthesis of variable regions of light and heavy chains of immunoglobulins G and M by the same gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971;68:169-71.
64. Toh BH, van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *The New England journal of medicine* 1997;337:1441-8.
65. Alderuccio F, Sentry JW, Marshall AC, Biondo M, Toh BH. Animal models of human disease: experimental autoimmune gastritis--a model for autoimmune gastritis and pernicious anemia. *Clinical immunology* 2002;102:48-58.
66. Zittoun J. [Biermer's disease]. *Rev Prat* 2001;51:1542-6.
67. Toh BH, Alderuccio F. Pernicious anaemia. *Autoimmunity* 2004;37:357-61.
68. Loukili NH, Noel E, Blaison G, et al. [Update of pernicious anemia. A retrospective study of 49 cases]. *Rev Med Interne* 2004;25:556-61.
69. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World journal of gastroenterology : WJG* 2009;15:5121-8.
70. Banka S, Ryan K, Thomson W, Newman WG. Pernicious anemia - genetic insights. *Autoimmunity reviews* 2011;10:455-9.
71. Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, Charradi H, Adnaoui M, Aouni M. [Myasthenia gravis associated to Biermer's disease]. *Presse medicale* 2013;42:230-2.
72. Boudray C, Grange C, Durieu I, Levrat R. [Association of Biermer's anemia and gastric carcinoid tumors]. *Rev Med Interne* 1998;19:51-4.
73. D C. Anémies d'origine digestive. *Encyclopédie médico-chirurgicale- Hépatogastroentérologie* 2005;2:124-49.
74. Cattan D. Pernicious anemia: what are the actual diagnosis criteria? *World journal of gastroenterology : WJG* 2011;17:543-4.
75. Hryniuk WM, Bertino JR. Growth rate and cell kill. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1971;186:330-42.
76. Andres E. Une nouvelle cause de carence en vitamine B12 chez l'adulte : le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines alimentaires. *Médecine thérapeutique* 2008;14.
77. Andres E, Vidal-Alaball J, Federici L, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G. Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy. *Eur J Intern Med* 2007;18:456-62.

78. Scalabrino G, Peracchi M. New insights into the pathophysiology of cobalamin deficiency. *Trends in molecular medicine* 2006;12:247-54.
79. Andres E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2004;171:251-9.
80. Nicolas JP, Gueant JL. [Absorption, distribution and excretion of vitamin B12]. *Annales de gastroenterologie et d'hepatologie* 1994;30:270-6, 81; discussion 81-2.
81. Carmel R. Malabsorption of food cobalamin. *Baillière's clinical haematology* 1995;8:639-55.
82. Doscherholmen A, Swaim WR. Impaired assimilation of egg Co 57 vitamin B 12 in patients with hypochlorhydria and achlorhydria and after gastric resection. *Gastroenterology* 1973;64:913-9.
83. Carmel R, Aurangzeb I, Qian D. Associations of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, *Helicobacter pylori* infection, and serum markers of gastritis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:63-70.
84. Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr* 2004;24:105-31.
85. Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloysel F, Andres E. [Update of clinical findings in cobalamin deficiency: personal data and review of the literature]. *Rev Med Interne* 2007;28:225-31.
86. Andres E, Noel E, Henoun Loukili N, Coca C, Vinzio S, Blickle JF. [Is there a link between the food-cobalamin malabsorption and the pernicious anemia?]. *Annales d'endocrinologie* 2004;65:118-20.
87. Nafil H, Tazi I, Sifessalam M, Bouchtia M, Mahmal L. [Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in anemia by vitamin B12 deficiency in Marrakech (Morocco)]. *Presse medicale* 2012;41:1042-5.
88. Franceschi F, Zuccala G, Roccarina D, Gasbarrini A. Clinical effects of *Helicobacter pylori* outside the stomach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:234-42.
89. Hu Y, Kim HI, Hyung WJ, et al. Vitamin B(12) deficiency after gastrectomy for gastric cancer: an analysis of clinical patterns and risk factors. *Ann Surg* 2013;258:970-5.
90. Kim HI, Hyung WJ, Song KJ, Choi SH, Kim CB, Noh SH. Oral vitamin B12 replacement: an effective treatment for vitamin B12 deficiency after total gastrectomy in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3711-7.
91. Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, et al. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1120-8.
92. Bermejo F, Algaba A, Guerra I, et al. Should we monitor vitamin B12 and folate levels in Crohn's disease patients? *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1272-7.
93. Hutin Y, Eugène C. [Tropical sprue revealed by severe anemia in a woman from Guadeloupe]. *Gastroentérologie clinique et biologique* 1992;16:278-80.
94. Lindenbaum J. Aspects of vitamin B12 and folate metabolism in malabsorption syndromes. *The American journal of medicine* 1979;67:1037-48.
95. Olives JP, Lamireau T, Ruemmele F, Groupe francophone d'hepatologie gastroenterologie et nutrition p. [New European recommendations for the diagnosis of celiac disease in children: a real simplification?]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie* 2014;21:241-4.
96. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *American journal of hematology* 2007;82:996-1000.

97. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:745-50.
98. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109:412-21.
99. Theethira TG, Dennis M, Leffler DA. Nutritional consequences of celiac disease and the gluten-free diet. *Expert review of gastroenterology & hepatology* 2014;8:123-9.
100. Caruso R, Pallone F, Stasi E, Romeo S, Monteleone G. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. *Ann Med* 2013;45:522-31.
101. Kristiansen M, Aminoff M, Jacobsen C, et al. Cubilin P1297L mutation associated with hereditary megaloblastic anemia 1 causes impaired recognition of intrinsic factor-vitamin B(12) by cubilin. *Blood* 2000;96:405-9.
102. Andres E, Henoun Loukili N, Noel E, et al. Effects of oral crystalline cyanocobalamin 1000 mug/d in the treatment of pernicious anemia: An open-label, prospective study in Ten Patients. *Current therapeutic research, clinical and experimental* 2005;66:13-22.
103. Andres E, Kaltenbach G, Noel E, et al. Efficacy of short-term oral cobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies related to food-cobalamin malabsorption: a study of 30 patients. *Clin Lab Haematol* 2003;25:161-6.
104. Andres E, Kurtz JE, Perrin AE, et al. Oral cobalamin therapy for the treatment of patients with food-cobalamin malabsorption. *Am J Med* 2001;111:126-9.
105. Maamar M. Pancytopenies par carence en vitamine B12: à propos de 40 cas. Abstract publié. *La Revue de médecine interne* 2003;24 suppl 4.
106. Nafil H, Tazi I, Sifessalam M, Bouchtia M, Mahmal L. [Clinical, biological and therapeutic profile of anemia by vitamin B12 deficiency in the department of hematology of Marrakech (Morocco)]. *Bulletin de la Societe de pathologie exotique* 2013;106:83-8.
107. Braham-Jmili N, Ltaief A, Ghorbel H, et al. [Concordance between serum levels of vitamin B12 and clinicobiological signs of deficiency]. *Annales de biologie clinique* 2003;61:616-7.
108. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990;76:871-81.
109. Nafil H, Tazi I, Sifsalam M, Bouchtia M, Mahmal L. [Etiological profile of pancytopenia in adults in Marrakesh, Morocco]. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit* 2012;18:532-6.
110. Gayathri BN, Rao KS. Pancytopenia: a clinico hematological study. *Journal of laboratory physicians* 2011;3:15-20.
111. Ishtiaq O, Baqai HZ, Anwer F, Hussain N. Patterns of pancytopenia patients in a general medical ward and a proposed diagnostic approach. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC* 2004;16:8-13.
112. Khunger JM, Arulselvi S, Sharma U, Ranga S, Talib VH. Pancytopenia--a clinico haematological study of 200 cases. *Indian journal of pathology & microbiology* 2002;45:375-9.
113. Kumar R, Kalra SP, Kumar H, Anand AC, Madan H. Pancytopenia--a six year study. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2001;49:1078-81.
114. Savage DG, Allen RH, Gangaidzo IT, et al. Pancytopenia in Zimbabwe. *Am J Med Sci* 1999;317:22-32.
115. Tilak V, Jain R. Pancytopenia--a clinico-hematologic analysis of 77 cases. *Indian journal of pathology & microbiology* 1999;42:399-404.
116. Rangaswamy M, Prabhu, Nandini NM, Manjunath GV. Bone marrow examination in pancytopenia. *Journal of the Indian Medical Association* 2012;110:560-2, 6.

117. Imbert M, Scoazec JY, Mary JY, Jouzult H, Rochant H, Sultan C. Adult patients presenting with pancytopenia: a reappraisal of underlying pathology and diagnostic procedures in 213 cases. *Hematologic pathology* 1989;3:159-67.
118. Gammon CS, von Hurst PR, Coad J, Kruger R, Stonehouse W. Vegetarianism, vitamin B12 status, and insulin resistance in a group of predominantly overweight/obese South Asian women. *Nutrition* 2012;28:20-4.
119. Pongstaporn W, Bunyaratavej A. Hematological parameters, ferritin and vitamin B12 in vegetarians. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 1999;82:304-11.
120. Woo J, Kwok T, Ho SC, Sham A, Lau E. Nutritional status of elderly Chinese vegetarians. *Age and ageing* 1998;27:455-61.
121. Miller DR, Specker BL, Ho ML, Norman EJ. Vitamin B-12 status in a macrobiotic community. *Am J Clin Nutr* 1991;53:524-9.
122. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 2003;78:131-6.
123. Krivosikova Z, Krajcovicova-Kudlackova M, Spustova V, et al. The association between high plasma homocysteine levels and lower bone mineral density in Slovak women: the impact of vegetarian diet. *European journal of nutrition* 2010;49:147-53.
124. Hokin BD, Butler T. Cyanocobalamin (vitamin B-12) status in Seventh-day Adventist ministers in Australia. *Am J Clin Nutr* 1999;70:576S-8S.
125. Barghouti FF, Younes NA, Halaseh LJ, Said TT, Ghraiz SM. High frequency of low serum levels of vitamin 12 among patients attending Jordan University Hospital. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit* 2009;15:853-60.
126. Bissoli L, Di Francesco V, Ballarin A, et al. Effect of vegetarian diet on homocysteine levels. *Annals of nutrition & metabolism* 2002;46:73-9.
127. Madry E, Lisowska A, Grebowiec P, Walkowiak J. The impact of vegan diet on B-12 status in healthy omnivores: five-year prospective study. *Acta scientiarum polonorum Technologia alimentaria* 2012;11:209-12.
128. Rauma AL, Torronen R, Hanninen O, Mykkanen H. Vitamin B-12 status of long-term adherents of a strict uncooked vegan diet ("living food diet") is compromised. *J Nutr* 1995;125:2511-5.

Serment d'Hippocrate

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

** Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

** Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité, la santé de mes malades sera mon premier but.*

** Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

** Je maintiendrai, par tous les moyens en mon pouvoir, honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

** Les médecins seront mes frères.*

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

** Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*

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

** Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

*Déclaration de Genève,
1948*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الصحية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية؛
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه؛
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلاً صحة مريضى هدفى الأول؛
- وأن لا أفشى الأسرار المعمودة إلي؛
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب؛
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي؛
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي؛
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها؛
- وأن لا أستعمل معلوماتي الصحية بصريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد؛
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بشرفي.

• والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة - الرباط

أطروحة رقم : 183

سنة : 2015

عوامل الخطر التنبؤية لحدوث قلة الكريات

الشاملة في نقص فيتامين B12

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة : بالخضير كوثر

المزدادة في 6 يوليوز 1990 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : مرض بيرمر، قلة الكريات الشاملة، فقر الدم الضخم الخلايا، نقص فيتامين B12 .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : محمد عدناوي

مشرفة

أستاذ في الطب الباطني

السيدة : منى معمر

أستاذة في الطب الباطني

السيدة : زبيدة التازي مزعلك

أستاذة في الطب الباطني

أعضاء

السيد : هشام هرموش

أستاذ في الطب الباطني

السيد : خالد النبيبي

أستاذ في الطب الباطني