

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

ANNEE: 2013

THESE N°: 237

**LA MALADIE DE BIERMER  
DANS SA FORME PANCYTOPENIQUE  
(A PROPOS DE 12 CAS)**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**Mlle. Amal CHAREF**

*Née le 15 Mai 1988 à Rabat*

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

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Maladie de Biermer – Vitamine B12 – Pancytopénie.

**JURY**

<b>Mr. J. CHAARI</b> Professeur de Médecine Interne	<b>PRESIDENT</b>
<b>Mr. K. ENNIBI</b> Professeur de Médecine Interne	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme. M. MAAMAR</b> Professeur Agrégé de Médecine Interne	} <b>JUGES</b>
<b>Mr. T. AMEZYANE</b> Professeur Agrégé de Médecine Interne	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى  
عَلَيْهِمُ  
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 32  
اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء  
من كل داء وسقم





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI 17 JUIN 2013  
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 estudiantines  
Professeur Mohammed AHALLAT  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Jamal TAOUFIK  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Jamal TAOUFIK  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

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

**Mai et Novembre 1982**

Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie  
Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie  
Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique  
Pr. LAHBABI Naïma Physiologie

**Novembre 1983**

Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie  
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

**Décembre 1984**

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie  
Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSAID Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa  
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Pneumo-phtisiologie

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

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

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

### **Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed  
Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

### **Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
Pr. TAZI Saoud Anas

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

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia

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

Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### **Mars 1994**

Pr. AGNAOU Lahcen  
Pr. BENCHERIFA Fatiha  
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. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed

Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

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

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. BEDDOUCHE Amoqrane\*  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. FERHATI Driss  
Pr. HASSOUNI Fadil  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. IBRAHIMY Wafaa  
Pr. MANSOURI Aziz  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie

Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENCHERIF My Zahid  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHAOUI Zineb  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. HAMMANI Lahcen  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL IDGHIRI Hassan  
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

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

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

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

## Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

## Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	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. KARMANE Abdelouahed  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
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  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
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. BENHARBIT Mohamed  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie

Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. KARIM Abdelouahed  
Pr. KENDOOUSSI Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
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 Ibtiham  
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

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

Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saïda\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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. BOUTIMZIANE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Nouredine  
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. MOUSSAOUI Abdelmajid  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaïb\*

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  
Chirurgie cardio vasculaire  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie  
Anesthésier réanimation  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie

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

Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **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. 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. KADI Said \*

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

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\*

Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. CHERRADI Ghizlan  
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\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

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

### **Mai 2012**

Pr. Abdelouahed AMRANI  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. Ahmed JAHID  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Drissi\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation

Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI  
Pr. Mounir ER-RAJI  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Pédiatrique  
Cardiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
*PROFESSEURS*

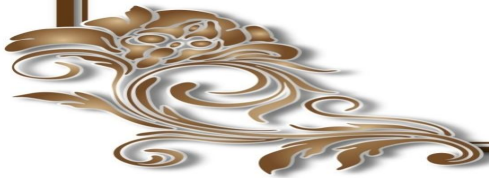
Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Microbiologie  
Biochimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biotechnologie  
Biologie  
Chimie Organique  
Biochimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

*\*Enseignants Militaires*

*Mise à jour le 02/05/2013*

# *DEDICACES*



*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

*A*

*FEU SA MAJESTÉ LE ROI*

*HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.*

*A*  
*SA MAJESTÉ LE ROI*

*MOHAMED VI*



*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général*  
*des Forces Armées Royales.*  
*Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume*

*A*

*SON ALTESSE ROYALE  
LE PRINCE HÉRITIÈRE  
MOULAY EL HASSAN*



*Que Dieu le garde*

*A TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A*

*Monsieur le Général de Corps d'Armée*

*Abdelaziz BENNANI*

*Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud*

*En témoignage de notre grand respect,  
notre profonde considération et sincère admiration*

*A*

*Monsieur le Médecin Général de Brigade*

*Ahmed MOUDENE*

*Professeur De Traumatologie Orthopédie.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre respect*

*A*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*M'barek DIMOU*

*Professeur d'Anesthésie Réanimation.*

*Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre respect*

*Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Abdelkarim MAHMOUDI*

*Professeur de Réanimation.*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.*

*En témoignage de notre respect*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*Hassan ISMAILI*

*Professeur de traumatologie orthopédie*

*Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.*

*En témoignage de notre respect*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major*

*HDA ABDELHAMID*

*Professeur de Cardiologie.*

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

*En témoignage de notre grand respect*

*A ma très chère maman,*

*A toi ma très chère maman, je dois tout. Sans tes sacrifices, ton attention, ta tendresse et tes encouragements, Je ne serais pas arrivée où je suis.*

*Quoique je fasse, je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi.*

*Femme de principes, mère dévouée et généreuse, tu m'as appris à donner sans rien attendre en retour, à être authentique et à aller de l'avant.*

*Voudrais-tu trouver dans ce témoignage l'expression de ma reconnaissance et gratitude.*

*Que Dieu, tout puissant, te garde et te procure santé et longue vie.*



*A mon très cher papa,*

*Je tiens à te savoir gré pour t'être consacré sans relâche à mon bien-être et à mon équilibre.*

*Si je suis arrivée à la situation qui est la mienne, à ce stade, c'est essentiellement grâce à ton engagement de parent et tes conseils si précieux. Ta présence à mes côtés me procure force, énergie et confiance en moi.*

*En un mot, ma percée dans la vie ne serait pas ce qu'elle est sans les sacrifices que tu as bien voulu consentir en ma faveur.*

*Je t'exprime, ici, toute ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Puisse Dieu, tout puissant, te combler de ses bienfaits.*



*A ma très chère hbibt,   
 ma deuxième maman*

*Pour m'avoir bercé de ta tendresse alors que j'étais bébé, et encouragé tout au long de mes études.*

*Depuis ma venue au monde, Tu m'as couverte de ton affection et de ton attention avec dévouement et générosité.*

*Avec toi, j'ai appris ce que l'altruisme veut dire. Aucune phrase ne saurait exprimer toute la reconnaissance, l'immense gratitude et tout l'amour que je te porte.*



*A ma très chère sœur Wissal ; son mari*

*Dr. Tariq Namad, et ma petite perle de nièce, Lili*

*A toi ma bien-aimée sœur que je porte en moi et que je chérie tant, je ne saurai te remercier assez pour ton soutien moral et affectif durant mon long parcours.*

*Ta présence et tes encouragements pendant mes moments de stress m'ont été d'une aide précieuse.*

*A toi Azizi, tu n'as jamais hésité à m'aider et à me guider avec tes conseils pertinents autant dans mes études que dans la vie.*

*Tu es le frère que je n'ai pas eu.*

*A toi, ma Lili que j'aime tant et chérie par dessus tout, je te souhaite une merveilleuse vie et sache que tati sera toujours là pour toi.*

*Puisse Dieu vous procurer une vie pleine de bonheur, de sérénité et de santé et puisse-t-il vous garder votre petit ange.*



*A ma petite sœur Riwima, en témoignage  
de mon affection et de ma tendresse.*

*Je ne risque pas d'oublier ta présence à mes côtés tout au long de mon parcours scolaire, et plus particulièrement pendant les périodes des examens. Une présence qui m'apportait motivation.*

*Tu resteras toujours pour moi ma petite sœur que je protégerai.*

*Sache que tu peux toujours compter sur moi.*

*Je te souhaite une vie pleine de réussite et succès dans tout ce que tu entreprends.*



*A mes grands parents maternels*

*Merci à Mimi, ma grand-mère bien aimée, pour toute la tendresse,  
les prières et les encouragements dont tu m'as toujours gratifiée ;*

*Grand Merci également, à Abi, mon grand-père adoré, pour  
l'affection et l'amour dont tu m'as toujours comblée ;*

*Puisse Dieu tout puissant vous accorder santé et longévité*

*A la mémoire de mes grands parents paternels*

*Que je n'ai pas eu la chance de connaître, j'espère que vous êtes  
fières de votre petite fille. Que vos âmes continuent à veiller sur  
nous, paix et miséricorde soient sur vous.*



*A mes tantes, Wafae, Fathia, Samsoum et Aliya*

*J'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression de mon respect, mon estime et mon amour pour vous.*

*Que Dieu tout puissant vous apporte bonheur et santé.*

*A mes oncles Driss, Cheikh, Sidi Mohammed,  
Moncef et Hilmy et leurs familles.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage  
de mon respect et affection pour vous.*

*A la mémoire de mes oncles Ahmed et Allal*

*Que Dieu vous garde en sa sainte miséricorde.*

*A mes cousins et compagnons de jeu*

*Jihane, Marouane et Hamza*

*Je vous dédie ce travail en souvenir des bons moments et de nos délires et vous souhaitez une vie pleine de bonheur et réussite*



### *A mes Amis*

*Hasna*, ton écoute et tes conseils m'ont apporté réconfort et courage pour continuer. J'espère préserver ton amitié pour la vie.

Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.

*Ihab*, ton soutien et ta présence pendant mes moments de doute m'ont procuré sagesse et force pour surmonter les épreuves difficiles.

Puisse Dieu, tout puissant te combler de santé, réussite et bonheur.

*Salma Fathi*, Tu as toujours été là pour moi. Ta confiance en moi et tes encouragements m'ont été d'une grande aide. Je te dédie ce travail en te souhaitant une vie pleine de bonheur.

*Salma Moatassim*, merci pour tous les bons moments passés ensemble. Je prie Dieu de t'accorder santé et réussite.

*Insaf*, je ne saurais t'exprimer mon bonheur de t'avoir retrouvé sur les bancs de la faculté. Ta bonne humeur et ton calme qui te caractérisent font de toi une personne chère à mon cœur.

Je te souhaite toute la réussite pour la suite.



*A mon équipe de garde  
Imane, Landrina et Jean-Jacques*

*En souvenir des nuits blanches au chevet  
des patients en veillant su leur bien être.*

*J'ai beaucoup appris avec vous.*

*Je vous souhaite bonne chance pour la suite.*

*A tout le Groupe C, et plus particulièrement  
Fatima Zahra Chabib , Imane Chahbar , Zakaria Chaïbi ,  
MounaChemlal , Bouchra Chemlali.*

*A mes amies et confrères*

*Khadija Benallel, Fatima-zahra Ouazzani-Touhamy,  
Meryem Bennani, Balkjissenouci, Sabah Jaouhari, Fadoua El  
Midaoui, LamiaeBounaaja, Sanae El Arass, Maroua Benlemlih,  
Najlae El Ouardi, MassamaLombdo, Oumama Jamal.*

*Aux familles :*

*Charef, El Alamy, Ben charaf, Kortobi, Namad, Guelaoui.*



*A toute ma promotion de l'ERSSM*

*A toute la promotion 2006 de la Faculté  
de Médecine et de pharmacie de Rabat*

*A tout le personnel du Service de Médecine Interne « A »  
de l'HMIMV*

*A tous mes maîtres et professeurs  
que j'ai eu l'honneur de côtoyer tout  
au long de ma formation*

*A tous ceux que j'ai omis de citer*

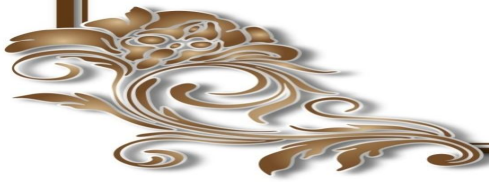
*A tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail*

*A tous les médecins du monde*

*A tous les Chouhadas tombés au champs  
d'honneur pour la Patrie.*



# *REMERCIEMENTS*



*A mes Maîtres  
Professeurs siégeant au sein du jury*

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

*Je vous remercie infiniment de me faire cet immense honneur  
et de m'éclairer de vos remarquables connaissances respectives.*



*A notre honorable maître et Président de thèse*

*Le Colonel Major CHAARI JILLALI*

*Professeur de médecine interne*

*Chef de service de Médecine Interne A*

*HMIMV, Rabat.*

*Je vous remercie de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce travail.*

*Votre modestie et l'extrême courtoisie de votre accueil nous ont beaucoup marqués.*

*Veillez trouver à travers ce travail l'expression sincère de notre respect et le témoignage de notre profonde considération.*



*A notre honorable maître et Rapporteur de thèse*

*Le Lt-Colonel ENNIBI KHALID*

*Professeur de médecine interne*

*Service de Médecine interne A*

*HMIMV, Rabat.*

*C'est un grand honneur que vous nous avez fait en nous confiant la réalisation de ce travail.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles.*

*Nous vous remercions pour votre esprit didactique et rigoureux, vos précisions directives et votre patience tout au long de ce travail, qui n'aurait pu être réalisé sans votre soutien.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et notre haute considération.*



*A notre honorable Maître et juge de thèse*

*AMEZYANE TAOUFIK*

*Professeur agrégé de médecine interne*

*Service de médecine interne B*

*HMIMV, Rabat.*

*Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité  
et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter  
de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre estime et notre  
respect.*



*A notre honorable Maître et juge de thèse*

*Madame MAAMAR Mouna*

*Professeur agrégé de médecine interne*

*Service de médecine interne A*

*CHIS, Rabat.*

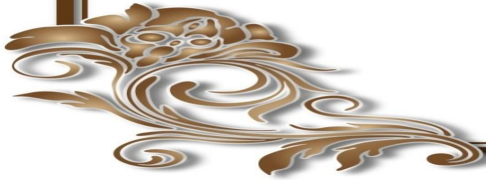
*Vous nous avez honorés en acceptant de juger notre travail.*

*Nous vous remercions pour le temps que vous nous avez consacré et pour votre présence parmi notre jury.*

*Que ce travail soit l'humble témoignage de notre gratitude et sincère admiration.*



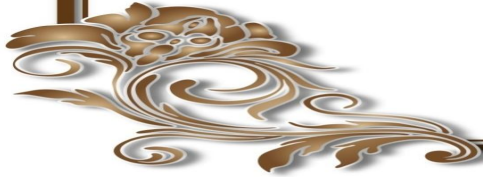
# *ABBREVIATIONS*



<b>Ac</b>	: Anticorps
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AFSSA</b>	: Association française de sécurité sanitaire des aliments
<b>AIRE</b>	: Auto-immune regulator
<b>AMM</b>	: Acide méthylmalonique
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>Cbl</b>	: Cobalamines
<b>CG</b>	: Culot globulaire
<b>CoA</b>	: Coenzyme A
<b>dl</b>	: Décilitre
<b>ECL</b>	: Cellules Entérochromaffines-Like
<b>elt</b>	: Eléments
<b>EMG</b>	: Electromyogramme
<b>FDA</b>	: Food and drug administration
<b>FI</b>	: Facteur intrinsèque
<b>fl</b>	: Femtolitre
<b>FOGD</b>	: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
<b>g</b>	: Gramme
<b>GB</b>	: Globules blancs
<b>Hb</b>	: Hémoglobine

<b>HC</b>	: Homocystéine
<b>Hc</b>	: Haptocorrine
<b>HLA</b>	: Antigène des leucocytes humains
<b>HP</b>	: Hélicobacter pylori
<b>Inj</b>	: Injection
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>LDH</b>	: Lactate deshydrogénase
<b>MB</b>	: Maladie de Biermer
<b>Mg/µg</b>	: Microgrammes
<b>ml</b>	: Millilitre
<b>mm<sup>3</sup></b>	: Millimètre cube
<b>MTHFR</b>	: Méthyltétrahydrofolates réductases
<b>ng</b>	: Nanogramme
<b>pg</b>	: Picogramme
<b>Pq</b>	: Plaquettes
<b>SIDA</b>	: Syndrome d'immunodéficience acquise
<b>Tc</b>	: Transcobalamine
<b>THF</b>	: Tétrahydrofolates
<b>TRT</b>	: Traitement
<b>VGM</b>	: Volume globulaire moyen

# *SOMMAIRE*

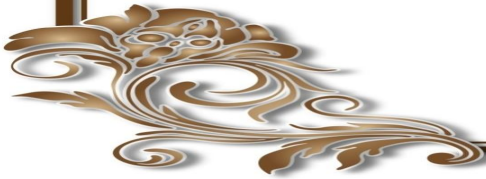


<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>MATERIEL &amp; METHODES</b> .....	3
I. NATURE DE L'ETUDE: .....	4
II. CRITERES D'INCLUSION.....	4
III. CRITERES D'EXCLUSION .....	4
IV. DONNEES ANALYSEES .....	5
<b>RESULTATS</b> .....	6
I- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	7
II- ANTECEDENTS .....	8
III- MOTIF D'HOSPITALISATION .....	8
IV- SIGNES CLINIQUES .....	9
V- RESULTATS DE L'HEMOGRAMME .....	12
VI- TAUX DE VITAMINE B12 .....	14
VII- LE MYELOGRAMME .....	14
VIII- L'IMMUNOLOGIE .....	14
IX- RESULTATS DE LA FIBROSCOPIE GASTRIQUE + BIOPSIE .....	16
X- TRAITEMENT .....	16
XI- EVOLUTION ET SUIVI.....	17
<b>DISCUSSION</b> .....	19
I. DEFINITION DE LA MALADIE DE BIERMER .....	20
II. HISTORIQUE .....	21
III. STRUCTURE DE LA VITAMINE B12 .....	23

IV. METABOLISME DE LA VITAMINE B12 .....	25
1. Apports, besoins et réserves .....	25
2. Métabolisme .....	27
3. Rôle de la vitamine B12 .....	30
V. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	35
1. L'Age .....	36
2. Le sexe .....	36
3. Les antécédents .....	36
VI. DONNEES CLINIQUES .....	38
1. Syndrome anémique .....	38
2. Signes digestifs .....	38
3. Signes neuropsychiatriques .....	40
4. Manifestations hémorragiques .....	42
5. Manifestations infectieuses .....	43
VII. DONNEES PARA CLINIQUES .....	45
1. Hémogramme .....	48
2. Frottis sanguin .....	49
3. Myélogramme .....	51
4. Autres examens .....	54
5. Dosage vitaminique .....	54
6. Test de Schilling .....	56
7. Le tubage gastrique .....	56
8. Bilan immunologique .....	57
9. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale + biopsies .....	58

VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....	63
1. Carences d'apport en vitamine B12.....	66
2. Malabsorption de la vitamine B12 .....	66
3. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses proteines porteuses .....	67
4. Maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12 .....	69
IX. TRAITEMENT .....	71
1. Traitement classique .....	71
2. Nouvelles modalités thérapeutiques .....	71
X. EVOLUTION .....	76
1. Clinique .....	76
2. Biologique .....	76
3. Fibroscopie oeso-gastro-duodénale .....	77
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>79</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>81</b>
<b>ANNEXE</b> .....	<b>85</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>90</b>

# *INTRODUCTION*



La Carence en vitamine B12 (B12) ou Cobalamine est relativement fréquente, ainsi 15% des personnes âgées ont une Carence en B12 [1].

Cette Carence est cependant souvent méconnue, notamment en raison des manifestations cliniques et/ou biologiques plus ou moins frustes [2,3].

L'étiologie des carences en vitamine B12 chez l'adulte a pu être mieux précisée, mettant en avant deux causes principales :

- La non-dissociation de la cobalamine de ses protéines porteuses (mal digestion des vitamines B12 alimentaires) ;
- La maladie de Biermer (MB) [2, 4].

La MB est une pathologie auto-immune caractérisée par une malabsorption de la vitamine B12 par défaut de sécrétion du facteur intrinsèque.

L'expression hématologique habituelle de la maladie de Biermer est une anémie macrocytaire.

Une thrombopénie modérée est possible, voire une leucopénie, mais l'atteinte profonde des trois lignées réalisant une forme pancytopénique est rare [5].

L'objectif de notre travail est de déterminer l'expression clinique, biologique et évolutive de cette forme rare.

Les bicytopénies ont la même signification sémiologique que les pancytopénies, c'est pourquoi nous avons inclus aussi bien les formes bicytopéniques que pancytopéniques.

*MATERIEL  
&  
METHODES*



## **I. NATURE DE L'ETUDE:**

Il s'agit d'une étude rétrospective, fondée sur l'analyse de dossiers de patients suivis au sein du Service de Médecine interne A de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, entre janvier 2002 et décembre 2012.

## **II. CRITERES D'INCLUSION:**

Ce travail inclut les patients qui ont les caractéristiques suivantes :

- Un taux d'hémoglobine (Hb)  $<12$  g/dl ;
- Un taux de globules blancs (GB)  $<4000$  éléments/mm<sup>3</sup> ;
- Un taux de plaquettes (Plq)  $<150\ 000$  éléments/mm<sup>3</sup> ;
- Un taux de vitamine B12 sérique  $<200$  pg/ml ;
- La présence d'anticorps (AC) anti-facteur intrinsèque (FI) ;
- La présence d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques (CPG) ;
- Un aspect de gastrite atrophique fundique à la gastroscopie.

## **III. CRITERES D'EXCLUSION :**

Ont été exclus de cette étude les patients présentant une maladie de Biermer avec à l'hémogramme uniquement une anémie ainsi que les pancytopénies d'origine non carencielle notamment secondaires à :

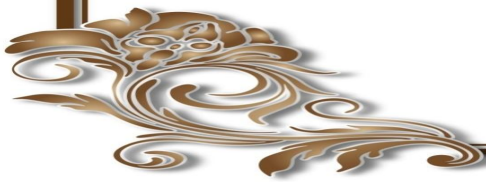
- Une aplasie médullaire ;
- Une leucémie aigue ;
- Aux syndromes myélodysplasiques.

#### **IV. DONNEES ANALYSEES :**

Les différents éléments relevés et analysés ont été répertoriés sur une fiche d'exploitation (voire annexe) incluant:

- les données épidémiologiques :
  - l'âge ;
  - le sexe ;
  - l'origine géographique.
- les antécédents : notamment de maladie auto-immune, chirurgie digestive et prises médicamenteuses ;
- les signes cliniques, avec étude des différents syndromes :
  - anémique ;
  - digestif ;
  - neurologique ;
  - hémorragique ;
  - infectieux.
- les données de l'hémogramme ;
- le myélogramme ;
- les dosages vitaminiques (B12 et B9) ;
- la gastroscopie avec les résultats anatomopathologiques de la biopsie ;
- les anticorps : anti-FI + anti - cellules pariétales ;
- les modalités du traitement ;
- l'évolution et le suivi du patient.

# RESULTATS

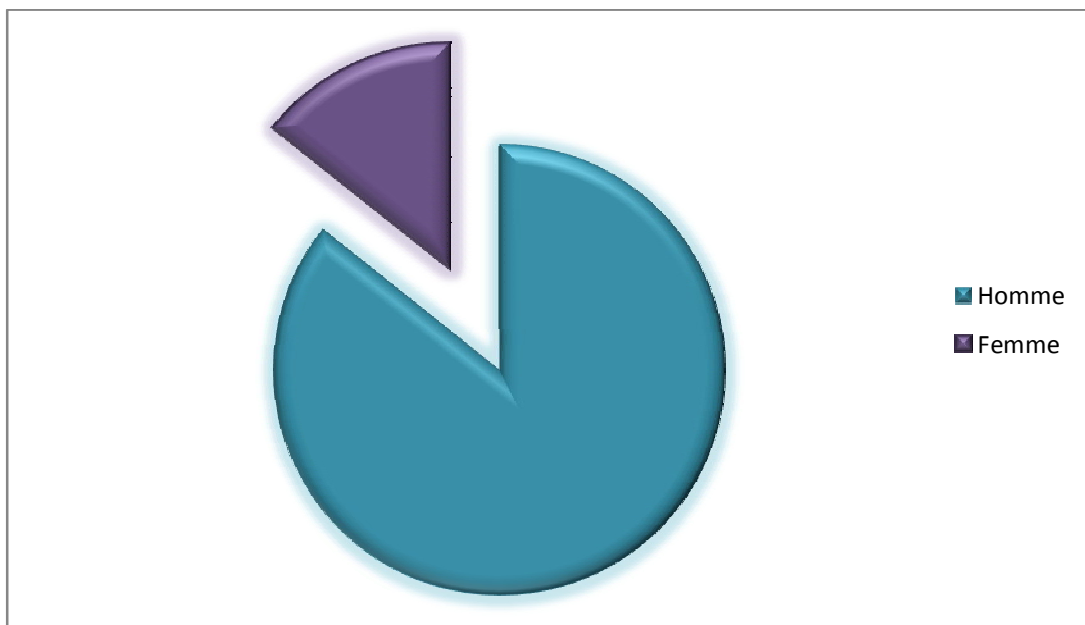


Sur une période de 11 ans, de janvier 2002 à décembre 2012, 48 cas de maladie de Biermer ont été hospitalisés, dont 10 étaient pancytopéniques et 2 bicytopéniques, soit un pourcentage de 25%.

### **I-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :**

L'âge moyen des patients lors du diagnostic est de 47,33 ans, avec des extrêmes de 27 ans et 74 ans.

Le sexe ratio est de 10 hommes pour 2 femmes.



**Figure N°1 : Répartition des patients selon le sexe**

Tous les patients étaient marocains, sans prédominance régionale particulière.

Le délai moyen du diagnostic est de 87,81 jours soit environ 2 mois et demi avec un minimum de 15 jours et un maximum d'un an.

## **II- ANTECEDENTS :**

Des antécédents d'auto-immunité étaient connus et/ou ont été diagnostiqués lors du diagnostic de la MB :

- Diabète insulino-dépendant (n=1)
- Vitiligo (n=1)

Une patiente recevait un traitement substitutif pour anémie d'allure carencielle (sulfate ferreux).

Par ailleurs, on retrouve la notion de prise de phénicolés pour gastro-entérite chez un patient.

Aucun antécédent chirurgical ou familial n'a été rapporté.

## **III- MOTIF D'HOSPITALISATION :**

- Le syndrome anémique était le principal motif d'hospitalisation, retrouvé chez tous les patients. Les symptômes cliniques sont apparus de façon progressive.
- Une patiente consultait pour des céphalées avec troubles du comportement.
- La découverte de la MB fut fortuite chez un patient dans le cadre d'un bilan préopératoire.

#### **IV- SIGNES CLINIQUES :**

1. **Le syndrome anémique** était présent dans 100% des cas.

Les signes cliniques étaient dominés par l'asthénie (91,67%), la pâleur cutanéomuqueuse (83,33%) et les palpitations (50%).

Trois de nos patients présentaient un ictère.

2. **Le syndrome digestif** était présent chez 75% des patients.

Représenté par une anorexie chez un patient et un amaigrissement dans 33,33% des cas.

La glossite de Hunter avait été objectivée chez 3 patients soit 25% des cas.

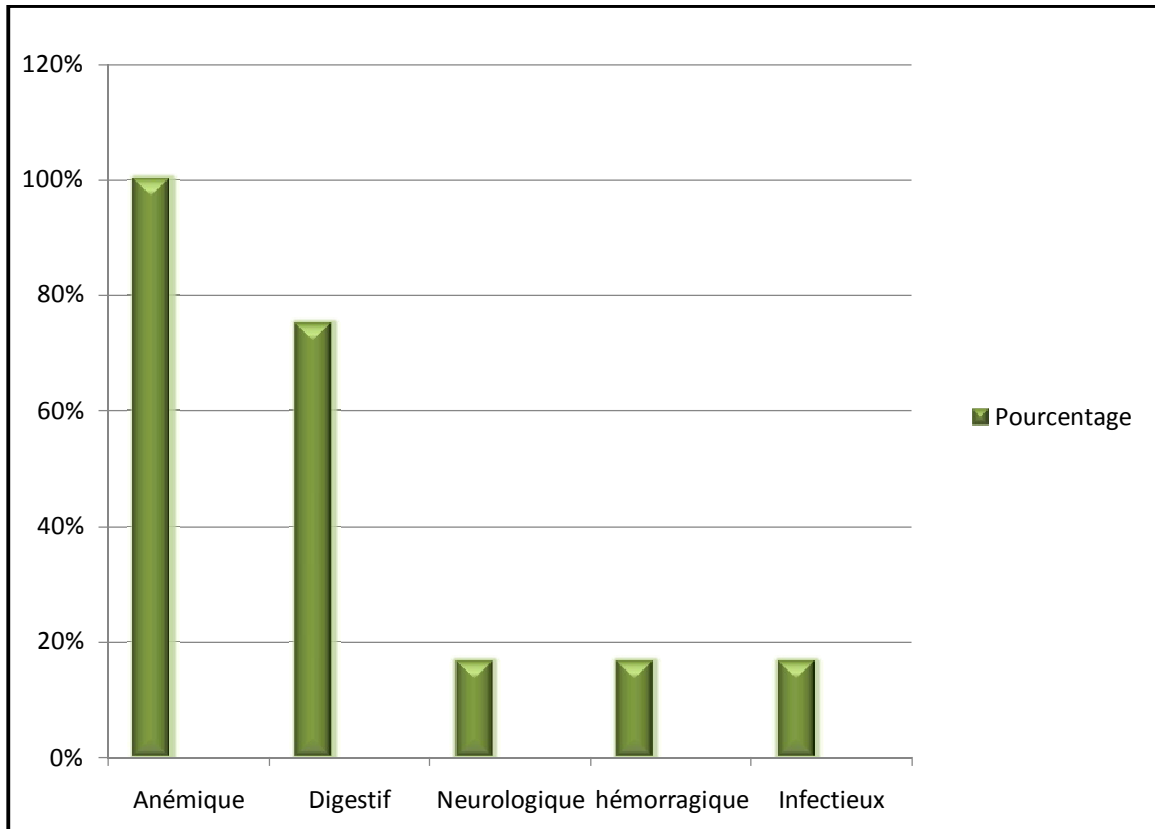
L'examen clinique avait objectivé une aphtose avec ulcération nasopharyngée chez un patient.

3. **Le syndrome Neurologique** était présent chez 16,67% des patients.

Ses manifestations étaient principalement : des paresthésies isolées au niveau des membres inférieurs chez 1 patient. Une patiente rapportait des troubles psychiatriques à type d'insomnie avec irritabilité.

4. **Le syndrome hémorragique** était présent chez 3 patients

5. **Le syndrome infectieux** s'était manifesté chez 2 patients par une fièvre isolée.



**Figure N°2 : Répartition des syndromes cliniques**

Tableau N°I : Répartition des symptômes cliniques

Syndromes	Signes cliniques	Effectif	%	% par Syndrome
<u>Anémique</u>	Asthénie	11	91,67	100
	Palpitation	6	50	
	Céphalées	6	50	
	Pâleur	10	83,33	
	Dyspnée	4	33,33	
	Vertige / accouphènes	6	50	
	Ictère	4	33,33	
Digestif	Epigastialgies	0	0	75
	Diarrhées	1	8,33	
	Vomissement	2	16,67	
	Glossite	3	25	
	Troubles dyspeptiques	0	0	
	Anorexie	1	8,33	
	Amaigrissement	4	33,33	
	Aphose	1	8,33	
neurologique	Paresthésie	1	8,33	16,67
	Syndrome cordonal postérieur	0	0	
	Aréflexie/réflexes vifs	0	0	
	Troubles psychiatriques	1	8,33	
Hémorragique	Epistaxis	1	8,33	16,67
	Gingivorragies	1	8,33	
	Hématémèse/moéléna/rectorragies	2	16,67	
Infectieux	Fièvre	2	16,67	16,67

## **V- RESULTATS DE L'HEMOGRAMME :**

Une anémie macrocytaire était présente chez 9 patients, avec un taux moyen d'hémoglobine de 5,14 g/dl ; trois de nos patients avaient une anémie normocytaire. Le VGM moyen était de 108,02 fL.

L'anémie était arégénérative dans 100% des cas, avec un taux de réticulocytes moyen de 26 813 éléments/mm<sup>3</sup>.

Une pancytopénie était retrouvée chez 18,52% des patients, alors que 3,7% présentaient une bicytopénie.

**Tableau N°II : Résultats de l'hémogramme chez les patients de notre étude**

<b>Patient</b> <b>Examen</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>Moyenne</b>
<b>Hémogramme :</b> Hb(g/dl)	4,8	11.3	4.4	6,3	7.2	5,1	10,5	7	6,5	6,1	8	7,4	5,14
VGM (fL)	130	126.9	101.3	106.2	107.2	107,9	103,6	92,5	95,4	94,1	128,1	103,1	108,025
Leucocytes (éléments/mm <sup>3</sup> ) :	3200	3700	3500	4000	2000	2 200	3700	2100	1500	2620	2200	2800	2793,33
plaquettes (éléments/mm <sup>3</sup> )	37.10 <sup>3</sup>	129.10 <sup>3</sup>	91.10 <sup>3</sup>	138.10 <sup>3</sup>	91.10 <sup>3</sup>	143.10 <sup>3</sup>	284.10 <sup>3</sup>	56.10 <sup>3</sup>	64.10 <sup>3</sup>	62.10 <sup>3</sup>	60.10 <sup>3</sup>	67.10 <sup>3</sup>	101,83 .10 <sup>3</sup>
taux de réticulocytes (éléments /mm <sup>3</sup> )	-	45 000	24 600	18 200	58 300	24 600	27 360	22500	32600	50000	18 600	105 600	26813,33

## **VI- TAUX DE VITAMINE B12 :**

Réalisé chez 11 patients, la vitamine B12 était basse chez tous les patients avec un taux moyen de 55,50 pg/ml

Nous avons réalisé en parallèle le dosage de la vitamine B9 qui était normal chez tous nos patients.

## **VII- LE MYELOGRAMME :**

La moelle était riche chez tous les patients avec une mégalo blastose médullaire.

On notait notamment un gigantisme cellulaire, un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique et des Corps de Jolly.

## **VIII- L'IMMUNOLOGIE :**

Les dosages des auto-anticorps n'ont été réalisés que chez 7 patients.

Les anticorps anti-facteurs intrinsèque étaient présents seuls dans 3 cas soit 42,85 %.

En ce qui concerne les anticorps anti-cellules pariétales gastriques, ils ont été retrouvés positifs de façon isolée dans 2 cas.

La coexistence des deux anticorps a concerné 1 patient.

Les deux anticorps étaient négatifs chez 1 autre.

**Tableau N°III** : Dosages vitaminiques et recherche des anticorps dans notre étude

<b>Examen</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>moyenne</b>
<b><u>Dosage vitaminique</u></b> :													
B12 (pg/ml)	46	34	Non fait	0	255	46,32	42	70	99,67	5	<50	18	55,50
B9 (ng/ml)	12,7	18,6	Non fait	10,59	11,85	> 20	>20	4,2	18,87	12,97	14,04	11,08	12,91
<b><u>AC</u></b> :													
anti-FI	+	+	Non fait	-	+	-	Non fait	-	+	Non fait	Non fait	Non fait	
anti-CGP	-	-	Non fait	-	-	+	Non fait	+	+	Non fait	Non fait	Non fait	

- Vit B12 : 180 – 914 pg/ml
- Vit B9 : 4,20 – 19,90 ng/ml

## **IX- RESULTATS DE LA FIBROSCOPIE GASTRIQUE + BIOPSIE :**

La gastroscopie réalisée chez 11 patients (91,67%) a permis de mettre en évidence une gastrite chronique fundique atrophique chez 10 patients.

Par ailleurs d'autres anomalies ont été retrouvées notamment :

- Une métaplasie Intestinale : 4 cas
- Une hernie hiatale : 2 cas
- La recherche de l'hélicobacter pylori était positive dans un seul cas.

## **X- TRAITEMENT :**

Chez 10 patients, le traitement a consisté en l'injection de vitamine B12 (hydroxocobalamine : hydroxo5000 Mg\*) en Intramusculaire.

Dans deux cas on a eu recours à la voie sous cutané.

Le traitement a été administré selon le schéma suivant :

- 1 injection / jour pendant 7j ou jusqu'à la crise réticulocytaire ;
- 1 injection/ semaine pendant 1 mois ;
- 1 injection / mois à vie.

Deux de nos patients ont présenté une augmentation importante du taux de la Vit B12, ce qui a conduit au passage à une injection tous les 3 mois.

Notons que deux patients ont bénéficié d'une transfusion de 6CG en raison d'une anémie profonde et mal tolérée.

## XI- EVOLUTION ET SUIVI:

La crise réticulocytaire a été observée dans un délai moyen de 7,25 j. Sur l'Hémogramme, les plaquettes étaient les premières à se normaliser dans un délai moyen de 7,25 j, suivies des leucocytes en 10 j, puis l'hémoglobine en 2 mois.

Une bonne évolution sur le plan clinique et biologique a été obtenue sous traitement.

La surveillance par fibroscopie digestive avec biopsie, réalisée tous les 2 ans pour le dépistage des cancers gastriques lors de la maladie de Biermer, a été demandée chez trois patients et n'a pas objectivé de néoplasies.

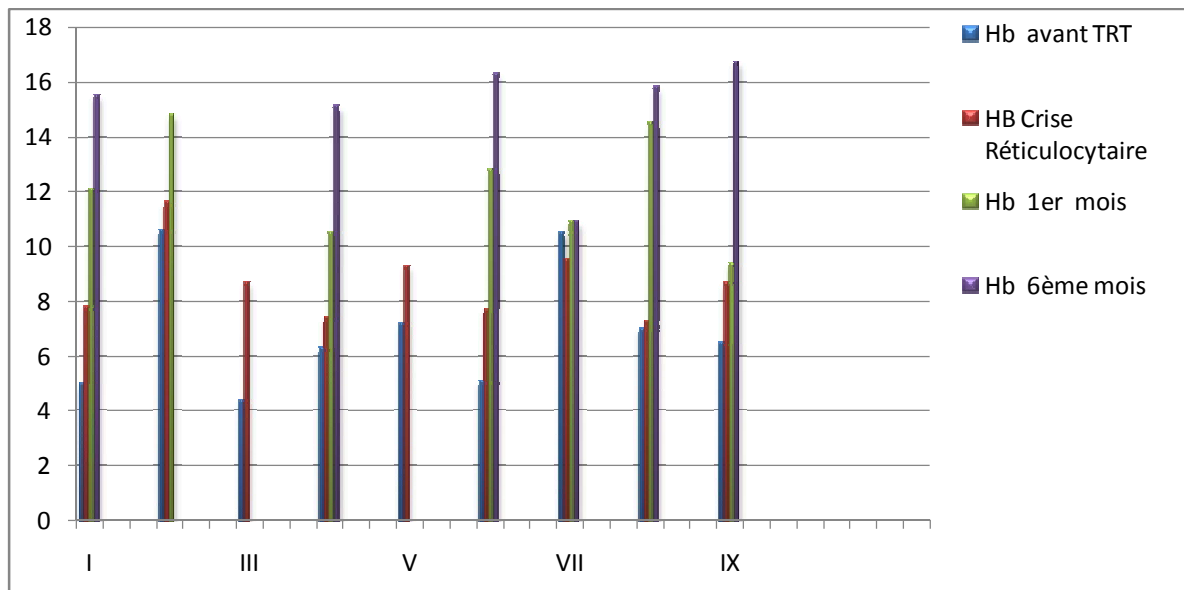


Figure N°3 : Evolution du taux d'hémoglobine sous traitement

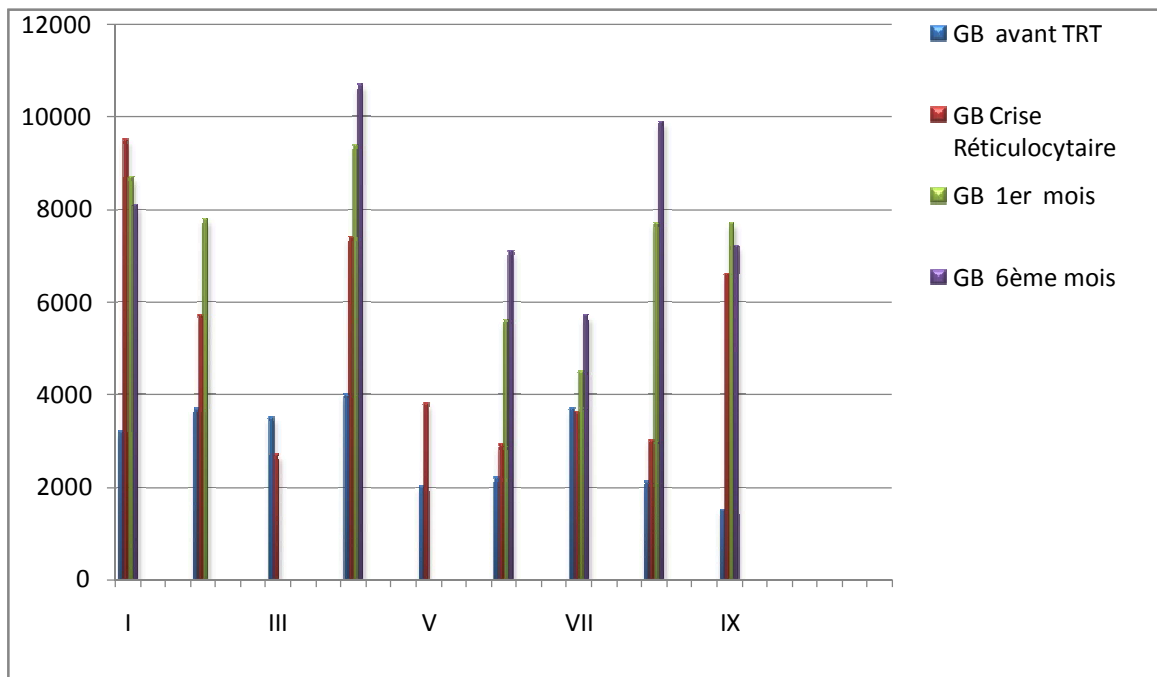


Figure N°4 : Evolution du taux des globules blancs sous traitement

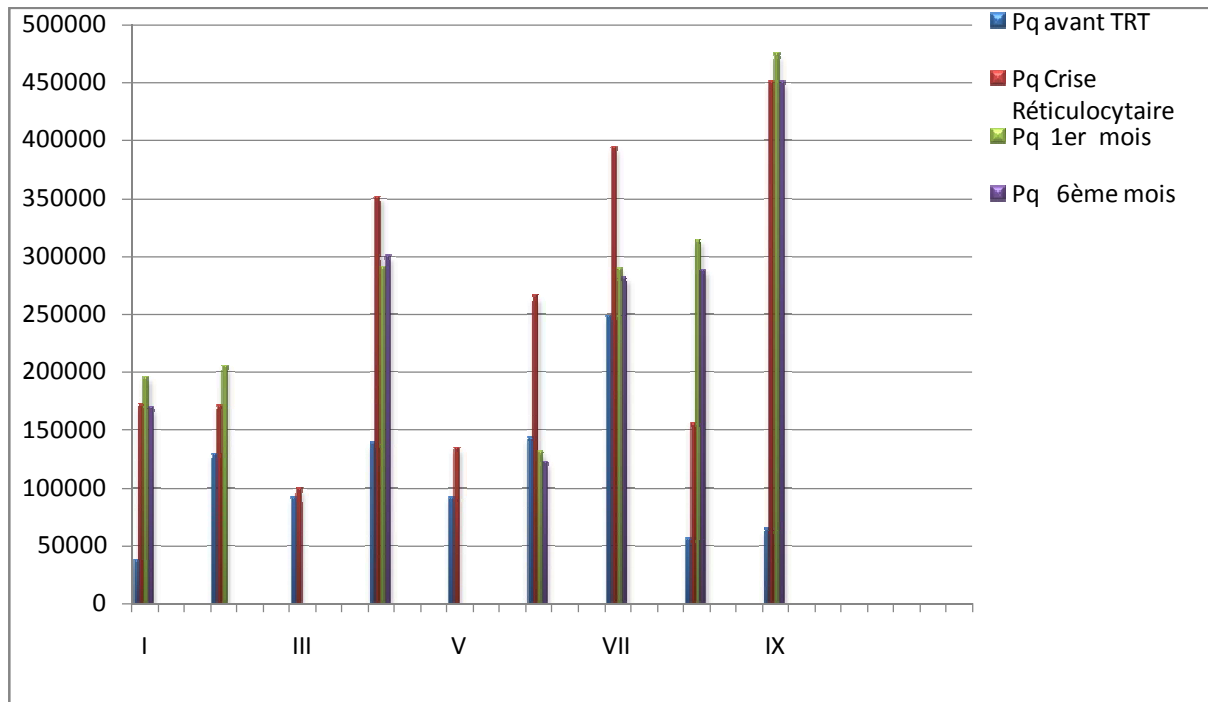


Figure N°5 : Evolution du taux des plaquettes sous traitement

# *DISCUSSION*



Les critères d'inclusion très stricts de cette étude ont permis d'isoler une population homogène de patients avec une maladie de Biermer avérée, une carence en vitamine B12 documentée et une pancytopénie ou bicytopenie.

## **I. DEFINITION DE LA MALADIE DE BIERMER :**

Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par:

- ❖ La destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique (classique gastrite atrophique auto-immune de type A), par un processus d'auto-immunité à médiation principalement cellulaire [6];
- ❖ et la présence de divers anticorps (AC), notamment au niveau plasmatique et des sécrétions gastriques: AC anti-facteur intrinsèque (FI) (sensibilité : 50 %, spécificité : > 98 %) et AC anti-cellules pariétales gastriques spécifiquement dirigés contre la pompe à protons ATPase H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (sensibilité : > 90 %, spécificité : 50 %) [6, 7].

Sur le plan clinique, l'une des particularités de la maladie de Biermer est d'être associée à de nombreux désordres auto-immuns : vitiligo, dysthyroïdies, maladie d'Addison, syndrome de Sjögren... [7,8]. D'exceptionnelles associations avec des hépatites chroniques C (traitées par interféron alpha), des déficits immunitaires communs variables ont également été rapportés [8].

Soulignons que l'évolution de cette maladie est parfois marquée au long cours par l'apparition de néoplasmes gastriques : adénocarcinomes, lymphomes et tumeurs carcinoïdes [7, 6, 9].

Il est ainsi recommandé, de façon consensuelle, d'effectuer une surveillance endoscopique avec des biopsies multiples systématiques tous les trois à cinq ans [8, 10].

## II. HISTORIQUE :

### ❖ Anémies pernicieuses...

Le célèbre Thomas Addison décrit, en 1849, une remarquable forme « d'anémie générale » [11], que son évolution inéluctablement mortelle lui fait qualifier de « pernicieuse » (1872). Le terme restera utilisé pendant près de cinquante ans. D'autres publications, un peu plus anciennes, évoquent des observations semblables, telle celle de Hunter en 1822.

C'est le suisse Biermer qui, pour avoir plus précisément analysé les divers symptômes accompagnant cette anémie (1868) [12], laissera finalement son nom à la maladie : il rapporte les manifestations neurologiques et digestives venant compléter des désordres sanguins où il fait remarquer la note hémolytique (constante et souvent responsable d'un subictère) ; il a d'ailleurs le tort d'en faire le mécanisme primordial de l'anémie.

### ❖ Alimentaires ?:

Les travaux de Flint et Fenwick avaient ouvert la voie sur les explorations gastriques. Il fallut, cependant, attendre 1921 et les études de Levine et Ladd pour voir une analyse détaillée des rapports entre achlorhydrie et anémie pernicieuse. Whipple et Hooper développèrent leur recherche sur le rôle du foie comme « facteur hématopoïétique ». En fait, ils démontrent l'efficacité de l'ingestion de foie de veau dans la réparation des anémies...post-hémorragiques du chien [13]. Certes, cette efficacité était liée à la recharge en fer, mais Minot et Murphy, dans la suite de ces observations, montrèrent que le foie possédait un facteur qui était capable de guérir l'anémie pernicieuse, préconisant, donc,

d'inclure du foie dans l'alimentation de tels malades : c'était dire idée audacieuse que cette anémie « pernicieuse », assimilée à l'époque aux leucémies, était d'origine alimentaire et curable par un simple apport alimentaire, un « facteur extrinsèque » ! [6]. Leur publication (1926) était très prometteuse, car le nombre de guérison était très impressionnant dans une maladie réputée toujours mortelle !

Les travaux de Minot et Murphy avaient bien contribué à bouleverser le pronostic de cette anémie pernicieuse : cela valait bien le Prix Nobel (1934).

❖ **Vitamine B12 :**

Il fallut encore du temps pour mieux définir ce fameux facteur hépatique. En 1928, le biochimiste Cohn réussit à concentrer des extraits de foie pouvant être soit consommés soit injectés par voie intramusculaire. Ce facteur curatif, qui reçut ensuite le nom de vitamine B12, fut purifié et isolé en 1948. Sa structure très complexe fut définitivement élucidée au début des années 1960 par l'équipe de cristallographie aux rayons X de Hodgkin à Oxford (Prix Nobel 1964).

Ce n'était pas fini. Les extraits de foie n'étaient pas toujours efficaces, ou incomplètement. Castle et Locke(1928) montraient que le suc gastrique d'un homme sain, recueilli après un repas comportant de la viande de bœuf, et administré à des malades souffrant d'anémie pernicieuse, induisait une réponse réticulocytaire, contrairement au suc gastrique d'autres malades : il existait, donc, un facteur « intrinsèque » (FI), présent dans le suc gastrique des sujets

normaux, absent chez les sujets atteints d'anémie pernicieuse, ce FI de Castle que l'on mit encore 40ans à isoler[14].

### **III. STRUCTURE DE LA VITAMINE B12 :**

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

Elle correspond à un groupe de composés, les cbl (cobalamines), 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'desoxyadénosyl cbl sont les deux formes physiologiquement actives, alors que la cyano et l'hydroxocbl sont des formes thérapeutiques. Outre les cbl, il existe des analogues physiologiquement inactifs, différents par la partie nucléotidique [15].

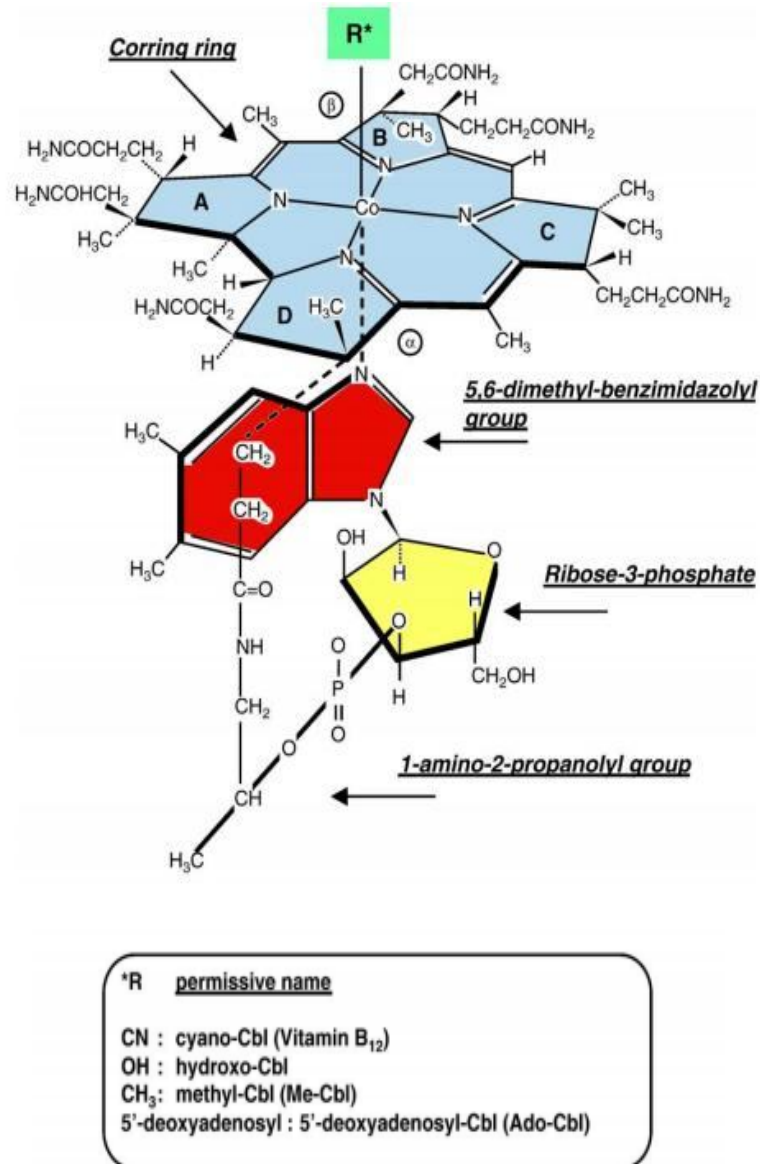


Figure N°6 [16] : Structure de la vitamine B12

## **IV. METABOLISME DE LA VITAMINE B12 :**

### **1. Apports, besoins et réserves :**

La B12 est apportée exclusivement par l'alimentation ; les besoins journaliers sont estimés entre 2 et 5  $\mu\text{g}$  (*Association française de sécurité sanitaire des aliments [AFSSA]*) [11]. Aux États-Unis, l'apport préconisé par la Food and Drug Administration (FDA) est de 2,4  $\mu\text{g}$  par jour chez l'adulte, de 2,6  $\mu\text{g}$  lors de la grossesse et de 2,8  $\mu\text{g}$  lors de l'allaitement [17]. L'apport est exclusivement alimentaire d'origine animale. Une alimentation équilibrée apporte habituellement des quantités nettement supérieures aux besoins physiologiques [4, 18, 19]. L'existence d'un cycle entérohépatique permet une épargne des cobalamines. De même, la mégaline, qui est un récepteur tubulaire proximal rénal, permet la réabsorption de la vitamine B12 excrétée dans l'urine primitive.

Les réserves physiologiques en vitamine B12 sont de ce fait très abondantes, expliquant, d'une part, l'installation souvent tardive et insidieuse des signes cliniques (sept ans en moyenne) et, d'autre part, la dissociation fréquente entre la profondeur des anomalies biologiques, notamment l'anémie, et le caractère discret du retentissement clinique [4, 20].

Les aliments riches en vitamine B12 sont cités dans le tableau IV.

**Tableau N°IV : Principaux aliments riches en vitamine B12 (selon l'AFSSA)**

Produits	Teneur en cobalamines (µg/100g)
Foie d'agneau, de génisse et de veau cuit	65 - 70
Foie de volaille cuit, rognon ou de veau, d'agneau braisé, rognon de bœuf cuit	30 – 40
Rognon de porc cuit, huître crue, clam, palourde crue, bulot cuit, bigorneau cuit	15 – 30
Cœur de bœuf cuit, hareng fumé, sardine à l'huile, thon rouge cuit au four, moule cuite à l'eau, hareng grillé ou frit	10 – 15
Lapin en ragoût, pâté de foie, cervelle d'agneau cuite, pâté de foie ou de campagne, sardine à la sauce tomate, maquereau cuit ou frit, pilchard, thon cuit, hareng frais, raie cuite, crabe en conserve, filet de maquereau à la sauce au vin blanc ou maquereau fumé, thon cru, raie crue, sardine crue, truite de rivière cuite...saumon cuit ou fumé, jaune d'œuf cru	4 - 10

[http://www.afssa.fr/ftp/basedoc/tablesalimens/vitamines\\_hydrosolubles.htm](http://www.afssa.fr/ftp/basedoc/tablesalimens/vitamines_hydrosolubles.htm)(juillet 2003)

## **2. Métabolisme :**

La vitamine B12 est initialement liée à des protéines alimentaires. Elle en est dissociée sous l'influence de l'acidité gastrique puis liée aux haptocorrines, glycoprotéines porteuses présentes dans les sécrétions salivaires et gastriques [10, 19]. Dans le duodénum, ces protéines sont progressivement digérées et la vitamine B12 est alors liée au facteur intrinsèque, sous l'effet des sécrétions biliaires et pancréatiques. Le complexe ainsi formé, se lie au niveau de l'iléon terminal à son récepteur, la cubuline, et après endocytose, la vitamine B12 est dissociée du facteur intrinsèque et se lie principalement à la transcobalamine de type II. Le complexe ainsi formé, nommé holotranscobalamine II, passe dans la circulation sanguine et assure le transport de la vitamine B12 aux cellules tissulaires [19, 21].

Au niveau cellulaire, la vitamine B12 est un cofacteur et une coenzyme de nombreuses réactions biochimiques incluant la synthèse de l'ADN et la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine [10, 19,21].

**Tableau N°V : Etapes du Métabolisme de la vitamine B12**  
*et principales causes de carence en vitamine B12. [4, 22]*

<b>Métabolisme de la vitamine B12 : étapes</b>	<b>Causes de carence en vitamine B12</b>
<b>Apport alimentaire</b>	Régime végétalien
<b>Digestion faisant intervenir haptocorrines, sécrétions gastriques, facteur intrinsèque, sécrétions pancréatiques et biliaires</b>	Gastrectomies, maladie de Biermer, syndrome de maldigestion ou de nondissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses
<b>Absorption iléale faisant intervenir facteur intrinsèque, cubuline</b>	Résection iléale, syndromes de malabsorption, maladie de Biermer, maladie d'Imerslund-Gräsbeck
<b>Transport par les transcobalamines</b>	Déficits congénitaux en transcobalamine II
<b>Métabolisme intracellulaire</b>	Déficits congénitaux en diverses enzymes intracellulaires.

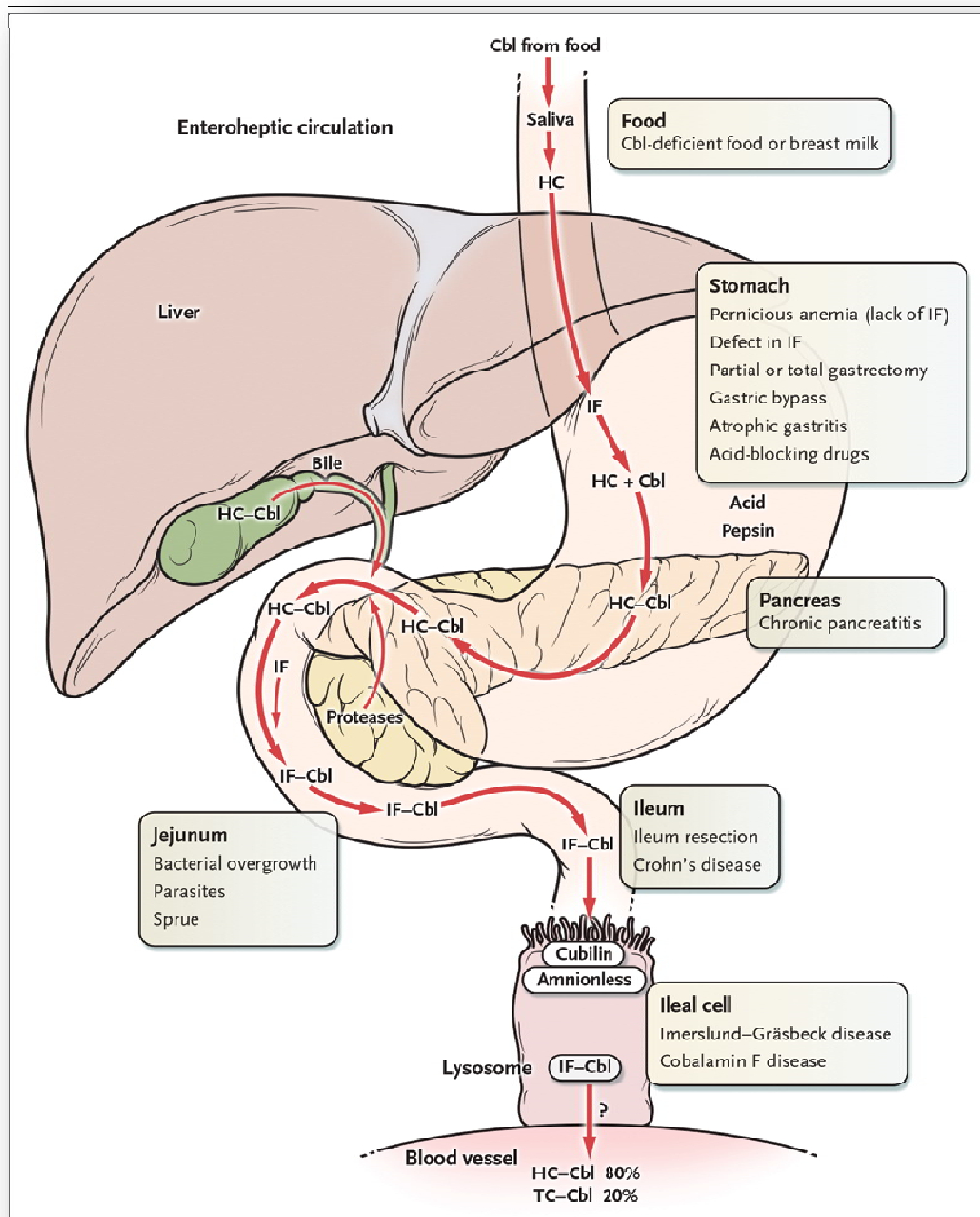


Figure N°7 [23]: Les mécanismes normaux et des défauts d'absorption de la vitamine B12.

### **3. Rôle de la vitamine B12 :**

La vitamine B12 est nécessaire à la multiplication cellulaire. Ceci est particulièrement évident au niveau de certaines cellules à renouvellement rapide comme les cellules souches sanguines. Dans le cytoplasme des cellules, la cobalamine est sous forme d'hydroxocobalamine. Ces formes actives sont la méthylcobalamine (cytoplasme) ou la 5'deoxy-adénosylcobalamine (mitochondrie).

La 5'deoxy-adénosylcobalamine est le coenzyme nécessaire à la conversion du méthyl-malonyl-coenzyme A en succinyl-coenzyme A (métabolite du cycle de l'acide citrique)

La méthylcobalamine est le coenzyme permettant les deux réactions combinées suivantes :

- Conversion de l'homocystéine (HC) en méthionine,
- Conversion du méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate. Le tétrahydrofolate pourra être utilisé dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

L'acide méthylmalonique (AMM) et l'HC sont deux marqueurs métaboliques de ces voies, ils augmentent en cas de carence cellulaire en vitamine B12.

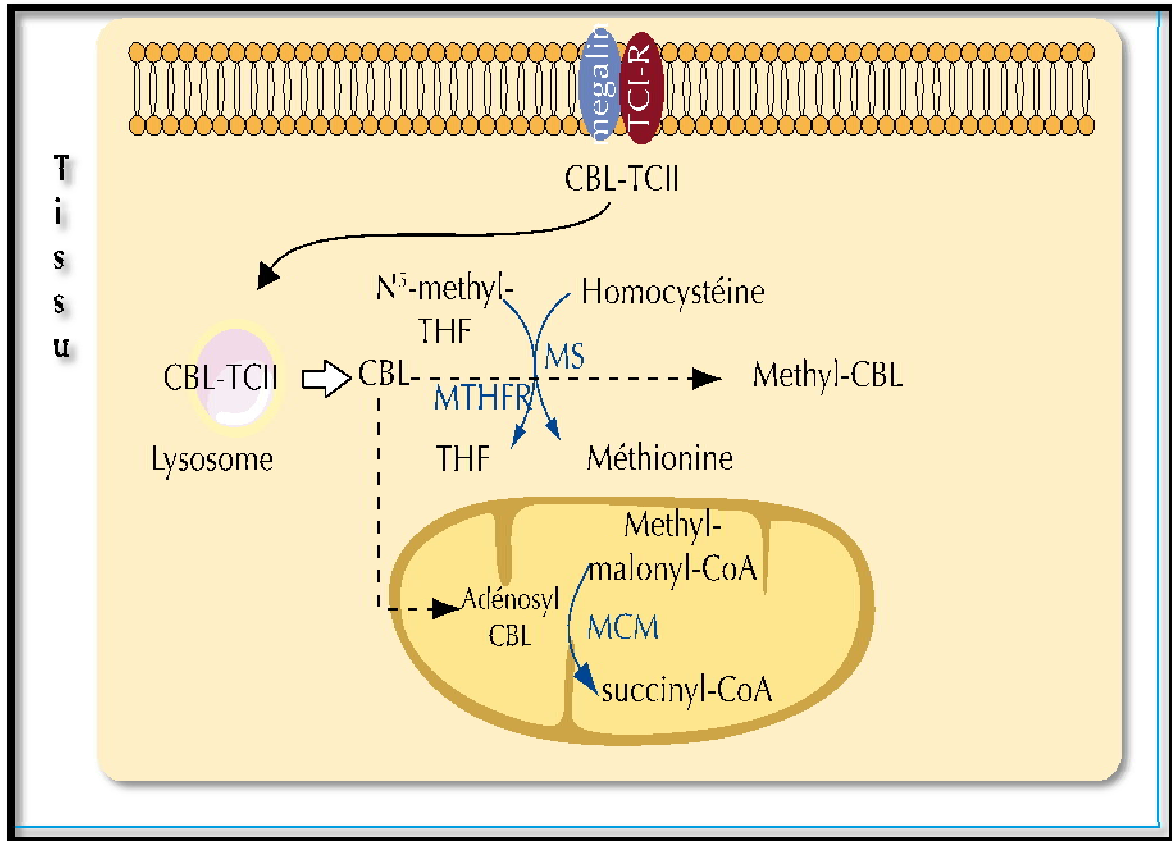


Figure N°8: Rôle de la vitamine B12 au niveau des tissus [24]

## **PHYSIOPATHOLOGIE :**

### **1. Physiopathologie de la carence en vitamine B12.**

La vitamine B12 est une coenzyme ubiquitaire impliquée dans un grand nombre de réactions enzymatiques intracellulaires [25]. Il s'agit essentiellement des réactions qui aboutissent à la synthèse de l'ADN et à la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine [21, 26].

Ce rôle physiologique explique la plupart des manifestations cliniques liées au déficit en vitamine B12. L'altération de la synthèse de l'ADN entraîne un blocage de maturation affectant essentiellement les cellules à multiplication rapide et donne lieu aux syndromes hématologiques et cutanéomuqueux. Sur le plan hématologique, le blocage de synthèse d'ADN et la synthèse conservée d'ARN sont à l'origine de l'asynchronisme nucléocytoplasmique.

« L'avortement » intra médullaire est lié à l'hématopoïèse inefficace et la mégaloblastose qui sont responsables de tableaux clinico-biologiques pouvant simuler une authentique anémie hémolytique, une microangiopathie thrombotique ou encore une leucose aiguë [21, 25].

Lors des carences en B12, les perturbations de la phase S du cycle cellulaire se traduisent immédiatement par une augmentation du volume des cellules à renouvellement rapide (épithéliums, cellules de l'hématopoïèse) et par une diminution du nombre des mitoses. Plus le gigantisme cellulaire s'accroît plus s'installe une atrophie des épithéliums.

Les mécanismes du syndrome neurologique lié au déficit en cobalamine sont complexes et encore très imparfaitement compris. L'altération de synthèse de la méthionine est la principale théorie incriminée. Elle entraîne un défaut de synthèse de la protéine basique de la myéline, avec des anomalies de conduction nerveuse [25, 26, 27, 28].

## **2. Physiopathologie de la MB : [29]**

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

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

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

### **3. Physiopathologie de l'atteinte hématologique de la maladie de Biermer :**

La carence en B12 est responsable d'une érythropoïèse de type mégaloblastique principale cause d'anémie. Les lignées granulocytaires neutrophiles et mégacaryocytaires ne sont pas épargnées et le tableau hématologique est celui d'une pancytopénie.

Une carence prolongée entraîne un défaut de synthèse de l'ADN dans les diverses lignées myéloïdes. La réalité de cette physiopathologie se vérifie :

- Au niveau cytologique, où l'insuffisance médullaire concernant les lignées érythroblastiques[30], granuleuse [31]et plaquettaire [32] a été démontrée ;
- Au niveau biochimique, où le rôle de la vitamine B12 dans la synthèse de l'ADN a été mis en évidence sur culture de mégaloblastes humains [33].

Ainsi, la pancytopénie par carence en vitamine B12 (en dehors d'une carence d'apport) peut s'expliquer par l'évolution insidieuse de la maladie : l'anémie est d'installation lente et souvent bien tolérée. Les patients consultent à un stade avéré de la carence, la pancytopénie est bien installée [25].

## V. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

La maladie de Biermer est une pathologie fréquente représentant 20 à 50% des étiologies des carences en vitamine B12 chez l'adulte [7,9]. Des formes pancytopeniques de la maladie de Biermer ont été rarement rapportées [34, 35].

Dans notre étude une pancytopenie d'origine Biermérienne était retrouvée chez 25% des patients. Cette valeur est superposable a celle de l'étude Ndiaye FSD et al. mais nettement supérieure a celle de Loukili NH et al. ainsi que celle de Bouchal S.

**Tableau N°VI :** Pourcentage de pancytopenie dans la maladie de Biermer en fonction des séries de la littérature.

<b>Etude</b>	<b>Notre étude 12 cas</b>	<b>Loukili NH : 49 cas [8]</b>	<b>Ndiaye FSD : 26 cas [36]</b>	<b>Bouchal S : 30 cas [37]</b>
Pourcentage de la pancytopenie	25 %	10,2 %	26,9 %	3%

La maladie de Biermer atteint plus fréquemment les sujets âgés de plus de 60 ans, les femmes plus que les hommes, du Nord de l'Europe, aux yeux bleus, de groupe sanguin A, ayant présenté une canitie précoce. En fait, la maladie de Biermer peut atteindre les sujets de tout âge, de moins de 20 ans jusqu'aux centenaires et de toute race. [38]

## 1. L'Age

La moyenne d'âge de nos patients est de 47,33 ans avec des extrêmes de 27 et 74 ans. Cette moyenne est proche de celle d'Alliot C. et al [39] mais reste inférieure à celle rapportée dans les différentes séries.

L'espérance de vie, différente entre le Nord et le Sud, expliquerait la différence des résultats.

**Tableau N°VII :** Age moyen de pancytopénie biermérienne en fonction des séries

<b>Etude</b>	<b>Notre étude : 12 cas</b>	<b>Nafil H : un cas [40]</b>	<b>Girard D. : 5 cas [34]</b>	<b>Blanc PL. : Un cas [5]</b>	<b>Alliot C. : un cas [39]</b>
Moyenne d'âge	47,33 ans	65 ans	74,2 ans	81 ans	32 ans

## 2. Le sexe

Nous avons objectivé une nette prédominance masculine alors que la plupart des auteurs rapportent une prédominance féminine. Ceci est justifié par le mode de recrutement militaire qui est majoritairement masculin.

## 3. Les antécédents

Il semble exister une prédisposition génétique à la maladie de Biermer, confortée par l'existence de cas familiaux et l'association avec d'autres pathologies auto-immunes [41].

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 des patients biermériens. 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 [4, 41, 42].

D'autres associations sont aussi fréquemment décrites, comme celle avec le syndrome de Sjögren, la maladie coeliaque, l'insuffisance surrénalienne d'Addison [4]. Des cas de syndrome auto-immun multiple incluant la maladie de Biermer sont également répertoriés [43, 44].

Dans le cadre de prédisposition à la maladie de Biermer, le rôle du système HLA est démontré pour certains locus comme par exemple HLA B8 DR3 [41, 45].

Néanmoins, les données s'intéressant à la génétique sont encore relativement parcellaires, voire préliminaires et/ou non confirmées (rôle du gène AIRE par exemple ?), 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 [4].

Dans notre série, un patient était suivi pour un diabète de type I et un autre présentait un vitiligo de découverte récente.

## **VI. DONNEES CLINIQUES**

### **1. Syndrome anémique : 100% des cas**

Le syndrome anémique était le principal mode de révélation de la maladie chez la majorité des patients. Il est apparu de façon progressive et était bien toléré chez la plupart des patients.

Ses manifestations cliniques étaient principalement une asthénie, une pâleur cutanéomuqueuse et une dyspnée d'effort. S'associant à cela des signes d'hypoxie cérébrale notamment des céphalées, des vertiges et des acouphènes.

Un ictère a été retrouvé chez 3 de nos patients. Il est expliqué par la composante hémolytique, souvent associée et due à une érythropoïèse intra médullaire inefficace.

Ces manifestations hématologiques rejoignent celles décrites dans la littérature notamment dans la série de Girard D. et al [34] qui décrit également une dyspnée avec angor d'effort dans 40% des cas.

### **2. Signes digestifs : 75% des cas**

Ils dominent les manifestations épithéliales. La grande difficulté est de pouvoir faire la distinction entre les symptômes secondaires à la carence et ceux en rapport avec une maladie digestive causale du déficit. La glossite atrophique de Hunter est la manifestation la plus classique. La langue est dépapillée, sèche, lisse, avec une gêne douloureuse à l'alimentation (figure 9).

D'autres symptômes à type de vomissements, de dyspepsies, de diarrhées ou de troubles fonctionnels digestifs ont été observés, mais le lien avec la carence en B12 n'est pas encore certain [4].

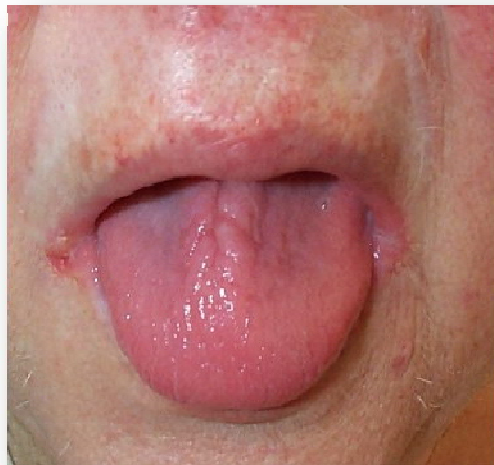
Les autres manifestations épithéliales de la carence en vitamine B12 sont les ulcères cutanéomuqueux récidivants [4].

Dans notre série, la glossite de Hunter, principal signe digestif, était présente chez 3 patients avec 1 cas d'aphtose.

Un seul patient avait un trouble du transit fait de diarrhées tandis que deux rapportaient des vomissements.

Notons la présence d'amaigrissement important dans 4 cas.

En ce qui concerne la série de Girard D. [34], l'un des patients présentait des brûlures épigastriques post-prandiales avec une anorexie et un amaigrissement tandis qu'un autre avait une glossite de Hunter.



**Figure N°9 [46]:***Glossite de HUNTER*

### **3. Signes neuropsychiatriques 16,67% :**

#### **Neurologiques**

Les manifestations neurologiques les plus fréquentes sont les polynévrites, le plus souvent sensitives pures, l'ataxie et le signe de Babinski. Le tableau de sclérose combinée de la moelle est le plus classique, mais il est rarement observé actuellement. Il associe un syndrome cordonal postérieur et un syndrome pyramidal déficitaire [4, 27, 47, 48]. Une atteinte spinothalamique douloureuse, une ataxie cérébelleuse, des troubles sphinctériens ou une névrite optique rétrobulbaire sont également possibles.

Au plan radiologique, l'IRM peut montrer un hyper signal cordonal postérieur en T2, le plus souvent cervicodorsal. Plusieurs observations d'anomalies cliniques évidentes sans aucun signe IRM décelable ont été rapportées, ce qui pourrait témoigner du caractère tardif des anomalies radiologiques [49,50]. La prédominance des anomalies au niveau de la substance blanche et leur caractère non spécifique soulèvent souvent la difficulté des diagnostics différentiels, notamment les maladies dégénératives démyélinisantes [27].

Nous rapportons, à ce sujet, le cas d'un patient qui se plaignait de paresthésies au niveau des membres inférieurs. L'EMG réalisé mettait en évidence une polyneuropathie sensitive de type axonale débutante. L'IRM n'a pas été demandée.

L'observation rapportée par Dubois A. et al [51], mettait en évidence des réflexes ostéo-tendineux vifs et poly cinétiques sans troubles de la sensibilité profonde. D'un autre côté, celle d'Alliot C. [39] retrouvait une ataxie avec douleurs lancinantes des membres inférieurs. Quant à Girard D. [34], il a décrit un cas de paresthésie des membres inférieurs avec à l'examen un syndrome pyramidal.

### Psychiatriques

D'autres manifestations, comme le syndrome parkinsonien, la dépression, les états maniaques, les psychoses, les troubles obsessionnels compulsifs et les troubles du sommeil, ont été décrites, mais le rapport de causalité n'est pas encore démontré. Un lien statistique a été mis en évidence entre la carence en cobalamine et la présence de troubles cognitifs. Néanmoins, les résultats quant à l'amélioration des altérations des fonctions supérieures après supplémentation sont discordants. [48, 52, 53].

Une patiente de notre étude consultait pour des troubles du sommeil à type d'insomnie avec troubles du comportement, notamment une perte du contrôle.

Alliot C. et al [39] avait rapporté le cas d'une patiente, chez qui le diagnostic de maladie de Biermer avec pancytopénie a été posé, et qui consultait pour délire paranoïaque.

#### **4. Manifestations hémorragiques 16,67% des cas :[54]**

Les hémorragies en rapport avec la thrombopénie sont des manifestations rares de la carence en vitamine B12. En revue de littérature, les purpuras et les hémorragies rétinienne sont les signes hémorragiques les plus fréquents. Girard D. [34] décrit dans sa série deux cas d'hémorragie rétinienne découverte au fond d'œil avec des taux de plaquettes de 23 000 et 25 000 éléments /mm<sup>3</sup>.

Les syndromes hémorragiques graves sous forme d'hématémèses et de mélénas sont plus rares. Un patient de la série de Girard D., admis pour un épisode grippal et une altération profonde de l'état général, a présenté au cours de son hospitalisation des signes hémorragiques (gingivorragies, purpura), puis un syndrome hémorragique digestif associant hématémèses et mélénas ; son taux de plaquettes oscillait entre 10 000 et 25 000 éléments/mm<sup>3</sup>. Nafil H. [40] rapporte le cas d'un patient dont la maladie de Biermer, dans sa forme pancytopénique, a été révélée par des hématémèses et mélénas de moyenne abondance et chez qui l'examen clinique avait retrouvé un purpura au niveau des membres inférieurs. Son taux de plaquettes à l'admission était de 95 000 éléments/mm<sup>3</sup>.

Le saignement peut être en rapport avec une thrombopénie ou un dysfonctionnement des plaquettes. Le mécanisme de la thrombopénie est une thrombopoïèse inefficace avec diminution de la durée de vie des plaquettes. La production des plaquettes est restaurée après supplémentation vitaminique. Le saignement peut donc, survenir même avec un taux de plaquettes non effondré. La restauration de la fonction plaquettaire précède l'augmentation des plaquettes après traitement vitaminique.

Dans notre série, un patient présentait des gingivorragies avec épistaxis tandis que deux autres avaient des hémorragies digestives à type de moelénas et rectorragies. Le taux de plaquettes de ces patients était compris entre 50 000 et 64 000 éléments/mm<sup>3</sup>.

### **5. Manifestations infectieuses : 16,67 % des cas**

Girard D. a décrit dans sa série à propos de cinq cas [34] des complications infectieuses dans 4 cas (un cas de pneumopathie et trois épisodes fébriles), dont la chronologie coïncide avec les taux les plus bas de polynucléaires.

Dans notre série nous avons retrouvé une fièvre chez deux de nos patients sans autres manifestations cliniques ; leur taux de GB était de 2 100 et 2 620 elt/mm<sup>3</sup>.

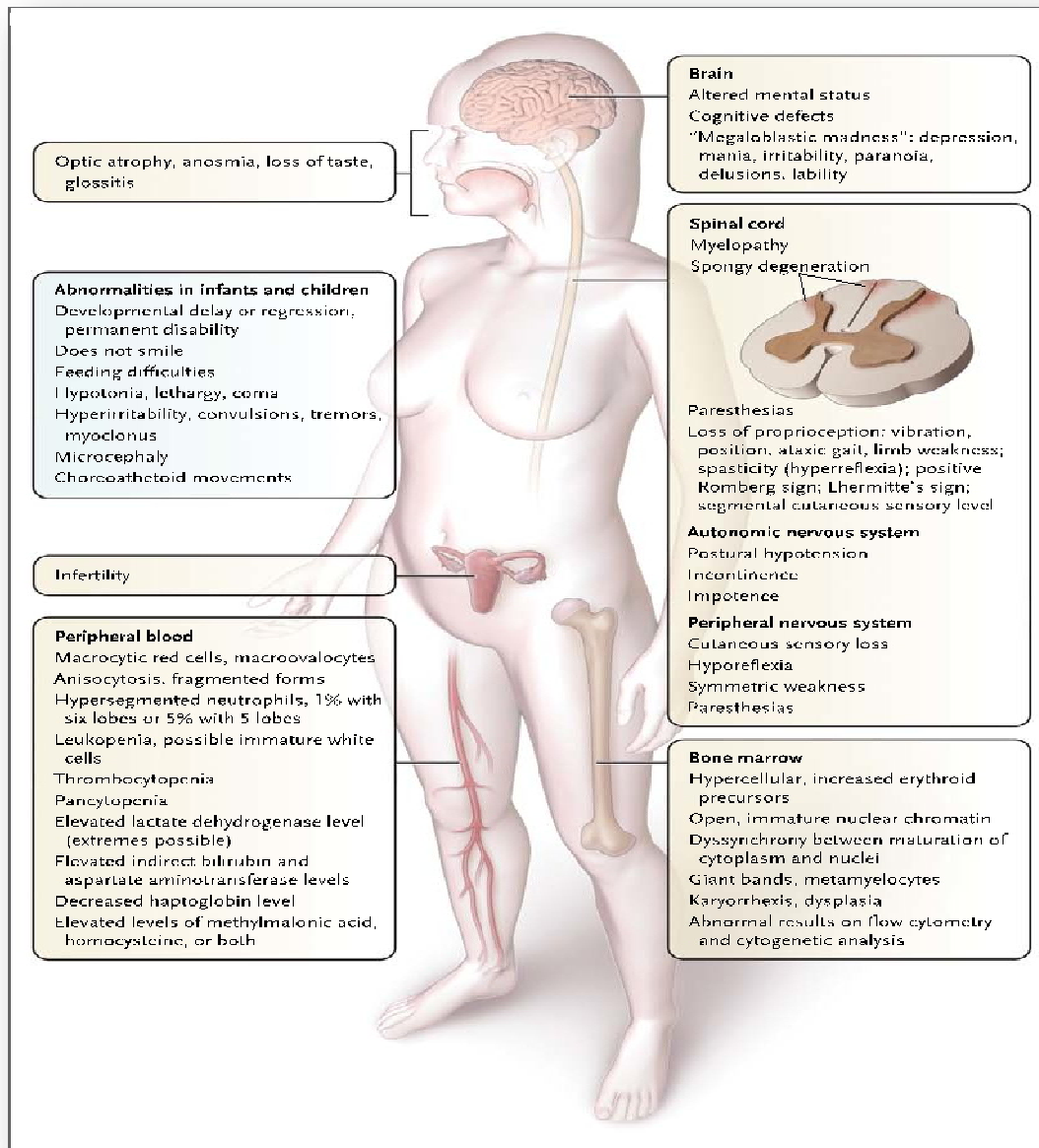


Figure N°10 [23]: Manifestations cliniques et biologiques lors des carences en vitamin B12.

## **VII. DONNEES PARA CLINIQUES**

### ➤ **Critères diagnostiques.**

Le diagnostic de la maladie de Biermer est établi classiquement (historiquement devrions-nous écrire) 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 U/h, après une stimulation par la pentagastrine (la normale étant > 2 000 U/h) est spécifique de l'anémie pernicieuse [55];
- 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 [4, 38, 55].

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 [56].

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 [55].

De nos jours, les autres critères, habituellement utilisés pour asseoir le diagnostic de la maladie de Biermer, sont variables, parfois non spécifiques ou non sensibles, prêtant à discussion en routine, ou nécessitant des examens plus ou moins invasifs [10].

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 (comme nous l'avons vu plus haut), 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 [56].

***Ainsi, le diagnostic de MB repose sur un faisceau d'examen paracliniques que nous pouvons résumer dans le tableau VIII.***

Tableau N°VIII [38]:Eléments du diagnostic de la MB.

TABLEAU	
Diagnostic de la maladie de Biermer	
<b>□ HÉMATOLOGIQUE</b>	
<b>Sang</b>	
– Anémie macrocytaire arégénérative : très fréquente	
– Leuconéutropénie et thrombocytopénie : inconstantes	
<b>Anomalies du frottis</b>	
– Hématies :	macrocytose, polychromasie, corps de Jolly, ponctuations basophiles, schizocytose (±)
– Polynucléaires :	hypersegmentation du noyau des polynucléaires neutrophiles
– Plaquettes :	souvent géantes
<b>Moelle</b>	
– Érythroblastes de grande taille : mégaloblastes ou macroblastes avec asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique	
– Métamyélocytes géants	
<b>□ BIOLOGIQUE</b>	
– Vitamine B12 sérique	↓↓↓
– Folates sériques	normaux ou ↗
– Folates érythrocytaires	↓↓
– Homocystéine sérique	↗↗
– Acide méthylmalonique sérique et urinaire	↗↗
– Lactico-déshydrogénase sérique	↗↗
– Bilirubine libre	↗
– Gastrine sérique	↗↗
– Liquide gastrique . débit de FI . chlorhydrie libre	↓↓ ou nul absence
– Test de Schilling	anormal corrigé par FI exogène
<b>□ IMMUNOLOGIQUE</b>	
– Anticorps anti-cellules pariétales sériques	80 à 90 % des cas, non spécifiques
– Anticorps anti-FI dans le sérum :	
. bloquants (de type I)	50 à 60 % des cas, spécifiques
. précipitants (de type II)	30 % des cas de patients ayant un anticorps type I
dans le liquide gastrique :	rare, moins de 20 % des cas
FI = facteur intrinsèque	

## 1. Hémogramme

A l'hémogramme, classiquement, il existe une anémie macrocytaire, normochrome arégénérative. Le volume globulaire moyen est supérieur à 100 fL (femtolitre) pouvant atteindre 130, voire 140 fL. Le nombre de réticulocytes est relativement bas, compte tenu du degré de l'anémie. Les autres lignées sanguines sont souvent diminuées : leuconeutropénie, thrombocytopénie modérée, voire lymphopénie, réalisant parfois un tableau de pancytopénie [38].

Les anomalies retrouvées à l'hémogramme dans notre série se répartissaient comme suit :

### Anémie :

Avec un taux moyen d'Hb de 5,12 g/dl. Elle était macrocytaire dans la majorité des cas, avec un VGM moyen de 108,02. Dans 3 cas, elle était normocytaire.

### Leucopénie :

Le taux moyen des GB est de 2793 éléments/mm<sup>3</sup>.

### Thrombopénie

Le taux moyen des plaquettes est de 101,83 .10<sup>3</sup>éléments/mm<sup>3</sup>.

### Taux de réticulocytes :

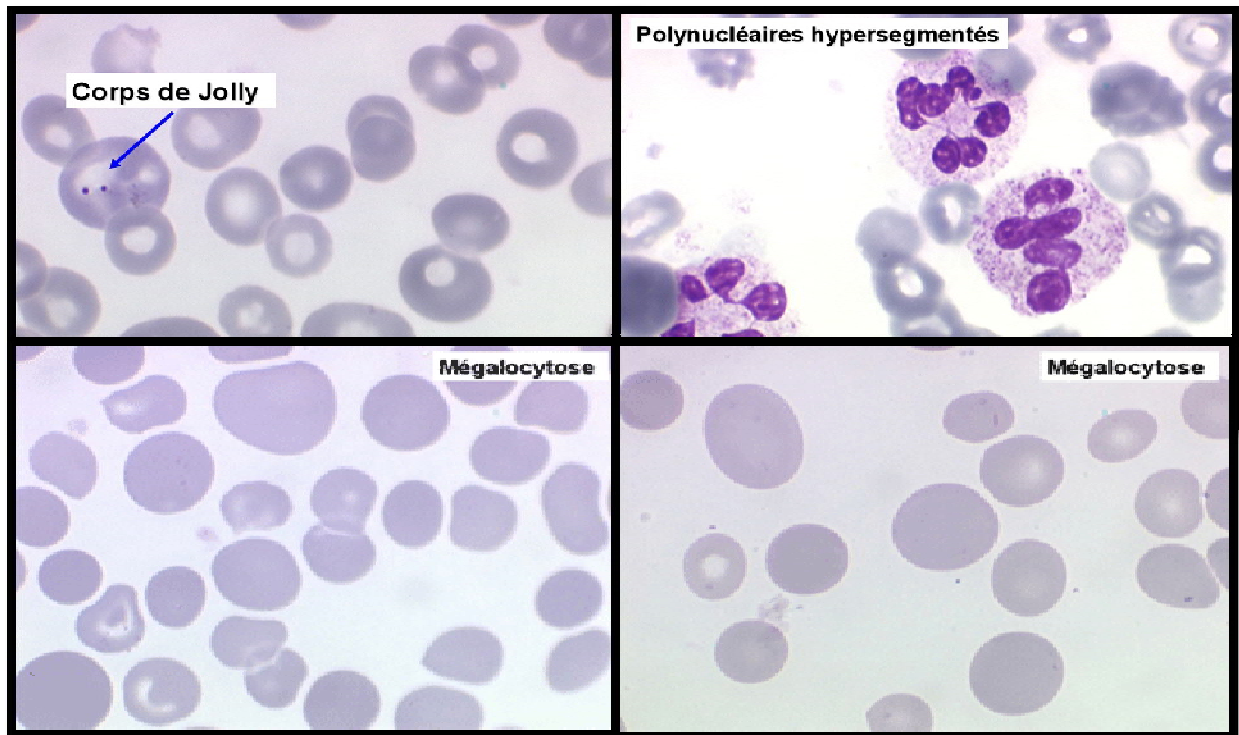
L'anémie était arégénérative dans tous les cas, avec un taux moyen de 26 813 réticulocytes/mm<sup>3</sup>.

**Tableau N°IX :** Résultats des données de l'hémogramme dans les différentes études.

<b>Etude</b>	<b>Notre étude 12 cas</b>	<b>Marrakech un cas [40]</b>	<b>Blanc PL.: Un cas [5]</b>	<b>Girard D. : Cinq cas [34]</b>	<b>Alliot C. : Un cas [39]</b>
Hb (g/dl)	5,14	4,7	5,2	4,92	7,1
VGM $\mu^3$	108,02	111	121	111,8	115
GB (elt/mm <sup>3</sup> )	2793	3300	1 550	1 720	99.10 <sup>9/1</sup> (PNN)
Pq (elt/ mm <sup>3</sup> )	101 830	95 000	45 000	32 000	71 000

**. Frottis sanguin :**

Les anomalies du frottis sanguin sont caractéristiques: hématies de grande taille, anisocytose, corps de Jolly, déformations globulaires avec ovalocytes [7,57]. Les granulocytes sont de grande taille avec des noyaux hyper segmentés (déviation vers la droite de la formule d'Arneth).



**Figure N°11** [58]: *Frottis sanguin au cours de la maladie de Biermer*

Le frottis a été réalisé chez 4 de nos patients. Ce dernier a objectivé les anomalies suivantes :

**✚ Hématies :**

Anisopoïkilocytose, anisocytose, macrocytes des hématies à ponctuations basophiles et parfois des schizocytes.

 **Granulocytes :**

Des polynucléaires à noyaux hyper segmentés.

### **3. Myélogramme [38]**

C'est l'examen qui permet d'affirmer la mégaloblastose.

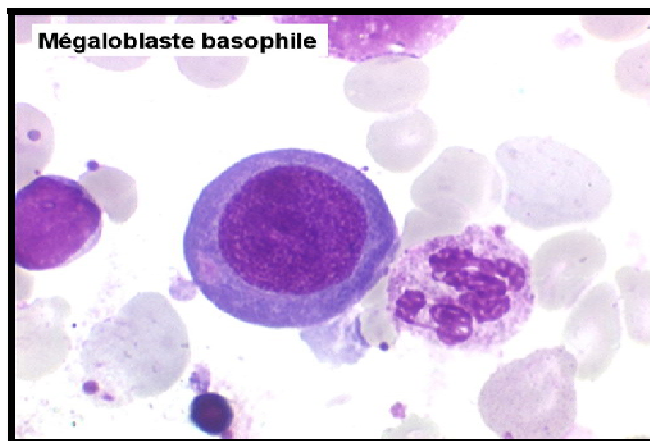
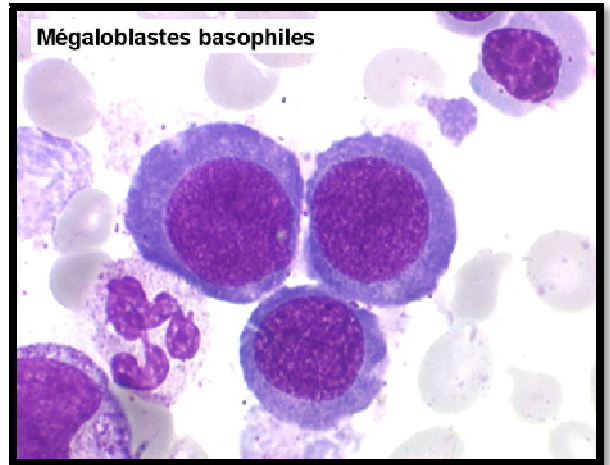
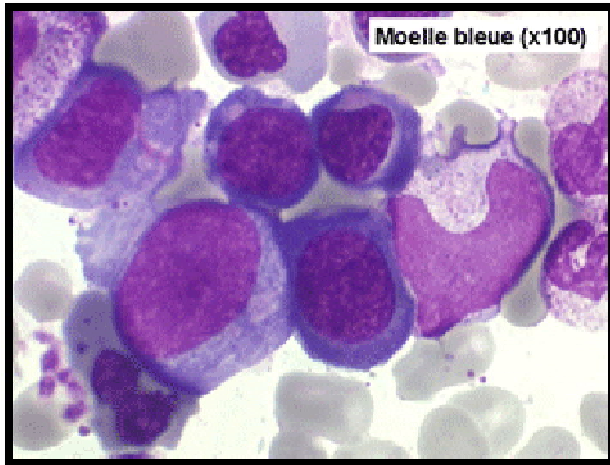
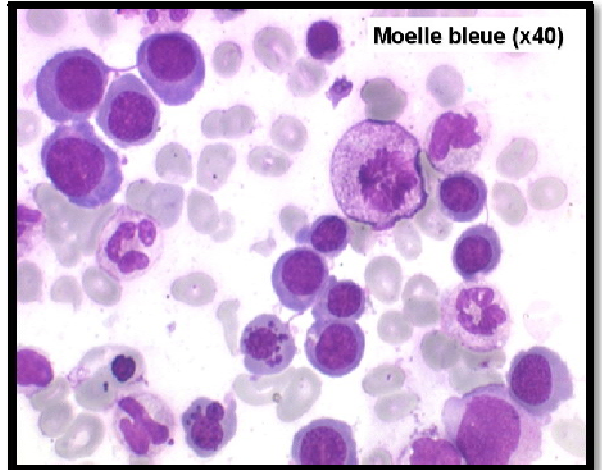
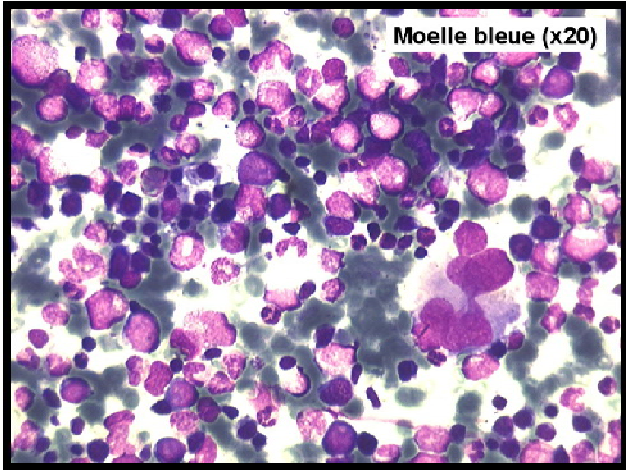
La moelle est riche et intensément bleue, du fait de la basophilie du cytoplasme des érythroblastes qui sont en pourcentage accru. Cette érythroblastose, contrastant avec l'absence d'hyper-réticulocytose, témoigne de l'érythropoïèse inefficace.

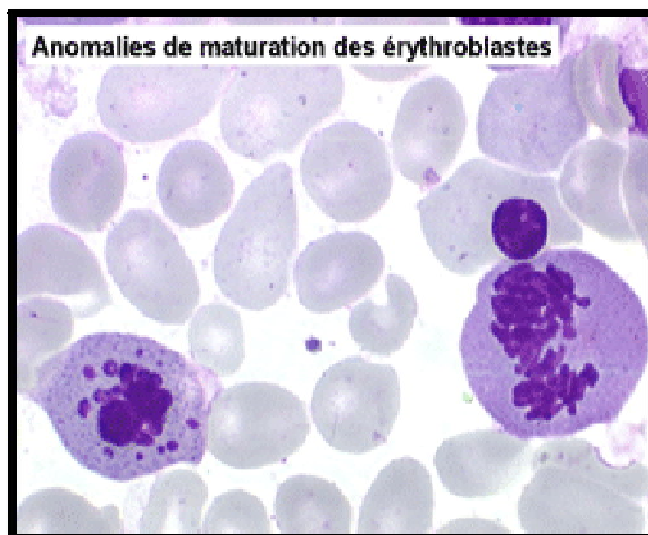
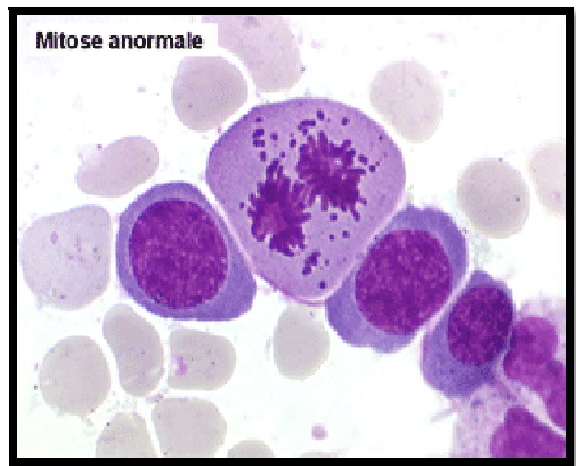
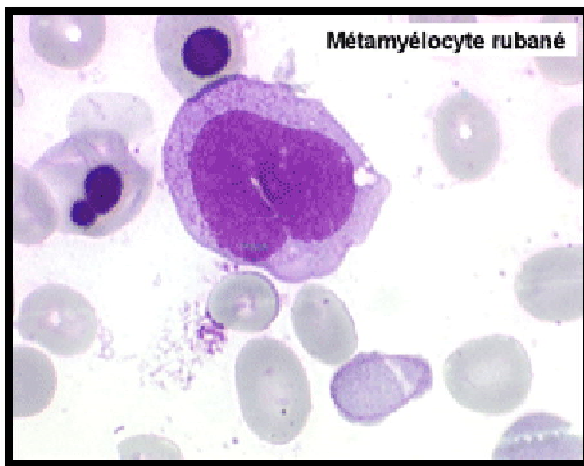
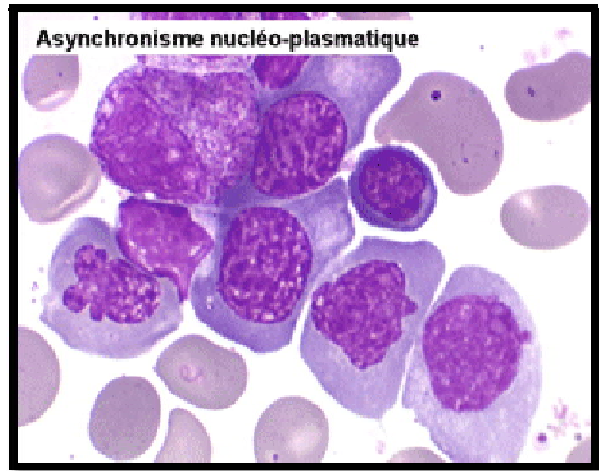
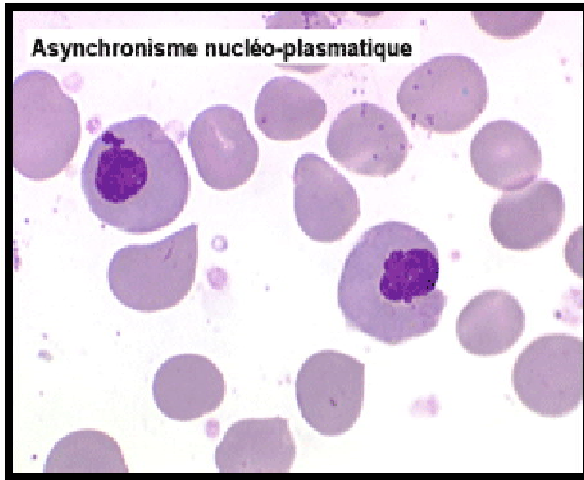
Ces érythroblastes sont le plus souvent géants, d'où le nom de mégaloblastes. Ils présentent un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, avec des noyaux jeunes à chromatine fine, perlée, contrastant avec un cytoplasme à maturation normale.

Plusieurs autres anomalies sont visibles (corps de Jolly dans le cytoplasme, polypoïdie des noyaux).

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

Ces anomalies sont illustrées dans les figures suivantes [58] ; elles correspondent aux résultats retrouvés chez tous nos patients ainsi que dans les autres séries de littérature.





#### **4. Autres examens :**

« L'avortement intramédullaire » peut être à l'origine d'un syndrome hémolytique clinico-biologique souvent marqué, pouvant être au premier plan et faire penser à une authentique anémie hémolytique, avec :

- une augmentation de la bilirubinémie ;
- une baisse de l'haptoglobine sérique ;
- et une élévation très marquée du taux des LDH.

Ce dernier est l'un des paramètres les plus rapides à se normaliser après supplémentation [4,59].

Ces mêmes résultats ont été retrouvés chez 10 de nos patients chez qui ce bilan a été demandé, de même que dans l'observation de Nafil H. [40].

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

#### **5. Dosage vitaminique : B12/B9 :**

Le taux de vitamine B12 sérique est abaissé, même dans les cas où les anomalies hématologiques sont discrètes [38].

Le tableau X reprend les principales définitions de la carence en B12 proposées dans la littérature en 2004, en l'absence d'un dosage biologique de la B12 standardisé et formellement reproductible et de normes bien établies [10, 19, 60].

**Tableau N°X [4] : Définitions de la carence en vitamine B12**

Définitions	Référence
Vitamine B12 sérique à 2 reprises <200 pg/mL (ou 150 pmol/L	[10]
Vitamine B12 sérique <160pg/mL	[6]
Vitamine B12 sérique <160 pg/mL + homocystéine totale sérique > 13 µmol/L ou acide méthyl malonique>0,4 µmol/l (en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en folate et vitamine B6 et/ou de la présence d'un mutant thermolabile de la méthyl tétrahydrofolate réductase)	[5,7]
Vitamine B12 sérique <200 pg/ml + signes cliniques (neurologiques) et/ou anomalies hématologiques avec une carence en vitamine B12	[1]

Dans notre expérience, nous nous sommes basés sur l'item 4 du tableau X pour affirmer une carence en B12. Le taux moyen de la B12 sérique dans notre série est de 55,50 pg/ml ce qui est superposable aux résultats des autres études comme l'indique le tableau suivant.

**Tableau N°XI : Taux moyen de la vitamine B12 et B9 dans les différentes séries.**

Etude	Notre étude 12 cas	Nafil H. : un cas [40]	Pl. Blanc : Un cas [5]	C Alliot : Un cas [39]
VITAMINE B12	55,50	54	44,71	44,71
Acide folique	12,91	11	Non fait	Non fait

Ces dernières années, de nouveaux kits de dosage de l'holotranscobalamine (fraction de la transcobalamine II liant les cobalamines circulantes actives sur le plan métabolique) ont été développés, kits qui sont actuellement en cours d'étude et de validation [60, 61].

Par ailleurs, le taux de folates sérique est normal, alors que celui des folates érythrocytaires est diminué par défaut de rétention cellulaire des folates en relation avec la carence en vitamine B12 [38].

Son dosage est réalisé en parallèle à celui de la vitamine B12 dans un intérêt de diagnostic différentiel devant les manifestations qui peuvent être communes aux deux carences.

Ceci confirme les résultats de notre étude où le dosage des folates réalisé en parallèle était normal chez tous nos patients.

## **6. Test de Schilling:**

Il permet de confirmer la malabsorption de la vitamine B12 après ingestion de 57-cocyano-cobalamine. En cas de malabsorption, moins de 10% de la radioactivité ingérée est retrouvé dans les urines de 24h. Cette malabsorption est corrigée lorsque le test est réalisé en présence de facteur intrinsèque exogène [38].

## **7. Le tubage gastrique :**

Le dosage du facteur intrinsèque et de la chlorydrie libre, par tubage avec recueil de suc gastrique après stimulation par pentagastrine, montre une achylie gastrique, une achlorydrie libre et une absence de facteur intrinsèque [38].

- Ces deux examens, réalisés de moins en moins en routine, n'ont pas été demandés pour nos patients.

## **8. Bilan immunologique [38] :**

Les anticorps anti-cellules pariétales[62], dirigés contre l'antigène ATPase H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> gastrique ou pompe à protons, localisé dans les canalicules sécrétoires des cellules pariétales et dans les microsomes gastriques, sont présents avec une fréquence élevée (environ 80 à 90%) ; ils ne sont cependant pas spécifiques et peuvent être retrouvés avec une fréquence moindre dans d'autres maladies auto-immunes, telles que la maladie d'Hashimoto ou le diabète ou encore, mais plus rarement, chez des sujets âgés indemnes de toute gastrite atrophique.

Les auto-anticorps anti-FI [63], anticorps bloquants ou de type I, se lient au niveau du site de fixation de la vitamine B12 sur le facteur intrinsèque et inhibent, de ce fait, la fixation de la vitamine B12 sur le facteur intrinsèque. La présence dans le sérum d'anticorps anti-FI de type I chez 50 à 60% des sujets biermériens a une valeur diagnostique considérable du fait de sa grande spécificité.

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

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% [58].

Au cours de notre étude, le dosage des AC anti-FI et les AC anti-cellules pariétales n'a été demandé que chez 7 patients :

- ✚ AC anti-FI étaient positifs dans 3 cas
- ✚ AC anti-CGP étaient positifs dans 2 cas
- ✚ Les deux AC étaient positifs de façon simultanée chez 1 patient ; et négatifs chez un autre.

Notons que dans les autres séries de la littérature [5] [39] [40], les AC anti-FI étaient les seuls à être demandés et ont été positifs.

Dans l'étude de Girard D. [34], à propos de cinq cas, les AC anti-FI étaient demandés chez deux patients. Dans un seul cas, il était positif ; les deux AC coexistaient chez un autre patient.

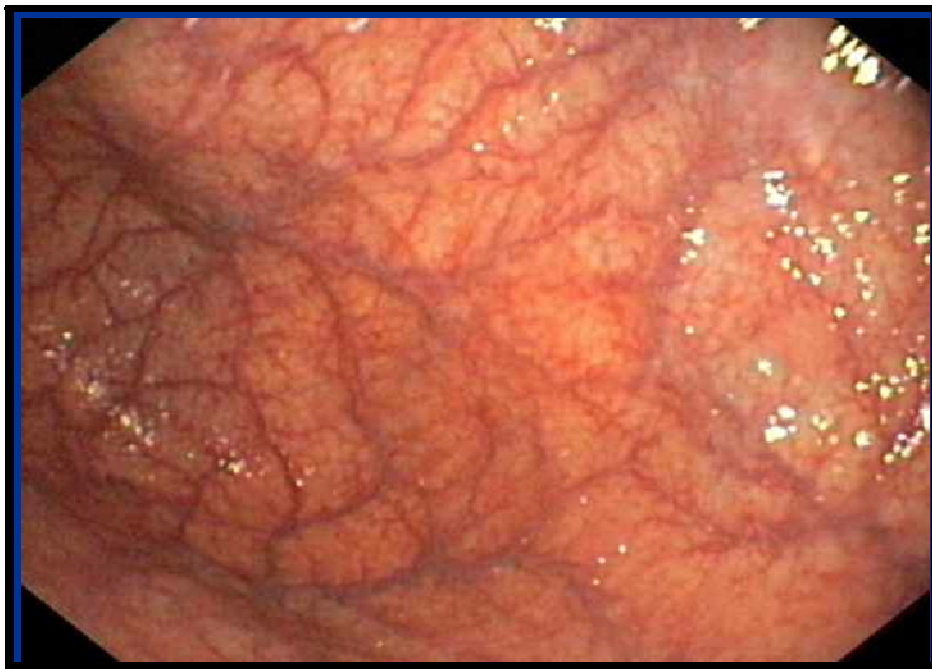
### **9. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale + biopsies [56] :**

La MB est définie par la destruction de la muqueuse gastrique, fundique surtout, par un processus auto-immun à médiation cellulaire.

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 *lamina propria* de la muqueuse, entre les glandes gastriques, avec une perte des cellules gastriques et des cellules zymogènes [38, 64-66]. 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.

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 gastriques [64-66] et que la lésion pathologique est de ce fait restreinte au fundus, comportant les cellules pariétales gastriques.

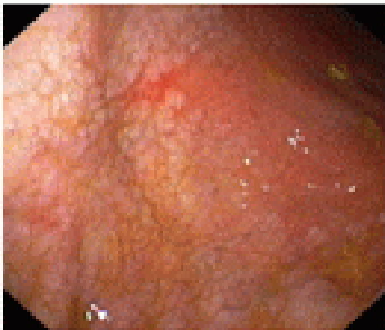
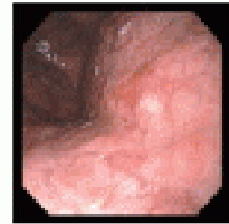
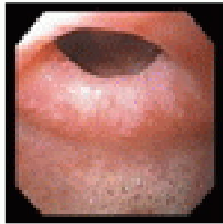
Les études montrent que la gastrite est due à l'action des cellules inflammatoires lymphocytes T CD4, dirigées vers les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  de l'enzyme gastrique  $\text{h}^+/\text{K}^+$  ATPase ; responsables des dommages causés au niveau de la muqueuse gastrique et que la sous-unité  $\beta$  est l'antigène causal, source de la réponse auto-immune [66].



**Figure N°12** [68]: *Aspect de la muqueuse gastrique rencontrée dans la maladie de Biermer*

## Gastrite atrophique : endoscopie

Plages blanchâtres siège de l'atrophie muqueuse



Avec haute résolution

**Figure N°13** [67]: *Aspect de la muqueuse gastrique au cours d'une gastrite atrophique*

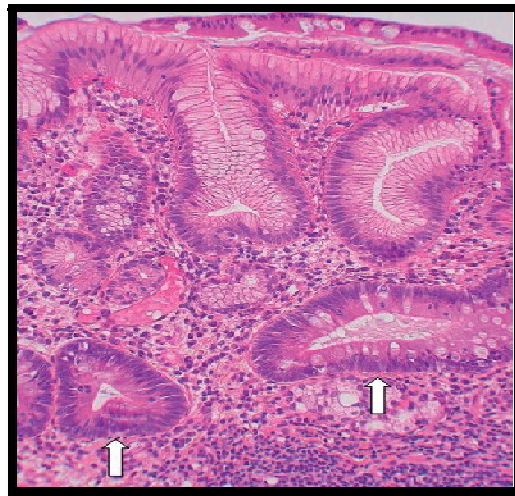


Figure N°14 [69]:Gastrite atrophique de Biermer :  
métaplasie intestinale (flèches)

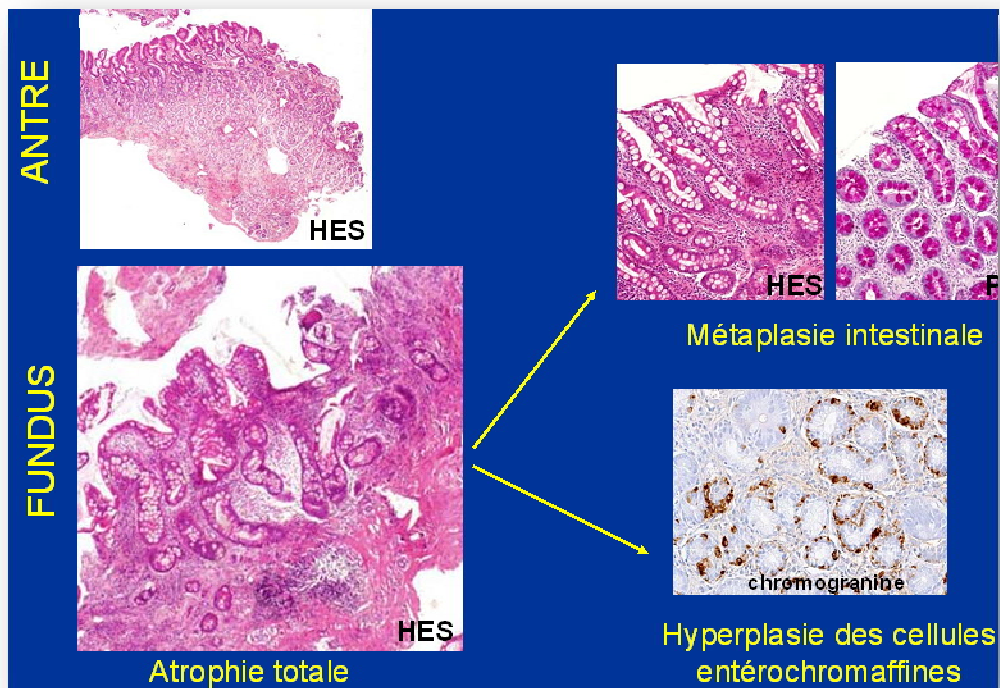


Figure N°15 [68]:Aspect histologique au cours de la maladie de Biermer

HES : Hématéine-Eosine-Safran

Ces données viennent appuyer les résultats obtenus lors de notre étude de même que dans les autres séries [39] [40]. La FOGD, réalisée chez 11 de nos patients, mettait en évidence macroscopiquement un aspect de muqueuse fundique atrophique blanchâtre et pâle, associée à une antrite érythémateuse dans 4 cas. Dans deux cas, la muqueuse était d'aspect normal.

Quant à l'aspect histologique des biopsies, c'était celui d'une gastrite fundique chronique atrophique d'intensité moyenne d'activité légère avec une métaplasie intestinale dans 4 cas ; s'y associait une gastrite antrale chronique érythémateuse d'intensité légère non active et non atrophique sans métaplasie.

✓ **Rôle potentiel d'*Helicobacter pylori* (HP) au cours de la MB :**

L'association de l'infection à HP et de la maladie de Biermer n'est pas parfaitement élucidée. Néanmoins, certaines hypothèses physiopathologiques sont évoquées. La prévalence de l'infection à HP est de 58% chez des sujets asymptomatiques avec des Ac anti-cellules pariétales. Il est possible que l'HP intervienne à un stade précoce de la gastrite auto-immune, suivi d'une éradication spontanée du fait de l'achlorhydrie [70]. On a aussi évoqué un mimétisme antigénique entre des épitopes de l'HP et des épitopes de la pompe H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, avec un déclenchement de la gastrite auto-immune par l'infection à HP chez des sujets génétiquement prédisposés [71]. L'HP induit une gastrite atrophique entraînant la destruction des cellules pariétales qui produisent le FI.

Celui-ci est indispensable pour l'absorption de la vitamine B12 [72, 73].

Lors de notre étude, la recherche de HP au cours de la FOGD était positive dans un seul cas.

## **VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :**

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec les autres causes des pancytopénies notamment :

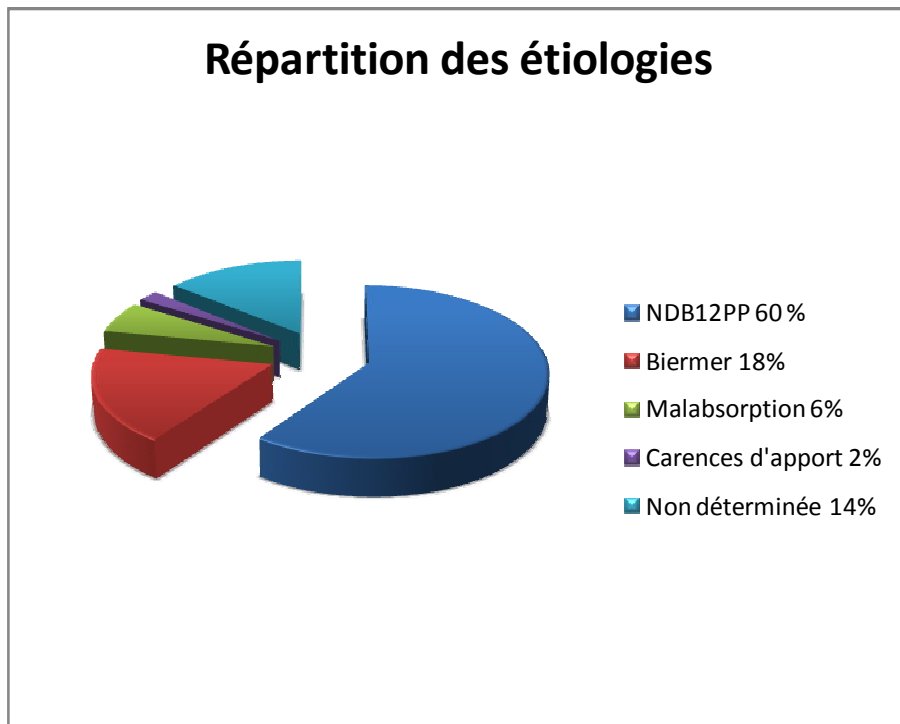
- ❖ les autres étiologies de déficits en vitamine B12
- ❖ les syndromes myélodysplasiques : ils peuvent également donner un tableau de bi ou pancytopénie à moelle riche avec hémolyse intramédullaire, d'où tout l'intérêt de réaliser le myélogramme.

Par ailleurs, il est facile d'éliminer :

- ❖ Les agglutinines froides
- ❖ Les régénérations médullaires (après hémorragie aiguë, hémolyse, chimiothérapie ...)
- ❖ L'éthylisme chronique
- ❖ L'hypothyroïdie
- ❖ Les déficits en folates (responsables du même tableau)

✓ **Les étiologies de l'hypovitaminose B12 :**

Chez l'adulte, les étiologies des carences en B12 sont représentées principalement par le syndrome de non-dissociation de la B12 de ses protéines porteuses et la maladie de Biermer, plus rarement par les carences d'apport ou nutritionnelles et les malabsorptions [3, 10, 74]. La figure 16 explicite la répartition des ces étiologies dans une cohorte de plus de 160 patients, âgés en moyenne de 69 ans, ayant une carence en B12 avérée [10, 75, 76].



**Figure N°16 [76] :** *Distribution des diverses étiologies de carence en vitamine B12 chez l'adulte.*

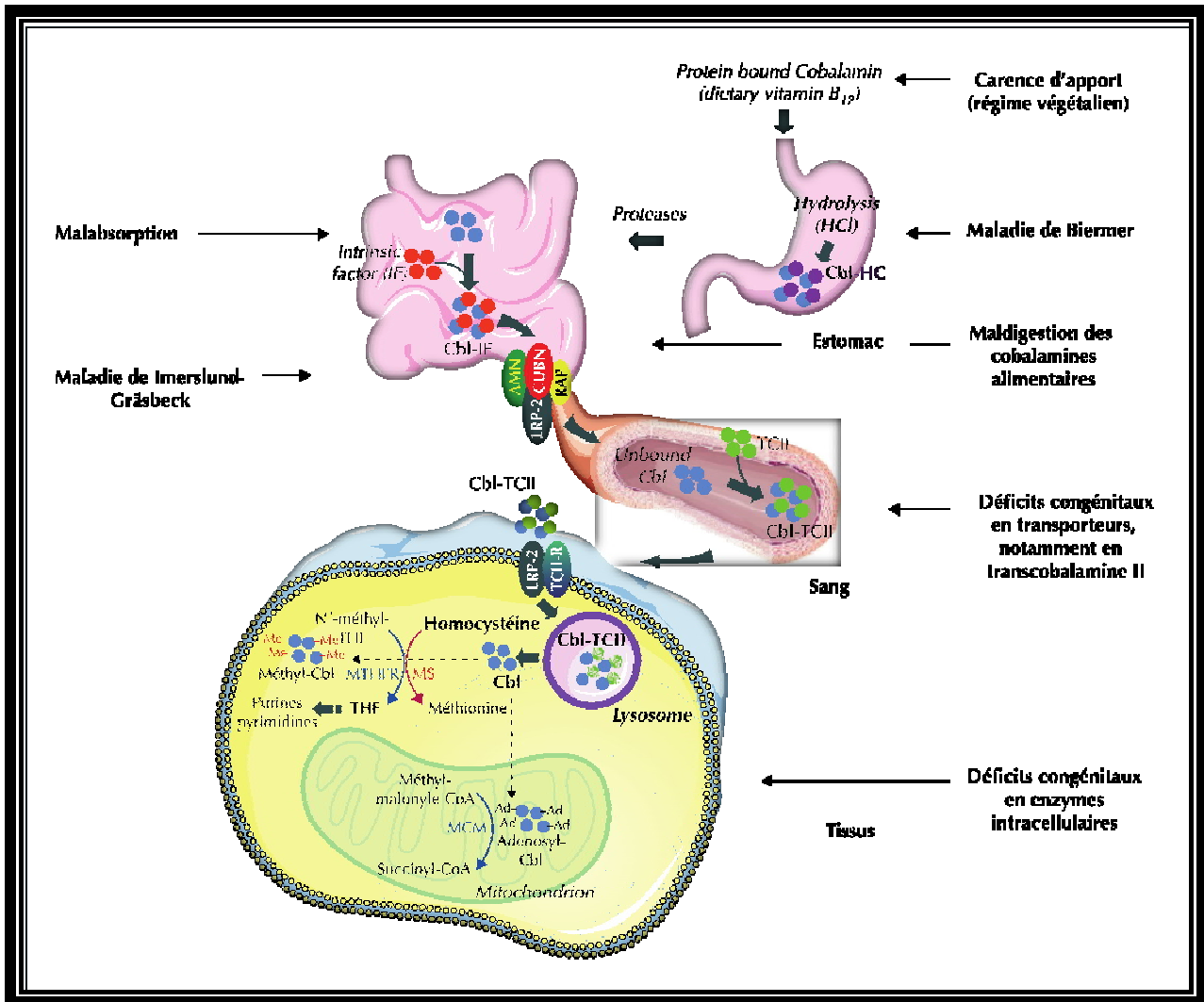


Figure N°17 [77] : Etapes du métabolisme de la vitamine B12 et étiologies correspondantes.

## **1. Carences d'apport en vitamine B12**

La carence d'apport ou nutritionnelle est rare chez l'adulte « bien portant » dans les pays industrialisés ; moins de 5% dans l'expérience strasbourgeoise [75, 76]. Elle se limite à de rares cas de régime d'exclusion stricte de type végétalien, en particulier chez des sujets déjà dénutris, comme par exemple les personnes âgées ou institutionnalisées ou les personnes hospitalisées en hôpital psychiatrique [17, 78, 79].

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

Remarquons également, que la supplémentation en vitamine C a été rapportée comme susceptible d'induire un déficit en cobalamine par une inactivation de celle-ci [2,61].

## **2. Malabsorption de la vitamine B12**

Chez l'adulte, les gastrectomies ainsi que les résections chirurgicales du grêle terminal sont des étiologies classiques mais finalement rares (inférieure à 5 %) de malabsorption de la B12 [2, 61, 80].

Parmi les autres causes de malabsorption ( $\pm$  sélective) des cobalamines, plus rarement rencontrées, citons : **la maladie de Crohn, les lymphomes, la tuberculose, l'amylose, la sclérodermie, la maladie de Whipple ...voire la maladie coeliaque** [2, 10, 60] ;**la prise de colchicine ou de cholestyramine**[60, 81] ; et pour être complet, **l'agammaglobulinémie, le sida et les infections par le bothriocéphale**[2].

Actuellement, l'étiologie la plus fréquente est représentée probablement par les **déficits de la fonction exocrine du pancréas**, suite à une pancréatite chronique (habituellement alcoolique) ou à une pancréatectomie [3, 16, 81].

### **3. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses**

Décrit initialement par Doshersholmen, puis par Carmel dans les années 1990 [82], ce syndrome (ou « Food cobalamine malabsorption ») est caractérisé par une incapacité à libérer la B12 des protéines alimentaires et/ou des protéines intestinales de transport, notamment en cas d'hypochlorhydrie alors que l'absorption de la B12 « non liée » est normale. Il s'agit de la principale étiologie des carences en B12 chez l'adulte : plus de 60 % dans l'expérience strasbourgeoise [75, 83].

Le tableau XII présente les principaux critères diagnostiques du syndrome de non-dissociation de la B12 de ses protéines porteuses [10, 75, 82, 83].

En 2005, le diagnostic de non-dissociation est avant tout un diagnostic d'exclusion [10], comme l'illustre la figure 18.

**Tableau N°XII** : caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses selon Andrès et al. [75, 78]<sup>+</sup>.

---

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<sup>‡</sup>

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
- 

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

<sup>‡</sup> 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.

#### **4. Maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12**

Celles-ci comprennent les déficits en FI (dans le cadre de formes juvéniles et familiales de la maladie de Biermer), en cubiline (comme dans la maladie d'Imerslund-gräsbeck) ou en transcobalamine II, et exceptionnellement des déficits en enzymes intracellulaires participant à la biosynthèse des formes actives des cobalamines : adénosyl- et méthyl-cobalamine [2, 61, 84].

Notons que ces cas sont exceptionnels chez l'adulte. Les premières manifestations apparaissent entre la naissance et l'âge de 2 à 3 ans, classiquement après épuisement des réserves constituées pendant la gestation à partir des réserves maternelles. Ils sont identiques à ceux d'une carence chez l'adulte mais en plus atteignent des individus en pleine phase de croissance et de maturation, notamment du système nerveux central, d'où la gravité potentielle des carences en vitamine B12 génétiques.



**Figure N°18 [85] :** *Algorithme diagnostique d'une carence en vitamine B12 chez l'adulte.*

## **IX.TRAITEMENT :**

### **1. Traitement classique : administration parentérale**

Le traitement des carences en vitamine B12 repose, dans la majorité des cas sur la vitamine B12 administrée en intramusculaire sous forme de cyanocobalamine, l'hydroxocobalamine ou la méthylcobalamine [86, 87].

En France, seule la première est utilisée dans cette indication. Une certaine supériorité de l'hydroxocobalamine est toutefois reconnue et relative à sa captation tissulaire et à son stockage meilleurs que dans les autres formes [87].

Les attitudes concernant la posologie et le rythme d'administration sont très différentes d'une équipe à l'autre [87]. Aux Etats Unis et au Royaume-Uni, les doses sont de 100 à 1000 µg par mois à vie [86, 87]. En France, il s'agit d'un traitement d'attaque à la dose de 1000 µg par jour pendant une semaine, puis 1000 µg par semaine pendant 1 mois, puis une dose mensuelle de 1000 µg à vie [4, 87].

Il est à noter, que ces modalités thérapeutiques n'ont jamais fait l'objet d'une validation formelle sous forme d'études prospectives et comparatives [25].

### **2. Nouvelles modalités thérapeutiques**

Ces dernières années, de nouveaux modes d'administration de la vitamine B12 ont été développés, notamment par voie orale, sublinguale et celle par voie nasale [2, 10, 88].

Ces travaux, scientifiquement rigoureux, remettent au goût du jour des travaux anciens menés dans les années 1960 en Suède et dans les pays nordiques [10, 88].

En ce qui concerne le traitement curatif par la vitamine B12 administrée par voie orale (1 % de la vitamine B12 libre est absorbée de façon passive, indépendamment du facteur intrinsèque et de son récepteur (cubuline), aucun schéma n'a été encore validé de manière définitive, en l'état actuel des connaissances [87]. Les doses habituellement utilisées doivent en tout cas dépasser largement celles requises physiologiquement allant dans la maladie de Biermer de 1 000 à 2 000 µg/jour de cyanocobalamine [89, 90]. Cette voie a fait l'objet de deux études prospectives randomisées [89, 91] et d'une méta-analyse [88].

L'étude de Kuzminski et al. [89], dans le groupe « traitement per os » à la posologie de 2 000 µg par jour, on observe à quatre mois :

- Une élévation de la concentration sérique de vitamine B12 de 93 à 105 pg/ml ;
- Une diminution de l'homocysteine totale sérique de 37,2 à 10,6 µmol/l et de l'Acide méthyl malonique de 3850 à 169 µmol/l ;
- Une disparition des anomalies hématologiques ;
- Une amélioration ou une guérison des signes neurologiques chez tous les patients.

Quant à l'étude de Bolaman et al. [91] dans le groupe « traitement per os » à la posologie de 1000 µg par jour, on observe à trois mois :

- Une élévation de la concentration sérique de vitamine B12 de 72,9 à 213,8 pg/ml et de l'Hb de 8,4 à 13,8 g/dl ;
- Une diminution du VGM de 112,3 à 86,6 fl
- Une amélioration ou une guérison des signes neuropsychiatriques chez trois quarts des patients, avec une démence et deux quarts des patients avec une polynévrite.

Il est à noter, que l'efficacité à long terme de l'administration orale de vitamine B12 n'est pas encore démontrée (potentiellement en raison de problème de compliance) [92]. Il est à souligner que par rapport à la voie injectable, la voie orale pourrait permettre d'épargner ou d'éviter les inconvénients liés à l'inconfort des injections et du coût probablement plus élevé (soins infirmiers) [87]. Elle peut également se révéler particulièrement utile chez les patients sous anticoagulants ou antiagrégants, chez qui les injections intramusculaires sont contre-indiquées [87].

Sur le plan pratique, remarquons également que l'efficacité de la voie orale dans les formes hématologiques mettant potentiellement en jeu le pronostic vital demande à être confirmée.

**Administration parentérale :**

Traitement d'attaque :

Vitamine B12 : 1000 µg/jour pendant 1 semaine,  
puis 1000 µg/semaine pendant 1 mois

Traitement d'entretien :

Vitamine B12 : 1000 µg/mois  
(jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer)

**Administration par voie orale :**

Traitement d'attaque :

Pour les carences d'apport et les non-dissociations :  
Vitamine B12 : 500 à 1000 µg/jour pendant 1 mois

Pour la maladie de Biermer :

Vitamine B12 : 1000 µg/jour

Traitement d'entretien :

Pour les carences d'apport et les non-dissociations :  
Vitamine B12 : 125 à 500 µg/jour

Pour la maladie de Biermer :

Vitamine B12 : 1000 µg/jour

(jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer)

**Figure N°19** [10] : *Prise en charge d'une carence en vitamine B12.*

En ce qui concerne nos patients, un traitement parentéral a été administré par voie intramusculaire chez 10 patients, tandis que dans 2 cas on a eu recours à la voie sous cutanée en raison d'un taux de plaquettes de 37 000 elt/mm<sup>3</sup> chez l'un et de 56 000 elt/mm<sup>3</sup> chez l'autre.

La forme utilisée était l'Hydroxocobalamine = Hydroxo 5000\* à dose de 5 000 µg selon le schéma suivant :

- 1 inj. / jour pendant une semaine ou jusqu'à la crise réticulocytaire
- 1 inj. / semaine pendant un mois
- 1 inj. / mois à vie.

Pour les deux patients sous vitamine B12 en sous cutané, un passage à la voie intra-musculaire a été effectué une fois le taux de plaquettes corrigé.

Notons que deux patients ont reçu une transfusion de culots globulaires en raison d'une anémie sévère et mal tolérée.

Cette attitude thérapeutique est identique à celle adoptée par Nafil H et al.[40] qui avait utilisé de l'hydroxocobalamine à une posologie de 5000 µg par voie sous cutanée (en raison de la thrombopénie) selon le même schéma que nous avons adopté.

## **X.EVOLUTION:**

Nous n'avons pu évaluer l'évolution sous traitement substitutif que chez 9 de nos patients les 3 autres ayant été perdus de vue.

### **1. Clinique**

Nous avons pu obtenir une évolution favorable sous traitement avec des patients asymptomatiques lors des contrôles.

Il est à garder en mémoire que le tableau neurologique peut ne régresser que partiellement malgré une vitaminothérapie B12 à forte dose et prolongée, laissant des séquelles parfois irréversibles [56]. De manière générale, l'amélioration des symptômes et signes neuropsychiatriques est d'autant plus médiocre que l'atteinte est ancienne et avancée, d'où le caractère impératif d'un diagnostic précoce et d'une supplémentation dans les plus brefs délais [48, 94]

### **2. Biologique**

En pratique, la stratégie thérapeutique adoptée permet une normalisation du taux sérique de la vitamine B12 dès le premier mois de traitement et une correction des anomalies hématologiques en trois mois [25].

Dans la série de Girard D.[34], le retour à la normale des taux des polynucléaires et des plaquettes a été rapide, puisqu'il fut de 7 jours en moyenne (extrêmes : 5 à 10). Cette correction rapide, dont le schéma évolutif est parallèle à celui du taux des réticulocytes. L'augmentation du taux d'hémoglobine s'est effectuée progressivement et plus lentement qu'il n'est classique, puisque ce taux n'a atteint 12 g/dl que 6 semaines en moyenne après le début du traitement.

En ce qui concerne l'étude de Blanc PL. et al. [5], la réponse au traitement vitaminique était rapide en ce qui concerne les lignées blanches (3 700 à j11) et plaquettaire (176 000 à j9). La lignée rouge ne se rétablissait que plus lentement (12g d'hémoglobine à 2,5 mois). On notait vers le 10<sup>e</sup> jour une ascension des réticulocytes à 100 000 sans crise réticulocytaire véritable.

Ces résultats rejoignent ceux obtenus au cours de notre étude :

- Une crise réticulocytaire obtenue en moyenne le 7<sup>ème</sup> jour ainsi que la normalisation du taux des plaquettes ;
- Les polynucléaires sont revenus à la normale en 7j chez 5patients tandis que chez 3 autres entre 9 et 21j ;
- L'Hb s'est normalisée au bout de 2mois en moyenne avec des extrêmes de 3 semaines et 3 mois ;
- Le VGM est revenu aux valeurs usuelles en 1 mois et demi en moyenne avec des extrêmes de 7 jours et 3 mois

En ce qui concerne la surveillance de l'évolution du taux de la vitamine B12, effectuée chez deux patients, elle montre un retour à la normale en 2 mois.

### **3. Fibroscopie oeso-gastro-duodénale**

La progression plus ou moins à 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 [10].

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 [56]. Les tumeurs carcinoïdes gastriques sont de faible malignité, de siège fundique, multiples dans 50 % des cas (d'où l'intérêt de faire des biopsies multiples), de petite taille < 1 cm, pouvant s'accompagner de métastases dans 16 % des cas, sans syndrome carcinoïde, avec un immunomarquage positif à la chromogranine A [95].

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 (entérochromaffines-Like), 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 1 [95].

L'hypergastrinémie est directement responsable de la prolifération des cellules ECL à l'origine de la formation des tumeurs carcinoïdes gastriques. Cette faible malignité des tumeurs carcinoïdes gastriques biermériennes conduit à des traitements conservateurs, à type d'exérèse limitée, avec 3 principaux critères décisionnels selon Cattan [96] : âge, taille, nombre de tumeurs. 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 [56].

La surveillance endoscopique a été effectuée chez trois des patients de notre série sans objectiver d'anomalies néoplasiques.

# CONCLUSION



La traduction hématologique classique de la maladie de Biermer est une anémie macrocytaire mais elle peut être responsable d'une pancytopénie par hématopoïèse inefficace dans de rares cas.

Notre étude a permis de rapporter 12 cas de MB pancytopénique et bicytopénique sur une période de 10 ans au sein du service de Médecine Interne A de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Cette étude fait apparaître le polymorphisme clinique de cette affection avec notamment des complications hémorragiques et infectieuses, les différentes expressions biologiques ainsi que les aspects évolutifs sous traitement substitutif.

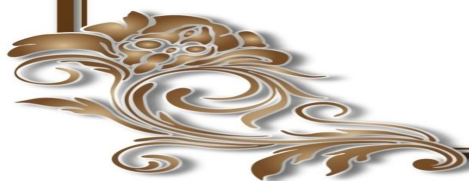
Tous ces éléments indiquent qu'il est important devant une pancytopénie, surtout associée à un VGM augmentée, d'évoquer la carence vitaminique, notamment la MB et ce pour deux raisons essentielles :

- Les complications hémorragiques et infectieuses pouvant mettre en jeu le pronostic vital ;
- Le caractère curable de la maladie.

En pratique, à la moindre suspicion du diagnostic, il faut documenter cette entité clinique, voire même démarrer un « traitement d'épreuve », dont la réponse favorable permettra une confirmation du diagnostic.

Une fois le diagnostic posé, le traitement débuté et une bonne réponse à ce dernier est obtenue, une surveillance annuelle des patients est indispensable afin de vérifier l'observance du traitement, l'état du patient (tout en pensant à rechercher cliniquement les autres maladies auto-immunes associées) et dépister les éventuelles complications néoplasiques gastriques par des endoscopies tous les deux à cinq ans.

# RESUMES



## RESUME

**Titre : La maladie de Biermer dans sa forme pancytopénique (à propos d'une série de 12 cas)**

**Auteur : CHAREF Amal**

**Rapporteur : Pr ENNIBI Khalid**

**Mots clés : Maladie de Biermer - vitamine B12 - pancytopénie.**

**Introduction** : La maladie de Biermer est une maladie auto-immune caractérisée par une gastrite atrophique due à une malabsorption de la vitamine B12 par défaut de sécrétion du facteur intrinsèque.

L'expression habituelle de la maladie est une anémie macrocytaire. La forme pancytopénique est rare.

**L'objectif** du travail est de déterminer l'expression clinique, biologique et évolutive de cette forme clinique rare.

**Matériel et méthodes** : Etude rétrospective monocentrique menée au Service de Médecine Interne A de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V à Rabat entre janvier 2002 et décembre 2012. On a inclus les patients présentant une pancytopénie avec carence en vitamine B12 et des anomalies immunologiques spécifiques.

**Résultats** : 12 cas ont été retenus sur 48 cas de maladie de Biermer, soit un pourcentage de 25%.

Les manifestations cliniques sont dominées par l'anémie et les signes digestifs. Les manifestations neurologiques, hémorragiques et infectieuses sont plus rares. L'évolution est favorable sous traitement substitutif par B12 avec normalisation des chiffres plaquettaire en premier au 7<sup>ème</sup> jour en moyenne, suivi des leucocytes au 10<sup>ème</sup> jour puis de l'Hb au 2<sup>ème</sup> mois.

**Discussion** : La responsabilité d'une carence en vitamine B12 doit être systématiquement évoquée devant une pancytopénie. Le mécanisme serait une insuffisance médullaire intéressant les lignées érythroblastique, granulocytaire et plaquettaire du à un défaut de synthèse d'ADN par carence en B12.

**ABSTRACT**

**Title : Pernicious anemia in its pancytopenic form (About a series of 12 cases)**

**Author: Amal CHAREF**

**Supervisor: Professor Khalid ENNIBI**

**Keywords: pernicious anemia - Vitamin B12 – pancytopenia.**

**Introduction:** Pernicious anemia is an autoimmune disease characterized by atrophic gastritis due to malabsorption of vitamin B12 by default secretion of intrinsic factor.

The usual expression of the disease is a macrocytic anemia. The pancytopenic form is rare.

**The objective of the study** was to determine the clinical, biological and evolutionary aspects of this rare clinical form.

**Material and methods:** It's a single-center retrospective study conducted at Internal Medicine A department at the Mohammed V Military Instruction Hospital in Rabat from January 2002 to December 2012. It included patients with pancytopenia, vitamin B12 deficiency and specific immunological abnormalities.

**Results:** 12 cases were selected out of 48 cases of pernicious anemia or a percentage of 25%.

The clinical manifestations are dominated by anemia and gastrointestinal symptoms. Neurological, infectious and haemorrhagic manifestations are rare. The outcome was favorable using B12 substitutive therapy with normalization of platelet counts to seventh day, followed by the leukocytes in the 10th day then the Hb in the 2nd month.

**Discussion:** Vitamin B12 deficiency should be systematically suspected in pancytopenia. The mechanism would be a bone marrow failure affecting erythroid lineages, granulocyte and platelet due to a defect in DNA synthesis by B12 deficiency.

## ملخص

**العنوان: قلة الكريات الشاملة الناتج عن داء بيرمير (دراسة حول 12 حالة)**

**من طرف: أمل شارف**

**المشرف: الأستاذ خالد النيبني**

**الكلمات الأساسية: داء بيرمير - فيتامين ب12 - قلة الكريات الشاملة.**

**مقدمة :** داء بيرمير هو أحد أمراض المناعة الذاتية يتميز بالتهاب المعدة الضموري الناتج عن سوء امتصاص فيتامين ب12 نظرا لعدم إفراز العامل الداخلي.

تتجلى أعراضه عادة في فقر الدم ضخم الأرومات، بينما يمثل قصور الكريات الشاملة حالة نادرة للمرض.

**هدف هذه الدراسة :** هو تحديد الأعراض السريرية والبيولوجية والتطورية لهذه الحالة النادرة.

**المادة والطرق :** قمنا بدراسة استعدادية أحادية المركز بمصلحة الطب الباطني "أ" بالمستشفى العسكري الجامعي محمد الخامس بالرباط ممتدة من يناير 2002 إلى دجنبر 2012. وقد شملت المرضى الذين يعانون من قلة الكريات الشاملة ونقص الفيتامين ب12 واضطرابات مناعية محددة.

**النتائج :** تم إحصاء 12 حالة من أصل 48 من حالات البيرمير أي بنسبة 25%.

يمثل فقر الدم واضطرابات الجهاز الهضمي أغلب المظاهر السريرية. بينما كانت أعراض الجهاز العصبي والمظاهر النزفية والتعفن نادرة.

وقد لوحظ تحسن بعد الخضوع للعلاج الاستبدالي بفيتامين ب12، حيث بلغ المعدلات الطبيعية كل من الصفائح في اليوم السابع والكريات البيضاء في اليوم العاشر والهيموغلوبين بعد شهرين من هذا العلاج.

**مناقشة :** ينبغي استحضار نقص فيتامين ب12 في حالة قلة الكريات الشاملة. يعزى ذلك إلى فشل نخاع العظم في إنتاج الأرومة الحمراء السوية، الخلايا المحببة والصفائح الدموية، بسبب خلل في تركيب الحمض النووي الناتج عن نقص الفيتامين ب12.



*ANNEXE*





• Syndrome Neurologique :

Paresthésie

Syndrome pyramidal

Ataxie

Aréflexie Ostéo-tendineuse

Troubles de la sensibilité profonde

• Syndrome hémorragique :

Epistaxis

Gingivorragies

Purpura

Ecchymose

Hématémèse / Rectorragie

• Syndrome Infectieux :

T° :

Autres :

**5- Para clinique :**

a-Numération Formule Sanguine (NFS):

Globules Rouges :

Hb : VGM :

Globules Blancs :

Plaquettes :

Taux de Réticulocytes :

Frottis Sanguin :

b- Myélogramme :

Moelle : Riche  Pauvre

Mégaloblastes isolée

Mégaloblastes + Myélodystrophie

Gigantisme

Normale

c- Dosage Vitaminique :

Vit B12 :

Acide Folique :

d- FOGD + Biopsie :

Aspect:

Anapath:

e- Anticorps :

Anti FI:

Anti C parietals:

**6- Traitement:**

- Vit B12

• Voie : S/C IM Per Os

• Durée:

- Délai Pour Crise Réticulocytaire :

- Evolution :

• Délai normalisation de la NFS

• Suivi

• Complications :

Kc

Autres :

**REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**



- [1] **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(1) : 2–11.
- [2] **Carmel R.** Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med.* 2000;51:357–75.
- [3] **Pautas E, Chérin P, De Jaeger C, Godeau P.** Les carences en vitamine B12 chez le sujet âgé. *Presse Med.* 1999 ; 28(32) : 1767-70.
- [4] [4] **Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger JL.** Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *Rev Med Interne.* 2005 ; 26(12) : 938-46.
- [5] **Blanc PL, Mus O, Marc JM, Legrand E, Klioua R.** Une forme pancytopénique de la maladie de Biermer. *Rev Med Inteme.* 1996; 17(11) : 951-2
- [6] **Toh BH, Van Driel IR, Gleeson PA.** Pernicious anemia. *N Engl JMed.* 1997;337:1441–8.
- [7] **Lee GR, Herbert V.** Pernicious anemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th Ed. Philadelphia, PA: Williams & Wilkins; 1999. p. 941–78.
- [8] **Loukili NH, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M, et al.** Données actuelles sur la maladie de Biermer. A propos d'une étude rétrospective de 49 patients. *Rev Med Interne.* 2004;25(8) : 556–61.

- [9] **Pruthi RK, Tefferi A.** Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc.* 1994;69(2) :144–50.
- [10] **Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al.** Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.*2004;171(3) :251–60.
- [11] **Addison T.** On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London: Samuel Highley; 1855.
- [12] **Bernard J, Bessis M, Binet JL.** Histoire illustrée de l'Hématologie de l'antiquité à nos jours. Paris; Robert Dacosta; 1992.
- [13] **Whipple GH, Robscheit-Robbins FS.** Blood regeneration in severe anemia. Favorable influence of liver, heart and skeletal muscle in diet. *Am J Physiol.* 1925;72:408.
- [14] **Castle WB.** The effects of administration to patients with pernicious anemia on the contents of the normal human stomach after ingestion of beef muscle. *Am J Med Sci.* 1929;178:748-63.
- [15] **Hogenkamp HP.** The chemistry of cobalamins and related compound. In : Babior BM ed. *Cobalamins.* New York : John Wiley and sons, 1975 : 21-73.
- [16] **Giuseppe Scalabrino.** Cobalamin (vitamin B12) in subacute combined degeneration and beyond: traditional interpretations and novel theories. *Experimental Neurology.* 2005 ; 192 :463– 479
- [17] **Russel RM.** Vitamin requirements in old age. *Age Nutr.* 1992;3:20–3.

- [18] **Andrès 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(6) : 456-62.
- [19] **Snow CF.** Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. A guide for the primary care physician. *Arch Intern Med.* 1999 ; 159(2) : 1289-98.
- [20] **Nicolas JP, Guéant JL.** Absorption, distribution et excrétion de la vitamine B12. *Ann Gastroenterol Hepatol (Paris).* 1994 ; 30(6) : 270-82.
- [21] **Koury MJ, Ponka P.** New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:105–31.
- [22] **Andrès E, Kaltenbach G, Noël E, Noblet-Dick M, Perrin AE, Vogel T, et al.** Efficacy of short-term oral cobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies related to food-cobalamin malabsorption : a study of 30 patients. *Clin Lab Haematol.* 2003;25(3) :161–6.
- [23] **Stabler SP.** Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013 ; 368(21) : 149-60.
- [24] **Serraj K, Mecili M, Andrès E.** Signes et symptômes de la carence en vitamine B12 : revue critique de la littérature. *mt.* 2010 ; 16(1) : 13-20.

- [25] **Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloisel E, Andrès E.** Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature. *Rev Med Interne.* 2007 ; 28(4) : 225-31.
- [26] **Scalabrino G, Peracchi M.** New insights into the pathophysiology of cobalamin deficiency. *Trends Mol Med.* 2006 ; 12(6) : 247-54.
- [27] **Andrès E, Renaux V, Campos F, Opéra C, Sonntag-Fohrer C, Warter JM et al.** Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune. *Rev Med Interne.* 2001 ; 22(4) : 389-93.
- [28] **Scott JM, Weir DG.** The methyl folate trap. A physiological response in man to prevent methyl group deficiency in kwashiorkor (methionine deficiency) and an explanation for folic-acid induced exacerbation of subacute combined degeneration in pernicious anemia. *Lancet.* 1981 ; 2(8242) :337-40.
- [29] **Epstein FH.** Pernicious anemia. *N Engl J Med.* 1997 ;337(20) ;1441-8
- [30] **Viala JJ, Dechavanne M, gentilhomme O.** l'érythroïèse inefficace. *Cath Med Lyon.* 1974 ; 28 : 2234-49
- [31] **Wickramasinghe SN.** Kinetics and morphology of haemopoiesis in pernicious anemia. *Br J haematol.* 1972 ; 22(2) : 111-5
- [32] **Queisser U, Queisser W, Spiertz B.** Polyploidization of megacaryocytes in normal humans, in patients with idiopathic thrombocytopenia and with pernicious anemia. *Br J hematol.* 1971 ; 20(5) : 489-501.

- [33] **Metz J, Kelly A, Swett VC, Waxman S, Herbert V.** Deranged DNA synthesis by bone-marrow from vitamin B12 deficient humans. *Br J hematol.* 1968 ; 14(6) : 575-92.
- [34] **Girard D, Jacob P, Damon H, Espinouse D, Coeur P, Savoye B.** Grandes pancytopénies de la maladie de Biermer. *Ann Med Interne.* 1994 ; 145 (3) : 177-80
- [35] **Chen MC, Koshy M, Kennedy J.** Pancytopenia caused by unsuspected pitted pernicious anemia complicating sickle cell beta thalassemia. *South Med J.* 1992 ; 85 : 215-6.
- [36] **Ndiaye FSD, Fall S, Sarr A, Laraki SD, Ka MM, Diop TM.** Données actuelles sur la maladie de Biermer. *Hématologie.* 2009 Déc ; 15(6) : 473-7
- [37] **Bouchal S.** Les manifestations neuropsychiatriques révélant la maladie de Biermer (neurobiermer) et leur évolution après supplémentation en vitamine b12 ( à propos de 30 cas) [thèse : Med]. Fès : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah ; 2012 ; 161.
- [38] **Zittoun J.** Maladie de Biermer. *Rev Prat.* 2001 ; 51(14) : 1542-6.
- [39] **Alliot C, Besson M, Beets C, Durigon F, Albert F.** Délire paranoïde et pancytopénie fébrile révélateurs d'une maladie de Biermer. *Rev Méd Interne.* 2001 ; 22 suppl 4 : S519.
- [40] **Nafil H, Tazi I, Mahmal L.** Maladie de Biermer révélée par des hématémèses [Lettre]. *Ann Biol Clin.* 2012 ; 70(3) : 357-8
- [41] **Banka S, Ryan K, Thomson W, Newman WG.** Pernicious anemia- Genetic insights. *Autoimmun Rev.* 2011 ; 10(8) : 455-9.

- [42] **Perros P, Singh RK, Ludlan CA, Frier BM.** Prévalence of pernicious anemia in patients with type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Diabet Med.* 2000 ; 17(10) : 749-51.
- [43] **Gaches F, Vidal E, Berdah JF, et al.** Syndromes auto-immuns multiples. A propos de 10 observations. *Rev Med Interne.* 1993 ; 10 : 1165.
- [44] **Humbert P, Dupond JL.** Les syndromes auto-immuns multiples. *Ann Med Intern.* 1988 ; 139(3) : 159-68.
- [45] **Hrda P, Sterzl I, Matucha P, Koriath F, Kromminga A.** HLA antigen expression in autoimmune endocrinopathies. *Physiol Res.* 2004 ; 53(2) : 191-7.
- [46] **Varlet JL.** Pathologies des personnes âgées [Image en ligne] [consultée le 26 sep 2013]. Disponible à partir de l'URL : <http://www.drvarlet.fr/ENCAPSULES/peau-vieux-encaps.html>.
- [47] **Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER et al.** Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med.* 1988 ; 318(26) : 1720-8.
- [48] **Gochard A, Mondon K, De Toffol B, Autret A.** Vitamin B12 deficiency and neurological disorders : a case report and literature review. *Rev Neurol.* 2009 ; 165(12) : 1095-8.
- [49] **Larner AJ, Zeman AZ, Allen CM, Antoun NM.** MRI appearances in subacute combined degeneration of the spinal cord due to vitamin B12 deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997 ; 62(1) : 99-100.

- [50] **Berger JR, Quencer R.** Reversible myelopathy with pernicious anemia: clinical/MR correlation. *Neurology*. 1991 ; 41(6) : 947-8.
- [51] **Dubois A, Yeche S, Reynaud D.** Pancytopenia caused by vitamin B12 deficiency : a case typical of the languedoc region .... *Rev Med Interne*. 1997 ; 18(4) : 339.
- [52] **Andrès E, Kaltenbach G.** Prevalence of vitamin B12 deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement. *J Nutr Health Aging*. 2003 ; 7(5) : 309-11.
- [53] **Saracaceanu E, Tramoni AV, Henry JM.** An association between subcortical dementia and pernicious anemia: a psychiatric mask. *Compr Psychiatry*. 1997 ; 38(6) : 349-51.
- [54] **Masoodi I, Kakar A, Byotra SP, Sachdev MK, Hussain S.** Hemorrhagic manifestation of megaloblastic anemia : report of two cases and literature review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011 ; 22(3) : 234-5.
- [55] **Cattan D.** Pernicious anemia : What are the actual diagnosis criteria ? *World J Gastroenterol*. 2011 ; 17(4) : 543-4.
- [56] **Zulfiqar AA, Serraj K, Pennaforte JL, Andrès E.** Maladie de Biermer : de la physiopathologie à la clinique. *mt*. 2012 ; 18 (1) : 21-9
- [57] **Dreyfus B, Breton-gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP.** In : *L'hématologie de Bernard Dreyfus*. Paris : Flammarion Médecine-Science. 1992 : 524-5.
- [58] **Bernadou A.** Cytologie sanguine [Image en ligne] [consultée le 28 sep 2013]. Disponible à partir d'URL : <http://cytologie-sanguine.com/html/granuleuse5.php>.

- [59] **Andrès E, Noel E, Maloïsel F.** Hematological findings in patients with food-cobalamin malabsorption. *Am J Med.* 2003;115(7) :592.
- [60] **Klee GG.** Cobalamin and folate evaluation: measurements of methylmalonic acid and homocystein vs vitamin B (12) and folate. *Clin Chem.* 2000;46(8 pt 2) :1277–83.
- [61] **Markle HV.** Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1996;33(2) :247–356.
- [62] **Desgruelles C** Anticorps anti-cellules pariétales. In : Meyer O, Rouquette AM, Youinou P (eds). *Auto-anticorps marqueurs des maladies auto-immunes.* Paris : BMD, 1999 : 343-8
- [63] **Zittoun J** Les auto-anticorps anti-facteur intrinsèque. In : Meyer O, Rouquette AM, Youinou P (eds). *Auto-anticorps marqueurs des maladies auto-immunes.* Paris : BMD, 1999 : 337-42.
- [64] **Toh BH, Alderuccio F.** Pernicious anemia. *Autoimmunity* 2004 ; 37(4) : 357-61.
- [65] **Toh BH, Whittingham S, Alderuccio F.** Gastritis and pernicious anemia. *Autoimmune Diseases.*2006 ; 39 : 527-46.
- [66] **Alderuccio F, Sentry JW, Mashall ACJ, Biondo M, Toh BH.** Animal models of human disease : Experimental autoimmune gastritis – a model for autoimmune gastritis and pernicious anemia. *Clin Immunol.*2002 ; 102 : 48-58.
- [67] **Société Nationale Française de gastro-entérologie.** Gastrite aiguë et chronique [Image en ligne] [consultée le 13 Nov 2013]. Disponible : <http://www.snfge.asso.fr/05-Interne-Chercheurs/0B-internes-etudiants/objectifs/publication4/381.htm>.

- [68] **J.C. Delchier, C. Copie-Bergman.** Gastrites. [Image en ligne]. 2006 [consulté le 25 nov 2013] ; Disponible : [http://www.sfed.org/documents\\_sfed/files/mediatheque/vd06\\_gastrites.pdf](http://www.sfed.org/documents_sfed/files/mediatheque/vd06_gastrites.pdf)
- [69] Université médicale virtuelle francophone. Lésions élémentaires des cellules, tissus et organes [Image en ligne] [consultée le 13 Nov 2013]. Disponible: [http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath\\_2/site/html/iconographie.html](http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_2/site/html/iconographie.html).
- [70] **Pesotto F, Sabini B, Cechetto A, Plebani M, De Lazzari F, Pedini B, et al.** Helicobacter pylori infection and gastric autoimmune disease: is there a link? *Helicobacter*. 2003;8:578–84.
- [71] **Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ, Azzuri A, Benagiano M, Tamburini C et al.** Molecular mimicry between Helicobacter pylori antigens and H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med*. 2003;198:1147–56.
- [72] **Serraj K, Vogel T, Federici L, Ciobanu E, Mecili M, Kaltenbach G, et al.** Food-cobalamin syndrome. *Presse Med*. 2009;38:55–62.
- [73] **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(1) :63–70.
- [74] **Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH.** Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med*. 1994;96:239–46.

- [75] **Andrès E, Perrin AE, Demangeat C, Kurtz JE, Vinzio S, Grunenberger F, et al.** The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a Department of Internal Medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med.* 2003;14:221–6.
- [76] **Andrès E, Goichot B, Schlienger JL.** Food cobalamin malabsorption : a usual cause of vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med.* 2000; 160(3) : 2061-2.
- [77] **Dali-Youcef N, Andrès E.** An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM.* 2009 ; 102(1) : 17-28
- [78] [78] **Andrès E, Kaltenbach G, Perrin AE, Kurtz JE, Schlienger JL.** Food- cobalamin malabsorption in the elderly. *Am J Med.* 2002;113 (4) :351–2.
- [79] **Herbert V.** Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(5 suppl) :1213S–1222S.
- [80] **Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gülşen M, et al.** *Helicobacter pylori* — is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med.* 2000;160(9) :1349–53.
- [81] **Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP.** Vitamin B12 deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatr.* 2003;58:30–8.
- [82] **Carmel R.** Malabsorption of food-cobalamin. *Baillières Clin Haematol.* 1995;8:639–55.

- [83] **Andrès E, Noel E, Kaltenbach G, Perrin AE, Vinzio S, Goichot B, et al.** Carences en vitamine B12 avec test de Schilling normal ou syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses chez le sujet âgé. Etude de 60 patients. *Rev Med Interne*. 2003;24(4) :218–23.
- [84] **Zittoun J, Zittoun R.** Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Semin Hematol*. 1999;36(1) :35–46.
- [85] **Andrès E, Noël E, Maloisel F, Affenberger S, Kaltenbach G.** Les carences en vitamine B12 et leur traitement [Résumé en ligne]. *Mt* 2004 ; 10 (2) : 92-8. [Consulté le 14 Nov 2013] Disponible à partir d'URL : <http://www.jle.com/fr/print/e-docs/00/04/03/4C/article.phtml?fichier=images.htm>
- [86] **Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demengeat C, Ruellan A et al.** Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts. A propos de 20 observations. *Rev Med Interne*.2000 ; 21(11) : 946-54.
- [87] **Andrès E, Fothergill H, Mecili M.** Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. *Expert Opin Pharmacother*.2010 ; 11(2) : 249-56.
- [88] **Lane LA, Rojas-Fernandez C.** Treatment of vitamin b (12) deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother*. 2002;36 (7-8) :1268–72.
- [89] **Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J.** Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*. 1998;92(4) :1191–8.

- [90] **Andrès E, Henoun Loukili N, Noel E, et al.** Oral cobalamin (daily dose of 1 000 µg) therapy for the treatment of patients with pernicious anemia. An open label study of 10 patients. *Current Therapeutic Research.*2005 ; 66 : 13-22.
- [91] **Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T.** Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther.* 2003; 25(12) :3124–34.
- [92] **Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al.** Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 3 (CD004655).
- [93] **Andrès E, Affenberger S, Federici L, Korganow AS.** Pseudo-thrombotic microangiopathy related to cobalamin deficiency. *Am J Med.* 2006. 2006 ; 119(12) : e3.
- [94] **Savage DG, Lindenbaum J.** Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. *Baillieres Clin Haematol.* 1995 ; 8(3) : 657-78.
- [95] **Boudray C, Grange C, Durieu I, Levrat R.** Association d'une anémie de Biermer et de tumeurs carcinoïdes gastriques. *Rev Med Interne.*1998 ; 19(1) : 51-4.
- [96] **Cattan D.** Anémies d'origine digestive. *EMC-Hépatogastroentérologie.* 2005 ; 2 : 124-49.

## *Serment d'Hippocrate*

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

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

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

جامعة محمد الخامس - السويسي  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 237

سنة: 2013

**قلة الكريات الشاملة الناتج  
عن داء بيرمير  
(دراسة حول 12 حالة)**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

**الآنسة: أمل شارف**

المرددة في: 15 ماي 1988 بالرباط

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:** داء بيرمير - فيتامين ب 12 - قلة الكريات الشاملة.

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: جيلالي شعري

أستاذ في الطب الباطني

السيد: خالد التبيبي

أستاذ في الطب الباطني

السيدة: مونة معمور

أستاذة مبرزة في الطب الباطني

السيد: توفيق أمزيان

أستاذ مبرز في الطب الباطني