

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2013

Thèse N° 106/13

# CARENCE EN VITAMINE B12 CHEZ L'ENFANT (A propos de 3 Cas et revue de littérature)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/06/2013

PAR

Mlle. AMHAOUCH ZINEB  
Née le 03/02/1986 à Tafrant

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

CARENCE- COBALAMINE- ENFANT- ANÉMIE MÉGALOBLASTIQUE

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA ..... PRESIDENT  
Professeur de pédiatrie

Mme. CHAOUKI SANA..... RAPPORTEUR  
Professeur de pédiatrie

M. ATMANI SAMIR.....  
Professeur de pédiatrie

Mme. LAKHDAR IDRISSI MOUNIA..... JUGES  
Professeur agrégée de pédiatrie

M. AMRANI HASSANI MONCEF.....  
Professeur d'hématologie

---

# PLAN

---

LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
LISTE DES FIGURES .....	8
INTRODUCTION.....	10
MATERIELS ET METHODES .....	12
Observations.....	14
A. Observation N°1 .....	14
B. Observation N°2 .....	17
C. Observation N°3 : .....	21
DISCUSSION .....	26
I. La vitamine B12.....	27
A. Structure chimique .....	27
B. Métabolisme.....	28
B.1. Apport et besoins .....	28
B.2. Digestion et absorption .....	29
B.3. Transport sanguin .....	31
B.4. Métabolisme cellulaire .....	32
B.5. Rôle physiologique .....	33
B.6. Réserves et élimination.....	34
C. Explorations.....	35
C.1. Le dosage plasmatique de la vitamine B12.....	35
C.2. Le test de Schilling .....	35
II. La carence en vitamine B12 chez l'enfant.....	37
A. Définitions .....	37
B. Epidémiologie .....	37
C. Physiopathologie .....	38
D. Manifestations cliniques .....	39

D.1. Les manifestations hématologiques .....	39
D.2. Les manifestations neuropsychiatriques .....	42
D.3. Manifestations épithéliales .....	45
D.4. Stagnation staturo-pondérale et régression psychomotrice.....	46
D.5. Manifestations vasculaires.....	47
E. Diagnostic.....	49
E.1.Diagnostic positif .....	49
E.1.1.Dosage plasmatique de la vitamine B12 .....	49
E.1.2.Dosage de l'homocystéine et l'acide méthyl-malonique plasmatique et urinaire .....	49
E.1.3.Hémogramme .....	49
E.1.4.Myélogramme.....	49
E.2.Diagnostic étiologique .....	50
E.2.1.Test de schilling .....	50
E.2.2. L'endoscopie gastroduodénale.....	50
E.2.3.Auto anticorps .....	50
E.2.4.Etude cytogénétique et biologie moléculaire.....	51
F. Etiologies .....	51
F.1. Carence d'apport.....	53
F.2.Malabsorptions .....	53
F.2.1.Anémie de Biermer ou anémie pernicieuse juvénile.....	53
F.2.2.Gastrectomies.....	54
F.2.3.Malabsorption intestinale.....	54
F.3.Troubles héréditaires du métabolisme des cobalamines .....	55
F.3.1.Erreurs innées de l'absorption et du transport des cobalamines.....	55

a. Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (NDB12PP) .....	56
b. Déficit congénital en facteur intrinsèque : anémie pernicieuse congénitale. ....	57
c. Malabsorption sélective de cobalamine ou syndrome d'Imerslund - Grasbeck .....	58
d. Déficit en haptocorrine .....	59
e. Déficit en transcobalamines .....	60
F.3.2.Troubles de l'utilisation intracellulaire des cobalamines: aciduries méthylmaloniques .....	61
a. Déficits combinés en adénosyl-cobalamine et méthyl-cobalamine.....	62
b. Déficit en adénosyl-cobalamine .....	64
c. Déficit en méthyl-cobalamine .....	65
F.4. Démarche diagnostique devant un déficit en vitamine B12 .....	67
G. Traitement .....	68
G.1.Traitement classique : administration parentérale en vitamine B12 .....	68
G.2.Nouveaux modes de traitement : voie orale, sublinguale ou nasale .....	68
G.3. Traitement des troubles héréditaires .....	69
H. Evolution .....	70
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>71</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>73</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>78</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>91</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS:

Vit B12: vitamine B12

CBL : cobalamine

AdoCBL : adénosyl-cobalamine

MeCBL: méthyl-cobalamine

HC : haptocorrine

SD : syndrome

AP: anémie pernicieuse

TCb1R: récepteur protéinique de la transcobalamine

RAP: receptor-associated protein

Fig. : figure

NFS : numération formule sanguine

HGB : hémoglobine

VGM : volume globulaire moyen

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

GB : globule blanc

PNN : polynucléaires neutrophiles

PLQ : plaquettes

EEG : électroencéphalogramme

EMG : électromyogramme

IRM : imagerie par résonance magnétique

PEC : prise en charge

DS : déviation standard

SMG : splénomégalie

TDD : travers de doigt

ORL : oto-rhino-laryngologie

ATCD : antécédent

BIL T : bilirubine totale  
BIL D : bilirubine direct  
LDH : lactate déshydrogénase  
IM : intramusculaire  
FI : facteur intrinsèque  
Mg : milligramme  
Mm : millimètre  
G : gramme  
DI : décilitre  
MI : millilitre  
Ng : nanogramme  
Pg : picogramme  
µg : microgramme  
µm<sup>3</sup> : micromètre cube  
HCY-P : homocystéine plasmatique  
HCY-t : homocystéine total  
AMM-U : acide méthylmalonique urinaire  
AC : anticorps  
CN : cyanure  
Els : éléments  
HP : hélicobacter pylori  
ANR : apport nutritionnel recommandé  
THF: tétrahydrofolate  
DHF: dihydrofolate  
EGF: epidermal growth factor  
ADN: acide désoxyribonucléique

ARN: acide ribonucléique  
IL-6: interleukine 6  
TNF: tumor necrosis factor  
NGF: nerve growth factor  
UMP: uridine monophosphate  
TMP: thymine monophosphate  
TDP: thymine diphosphate  
TTP: thymine triphosphate  
MS: Méthionine synthase  
MTHFR: méthyl-tétrahydrofolate-réductase  
MCM: Méthylmalonyl CoA mutase  
AMN: amnionless  
TCII: transcobalamine II  
TCI-R: récepteur de la transcobalamine I  
ALAT: alanine-aminotransférase  
ASAT: aspartate-aminotransférase  
PBR: ponction biopsie rénale  
IG: Imlerslund-Grasbeck  
Fl: femtolitres  
HCL: acide chlorhydrique  
IPP: inhibiteur de la pompe à protons  
FI: facteur intrinsèque.  
NSE : niveau socio-économique  
ADP : adénopathie  
DHA : déshydratation

## LISTE DES FIGURES:

Figure 1: électroencéphalogramme: aspect lent surchargé de rythme rapide traduisant les myokimies

Figure 2: Imagerie par résonance magnétique en coupe axiale en séquence Flair (A) et pondérée T2 (B) et en coupe coronale en séquence pondérée T2 (C) montrant un élargissement modéré des sillons corticaux et du système ventriculaire (carrefours ventriculaires à 15 mm de diamètre)

Figure 3: Structure chimique de la vitamine B12

Figure 4: Schéma objectivant la voie d'absorption active de la vitamine B12 au niveau de la cellule iléale

Figure 5: Voies métaboliques de la vitamine B12

Figure 6: Schéma montrant le rôle de la vit B12 et THF dans la synthèse de l'ADN

Figure 7: Frottis sanguin périphérique montrant des neutrophiles hypersegmentés

Figure 8: frottis médullaire montrant l'aspect caractéristique de mégaloblastose

Figure 9: coupe axiale en pondération T2 et sagittale en pondération T1 chez un nourrisson âgé de 6 mois qui s'est présenté pour une hypotonie et retard des acquisitions montrant un élargissement des vallées sylviennes (A), et un amincissement du corps calleux (B)

Figure 10: coupes axiales, coronales pondérées en T2 et sagittales T1 réalisées chez une fille âgée de 22 mois montrant des hypersignaux dans la substance blanche périventriculaire (A) un élargissement du ventricule droit (B) et un hyperignal au niveau du corps du corps calleux (C).

Figure 11: face dorsale de la langue totalement dépapillée, avec des plages érosives ou ulcérées sur sa moitié antérieure.

Figure 12: ulcérations aphtoides sur la pointe et le dos de la langue, mesurant de 1 à 5 mm de diamètre.

Figure 13: Schéma montrant les différentes étapes du métabolisme de la cobalamine et les principales causes de carence

Figure 14: étapes du métabolisme de la vitamine B12 et étiologies correspondantes

Figure 15: Métabolisme intracellulaire de la vit B12 et différents désordres enzymatiques

Figure 16: arbre décisionnelle montrant la démarche diagnostique devant une carence en vitamine B12

---

# INTRODUCTION

---

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble, composée de cobalt d'où son nom cobalamine. C'est un cofacteur, avec la vitamine B6 et les folates, de la transformation de l'homocysteine en méthionine. Aussi présente-t-elle un rôle primordial dans la maturation des globules rouges, dans la fonction neuronale et la synthèse de l'ADN.

Le stock du nouveau né est essentiellement fourni par le transfert placentaire et il est ensuite entretenu grâce aux apports alimentaires, la vitamine B12 étant exclusivement d'origine animale.

La carence en vitamine B12 est une pathologie rare dans la population pédiatrique. Elle peut résulter de 3 mécanismes différents: la carence d'apport, les anomalies d'absorption et les erreurs innées du transport ou du métabolisme.

Les manifestations cliniques sont polymorphes, comportant des anomalies du développement psychomoteur et staturo-pondéral, des manifestations neurologiques, hématologiques et digestives. Il est capital de connaître les facteurs de risque et d'établir un diagnostic précoce afin d'instaurer rapidement un traitement substitutif.

A travers 3 observations pédiatriques du service de Pédiatrie du CHU HASSAN II et une revue de littérature, nous essayons d'analyser les différents tableaux clinico-biologiques du déficit en vitamine B12 afin d'établir un diagnostic précoce. Nous allons connaître les différents facteurs de risque et décrire les aspects thérapeutiques du déficit en vitamine B12.

---

# **MATERIELS ET METHODES**

---

C'est une analyse rétrospective des cas de carence en vitamine B12 hospitalisés au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès durant la période : janvier 2009 – décembre 2012.

Cette étude concerne 3 dossiers de carence de vitamine B12: 2 nourrissons de sexe féminin âgés de 4 et 7 mois et un garçon âgé de 13ans. Sur les observations, on précise les motifs d'admission, les modes de révélation, les principaux antécédents personnels et familiaux, les différentes investigations réalisées, l'approche thérapeutique et l'aspect évolutif.

## Observations:

### A. Observation N°1:

Il s'agit du nourrisson Y C, de sexe féminin, âgée de 4 mois, admise pour vomissements chroniques. C'est l'enfant unique de sa famille. Les parents sont cousins germains. Elle est née au terme d'une grossesse déroulée normalement, avec un poids de naissance de 2500g.

Elle est sous allaitement maternel exclusif avec une mauvaise prise pondérale.

#### Histoire clinique :

A l'âge de 3 mois, elle fait apparaître des vomissements post prandiaux tardifs faits de lait caillé, une anorexie et une pâleur d'accentuation progressive.

#### L'examen clinique:

La petite est consciente, stable sur le plan hémodynamique, eupnéique avec une légère déshydratation, une pâleur cutanéomuqueuse et une hypotonie axiale marquée. Elle a un poids à -2 DS et un périmètre crânien à -1DS.

L'abdomen est souple, sans viscéromégalie, ni masse palpable.

L'examen pleuro-pulmonaire est normal. L'examen cardio-vasculaire est également normal. On ne note pas de lésions cutanées. Les articulations et les aires ganglionnaires sont libres.

Il s'agit donc d'un nourrisson hypotrophique avec des vomissements chroniques, hypotonie et pâleur, tableau faisant évoquer soit une origine digestive (RGO, malabsorption..., sténose hypertrophique du pylore..) ou une maladie métabolique...

Les examens demandés sont les suivants :

#### Biologie:

- NFS : révèle une pancytopénie:

HGB: 5g/dl, VGM: normal, CCMH: normal.

PLQ: 100 000/mm<sup>3</sup>, PNN: 700/mm<sup>3</sup>

- Bilan hépatique normal.
- TSH : normale
- Ionogramme sanguin : normal.
- Calcémie et taux de protides : normaux.
- CRP < 6 mg/l

Le premier bilan révèle alors une pancytopénie justifiant la réalisation d'un myélogramme. Ce dernier est revenu en faveur d'une mégaloblastose. On a complété alors par le dosage de la vitamine B12 et des folates :

- Le dosage plasmatique de la vitamine B12: 0pg/ml puis à 11pg/ml (taux très effondré).
- Le dosage d'acide folique : normal.
- Le dosage de la vitamine B12 chez la mère: 33pg/ml (taux très bas)
- NFS chez la mère: normale

Le taux plasmatique de la vitamine B12 est effondré, il l'est également chez la mère permettant de retenir un déficit lié à une carence maternelle. L'enquête diététique n'a pas relevé de régime végétarien strict chez elle.

#### **Diagnostic retenu:**

Anémie mégaloblastique par carence en vitamine B12

#### **Traitement et évolution**

La patiente est mise sous vitaminothérapie à base d'hydroxocobalamine. L'évolution clinique et biologique est favorable avec une reprise de l'appétit en quelques jours.

- NFS de contrôle (à j10 de traitement) :

HGB: 8.3 g/dl, PLQ: normal, PNN: normal, taux de réticulocytes: très élevé, concentration de la vitamine B12 chez le nourrisson: normale

La mère est adressée en médecine interne pour suivi et complément de PEC.

### Observation n° 1

C'est un tableau de déficit en vitamine B12 en rapport avec un allaitement exclusif par une mère carencée. Les signes cliniques ne sont pas spécifiques : hypotrophie, vomissements et retard des acquisitions.

La biologie révèle l'anémie mégaloblastique avec atteinte des autres lignées.

Le diagnostic est retenu devant le taux plasmatique de vitamine B12 presque nul. La carence d'apport en est la cause présumée vue les valeurs également basses de la mère.

Le traitement par l'hydroxycobalamine a permis d'améliorer le tableau clinique et de corriger les anomalies hématologiques.

## **B. Observation N°2:**

### **Introduction:**

C'est B.E., un garçon, âgé de 13ans, transféré d'une structure hospitalière provinciale pour anémie.

C'est le cadet d'une fratrie de 3 enfants, né d'un mariage consanguin et habitant une région rurale. Le patient a eu un développement normal et il est scolarisé en 5ème année (primaire).

Il n'a pas d'antécédents familiaux particuliers et il n'a jamais été sérieusement malade.

### **Histoire clinique:**

Le début de la symptomatologie remonte à 4 semaines avant son admission, par l'installation d'une fatigabilité et d'une dyspnée d'effort avec une pâleur cutanéomuqueuse. Cette symptomatologie s'associe à des épisodes fébriles intermittents non chiffrés.

### **Examen clinique:**

L'enfant est apyrétique à 37°C avec des conjonctives décolorées et subictériques, une FR : 38 cycles/min, une FC : 96batt/min, et une TA : 12/06.

Il a un retard staturopondéral à -2DS (poids: 27kg taille : 143 cm)

L'abdomen est souple avec une discrète splénomégalie, sans hépatomégalie, ni masse palpable.

L'examen neurologique est normal. Il n'y a pas d'adénopathies périphériques ni de lésions cutanées. Le reste de l'examen est sans particularités.

**Devant ce tableau fait de pâleur, de splénomégalie, certains diagnostics sont évoqués en premier. On pense essentiellement aux leucémies, aux anémies hémolytiques constitutionnelles ou acquises (auto-immunes), à la leishmaniose (devant le contexte épidémiologique de la région...**

## Les examens complémentaires demandés en premier sont les suivants :

### Biologie:

- NFS:

HGB: 2.9 g/dl, VGM: 106fl, CCMH: 33g/dl.

PLQ: 63 000/mm<sup>3</sup>, GB: 5010/mm<sup>3</sup>, PNN: 2330/mm<sup>3</sup>, lymphocytes : 2140/mm<sup>3</sup>, puis GB: 3000/mm<sup>3</sup>.

Le frottis sanguin: absence de blastes, présence de très nombreux schizocytes.

Taux de réticulocytes: 58 000/mm<sup>3</sup>

- Ionogramme sanguin:

Urée: 1.48g/l, créatininémie: 10,2mg/l, objectivant une insuffisance rénale fonctionnelle.

Na<sup>+</sup>: 134meq/l, K<sup>+</sup>: 3meq/l, Ca<sup>++</sup>: 87mg/l, Phosphorémie: 46mg/l

BIL T: 36mg/l, BIL D: 27 mg/l, GOT: 49U/L, GPT: 33U/L, GGT: 14U/L, PAL: 244U/L, LDH: 335UI/L (très élevée), haptoglobine: 0.23g/l (basse).

Ferritinémie : élevée à 116.78µg/l, fer sérique: 0.70 mg/l

- CRP: 5g/l
- Glucose 6 phosphate déshydrogénase érythrocytaire: 9.8U/g (normale)
- Test de Coombs direct : négatif.
- Sérologie de leishmaniose : négative

### Radiographie thoracique:

Pas de foyer pulmonaire, pas d'élargissement médiastinal.

### Echographie abdominale :

Rate globuleuse homogène, foie et reins de taille normale.

Le premier bilan révèle donc une bicytopenie avec une macrocytose, des stigmates d'hémolyse biologique et une atteinte rénale faisant évoquer un syndrome hémolytique et urémique ou une microangiopathie thrombotique.

Les examens sont alors complétés :

- Myélogramme: moelle hypercellulaire avec présence d'érythroblastes macrocytaires, de chromatine perlée et de corps de Jolly témoignant d'une érythropoïèse active. L'aspect morphologique est compatible avec une anémie mégaloblastique.

Devant la mégaloblastose, un dosage de vitamine B12 et des folates est réalisé :

- Vitamine B12: 18pg/ml (très effondré)
- Folates plasmatiques: 8.15ng/l (normal)

Il s'agit alors d'un déficit en vitamine B12. L'enquête alimentaire révèle un régime végétarien depuis le bas âge. Cependant des examens à la recherche d'une autre origine sont demandés.

- Sérologies :
- AC anti-facteur intrinsèque : 2.5U/ml (négatif)
- AC anti-péroxydase : 1.6U/ml (négatif)
- AC anti-cellules pariétales : négatif
- TSH : 2.97µUI/L (normale), T3 : 3.48ng/l (normale), T4 : 0.71ng/l (normal)
- **Fibroscopie œsogastroduodénale avec biopsies gastriques et jéjunales:**

Aspect macroscopique normal, avec réalisation de biopsies gastriques et jéjunales.

La biopsie gastrique montre une gastrite non spécifique, en l'absence d'*Helicobacter pylori*, et la biopsie jéjunale montre un aspect en faveur d'une jéjunite interstitielle chronique non spécifique.

### Le diagnostic retenu:

Anémie mégaloblastique par carence en vitamine B12 + micro-angiopathie thrombotique

### Traitement et évolution

L'enfant a bénéficié initialement d'une transfusion de concentrés d'érythrocytes. Il a reçu également un traitement par vitamine B12 « hydroxo 5000 » selon le schéma suivant : 1mg en IM/j pendant 8jours, puis 1 mg per os/semaine pendant 1 mois.

L'évolution est marquée par l'amélioration clinique et biologique :

On a assisté à une correction des chiffres de l'hémogramme, avec à j28 du traitement : HGB : 12.4 g/dl, VGM : 85fl, GB : 5600/mm<sup>3</sup>, PLQ : 250 000/mm<sup>3</sup>, taux de réticulocytes : 80 000/mm<sup>3</sup>, rares schizocytes (voire tableau 1).

**Tableau 1 : Evolution des paramètres hématologiques avant et après traitement par la vitamine B12:**

	Transfusion		Vitamine B12			
	J0	J4	J6	J13	J19	J28
Hémogramme	0.83	2.59	2.56	3.42	3.87	3.42
Hématies (millions/mm <sup>3</sup> )						
Hémoglobine (g/dl)	2.9	5.7	7.6	10.7	11.5	12.4
Volume globulaire moyen (μ <sup>3</sup> )	106	88.8	90	87.1	89.7	85
Leucocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	5.01	3.07	4.41	3.52	4.31	5.6
Plaquettes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	63	56	45	237	200	250
Réticulocytes (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	58		35	68		80
Schizocytes	+++		Rares			

### Observation n°2 :

C'est le tableau d'une anémie mégaloblastique secondaire à un déficit en vitamine B12 chez un jeune de 13 ans (âge où peut être évoquée une maladie de Biermer dans sa forme juvénile ou un syndrome de malabsorption). L'enquête clinique et biologique révèle plutôt une carence d'apport.

Cette observation présente également une particularité : l'association à une microangiopathie thrombotique et des stigmates d'hémolyse biologiques.

### **C. Observation N°3 :**

Il s'agit du nourrisson A.G, de sexe féminin, âgée de 7mois, admise pour pâleur et hypotonie.

C'est la cadette d'une fratrie de 6. Les parents sont consanguins (1<sup>er</sup> degré) et ont un faible revenu. Elle est née à terme d'une grossesse déroulée sans incidents avec un poids de naissance à 3400g et une période néonatale sans particularités.

Elle est allaitée au sein avec un début de diversification alimentaire avant l'âge de 4 mois.

#### Histoire clinique :

Le début des troubles remonte à l'âge de 4 mois par l'installation d'une pâleur d'aggravation progressive avec une fatigabilité au moment des tétées et une régression des acquisitions psychomotrices à partir de cette date (perte de la tenue de la tête). A l'âge de 6 mois, une diarrhée s'installe avec des selles molles et fréquentes, compliquée d'épisodes de déshydratation pour lesquels elle est hospitalisée dans une structure pédiatrique provinciale.

### Examen clinique:

Elle pèse 5kg500 (-2 DS) pour une taille à 62cm (-2DS). Le PC est à 41cm (-1 DS). La température est à 37,2°C. Elle présente une pâleur cutanéomuqueuse, et des signes de déshydratation à 10%.

Elle a un mauvais contact oculaire avec une hypotonie axiale. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs sans signes d'atteinte pyramidale ni extrapyramidale.

L'examen cardiovasculaire et pleuro-pulmonaire sont sans particularités. Le reste de l'examen somatique ne montre pas d'anomalies.

C'est un nourrisson admis pour pâleur, une stagnation staturo-pondérale, une régression des acquisitions, une diarrhée et des signes de déshydratation.

Ce tableau évoque soit une encéphalopathie chronique infectieuse ou métabolique ou encore secondaire à un syndrome de malabsorption...des troubles métaboliques ou ioniques peuvent également être évoqués.

### Examens complémentaires :

#### Biologie:

- NFS:

HGB: 4.7g/dl, VGM: 104  $\mu$ 3, CCMH: 32%.

GB: 5890, PNN:1000/mm<sup>3</sup>, PLQ: 80 000/mm<sup>3</sup>.

- CRP : 83
- Transaminases : normales.
- Ionogramme sanguin : normal.
- Calcémie et ferritinémie normales.
- ECBU : négatif
- Echographie abdominale : normale.
- Radiographie thoracique : foyer pulmonaire.
- TSH, T3 et T4 : normaux.

- Sérologies de : EBV, CMV et HIV négatives
- Anticorps antitransglutaminases : négatifs.

Devant la pancytopénie, un médullogramme, est revenu en faveur d'une anémie mégaloblastique.

- Dosage de la vitamine B12: 42 pg/ml (normal : 180–914).
- Les folates: 14,10 ng/ml.
- Dosage de la vitamine B12 chez la mère: effondré (du fait d'un défaut d'apport).

#### **Traitement:**

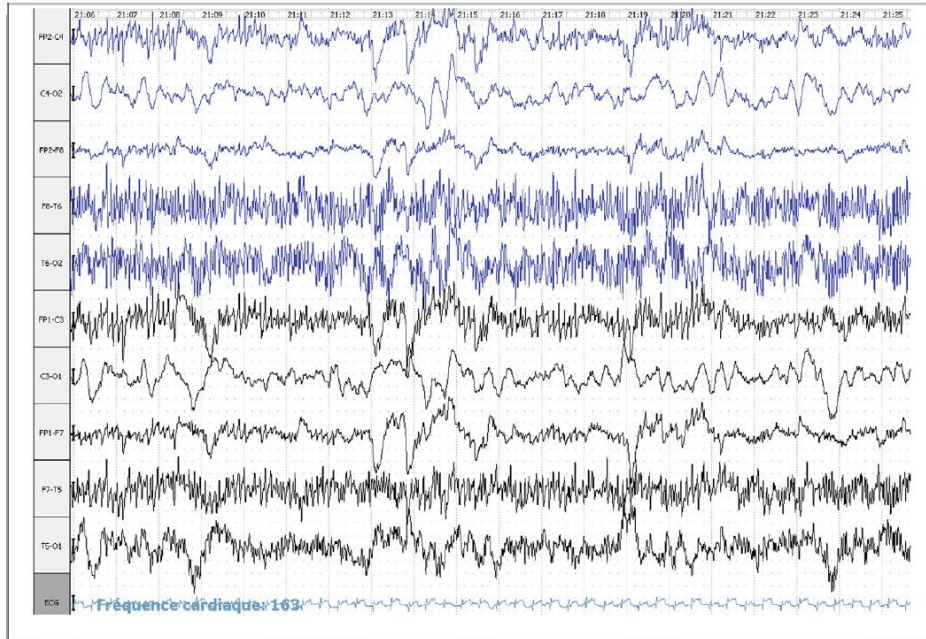
- Traitement de l'infection pulmonaire par C3G pendant 15 jours
- Traitement par hydroxocobalamine « hydroxo 5000 » à dose de 1mg/jr en IM pendant 8 jours.

#### **Evolution initiale:**

L'évolution a été marquée par l'apparition au 4<sup>ème</sup> jour du traitement (après la 4<sup>ème</sup> injection) de myoclonies distales, de la face, des yeux et de la langue sans notion de crise convulsive. Ces troubles étaient observés pour la première fois et ce bien après l'instauration du traitement. Ces mouvements involontaires étaient continus, ils disparaissaient seulement au sommeil.

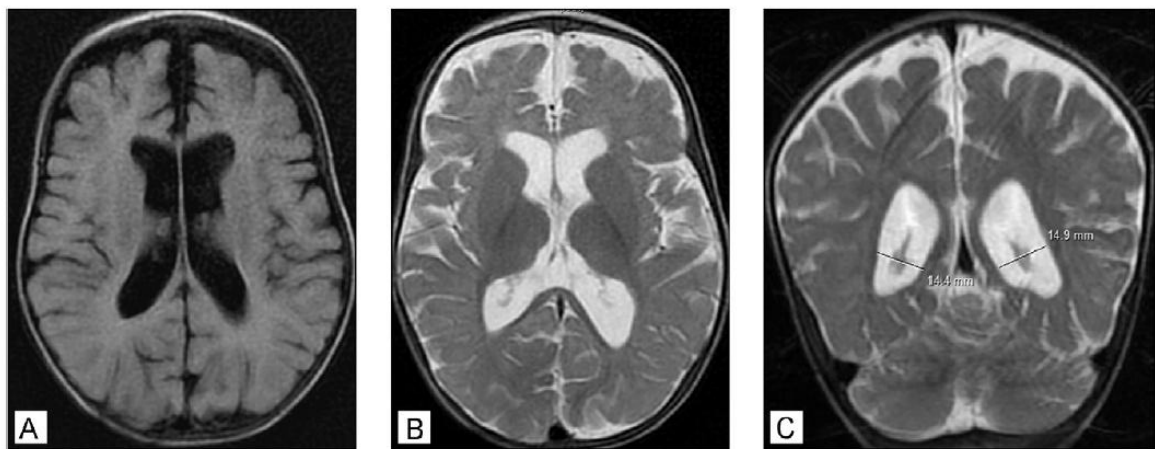
#### **EEG:**

L'électroencéphalogramme (EEG) a montré une activité anormale comportant des séquences d'ondes lentes surchargées de rythmes rapides (fig1).



**Fig. 1:** électroencéphalogramme: aspect lent surchargé de rythme rapide traduisant les myokimies

**IRM cérébrale:** a révélé une atrophie cérébrale diffuse (figure2).



**Fig. 2:** Imagerie par résonance magnétique en coupe axiale en séquence Flair (A) et pondérée T2 (B) et en coupe coronale en séquence pondérée T2 (C) montrant un élargissement modéré des sillons corticaux et du système ventriculaire (carrefours ventriculaires à 15 mm de diamètre)

### Evolution ultérieure:

La patiente a été traitée initialement par benzodiazépines (diazépam) sans amélioration, puis par piracétam avec disparition des myoclonies. L'évolution clinique a ainsi été favorable avec la disparition des mouvements après 4 jours de traitement et sans rechute avec un recul de 6 mois.

La vitaminothérapie a été poursuivie et a abouti à une amélioration de l'état neurologique avec la disparition de l'hypotonie et une reprise du développement psychomoteur en quelques semaines. Parallèlement à cette évolution clinique, la correction biologique de toutes les lignées sanguines s'est faite avec la disparition de la pancytopénie après 3 semaines de traitement et avec des taux plasmatiques de vitamine B12 normalisés à distance du traitement.

#### Observation n°3:

C'est le tableau d'un nourrisson admis pour une régression psychomotrice, une stagnation staturo-pondérale avec, pâleur et des signes digestifs. Le premier bilan révèle une pancytopénie et le médullogramme montre une mégaloblastose. Le taux de vitamine B12 est faible témoignant d'un déficit vitaminique. L'enquête alimentaire et le dosage chez la mère confirment l'aspect carenciel lié à un régime maternel végétalien

Le début du traitement s'associe à l'apparition de mouvements anormaux : myoclonies distales fines, corrigées par le piracétam.

---

# DISCUSSION

---

# **I. La vitamine B12:**

## **A. Structure chimique:**

La vitamine B12 est hydrosoluble et son poids moléculaire est de 1335 daltons. Elle existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées par le terme de cobalamines.

La structure de base comprend quatre parties dont les trois premières sont communes à toutes les cobalamines:

- un noyau tétrapyrolique.
- un atome de cobalt qui possède deux valences libres.
- un nucléotide relié à l'atome de cobalt et dont la base est spécifique de la vitamine B12, une partie variable reliée à l'atome de cobalt et définissant la cobalamine: il s'agit par exemple d'un groupement CN (cyanure) caractérisant la cyanocobalamine qui est la forme utilisée en thérapeutique. L'hydroxocobalamine est la forme inactive présente dans le cytoplasme. Les deux formes actives sont la méthylcobalamine (cytoplasme) et la 5'déoxyadénylcobalamine (mitochondries) [1,2].

## Cobalamin (vitamin B12)

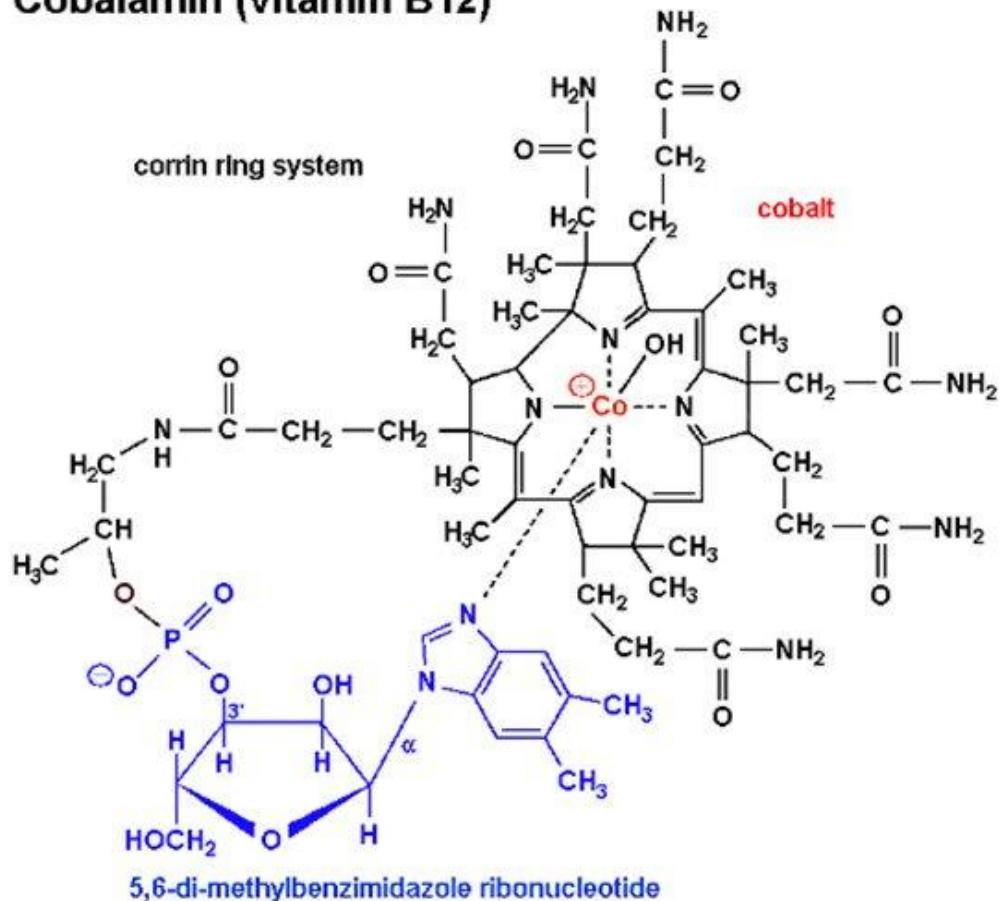


Fig. 3 : Structure chimique de la vitamine B12 [3]

### B. Métabolisme:

#### B.1. Apport et besoins [1,2]:

Chez l'homme l'origine des cobalamines est exclusivement alimentaire.

Absente dans les végétaux, la vitamine B12 est apportée par la consommation de produits d'origine animale.

Les aliments courants les plus riches sont la viande, le foie, les œufs et le lait.

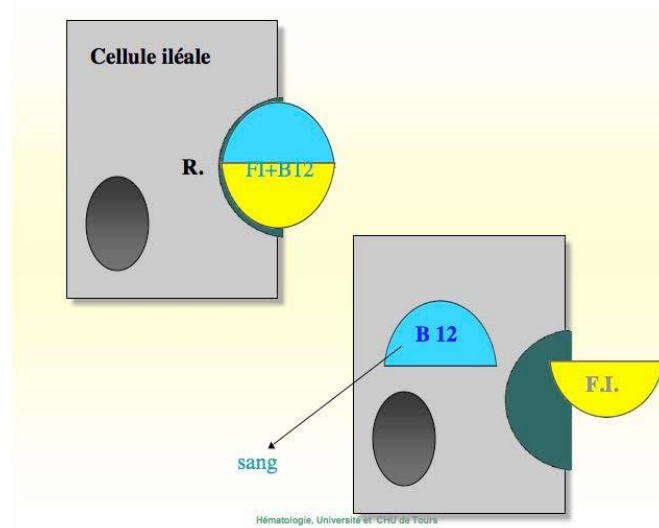
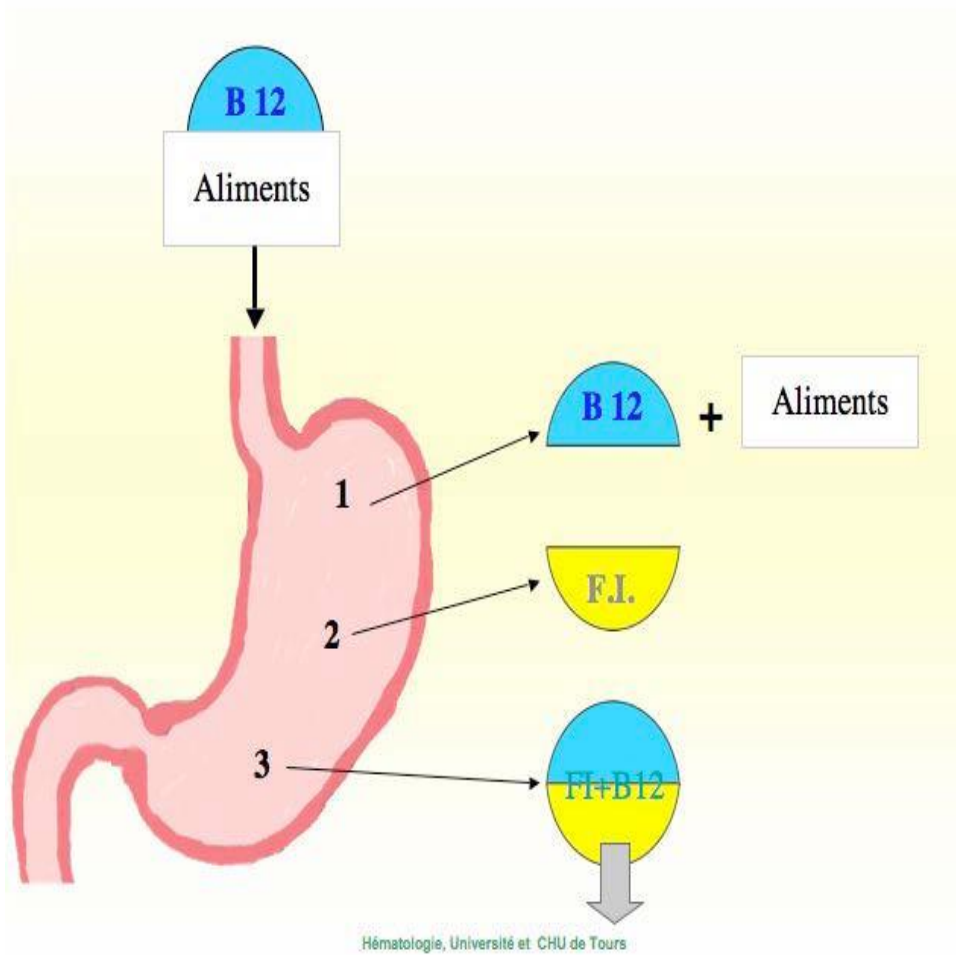
Les besoins journaliers sont variables selon les tranches d'âge.

## **B.2. Digestion et absorption:**

La vitamine B12 ingérée est liée à des protéines alimentaires. Elle en est dissociée sous l'influence du suc gastrique, surtout de l'acide chlorhydrique et de la pepsine, puis elle se lie aux haptocorrines, glycoprotéines porteuses présentes dans les sécrétions salivaires et gastriques [4,5,6]. Dans le duodénum, ces protéines sont progressivement digérées et la vitamine B12 libre se lie alors au facteur intrinsèque (FI), sous l'effet des sécrétions biliaires et pancréatiques. Le FI (glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales du corps et du fundus de l'estomac), en se liant à la vitamine B12, la protège du catabolisme bactérien iléal.

Deux systèmes distincts contribuent à son absorption intestinale:

- Le premier, spécifique et dépendant du FI, est saturable: une succession de transports intraluminaux aboutit, dans l'iléon terminal, à la liaison du complexe vitamine B12-FI à un récepteur cellulaire spécifique [2] la cubuline, absente dans la maladie congénitale d'Immerslund-Grasbeck.
- Le second système d'absorption est indépendant du FI: 1% à 5% de la dose de vitamine B12 ingérée est absorbée par simple diffusion [2]. Il ne permet pas l'absorption d'une dose suffisante avec le régime alimentaire habituel mais, étant insaturable, il permet d'envisager un traitement substitutif per os.



**Fig. 4** : Schéma objectivant la voie d'absorption active de la vitamine B12 au niveau de la cellule iléale [1]

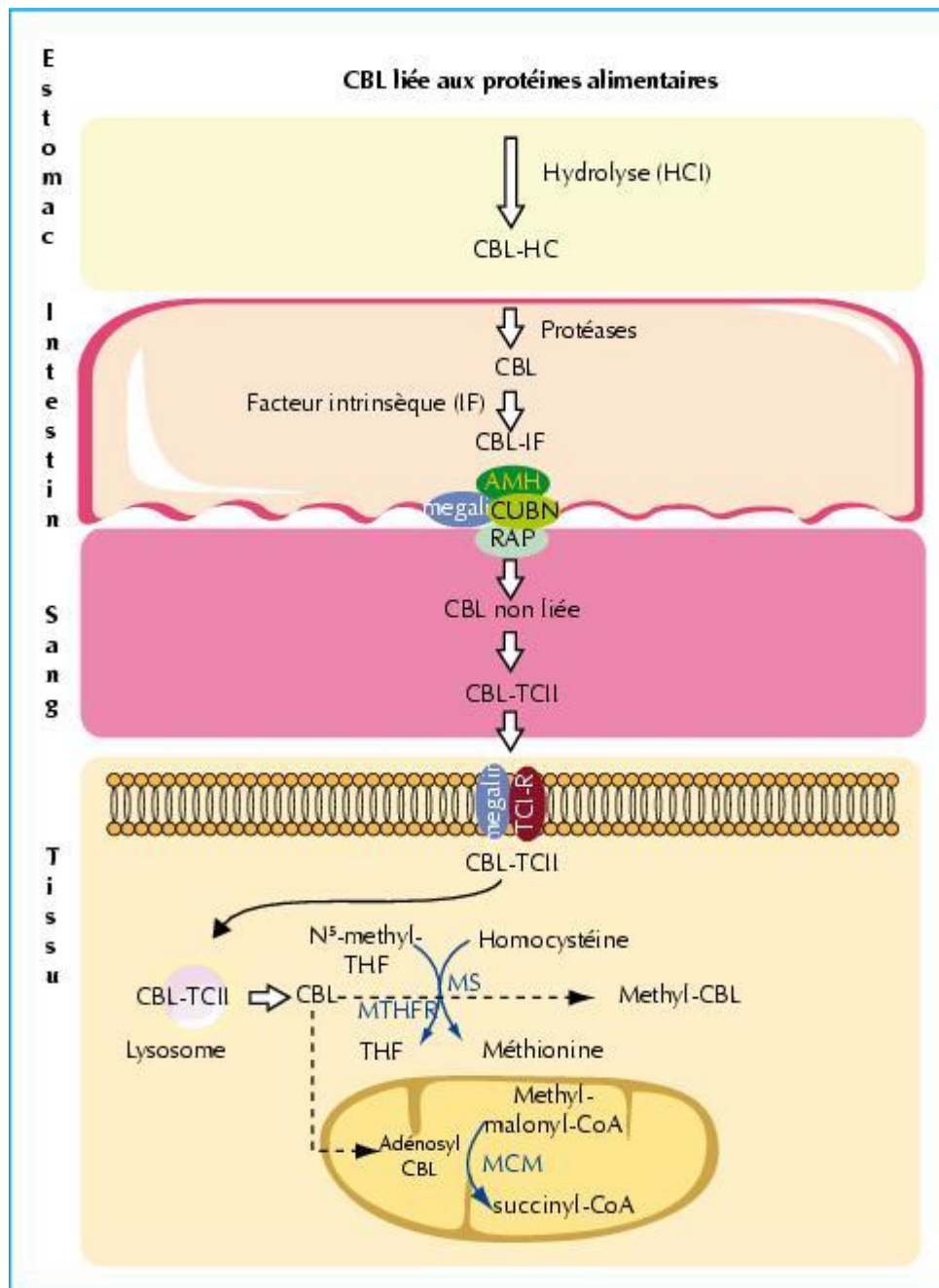
### **B.3. Transport sanguin :**

Après endocytose, la vitamine B12, dissociée du FI, traverse la muqueuse iléale et arrive dans la circulation portale, ou elle se lie surtout à la transcobalamine II [2].

La physiologie de la phase sanguine n'est pas totalement élucidée. Il y aurait au moins trois transporteurs sériques, les transcobalamines 1, 2 et 3, (TC I, II et III), qui participent à des systèmes de transport parallèles [2,5].

Les transcobalamines I et III sont synthétisées par le granulocyte neutrophile et véhiculent la vitamine B12 aux organes de réserves (foie). La transcobalamine II (holo-transcobalamine) est synthétisée par l'hépatocyte et joue un rôle physiologique important, elle transporte la majorité de la vitamine B12 aux cellules utilisatrices (moelle osseuse+++ ) en se liant de façon spécifique à la membrane cellulaire, permettant ainsi l'apport vitaminique aux voies métaboliques cellulaires [1,2,5], Son dosage sérique est plus précis que celui de la vit. B<sub>12</sub> qui lui, quantifie la quantité de cobalamine liée aux trois transcobalamines.

## B.4. Métabolisme cellulaire:



**Fig. 5:** Voies métaboliques de la vitamine B12 [7]

La vitamine B12 est nécessaire à la multiplication cellulaire. Ceci est particulièrement évident au niveau de certaines cellules à renouvellement rapide comme les cellules hématopoïétiques. La 5' déoxy-adénosylcobalamine est le coenzyme nécessaire à la conversion du méthylmalonyl-coenzyme A en succinylcoenzyme A [1,2].

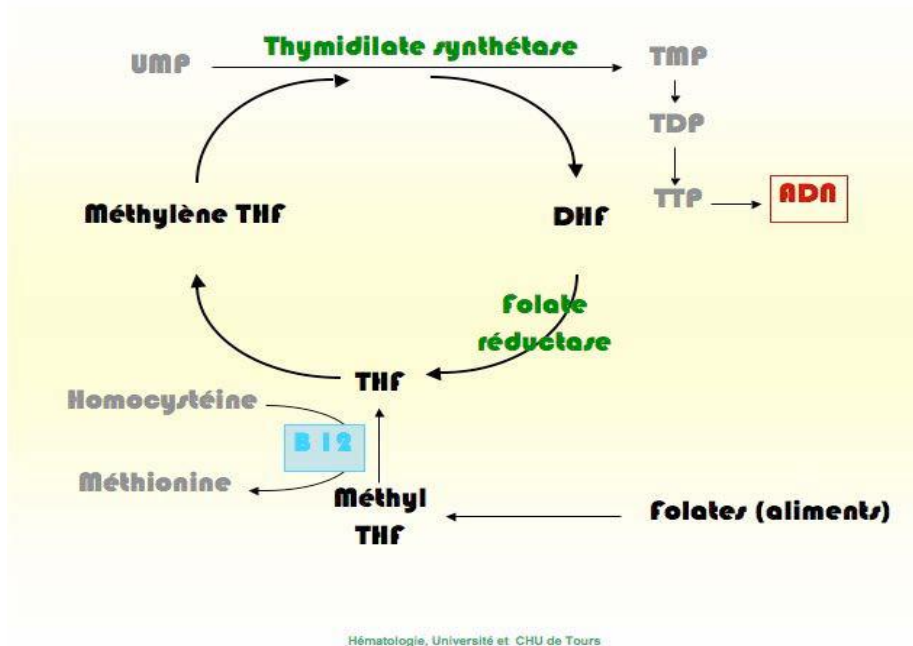
#### **B.5. Rôle physiologique:**

La vitamine B12 joue un rôle essentiel dans l'organisme, c'est un cofacteur, avec la vitamine B6 et l'acide folique de la transformation de l'homocystéine en méthionine, il participe à la maturation des globules rouges, à la fonction neuronale et à la synthèse de l'ADN, assure l'intégrité structurelle et fonctionnelle de la myéline nerveuse [8,9].

La méthylcobalamine est le coenzyme permettant les deux réactions combinées suivantes [1,2] :

- conversion de l'homocystéine 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 vit. B<sub>12</sub>.



**Fig. 6 :** Schéma montrant le rôle de la vit B12 et THF dans la synthèse de l'ADN [1]

### **B.6. Réserves et élimination:**

Les réserves de la vitamine B12 sont essentiellement hépatiques. Le foie contient environ 1,5 mg de cobalamines.

Physiologiquement, les besoins en vitamine B12 sont largement assurés car :

1. les apports quotidiens sont importants (100 mg).
2. les besoins quotidiens (2 à 5 mg) sont largement couverts.
3. les pertes sont très faibles.
4. les réserves totales (2 à 4 mg) sont très importantes.

Les besoins sont augmentés lors de la grossesse et de la croissance. En pathologie, toutes les situations d'érythropoïèse accélérée (hémolyse, hémorragie ...) entraîneront également une consommation plus importante de vitamine B12.

Dans tous les cas, compte tenu des réserves importantes (2 à 4 ans), une carence en vitamine B12 n'aura de retentissement sur l'hématopoïèse que plusieurs mois ou années après son installation.

Des besoins augmentés de façon temporaire ne nécessitent donc pas de supplémentation systématique (grossesse par exemple) [1].

La vitamine B12 excédentaire est excrétée dans la bile, elle subit un cycle entéro-hépatique avec réabsorption au niveau de l'iléon, l'élimination est également urinaire [1]. Dans le rein, la mégaline, un récepteur du tubule rénal proximal, permet la réabsorption de la vitamine B12 excrétée dans l'urine primitive [6,9,10].

De ce fait, les réserves physiologiques en vitamine B12 sont abondantes: ceci explique l'installation tardive et insidieuse des signes cliniques et la dissociation fréquente entre l'importance des anomalies biologiques (l'anémie en particulier) et le caractère discret des manifestations cliniques [10].

## C. Explorations:

### C.1. Le dosage plasmatique de la vitamine B12:

C'est l'examen de base pour objectiver une carence quelque soit sa cause.

Effectué par technique radio-immunologique, les valeurs sériques normales sont de 200 à 500 pg/ml [1].

**Tableau 2 :** Interprétation des concentrations plasmatiques de vitamine B12

[11-17]:

Valeurs de vitamine B12	Interprétation
< 150 pmol/l	Carence
150 pmol/l - 220 pmol/l	Carence possible
> 220 pmol/l	Carence rare

### C.2. Le test de Schilling :

Il s'agit d'un test d'exploration de l'absorption de la vitamine B12. Il doit être réalisé après le dosage radio-immunologique de la vitamine B12 car sa phase initiale

comporte une saturation de l'organisme par injection parentérale de 1000 microgrammes de vitamine B12. On fait ensuite ingérer 1 microcurie de Vitamine B12 marquée au cobalt 57 : chez le sujet normal, la vitamine B12 se fixe au FI, arrive à l'iléon, traverse la muqueuse et se retrouve dans le plasma. Comme les transporteurs sont saturés, la B12 réellement absorbée est éliminée dans les urines des 24 heures où une radioactivité supérieure à 10% de la radioactivité ingérée doit donc être normalement retrouvée [1].

## II. La carence en vitamine B12 chez l'enfant:

### A. Définitions:

Plusieurs définitions de la carence en vitamine B12 sont proposées dans la littérature en 2004:

1. Taux sérique < 200 pg/ml (150 pmol/L) sur 2 prélèvements [10,18].
2. Taux sérique < 160 pg/ml [10,19].
3. Taux sérique < 200 pg/ml et taux sérique de l'homocystéine totale > 13 µmol/L ou taux de l'acide méthylmalonique > 0,4 µmol/L en l'absence d'une insuffisance rénale, d'un déficit en folates ou en vitamine B6 [8,10,20].
4. Taux sérique < 200pg/ml avec des signes cliniques neurologiques et/ou des anomalies hématologiques [10,14].

La 3<sup>ème</sup> définition apparait la plus pertinente. C'est la plus utilisée pour confirmer une carence en vitamine B12.

### B. Epidémiologie:

Les études épidémiologiques donnent une prévalence de la carence en vitamine B12 d'environ 20% dans la population générale des pays industrialisés ; 15% dans l'étude de Framingham [21].

La carence en vitamine B12 chez l'enfant est plus fréquemment due à une carence d'apport, plus rarement à des déficits congénitaux en transcobalamines, en enzymes intervenant dans le métabolisme cellulaire des cobalamines ou à une maladie d'Immerslund-Grasbeck, et touche surtout les pays en voie de développement et sous-développés [9,10,14].

### **C. Physiopathologie:**

L'altération de la synthèse de l'ADN entraîne un blocage de la maturation cellulaire touchant d'abord les cellules à multiplication rapide d'où les manifestations hématologiques et cutanéomuqueuses. L'altération de la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine se traduit par un défaut de synthèse de la protéine de base de la myéline; ce défaut de synthèse est responsable de l'apparition des anomalies de la conduction nerveuse [22-25]. Les troubles neurologiques peuvent aussi être expliqués par le rôle de cofacteur de la vitamine B12 dans la régulation de la synthèse et de l'activité de certaines cytokines à tropisme neurologique [22,26,27]. Chez des patients présentant une carence en vitamine B12 accompagnée d'une atteinte neurologique, on a mis récemment en évidence une baisse de certaines cytokines neurotrophiques comme l'EGF (epidermal growth factor) et l'interleukine 6 (IL-6), et une augmentation dans le sang et le liquide céphalorachidien du taux de cytokines neurotoxiques comme le TNF (tumor necrosis factor), le NGF (nerve growth factor) et le ligand du facteur CD 40 soluble. Après correction de la carence en vitamine B12, le taux de ces différentes cytokines se normalise [22].

Lors des carences en vitamine 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'installent une atrophie des épithéliums et une érythropoïèse de type mégaloblastique cause d'anémie. Les lignées granulocytaires neutrophiles et mégacaryocytaires ne sont pas épargnées et le tableau hématologique est celui d'une pancytopénie.

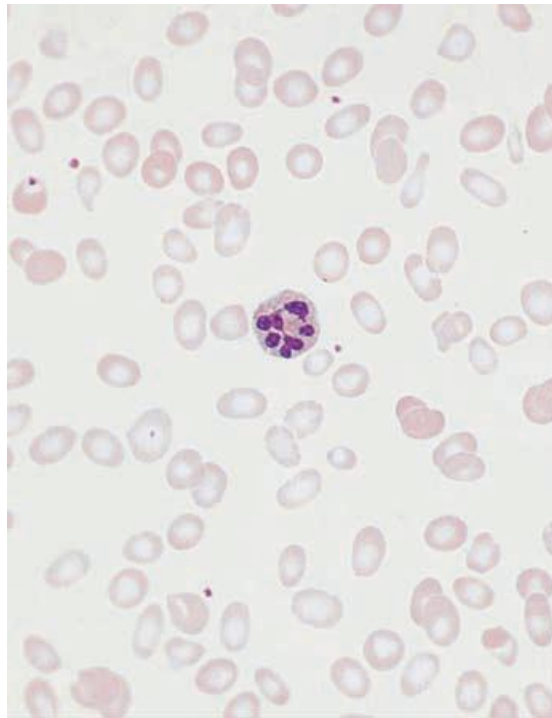
## **D. Manifestations cliniques**

Les manifestations cliniques sont polymorphes et de gravité variable, allant de polynévrites sensitives banales ou d'anomalies isolées de l'hémogramme à type de macrocytose ou d'hyper-segmentation des neutrophiles, à des tableaux gravissimes de sclérose combinée de la moelle ou d'anémie hémolytique, voire de pancytopénie et de pseudo-micro-angiopathie thrombotique.

### **D.1. Les manifestations hématologiques:**

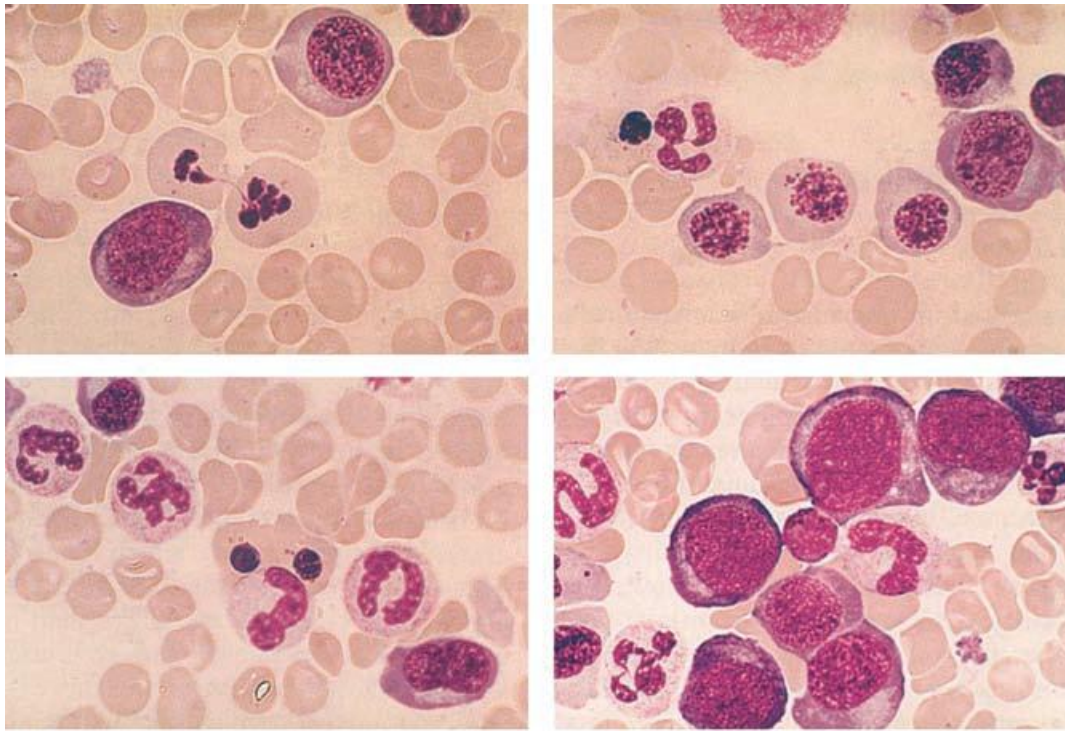
Elles peuvent aller d'une simple perturbation asymptomatique de l'hémogramme jusqu'à des tableaux sévères de cytopénies profondes ou encore à des présentations atypiques pouvant simuler une hémolyse aiguë ou une hémopathie maligne [7,10,28-31].

L'anémie macrocytaire mégaloblastique est l'anomalie la plus fréquente. La macrocytose est classiquement très marquée au cours d'une carence en cobalamine, en général supérieure à 110-120 fL en cas de maladie de Biermer. Une leucopénie et/ou une thrombopénie de sévérité variable y sont souvent associées, réalisant des tableaux de pancytopénie. Il existe également fréquemment une hyper-segmentation des neutrophiles (fig. 7), qu'il convient de rechercher sur le frottis. Cette donnée est souvent manquante de par l'utilisation des automates. Sur le plan clinique, le syndrome anémique lié à la carence en vitamine B12 est d'installation très progressive (réserves de vitamine B12 de cinq à dix années). Le teint est souvent sub-ictérique en rapport avec la composante hémolytique associée. Les cheveux sont gris et le visage bouffi [7,28,32,33].



**Fig. 7 :** Frottis sanguin périphérique montrant des neutrophiles hypersegmentés [34]

Au myélogramme, la mégaloblastose donne à la moelle un aspect bleuté en rapport avec l'hyperbasophilie. La lignée rouge est le siège d'une anisocytose et d'une ovalocytose. Il existe également une hyper-segmentation nucléaire des polynucléaires neutrophiles (fig. 7) [7,32,33].



**Fig. 8 :** frottis médullaire montrant l'aspect caractéristique de mégalo blastose [34]

« 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 [4,7,10]. Outre les désordres précités, la carence en vitamine B12 peut se révéler par un syndrome simulant une micro angiopathie thrombotique, associant anémie hémolytique (plus ou moins régénérative), thrombopénie et schizocytose. Ce tableau est observé dans environ 10 % des cas [7,28].

Sur un plan pratique, ces anomalies disparaissent au maximum en quelques jours, voire quelques semaines, sans séquelles avec une restitution quasi obligatoire et ad integrum du statut hématologique (la non-guérison devant faire remettre en doute le diagnostic de carence en vitamine B12 pour ces anomalies hématologiques)

[7,28]. Ainsi, une crise réticulocytaire s'observe en moyenne en une semaine, et la normalisation du volume globulaire moyen en un mois, celle de la concentration d'hémoglobine en deux à trois mois.

### **D.2. Les manifestations neuropsychiatriques:**

La sémiologie neurologique de la carence en vitamine B12 est extrêmement polymorphe. Le tableau neurologique peut être au premier plan par rapport au syndrome hématologique et/ou survenir de manière isolée sans aucune perturbation de l'hémogramme.

La vitamine B12 (CBL, cobalamine) a une variété de fonctions biologiques mais surtout elle est essentielle pour l'hématopoïèse et le développement du système nerveux. La carence en CBL chez l'adulte se manifeste par une polyneuropathie, dégénérescence subaiguë combinée de la moelle épinière, la démence ou la dépression. La déficience clinique du système nerveux mature se développe lentement en mois ou en années [35,36], Cela contraste avec la carence en CBL chez les enfants et les nourrissons, chez qui les phénomènes de maturation cérébrale ne sont pas encore achevés. Le déficit peut lourdement entraver les processus de myélinogénèse, d'axonogénèse et de synaptogénèse.

Cela explique la nature des symptômes neurologiques les plus communs et qui comprennent l'hypotonie, l'irritabilité ou la léthargie, un retard de développement et même régression des acquisitions psychomotrices [35,38,39], l'épilepsie ou des mouvements anormaux [35,37,40]. Les difficultés d'apprentissage, le retard mental peuvent se voir chez les jeunes enfants. Les polyneuropathies, le plus souvent sensibles, sont également décrites [35,41].

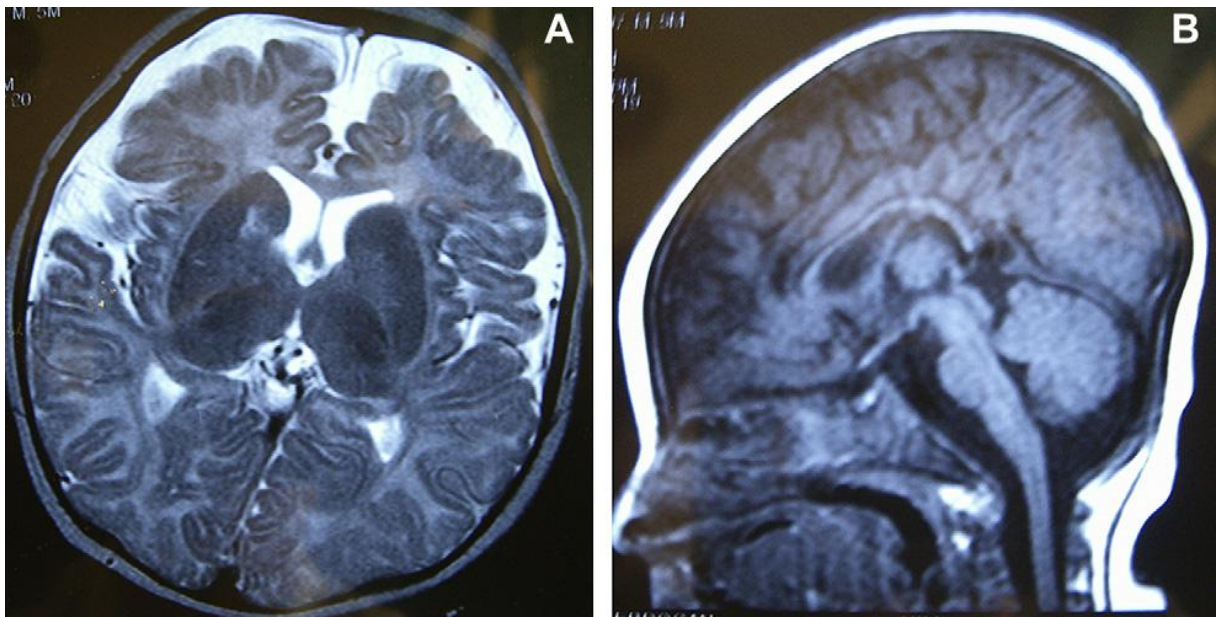
Le tableau de sclérose combinée de la moelle est le plus classique, mais il est rarement observé actuellement. Il associe un syndrome cordonal postérieur et un syndrome pyramidal déficitaire [7,10,42-44]. Une atteinte spinothalamique

douloureuse, une ataxie cérébelleuse, des troubles sphinctériens ou une névrite optique rétrobulbaire sont également possibles aussi bien chez l'adulte que chez le grand enfant.

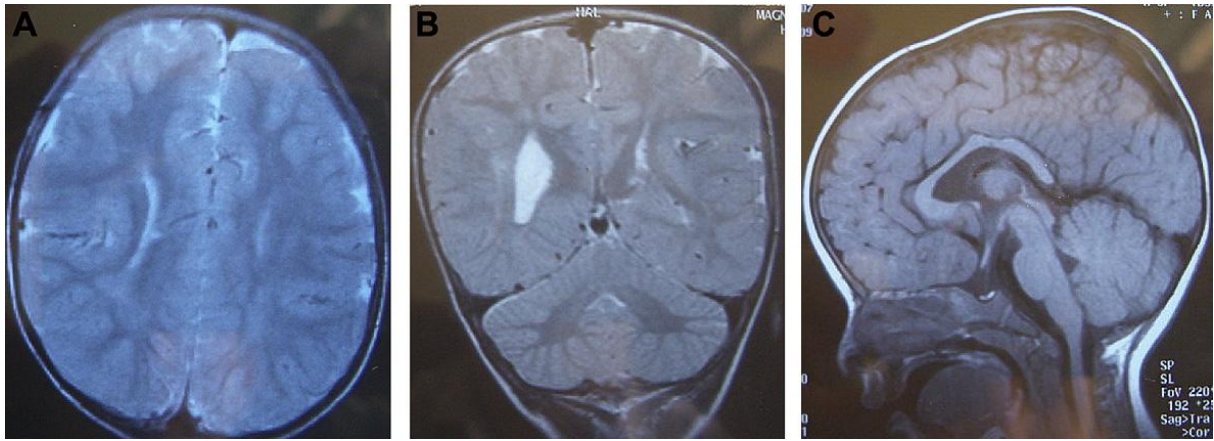
De manière générale, l'amélioration des symptômes et signes neuropsychiatriques est d'autant plus médiocre que l'atteinte est ancienne et avancée, d'où le caractère impératif d'un diagnostic précoce et d'une supplémentation dans les plus brefs délais [7,44,45]. Cette non-amélioration ou non-régression pose également la question du lien certain et exclusif entre la manifestation rapportée et la cause carencielle retenue.

L'IRM cérébrale ou cérébro-médullaire peut objectiver la présence d'un amincissement du corps calleux, une atrophie corticale, des grandes vallées sylviennes, hydrocéphalie, asymétrie des ventricules latéraux, une myélinisation retardée, ou ne pas objectiver aucune anomalie radiologique [46].

Les lésions de dégénérescence subaigüe combinée de la moelle est rarement retrouvée chez l'adulte, elles sont représentés par la présence d'un hyper signal T2 plus particulièrement au niveau des cordons postérieurs de la moelle cervicale ou dorsale, associé ou non à un renflement médullaire œdémateux en T1. Plusieurs observations d'anomalies cliniques évidentes sans aucun signe IRM décelable ont été rapportées, ce qui pourrait témoigner du caractère tardif des anomalies radiologiques [46].



**Fig.9** : coupe axiale en pondération T2 et sagittale en pondération T1 chez un nourrisson âgé de 6 mois qui s'est présenté pour une hypotonie et retard des acquisitions montrant un élargissement des vallées sylviennes (A), et un amincissement du corps calleux (B) [46].



**Fig. 10 :** coupes axiales, coronales pondérées en T2 et sagittales T1 réalisées chez une fille âgée de 22 mois montrant des hypersignaux dans la substance blanche périventriculaire (A) un élargissement du ventricule droit (B) et un hyperignal au niveau du corps du corps calleux (C) [46].

### **D.3. Manifestations épithéliales :**

Elles sont dominées par les signes digestifs. 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 décapillée, sèche, lisse, avec une gêne douloureuse à l'alimentation. D'autres symptômes à type de vomissements, de dyspepsies, de diarrhées ou de troubles fonctionnels digestifs ont été rapportés, mais le lien avec la carence en B12 n'est pas encore certain [7,10].

Les autres manifestations épithéliales de la carence en vitamine B12 sont les ulcères cutané-muqueux récidivants, les infections urinaires à répétition liées à une défaillance de la barrière muqueuse de l'appareil urinaire [7,10].



**Fig. 11:** face dorsale de la langue totalement décapillée, avec des plaques érosives ou ulcérées sur sa moitié antérieure [47]



**Fig. 12:** ulcérations aphtoides sur la pointe et le dos de la langue, mesurant de 1 à 5 mm de diamètre [47]

#### **D.4. Stagnation staturo-pondérale et régression psychomotrice :**

Une carence en vitamine B12 peut être révélée chez l'enfant par une stagnation staturo-pondérale avec retard des acquisitions psychomotrices associées ou non à d'autres manifestations hématologiques, gastro-intestinales ou vasculaires [35]. La vitamine B12 joue un rôle essentiel dans le métabolisme des cellules à multiplication rapide, tel que le cartilage de croissance, les cellules hématologiques et les cellules épithéliales.

Le bilan étiologique de tout retard de développement staturo-pondéral chez l'enfant doit comporter la recherche de la carence en vitamine B12, même en l'absence de signes hématologiques associés, plus particulièrement si la mère est végétarienne ou atteinte de maladie de Biermer.

#### **D.5. Manifestations vasculaires :**

La carence en vitamine B12 est une des causes d'hyper-homocystéinémie. Cette dernière est actuellement reconnue comme étant un facteur de risque indépendant de maladie thromboembolique veineuse, avec un risque relatif relativement modéré de 1,5 à 2 selon les études. Cependant, les cas de thrombose veineuse avec carence en cobalamine bien documentés demeurent peu fréquemment rapportés dans la littérature [7,48,49]. La plupart des cas de carence en B12 révélés par une thrombose veineuse profonde rapportés dans la littérature sont en rapport avec une maladie de Biermer ou avec une insuffisance d'apport exogène. En pratique, une thrombose associée à une anémie arégénérative, une macrocytose ou une hémolyse et/ou à des manifestations neuropsychiatriques doit faire rechercher une carence en vitamine B12. Par ailleurs, la présence d'une homocystéinémie majeure (supérieure à 80 voire 100  $\mu\text{mol/L}$ ) doit faire rechercher d'autres causes associées comme l'insuffisance rénale, le déficit en folates et les dysthyroïdies, la mutation homozygote C677T de la méthyltétrahydrofolate réductase en plus des causes héréditaires comme les déficits d'autres enzymes impliquées dans la transformation de l'homocystéine en méthionine: cystathionine bêta-synthase, etc. (fig. 14) [7,50].

Les accidents vasculaires ont été évoqués comme des manifestations associées à l'hyper-homocystéinémie due à la carence en vitamine B12. Le lien n'est toutefois pas encore bien documenté et reste actuellement discuté même s'il est séduisant sur le plan physiopathologique [7,10]. En particulier, les différentes études

d'intervention avec une supplémentation en vitamine B12 ne corroborent pas les données des études épidémiologiques. Théoriquement, l'hyperhomocystéinémie, même modérée, a des effets procoagulants sur les cellules endothéliales vasculaires, agit sur les cellules musculaires lisses vasculaires et favorise l'initiation et la progression des processus thrombo-emboliques. Toutefois, la supplémentation en vitamine B12 a été comparée au placebo et à une prise en charge standard dans huit essais cliniques menés auprès de 24 000 personnes, et les résultats montrent que cette supplémentation n'a pas eu d'impact positif sur l'infarctus du myocarde, l'accident cérébral vasculaire ou la mortalité cardiovasculaire [7,51].

Le tableau 3 résume les manifestations cliniques les plus importantes selon leur fréquence et la puissance de leur lien de causalité avec la carence en cobalamine.

**Tableau 3 : Manifestations cliniques de la carence en vitamine B12 [7]**

	Lien certain	Lien probable
Manifestations hématologiques	anémie mégaloblastique thrombopénie, leucopénie, pancytopénie hémolyse intramédullaire pseudo- micro-angiopathie thrombotique	
Manifestations neuropsychiatriques	sclérose combinée de la moelle, polynévrites, ataxie, Syndrome cérébelleux, Atteinte des nerfs crâniens, Troubles sphinctériens	Troubles cognitifs Dépression Troubles du sommeil
Manifestations épithéliales	Glossite de Hunter	Troubles digestifs, Infections urinaires, Ulcères cutanés rebelles
Manifestations vasculaires	Thrombose veineuse profonde	

## **E. Diagnostic**

### **E.1. Diagnostic positif**

#### **E.1.1. Dosage plasmatique de la vitamine B12 :**

Il est réalisé par méthode radio-immunologique. Les taux sériques sont soumis à de grandes variations individuelles et sont normalement compris entre 200 à 500 pg/ml. [1].

#### **E.1.2. Dosage de l'homocystéine et l'acide méthyl-malonique plasmatique et urinaire :**

Leurs augmentations confirment le diagnostic de la carence en vitamine B12.

#### **E.1.3. Hémogramme :**

- Anémie macrocytaire (VGM dépassant régulièrement 120  $\mu\text{m}^3$ ) normochrome arégénérative.
- Neutropénie souvent modérée.
- Thrombopénie souvent modérée, pouvant être très basse dans les carences en folates [1].

#### **E.1.4. Myélogramme**

La réalisation d'un myélogramme est indispensable à l'établissement du diagnostic d'anémie macrocytaire.

La moelle osseuse rouge apparaît souvent très riche. Les érythroblastes représentent la population prépondérante (généralement supérieure à 50%), d'où un aspect de moelle dite "bleue" [1].

## **E.2. Diagnostic étiologique**

### **E.2.1. Test de schilling :**

Il permet l'exploration de l'absorption de la vitamine B12. La première étape consiste en une étape de saturation des transcobalamines par injection parentérale de la vitamine B12. La deuxième phase consiste à administrer per os de la vitamine B12 marquée au cobalt 57. Puis, la radioactivité dans les urines de 24 heures est dosée; elle doit être supérieure à 10% de la radioactivité administrée [1].

En fait, les explorations digestives des sujets atteints de carence en vitamine B12 ont été modifiées ces dernières années et le test de Schilling, lourd, coûteux, contraignant, d'interprétation souvent délicate, devient difficile et de plus en plus abandonné.

### **E.2.2. L'endoscopie gastroduodénale :**

Elle permet de révéler un aspect atrophique de la muqueuse gastrique et permet de réaliser des biopsies gastriques, fundiques et antrales : à la recherche d'une atrophie, de son étendue, de la présence d'*Helicobacter pylori* (HP). Les biopsies duodénales recherchent une atrophie villositaire.

Les explorations du grêle ont été simplifiées par le remplacement progressif des explorations métaboliques, à visée diagnostique, par les explorations morphologiques modernes (entéroscopies, capsule vidéo endoscopique, entéroscanner ou entéro-IRM).

### **E.2.3. Auto anticorps :**

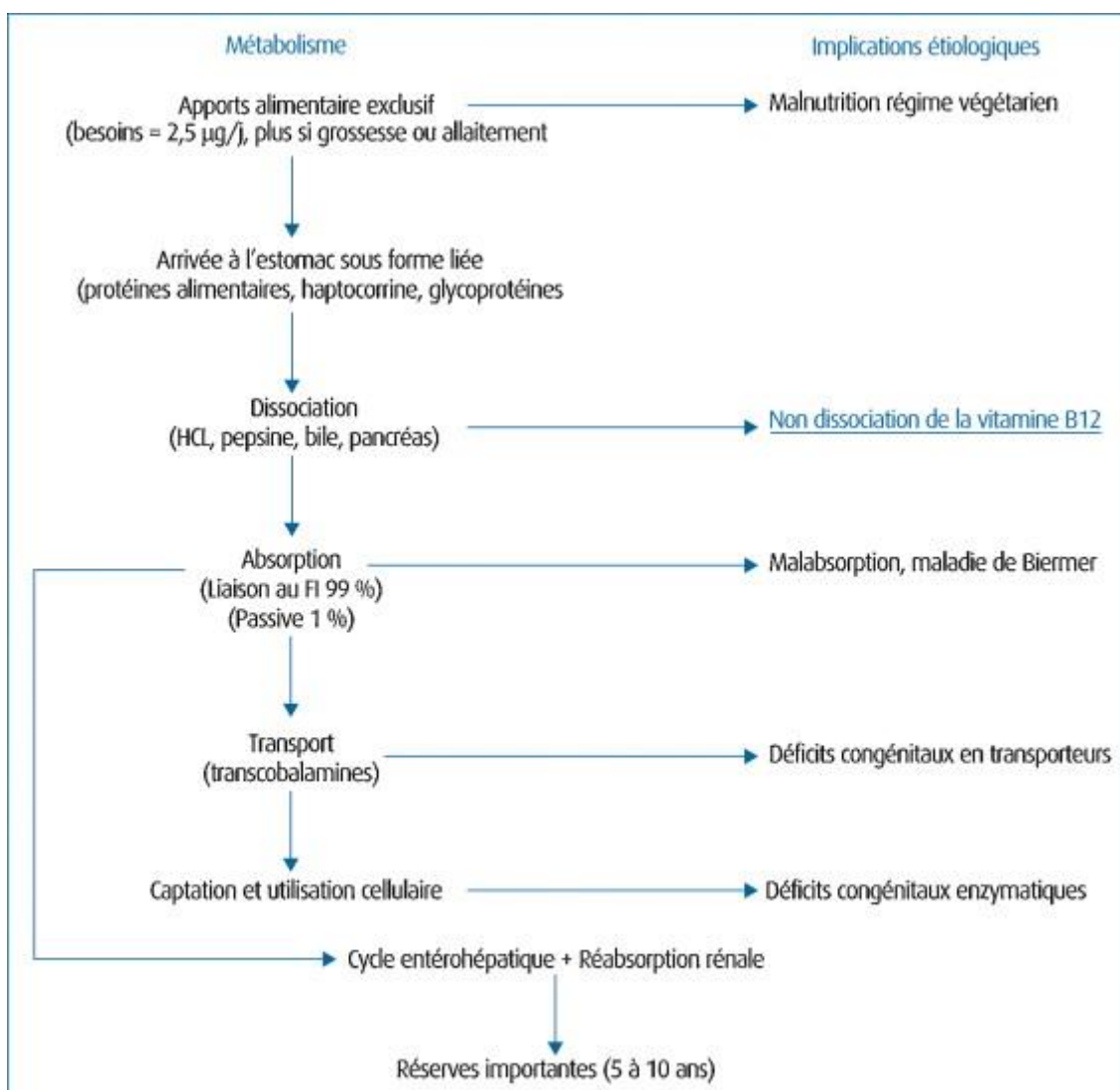
La présence d'auto-anticorps anti-FI I est pathognomonique de la maladie de Biermer [67]. Les anticorps anti-cellules pariétales gastriques sont moins spécifiques (50 à 90%) mais présentent une grande sensibilité.

Le dosage des anticorps anti-endomysium, anticorps anti-transglutaminases permet le diagnostic d'une maladie cœliaque associée.

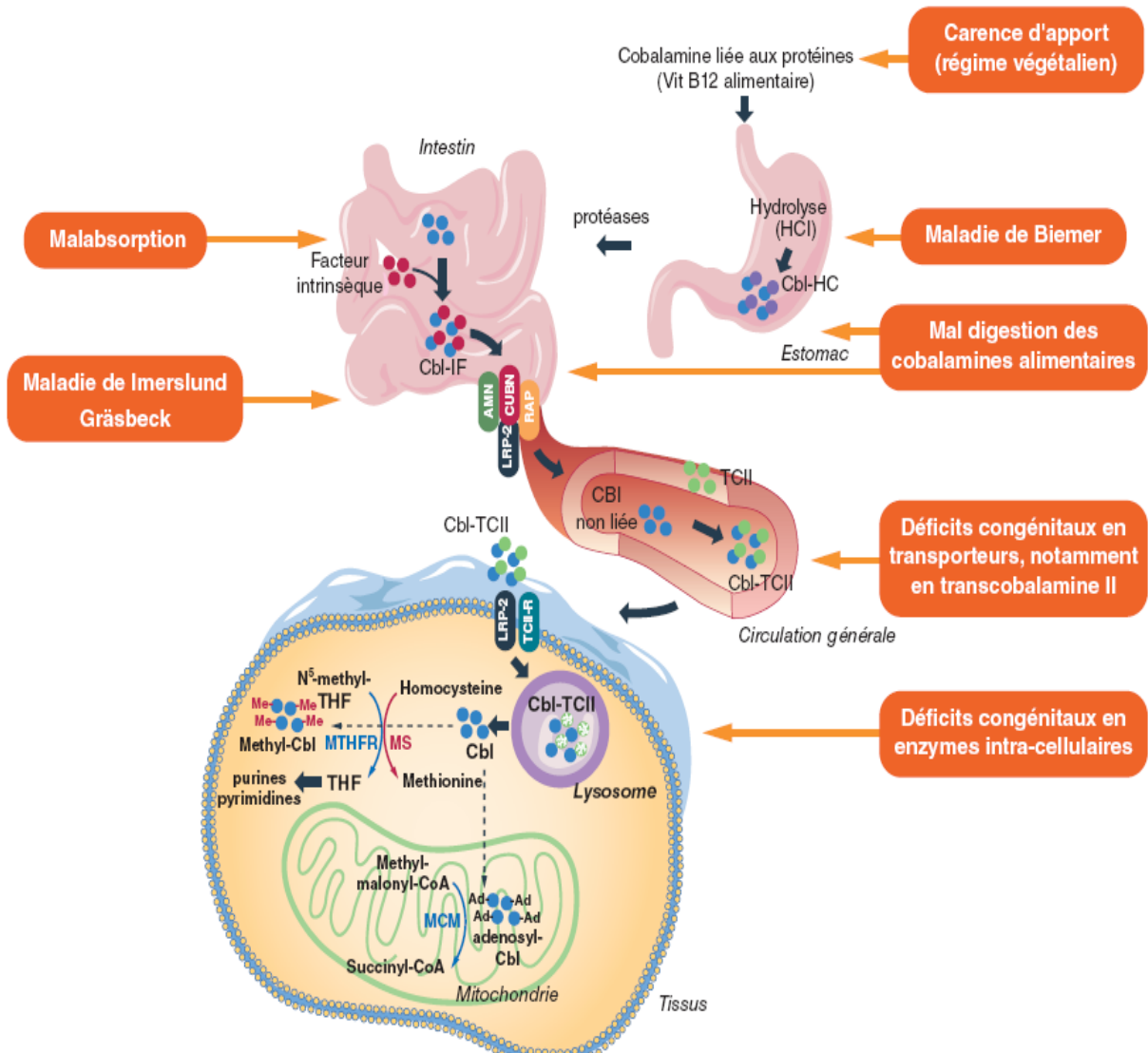
**E.2.4. Etude cytogénétique et biologie moléculaire :**

En cas de suspicion de maladie d'Imerslund-Grasbeck ou d'autres maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12 (déficit congénital en FI, en transcobalamines, déficits enzymatiques du métabolisme intracellulaire).

**F. Etiologies:**



**Fig. 13 :** Schéma montrant les différentes étapes du métabolisme de la cobalamine et les principales causes de carence: [7]



**Fig.14:** étapes du métabolisme de la vitamine B12 et étiologies correspondantes [52]

## **F.1. Carence d'apport**

On l'observe essentiellement en cas de régime d'exclusion stricte de type végétalien, et chez les nourrissons sous allaitement exclusif par une mère végétarienne.

Comme les plantes manquent de vitamine B<sub>12</sub>, un régime totalement végétarien peut causer une carence en cobalamine, mais en raison de l'apport en folate élevé, les signes tendent à être plus neurologiques qu'hématologiques.

Dans les pays sous-développés, la carence d'apport représente la cause la plus courante de déficience en cobalamine chez les enfants [4,23].

## **F.2. Malabsorptions**

### **F.2.1. Anémie de Biermer ou anémie pernicieuse juvénile**

L'anémie de Biermer chez l'enfant peut être classée en deux entités, l'anémie pernicieuse congénitale due à un déficit congénital de la synthèse du facteur intrinsèque et caractérisée par une muqueuse gastrique normale et des AC anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales négatifs (voir chapitre des carences héréditaires des cobalamines), et l'anémie pernicieuse acquise.

Bien que rare, une véritable anémie pernicieuse se produit également chez les enfants et elle est causée par une carence en facteur intrinsèque due à une gastrite atrophique.

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 [4,32,46].
- 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 (sensibilité :

90%, spécificité : 50%) spécifiquement dirigés contre la pompe à protons ATP ase H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> [4,32,46].

- Une hypergastrinémie réactionnelle est également souvent rapportée.

Sur le plan clinique, l'une des particularités de la maladie de Biermer dans sa forme acquise est d'être associée à de nombreux désordres auto-immuns : vitiligo, dysthyroïdies, maladie d'Addison, syndrome de Sjögren... [4]

D'exceptionnelles associations, avec des hépatites chroniques C (traitées par interféron alpha), des déficits immunitaires communs variables ont également été rapportées.

L'évolution de cette maladie est souvent marquée au long cours par l'apparition de néoplasmes gastriques : adénocarcinomes, lymphomes et tumeurs carcinoïdes d'où l'intérêt d'une surveillance endoscopique rapprochée pour leur dépistage [32].

### **F.2.2. Gastrectomies**

Les gastrectomies ainsi que les résections chirurgicales du grêle terminal, les déficits de la fonction exocrine du pancréas suite à une pancréatite chronique ou à une pancréatectomie sont des étiologies classiques mais rares de malabsorption de la vitamine B12 chez l'enfant [4,9,53,54].

### **F.2.3. Malabsorption intestinale**

La cause habituelle de la déficience en cobalamine est une mauvaise absorption de la vitamine B<sub>12</sub>. Par conséquent, la morphologie et la fonction gastro-intestinale doivent être examinées, y compris le recours à des tests d'absorption des cobalamines. Une malabsorption relativement spécifique de cobalamine peut se produire dans certains cas de syndrome général de malabsorption (maladie cœliaque ou sprue tropicale) ou en raison d'une flore intestinale pathologique ou d'une

diverticulose intestinale. L'infestation aux ténias est connue pour causer une carence en cobalamine chez les enfants.

Parmi les principales causes de malabsorption ( $\pm$  sélective) des cobalamines: la maladie de Crohn, les lymphomes, la tuberculose, l'amylose, la sclérodermie, la maladie de Whipple..., voire la maladie cœliaque, la prise de colchicine ou de cholestyramine [4,8,9,53,54], l'agammaglobulinémie, le sida et les infections par le bothriocéphale [4,9,54].

### **F.3.Troubles héréditaires du métabolisme des cobalamines**

Le déficit héréditaire en CBL est entraîné par des anomalies innées de l'absorption et du transport de la CBL et de son utilisation intracellulaire (voir ci-dessous) [55].

Elles 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 (où la transmission autosomale récessive s'accompagne d'un défaut sélectif de l'absorption de la vitamine B12), ou les déficits en transcobalamine II, et exceptionnellement les déficits en enzymes intracellulaires participant à la biosynthèse des formes actives des cobalamines: adénosyl- et méthyle-cobalamine [5,56]

#### **F.3.1. Erreurs innées de l'absorption et du transport des cobalamines**

Les mutations affectant le gène GIF du facteur intrinsèque (FI), le gène de CUBN pour cubiline, le gène AMN pour amnionless et le gène TCN pour transcobalamine (TC) affectent respectivement la liaison du FI à la CBL au niveau intestinal, l'absorption du complexe FI-CBL dans l'iléon terminal et le transport des CBL vers les cellules, (fig. 13 et 15).

a. Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (NDB12PP):

La dissociation de la vitamine B12 de ces différentes protéines et sa remise sous forme libre sont des préalables indispensables à sa liaison ultérieure au facteur intrinsèque et donc à son absorption iléale distale par la cubiline (fig. 15) [57,58]. Le syndrome de NDB12PP correspond à tout état pathologique faisant suite à un défaut au niveau de cette étape de dissociation [57,59].

Décrit initialement par Doshersholmen puis par Carmel dans les années 1990 [4,60], Ce syndrome (appelé aussi "Food cobalamine malabsorption") est caractérisé par une incapacité à libérer la vitamine B12 des protéines alimentaires et/ou intestinales de transport, notamment en cas d'hypochlorhydrie alors que l'absorption de la vitamine B12 "non liée" est normale.

Sur le plan pratique, ce syndrome est défini par une carence en vitamine B12 avec un apport alimentaire en cobalamine satisfaisant et un test de Schilling normal (excluant une malabsorption ou une maladie de Biermer) [4].

Malgré sa fréquence, la NDB12PP reste un diagnostic d'exclusion qui nécessite un raisonnement bien codifié afin de pouvoir éliminer au préalable l'ensemble des autres causes de carence en cobalamine.

Les facteurs prédisposants au syndrome de NDB12PP sont diverses et multiples, représentés par: la gastrite atrophique, infection chronique à *Helicobacter pylori*, gastrectomie, bypass gastrique, insuffisance pancréatique exocrine, la prise d'antiacides ou de biguanides, la pullulation microbienne, SIDA, sjogren, sclérodermie, et les causes idiopathiques liées à un déficit congénital en haptocorrine [57,59,95].

### **b. Déficit congénital en facteur intrinsèque : anémie pernicieuse congénitale**

C'est une maladie rare caractérisée par un déficit congénital en FI, protéine gastrique liant la CBL et facilitant son absorption au niveau de l'iléon terminal, les patients atteints ont une sécrétion acide et une muqueuse gastrique normales [76,77,78]. Moins de 100 patients atteints de cette maladie ont été signalés.

Le déficit se manifeste habituellement entre l'âge de 1 an et 5 ans, mais en cas de carence partielle en FI, peut être retardée jusqu'à l'adolescence ou l'âge adulte. Les patients présentent une anémie mégalo-blastique comme la principale manifestation, avec un retard de croissance, souvent accompagnées de vomissements, une alternance de diarrhée et constipation, l'anorexie et l'irritabilité [97,98,99], l'hépto-splénomégalie, la stomatite ou glossite atrophique, le retard de développement psychomoteur, et myélopathie ou neuropathie périphérique peuvent également être trouvées.

Le FI est absent ou immunologiquement détectable mais non fonctionnel. Il y a eu des rapports de FI avec une affinité réduite pour CBL, un récepteur ou une susceptibilité accrue à la protéolyse [98,99,100].

Dans la carence héréditaire en FI, contrairement aux formes acquises d'anémie pernicieuse, la cytologie gastrique est normale et il n'y a pas d'auto-anticorps contre le FI [5,56,73]. L'absorption de CBL, telle que mesurée par le test de Schilling, est anormale mais elle est normalisée lorsque la CBL marquée est mélangée avec une source de FI normal, tel que le suc gastrique d'un individu non affecté.

Le gène GIF est localisé sur le chromosome 11q13. Une variante récemment décrite du gène du FI gastrique (GIF), 68A->G [76], n'est probablement pas une mutation provoquant une maladie, mais pourrait servir de marqueur pour la transmission de la maladie [76]. Une délétion du 4-bp (C183-186delGAAT) dans la région codante du gène GIF a été identifiée comme la cause d'une carence en facteur

intrinsèque chez une fillette de 11 ans souffrant d'anémie sévère et de déficience en CBL [77].

c. Malabsorption sélective de cobalamine ou syndrome d'Imerslund – Grasbeck) [5,56,73,79]

Le syndrome d'Imerslund–Gräsbeck (IGS) ou malabsorption sélective de la vitamine B<sub>12</sub> avec protéinurie est une maladie autosomique récessive rare, décrite initialement en Finlande et en Norvège, en 1959 par Imerslund et en 1960 par Grasbeck. Elle se caractérise par une insuffisance en vitamine B<sub>12</sub> communément traduite par une anémie mégaloblastique, qui se manifeste dans l'enfance et qui est sensible à la vitaminothérapie B12 parentérale [79].

D'autres manifestations comprennent le retard de croissance, les infections et troubles neurologiques. Une protéinurie légère (sans aucun signe de maladie rénale) est présente chez environ la moitié des patients. Des anomalies anatomiques des voies urinaires ont été observées chez certains patients norvégiens [79].

Le syndrome a été décrit pour la première fois en Finlande et en Norvège, où la prévalence est d'environ 1/200.000 [79]. La cause est un défaut du récepteur du complexe vitamine B<sub>12</sub>-FI au niveau de l'entérocyte. Dans la plupart des cas, la base moléculaire de la malabsorption sélective et de la protéinurie implique une mutation dans l'un des deux gènes, cubiline (CUBN) sur le chromosome 10 ou amnionless (AMN) sur le chromosome 14 [79,101]. Ces deux protéines sont des composants du récepteur intestinal pour le complexe vitamine B<sub>12</sub>-facteur intrinsèque et le récepteur de la médiation de la réabsorption de la CBL à partir de l'urine primitive [5, 56, 73,79].

Les tests d'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> sont perturbés, ils ne sont pas corrigés par l'administration de facteur intrinsèque.

Dans le diagnostic de cette maladie, il est important de savoir que la carence en cobalamine affecte la fonction des entérocytes, par conséquent, tous les tests suggérant une malabsorption générale et des cobalamines doivent être répétés après l'abolition de l'état de carence.

#### **d. Déficit en haptocorrine [73]**

Très peu de cas ont été décrits et il n'est pas clair si cette entité a un phénotype distinct. Les manifestations hématologiques sont absentes et les troubles neurologiques telles que la dégénérescence subaiguë combinée de la moelle épinière chez un seul homme dans la cinquième décennie de la vie [80] et une atrophie optique, une ataxie et la démence chez un autre, peuvent-être une coïncidence.

Le rôle de l'haptocorrine est incertain, mais il pourrait être impliqué dans le piégeage des analogues toxiques de CBL ou à protéger le méthylcobalamine de la photolyse [102]. La carence en haptocorrine a été décrite isolément ou en association avec d'autres carences protéiques granulaires spécifiques telles que la lactoferrine [81].

Le gène haptocorrine a été cloné et localisé sur le chromosome 11q11-q12 [82,83]. Pas de mutations décrites chez aucun patient présentant un déficit en haptocorrine. Hétérozygotie pour la déficience en haptocorrine semble être associée à un niveau bas de cobalamine sérique [84].

Les niveaux de cobalamines sériques sont faibles, parce que la plupart des CBL circulants sont liés aux haptocorrines, les niveaux de TC-CBL sont normaux, et il n'y a pas de répercussions hématologiques de la carence CBL. Une déficience ou une absence d'haptocorrine est retrouvée dans le plasma, la salive et les leucocytes [73].

Il est incertain si le traitement est justifié en raison de l'absence d'un phénotype clairement défini [73].

**e. Déficit en transcobalamines [5,73]**

Dans la carence en TC, les symptômes se développent habituellement beaucoup plus tôt que dans les troubles de l'absorption des CBL, surtout dans les premiers mois de la vie, même si le seul TC dans le sang de cordon est d'origine fœtale, les patients ne sont pas malades à la naissance. Les symptômes sont représentés notamment par une pâleur, un retard de croissance, faiblesse et diarrhée. La leucémie peut être diagnostiquée à tort en raison de la présence de précurseurs de cellules blanches immatures dans une moelle autrement hypocellulaire. Les troubles neurologiques ne se développent pas toujours initialement, mais peuvent apparaître avec un traitement différé, par l'administration d'acide folique en l'absence de CBL, ou avec un traitement insuffisant par CBL [85]. Les manifestations neurologiques incluent un retard de développement, une neuropathie, une myélopathie et encéphalopathie et rarement une dégénérescence rétinienne [86].

Plusieurs variantes phénotypiques des troubles congénitaux de TC ont été décrites, la plus fréquente est l'absence de TC. D'autres incluent une TC immuno-réactive qui ne se lie pas à la CBL ou encore une TC qui se lie à la CBL, mais apparemment le complexe formé ne se lie pas au niveau de la cellule cible au récepteur membranaire du complexe TC-CBL [87].

La transmission est autosomique récessive. Le gène de TC a été localisé sur le chromosome 22q11.2-qter [73].

Les niveaux de CBL sériques ne sont pas généralement faibles, car environ 80% des CBL sont transportées dans le plasma sous forme liées à l'haptocorrine (HC) et 20% sous forme liées aux TC. Toutefois la CBL liée à la TC est faible, comme



Des anomalies congénitales du métabolisme des cobalamines impliquant la biosynthèse des coenzymes cobalamines, méthylcobalamine ou adénosyl cobalamine ou leur utilisation par les deux enzymes dépendantes des cobalamines, méthionine synthase ou méthylmalonyl CoA mutase, ont été décrits depuis plusieurs années.

Ces maladies, mises en évidence par des anomalies sur cultures de fibroblastes, sont incluses dans 7 groupes de complémentation désignés mutants cobalamines A à G [56,73].

Il en résulte une excrétion anormale d'acide méthylmalonique et de ses composés, et l'élévation de l'homocystéine plasmatique libre ou totale (supérieure à 100 micromoles/L) avec une méthionine plasmatique normale ou basse.

#### a. Déficits combinés en adénosyl-cobalamine et méthyl-cobalamine

3 maladies génétiques ont été identifiées par méthodes de complémentation : cb1F, cb1C et cb1D.

Elles s'associent à un niveau sérique faible de CBL avec une augmentation de l'homocystéine plasmatique totale, un taux plasmatique faible à normal de méthionine, une acidurie méthylmalonique et une homocystinurie [56,73].

Le test de Schilling est anormal chez tous les patients.

Le diagnostic précis des ces erreurs innées du métabolisme nécessite des tests sur des fibroblastes en culture.

#### ✚ Le déficit en cobalamine F

Il s'agit d'une maladie très rare : une dizaine d'observations sont rapportées. Les patients sont symptomatiques au cours de la première année de vie et présentent une anémie avec un retard de croissance, des infections récurrentes, une atteinte cardiaque, une atteinte hépatique et une encéphalopathie [73].

C'est le résultat d'un défaut d'efflux lysosomal de la cobalamine après sa liaison à la transcobalamine II.

Le gène responsable a été identifié récemment LMBRD1 localisé sur le chromosome 6q13.

### Le déficit en cobalamine C

C'est l'erreur innée du métabolisme de CBL la plus fréquente, et plusieurs centaines de patients sont connus (environ 300 cas connus) [73,92,93,96,103–105], beaucoup d'entre eux étaient gravement malades dans le premier mois de vie, et la plupart ont été diagnostiqués dans la première année.

C'est le résultat d'un défaut de la cobalamine réductase cytoplasmique

On distingue deux formes cliniques de cette maladie selon l'âge d'apparition des premiers symptômes : les formes à révélation précoce dont le pronostic est sévère et les formes à révélation tardive (après 4 ans) qui évoluent beaucoup plus favorablement. La gravité des formes précoces tient essentiellement à la sévérité des tableaux neurologiques (leucodystrophies) et ophtalmologiques (rétinite pigmentaire) [73].

Il s'agit d'une maladie autosomique et récessive dont le gène a été localisé sur le chromosome 1 (1p34) et récemment identifié et désigné par MMACHC (methylmalonic aciduria CBL C with homocystinuria) [56,73].

### Le déficit en cobalamine D CBL D

Responsable de formes néonatales prêtant à confusion avec des tableaux de septicémie avec hypotonie et léthargie. C'est également le résultat d'un défaut de la cobalamine réductase cytoplasmique [56,73].

Il s'agit d'une affection autosomique récessive dont le gène a été localisé sur le chromosome 2q23.2 et identifié comme étant MMADHC.

## **b. Déficit en adénosyl-cobalamine**

La carence en adénosylcobalamine (AdoCBL) comprend le type cblA et le type cblB, deux affections caractérisées par l'acidurie méthylmalonique (MMA), qui est souvent CBL-sensible [56,73,103].

La plupart des patients ont une crise d'acidose dans la première année de vie, souvent dans la période néonatale. Les symptômes sont liés à l'accumulation de l'acide méthylmalonique et comprennent des vomissements, une déshydratation, une tachypnée, une léthargie, un retard de croissance, un retard de développement, une hypotonie et une encéphalopathie. Les niveaux toxiques de l'acide méthylmalonique peuvent entraîner des anomalies de la moelle osseuse et conduire à une anémie, leucopénie et thrombopénie, une hyperammoniémie, hyperglycémie et cétonurie peuvent être trouvés [73].

Dans le type CBL A, on suspecte un défaut de réduction du cobalt central de CBL<sup>2+</sup> à l'état d'oxydation CBL<sup>1+</sup> au niveau des mitochondries. Le gène AMMA a été prouvé responsable de la genèse du groupe de complémentation CBL A, sur la base des caractéristiques de domaine de la séquence protéique déduite de ce gène, il a été proposé que la protéine CBLA est un transporteur ou une protéine accessoire impliquée dans la translocation de CBL dans les mitochondries [68,69,73,74,90]. Le gène est localisé sur le chromosome 4 (4q31.21) [73].

Le défaut dans la CBL B est une carence de l'adénosyl-transférase, le catalyseur intra-mitochondrial final de la synthèse des AdoCBL [68,69,73,74,90].

Le gène de l'adénosyl-transférase a également été cloné (MMAB), et localisée au niveau du chromosome 12q24 [73].

La CBL sérique totale est habituellement normale, et l'acidurie méthylmalonique est nettement accrue sans aucune augmentation de l'homocystéine plasmatique totale ou de l'homocystinurie. Une diminution du taux

d'excrétion de l'acide méthylmalonique en réponse à la CBL est utile pour distinguer ces troubles de la carence en méthylmalonyl-CoA mutase. La différenciation exacte entre le type CBLA et le type CBLB d'une part et la carence en mutase dépend des études de fibroblastes. Dans les deux CBLA et CBLB, les niveaux de méthylmalonyl-CoA mutase sont normaux en présence de l'AdoCBL ajouté. L'activité adénosyl-transférase est clairement déficiente dans la CBLB, mais elle est normale dans les extraits de fibroblastes dans la CBLA [73].

### **c. Déficit en méthyl-cobalamine**

Le déficit en méthylcobalamine (MeCBL) comprend les types CBLE et CBLG.

Les signes cliniques débutent dans les premiers mois de vie par des difficultés alimentaires, des vomissements, un retard de croissance staturo-pondérale et du développement psychomoteur, un nystagmus, une hypo et hypertonie, des convulsions et une cécité associée à une atrophie cérébrale. La maladie peut se manifester tardivement à l'âge adulte par des manifestations neuropsychiatriques [56,73].

Le défaut dans le CBLE est un déficit de l'enzyme, méthionine synthase réductase, qui est requise pour l'activation par une méthylation réductrice du coenzyme de la méthionine synthase [73].

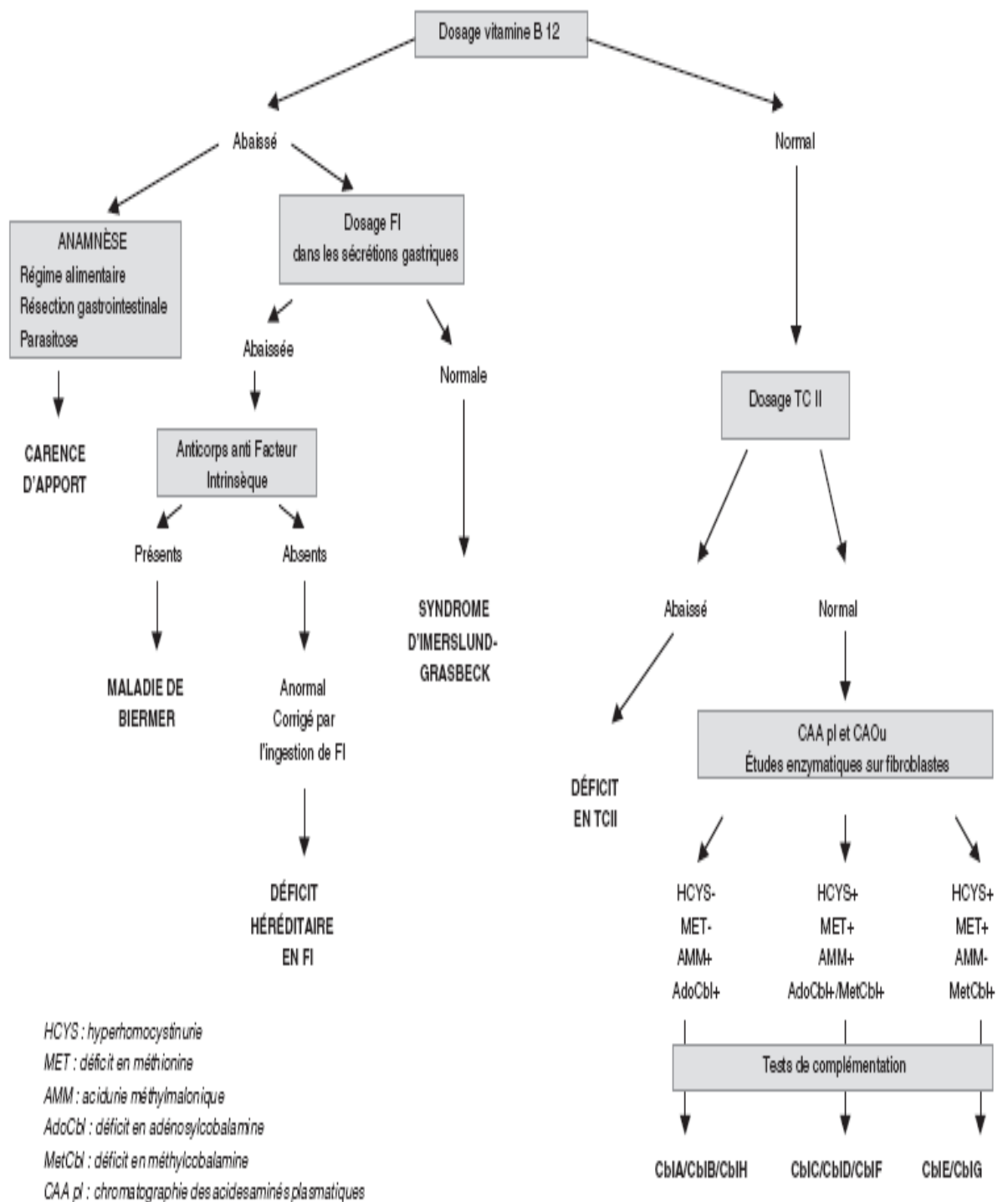
Le défaut dans le CBLG est causé par l'activité déficiente du coenzyme de la méthionine synthase lui-même [73].

Le gène de la méthionine synthase réductase a été localisé sur le chromosome 5p15.2-15.3 [73].

Le diagnostic est suspecté par la démonstration de l'homocystinurie libre et totale à la chromatographie des acides aminés avec méthionine normale ou basse sans acidurie méthylmalonique associée. Le diagnostic est confirmé par l'étude sur fibroblastes de la capacité à synthétiser la méthylcobalamine et par l'étude des

groupes de complémentation de la méthionine synthase. Le diagnostic anténatal est possible [73].

#### F.4. Démarche diagnostique devant un déficit en vitamine B12



**Fig. 16 :** arbre décisionnelle montrant la démarche diagnostique devant une carence en vitamine B12 [5]

## **G. Traitement :**

### **G.1. Traitement classique : administration parentérale en vitamine B12**

La vitamine B12 est administrée sous forme de cyanocobalamine, plus rarement d'hydroxocobalamine, et cela en dehors de carences nutritionnelles [32,65,70,94]. Le schéma préconisé repose sur l'injection de vitamine B12 en intramusculaire:

- **Traitement d'attaque**

Il permet de recharger rapidement les stocks tissulaires vitaminiques et de corriger l'hypovitaminose B12 sérique. Il repose sur l'administration de 1000 µg par jour pendant une semaine, puis de 1000 µg par semaine pendant un mois.

- **Traitement d'entretien**

Il consiste en une injection mensuelle de la même dose de vitamine B12, jusqu'à correction de la cause.

Dans la maladie de Biermer et la maladie d'Imerslund-Grasbeck, ce traitement doit être poursuivi à vie [32,71].

### **G.2. Nouveaux modes de traitement : voie orale, sublinguale ou nasale**

En dehors des carences d'apport, il faut noter que d'autres voies d'administration de la vitamine B12 ont été récemment proposées : voies orale [4,63,65,67,70,72,75], sublinguale [9,94] et nasale [64,91]. L'efficacité de la vitamine B12, sous forme de cyanocobalamine administrée par voie orale dans le cadre du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses et de la maladie de Biermer, a été démontrée.

### **G.3. Traitement des troubles héréditaires**

Dans le déficit congénital en FI, après un traitement initial, la dose suivante d'hydroxycobalamine nécessaire pour maintenir les valeurs normales peut être aussi basse que 0,25 mg tous les 3 mois [73].

Dans le syndrome d'Imerslund-Gräsbeck, le traitement fait appel, après correction initiale des valeurs biologiques, à des injections intramusculaires mensuelles de vitamine B12 à vie, ce qui ne corrige pas, cependant la protéinurie [73,79].

En cas de déficit en transcobalamines, le traitement adéquat nécessite l'administration par voie orale ou systémique d'hydroxycobalamine ou cyanocobalamine (CN-CBL) à dose de 0,5-1 mg/jr, initialement, puis deux fois par semaine, pour maintenir les niveaux sériques de CBL dans l'intervalle de 1000-10000 pg/ml. La CBL intraveineuse n'est pas recommandée, en raison de la perte rapide de la vitamine dans l'urine. L'acide folique ou acide folinique peut corriger l'anémie mégalo-blastique et a été utilisé à des doses allant jusqu'à 15 mg par voie orale quatre fois par jour, toutefois les folates ne doivent jamais être administrés comme la seule thérapie dans la carence en TC, en raison du danger de détérioration neurologique [73].

Dans le déficit combiné en adénosyl-cobalamine et méthylcobalamine, le traitement repose principalement sur l'administration intramusculaire bihebdomadaire d'hydroxycobalamine (1 mg) associée à la bétaine (250 mg/kg/j) [56,73].

En cas de déficit en adénosyl-cobalmine, la plupart des patients répondent à une restriction protéique et au traitement par l'hydroxocobalamine, soit 10 mg par voie orale par jour ou 1 mg par voie intramusculaire, une fois ou deux fois par semaine, associée ou non à la carnitine [73].

Enfin, en cas de déficit en méthylcobalamine, le traitement est peu efficace et repose sur l'administration d'hydroxocobalamine intra musculaire puis per os associée à la bétaine (250 mg/kg/j) et éventuellement à une supplémentation en méthionine (40 mg/kg/j) [73].

## **H. Evolution :**

L'évolution est d'autant plus favorable que le diagnostic est précoce et la mise en route du traitement est rapide, avec un retour à la normale des paramètres cliniques, biologiques et radiologiques après instauration du traitement substitutif par la vitamine B12.

L'atteinte du système nerveux central reste un facteur pronostique majeur, avec risque de séquelles neurologiques graves en cas de retard de diagnostic et de PEC thérapeutique.

Dans notre série, l'évolution était favorable dans les 3 cas, avec une bonne amélioration des paramètres cliniques et biologiques après mise en route de la vitaminothérapie.

Pour le 3<sup>ème</sup> cas on a eu une disparition des myoclonies, avec une reprise du développement psychomoteur, amélioration de l'état neurologique et disparition de l'hypotonie sous l'effet de l'hydroxocobalamine et du traitement anticonvulsivant.

---

# CONCLUSION

---

La carence en vitamine B12 chez l'enfant reste une pathologie rare dans la population pédiatrique, son diagnostic positif doit être précoce afin d'instaurer le traitement substitutif dans les plus brefs délais avant l'installation des lésions neurologiques irréversibles qui peuvent être de pronostic majeur pour l'avenir de l'enfant.

Le tableau clinique est principalement représenté par le retard staturo-pondéral, le syndrome anémique, les troubles digestifs et neurologiques à type de crises convulsives et de retard de développement psychomoteur.

Les troubles biologiques sont représentés par l'anémie le plus souvent macrocytaire, l'atteinte hématologique peut toucher les 3 lignées et être responsable d'une pancytopenie, le médullogramme révélera une mégalo-blastose médullaire, le dosage plasmatique et urinaire de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique objectivera une augmentation de la concentration de ces deux métabolites.

L'IRM, EEG et EMG s'imposent en cas de signes d'appel neurologiques, à la recherche de lésions neurologiques pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel de l'enfant.

Le traitement repose sur l'administration de la vitamine B12 pendant 2 phases d'attaque et d'entretien.

L'évolution est le plus souvent favorable, si le diagnostic et la PEC thérapeutique sont instaurés précocement.

---

# RESUMES

---

## RESUME

La carence en vitamine B12 (cobalamine) chez l'enfant est le plus souvent due dans notre contexte marocain à un déficit d'apport suite à un régime alimentaire végétarien chez l'enfant, ou à un allaitement exclusif au sein chez le nourrisson de mère malnutrie, végétarienne stricte ou atteinte de maladie de Biermer.

Nous rapportons 3 observations pédiatriques de carence en vitamine B12 et nous exposons une revue de littérature avec étude des aspects cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques de cette entité pathologique à l'origine de tableaux très diverses.

Les 3 observations concernent deux nourrissons de sexe féminin, âgées respectivement de 4 mois et 7 mois et un jeune adolescent de 13ans.ces patients ont été admis au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès pour des motifs divers : les deux nourrissons présentaient un retard des acquisitions avec pâleur et hypotonie. Le jeune patient était transféré d'une autre structure pédiatrique pour suspicion d'anémie hémolytique.

Les examens biologiques avaient révélé une pancytopénie chez les 3 patients, avec une macrocytose et une mégaloblastose. Le taux d'acide folique était bas dans un cas avec atrophie gastrique (avec des AC anti-FI et AC anti-cellules pariétales négatifs).

Une carence d'apport fut retenue chez les 3 patients et un traitement à base d'hydroxocobalamine fut entrepris, selon 2 phases, d'attaque puis d'entretien jusqu'à disparition des anomalies cliniques et biologiques.

La vitamine B12 ou cobalamine est un micronutriment d'origine animale. Aussi, le déficit en cobalamine est-il souvent d'origine carencielle. Cependant, dans des cas plus rares, il peut être le résultat d'une anomalie innée du transport ou du

métabolisme de cobalamine. Une approche diagnostique bien codifiée permet de préciser la nature du déficit et d'adapter les possibilités thérapeutiques.

## SUMMARY

In Morocco, cobalamin deficiency in children is mostly due to its low content in vegetarian or vegan diet of the child, or due to exclusive breast feeding by a mother on vegetarian diet or suffering from pernicious anemia.

The purpose of our work was to review the literature on the study of the clinical, biological and radiological aspects of cobalamin deficiency, as well as to evaluate its therapeutic results. We report the cases of three children (two females and one male) admitted in the Pediatric department of the University Hospital HASSAN II in Fes, aged 4 months, 7 months and 13 years old respectively.

Clinical examination found growth delay, hypotonia, and psychomotor delay and in infant and the teenager was admitted for hemolytic anemia.

Biological examinations revealed anemia, thrombopenia, leucopenia, megaloblasts in all 3 cases; a low folic acid level and a gastric atrophy in a single case (associated to negative anti-FI antibodies and anti parietal cell antibodies).

The treatment was based on hydroxocobalamin in all 3 cases, in 2 phases; until disappearance of the clinical and biological abnormalities, as this deficiency was secondary to dietary origin.

Cobalamin deficiency is often due to nutritional cause. In few cases it is due to an inborn metabolic disorder. A codified diagnosis approach is necessary for defining effective therapies.

## ملخص

النقص في فيتامين ب 12 عند الطفل يرجع في معظمه في السياق المغربي إلى النقص في التزود الناتج عن النظام الغذائي النباتي الصرف بالنسبة للطفل و إلى الرضاعة بالثدي من طرف أم ذات حمية نباتية صرفة أو مصابة بمرض البييرمر بالنسبة للرضيع.

الهدف من عملنا هو تقديم مرجع أدبي مع دراسة للمظاهر السريرية، البيولوجية و الإشعاعية

للنقص في الفيتامين ب 12، فضلا عن تقييم للنتائج العلاجية. نستعرض تقرير لسلسلة من ثلاثة أطفال تمت متابعة حالاتهم في مصلحة طب الأطفال بالمركز الاستشفائي الحسن الثاني بفاس يبلغون من العمر ( عند الاستقبال ) على التوالي 4 أشهر، 13 سنة، و 7 أشهر، مع حالة من جنس ذكر و حالتين من جنس أنثى.

الحوار كشف عن وجود صلة القرابة و نظام غذائي نباتي لدى حالتين، اضطرابات هضمية لدى حالة واحدة.

كشف الفحص السريري عن تأخر في النمو و شحوب جلدي- مخاطي لدى جميع الحالات، نقص التوتر و صغر الرأس و اضطرابات حركية، تأخر و تراجع نفسي- حركي لدى حالة واحدة؛ في حين لم تسجل أية حالة صرع.

بينت الفحوصات البيولوجية عن وجود فقر الدم لدى جميع الحالات من سلسلة دراستنا، تضخم الكريات الحمراء لدى حالتين، نقص في الصفائح الدموية و الكريات البيضاء و وجود الخلايا الضخمة الغير الناضجة عند جميع الحالات، نسبة حمض الفوليك كانت ناقصة لدى حالة واحدة، ضمور معدي لدى حالة واحدة، مضادات الأجسام ضد المعامل الداخلي و الخلايا المعدية الجدارية كانت منعدمة لدى جميع الحالات.

تم العلاج بالهيدروكسو- كوبالامين بالنسبة لجميع الحالات وفقا لمرحلتين إلى غاية اختفاء الاضطرابات السريرية و البيولوجية لأن النقص الفيتاميني راجع إلى النظام النباتي الصرف لدى جميع الحالات

كان التطور ايجابيا بالنسبة لجميع الحالات بعد إقامة العلاج الفيتاميني في حين لم تسجل أي مضاعفات عصبية لدى أي حالة مع استعادة النمو النفسي- الحركي بالنسبة للحالة الثالثة.

---

# ANNEXES

---

## **Annexe 1 : Les meilleures sources de vitamine B12 [66]:**

<b>Aliments</b>	<b>Portions</b>	<b>Vitamine B12 (µg)</b>
Palourdes en conserve	100 g (3 ½ oz) (13 moyennes)	99 µg
Foie de bœuf cuit	100 g (3 ½ oz)	71 µg à 83 µg
Rognons et foies d'agneau, de dinde et de veau, braisés	100 g (3 ½ oz)	37 µg à 77 µg
Cocktail de tomate et palourde	125 ml (1/2 tasse)	39 µg
Poulpe, bouilli	100 g (3 ½ oz)	36 µg
Huîtres du Pacifique, crues ou cuites à la vapeur	100 g (3 ½ oz) (2 à 4 moyennes)	16 µg à 28 µg
Cervelle de veau, sautée ou braisée	100 g (3 ½ oz)	10 µg à 21 µg
Crabe, cuit à la vapeur	100 g (3 ½ oz)	7 µg à 12 µg
Thon, grillé	100 g (3 ½ oz)	11 µg
Abats de poulet, mijotés	100 g (3 ½ oz)	9 µg
Sardines, en conserve avec arêtes	100 g (3 ½ oz) (8 moyennes)	9 µg
Saumon, en conserve, cuit au four, grillé ou fumé	100 g (3 ½ oz)	4 µg à 6 µg
Truite arc-en-ciel, cuite au four ou grillée	100 g (3 ½ oz)	5 µg
Hareng, mariné	100 g (3 ½ oz)	5 µg

<b>Boeuf et veau, toutes parties, cuites</b>	100 g (3 ½ oz)	2 µg à 4 µg
<b>Thon, en conserve</b>	100 g (3 ½ oz)	2 µg à 4 µg
<b>Oeuf, jaune seulement, cru</b>	30 g à 60 g (2 à 4 jaunes)	3 µg
<b>Espadon, cuit au four</b>	100 g (3 ½ oz)	2 µg
<b>Crevettes, cuites à la vapeur</b>	100 g (3 ½ oz)	2 µg
<b>Agneau, toutes parties, braisées</b>	100 g (3 ½ oz)	2 µg

## **Annexe 2: Apport nutritionnel recommandé en vitamine B12 [106]:**

<b>Âge</b>	<b>Quantité (µg par jour)</b>
<b>de 0 à 6 mois</b>	0,4 µg
<b>de 7 à 12 mois</b>	0,5 µg
<b>de 1 à 3 ans</b>	0,9 µg
<b>de 4 à 8 ans</b>	1,2 µg
<b>de 9 à 13 ans</b>	1,8 µg
<b>14 ans et plus</b>	2,4 µg
<b>Femmes enceintes</b>	2,6 µg
<b>Femmes qui allaitent</b>	2,8 µg

## Annexe 3 : les étiologies de la carence en vitamine B12 [107]:

### I. Carence d'apport :

A. Causes alimentaires ( $<2\mu\text{g}/\text{jr}$ ) : régimes alimentaires, végétarisme (les seuls aliments prisés d'origine animale sont les œufs et le lait), faible apport alimentaire de source animale, végétalisme, malnutrition, régime phényl-cétonurique mal contrôlé

B. Carence maternelle menant à la carence en vitamine B12 dans le lait maternel

### II. Les anomalies d'absorption de la vitamine B12:

#### A. Déficit de sécrétion du facteur intrinsèque

1. Déficit congénital en facteur intrinsèque (muqueuse gastrique normale) (OMIM 261000) :

a. Quantitative

b. Qualitative (biologiquement inactive)

2. Anémie pernicieuse juvénile (auto-immune) (atrophie gastrique)

3. Anémie pernicieuse juvénile (auto-anticorps gastriques) avec polyendocrinopathies auto-immunes (OMIM 240300)

4. Anémie pernicieuse juvénile avec déficit en IgA

5. Pathologies de la muqueuse gastrique :

a. Gastrite chronique, gastrite atrophique (hypergastrinémie et/ou faible concentration

plasmatique de pepsinogène 1) souvent due à l'helicobacter pylori.

b. Caustiques

c. Gastrectomies (partielles/totales)

B. Défaut d'absorption au niveau de l'intestin grêle

1. Malabsorption spécifique de la vitamine B12

a. Facteur intrinsèque anormal

b. Défaut de transport de cobalamine par des entérocytes anormales– absorption iléale anormale (syndrome d'Imerslund-Grasbeck) (OMIM 261100)

c. Ingestion d'agents chélateurs (phytates, EDTA) (se lient au calcium et interfèrent avec l'absorption de la vitamine B12)

2. Les maladies intestinales causant une malabsorption générale, incluant la malabsorption de la vitamine B12 :

a. Les résections intestinales (sténoses congénitales, volvulus, traumatisme).

b. Maladie de crohn

c. Tuberculose de l'iléon terminal

d. Lymphome et sarcome de l'iléon terminal

e. Insuffisance pancréatique

f. Syndrome de Zollinger-Ellison

g. Maladie cœliaque, sprue tropicale

h. HIV

- i. Médication au long cours diminuant l'acidité gastrique (anti-H2, IPP)
  - j. Parasitoses : Giardia, Lamblia, Diphylobothrium latum)
  - k. Entérocolite nécrosante neonatal
3. Compétition avec la vitamine B12 :
- a. Prolifération bactérienne intestinale (diverticulose intestinale, anastomoses et fistules, rétrécissements multiples, sclérodermie, achlorhydrie)
  - b. Diphylobothrium latum, ténias, Giardia lamblia, plasmodium falciparum, strongyloides stercoralis.

### III. Les anomalies de transport de la vitamine B12 :

- A. Déficit congénital en TC II (OMIM 275350)
- B. Déficit transitoire en TC II
- C. Déficit partiel en TC I (déficit en haptocorrine) (OMIM 193090)

### IV. Les troubles du métabolisme intracellulaire de la vitamine B12 :

- A. Congénital :
  - 1. Déficit en adénosylcobalamine Cbl1A (OMIM 251100) et Cbl1B (OMIM 251100)
  - 2. Déficit en méthylmalonyl-CoA mutase
  - 3. Déficit en méthylcobalamine : Cbl1E (OMIM 236270) et Cbl1G (OMIM 250940)

4. Déficits combinés en adénosylcobalamine et méthylcobalamine : Cbl1C (OMIM 277400), Cbl1D (OMIM 277410) et Cbl1F (OMIM277380)

B. Acquis :

1. Hépatopathies
2. Malnutrition protéique (Kwashiorkor, marasmus)
3. Médicaments associés à une altération de l'absorption et/ou de l'utilisation de la vitamine B12 (acide p-aminosalicylique, colchicine, néomycine, éthanol, métformine).

## Annexe 4 : caractéristiques des déficits congénitaux et acquis de l'absorption de la vitamine B12 [107]:

	Fonction gastrique			Test de schilling		Anticorps sériques		
	histologie	Facteur intrinsèque	Acide chlorhydrique	Sans FI	Avec FI	Facteur intrinsèque	Cellules pariétales	Signes associés
Anémie perniciose congénitale	normale	absent	normal	bas	normal	absent	absent	Aucune, parfois malabsorption par déficit en vitamine B12
Anémie perniciose juvénile (auto-immune)	atrophie	absent	achlorhydrie	bas	normal	présent (90%)	présent (10%)	Lupus érythémateux occasionnel, déficit en IgA, endocrinopathie chez les frères et soeurs
Anémie perniciose juvénile avec polyendocrinopathies ou déficit sélectif en IgA	atrophie	absent	achlorhydrie	bas	normal	présent	présent	Hypothyroïdie (thyroïdite auto-immune d'Hashimoto), Diabète type 1, insuffisance ovarienne primaire, myasthénie, hypoparathyroïdie, maladie d'Addison, déficit sélectif en IgA
Sd d'Imlerslund-	normal	présent	normal	bas	bas	absent	absent	Protéinurie bénigne,

Grasbeck								amino-acidurie,
Malabsorption générale	normal	présent	normal	bas	bas	absent	absent	Syndrome de malabsorption, ATCD de résection iléale, maladie de crohn, lymphome.

**Annexe 5 : les manifestations cliniques et biologiques, et traitement des troubles héréditaires du transport et du métabolisme des cobalamines [107]:**

Type d'atteinte (OMIM n°)	Défaut métabolique	Manifestations cliniques typiques	Age d'apparition	Les données biologiques	Traitement et réponse
Déficit en TC II (OMIM 275350)	TC II absent/défectueux	Retard de croissance, anémie mégaloblastique, troubles neurologiques et immunodépression plus tard	Petite enfance 3-5 semaines	Habituellement la CBL sérique est normale ; élévation de l'AMM et de l'homocystéine ; TC II absent/défectueux	Doses élevés de CBL par injections ; réponse favorable au traitement si démarré précocement.
Déficit en TC I (R-binder) (OMIM 193090)	Déficit/absence du TC I dans le plasma, la salive, leucocytes	Symptômes neurologiques (myélopathie) rapportés, mais lien incertain		CBL sérique basse, taux de TC II-Cbl est normal, pas d'augmentation de l'AMM ou de l'homocystéine	La vitaminothérapie n'apparaît pas avoir de bénéfices
Déficit de synthèse de l'AdoCbl1 : Cbl A (OMIM 251100)	Défaut de synthèse d'AdoCbl1	Léthargie, retard de croissance, vomissements, déshydratation, hypotonie,	Premiers semaines ou mois de vie	CBL sérique, homocystéine et méthionine normales ; élévation des taux d'AMM, cétones, glycine et de l'ammoniémie ; leucopénie,	Vitaminothérapie B12, restriction protéique, antibiothérapie orale. La réponse à la vitaminothérapie est mieux dans la Cbl A qu'en Cbl B

Cbl B (OMIM 251110)		hypoglycémie, acido-cétose		thrombopénie et anémie	
Déficit de synthèse de MeCbl1 : Cbl E (OMIM 236270) Cbl G (OMIM 250940)	Déficit de synthèse de MeCbl1	Vomissements, troubles alimentaires, léthargie, troubles neurologiques sévères, anémie mégaloblastique	Durant les deux premières années de vie	CBL et folate sériques normales, homocystinurie, hypométhioninémie	Vitaminothérapies B12, bétaine ; la réponse au traitement est favorable chez certains patients traités précocement
Déficit de synthèse de l'AdoCbl1 et du MeCbl 1 : Cbl C (OMIM 277400) Cbl D (OMIM 277410) Cbl F (OMIM 277380)	Altération combinée de la synthèse de l'AdoCbl1 et du MeCbl1	Retard de croissance, retard de développement, troubles neurologiques, anémie mégaloblastique, cas de rétinopathie	Variable, de la période néonatale à l'adolescence, avec une majorité en période néonatale	Taux de Cbl1 et TC II normal ; acidurie méthylmalonique, homocystinurie, hypométhioninémie	Doses pharmacologiques d'hydroxocobalamine, restriction protéique modérée, traitement/bétaine. La réponse 'est souvent pas optimale

## Annexe 6 : les étiologies des anémies mégalo-blastiques (diagnostic différentiel) [107]:

- I. Déficit en vitamine B12
- II. Déficit en folate
- III. Autres :
  - A. Les anomalies congénitales de la synthèse d'ADN :
    1. l'acidurie orotique :
    2. anémie mégalo-blastique thiamine-sensible
    3. l'anémie mégalo-blastique congénitale familiale nécessitant des doses massives de vitamine B12 et des folates
    4. les associées à l'anémie congénitale dysérythropoïétique
    5. syndrome de Lesch-Nyhan
  - B. Les anomalies acquises de la synthèse d'ADN :
    1. Les hépatopathies
    2. Les anémies sidéroblastiques
    3. Leucémies, en particulier la leucémie aigue myéloïde (M6)
    4. L'anémie aplasique (congénitale ou acquise)
    5. L'anémie mégalo-blastique réfractaire
  - C. Les mégalo-blastoses médicamenteuses :
    1. Les analogues de purine (6-mercaptopurine, aza-thioprine et thioguanine).
    2. Les analogues des pyrimidines (5-fluorouracil, 6-azauridine).
    3. Les inhibiteurs du ribonucléotide réductase (cytosine arabinoside, hydroxyurée).

---

# **BIBLIOGRAPHIE**

---

1. Christian Binet, Métabolisme de la vitamine B12 : apports, absorption, transport, réserves, rôle physiologique, méthodes d'exploration, Vitamine B12, page 1 sur 8 – Hématologie, Faculté de Médecine de Tours, janvier 2010
2. Rufenacht P., Mach-Pascual S., Iten A., Hypovitaminose B12 : challenge diagnostique et thérapeutique, Revue Médicale Suisse N° 175 publiée le 15/10/2008
3. Sethi N., Robilotti E. & Sadan Y.: Neurological Manifestations Of Vitamin B-12 Deficiency. The Internet Journal of Nutrition and Wellness. 2005 Volume 2 Number 1
4. ANDRES E. et al, carences en vitamine B12 chez l'adulte : de l'étude du métabolisme à la clinique, Cah. Nutr. Diét., 38, 5, 2003
5. Thauvin-Robinet C. 1, Roze E. 2, 3 ; Maladies métaboliques Troubles du métabolisme des cobalamines chez l'adulte, Rev Neurol (Paris) 2007 ; 163 : 10, 911-918
6. Nicolas J.P., Guéant J.L. – Absorption, distribution et excrétion de la vitamine B12. Ann Gastroenterol Hepa-tol, 1994, 30, 270-82.
7. Serraj Khalid, Mecili Mustapha, Andrès Emmanuel, Signes et symptômes de la carence en vitamine B12 : revue critique de la littérature mt, vol. 16, n° 1, janvier-février-mars 2010
8. Snow C. Laboratory Diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. A guide for the primary cares physician. Arch Intern Med 1999; 159: 1289-98.
9. Carmel R. -Current concepts in cobalamin deficiency. Ann Rev Med, 2000, 51, 357-75

10. ANDRES E. et al, carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement, la revue de médecine interne 26 (2005) 938-946
11. Lucie Bergeron et Francine Pouliot, la carence en vitamine B12 sous-estimée et sous-diagnostiquée, le médecin du Québec, volume 46, numéro 2, février 2011
12. Andrès E, Vogel T, Federici L et coll. Cobalamin deficiency in elderly patients: A personal view. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2008; article 848267.DOI: 10.1155/2008/848267.
13. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J et coll. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004; 33 (1): 34-41.
14. Allen LH. How common is vitamin B12 deficiency? *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (2): 693S-696S.
15. Chatelier A. Macrocytose et carence en acide folique et en vitamine B12. Savez-vous toujours bien les distinguer ? *Le Médecin du Québec* 2003 ; 38 (10) : 62-71.
16. Guidelines & Protocols Advisory Committee. B12 Deficiency - Investigation & Management of Vitamin B12 and Folate Deficiency. Vancouver: British Columbia Medical Association; 2006.
17. Loikas S, Koskinen P, Irjala K et coll. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population-based study. *Age Ageing* 2007; 36 (2): 177-83.
18. Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demangeat C, Ruellan A, et al. Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts. À propos de 20 observations. *Rev Med Interne* 2000;21:946-55.

19. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Sem Haematol* 1999; 36:35–46.
20. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurements of methylmalonic acid and homocystein vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem* 2000; 46:1277–83.
21. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:2–11.
22. El Otmani H. et al, Carences en cobalamine : aspects neurologiques chez 27 patients, Service de neurologie et d'explorations fonctionnelles, CHU Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc ; *revue neurologique* 165 (2009) 263–267
23. Scott JM, Dinn JJ, Wilson P, Weir DG. Pathogenesis of subacute combined degeneration: a result of methyl group deficiency. *Lancet* 1981;2:334–7.
24. Metz J. Cobalamin deficiency and the pathogenesis of nervous system disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12:59–79.
25. Weir DG, Scott JM. The biochemical basis of the neuropathy in cobolamin deficiency. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8: 479–97.
26. Miller JW. Vitamin B12 deficiency, tumor necrosis factor–alpha, and epidermal growth factor: a novel function for vitamin B12? *Nutr Rev* 2002; 60:142–4.
27. Scalabrino G, Peracchi M. New insights into the pathophysiology of cobalamin deficiency. *Trends Mol Med* 2006; 12:247–54.
28. Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloisel F, Andrès E. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2007 ; 28 : 225–31.

29. Maktouf C, Bchir F, Louzir H, et al. Clinical spectrum of cobalamin deficiency in Tunisia. *Ann Biol Clin* 2007; 65: 135–42.
30. Carmel R, Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Curr Hematol Rep* 2006; 5: 23–33.
31. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990; 76: 871–81.
32. Lee G.R., Herbert V. -Pernicious anemia. In Lee G.R., Foerster J., Lukens J., Paraskevas F., Greer J.P., Rodgers G.M (Eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, PA, Williams and Wilkins, 1999, 941–78
33. Dreyfus B, Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP. In : *L'hématologie de Bernard Dreyfus*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 1992: 524–5.
34. Hofbrand AV. Megaloblastic Anemia. In *Harrison's Principles of Internal Medicine* 18<sup>th</sup> Edition: 2012.
35. Honzik Tomas et al, Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency - What have we learned? , *European journal of paediatric neurology* 14 (2010) 488 - 495
36. Rosenblatt DS, Fenton WA. Inherited disorders of folate and cobalamin transport and metabolism. In: ChR Scriver, editor. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3910–2.
37. Avcı Z, Turull T, Aysun S, Unal I. Involuntary movements and magnetic resonance imaging findings in infantile Cobalamine (Vitamin B12) Deficiency. *Pediatrics* 2003; 112(3 Pt 1):684–6.

38. Higginbottom M, Sweetman L, Nyhan W. A syndrome of methylmalonic aciduria, homocystinuria, megaloblastic anemia and neurological abnormalities in a vitamin B 12 deficient breast-fed infant of a strict vegetarian. *N Engl J Med* 1978; 299(7):317-23.
39. Katar S, Nuri Ozbek M, Yaramus A, Ecer S. Nutritional megaloblastic anemia in young Turkish children is associated with vitamin B12 deficiency and psychomotor retardation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28(9):559-62.
40. Emery ES, Homans AC, Colleti B. Vitamin B12 deficiency: a cause of abnormal movements in infants. *Pediatrics* 1997; 99(2):255-6.
41. Renault F, Verstichel P, Plousard JP, Costlil J. Neuropathy in two cobalamin-deficient breast-fed infants of vegetarian mothers. *Muscle Nerve* 1999; 22(2):252-4.
42. Andrès E, Renaux V, Campos F, et al. Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune. *Rev Med Interne* 2001 ; 22 : 389-93.
43. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1720-8.
44. Gochard A, Mondon K, De Toffol B, Autret A. Carence en vitamine B12, ataxie cérébelleuse et troubles cognitifs. *Rev Neurol* 2009 (in press).
45. Savage DG, Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8: 657-78.
46. Taskesen Mustafa et al, Cranial magnetic resonance imaging findings of nutritional Vitamin B12 deficiency in 15 hypotonic infants, *European journal of paediatric neurology* 16 (2012) 266 -270

47. LOUP Angelica, Professeur hon. Jacky Samson et Dr Tommaso Lombardi, Manifestations stomatologiques de la carence en vitamine B12 Présentation de 13 cas, Thèse n° 703, université de Genève, 2011
48. Wald SW, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202-6.
49. Den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998; 80 : 874-7.
50. Kharchafi A, Oualim Z, Amezyane T, et al. Maladie de Biermer et thrombose veineuse. À propos de deux observations. *Rev Med Interne* 2002; 23: 563-6.
51. <http://www.cochrane.org/reviews/index.htm>
52. Russell RM. Vitamin and Trace Mineral Deficiency and Excess. In : Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Isselbacher KJ, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2005. p. 403-11.
53. Dharmarajan T.S., Adiga G.U., Norkus E.P. -Vitamin B12 deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatrics*, 2003, 58, 30-8
54. Swain R. -An update of vitamin B12 metabolism and deficiency states. *J Fam Pract*, 1995,41,595-600
55. Morel, C. & Rosenblatt, D. (2006) Inborn errors of folate and cobalamin transport and metabolism. In: *Essential Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 1st edn. (ed. by K. Sarafoglou, G. Hoffmann & T.Moran), McGraw Hill, New York (in press).
56. V. Michael Whitehead, *Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children*, Journal Compilation; 2006 Blackwell Publishing Ltd, British

Journal of Haematology, 134, 125–136doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06133.x

57. Andrès E., Serraj khalid, Vogel Tomas, Ecaterina Ciobanu, Mustapha Mecili, Kaltenbach Georges; Une nouvelle cause de carence en vitamine B12 chez l'adulte : le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines alimentaires : mt, vol. 14, n° 3, mai –juin 2008.
58. Nicolas JP, Guéant JL. Absorption, distribution et excrétion de la vitamine B12. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1994; 30: 270–82.
59. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients : clinical manifestations and treatment. *Am J Med* 2005; 118: 1154–9.
60. Carmel R. –Malabsorption of food-cobalamin. *Bailliere's Clin Haematol*, 1995, 8, 639–55.
61. Kumar J, Garg G, Sundaramoorthy E, et al. Vitamin B12 deficiency is associated with coronary artery disease in an Indian population. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 334–8.
62. Toh B.H., van Driel I.R., Gleeson P.A. –Pernicious anemia. *N Engl J Med*, 1997, 337, 1441–8
63. Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. *Lancet* 1998;352:1721–2.
64. Van Asselt DZ, Merkus FW, Russel FG, Hoefnagels WH. Nasal absorption of hydroxocobalamin in healthy elderly adults. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:83–6.
65. Lane LA, Rojas–Fernandez C. Treatment of vitamin B12 deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* 2002;36:1268–72

66. Santé Canada, Fichier canadien sur les éléments nutritifs, versions 2001b et 2005 et ministère de l'Agriculture des États-Unis(USDA), National Nutrient Database for Standard Reference.
67. Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood Rev* 2006;20:299–318.
68. Lerner–Ellis, J.P., Gradinger, A.B., Watkins, D., Tirone, J.C., Villeneuve, A., Dobson, C.M., Montpetit, A., Lepage, P., Gravel, R.A. & Rosenblatt, D.S. (2006b) Mutation and biochemical analysis of patients belonging to the cblB complementation class of vitamin B12 dependent methylmalonic aciduria. *Molecular Genetics and Metabolism*, 87, 219–225.
69. Lerner–Ellis, J.P., Dobson, C.M., Wai, T., Watkins, D., Tirone, J.C., Leclerc, D., Dore´, C., Lepage, P., Gravel, R.A. & Rosenblatt, D.S. (2004) Mutations in the MMAA gene in patients with the cblA disorder of vitamin B12 metabolism. *Human Mutation*, 24, 509–516.
70. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92:1191–8
71. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994;69:144–50
72. Andrès E, Perrin AE, Noel E, Schlienger JL, Blicklé JF, Brogard JM. Hyperhomocystéinémie modérée par carence en vitamine B12 et maladie thrombo–embolique veineuse. *Ann Med Interne (Paris)* 2002 ;153 :483–4
73. Rosenblatt D.S., Fowler B. Disorders of Cobalamin and Folate Transport and Metabolism. In: *Inborn Metabolic Diseases* 4<sup>th</sup> edition 2006.
74. Dobson, C.M., Wai, T., Leclerc, D., Kadir, H., Narang, M., Lerner–Ellis, J.P., Hudson, T.J., Rosenblatt, D.S. & Gravel, R.A. (2002b) Identification of the gene

responsible for the cblB complementation group of vitamin B12-dependent methylmalonic aciduria. *Human Molecular Genetics*, 11, 3361–3369.

75. Andrès E, Kurtz JE, Perrin AE, Maloisel F, Demangeat C, Goichot B , et al. Oral cobalamin therapy for the treatment of patients with food–cobalamin malabsorption. *Am J Med* 2001;111:126–9
76. Gordon, M.M., Brada, N., Remacha, A., Badell, I., del Rí´o, E., Baiget, M., Santer, R., Quadros, E.V., Rothenberg, S.P. & Alpers, D.H. (2004) A genetic polymorphism in the coding region of the gastric intrinsic factor gene (GIF) is associated with congenital intrinsic factor deficiency. *Human Mutation*, 23, 85–91.
77. Yassin, F., Rothenberg, S.P., Rao, S., Gordon, M.M., Alpers, D.H. & Quadros, E.V. (2004) Identification of a 4–base deletion in the gene in inherited intrinsic factor deficiency. *Blood*, 103, 1515–1517.
78. Tanner, S.M., Li, Z., Perko, J.D., O´´ner, C., C, etin, M., Altay, C., Yurtsever, Z., David, K.L., Faivre, L., Ismail, E.A., Gra¨sbeck, R. & de la Chapelle, A. (2005) Hereditary juvenile cobalamin deficiency caused by mutations in the intrinsic factor gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102, 4130–4133.
79. Ralph Grasbeck, Imerslund–Grasbeck syndrome (selective vitamin B12 malabsorption with proteinuria. In: *orphanet journal of rare diseases*, 2006.
80. Carmel R (1983) R–binder deficiency. A clinically benign cause of cobalamin pseudodeficiency. *J Am Med Assoc* 250:1886–1890.
81. Lin JC et al (2001) Deficiency of the specific granule proteins, R binder/transcobalamin I and lactoferrin, in plasma and saliva: a new disorder? *Am J Med Genet* 100:145–151.

82. Johnston et al (1989) structure of the c DNA encoding transcobalamin I, a neutrophil granule protein. *J Biol Chem* 264:15754
83. Johnston et al (1992), Genomic structure and mapping of the chromosomal gene for transcobalamin (TCN1): comparison to human intrinsic factor. *Genomics* 12:459–464.
84. Carmel R (2003) Mild transcobalamin I (haptocorrin) deficiency and low serum cobalamin concentrations. *Clin chem* 49:1367–1374
85. Hall CA (1992) The neurologic aspects of transcobalamin II deficiency. *Br J Haematol* 80:117.
86. Souied EH et al (2001) Retinal degeneration associated with congenital transcobalamin II deficiency. *Arch ophthalmol* 119:1076–1077.
87. Rosenblatt, D.S. & Fenton, W.A. (2001) Inherited disorders of folate and cobalamin transport and metabolism. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Metabolic Disease*, 8th edn. (ed. by C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly & D. Valle), (co-ed. by B. Childs, K.W. Kinzler & B. Vogelstein), pp. 3897–3933. McGraw–Hill, New York.
88. Rosenblatt DS et al (1987) Expression of transcobalamin II by amniocytes. *Prenat Diagn* 7:35.
89. Nexo E et al (2000) Measurement of transcobalamin by ELISA. *Clin Chem* 46:1643–1649
90. Dobson, C.M., Wai, T., Leclerc, D., Wilson, A., Wu, X., Dore´, C., Hudson, T., Rosenblatt, D.S. & Gravel, R.A. (2002a) Identification of the gene responsible for the cblA complementation group of vitamin B12–responsive methylmalonic acidemia based on analysis of prokaryotic gene arrangements. *Proceedings of*

the National Academy of Sciences of the United States of America, 99, 15554–15559.

91. Slot WB, Merkus FW, Van Deventer SJ, Tytgat GN. Normalization of plasma vitamin B12 concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B12-deficient patients. *Gastroenterol* 1997;113:430–3
92. Huemer M., Simma B., Fowler B., Suormala T., Bodamer O.A. & Sass, J.O. (2005) Prenatal and postnatal treatment in cobalamin C defect. *Journal of Pediatrics*, 147, 469–472.
93. Rosenblatt D.S., Aspler A.L., Shevell M.I., Pletcher B.A., Fenton W.A. & Seashore M.R. (1997) Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cb1C). *Journal of Inherited Metabolic Diseases*, 20, 528–538.
94. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CAMJ* 2004; 171:251–60.
95. Andrès E, Vidal-Alaball J, Federici L, et al. Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 456–62.
96. Traboulsi El et al (1992) Ocular histopathologic characteristics of cobalamin C complementation type vitamin B12 defect with methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Am J Ophthalmol* 113:269–280.
97. Yang Y-M, Ducos R, Rosenberg AJ et al (1985) Cobalamin malabsorption in three siblings due to an abnormal intrinsic factor that is markedly susceptible to acid and proteolysis. *J Clin Invest* 76:2057–2065.

98. Katz M et al (1974) Isolation and characterization of an abnormal intrinsic factor. *J Clin Invest* 53:1274–1283.
99. Rothenberg SP et al (1984) An abnormal intrinsic factor (IF) molecule: A new cause of “pernicious anemia” PA. *Blood* 64:41a.
100. Spurling CL et al (1964) Juvenile pernicious anemia. *N Engl J Med* 271 :995–1003.
101. Tanner SM, Aminoff M, Wright FA, Liyanarachchi S, Kuronen M, Saarinen A, Massika O, Mandel H, Broch H, de la Chapelle A: Amnionless, essential for mouse gastrulation, is mutated in recessive hereditary megaloblastic anemia. *Nat Genet* 2003, 33:426–429. PubMed Abstract | Publisher Full Text
102. Frisbie SM, Chance MR (2003) Human cobalophilin: the structure of bound methylcobalamin and a functional role in protecting methylcobalamin from photolysis. *Biochemistry* 32:13886–13892.
103. Rosenblatt DS (2001) Inborn errors of folate and cobalamin metabolism. In: Carmel R, Jacobsen DW (eds) *Homocysteine in health and disease*. Cambridge University Press, New York, pp 244–258.
104. Mitchell GA et al (1986) Clinical heterogeneity in cobalamin C variant of combined homocystinuria and methylmalonic aciduria. *J Pediatr* 108:410–415.
105. Ogier de Baulny H et al (1998) Remethylation defects: guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Eur J Pediatr* 157:S77–S83.
106. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline, 2000. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine.
107. Megaloblastic anemia, chapter 4, manual of pediatric hematology and oncology, 2001