



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 13

# Les anémies mégaloblastiques dans la région de Tiznit : à propos de 38 cas

---

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/02/2018

PAR

**M. Ahmed HAISSOUNE**

Né le 26 Septembre 1991 à Taghijjt

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

---

MOTS-CLES

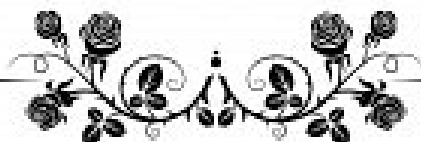
Anémie mégaloblastique – Vitamine B12 – Vitamine B9 – Maladie de Biermer

---

JURY

M.	<b>M. CHAKOUR</b> Professeur d'Hématologie biologique	PRESIDENT
M.	<b>M. AIT AMEUR</b> Professeur agrégé d'Hématologie biologique	RAPPORTEUR
M.	<b>M. I. TAZI</b> Professeur agrégé d'Hématologie clinique	} JUGES
M.	<b>H. QACIF</b> Professeur agrégé de Médecine interne	

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ  
مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي  
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝  
صدقة الله العظيم



# *Serment d'hippocrate*

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

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

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

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

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

*Les médecins seront mes frères.*

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

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

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

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





---

*LISTE DES PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI  
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE  
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI  
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie

AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHABAA Laila	Biochimie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	SARF Ismail	Urologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B

EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie

EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	RAFIK Redda	Neurologie

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie

ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAKHIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL HARRECH Youness	Urologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique

EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



*DEDICACES*



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,*

*L'amour, Le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que :*



*Je dédie cette thèse ...*

## *À Allah*

*Le tout miséricordieux, le très miséricordieux, Le tout puissant,  
Qui m'a inspiré, Qui m'a guidé sur le droit chemin. Je vous dois ce  
que j'étais, Ce que je suis et ce que je serais InchaAllah.  
Soumission, louanges et remerciements Pour votre clémence et  
miséricorde*

## *À la mémoire de mon Père*

*Ton image demeure toujours présente à mon esprit.  
Tellement tu me manque ce jour là. J'aurais tant aimé que tu sois présent  
Que Dieu ait ton âme dans sa sainte miséricorde.*

## *À ma très chère Mère*

*Aucun mot ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi,  
Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au  
long de mes études.  
Merci pour tous tes sacrifices, merci pour ta bonté, merci pour  
ta tendresse et ton grand amour  
En ce jour, j'espère réaliser chère mère et douce créature un de tes rêves,  
sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu  
m'as donné et fait pour moi.  
Puisse dieu, tout puissant te préserver du mal, combler de santé, de  
bonheur et te procurer longue vie afin que je puisse te combler à mon tour*

*À mes chères sœurs*

*et à mes chers frères*

*Vous qui étiez toujours quelque part à mes cotés,  
Vous qui me soufflez des mots d'espoir et d'amour et de tendresse,  
Vous qui me donnez à chaque fois le courage de continuer mon chemin,  
C'est par vos actes et vos paroles*

*Par vos regards et vos sourires, Que j'ai pu traverser ce long chemin,  
Et tenir jusqu'au bout, Vous tous, aussi aimants qu'aimables,  
Je vous offre ce travail, Qui est le votre avant d'être le mien*

*À Ma grand-mère paternelle*

*Le symbole de notre famille.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens pour toi. Je te remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour exceptionnel que tu me portes depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagnera toujours.*

*Que Dieu te garde et te procure santé et bonheur éternel.*

*À la mémoire de ma grand-mère maternelle et mes deux grands-pères  
maternels et paternels*

*Je vous dédie ce modeste travail en témoignage de mon grand amour  
et ma profonde affection.*

*Puissent vos âmes reposent en paix*

*Que Dieu, le tout puissant, vous recouvre de Sainte Miséricorde*

*A Mes chers oncles et tantes paternels et maternels*

*Sachez que des mots simples ne sauraient à eux*

*Seuls prouver le grand amour et l'immense*

*Affection que je porte pour vous.*

*A Mes Chers Cousins Et Cousines*

*Vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis.*

*L'amour et la gentillesse dont vous m'avez entouré m'ont permis de surmonter les moments difficiles. Merci pour votre soutien. Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et de réussir dans votre vie.*

*A Mes très chers amis*

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs !*

*Vous êtes pour moi plus que des amis !*

*Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance*

*Et des sentiments de fraternité qu'on partage.*

*Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre sincère amitié, que j'espère durera toute la vie.*

*A tous ceux qui me sont chères et que j'ai omis de citer*



---

*REMERCIEMENTS*



*A notre Maître et rapporteur de thèse professeur*

*M. AIT AMEUR*

*Professeur agrégé d'hématologie à l'hôpital militaire Avicenne  
Marrakech*

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait  
En acceptant de nous confier ce travail. Vous m'avez inspiré ce sujet.*

*Vous m'avez toujours accueilli avec bienveillance et sympathie  
Tout au long de l'élaboration de ce travail que vous avez guidé par vos  
précieux conseils.*

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

*Puisse Dieu, tout puissant vous accorde longue vie, santé et bonheur.*

*A notre maître et président de thèse professeur M. CHAKOUR*

*Professeur de l'enseignement supérieur d'Hématologie à l'hôpital  
militaire Avicenne Marrakech*

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant  
Aimablement la présidence de notre jury.*

*Un grand merci pour la qualité de votre enseignement.*

*Votre savoir et votre sagesse suscitent toute notre admiration.*

*Nous vous remercions pour votre accueil chaleureux au saint de votre  
service.*

*Veillez accepter ce travail, et y trouver, cher maitre,  
L'expression de notre profonde reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse professeur H. QACIF*

*Professeur agrégé de médecine interne à l'hôpital militaire Avicenne  
Marrakech*

*Nous vous somme infiniment reconnaissant  
D'avoir accepté aimablement de juger ce travail.  
Votre compétence et votre sens de devoir nous ont profondément  
imprégnés.  
Notre passage dans votre service était très instructeur et très formateur.  
Que ce travail soit l'expression de notre profond respect et de notre  
reconnaissance*

*A notre maître et juge de thèse professeur M.I. TAZI*

*Professeur agrégé d'Hématologie au CHU Mohammed VI Marrakech*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande  
Amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.  
Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marquées.  
Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères  
Remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.*



*ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations

<b>AC</b>	:	Anticorps
<b>ADN</b>	:	Acide désoxyribonucleique
<b>AFSSA</b>	:	Association française de sécurité sanitaire des aliments
<b>Anti H2</b>	:	Antihistaminiques H2
<b>ARN</b>	:	Acide ribonucléique
<b>CCMH</b>	:	Concentration corpusculaire moyenne de l'hémoglobine
<b>CHU</b>	:	Centre hospitalier universitaire
<b>DT1</b>	:	Diabète type 1
<b>DT2</b>	:	Diabète type 2
<b>E</b>	:	Élément
<b>FI</b>	:	Facteur intrinsèque
<b>fl</b>	:	Femtolitres
<b>FOGD</b>	:	Fibroscopie digestive haute
<b>Hb</b>	:	Hémoglobine
<b>HCL</b>	:	Acide chlorhydrique
<b>HP</b>	:	Hélicobacter pylori
<b>IPP</b>	:	Inhibiteurs de la pompe à proton
<b>NFS</b>	:	Numération formule sanguine
<b>NDB12PP</b>	:	Non dissociation de la vitamine B12 de ces protéines porteuses
<b>PNN</b>	:	Polynucléaire neutrophile
<b>SAM</b>	:	Sadénosyl-méthionine
<b>TCMH</b>	:	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

<b>THF</b>	:	Acide tétrahydrofolique
<b>TC</b>	:	Transcobalamine
<b>TTP</b>	:	Désoxythymidine triphosphate
<b>TMP</b>	:	Désoxythymidine monophosphate
<b>UMP</b>	:	Désoxyuridine monophosphate
<b>UTP</b>	:	Désoxyuridine triphosphate
<b>UV</b>	:	Ultraviolet
<b>VGM</b>	:	Volume globulaire moyen
<b>Vit</b>	:	Vitamine



*LISTE DES FIGURES*



- Figure 1** : Représentation selon l'âge des patients
- Figure 2** : Représentation selon le sexe des patients
- Figure 3** : Carte géographique de la province de Tiznit
- Figure 4** : Représentation selon les antécédents des patients
- Figure 5** : Représentation selon le mode du recrutement
- Figure 6** : Représentation selon les circonstances de découverte
- Figure 7** : Représentation des patients selon la valeur de l'hémoglobine
- Figure 8** : Représentation des patients selon le VGM
- Figure 9** : Représentation des patients selon la valeur de plaquettes
- Figure 10** : Représentation des patients selon la valeur de leucocytes
- Figure 11** : Répartition selon le nombre de cytopénie
- Figure 11** : Représentation des patients selon le taux sérique de la vitamine B12
- Figure 12** : Répartition selon l'aspect de la FOGD
- Figure 13** : Représentation des patients selon l'étiologie
- Figure 14** : Représentation des patients selon le traitement reçu
- Figure 15** : Comparaison des caractéristiques de l'hémogramme des 38 malades avant et après traitement
- Figure 16** : Mécanisme d'absorption et de transport de la vitamine B12
- Figure 17** : Réactions métaboliques dans lesquelles sont impliquées les coenzymes de la vit B12
- Figure 18** : Métabolisme et principales causes de carence en vitamine B12
- Figure 19** : Principale anomalie en rapport avec une carence en vitamine B12 sur frottis sanguin : présence de corps de Jolly, présence d'une hypersegmentation des neutrophiles, et d'une ovalocytose
- Figure 20** : Aspect du myélogramme
- Figure 21** : Les étapes du diagnostic de la carence en vitamine B12
- Figure 22** : Comparaison de la moyenne d'âge des différentes séries
- Figure 23** : Comparaison de notre sex-ratio par rapport à celui des autres études
- Figure 24** : Comparaison des principaux motifs de consultation et/ou d'hospitalisation rapportés par les différentes séries
- Figure 25** : Comparaison des valeurs moyennes d'hémoglobine rapportées par les différentes séries
- Figure 26** : Comparaison de VGM moyen des différentes séries

**Figure 27** : Comparaison de la valeur moyenne de plaquettes et pourcentage de thrombopénies des différentes séries

**Figure 28** : Comparaison de la valeur moyenne de leucocytes et pourcentage de leucopénies des différentes séries

**Figure 29** : Comparaison des pourcentages de pancytopénie rapportés par les différentes séries

**Figure 30** : Comparaison des valeurs moyennes de réticulocytes rapportées par les différentes séries

**Figure 31** : Comparaison du pourcentage des patients ayant une gastrite dans notre série et ceux rapportés par les autres séries

**Figure 32** : Comparaison du pourcentage des principales étiologies rapportées par les différentes études



*LISTE DES TABLEAUX*



**Tableau I** : Répartition des patients selon l'âge

**Tableau II** : Répartition selon le sexe des patients

**Tableau III** : Les principaux motifs de consultation et/ou d'hospitalisation

**Tableau IV** : Signes cliniques des 38 malades

**Tableau V** : Répartition selon la valeur d'hémoglobine

**Tableaux VI** : Répartition des patients selon le VGM

**Tableaux VII** : Répartition selon la valeur de plaquettes

**Tableaux VIII** : Répartition selon la valeur de leucocytes

**Tableau IX** : Les caractéristiques de l'hémogramme des 38 malades

**Tableau X** : Répartition selon taux sérique de la vitamine B12

**Tableau XI** : Les caractéristiques de l'hémogramme des 38 malades après traitement

**Tableau XII** : Apport alimentaire en vitamine B12 selon AFSSA

**Tableau XIII** : Besoin quotidien en vitamine B12

**Tableau XIV** : Étapes du métabolisme de la vitamine B12 et principales étiologies des carences en  
vitamine B12

**Tableau XV** : Éléments du diagnostic de maladie de Biermer

**Tableau XVI** : Critères de définition du syndrome NDB12PP

**Tableau XVII** : La moyenne d'âge rapportée par les différentes études

**Tableau XVIII** : Le sex-ratio rapporté par différentes études

**Tableau XIX** : Répartition des principaux motifs de consultation et/ou d'hospitalisation rapportés  
par les différentes séries

**Tableau XX** : les valeurs moyennes d'Hb rapportées par différentes études

**Tableau XXI** : Le VGM moyen rapporté par les différentes séries

**Tableau XXII** : La valeur moyenne de plaquettes et le pourcentage de thrombopénie rapportés  
par les différentes études

**Tableau XXIII** : La valeur moyenne de leucocytes et le pourcentage de leucopénie rapportés par  
les différentes études

**Tableau XXIV** : Distribution selon le nombre de cytopénies

**Tableau XXV** : Les valeurs moyennes de réticulocytes rapportés par différentes études

**Tableau XXVI :** Le taux sérique moyen de la vit B12 et le pourcentage des patients ayant une carence en vit B12 rapportés par les différentes séries

**Tableau XXVII :** Comparaison des étiologies rapportés par les différentes études



*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b>	<b>01</b>
<b>MATERIEL ET METHODES</b>	<b>03</b>
<b>I. Patients</b>	<b>04</b>
<b>II. Méthodes</b>	<b>04</b>
1. Critères d'inclusion	04
2. Critères d'exclusion	04
3. Difficultés rencontrées	04
4. Collecte des données	05
5. Fiche d'exploitation	05
6. Analyse des données	05
<b>III. Cadre d'étude</b>	<b>05</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>07</b>
<b>I. Données épidémiologiques</b>	<b>08</b>
1. Répartition des patients selon l'âge	08
2. Répartition des patients selon le sexe	09
3. Répartition selon l'origine géographique	09
<b>II. Données cliniques</b>	<b>10</b>
1. Les antécédents	10
2. Mode de recrutement	11
3. Les motifs de consultation et/ou d'hospitalisation	11
<b>III. Bilan paraclinique</b>	<b>13</b>
1. Hémogramme	13
1.1. NFS	13
1.2. Répartition selon le taux de réticulocytes	18
1.3. Frottis sanguin	19
2. Myélogramme	19
3. Dosage de la Vitamine B12 (cobalamine) et folates (vitamine B9)	19
4. Bilan martial	20
5. La fibroscopie œsogastroduodénale	21
<b>IV. Etiologies</b>	<b>21</b>
<b>V. Traitement</b>	<b>22</b>
<b>VI. Aspects évolutifs</b>	<b>23</b>
1. Surveillance clinique	23

2. Surveillance hématologique	23
<b>DISCUSSION</b>	<b>25</b>
<b>RAPPEL</b>	<b>26</b>
<b>I. Rappel physiologique : Métabolisme de la cobalamines (vitamine B12)</b>	<b>27</b>
1. Structure	27
2. Apports	27
3. Besoins	29
4. Le taux plasmatique	30
5. L'absorption	30
6. Le transport	31
7. Réserves	31
8. L'utilisation	31
9. Elimination	33
10. Rôles de la vitamine B12	33
<b>II. Physiopathologie de la mégaloblastose</b>	<b>34</b>
<b>III. Diagnostic de l'anémie mégaloblastique</b>	<b>39</b>
1. Orientation clinique	39
1.1. Signes hématologiques	39
1.2. Signes digestifs	39
1.3. Signes neuropsychiatriques	39
1.4. Autres manifestations	40
2. Orientation biologique	40
2.1. Hémogramme	40
2.2. Myélogramme	42
2.3. Signes d'hémolyse	43
2.4. Dosage de la vitamine B12 et folates	44
3. Bilan étiologique	44
3.1. La fibroscopie gastro-duodénale avec biopsie	44
3.2. Bilan immunologique	45
4. Démarche diagnostique	45
5. Etiologies de la carence en vitamine B12	47
5.1. Maladie de Biermer	47
5.2. Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ces protéines porteuses : NDB12PP	48

5.3. Autres étiologies	50
6. Principes thérapeutiques	51
6.1. Traitement substitutif	51
6.2. Traitement étiologique	52
6.3. Autres thérapeutiques	53
7. Evolution	53
<b>DISCUSSION DES RESULTATS</b>	<b>54</b>
<b>I. Données épidémiologiques</b>	<b>55</b>
1. Répartition des patients selon l'âge	55
2. Répartition des patients selon le sexe	56
3. Répartition selon l'origine géographique	58
<b>II. Données cliniques</b>	<b>58</b>
1. Les antécédents	58
2. Les motifs de consultation et/ou d'hospitalisation	59
<b>III. Données hématologiques</b>	<b>61</b>
1. Hémogramme	61
1.1. NFS	61
1.2. Répartition selon le taux de réticulocytes	70
1.3. Frottis sanguin	72
2. Myélogramme	72
3. Dosage de la vitamine B12 et folates	73
4. Bilan martial ( carences associées vit B12-fer ou folates-fer )	74
5. La fibroscopie œsogastroduodénale	75
<b>IV. Etiologies</b>	<b>76</b>
<b>V. Traitement</b>	<b>79</b>
1. Traitement substitutif	79
2. Traitement étiologique	80
3. Autres thérapeutiques	80
<b>VI. Aspects évolutifs</b>	<b>80</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>82</b>
<b>RESUMES</b>	<b>84</b>
<b>ANNEXE</b>	<b>88</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>92</b>



---

*INTRODUCTION*



---

*Les* anémies mégaloblastiques regroupent les anémies dues à une carence en vitamine B12 (cobalamine) et/ou en acide folique (vitamine B9). Classiquement, elles s'accompagnent d'une mégaloblastose médullaire [1].

Chez l'adulte, ces anémies mégaloblastiques sont parmi les causes les plus fréquentes d'anémie macrocytaire. Elles doivent impérativement être reconnues, car elles sont curables et potentiellement responsables, dans les formes diagnostiquées tardivement, de tableaux hématologiques sévères [2].

Elles reconnaissent plusieurs étiologies dont les plus fréquentes sont la maladie de Biermer et le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.

Les anémies mégaloblastiques ne sont pas toujours diagnostiquées à cause de leurs tableaux cliniques souvent frustes. Les manifestations cliniques qui en découlent sont représentées classiquement par des troubles hématologiques sous forme, le plus souvent, d'anémie macrocytaire, et par des troubles digestifs.

Elles sont en outre parfois associées à des manifestations neuropsychiatriques graves, notamment chez la personne âgée [3].

Il s'agit d'un problème d'actualité en raison des avancées physiopathologiques, étiologiques et thérapeutiques réalisées ces vingt dernières années, particulièrement en ce qui concerne la carence en vitamine B12 [4-5].

Ceci rend compte de l'importance pour le praticien d'une actualisation permanente des connaissances afin de pouvoir assurer une prise en charge optimale, répondant aux critères de la médecine factuelle, de ce type d'anémies.

Le but de ce travail est d'étudier le profil épidémiologique, clinique, étiologique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques au centre hospitalier HASSAN Premier de Tiznit.



*MATERIEL & METHODES*



## **I. Patients :**

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 5 ans, entre 2013 et 2017, à propos de 38 cas d'anémies mégaloblastiques hospitalisées au service de médecine du centre hospitalier provincial HASSAN I de Tiznit

## **II. Méthodes :**

### **1. Critères d'inclusion :**

Tous les patients inclus dans ce travail présentaient une anémie (taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dl chez l'homme et inférieur à 12g/dl chez la femme), associée ou non à une thrombopénie ou leucopénie, avec mégaloblastose médullaire et/ou carence en vitamine B12 ayant répondu au traitement par la vitamine B12.

Tous les malades ont été recrutés du service de médecine de centre hospitalier provincial HASSAN I à Tiznit.

### **2. Critères d'exclusion :**

Les autres types d'anémie ont été exclus de notre étude.

### **3. Difficultés rencontrées :**

Les principaux problèmes rencontrés ont été :

- Le manque de certaines données de l'interrogatoire et de l'examen clinique sur les dossiers des malades.
- Le manque de certains bilans paracliniques.
- Le manque d'information sur l'évolution à long terme des malades.
- La perte de vue de certains malades.

#### **4. Collecte des données :**

Nous nous sommes basés sur l'archive des dossiers des malades hospitalisés au service de médecine du CHP Tiznit entre 2013 et 2017

#### **5. Fiche d'exploitation :**

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation qui comportait les rubriques suivantes :

- Les données épidémiologiques
- Les circonstances de découverte de la maladie
- Le bilan paraclinique

#### **6. Analyse des données :**

La saisie des textes et des données a été faite sur le logiciel Word 2007 et celles des graphiques sur les logiciels Excel 2007 et Sphinx Plus<sup>2</sup>-V5

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide des logiciels Excel 2007 et Sphinx Plus<sup>2</sup>-V5

### **III. Cadre d'étude :**

Notre étude a été réalisée au sein du centre hospitalier provincial Hassan Ier de Tiznit, c'est un hôpital dont :

- **Capacité litière :** 244 lits
- **Ressources humaines :** 34 médecins spécialistes, 7 médecins généralistes et 147 infirmiers
- **Services médicaux :** médecine, chirurgie, maternité, centre d'hémodialyse, pédiatrie ophtalmologie, réanimation et psychiatrie.

- **Service de médecine** : c'est un service dont
  - **La capacité litières** est de 60 lits, cette capacité litière inclue : La médecine interne, la neurologie, l'endocrinologie, la gastro-entérologie et la cardiologie.
  - **Ressources humaines** : 8 médecins spécialistes, 6 infirmiers polyvalents.
  - **Activités** : hospitalisation, consultation médicale, ponction sternale, ponction d'ascite, ponction lombaire, la pratique de fibroscopie digestive haute et de l'électromyographie.
  
- **Laboratoire** :
  - **Ressources humaines** : 1 médecin biologiste, 6 techniciens de laboratoire
  - Pour manque de personnels seul les analyses de biochimie et d'hématologie (à l'exception du myélogramme) sont pratiquées à l'hôpital.
  - La ponction sternale a été faite à l'hôpital par le médecin interniste et la lecture des lames à titre externe.



---

*RESULTATS*



---

## I. Données épidémiologiques :

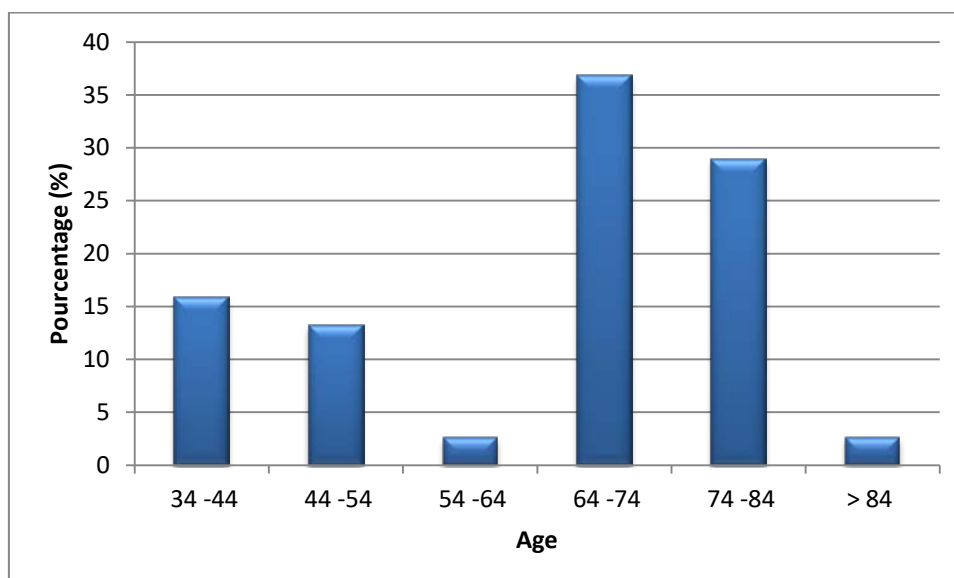
Les anémies mégaloblastiques diagnostiquées durant la période de notre étude se répartissent comme suit :

### 1. Répartition des patients selon l'âge

L'âge moyen des patients inclus dans notre étude était de 63,76 ans avec des extrêmes allant de 34 à 91 ans .

**Tableau I : Répartition des patients selon l'âge**

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
34 -44	6	15,8
44 -54	5	13,2
54 -64	1	2,6
64 -74	14	36,8
74 -84	11	28,9
> 84	1	2,6



**Figure 1 : Représentation selon l'âge des patients**

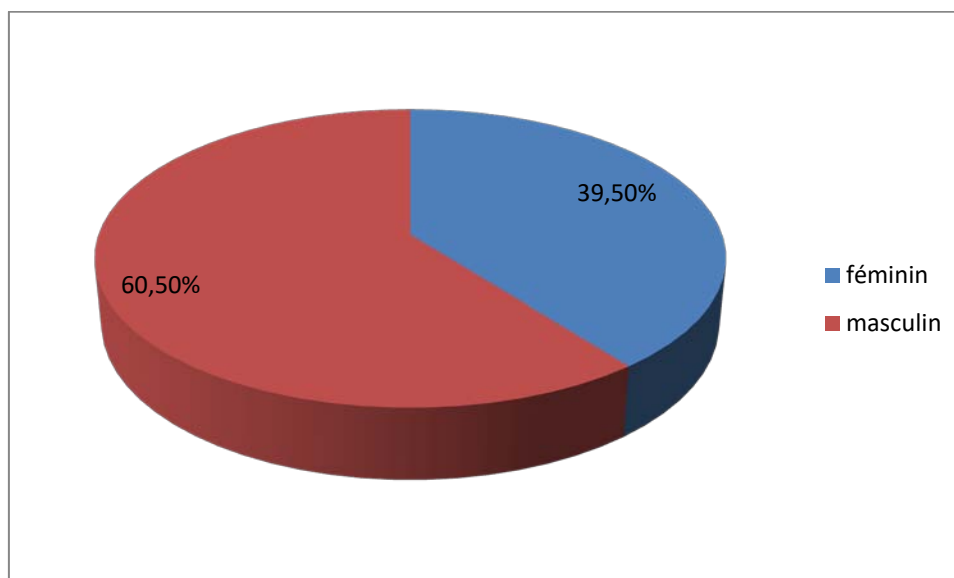
## 2. Répartition des patients selon le sexe

L'étude de la répartition par sexe retrouvait que 23 patients étaient de sexe masculin, soit 60,5% des cas, contre 15 patients de sexe féminin soit 39,5% des cas.

La sex-ratio était 1,53 H/F.

**Tableau II : Répartition selon le sexe des patients**

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Féminin	15	39,5
Masculin	23	60,5



**Figure 2 : Représentation selon le sexe des patients**

## 3. Répartition selon l'origine géographique :

En ce qui concerne l'origine géographique, 29 malades étaient d'origine rurale soit 76,3% des cas et 9 malades d'origine urbaine soit 23,7% des cas.

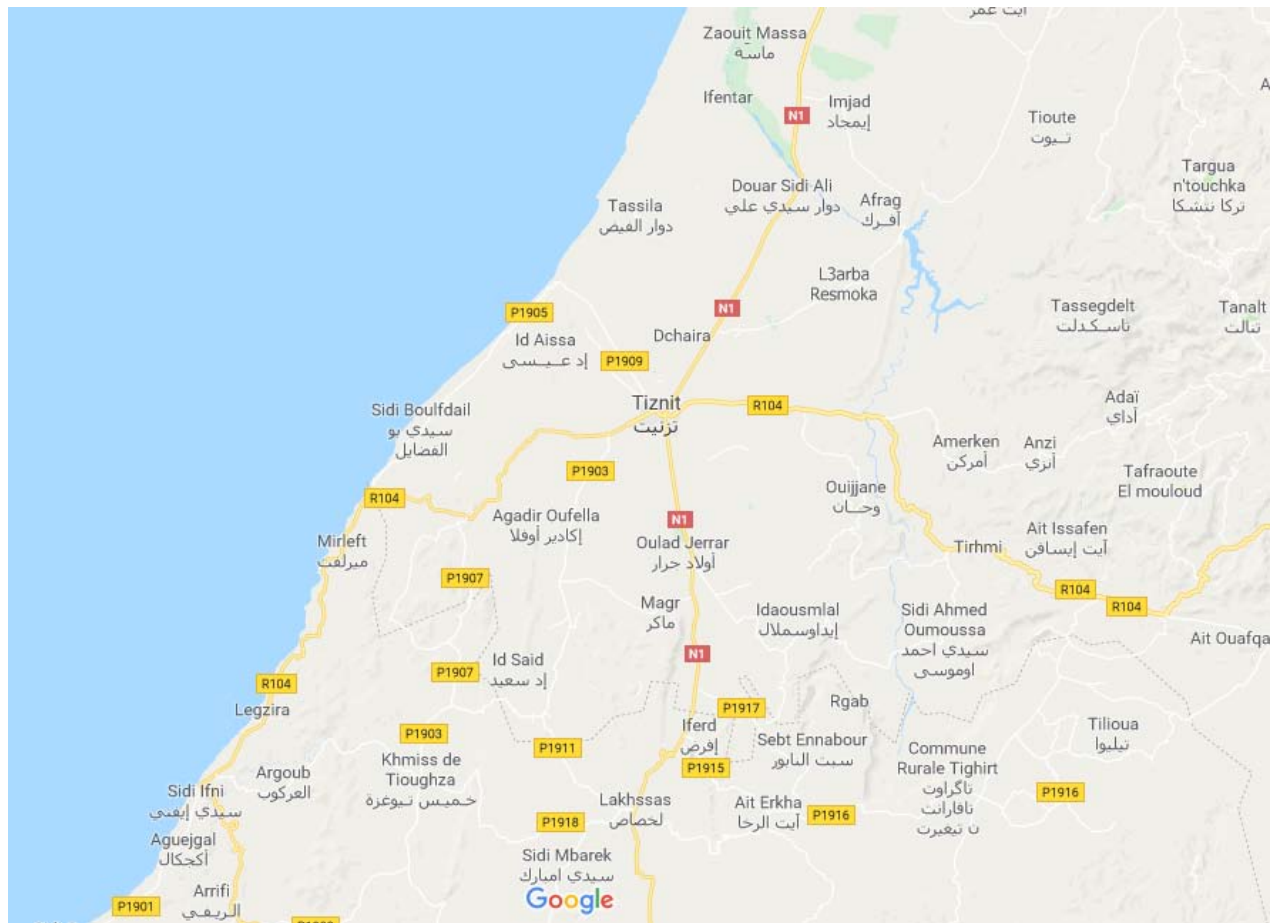
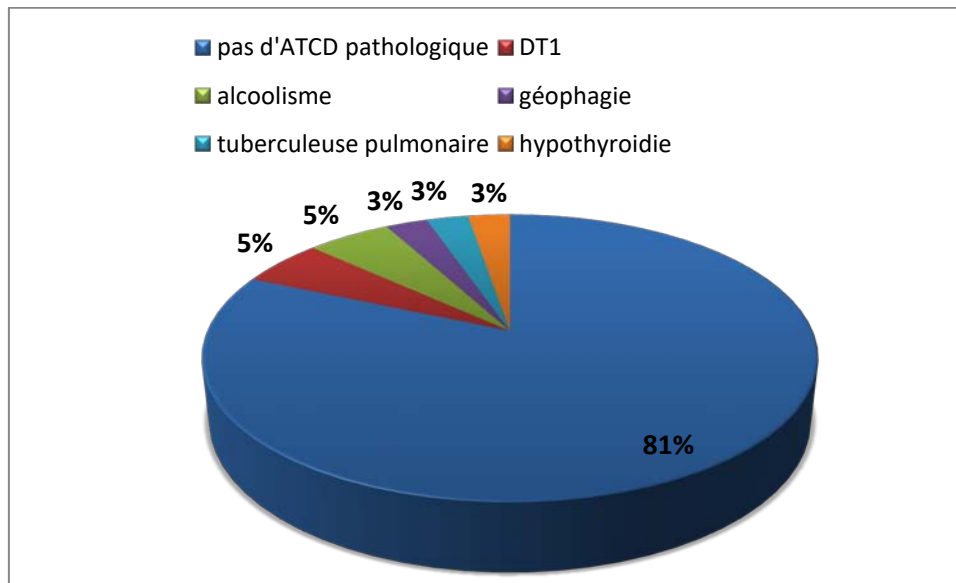


Figure 3 : Carte géographique de la province de Tiznit [47]

## II. Données cliniques :

### 1. Les antécédents

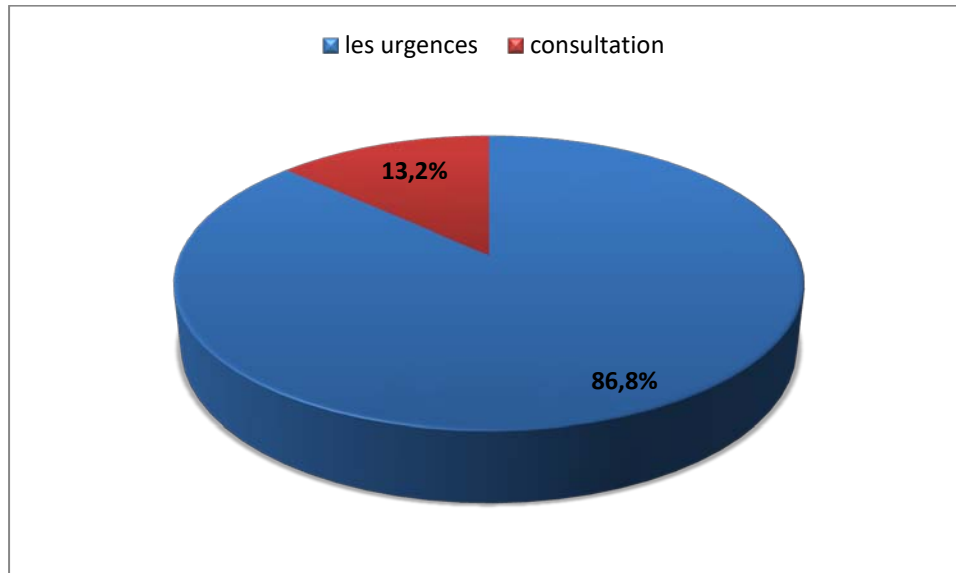
Les antécédents médicaux étaient précisés dans 07 dossiers : DT1 chez 2 patients, alcoolisme chez 2 patients, géophagie chez une patiente, hypothyroïdie chez une patiente et tuberculeuse pulmonaire chez un patient.



**Figure 4** : Représentation selon les antécédents des patients

## 2. Mode de recrutement :

Dans notre série, 33 patients soit 86,8% des cas ont été recrutés au niveau du service des urgences et 5 patients soit 13,2% des cas ont été recrutés à la consultation.



**Figure 5** : Représentation selon le mode du recrutement

### 3. Les motifs de consultation et/ou d'hospitalisation

Le motif de consultation principal a été le syndrome anémique chez 38 malades soit 100% des cas. Les autres motifs de consultation comprennent le syndrome digestif chez 29 malades soit 76,73% des cas et des troubles neuropsychiatriques chez 11 malades soit 28,94% des cas.

**Tableau III : Les principaux motifs de consultation et/ou d'hospitalisation**

Circonstances de découverte	Effectif	Pourcentage (%)
Syndrome anémique	38	100
Syndrome digestif	29	76,73
Troubles neuro-anémiques	11	28,94

Les données cliniques des 38 patients sont détaillées sur le tableau IV:

**Tableau IV : Signes cliniques des 38 malades**

Circonstances de découverte	Effectif	Pourcentage (%)	
Syndrome anémique	Pâleur cutanéomuqueux	38	100
	Dyspnée	23	60,5
	Palpitation	10	26,3
Syndrome digestif	Glossite	17	44,7
	Epigastralgie	12	31,6
	Dyspepsie	1	2,6
	Nausée	2	5,3
	Vomissement	12	31,6
	Diarrhée	5	13,2
Troubles neuro-anémiques		11	28,9

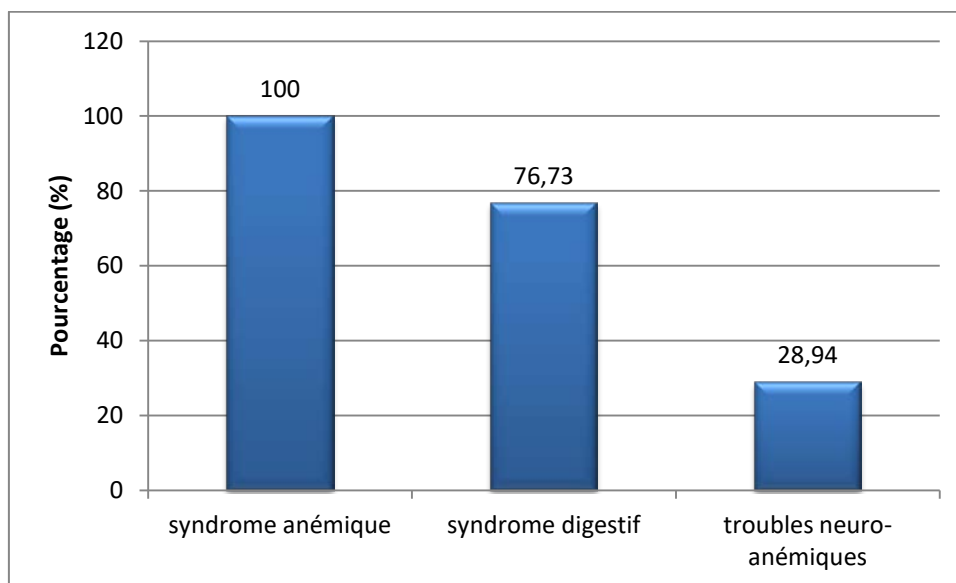


Figure 6 : Représentation selon les circonstances de découverte

### III. Bilan paraclinique :

#### 1. Hémogramme

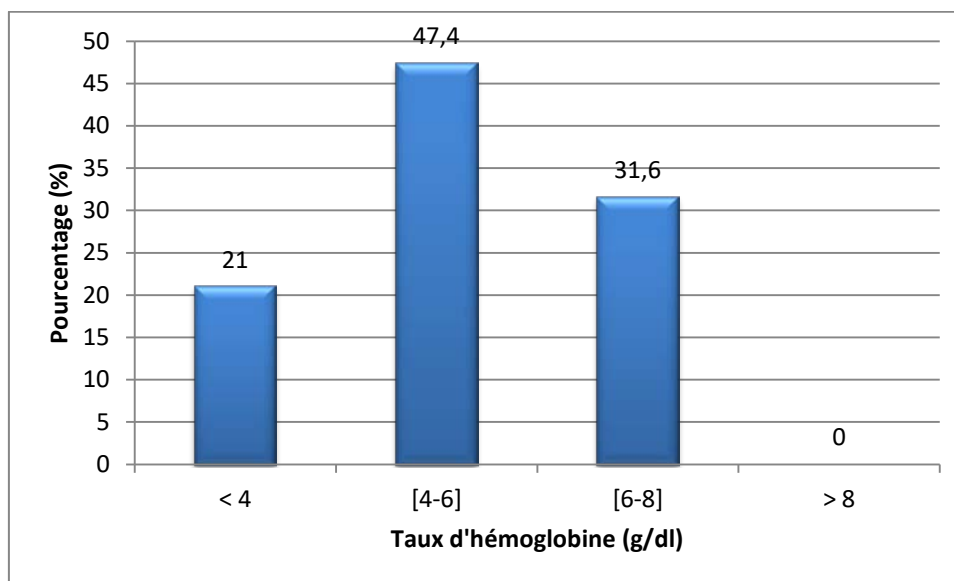
##### 1.1. NFS :

##### a. Répartition selon la valeur d'hémoglobine (Hb) :

Dans notre série l'hémoglobine variait entre 2,4 g/dl et 7,9 g/dl avec une valeur moyenne de 5,09 g/dl.

Tableau V : Répartition selon la valeur d'hémoglobine

Hb (g/dl)	Effectif	pourcentage (%)
< 4	8	21
[4-6]	18	47,4
[6-8]	12	31,6
> 8	0	0



**Figure 7** : Représentation des patients selon la valeur de l'hémoglobine

**b. Répartition selon le volume globulaire moyen (VGM) :**

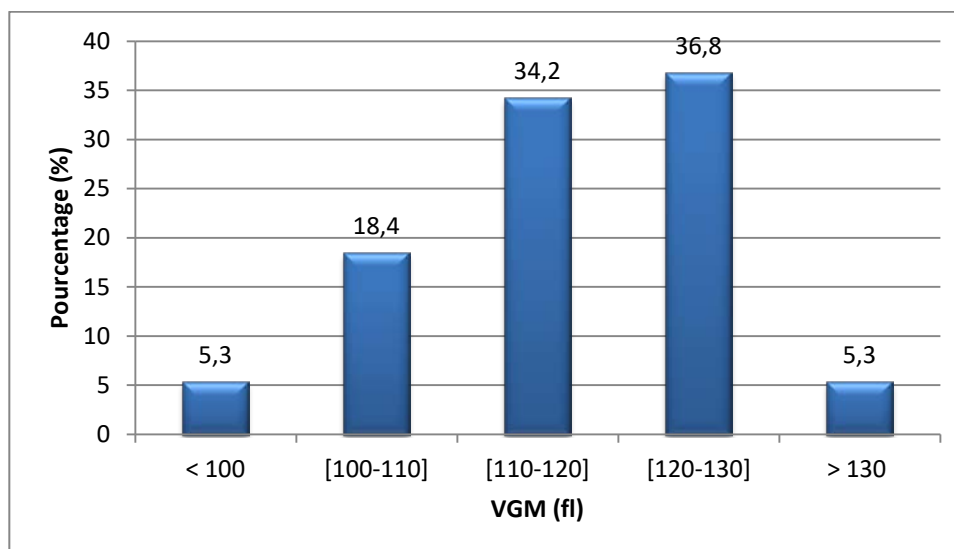
Le VGM variait dans notre série entre 88 fl et 137 fl avec une moyenne de 115,87 fl .

Parmi les 38 cas de cette série, 2 patients avaient une anémie normocytaire (5,3 % des cas), les 36 autres patients avaient une anémie macrocytaire (94,7 % des cas).

Le tableau VI et la figure 8 montrent la répartition des patients selon le VGM.

**Tableau VI** : Répartition des patients selon le VGM

VGM (fl)	Effectif	Pourcentage (%)
< 100	2	5,3
[100-110]	7	18,4
[110-120]	13	34,2
[120-130]	14	36,8
>130	2	5,3



**Figure 8** : Représentation des patients selon le VGM

***c. Répartition selon la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) :***

Dans notre série TCMH variait entre 28 pg et 50 pg avec une valeur moyenne de 38,63 pg.

***d. Répartition selon la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) :***

Dans notre série CCMH variait entre 29 g/dl et 42 g/dl avec une valeur moyenne de 34,05 g/dl.

***e. Répartition selon la valeur de plaquettes :***

La valeur de plaquettes variait entre 19 000/mm<sup>3</sup> et 320 000/mm<sup>3</sup> avec une valeur moyenne de 106 000/mm<sup>3</sup>.

31 patients (81,57%) de notre série avaient une thrombopénie avec des plaquettes inférieures à 150 000/mm<sup>3</sup>.

Tableau VII : Répartition selon la valeur de plaquettes

Valeur de plaquettes ( $10^3/\text{mm}^3$ )	Effectif	Pourcentage (%)
<50	8	21,1
[50-100]	9	23,7
[100-150]	14	36,8
[150-200]	5	13,2
[200-250]	0	0
[250-300]	1	2,6
> 300	1	2,6

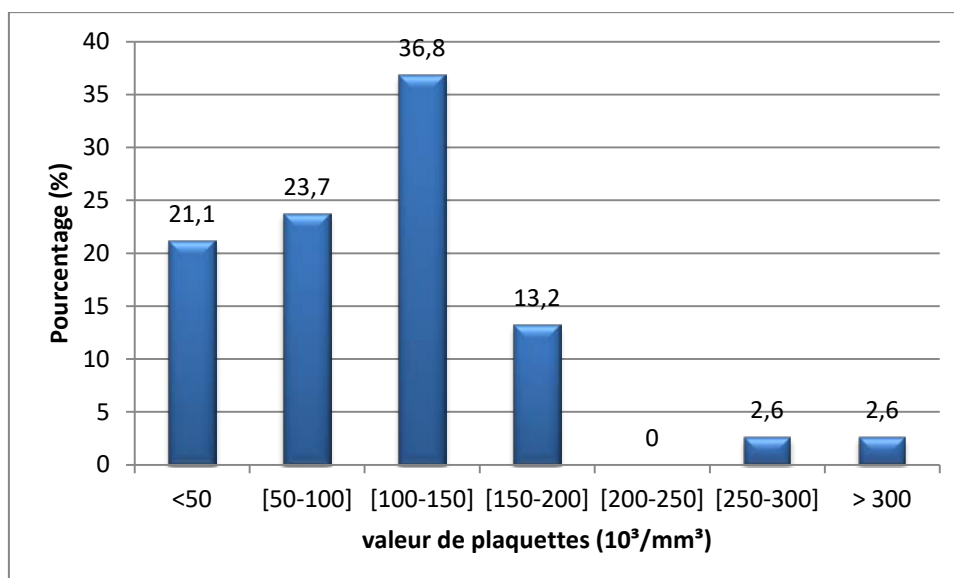


Figure 9 : Représentation des patients selon la valeur de plaquettes

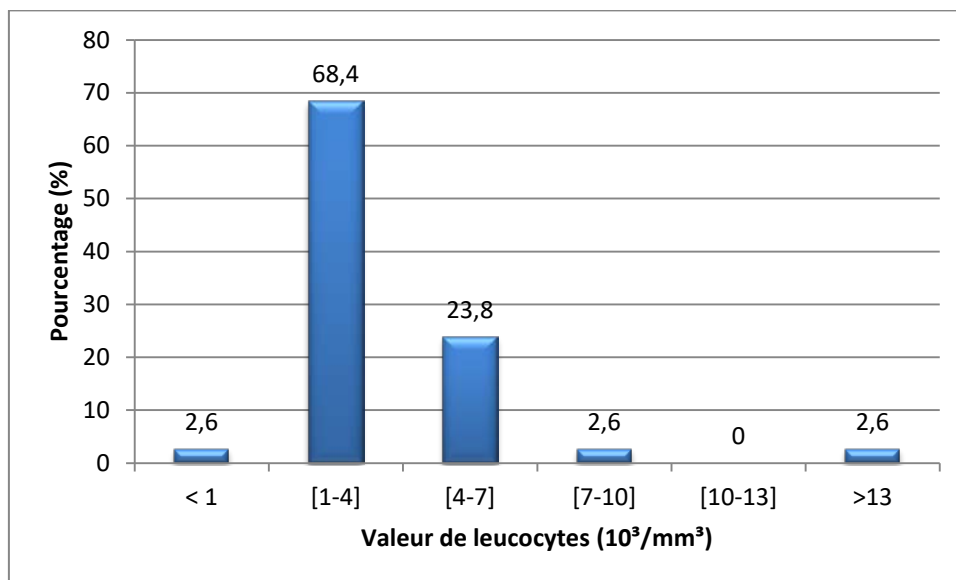
*f. Répartition selon la valeur de leucocytes :*

La valeur de leucocytes variait entre  $1100/\text{mm}^3$  et  $14800/\text{mm}^3$  avec une valeur moyenne de  $3396/\text{mm}^3$

Parmi les 38 patients de notre série, 27 patients (71,05%) avaient une leucopénie avec des leucocytes inférieurs à  $4000/\text{mm}^3$ .

**Tableau VIII : Répartition selon la valeur de leucocytes**

Taux de leucocytes ( $10^3/\text{mm}^3$ )	Effectif	Pourcentage (%)
< 1	1	2,6
[1-4]	26	68,4
[4-7]	9	23,8
[7-10]	1	2,6
[10-13]	0	0
>13	1	2,6

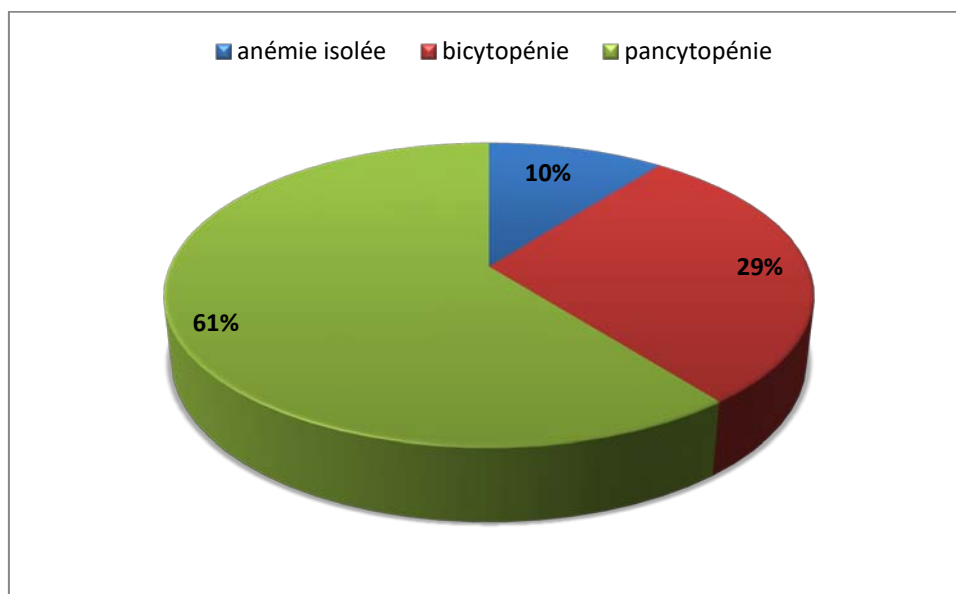


**Figure 10 : Représentation des patients selon la valeur de leucocytes**

***g. Répartition selon le nombre de cytopénie :***

L'étude de l'héogramme a révélé : (figure 11)

- 4 cas d'anémie isolée soit 10,5%.
- 11 cas de bicytopénie soit 28,9%.
- 23 cas de pancytopénie soit 60,5%.



**Figure 11** : Répartition selon le nombre de cytopénie

**Tableau IX:** Les caractéristiques de l'hémogramme des 38 malades (E = élément ; fl=femtolitres)

Hémogramme	Moyenne	Extrêmes
Hémoglobine (g/dl)	5,09	2,4-7,9
VGM (fl)	115,8	88-137
TCMH (pg)	38,63	28-50
CCMH (%)	34	29-42
Globules blancs(E/mm <sup>3</sup> )	3396	1100-14800
Plaquettes (E/mm <sup>3</sup> )	106263	19000-320000

**1.2. Répartition selon la valeur de réticulocytes :**

Le dosage du taux de réticulocytes était demandé chez tous les patients. Elle était inférieure à 120 000 réticulocytes/mm<sup>3</sup> montrant que l'anémie était arégénérative avec un taux moyen de réticulocytes égal à 27 922/mm<sup>3</sup>.

**1.3. Frottis sanguin :**

Le frottis n'a été fait que pour 9 malades soit 23,68% des cas.

Il a montré une macrocytose, une aniso-poïkilocytose, une schizocytose et des polynucléaires neutrophiles hypersegmentés.

**2. Myélogramme**

La ponction sternale n'a été réalisée que chez 21 patients soit 55,3% des cas, pour défaut de moyens.

Une moelle riche associée à une mégaloblastose a été retrouvée chez 16 patients soit 42,1% des cas, une moelle diluée associée à une mégaloblastose a été retrouvée chez 5 malades soit 13,2 % des cas et la dysérythropoïèse est retrouvée chez 21 malades soit 55,3% des cas.

Dans notre série la lignée érythroblastique était hyperplasique (elle représente en moyenne 44% des éléments myéloïdes) et la lignée granuleuse représente 45% des éléments myéloïdes. Les mégacaryocytes étaient rares dans 53% des cas ou le myélogramme a été réalisé.

**3. Dosage de la Vitamine B12 (cobalamine) et folates (vitamine B9) :**

Le dosage de la vitamine B12 par méthodes immuno-enzymatiques a été réalisé chez tous patients.

Un taux bas de vitamine B12 sérique inférieur à 200 pg/ml a été observé chez 38 patients soit 100 % avec un taux sérique moyen de 65,92 pg/mL (les extrêmes : 30 - 131 pg/ml).

Le dosage sérique des Folates a été réalisé chez 22 malades soit 57,89% des patients.

Il était normal chez tous ces patients avec un taux sérique moyen de 15,40 ng/ml (les extrêmes : 7 - 19,6 ng/ml).

Tableau X : Répartition selon taux sérique de la vitamine B12

Taux sérique de la vitamine B12 (pg/ml)	Effectif	Pourcentage (%)
< 40	4	10,5
40 - 60	13	34,2
60 - 80	8	21,1
80 - 100	10	26,3
100 - 120	2	5,3
120 - 140	1	2,6

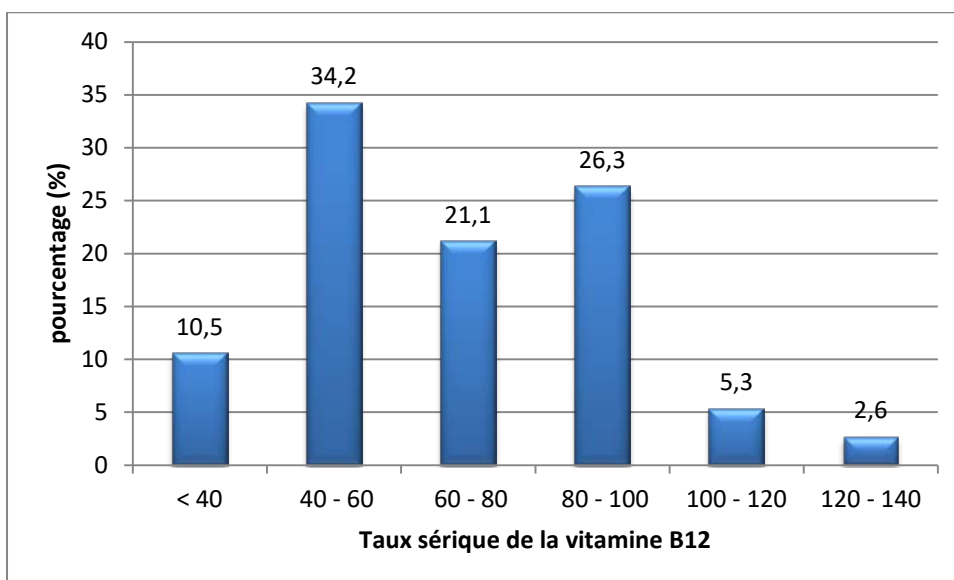


Figure 11 : Représentation des patients selon le taux sérique de la vitamine B12

#### 4. Bilan martial :

Le bilan martial a été demandé à la recherche d'une carence martiale associée.

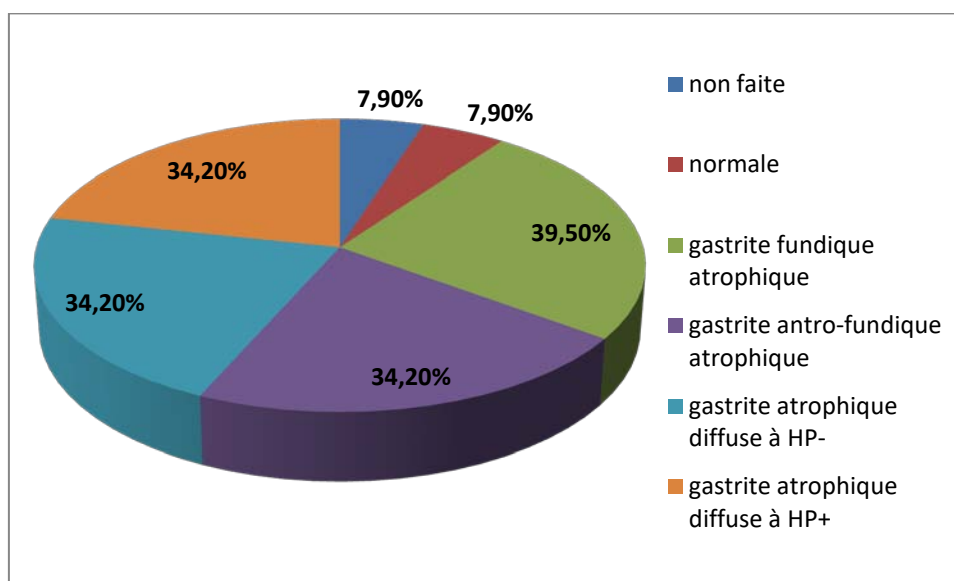
Un dosage du fer sérique a été réalisé chez 13 malades soit 34,21% des patients et le dosage de la ferritinémie n'a pas été demandé pour aucun malade.

Un taux du fer sérique bas a été observé chez 4 malades (10,52%), soit 30,76% des cas où le dosage a été réalisé.

## 5. La fibroscopie œsogastroduodénale :

Dans notre série, la fibroscopie a été réalisée chez 35 patients, elle est en faveur d'une gastrite atrophique fundique chez 15 patients soit 39,5% des cas, une gastrite antro-fundique atrophique chez 13 patients soit 34,2% cas, une gastrite atrophique diffuse à HP- chez 1 seul patient soit 2,6% des cas et une gastrite atrophique diffuse à HP+ chez 3 patients soit 7,9% des cas .

L'aspect a été normal chez 3 malades soit 7,9% des cas.



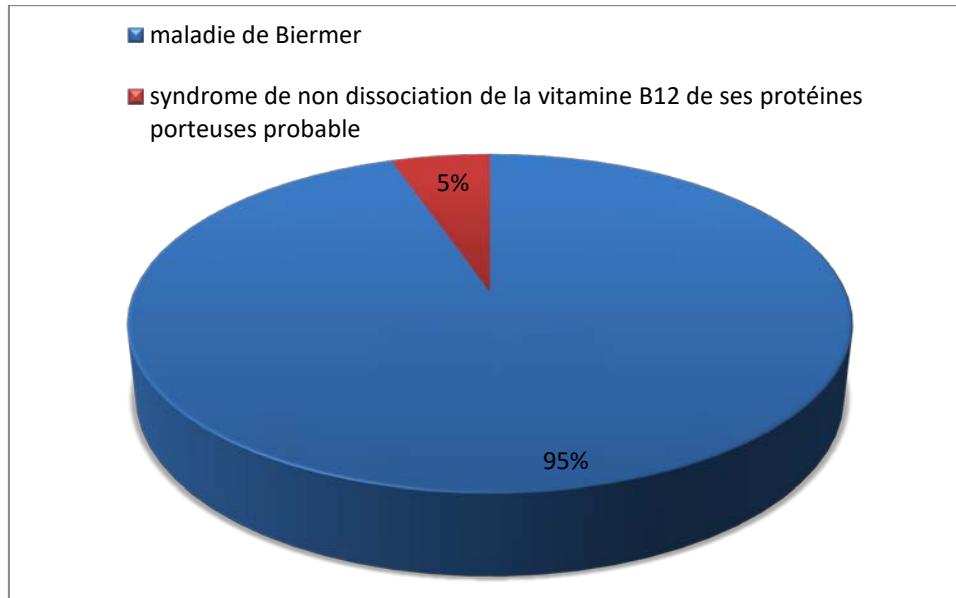
**Figure 12 :** Répartition selon l'aspect de la FOGD

## IV. Etiologies :

Les causes retenues comme responsables de la carence en vitamine B12 sont dominées par la maladie de Biermer chez 36 patients (94,7% des cas) et le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses probable chez 2 patients (5,3% des cas).

Le diagnostic de la maladie de Biermer a été suspecté sur les données du myélogramme (mégaloblastose médullaire), et sur les données de la gastroscopie: une gastrite atrophique. La recherche des anticorps anti facteur intrinsèque et anti cellule pariétale n'a pas été réalisée.

Pour le diagnostic du syndrome de non dissociation de la vitamine B12, il a été retenu devant l'absence de caractéristiques de la maladie de Biermer, et sur la présence de facteurs prédisposants : gastrite atrophique à HP, prise d'IPP, et l'alcoolisme chronique.



**Figure 13 : Représentation des patients selon l'étiologie**

## **V. Traitement :**

Tous les patients ont été traités par la vitamine B12 (hydroxocobalamine): Hydroxo5000®, à la posologie de 5000µg/j pendant la première semaine suivie, d'une posologie de 5000µg/semaine pendant 1 mois, puis 5000µg/mois.

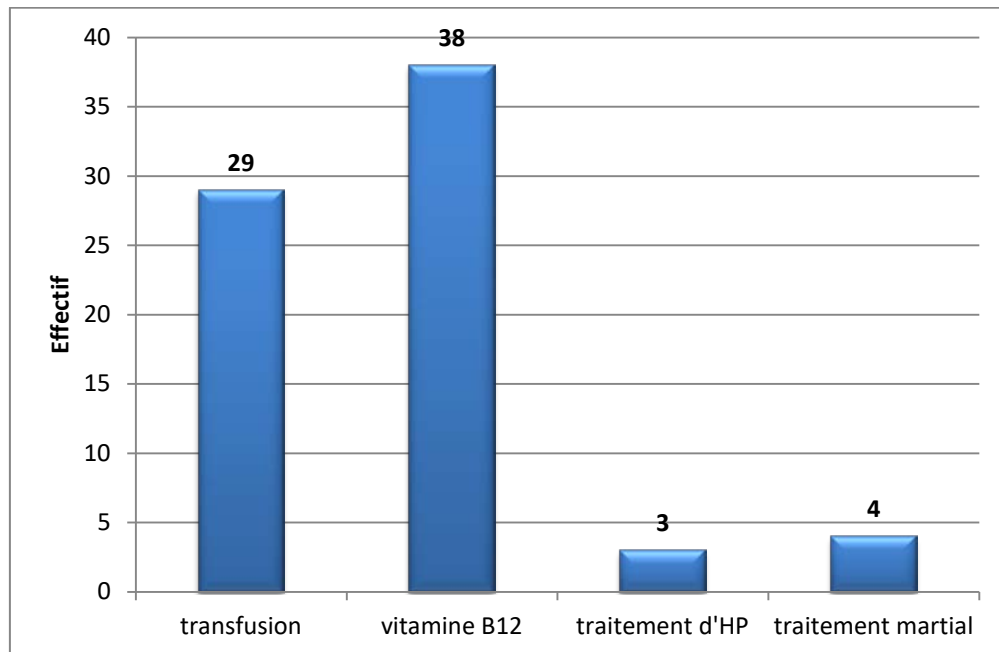
La voie d'administration a été intramusculaire dans tous les cas

4 malades (10,6%) ayant une carence en fer documentée ont reçu en plus de la vitamine B12, un traitement martial par les sels ferreux par voie orale à la posologie de 200mg/j pendant 4 mois.

Une transfusion en culots globulaires a été réalisée chez 29 patients (76,3% des cas) en raison d'une anémie mal tolérée.

3 malades (7,9% des cas) ont reçu le traitement de l'HP, elle consiste en l'association de

l'inhibiteur de la pompe à proton (IPP) et de la bi-antibiothérapie (amoxicilline+ flagyl)



**Figure 14 : Représentation des patients selon le traitement reçu**

## **VI. Aspects évolutifs:**

### **1. Surveillance clinique:**

Une régression du syndrome anémique a été notée chez tous nos patients avant la sortie.

Pour l'atteinte digestive et neurologique, l'évolution n'a pas été précisée sur les dossiers.

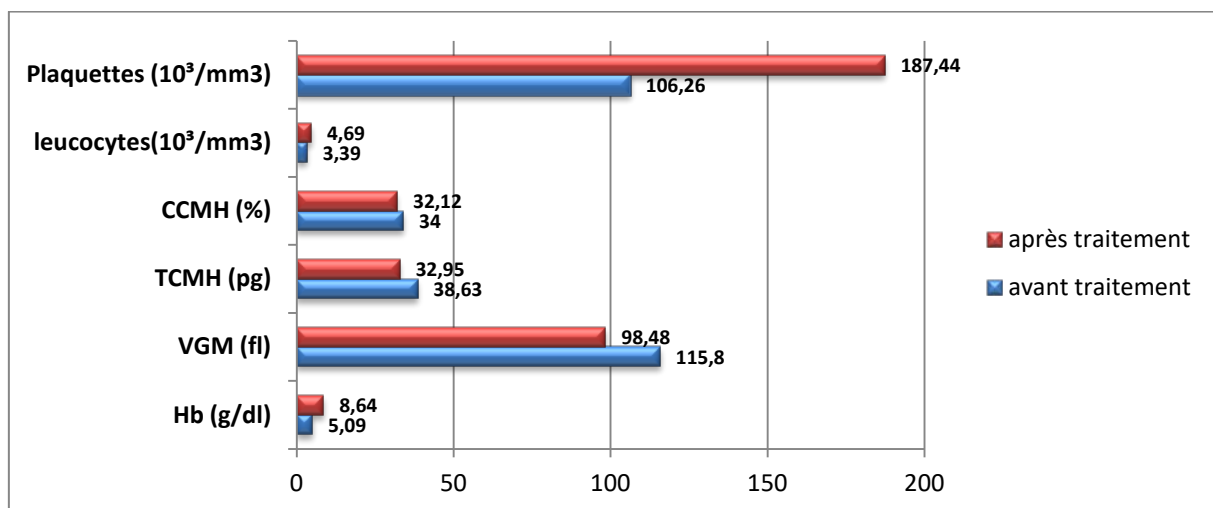
### **2. Surveillance hématologique:**

Le dosage du taux de réticulocytes est n'a été réalisé chez aucun malade.

**Tableau XI:** Les caractéristiques de l'hémogramme des 38 malades après traitement

(E = élément ; fl=femtolitres)

Hémogramme	Moyenne	Extrêmes
Hémoglobine (g/dl)	8,64	7,9-12
VGM (fl)	98,48	92-134
TCMH (pg)	32,95	27,9-42
CCMH (%)	32,12	26,8-38
Globules blancs(E/mm <sup>3</sup> )	4697	1330-11000
Plaquettes (E/mm <sup>3</sup> )	187447	80000-418000



**Figure 15 :** Comparaison des caractéristiques de l'hémogramme des 38 malades avant et après traitement



## *DISCUSSION*



*RAPPEL*

## **I. Rappel physiologique : Métabolisme de la cobalamines (vitamine B12) :**

### **1. Structure :**

La vitamine B12 fait partie du groupe corrinique, il s'agit d'un nucléotide relié à un cycle tétrapyrrolique centré par un atome de cobalt.

La cynocobalamine et l'hydroxocobalamine sont deux formes stables des cobalamines, utilisées surtout en thérapeutique et retrouvées en très faible quantité dans l'organisme.

La vitamine B12 existe sous d'autres formes dans l'organisme: La méthylcobalamine qui est la forme physiologique active est prépondérante (mais instable) et la 5'desoxyadénosylcobalamine qui est également active et qui est la forme intracellulaire (intra hépatique).

Les cobalamines sont solubles dans l'eau et dans l'acétone .Elles sont photosensibles, chaque molécule cobalamine a un spectre d'absorption UV caractéristique, avec un maximum d'absorption entre 340 et 361 nm et entre 519 et 550 nm. [6-7]

### **2. Apports :**

La source principale de la vitamine B12 est alimentaire. Elle est apportée par les produits d'origine animale tel que le foie, la viande de bœuf, les huîtres, les crabes, le thon et la palourde. Les œufs et les produits laitiers contiennent aussi cette vitamine quoiqu'à un degré moindre. Par contre les fruits, les légumes et les céréales en sont presque dépourvus. Les végétariens sont exposés par conséquent au risque de carence en cobalamine. [7]

L'association française de sécurité sanitaire des aliments « AFSSA » a quantifié les apports en vitamine B12 pour de nombreux aliments sous forme de tableau (tableau XII).

Tableau XII : Apport alimentaire en vitamine B12 selon AFSSA [8]

Teneur en cobalamine (µg/100g)	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Œufs et ovo produits	Poissons, mollusques et crustacés
65-70			Foie d'agneau cuit Foie de génisse cuit Foie de veau cuit		
30-40			Foie de volaille cuit Rognon d'agneau braisé Rognon de veau braisé Rognon de bœuf braisé		
15-30			Rognon de porc cuit		Huître crue Clan ou palourde crus Bulot cuit Bigorneau cuit
10-15			Cœur de bœuf cuit		Hareng fumé Sardine à l'huile Thon rouge cuite à l'eau Moule cuite à l'eau Hareng frit
9-10			Lapin en ragoût		Sardine à la sauce tomate Maquereau cuit au four Maquereau frit
8-9			Pâté de foie de volaille à tartiner Cerveille d'agneau cuite		Pilchard à la sauce tomate Thon cuit au four Hareng frais cru
7-8					Raie cuite au four Crabe en conserve Filet de maquereau à la sauce tomate ou au vin blanc Maquereau fumé
6-7			Pâté de foie de porc Pâté de campagne		Thon cru Raie crue Sardine crue Truite de rivière cuite

Tableau XII : Apport alimentaire en vitamine B12 selon AFSSA [8] "suite"

Teneur en cobalamine (µg/100g)	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Œufs et ovo produits	Poissons, mollusques et crustacés
5-6					Lien noir Crabe poché Raie cuite au court-bouillon Truite arc-en-ciel Thon à l'huile
4-5			Langue de bœuf cuite	Jaune d'œuf cru	Saumon cuit à la vapeur Saumon fumé Hareng saur ou Rollmops
3-4	Lait en poudre	Céréales de petit déjeuner chocolaté es			Bar frais cru Homard cru Seiche crue Eperlan cru Roussette crue Cabillaud à la vapeur Thon cuit à la vapeur Thon en conserve
2-3	Camemb er Carré d'Est Emmental Edam		Cervelas Agneau rôti Faisan rôti Bœuf cuit Saucisson sec		Colin d'Alaska cru Haddock fumé Carrelet à la vapeur Filet d'anchois à l'huile

### 3. Besoins :

Les besoins quotidiens sont modestes, varient selon l'âge et l'état physiologique, ils sont représentés sur le tableau XIII. [6-7]

Tableau XIII : Besoin quotidien en vitamine B12

Bébé jusqu'à 6 mois	0.4 µg/j
Nourrisson 7 à 12 mois	0.5 µg/j
Enfant de 1 à 3 ans	0.9µg/j
Enfant de 4 à 8ans	1.2µg/j
Enfant de 9 à 13 ans	1.8µg/j
Adolescent et adulte	2.4µg/j
Femme enceinte	2.6µg/j
Femme allaitante	2.8µg/j

#### **4. Le taux plasmatique :**

Il varie de 200 à 800 pg/ml, et représente 1% de la vitamine B12 de l'organisme.

Sont admis comme anormalement bas et traduisant une carence en vitamine B12, avec une sensibilité de 97%, des chiffres inférieurs à 200 pg/ml, soit 200 µg/l. [6-7]

#### **5. L'absorption : [7]**

La vitamine B12 est absorbée au niveau de l'iléon distal après liaison à une glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales du fundus (le facteur intrinsèque de Castle). Elle peut se lier à d'autres protéines dénommées haptocorrines ou cobalophilines (ou protéine R) retrouvées au niveau de la salive et les sécrétions gastriques. Ces protéines qui protègent la vitamine B12 de l'acidité gastrique n'ont aucun rôle dans l'absorption, seul le facteur intrinsèque est indispensable.

Soulignons qu'en moyenne plus de 1 % de la vitamine B12 est absorbée par un mécanisme de diffusion passive, mécanisme qui est à la base du traitement par voie orale des carences en cobalamine [9].

## **6. Le transport :**

Dans le plasma, le méthylcobalamine, le 5 désoxyadénosylcobalamine et l'hydroxocobalamine sont liées à des protéines spécifiques: les transcobalamines I et II.

La transcobalamine (TC) I représente une forme de réserve tandis que la transcobalamine II est la véritable protéine de transport physiologique de la vitamine B12. Le complexe [vit B12–TCII] se fixe sur des récepteurs membranaires spécifiques de la cellule, le TCII est en partie dégradé tandis que les cobalamines sont convertis en formes actives: La méthyl et l'adénosylcobalamine [7–10].

## **7. Réserves :**

Le foie contient presque la moitié de la vitamine B12 de l'organisme, on estime qu'il contient 3 à 10 mg. Ces réserves sont suffisantes pour les besoins de l'organisme pendant 3 à 5 ans en l'absence de facteur intrinsèque, et seulement quelques mois à un an en l'absence totale de réabsorption entérohépatique [6–10].

## **8. L'utilisation :**

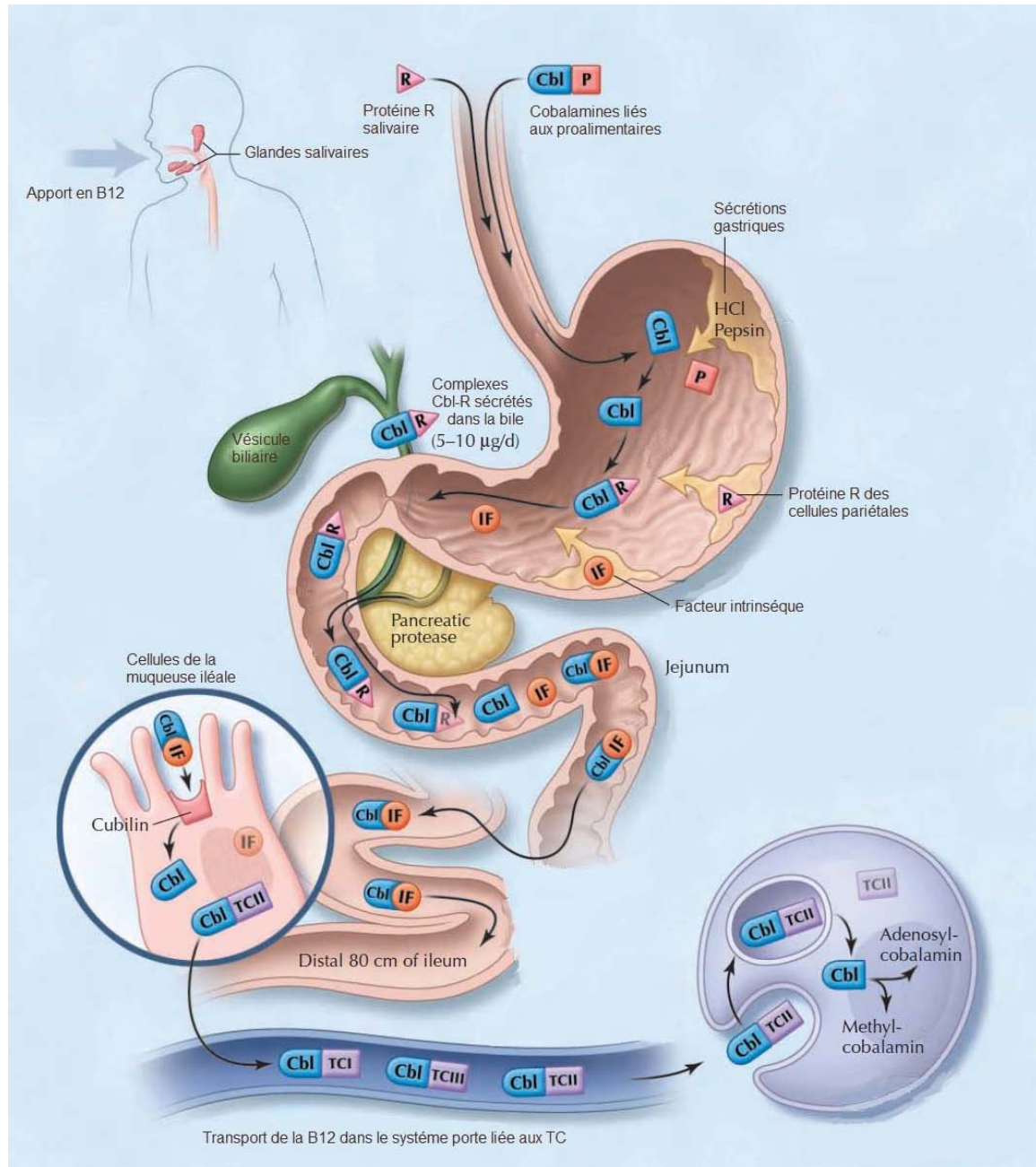
La vitamine B12 présente dans la bile est liée aux protéines R. Une fraction de la vitamine B12 biliaire, au moins égale aux besoins quotidiens, est réabsorbée au niveau iléal, grâce à l'excès de FI, réalisant un cycle entérohépatique.

Le FI est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales des glandes fundiques. Le débit quotidien du FI est de 70 000 UI/24h/l mais une quantité de 500UI est suffisante pour l'absorption de la quantité de vitamine B12 alimentaire indispensable. Le FI sécrété en excès existe sous forme libre dans l'iléon. Le facteur intrinsèque a une grande affinité pour la vitamine B12 qu'il protège des agressions microbiennes [6–7–10].

L'excès de FI permet également la réabsorption de la vitamine B12 des sécrétions pancréatiques et intestinales. Le rôle du FI est donc au moins, à part égale, de réaliser l'économie de la vitamine B12 endogène et d'absorber la vitamine B12 alimentaire. Au total, tout

## Les anémies mégaloblastiques dans la région de Tiznit

est fait pour protéger la vitamine B12 de l'avidité microbienne et pour réaliser l'économie de la vitamine B12 endogène.



**Figure 16 : Mécanisme d'absorption et de transport de la vitamine B12 [10]**

## **9. Elimination :**

La vitamine B12 est éliminée essentiellement par la bile, secondairement par les urines et les diverses sécrétions. Les pertes quotidiennes sont de 2 à 5 µg [7].

## **10. Rôles de la vitamine B12 :**

La vitamine B12 joue un rôle fondamental dans tous les tissus à renouvellement rapide: tissu hématopoïétique, peau, muqueuses digestives, muqueuses génitales et au niveau des tissus nerveux. Elle intervient comme coenzyme de nombreuses réactions biochimiques. [6-10] (Figure 17)

- Synthèse de la méthionine par conversion de l'histidine : cette réaction régénère de l'acide tétrahydrofolique qui est indispensable à la synthèse de l'ADN
- Isomérisation de l'acide méthylmalonique en acide succinique, l'adénosyl sert de système d'élimination pour le catabolisme des acides aminés aliphatiques des membranes lipidiques et des précurseurs du propionate, il peut être impliqué dans la synthèse de la myéline.

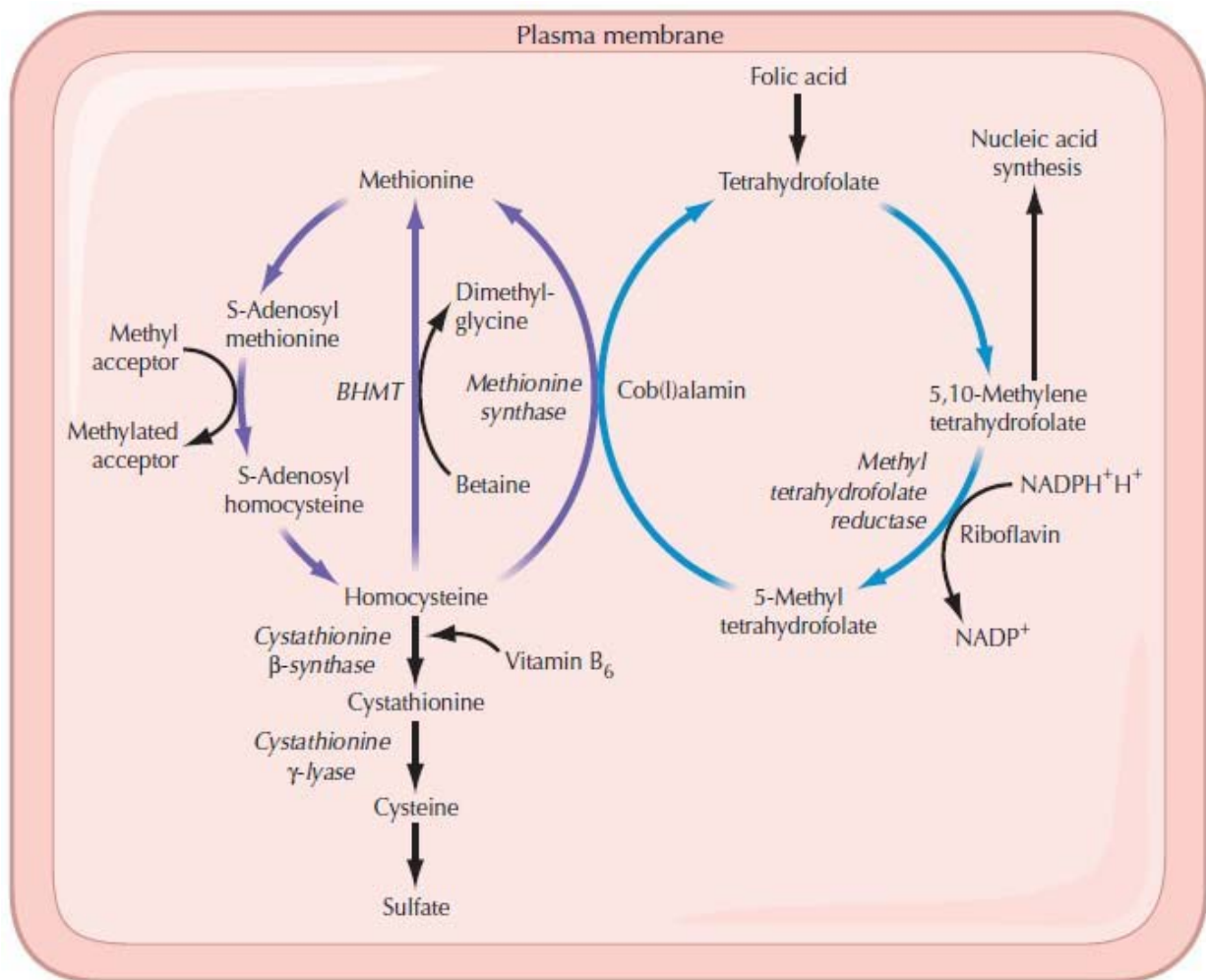


Figure 17 : Réactions métaboliques dans lesquelles sont impliquées les coenzymes de la vit B12

[10]

## II. Physiopathologie de la mégaloblastose : [3, 11, 12, 13, 14, 15]

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

Une carence en vitamine B12 ralentit donc la déméthylation du 5- méthylTHF et entraîne une accumulation de ce dérivé folique et prive, de ce fait, la cellule de THF et de méthylèneTHF nécessaire à la synthèse de l'ADN, ce phénomène est dénommé « piège des méthylfolates » [11].

L'anomalie de synthèse du dTMP (désoxythymidine monophosphate) induit alors une

phosphorylation du dUMP (désoxyuridine monophosphate) en dUTP (désoxyuridine triphosphate) et une incorporation fautive du dUTP dans l'ADN en lieu et place du dTTP (désoxythymidine triphosphate) [12– 13].

Cette incorporation entraîne une dégradation de l'ADN quand le mécanisme d'excision du dUTP et de réparation de l'ADN est dépassé. Cette instabilité de l'ADN est responsable de cassures chromatidiennes et chromosomiques.

Par ailleurs, la carence vitaminique induit une hypométhylation de l'ADN par diminution de la SAM (S-Adénosyl-méthionine) qui déstabilise l'ADN et rend la cellule plus sensible à la cancérogenèse [13].

Outre la grande taille des cellules, la chromatine est fine et décondensée. Des anomalies cinétiques sont aussi observées dans les carences en ces deux vitamines. Les précurseurs médullaires sont ralentis, voire arrêtés au niveau de la phase S et G2 du cycle cellulaire, et une apoptose accrue a été rapportée [14].

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

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

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

Les troubles neurologiques fréquents dans les anémies mégalo-blastiques seraient probablement la conséquence d'une anomalie de méthylation des gaines de myéline.

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

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

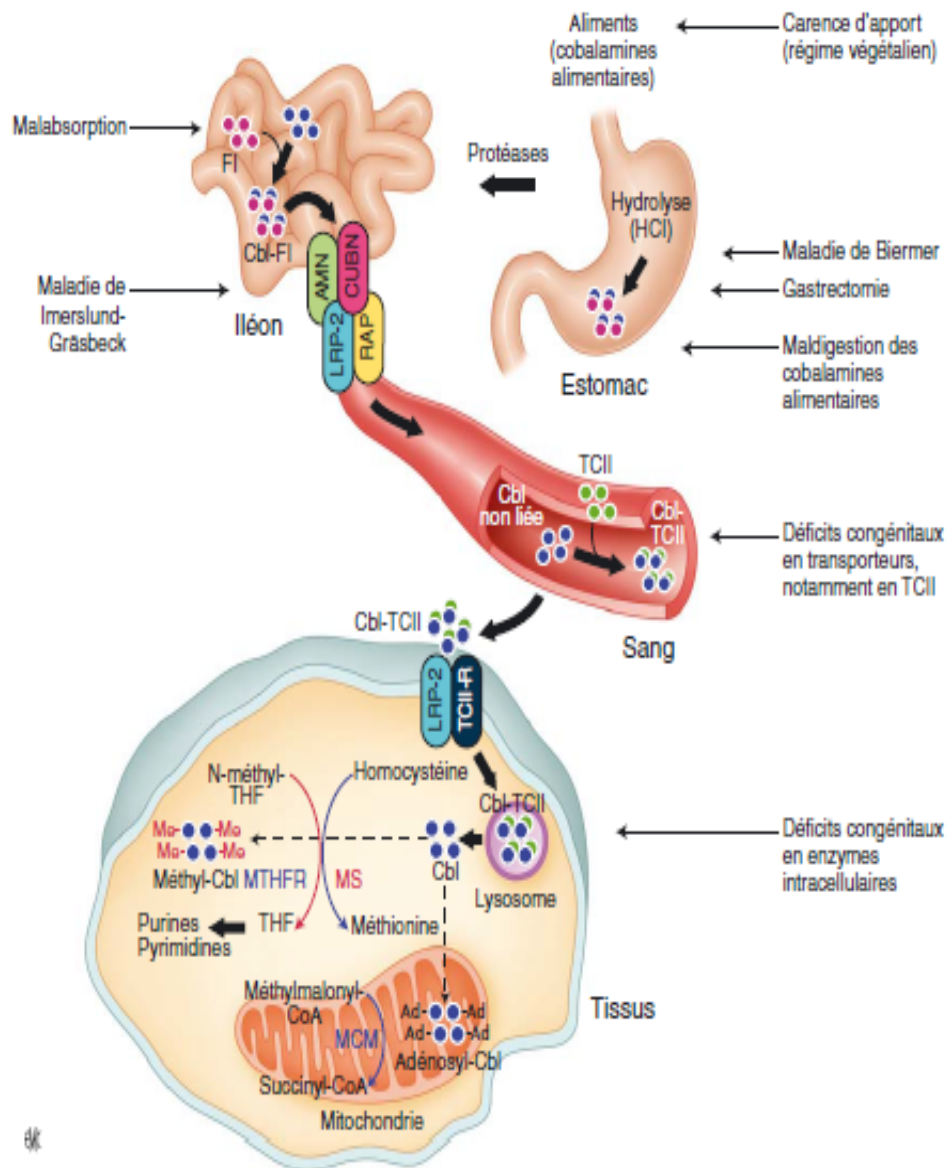
Une autre hypothèse invoquée dans la physiopathologie de l'atteinte neurologique est la toxicité de l'acide méthyl-malonique pour les nerfs.

L'accumulation de cet acide organique résulte d'un défaut de conversion de la méthyl malonyl Coa en succinyl Coa, adénosyl B12 dépendante [15]. Cette accumulation du méthyl malonate entraîne des anomalies de synthèse des acides gras incorporés dans les feuilles de myéline.

Les différentes étapes du métabolisme de la B12 et les principaux intervenants, dont le déficit ou la déficience conduit à la carence vitaminique, sont décrits dans le Tableau XIV [16].

**Tableau XIV : Étapes du métabolisme de la vitamine B12 et principales étiologies des carences en vitamine B12 [16]**

Étapes	Acteurs du métabolisme	Étiologies
<b>Apport</b>	Aliments	Végétalisme strict
<b>Digestion</b>	Haptocorrine Secrétions gastriques (HCL et pepsine) facteur intrinsèque secrétions pancréatiques et biliaires	Gastrectomies Maladie de Biermer Syndrome de non- dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (ou maldigestion des cobalamines alimentaires)
<b>Absorption</b>	Facteur intrinsèque cubiline (Ca <sup>2+</sup> )	Résections iléale malabsorptions maladie de Biermer maladie d'Imerslund-Gräsbeck
<b>Transport</b>	Transcobalamines	Déficits congénitaux en transcobalamine II
<b>Métabolisme intracellulaire</b>	Déficits en divers enzymes intracellulaires	Déficits congénitaux en divers enzymes intracellulaires



**Figure 1.** Métabolisme de la vitamine B<sub>12</sub> et principales étiologies des carences en vitamine B<sub>12</sub> chez l'adulte (d'après [30]). Cbl : cobalamine ; TCII : transcobalamine de type II ; THF : tétrahydrofolate ; MTHFR : méthyltétrahydrofolate réductase ; MS : méthionine synthase ; LRP : *low density lipoprotein-receptor related protein* ; MCM : méthylmalonyl-CoA mutase ; RAP : *receptor-associated protein* ; CUBN : cubilline ; AMN : *amnionless* ; FI : facteur intrinsèque.

**Figure 18 :** Métabolisme et principales causes de carence en vitamine B12 [3]

### **III. Diagnostic de l'anémie mégaloblastique :**

#### **1. Orientation clinique :**

Les symptômes cliniques de la carence en vitamine B12 sont extrêmement polymorphes et de gravité variable, allant de polynévrites sensitives banales ou d'anomalies isolées de l'hémogramme à types de macrocytose jusqu'à des tableaux gravissimes de sclérose combinée de la moelle ou d'anémie hémolytique voire de pancytopenie et de pseudomicroangiopathie thrombotique. [17]

##### **1.1. Signes hématologiques : [17]**

Le syndrome anémique est le signe hématologique le plus fréquent. Le cortège fonctionnel classique se développe très progressivement avec pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée d'effort, palpitations, acouphènes, phosphènes, céphalées et vertiges voire angor d'effort. Cette anémie reste longtemps bien tolérée [17].

##### **1.2. Signes digestifs : [9]**

La muqueuse buccale est souvent atteinte, avec une muqueuse sèche, une langue lisse, décapillée, vernissée, brûlant au contact de certains aliments, c'est la glossite de Hunter.

On décrit également des troubles digestifs de type douleurs abdominales non spécifiques, troubles dyspeptiques, constipation ou diarrhée par atrophie villositaire intestinale. [9]

##### **1.3. Signes neuropsychiatriques : [3]**

Les manifestations neurologiques les plus fréquentes sont les polynévrites, le plus souvent sensitives pures à type de paresthésies, avec ataxie et signe de Romberg [11]. 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, marqué en général par le signe de Babinski [3].

Dans le cadre du syndrome neuro-anémique, il s'y rajoute la composante hématologique

avec l'anémie macrocytaire arégénérative. Il est à souligner que ces manifestations neurologiques sont susceptibles de se révéler, voire de s'aggraver, laissant alors des séquelles irréversibles, lors d'une supplémentation isolée et inopportune en folates en présence d'une carence en vitamine B12 (« piège à folates ») [3].

D'autres manifestations ont été décrites syndromes parkinsoniens, dépression, états maniaques, psychoses, troubles obsessionnels compulsifs et troubles du sommeil, mais le rapport de causalité n'est pas encore démontré [3].

#### **1.4. Autres manifestations : [9]**

- **Signes généraux :** sont présents à type d'asthénie avec amaigrissement et altération de l'état général. [9]
- **Lésions dermatologiques :** en plus de la glossite de hunter, des lésions dermatologiques telles des macules érythémateuses, ou des érosions mal limitées ont été retrouvées chez certains patients. Une hyper-pigmentation est parfois notée au niveau des zones découvertes. [9]
- **Lésions vasculaires:** des cas d'accidents vasculaires ischémiques, de maladies thromboemboliques veineuses et d'embolie pulmonaire ont été rapportés. Une hyperhomocysteinémie est incriminée dans ces lésions vasculaires. [9]
- **Lésions gynécologiques :** à type d'atrophie de la muqueuse vaginale, et d'infections vaginales chroniques, des cas d'avortement à répétition ont été décrits aussi. [9]

## **2. Orientation biologique :**

### **2.1. Hémogramme : [18]**

#### **a. NFS et réticulocytes :**

C'est le premier examen, et l'examen de référence qui permet de quantifier et d'apprécier la morphologie et les proportions relatives des éléments figurés du sang.

Le taux d'hémoglobine permet déjà d'affirmer le diagnostic d'anémie évoquée par les

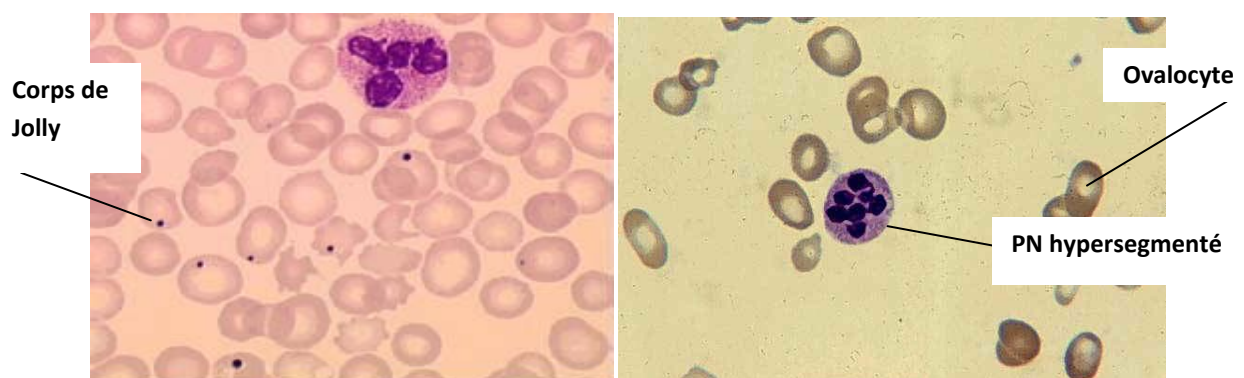
signes physiques, il est souvent inférieur à 7g/dl, une macrocytose est classique avec un volume globulaire moyen (VGM) compris entre 110 à 120 fl. L'origine centrale médullaire de l'anémie est évoquée devant un taux bas de réticulocytes. En effet, la réticulocytose permet d'apprécier la production érythrocytaire de la moelle osseuse, et de préciser le caractère central ou périphérique de l'anémie. [18]

Toutes les lignées peuvent être touchées et le gigantisme se voit également sur les précurseurs des globules blancs et des plaquettes. Le nombre des globules blancs et des plaquettes peut être ainsi inférieur à la normale. [18]

***b. Frottis sanguin :***

Le frottis sanguin montre des anomalies variées : des anomalies morphologiques des globules rouges à type d'anisocytose, polychromasie, macro-ovalocytoses, anisochromie, poikilocytose, avec la présence de corps de Jolly et d'anneaux de Cabot, une schisocytose est souvent présente, notamment dans les carences sévères en vitamines B12. L'intensité de ces anomalies dépend du degré de l'anémie [18].

Les polynucléaires présentent une hypersegmentation du noyau (5 à 6 lobes) Cette hypersegmentation est un signe très précoce de carence vitaminique, apparaissant avant l'anémie et parfois avant la macrocytose et pouvant persister plusieurs mois après traitement vitaminique (figure 19). Les plaquettes sont grosses parfois même géantes. [18]



**Figure 19 :** Principale anomalie en rapport avec une carence en vitamine B12 sur frottis sanguin : présence de corps de Jolly, présence d'une hypersegmentation des neutrophiles, et d'une ovalocytose [21].

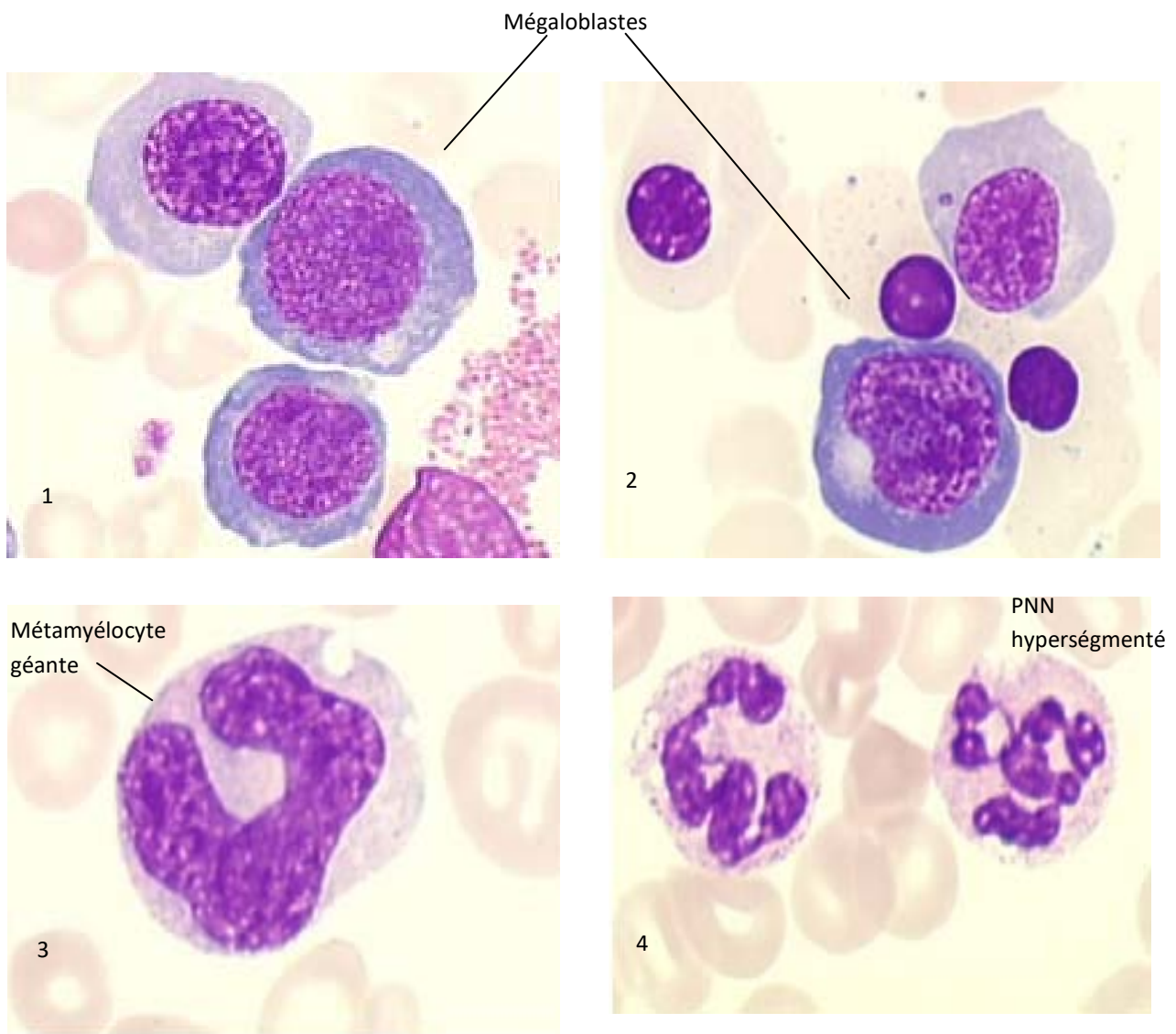
**2.2. Myélogramme : [18]**

La moelle osseuse est habituellement hypercellulaire avec un excès d'érythroblastes immatures, la plupart de grande taille, d'où le nom de mégaloblastes. La moelle est dite riche ou bleue à cause de sa richesse en ARN. [18]

Les mégaloblastes se caractérisent par un asynchronisme entre la maturation du cytoplasme et celle du noyau. En effet, le noyau garde une apparence immature avec chromatine fine et peu condensée à tous les stades de maturation, tandis que la maturation du cytoplasme est normale. La présence d'érythroblastes binucléés ou multi nucléés n'est pas rare et un excès de mitoses est aussi observé. Ces caractères cytologiques témoignant d'une dysérythropoïèse, sont les conséquences morphologiques de l'anomalie de synthèse de l'ADN [18].

Les précurseurs de la lignée granuleuse sont aussi de grande taille, notamment les métamyélocytes et les myélocytes [18].

Tous ces signes disparaissent en quelque heure après substitution vitaminique.



**Figure 20 : Aspect du myélogramme [21]**

**2.3. Signes d'hémolyse :**

Le taux de bilirubine non conjuguée est élevé, ainsi que celui de la lacticodéshydrogénase (LDH) sérique qui atteint des valeurs excessivement élevées, surtout dans les carences profondes en vitamine B12, alors que le taux de l'haptoglobine est bas. Ceci est expliqué par l'érythropoïèse inefficace au niveau de la moelle. [19]

**2.4. Dosage de la vitamine B12 et folates :**

Le dosage de la vitamine B12 s'effectue au niveau sérique. Les techniques de référence sont celles qui utilisent des méthodes microbiologiques, Les micro-organismes les plus utilisés sont *Euglenagracillus* et *Lactobacillus leichmani*. D'autres techniques utilisent la radiodilution isotopique au cobalt 57 [9].

Les valeurs normales sont de 200 à 900pg/ml. Le développement de techniques de dosage automatisées a permis d'établir une définition standardisée de la carence : niveau de cobalamine inférieur à 200 pg/ml, confirmé à deux reprises ou en association à une élévation de l'homocystéinémie supérieure à 13  $\mu\text{mol/l}$  [20].

Dans les carences en folates, le taux des folates dans le sérum et dans les hématies est diminué, tandis que le taux de vitamine B12 sérique est normal, le meilleur marqueur de carence est le taux des folates érythrocytaires, le taux des folates sériques étant facilement influencé par les prises alimentaires récentes. Chez le sujet non carencé, le taux de l'acide folique érythrocytaire est supérieur à 140 ng/ml [3].

**3. Bilan étiologique :**

**3.1. La fibroscopie gastro-duodénale avec biopsie :**

La fibroscopie joue un rôle dans le diagnostic étiologique des carences en vitamines B12: elle permet d'évaluer l'état de la muqueuse gastrique macroscopiquement, et microscopiquement à l'aide des biopsies au niveau gastrique, fundique et antrale à la recherche d'une atrophie, de son étendue, et de la présence d'*Helicobacter pylori*. [9]

L'aspect de la gastrite atrophique chronique se reconnaît macroscopiquement par le manque de plis dans la muqueuse gastrique et l'amincissement de celle-ci.

L'atrophie gastrique est divisée en deux catégories selon qu'elle atteint ou non l'antra gastrique: le type A auto-immun qui épargne l'antra est en rapport avec la maladie de Biermer, le type B non auto-immun n'épargne pas l'antra. Cependant, cette répartition topographique de

la gastrite dans l'estomac n'est pas spécifique, et ne permet pas à elle seule de faire la part entre la maladie de Biermer et le syndrome de non dissociation de la vitamine B12. [9]

Elle joue en plus un rôle crucial dans le suivi de la maladie de Biermer vu le risque de cancer gastrique.

### **3.2. Bilan immunologique : [22]**

Dans la littérature, les anticorps anti-cellules pariétales, anti facteur intrinsèque, ont été mis en évidence dans le sérum des patients présentant une anémie pernicieuse.

➤ **Les anticorps anti-cellules pariétales** : sont retrouvés dans 80 à 90% des cas.

Deux types sont décrits :

- Le premier type dirigé contre l'antigène cytoplasmique des cellules pariétales
- Le deuxième type dirigé contre les cellules de surface de la muqueuse gastrique

➤ **Les anticorps anti-facteur intrinsèque** sont retrouvés chez 50 à 60% des patients avec anémie pernicieuse. Ils sont plus spécifiques que les anticorps anti-cellules pariétales.

## **4. Démarche diagnostique :**

Les différentes étapes du diagnostic positif et étiologique de la carence en vitamine B12 selon Andrés sont représentées sur le schéma suivant [3].

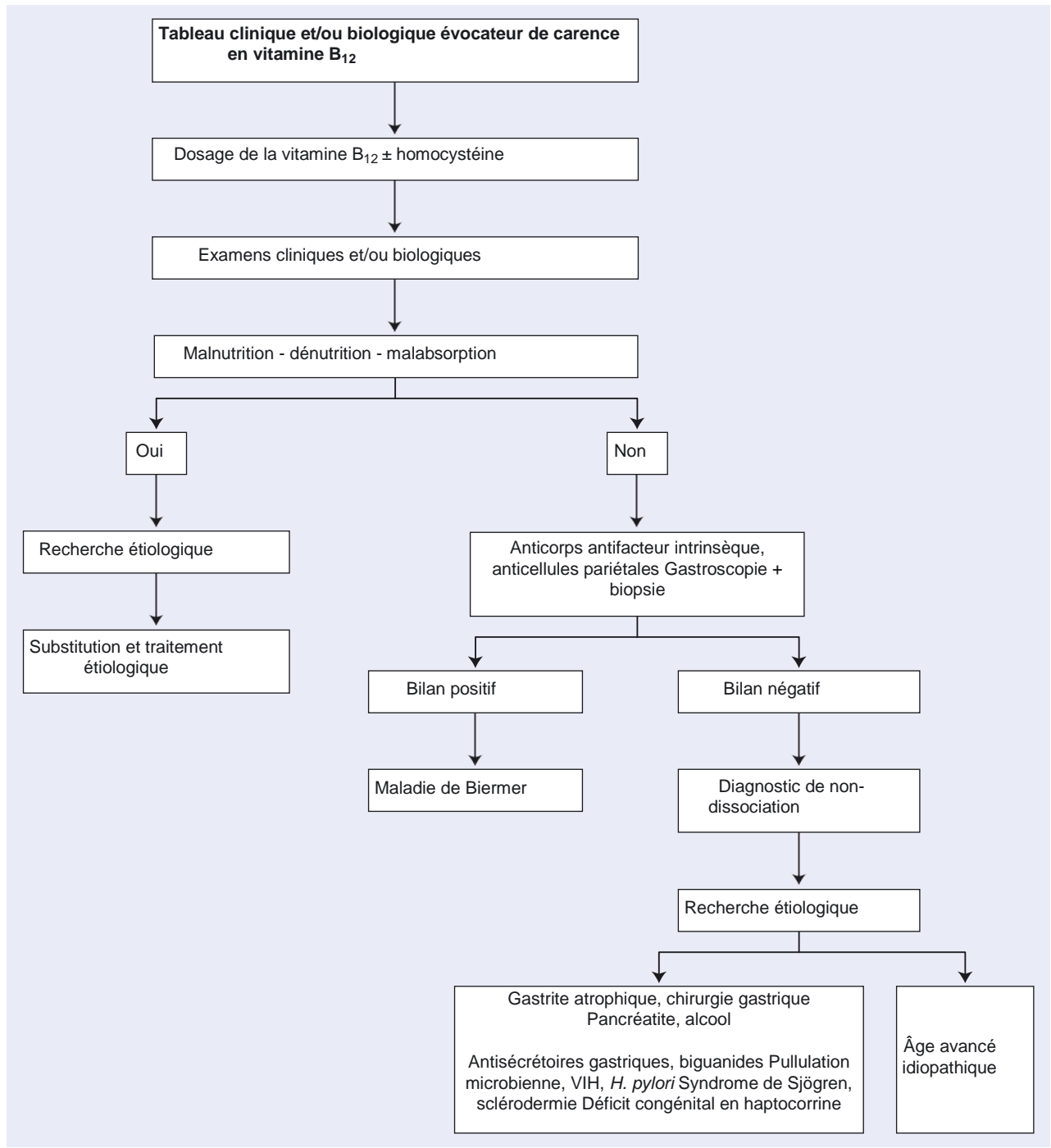


Figure 21 : Les étapes du diagnostic de la carence en vitamine B12 [3]

## 5. Etiologies de la carence en vitamine B12 :

Elles sont dominées par la maladie de Biermer et par le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ces protéines porteuses [9].

### 5.1. Maladie de Biermer :

Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par la destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique (classique gastrite atrophique auto-immune de type A), par un processus d'auto-immunité à médiation principalement cellulaire.

Elle touche le plus souvent les sujets âgés de plus de soixante ans avec une prédilection pour le sexe féminin, sexe ratio M/F=0.85 [4].

Cliniquement on retrouve le syndrome anémique d'installation progressive, insidieuse, associant asthénie, pâleur et dyspnée sans adénopathie ni hépato splénomégalie.

Ce seront parfois des signes en rapport avec l'atrophie de la muqueuse digestive qui sont mis en avant (glossite atrophique avec sécheresse buccale...) ou une symptomatologie neurologique.

La maladie de Biermer est souvent associée à d'autres maladies auto-immunes, myxoedème, maladie d'Hashimoto, vitiligo.

Le diagnostic est confirmé par une fibroscopie qui montre une gastrite atrophique, et l'histologie qui montre en général une infiltration de la lamina propria par des lymphocytes et des plasmocytes et parfois une métaplasie intestinale, et par le tubage gastrique qui révèle une achlorhydrie et une absence de sécrétion de FI, et par la recherche de divers anticorps, au niveau plasmatique et des sécrétions gastriques: anticorps antifacteur intrinsèque (FI) (sensibilité : 50 %, spécificité : > 98 %) et anticorps anticellules pariétales gastriques spécifiquement dirigés contre la pompe à protons ATPase H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (sensibilité : > 90 %, spécificité : 50 %) [4].

Le Tableau XV reprend les principaux éléments orientant vers une maladie de Biermer [3].

**Tableau XV : Éléments du diagnostic de maladie de Biermer [3]**

➤ Gastrite atrophique auto-immune de type A, à prédominance fundique, avec absence d' <i>Helicobacter pylori</i> dans les formes évoluées de la maladie
➤ Présence de divers anticorps (Ac) dans le sang et le liquide gastrique : - <b>Ac antifacteur intrinsèque (FI)</b> : sensibilité : 50 %, spécificité : > 98 % - <b>Ac anticellules pariétales gastriques</b> : sensibilité : 90 %, spécificité : 50 %
➤ Test de Schilling corrigé par l'adjonction de FI (spécificité : > 99 %)( Critère théorique, test non disponible en pratique clinique)
➤ Hypergastrinémie (sensibilité : > 80 %, spécificité : < 50 %) ; élévation de la chromogranine A ; baisse du pepsinogène (sensibilité : 92 %)
➤ Association fréquente à d'autres pathologies auto-immunes : vitiligo, syndrome de Sjögren, diabète de type 1, thyroïdite, etc.

**5.2. Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ces protéines porteuses : NDB12PP :**

Entité nouvellement décrite par Doshersholmen puis Carmel dans les années 1990, elle occupe actuellement une place importante parmi les étiologies des carences en cobalamines notamment chez les personnes âgées puisqu'elle représente 60% des causes de la carence en vitamine B12. [23]

Ce syndrome est caractérisé par une incapacité à libérer la vitamine B12 des protéines alimentaire et/ou de protéines intestinales de transport, notamment en cas d'hydrochloridrie alors que l'absorption de la vitamine B12 "non liée" est normale.

Les manifestations hématologiques classiquement rencontrées sont une anémie macrocytaire mégalo-blastique mais parfois des tableaux très inquiétants d'hémolyse, de purpura

thrombopénique, de myélodysplasie, d'aplasie médullaire voire de tableaux pouvant passer pour une leucose débutante.

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 notamment la maladie de Biermer.

Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de sa protéine porteuse est défini comme suivant (Tableau XVI) : [23]

**Tableau XVI : Critères de définition du syndrome NDB12PP [23] :**

➤ Concentration sérique de la vitamine B12 < 200 pg/ml (ou < 150 µmon/l)
➤ Test de schilling standard normal ou test de schilling modifié (B12 lié à des protéines alimentaires) anormal [test non-disponible en routine clinique]
➤ Pas de carence nutritionnel en vitamine B12 (apport > 2pg/j)
➤ Existence d'un facteur prédisposant à la carence en vitamine B12 : <ul style="list-style-type: none"><li>- Gastrite atrophique, infection chronique à <i>Helicobacter pylori</i>, bypass gastrique.</li><li>- Insuffisance pancréatique exocrine (éthylisme...)</li><li>- Ethylisme chronique</li><li>- Prise d'antiacides (antihistaminiques 2 ou inhibiteurs de la pompe à proton) ou de biguanides</li><li>- Pullulation microbienne, SIDA</li><li>- Sjögren, sclérodermie</li><li>- "Idiopathique": lié à l'âge ou au déficit congénital homozygote en haptocorrine.</li></ul>

La présence des 3 premiers items est nécessaire au diagnostic du syndrome de NDB12PP.

Les principales causes de la NDB12PP sont les origines iatrogènes (inhibiteurs de la pompes à protons, anti H2, biguanides) l'alcoolisme, les pathologies gastrique, les insuffisances pancréatiques chroniques et les étiologies infectieuses notamment l'*Helicobacter pylori*.

**5.3. Autres étiologies :**

- Carence d'apport en vitamine B12, en cas de régimes végétariens stricts [24].
- **La chirurgie gastrique :** La gastrectomie partielle ou totale supprime la sécrétion du facteur intrinsèque, la durée moyenne pour la survenue d'anémie mégaloblastique après gastrectomie varie de 2 à 10 ans. [25]
- Ingestion de produit caustique, par destruction de la muqueuse gastrique.
- **Dysfonction intestinale :**
  - Pullulation bactérienne de l'intestin grêle
  - Maladies de l'iléon: L'absorption de la vitamine B12 a lieu au niveau de l'iléon terminal. Ainsi, la résection iléale ou court circuit anatomique et l'entérocolite de Crohn avec atteinte iléale peuvent donner une anémie mégaloblastique par défaut d'absorption des folates et de la vitamine B12. [25]
  - Le syndrome de Zollinger Ellison, la malabsorption de la vitamine B12 rencontrée est souvent causée par les inhibiteurs de la pompe à proton(IPP) utilisés pour traiter ce syndrome et qui vont entraîner une achlorhydrie et donc une malabsorption de la vitamine B12. [26]
  - Botriocéphalose, est une parasitose. La malabsorption est la conséquence d'une compétition entre le parasite et l'hôte vis-à-vis de la vitamine B12
  - Les malabsorptions d'origine médicamenteuse, certains médicaments induisent une malabsorption plus ou moins sélective de la vitamine B12 tel : la colchicine, la cholestyramine, la néomycine et certains contraceptifs oraux... [27]
- **Maladies congénitales affectant le métabolisme de la vitamine B12 :** [27]
  - Déficits congénitaux en FI, en transcobalamine II: se manifestent par une anémie macrocytaire mégaloblastique dès les premiers jours ou les premières semaines de la vie.

- La maladie d'Imerslund : C'est une malabsorption élective de la vitamine B12 au niveau de l'iléon distal, associée habituellement à une protéinurie. Des mutations du gène de la cubiline ont été récemment identifiées. Les signes hématologiques et l'âge d'apparition sont les mêmes que ceux du déficit en FI.
- Anomalies de la biosynthèse intracellulaire des deux formes actives de la vitamine B12.
- Autres causes [27] : la pancréatite chronique, l'infection par le HIV, chez l'hémodialysé...

## **6. Principes thérapeutiques :**

### **6.1. Traitement substitutif :**

#### **a. Substitution parentérale:**

Le traitement des carences en vitamine B12 consiste en une supplémentation en cobalamines.

La voie d'administration utilisée par les praticiens depuis longtemps est la voie parentérale (intramusculaire, la voie intraveineuse étant exceptionnelle vu le risque allergique) [28].

Classiquement, le traitement repose sur l'administration parentérale de cette vitamine, sous forme de cyanocobalamine (non disponible au Maroc), plus rarement d'hydroxocobalamine (seule forme disponible au Maroc), et cela en dehors des carences nutritionnelles [29].

En France, la cyanocobalamine est le plus souvent utilisée pour le traitement de la maladie de Biermer, la voie d'administration est intramusculaire à la posologie de 1000 µg par jour pendant une semaine, puis 1000 µg par semaine pendant un mois, puis une injection de la même dose mensuelle, et ce habituellement à vie dans la maladie de Biermer ou jusqu'à correction de la cause d'un syndrome de NDB12PP [9–30].

Dans les pays anglo-saxons, des posologies de 100 à 1000 µg par jour sont utilisées selon des schémas sensiblement identiques, avec la même efficacité [31–32].

Le traitement de nos malades, se base sur l'administration parentérale de la vitamine

B12, sous forme d'hydroxocobalamine (seule forme disponible au Maroc) à la posologie de 5000 µg/j pendant la première semaine suivie, d'une posologie de 5000 µg/semaine pendant un mois, puis 5000 µg/mois.

***b. Traitement par voie orale :***

L'efficacité de la vitamine B12 sous forme de cynocobalamine (qui est la forme oral commercialisée) administrée par voie orale dans le cadre du syndrome NDB12PP et de la maladie de Biermer a été démontrée . Le schéma thérapeutique repose sur l'administration de 1000µg/j de vitamine B12 par voie orale jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer.

La voie orale possède plusieurs avantages par rapport à la voie parentérale, elle est moins contraignante, elle présente moins d'effets secondaires, elle est bénéfique pour les patients qui ont un risque hémorragique élevé, elle épargne au patient la douleur infligée par le voie intramusculaire et le coût de traitement per os est bien inférieur.

Néanmoins, il existe des cotés négatifs de ce traitement vu la nécessité d'une observance stricte ce qui peut faire défaut chez les patients âgés et en particulier les patients déments et en cas de diarrhée ou de vomissement qui contre indiquent la voie orale [34].

Les modalités de ce traitement oral par la vitamine B12 ainsi que son efficacité au long cours ne sont pas encore totalement validées. De ce fait, des études sont en cours pour déterminer les modalités et l'efficacité au long cours de la vitamine B12 administrée par voie orale. [30–35]

***c. Autres modalités thérapeutique :***

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

**6.2. Traitement étiologique :**

Quant il est possible, il consiste en l'éradication d'une éventuelle infection à *Helicobacter Pylori* [46].

**6.3. Autres thérapeutiques : [37]**

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

**7. Evolution :**

Sur le plan clinique, les troubles hématologiques et digestifs régressent en premier lieu, la réponse de l'atteinte neurologique au traitement de supplémentation est moins prévisible. Néanmoins, il prévient toujours une éventuelle aggravation et permet souvent d'obtenir une correction partielle voire complète s'il est instauré précocement. Des réponses peuvent être obtenues dans quelques jours mais peuvent prendre jusqu'à 12 à 18 mois pour être complètes ou maximales [18].

Sur le plan biologique, Les modifications hématologiques sont rapides: au niveau de la moelle, les corrections se font dès le 3ème jour, les érythroblastes basophiles normaux cohabitent avec les mégaloblastes qui devraient disparaître au bout d'une semaine environ [38-39].

Les réticulocytes augmentent rapidement, dès le 5ème jour on obtient la crise réticulocytaire, le nombre de globules rouges s'élève suivi par le taux de l'hémoglobine puis par l'hématocrite, le VGM redevient normal graduellement, la correction de la leucopénie et de la thrombopénie se fait dès la première semaine.

L'hémogramme redevient normal au bout de 6 à 8 semaines.

Le taux élevés de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine sériques se normalisent en 2 mois du début de la supplémentation.

*DISCUSSION  
DES RESULTATS*

## I. Données épidémiologiques :

### 1. Répartition des patients selon l'âge :

Au Maroc, une étude faite à Marrakech [40], par A. El Ouarradi sur une période de six ans de 2003 à 2008, a retrouvé un âge moyen de 62 ans.

En Algérie, une étude réalisée par FZ. Touil [41], sur une période de cinq ans, allant de 2004 à 2008, a retrouvé un âge moyen de 57 ans.

En Tunisie, une étude prospective réalisée par A Belghith [42], sur une période de trois ans, allant de 2006 à 2008, à propos de 100 cas d'anémies mégaloblastiques, a montré un âge moyen de 53,6 ans.

En Chine, une étude faite par JCW Chan et al [43], sur une période de quatre ans, de 1994 à 1997, a retrouvé un âge moyen de 73,5 ans.

En France, une étude faite par E Andrès sur une période de 8 ans allant 1995 à 2003 [44], a montré un âge moyen de 67 ans.

La moyenne d'âge de notre série était de 63,76 ans, avec des extrêmes allant de 34 à 91 ans et un pic de fréquence pour les sujets âgés de 64 à 74 ans, ce qui concorde avec les résultats des autres études, sauf l'étude chinoise qui a montré un âge moyen élevé (73,5 ans), ceci pourrait être expliqué par la tendance au vieillissement de la population chinoise.

On peut conclure que l'anémie mégaloblastique est une pathologie qui touche tous les âges, avec une prédilection chez la population âgée.

Le tableau ci-dessous (XVII) montre une comparaison de la moyenne d'âge de notre série avec celle des autres études.

Tableau XVII : La moyenne d'âge rapportée par les différentes études

Auteurs et pays	Age moyen (ans)
A. El Ouarradi, Marrakech [40]	62
FZ Touil et al, Algérie [41]	57
Amal Belghith et al, Tunisie [42]	53,6
JCW Chan et al, Chine [43]	73,5
E Andrès et al, France [44]	67
<b>Notre série</b>	<b>63,76</b>

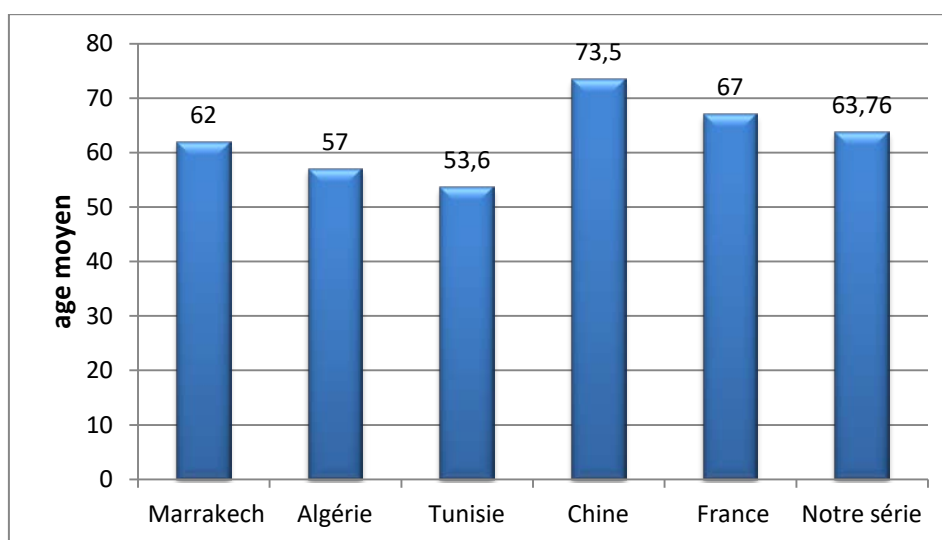


Figure 22 : Comparaison de la moyenne d'âge des différentes séries

## 2. Répartition des patients selon le sexe.

Au CHU de Marrakech [40], l'étude réalisée par A. El Ouarradi, faite pour 121 cas dont 69 femmes et 52 hommes ayant une anémie mégaloblastique, a trouvé un sex-ratio égal à 0,76.

L'étude réalisée par FZ Touil, en Algérie [41], sur une période de cinq ans, allant de 2004 à 2008, a retrouvé une prédominance féminine à chaque tranche d'âge avec un sex-ratio égal à 0,85.

Selon l'étude prospective réalisée par A Belghith, en Tunisie [42], à propos de 100 cas d'anémies mégaloblastiques, le sex-ratio était 0,81.

Une étude chinoise [43], réalisée par JCW Chan sur une période de quatre ans, allant de 1994 à 1997, faite pour 52 cas d'anémies mégaloblastiques, a montré un sex-ratio égal à 1,08.

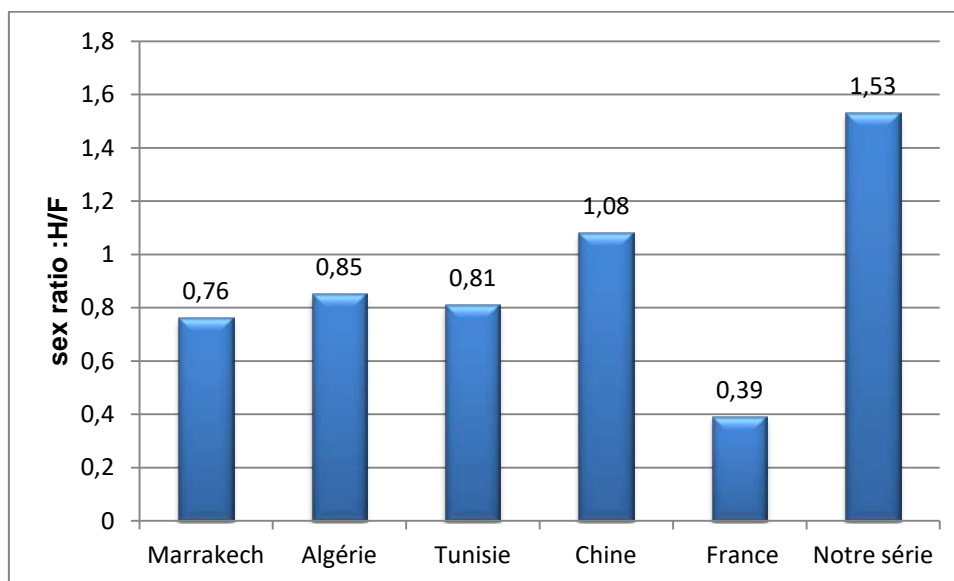
L'étude réalisée en France par E. Andrès et al [44], a propos de 201 cas d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé une prédominance féminine (72% des cas) avec un sex-ratio égal à 0,39.

Dans notre série, il y avait une prédominance masculine (60,5% des cas) avec un sex-ratio égal à 1,53, ce qui ne concorde pas avec les données des études citées ci-dessus à l'exception de l'étude chinoise.

Ce qui peut être expliqué par le retard de consultation des femmes au milieu rural.

**Tableau XVIII : Le sex-ratio rapporté par différentes études**

<b>Auteurs et pays</b>	<b>Sex-ratio</b>
A. El Ouarradi, Marrakech [40]	0,76
FZ Touil et al, Algérie [41]	0,85
A Belghith et al, Tunisie [42]	0,81
JCW Chan et al, Chine [43]	1,08
E Andrès et al, France [44]	0,39
<b>Notre série</b>	<b>1,53</b>



**Figure 23 :** Comparaison de notre sex-ratio par rapport à celui des autres études

### **3. Répartition selon l'origine géographique :**

En ce qui concerne l'origine géographique, 29 malades étaient d'origine rurale soit 76,3 % des cas et 9 malades étaient d'origine urbaine soit 23,7% des cas.

Selon l'étude faite à Marrakech [40], par A. El Ouarradi sur une période de six ans, 30 malades étaient d'origine urbaine soit 30,5% des cas, 70 malades étaient d'origine rurale soit 58% des cas et l'origine n'a pas été précisée chez 14 malades.

## **II. Données cliniques :**

### **1. Les antécédents :**

Au Maroc, une étude faite à Marrakech [40], par A. El Ouarradi sur une période de six ans, a retrouvé comme antécédents : Diabète non insulino-dépendants (type2) connu chez 8 malades, vitiligo chez 2 malades, gastrectomie partielle pour un ulcère gastrique chez 1 patient et prise médicamenteuse d'anti-H2 chez 2 malades.

Selon l'étude prospective réalisée par A Belghith, en Tunisie [42], à propos de 100 cas

d'anémies mégaloblastiques, l'interrogatoire a révélé dans les antécédents : un accident vasculaire cérébral chez 6 patients, une thyroïdite chez 5 patients, un diabète insulino-dépendant chez un patient.

L'étude chinoise [43], a retrouvé comme antécédent : une thyroïdite chez deux patients, un thymome enlevé chez un patient, DT2 chez 11 patients, alcoolisme chez quatre patients, régime végétarien strict chez un seul patient et une gastrectomie totale chez cinq patients.

Dans notre série, Les antécédents médicaux étaient précisés dans 07 dossiers : DT1 chez 2 patients, alcoolisme chez 2 patients, géophagie chez une patiente, hypothyroïdie chez une patiente et tuberculose pulmonaire chez un patient. Aucun individu n'avait d'antécédent de chirurgie digestive, en particulier de l'estomac ou de l'iléon terminal.

## **2. Les motifs de consultation et/ou d'hospitalisation :**

Dans une étude nationale faite à Marrakech [40], sur une période de six ans, incluant 121 patients ayant une anémie mégaloblastique, les motifs d'hospitalisation étaient : un syndrome anémique chez 118 patients (97,5%), les signes cardiovasculaires chez 56 patients (46%) et les signes digestifs chez 42 patients (37,7%). Des signes neurologiques étaient notés chez 21 cas (17,3%).

L'étude réalisée par FZ. Touil, en Algérie [41], sur une période de cinq ans, a retrouvé un syndrome anémique chez 100% patients, un syndrome digestif chez 26% des patients et des troubles neurologiques chez 41% des patients.

L'étude prospective réalisée par A Belghith, en Tunisie [42], à propos de 100 cas d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé un syndrome anémique chez 89% des patients, un syndrome digestif chez 88% des patients et des troubles neurologiques chez 67% des patients.

L'étude chinoise [43], réalisée par JCW Chan sur une période de quatre ans, à propos de 52 cas d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé : un syndrome anémique chez 32 malades soit 61,5% des cas, un syndrome infectieux chez 10 malades soit 19,2% des cas, un syndrome

digestif chez 8 malades soit 15,4% des cas et des troubles neurologiques chez 7 malades soit 13,4% des cas.

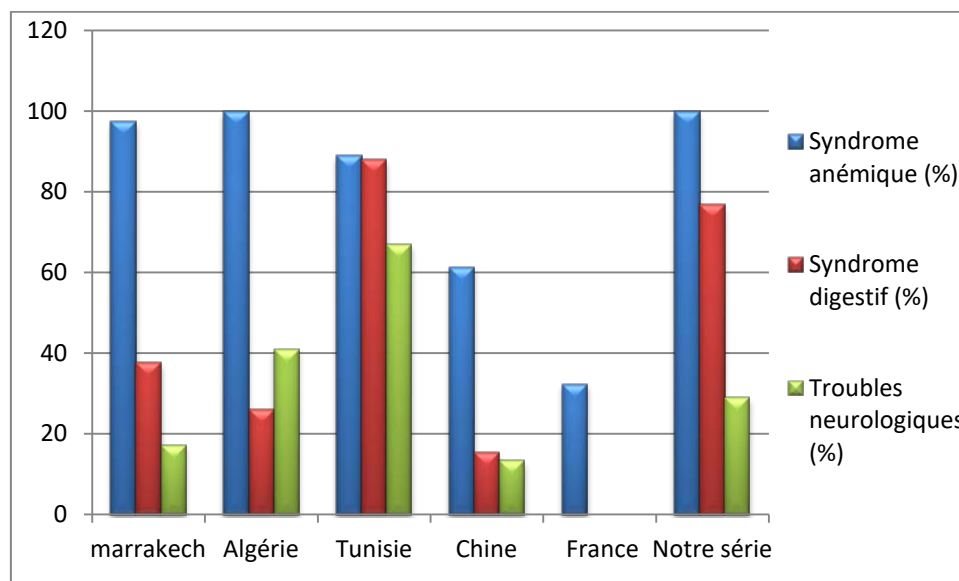
L'étude réalisée en France par E Andrès et al [44], sur 201 cas d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé des troubles neurologiques chez 46,3% des patients et un syndrome anémique chez 32,3 % des patients.

Dans notre série le syndrome anémique représentait le principal motif de consultation et/ou d'hospitalisation chez 38 patients soit 100 % des cas, ce qui est relativement similaire aux données des autres études. Les autres motifs de consultation comprennent le syndrome digestif chez 29 malades soit 76,73% des cas et des troubles neuropsychiatriques chez 11 malades soit 28,94% des cas.

Les principaux motifs de consultation et/ou d'hospitalisation sont représentés dans le tableau XIX.

**Tableau XIX** : Répartition des principaux motifs de consultation et/ou d'hospitalisation rapportés par les différentes séries

<b>Auteurs et pays</b>	<b>Syndrome anémique (%)</b>	<b>Syndrome digestif (%)</b>	<b>Troubles neurologiques (%)</b>
A. El Ouarradi, Marrakech [40]	97,5	37,7	17,3
FZ Touil, Algérie [41]	100	26	41
A Belghith et al, Tunisie [42]	89	88	67
JCW Chan et al, Chine [43]	61,4	15,4	13,4
E Andrès, France [44]	32,3	-	46,3
<b>Notre série</b>	100	76,73	28,94



**Figure 24 :** Comparaison des principaux motifs de consultation et/ou d'hospitalisation rapportés par les différentes séries

### III. Données hématologiques :

#### 1. Hémogramme :

##### 1.1. NFS :

##### a. Répartition selon la valeur d'Hb :

Au Maroc, l'étude faite à Marrakech [40], par A. El Ouarradi à propos de 121 cas, a retrouvé une valeur moyenne d'hémoglobine égale à 6,9 g /dl (2,9–12g/dl).

L'étude réalisée par FZ Touil, en Algérie [41], sur une période de cinq ans, a retrouvé une valeur moyenne d'hémoglobine égale à 5,8 g/dl (1–10g/dl).

L'étude prospective réalisée par A Belghith, en Tunisie [42], à propos de 100 cas d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé une valeur moyenne d'hémoglobine égale à 7,2 g/dl (3,5–12,3g/dl)

En Chine, l'étude prospective réalisée par JCW Chan et al [43], à propos de 52 cas, sur une période de quatre ans, a montré une valeur moyenne d'hémoglobine égale à 8,1 g/dl avec des extrêmes allant de 4,7 à 13 g/dl.

## Les anémies mégaloblastiques dans la région de Tiznit

Selon l'étude rétrospective réalisée en France [44] par E. Andrès et al, sur une période de huit ans, à propos de 201 cas d'anémies mégaloblastiques, la valeur moyenne d'hémoglobine était 10,3 g/dl avec des extrêmes allant de 4,9 à 15,1 g/dl.

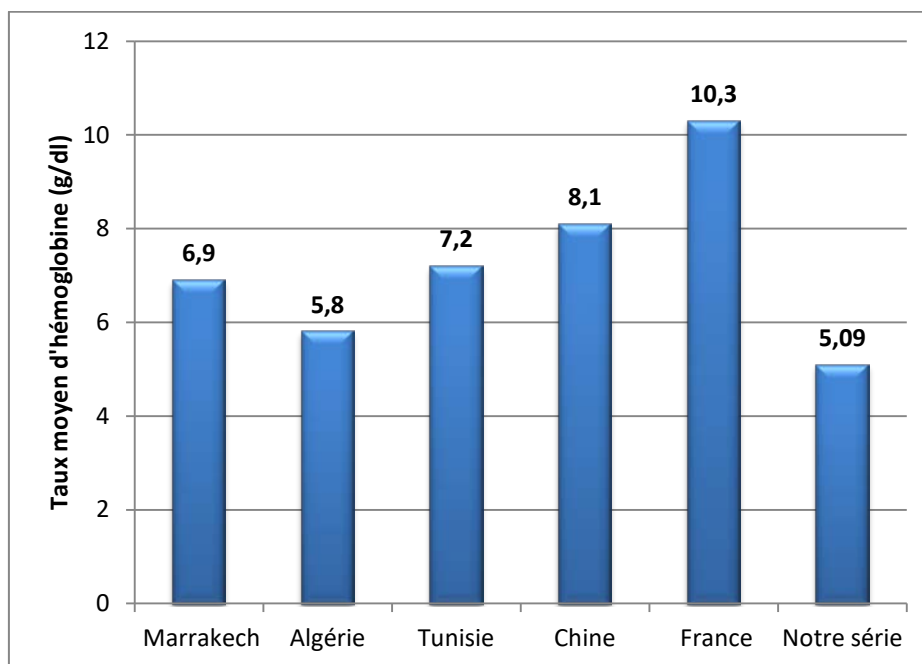
Dans notre série, l'hémoglobine variait entre 2,4 g/dl et 7,9 g/dl avec une valeur moyenne égale à 5,09 g/dl, ce qui ne concorde pas avec les résultats des autres études, surtout ceux rapportés par l'étude Chinoise et Française,

L'anémie était souvent sévère avec un taux d'hémoglobine inférieur à 6 g/dl dans 68,4 % des cas, ce qui peut être expliqué par le retard de consultation des malades.

Le tableau XX montre la valeur moyenne d'hémoglobine rapportée par les différentes études.

**Tableau XX** : La valeur moyenne d'hémoglobine rapportée par les différentes études

Auteurs et pays	Taux moyen d'Hb (g/dl)
A. El Ouarradi, Marrakech [40]	6,9
FZ Touil et al, Algérie [41]	5,8
A Belghith et al, Tunisie [42]	7,2
JCW Chan et al, Chine [43]	8,1
E Andrès et al, France [44]	10,3
<b>Notre série</b>	5,09



**Figure 25** : Comparaison des valeurs moyennes d'hémoglobine rapportées par les différentes séries

***b. Répartition selon le VGM :***

Selon l'étude faite à Marrakech [40], par A. El Ouarradi à propos de 121 cas, l'hémogramme a objectivé une anémie macrocytaire chez 82% des patients avec un VGM moyen égal à 109 fl (92–134 fl).

Selon l'étude réalisée par FZ. Touil et al en Algérie [41], à propos de 395 cas d'anémies mégaloblastiques, le VGM moyen était de 107,19 fl (84–133 fl).

L'étude prospective réalisée par A Belghith, en Tunisie [42], à propos de 100 cas d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé un VGM moyen égal à 112,4 fl (62,5–142 fl).

Selon L'étude chinoise réalisée par JCW Chan et al [43], à propos de 52 cas sur une période de quatre ans, tous les malades avaient une anémie macrocytaire (VGM  $\geq$  100 fl) et 48,1 % des patients avaient un VGM  $\geq$  120 fl.

L'étude rétrospective réalisée en France [44] par E. Andrès et al, sur une période de huit ans, à propos de 201 cas d'anémies mégaloblastiques, a révélé un VGM moyen égal à 98,9 fl (76–142 fl).

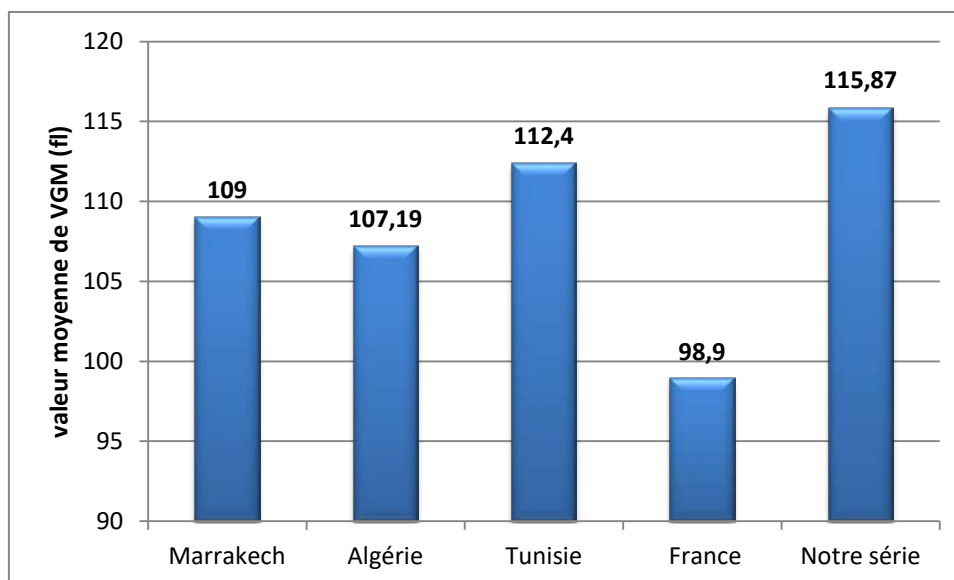
Dans notre série, la majorité des patients (94,7%) avaient une anémie macrocytaire avec un VGM moyen égal à 115,87 fl, ce qui concorde avec les données de la littérature.

Deux malades de notre série ont présenté une anémie normocytaire, ceci pourrait s'expliquer soit par une carence en fer associée, soit par la prise d'un traitement vitaminique qui a pu décapiter l'anémie mégaloblastique.

Le tableau XXI montre une comparaison du VGM moyen rapporté par les différentes séries.

**Tableau XXI : Le VGM moyen rapporté par les différentes séries**

Auteurs et pays	Valeur moyenne de VGM (fl)
A. El Ouarradi, Marrakech [40]	109
FZ Touil et al, Algérie [41]	107,19
A Belghith et al, Tunisie [42]	112,4
JCW Chan et al, Chine [43]	-
E Andrès et al, France [44]	98,9
<b>Notre série</b>	<b>115,87</b>



**Figure 26 : Comparaison de VGM moyen des différentes séries**

*c. Répartition selon la valeur de plaquettes :*

Selon l'étude faite à Marrakech [40], par A. El Ouarradi à propos de 121 cas, la valeur moyenne de plaquettes était  $123 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$  avec des extrêmes allant de 27 à  $463 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$  et thrombopénie chez 28% des cas.

Selon l'étude réalisée par FZ. Touil et al en Algérie [41], à propos de 395 cas d'anémies mégaloblastiques, la valeur moyenne de plaquettes était  $235 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ , avec des extrêmes allant de 23 à  $320 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$  et thrombopénie chez 51% des cas.

Selon l'étude prospective réalisée par A Belghith, en Tunisie [42], à propos de 100 cas d'anémies mégaloblastiques, la valeur moyenne de plaquettes était  $179,4 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ , avec des extrêmes allant de 30 à  $860 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ .

L'étude prospective réalisée en Chine par JCW Chan [43], à propos de 52 cas, sur une période de quatre ans, a retrouvé une valeur moyenne de plaquette égale à  $157 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ , avec des extrêmes allant de 15 à  $280 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$  et thrombopénie chez 25% des cas.

Selon une étude réalisée en France par E. Andrès et al [44], sur huit ans à propos de 201 cas, la valeur moyenne de plaquette était  $146 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ , avec des extrêmes allant de 27 à  $580 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$  et thrombopénie chez 10% des cas.

Dans notre série les plaquettes variaient entre 19 et  $320 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ , avec une valeur moyenne égale à  $106 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$ , ce qui est un peu similaire aux résultats de la série d'A. El Ouarradi [40] et E. Andrès et al [44].

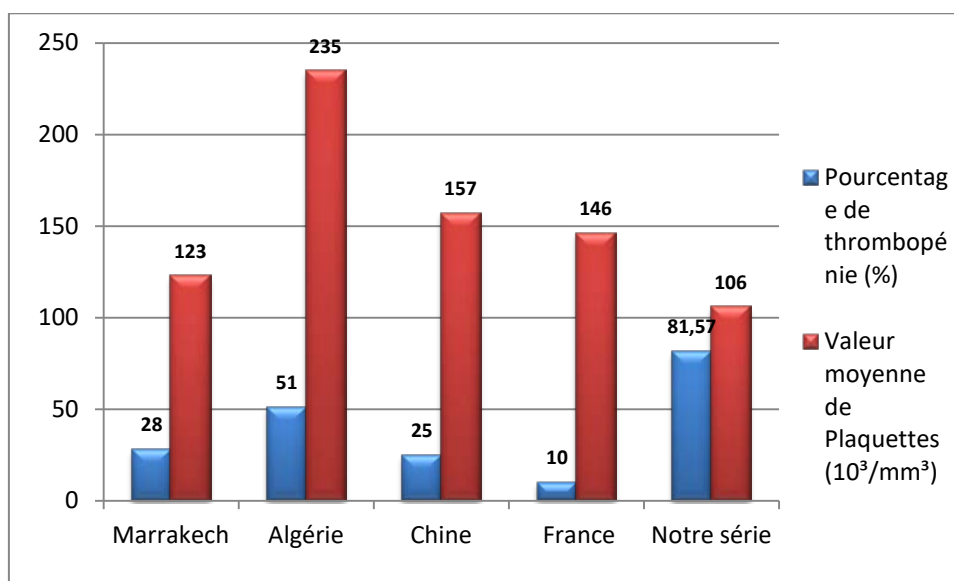
La thrombopénie était très fréquente (81,57 %) ce qui ne concorde pas avec les résultats des autres études.

ce qui peut être expliqué par le retard de consultation des malades.

Le tableau XXII montre la valeur moyenne de plaquettes rapportée par les différentes études et le pourcentage de la thrombopénie.

**Tableau XXII** : La valeur moyenne de plaquettes et le pourcentage de thrombopénie rapportés par les différentes études

Auteurs et pays	Pourcentage de thrombopénie (%)	Valeur moyenne de Plaquettes ( $10^3/\text{mm}^3$ )
A. El Ouarradi, Marrakech [40]	28	123
FZ Touil et al, Algérie [41]	51	235
A Belghith et al, Tunisie [42]	-	179,4
JCW Chan et al, Chine [43]	25	157
E Andrès et al, France [44]	10	146
<b>Notre série</b>	<b>81,57</b>	<b>106</b>



**Figure 27** : Comparaison de la valeur moyenne de plaquettes et pourcentage de thrombopénies des différentes séries

*d. Répartition selon la valeur de leucocytes :*

Dans l'étude faite à Marrakech [40], par A. El Ouarradi à propos de 121 cas, la valeur moyenne de leucocytes était  $5,12 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  avec des extrêmes allant de  $1,7$  à  $27 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  et

leucopénie chez 29% des cas.

Dans l'étude réalisée par FZ. Touil et al en Algérie [41], à propos de 395 cas d'anémies mégaloblastiques, la valeur moyenne de leucocytes était  $4,61 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ , avec des extrêmes allant de  $0,9$  à  $17 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  et leucopénie chez 60% des cas.

L'étude prospective réalisée par A Belghith, en Tunisie [42], à propos de 100 cas d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé une valeur moyenne de leucocytes égale à  $4,7 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ , avec des extrêmes allant de  $1,8$  à  $9,8 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ .

L'étude prospective réalisée en Chine par JCW Chan [43], à propos de 52 cas, sur une période de quatre ans, a retrouvé une valeur moyenne de leucocytes égale à  $5 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ , avec des extrêmes allant de  $1,3$  à  $16,7 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  et leucopénie chez 30,8% des cas.

Selon une étude réalisée en France par E. Andrès et al [44], sur huit ans à propos de 201 cas, la valeur moyenne de leucocytes était  $6,2 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ , avec des extrêmes allant de  $0,5$  à  $20 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  et leucopénie chez 14% des cas.

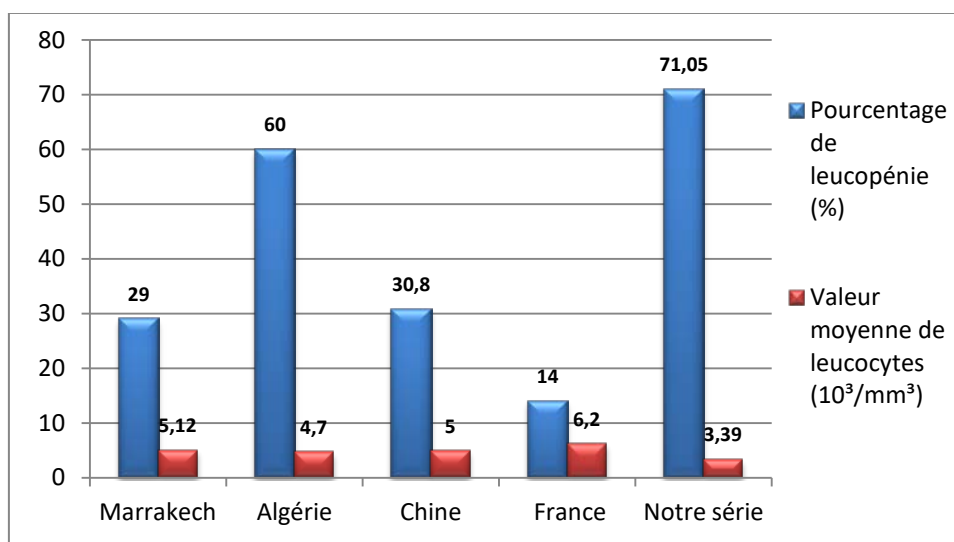
Dans notre série, les leucocytes variaient de  $1,1$  à  $14,8 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ , avec une valeur moyenne égale à  $3,39 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ , ce qui est relativement similaire aux résultats de la littérature.

27 patients, soit 71,05 % des cas, avaient une leucopénie avec des leucocytes inférieur à  $4 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ , ce qui traduit que la leucopénie est plus fréquente dans notre série par rapport aux autres études

Le tableau ci-dessous (XXIII) montre la valeur moyenne de leucocytes et le pourcentage de leucopénie rapportés par les différentes études.

**Tableau XXIII : La valeur moyenne de leucocytes et le pourcentage de leucopénie rapportés par les différentes études**

Auteurs et pays	Pourcentage de leucopénie (%)	Valeur moyenne de leucocytes ( $10^3/\text{mm}^3$ )
A. El Ouarradi, Marrakech [40]	29	5,12
FZ Touil et al, Algérie [41]	60	4,61
A Belghith et al, Tunisie [42]	-	4,7
JCW Chan et al, Chine [43]	30,8	5
E Andrès et al, France [44]	14	6,2
<b>Notre série</b>	<b>71,05</b>	<b>3,39</b>



**Figure 28 : Comparaison de la valeur moyenne de leucocytes et pourcentage de leucopénies des différentes séries**

*e. Représentation selon le type et le nombre des cytopénie :*

Au CHU Mohammed VI de Marrakech [40], l'étude réalisée à propos de 121 cas d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé que 17,3% des patients avaient une pancytopénie.

Selon l'étude prospective réalisée par A Belghith, en Tunisie [42], à propos de 100 cas

d'anémies mégaloblastiques, l'analyse de l'hémogramme a montré que 45 % des patients avaient une anémie isolée, 31% avaient une bicytopenie et 21% avaient une pancytopenie.

Dans l'étude réalisée par JCW Chan et al en Chine [43], il a été noté que 23,1% des patients avaient une pancytopenie.

Selon une étude réalisée en France par E. Andrès et al [44], sur huit ans à propos de 201 cas, l'analyse de l'hémogramme a montré que 37% des patients avaient une anémie isolée et 5% avaient une pancytopenie.

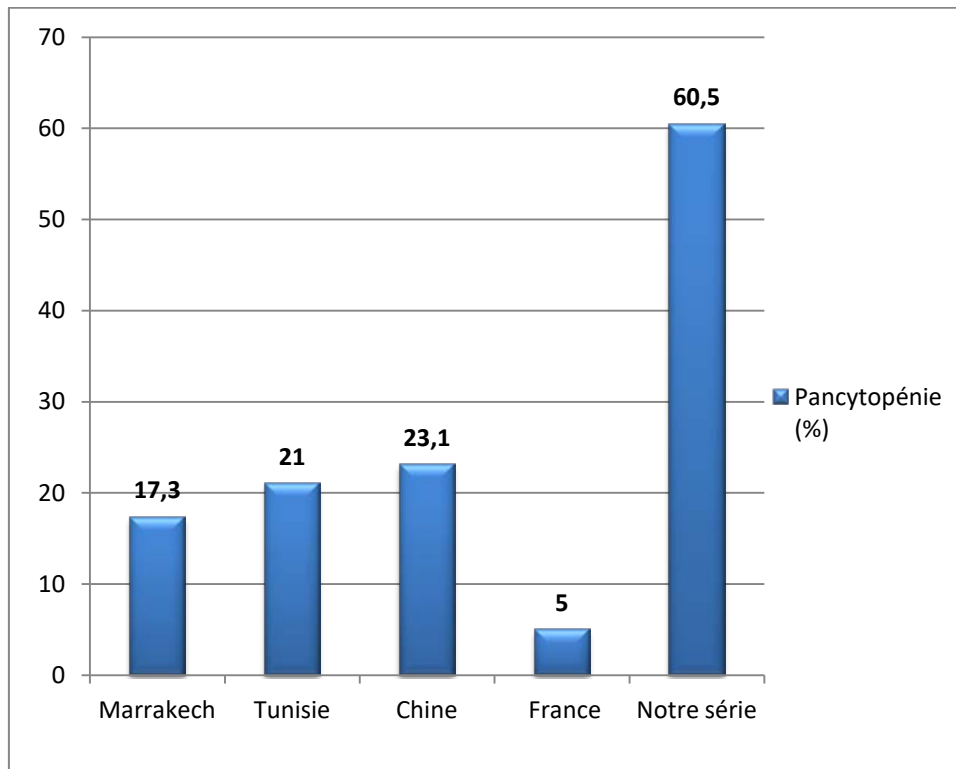
Dans notre série, l'étude de l'hémogramme a révélé : une anémie isolée chez 4 malades soit 10,5% des cas, une bicytopenie chez 11 malades soit 28,9% des cas et une pancytopenie chez 23 malades soit 60,5% des cas.

Dans notre série on observe une nette prédominance de pancytopenie chez les patients (60,5% des cas) par rapport aux autres études, cette nette prédominance peut être expliquée par le retard diagnostique.

Le tableau XXIV montre la comparaison de nos résultats avec ceux des autres études.

**Tableau XXIV : Distribution selon le nombre de cytopénies**

<b>Auteurs et pays</b>	<b>Anémie isolée (%)</b>	<b>Bicytopenie (%)</b>	<b>Pancytopenie (%)</b>
A. El Ouarradi, Marrakech [40]	-	-	17,3
FZ Touil et al, Algérie [41]	-	-	-
A Belghith et al, Tunisie [42]	45	31	21
JCW Chan et al, Chine [43]	-	-	23,1
E Andrès et al, France [44]	37	-	5
<b>Notre série</b>	10,5	28,9	60,5



**Figure 29 :** Comparaison des pourcentages de pancytopenie rapportés par les différentes séries

**1.2. Répartition selon la valeur de réticulocytes :**

Selon l'étude faite à Marrakech [40], par A. El Ouarradi à propos de 121 cas, la valeur moyenne de réticulocytes était 47 300/mm<sup>3</sup>.

L'étude réalisée par FZ. Touil et al en Algérie [41], à propos de 395 cas d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé une valeur moyenne de réticulocytes égale à 19 289/mm<sup>3</sup>.

Dans notre série, la valeur de réticulocytes était inférieure à 120 000/mm<sup>3</sup> chez tous les patients, montrant que l'anémie était arégénérative avec une valeur moyenne égale à 27 922 /mm<sup>3</sup>.

Les valeurs moyennes de réticulocytes rapportées par les différentes études sont montrés dans le tableau XXV.

Tableau XXV : Les valeurs moyennes de réticulocytes rapportées par différentes études

Auteur et pays	Taux moyen de réticulocytes (E/mm <sup>3</sup> )
A. El Ouarradi, Marrakech [40]	47300
FZ Touil et al, Algérie [41]	19289
A Belghith et al, Tunisie [42]	-
JCW Chan et al, Chine [43]	-
E Andrès et al, France [44]	-
<b>Notre série</b>	<b>27922</b>

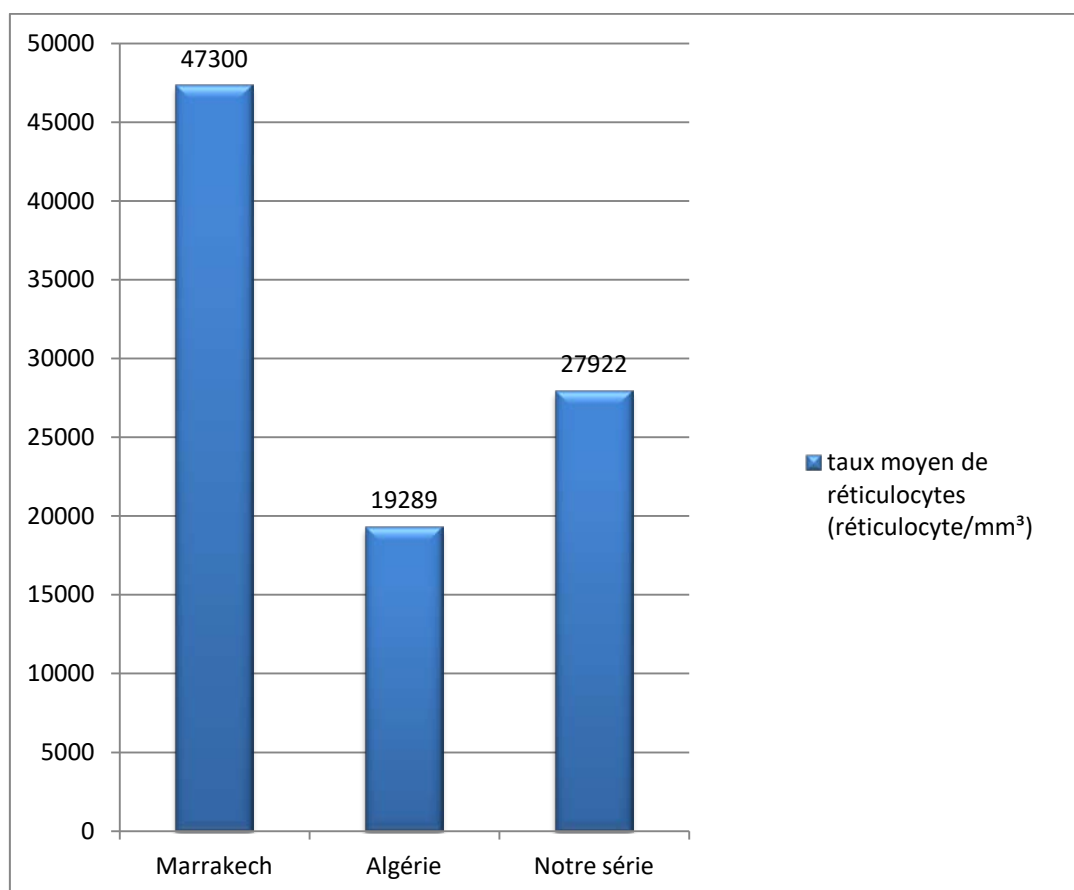


Figure 30 : Comparaison des valeurs moyennes de réticulocytes rapportées par différentes études

**1.3. Frottis sanguin :**

Selon l'étude réalisée en Algérie par FZ. Touil et al, à propos de 395 cas d'anémies mégaloblastiques [41], Le frottis a révélé une macrocytose chez 351 patients et des PN polysegmentés chez 56 patients. Des macroplaquettes a été observées chez 05 malades.

Dans notre série, le frottis sanguin n'a été fait que pour 9 malades soit 23,68 % des cas, il a montré une macrocytose, une aniso-poikilocytose, une schizocytose et des polynucléaires neutrophiles hypersegmentés.

Nos résultats des frottis sanguins concordent avec les données de la littérature surtout avec ceux rapportés par l'étude Algérienne réalisée par FZ. Touil [41] concernant surtout la présence de macrocytes et de polynucléaires neutrophiles polysegmentés.

**2. Myélogramme :**

Dans une étude nationale faite à Marrakech [40], sur une période de six ans, incluant 121 patients ayant une anémie mégaloblastique, le myélogramme a objectivé une mégaloblastose médullaire chez tous les malades.

Selon l'étude réalisée par FZ. Touil et al en Algérie [41], à propos de 395 cas d'anémies mégaloblastiques, la mégaloblastose médullaire est retrouvée dans 70% cas les signes de dysérythropoïèse dans 30%.

Selon l'étude prospective réalisée par A Belghith, en Tunisie [42], à propos de 100 cas d'anémies mégaloblastiques, la mégaloblastose médullaire est retrouvée dans 64 cas, pour les autres malades, soit il s'agissait d'un aspect décapité ou de frottis non contributif.

Dans L'étude chinoise [43], réalisée par JCW Chan sur une période de quatre ans, à propos de 52 cas d'anémies mégaloblastiques, le myélogramme a été réalisé chez 39 malades (75% des cas), il était en faveur de l'anémie mégaloblastique.

Dans l'étude réalisée en France par E Andrès et al [44], sur 201 cas d'anémies mégaloblastiques, le myélogramme a été réalisé chez 42 malades, il a pu confirmer le diagnostic

de l'anémie mégaloblastique chez seulement 25 malades.

Dans notre série, la ponction sternale n'a été réalisée que chez 21 patients soit 55,3% des cas, une moelle riche associée à une mégaloblastose a été retrouvée chez 16 patients soit 42,1% des cas, une moelle diluée associée à une mégaloblastose a été retrouvée chez 5 malades soit 13,2 % des cas et la dysérythropoïèse est retrouvée chez 21 malades soit 55,3% des cas.

Dans notre série la lignée érythroblastique était hyperplasique (elle représente en moyenne 44% des éléments myéloïdes) et la lignée granuleuse représente 45% des éléments myéloïdes. Les mégacaryocytes étaient rares dans 53% des cas ou le myélogramme a été réalisé.

### **3. Dosage de la vitamine B12 et folates :**

Dans une étude nationale faite à Marrakech [40], sur une période de six ans, le dosage de la vitamine B12 a été réalisé chez 16 patients (13,2% des cas), un taux bas de vitamine B12 sérique inférieur à 200 pg/ml a été observé chez 12 patients (10%), soit 75% des cas chez qui le dosage a été réalisé.

Selon l'étude prospective réalisée par A Belghith, en Tunisie [42], à propos de 100 cas d'anémies mégaloblastiques, le taux de vitamine B12 est abaissé (< 180 pg/ml) dans 99% des cas et effondré (<60 pg/ml) dans 32% des cas.

L'étude chinoise [43], réalisée par JCW Chan sur une période de quatre ans, à propos de 52 cas d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé un taux de vitamine B12 faible dans 88,5% des cas avec un taux moyen égal à 56 pg/ml (0-159 pg/ml) et une carence associée de vitamine B12 et des folates dans 9,6% des cas.

L'étude réalisée en France par E Andrès et al [44], a retrouvé un taux sériques de vitamine B12 faible (<200 pg/ml) chez tous les patients avec un taux moyen égal à 125 pg/ml (10-200 pg/ml)

Dans notre série, un taux bas de vitamine B12 sérique inférieur à 200 pg/ml a été observé chez 38 patients soit 100% des cas avec un taux sérique moyen égal à 65,92 pg/mL

(les extrêmes : 30 – 131 pg/ml).

Le dosage sérique des Folates a été réalisé chez 22 malades soit 57,89% des cas, il était normal chez tous ces patients avec un taux sérique moyen de 15,40 (les extrêmes : 7 – 19,6 ng/ml).

On peut conclure que nos résultats concordent avec les données de la littérature.

Le tableau ci-dessous (XXVI) montre le taux sérique moyen de la vitamine B12 et le pourcentage des patients ayant une carence en vit B12 rapportés par les différentes séries

**Tableau XXVI : Le taux sérique moyen de la vit B12 et le pourcentage des patients ayant une carence en vit B12 rapportés par les différentes séries**

Auteurs et pays	Pourcentage de des patients ayant une carence en vit B12 (%)	Taux sérique moyen de la vit B12 (pg/ml)
A. El Ouarradi, Marrakech [40]	-	-
Touil FZ et al, Algérie [41]	-	-
A Belghith et al, Tunisie [42]	99	-
JCW Chan et al, Chine [43]	98,1	56
E Andrès et al, France [44]	100	125
<b>Notre série</b>	100	65,92

#### **4. Bilan martial ( carences associées vit B12-fer ou folates-fer ) :**

Au CHU de Marrakech [40], l'étude réalisée par A. El Ouarradi, faite pour 121 cas, le dosage de la ferritinémie a été demandé pour 30 malades, une baisse de la ferritinémie a été observée chez 6 malades (5%), soit 20% des cas où le dosage a été réalisé.

En Algérie, l'étude réalisée par FZ Touil, [41], sur une période de cinq ans, à propos de 395 cas, le dosage du fer sérique a été demandé pour 117 patients, 33 de ces patients ayant une carence martiale soit 38%.

Dans notre série, le dosage du fer sérique a été demandé pour 13 malades soit 34,21 % des patients.

Un taux du fer sérique bas a été observé chez 4 malades (10,52 % des cas).

On peut conclure que nos résultats du bilan marial concordent avec les données de la littérature surtout avec ceux rapportés par l'étude réalisée par A. El Ouarradi [40], et aussi avec ceux de l'étude Algérienne réalisée par FZ. Touil [41].

## **5. La fibroscopie œsogastroduodénale :**

Selon l'étude faite à Marrakech [40], par A. El Ouarradi à propos de 121 cas, la fibroscopie digestive haute avec biopsie est réalisée chez 106 patients (87,6 % des cas) : 43% des malades avaient une gastrite, 28% présentaient des signes de dysplasie et de métaplasie et la recherche d'HP a été positive dans 72,7% des cas.

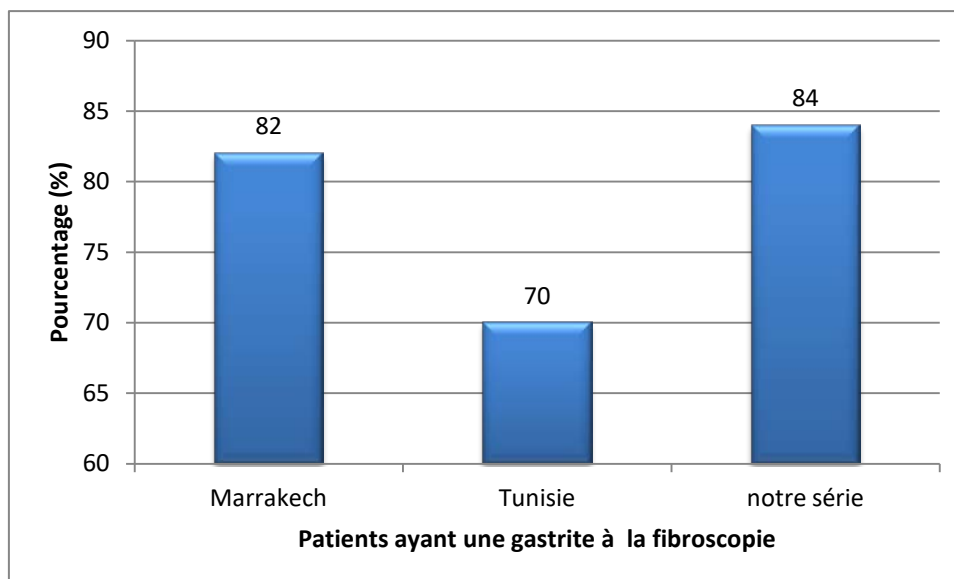
Dans l'étude réalisée par FZ. Touil et al en Algérie [41], à propos de 395 cas d'anémies mégaloblastiques, la fibroscopie avec biopsie gastrique a été réalisée pour 50 malades, elle a objectivé une atrophie gastrique chez 41 patient soit 82% des cas où elle a été réalisée.

Selon l'étude prospective réalisée par A Belghith, en Tunisie [42], à propos de 100 cas d'anémies mégaloblastiques, L'étude endoscopique a montré un aspect de muqueuse gastrique normale chez 34 patients, une gastrite atrophique chez 18 patients. La biopsie gastrique n'a été possible que pour 54 malades et a montré un aspect de gastrite atrophique fundique chez 44 malades, antrale chez 5 malades et une pangastrite chez 3 malades. Une métaplasie intestinale est associée à l'atrophie gastrique chez 34 patients. La présence d'HP a été notée chez 9 patients.

Selon l'étude chinoise [43], réalisée par JCW Chan sur une période de quatre ans, à propos de 52 cas d'anémies mégaloblastiques, la fibroscopie a été réalisée pour 35 malades, elle a objectivé une atrophie gastrique chez 11 patient.

Dans notre série, la fibroscopie a été réalisée chez 35 patients, elle est en faveur d'une

gastrite atrophique fundique chez 15 patients soit 39,5% des cas, une gastrite antro-fundique atrophique chez 13 patients soit 34,2% des cas, une gastrite atrophique diffuse à HP- chez 1 seul patient soit 2,6 % des cas et une gastrite atrophique diffuse à HP+ chez 3 patients soit 7,9% des cas. L'aspect a été normal chez 3 malades soit 7,9% des cas.



**Figure 31** : Comparaison du pourcentage des patients ayant une gastrite dans notre série et ceux rapportés par les autres séries

#### **IV. Etiologies :**

Dans l'étude faite à Marrakech [40], par A. El Ouarradi à propos de 121 cas, les causes retenues comme responsables de la carence en vitamine B12 étaient la maladie de Biermer dans 54 cas (44,6% des cas) et le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses dans 50 cas (41,3% des cas). La cause reste indéterminée chez 17 patients soit 14% des cas.

Dans l'étude réalisée par FZ. Touil et al en Algérie [41], à propos de 395 cas d'anémies mégalo-blastiques, l'étiologie de l'anémie mégalo-blastique était la maladie de Biermer chez 41 patients soit 10% des cas, syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines

porteuses chez 334 patients soit 85% des cas, gastrectomie chez 8 patients soit 2% des cas, résection iléale chez 1 seul patient soit 0,2% des cas et diarrhées chez 11 patients soit 3% des cas.

Selon l'étude prospective réalisée par A Belghith, en Tunisie [42], à propos de 100 cas d'anémies mégaloblastiques, l'étiologie de l'anémie mégaloblastique était la maladie de Biermer chez 57 patients soit 57% des cas, syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses chez 9 patients soit 9% des cas, carence d'apport chez 3 patients soit 3% des cas et la cause reste indéterminée chez 31 patients soit 31% des cas.

Selon l'étude prospective réalisée en Chine par JCW Chan [43], à propos de 52 cas, sur une période de quatre ans, l'étiologie de l'anémie mégaloblastique était la maladie de Biermer chez 39 patients soit 75% des cas, post-gastrectomie chez 5 malades soit 9,61% des cas, carence d'apport chez 2 patients soit 3,84 % des cas et la cause reste indéterminée chez 6 patients soit 11,53% des cas.

Selon une étude réalisée en France par E. Andrès et al [44], sur huit ans à propos de 201 cas, l'étiologie de l'anémie mégaloblastique était la maladie de Biermer chez 54 patients soit 27% des cas, syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses chez 116 patients soit 58% des cas, post-chirurgicale chez 4 patients soit 2% des cas et la cause reste indéterminée chez 27 patients soit 13% des cas.

Dans notre série, les causes retenues comme responsables de la carence en vitamine B12 étaient la maladie de Biermer chez 36 patients (94,7% des cas) et le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses probable chez 2 patients (5,3% des cas).

Le tableau ci-dessous(XXVII) compare le pourcentage des étiologies rapportées par les différentes études.

Tableau XXVII : Comparaison des étiologies rapportés par les différentes études :

Auteurs et pays	Maladie de Biermer (%)	NDB12PP (%)	Post-chirurgicale (%)	Carence d'apport (%)	Cause indéterminée (%)
A. El Ouarradi, Marrakech [40]	44,6	41,3	-	-	14
FZ Touil et al, Algérie [41]	10	85	2	2	-
A Belghith et al, Tunisie [42]	57	9	-	3	31
JCW Chan et al, Chine [43]	75	-	9,61	3,84	11,53
E Andrès et al, France [44]	27	58	-	2	13
<b>Notre série</b>	<b>94,7</b>	<b>5,3</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

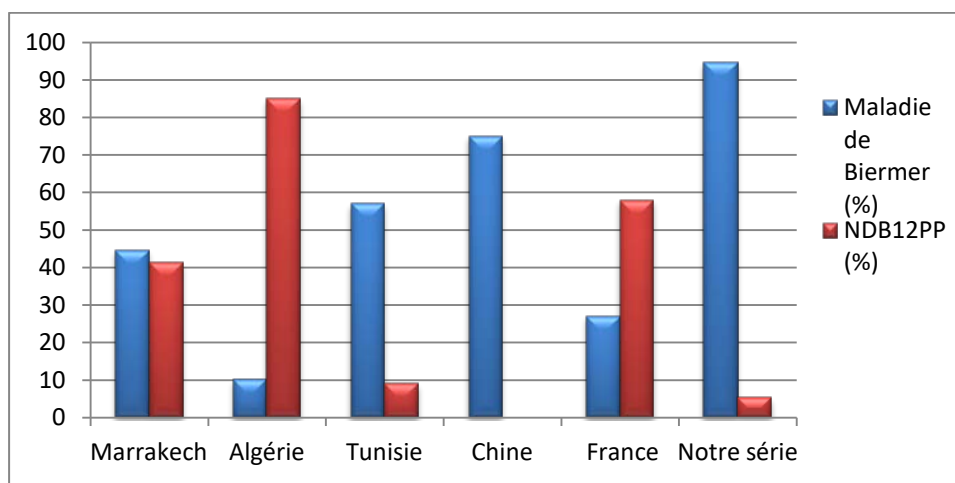


Figure 32 : Comparaison du pourcentage des principales étiologies rapportées par les différentes études

On peut conclure l'étiologie la plus fréquente de l'anémie mégaloblastique était la maladie de Biermer selon notre étude et ceux réalisée en Alger et Chine.

Par contre le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses était la cause la plus fréquente selon l'étude tunisienne et française.

## **V. Traitement :**

### **1. Traitement substitutif :**

Le traitement des carences en vitamine B12 consiste en une supplémentation en cobalamines.

La voie d'administration utilisée par les praticiens depuis longtemps est la voie parentérale (intramusculaire, la voie intraveineuse étant exceptionnelle vu le risque allergique. [28]

Classiquement, le traitement repose sur l'administration parentérale de cette vitamine, sous forme de cyanocobalamine (non disponible au Maroc), plus rarement d'hydroxocobalamine (seule forme disponible au Maroc). [29]

En France, la cyanocobalamine est le plus souvent utilisée pour le traitement de la maladie de Biermer, la voie d'administration est intramusculaire à la posologie de 1000 µg par jour pendant une semaine, puis 1000 µg par semaine pendant un mois, puis une injection de la même dose mensuelle, et ce habituellement à vie dans la maladie de Biermer ou jusqu'à correction de la cause d'un syndrome de NDB12PP [9-30].

Dans les pays anglo-saxons, des posologies de 100 à 1000 µg par jour sont utilisées selon des schémas sensiblement identiques, avec la même efficacité [31-32].

Le traitement de nos malades, se base sur l'administration parentérale de la vitamine B12, sous forme d'hydroxocobalamine (seule forme disponible au Maroc) à la posologie de 5000 µg/j pendant la première semaine suivie, d'une posologie de 5000 µg/semaine pendant un mois, puis 5000 µg/mois.

## 2. Traitement étiologique:

Quand il est possible, il consiste en l'éradication d'une éventuelle infection à *Helicobacter Pylori* [46].

## 3. Autres thérapeutiques: [37]

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

Dans notre série, tous les patients ont été traités par la vitamine B12 (hydroxocobalamine): Hydroxo5000®, à la posologie de 5000µg/j pendant la première semaine suivie, d'une posologie de 5000µg/semaine pendant 1 mois, puis 5000µg/mois.

La voie d'administration a été intramusculaire dans tous les cas.

4 malades (10,6%) ayant une carence en fer documentée ont reçu en plus de la vitamine B12, un traitement martial par les sels ferreux par voie orale à la posologie de 200mg/j pendant 4 mois.

Une transfusion en culots globulaires a été réalisée chez 29 patients (76,3 % des cas) en raison d'une anémie mal tolérée.

3 malades (7,9% des cas) ont reçu le traitement de l'HP, elle consiste en l'association de l'inhibiteur de la pompe à proton (IPP) et de la bi-antibiothérapie (amoxicilline+ flagyl)

## VI. Aspects évolutifs:

Sur le plan clinique, les troubles hématologiques et digestifs régressent en premier lieux, la réponse de l'atteinte neurologique au traitement de supplémentation est moins prévisible. Néanmoins, il prévient toujours une éventuelle aggravation et permet souvent d'obtenir une correction partielle voire complète s'il est instauré précocement. Des réponses peuvent être obtenues dans quelques jours mais peuvent prendre jusqu'à 12 à 18 mois pour être complètes

ou maximales [18].

Sur le plan biologique, Les modifications hématologiques sont rapides: au niveau de la moelle, les corrections se font dès le 3ème jour, les érythroblastes basophiles normaux cohabitent avec les mégaloblastes qui devraient disparaître au bout d'une semaine environ [38-39].

Les réticulocytes augmentent rapidement, dès le 5ème jour on obtient la crise réticulocytaire, le nombre de globules rouges s'élève suivi par le taux de l'hémoglobine puis par l'hématocrite, le VGM redevient normal graduellement, la correction de la leucopénie et de la thrombopénie se fait dès la première semaine.

L'hémogramme redevient normal au bout de 6 à 8 semaines.

Le taux élevés de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine sériques se normalisent en 2 mois du début de la supplémentation.

Dans notre série, une régression du syndrome anémique a été notée chez tous nos patients avant la sortie. Pour l'atteinte digestive et neurologique, l'évolution n'a pas été précisée sur les dossiers.

Le dosage du taux de réticulocytes n'a pas été réalisée chez aucun malade.



## *CONCLUSION*



*L*es anémies mégaloblastiques sont fréquentes chez l'adulte et surtout chez le sujet âgé. Elles reconnaissent plusieurs étiologies dont les plus fréquentes sont la maladie de Biermer et le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.

*L*es anémies mégaloblastiques ne sont pas toujours diagnostiquées à cause de leurs tableaux cliniques souvent frustes. Les manifestations cliniques qui en découlent sont représentées classiquement par des troubles hématologiques sous forme, le plus souvent, d'anémie mégaloblastique, et par des troubles digestifs.

*L*es troubles neurologiques sont aussi classiques dans les carences en vitamine B12. Ils sont polymorphes et peuvent revêtir plusieurs tableaux dont le plus fréquent et le plus évocateur est celui de sclérose combinée de la moelle.

*T*outefois, il faut signaler que l'atteinte neurologique au cours des anémies mégaloblastiques peut se manifester en dehors de toute anémie, et être révélatrice du déficit vitaminique, ce qui donne à la maladie un aspect inhabituel auquel les praticiens ne pensent pas de prime à bord, et qui risque de faire errer le diagnostic.

*L*e traitement est simple, il consiste en une supplémentation en vitamine B12, toujours suffisante pour faire disparaître la symptomatologie hématologique et digestive. Cependant, la régression totale ou partielle de l'atteinte neurologique dépend de la précocité diagnostique et thérapeutique.



## *RESUMES*



## Résumé

Notre travail concerne une étude rétrospective portant sur 38 cas d'anémies mégaloblastiques, réalisée entre 2013 et 2017 au centre hospitalier provincial Hassan 1er de Tiznit.

L'âge des patients dans notre série se situait entre 34 à 91 ans, avec un sex-ratio H/F de 1,53, 58% des cas sont venus du secteur rural. La symptomatologie clinique était dominée par le syndrome anémique dans 100% des cas, les signes digestifs dans 76,73% des cas, et les troubles neuro-anémiques dans 28,94% des cas. Le taux moyen d'hémoglobine était 5,09g/dl (2,4-7,9g/dl), le VGM moyen était 115,8 fl (88-137fl), une leucopénie était notée dans 71,05% des cas, une thrombopénie dans 81,57% des cas et une pancytopénie dans 60,5% des cas. Le myélogramme a été réalisé chez 55,3% des cas et il a objectivé une mégaloblastose médullaire. Le dosage de la vitamine B12 a révélé un taux sérique bas chez tous les patients.

Les causes de la carence en vitamine B12 étaient la maladie de Biermer dans 94,7% des cas et le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 dans 5,3% des cas.

Le traitement repose sur l'administration parentérale de l'hydroxocobalamine par voie intramusculaire chez tous les patients, parfois à vie. Une transfusion en culots globulaires a été réalisée chez 29 patients (76,3 % des cas) en raison d'une anémie maltolérée.

Finalement, les manifestations cliniques du déficit en cobalamines sont curables et le traitement substitutif est facile à mettre en œuvre, à condition de garder ce diagnostic à l'esprit en particulier devant des tableaux atypiques.

## Abstract

Owr work concerns a retrospective study of 38 cases of megaloblastic anemias carried out between 2013 and 2017 at the Hassan I provincial hospital in Tiznit.

The age of the patients in our series was between 34 to 91 years old, with a sex-ratio M / F of 1.53, 58% of the cases came from the rural sector. The clinical symptomatology was dominated by anemic syndrome in 100% of the cases, digestive monkeys in 76.73% of the cases, and neuroanemic disorders in 28.94% of the cases. The mean hemoglobin level was 5.09 g/dl (2.4–7.9 g/dl), the mean MCV was 115.8fl (88–137fl), leukopenia was noted in 71.05% of the cases, thrombocytopenia in 81.57% of the cases and pancytopenia in 60.5% of cases. The myelogram was performed in 55.3% of the cases and it objectified a medullary megaloblastosis. The determination of vitamin B12 revealed a low serum level in all patients.

The causes of vitamin B12 deficiency were Biermer's disease in 94.7% of the cases and the non-dissociation syndrome of vitamin B12 in 5.3% of the cases.

The treatment is based on parenteral administration of hydroxocobalamine intramuscularly in all patients, sometimes for life. Red cell transfusion was performed in 29 patients (76.3% of the cases) due to maltolerated anemia.

Finally, the clinical manifestations of cobalamin deficiency are curable and the replacement therapy is easy to implement, provided this diagnosis is kept in mind, especially in front of atypical manifestations.

## ملخص

يتعلق الأمر بدراسة استرجاعية لـ 38 حالة من فقر الدم الضخم الأرومات، أجريت بين 2013 و 2017 بالمستشفى الإقليمي الحسن الأول بتيزنيت.

عمر المرضى يتراوح بين 34 و 90 سنة، و بلغ معدل الجنس 1.53 لصالح الذكور مع كون 58% من الحالات من العالم القروي.

تميزت الأعراض السريرية بهيمنة متلازمة فقر الدم بنسبة 100% من الحالات، ثم اضطرابات الجهاز الهضمي لدى 76,73% من الحالات و اضطرابات الجهاز العصبي لدى 28,94% من الحالات.

متوسط تركيز الخطاب الدموي في الدم بلغ  $5,09 \text{ g/dl}$  ( $2,4-7,9 \text{ g/dl}$ ) ومتوسط VGM بلغ  $115,8 \text{ fl}$  ( $88-137 \text{ fl}$ ). وقد لوحظ نقص الكريات البيضاء لدى 71,05% من الحالات، نقص الصفيحات الدموية لدى 81,57% من الحالات و قلة الكريات الشاملة لدى 60,5% من الحالات.

أجري شطف النخاع العظمي لدى 55,3% من الحالات وقد أكد تشخيص فقر الدم الضخم الأرومات، و لوحظ نقص نسبة الفيتامين B12 لدى جميع المرضى.

أسباب نقص الفيتامين B12 كانت مرض بيرمير لدى 94,7% من الحالات ومتلازمة عدم تفكك الفيتامين B12 لدى 5,3% من الحالات.

تم علاج جميع المرضى بالحقن العضلي للادروكسو كوبالامين، في بعض الأحيان لمدى الحياة. وأجريت عملية نقل خلايا الدم 29 مريضا (76,3% من الحالات) بسبب فقر الدم الخطير.

أخيرا، الأعراض السريرية لنقص الفيتامين B12 قابلة للعلاج، والعلاج سهل شريطة وضع تشخيصه في الحسبان، خصوصا أمام الأعراض غير النمطية.



*ANNEXE*



## Fiche d'exploitation

### I. Identité :

- Nom et prénom :
- Age :
- Sexe :
- Profession :
- Mode de vie :
  - Rural
  - urbain

### II. Antécédents pathologiques :

- Régime végétarien
- Chirurgicaux (gastrectomie, résection iléale...)
- Prise médicamenteuses ( trimethoprime, hydantoïne, colchicine, salazopyrine, antimitotiques)
- Alcoolisme
- Hypothyroïdie

### III. Mode de recrutement du patient :

- Les urgences
- Consultation

### IV. Circonstances de découverte :

- **Syndrome Anémique :**
  - Paleur cutaneo-muqueux
  - Signes cardio-vasculaires :

- dyspnée
- palpitation
- **Syndrome digestif :**
  - Glossite
  - Epigastralgies
  - dyspepsie
  - nausées
  - vomissements
  - diarrhée
- **Troubles neurologiques :**
  - Bilan systématique :

**V. Bilan :**

➤ **Hémogramme :**

- Hb : g/dL
- VGM : fL
- TCMH : pg
- CCMH : g/dL
- GB :  $10^3/\text{mm}^3$
- Plaquettes :  $10^3/\text{mm}^3$

➤ **Taux de réticulocytes :**

- < 120000/  $\text{mm}^3$
- > 120000/  $\text{mm}^3$

➤ **Frottis Sanguin :**

- Schizocytes

– macrocytes

➤ **Myélogramme :**

➤ **Signes d'hémolyse :**

• Bilirubine :

• LDH :

• Haptoglobine :

➤ **Fer sérique :**

➤ **Ferritinémie :**

➤ **Dosage de la vitamine B12 :** pg/ml

➤ **Dosage des Folates :**

➤ **FOGD :**

**VI. Etiologie retenue :**

**VII. Traitement :**

**VIII. Suivi :**

• **Clinique :**

• **Biologique :**

– NFS :

– Biochimie :



*BIBLIOGRAPHIE*



1. **S.N. Wickramasinghe.**  
Diagnosis of megaloblastic anaemias  
*Blood Reviews (2006) 20, 299-318*
2. **G. Le Guenno, D. Quilliot**  
Conduite à tenir devant une carence en vitamine B12 (cobalamine)  
*Nutrition clinique et métabolisme 28 (2014) 130-134*
3. **Andrès E., Serraj K.**  
Anémies macrocytaires carencielles de l'adulte et du sujet âgé.  
*EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-001-A-10, 2011.*
4. **Andrès E, Vidal-Alaball J, Federici L, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G.**  
Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy.  
*Eur J Inter Med 2007; 18: 456-62.*
5. **Koury MJ, Ponka P.**  
New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron.  
*Annu Rev Nutr 2004; 24:105-31*
6. **Nicolas JP, Gueant JL.**  
Absorption, distribution et excrétion de la vitamine B12.  
*Ann Gastroentérol Hépatol (Paris) 1994 ; 30 :270-82*
7. **Dreyfus B.**  
Vitamine B12 et folates.  
*Hématologie 1,3éme édition ; Médecine-Science Flammarion, Paris 1992,p :66-76.*
8. **AFSSA:** [WWW.afssa.fr/document/TNA-Fi-Vit-B12pdf](http://WWW.afssa.fr/document/TNA-Fi-Vit-B12pdf)
9. **Andrès E, et al.**  
Carences en vitamine B12 chez l'adulte: étiologies, manifestations cliniques et traitement.  
*La revue de médecine interne, 2005. 26(12): p. 938-946.*
10. **Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE et al.**  
Vitamin B12 deficiency in elderly patients  
*CMAJ. Aug. 3, 2004, 171:251-9 (3).*

11. **Herbert, V. and R. Zalusky.**  
Interrelations of vitamin B12 and folic acid metabolism: folic acid clearance studies.  
*J Clin Invest, 1962. 41: p. 1263-76.*
12. **Blount, B.C. and B.N. Ames.**  
DNA damage in folate deficiency.  
*Baillieres Clin Haematol, 1995. 8(3): p. 461-78.*
13. **Blount, B.C., et al.**  
Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage.  
*Proc Natl Acad Sci USA, 1997. 94(7): p. 3290- 5.*
14. **Wickramasinghe, S.N.**  
The wide spectrum and unresolved issues of megaloblastic anemia.  
*Semin Hematol, 1999. 36(1): p. 3-18.*
15. **Nedelec, O.**  
[Hunter's glossitis].  
*Inf Dent, 1983. 65(42): p. 4105-9.*
16. **E. Andrès et al.**  
Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement  
*La revue de médecine interne 26 (2005) 938-946*
17. **Andrès E, Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloysel F, et al.**  
Update of clinical finding in cobalamin deficiency : personal data and review of literature.  
*Rev Med Interne 2007; 28: 225-31.*
18. **Andrès E, Federici L, Henoun Loukili N , Zimmer J, Affenberger S, Maloysel F.**  
Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature.  
*La revue de la médecine interne28 (2007) 225-231.*
19. **Zittoun J.**  
anémies macrocytaires carencielles.  
*Encyclopédie médicochirurgicale 13-001-A-10, 2002.*

20. **Snow C.**  
Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency.  
*Arch Intern Med* 1999; 159:1289-98
21. **Zandacki M.**  
[www.med.univangers.fr/discipline/lab\\_hema](http://www.med.univangers.fr/discipline/lab_hema)  
*Laboratoire du CHU d'Angers.*
22. **Humbel RL, Olsson NO.**  
Mise en évidence des anticorps anti-cellules pariétales et anti-facteur intrinsèque.  
*GEAI l'info p2 N°07 mai 2005.*
23. **Andès E, Serraj K, Federicii L, Ciobanu E, Mecili M, Vogel T et al.**  
Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines alimentaires.  
*La presse médicale ; tome 38-n°1-janvier 2009*
24. **M. Maamar et al.**  
Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas  
*La Revue de médecine interne* 27 (2006) 442-447
25. **Carmel J.**  
Disorders of cobalamin and folates metabolism.  
*Blood second 11 editions. Lippincott Williams and Wilkins 2003; 1361-1388.*
26. **Cattan D.**  
Anémies d'origine digestive.  
*EMC-Hépatogastroentérologie2(2005) 124-149.*
27. **Bender D.**  
Megaloblastic anemia in vitamin B12 therapy.  
*British journal of nutrition*2003 (89); 439-440.
28. **Andrès E, Serraj K, Federici L, Ciobanu E.**  
Les carences vitaminiques: du symptôme au traitement.  
*Médecine thérapeutique*2007;13:411-20.

29. **Dali–Youcef N, Andrès E.**  
An update on cobalamin deficiency in adults.  
*QJM 2009;102:17–28.*
30. **Andrès E, Loukili NH, Noel E, Maloisel F, Vinzio S, Kaltenbach G et al.**  
Oral cobalamin (daily dose of 1000 mg) therapy for the treatment of patients with pernicious anemia. An open label study of 10 patients.  
*Curr Ther Res2005; 66:13–22.*
31. **Vidal–Alaball J, Butler CC, Cannings–John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A et al.**  
Oral vitamin B12 for vitamin versus intramuscular vitamin B12 for vitaminb12 deficiency.  
*Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD004655.*
32. **Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J.**  
Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin.  
*Blood 1998; 92:1191–8*
33. **Flejou JF, Bahame P, Smith AC, Stockbrugger RW, Rode J, Price AB.**  
Pernicious anemia and Campylobacter–like organisms: is the gastric antrum resistant to colonisation?  
*Gut.1989; 30:60–64.*
34. **Andres E, serraj K, Federici L, Grosu D, Blickle JF.**  
Efficacité au long court d'un traitement par cynocobalamine administrée par voie orale dans le cadre des carences en vitamine B12 : étude de 22 cas.  
*Rev Med Interne 2005; 26:938–46.*
35. **Andrès E, Fothergill H, Mecili M.**  
Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy.  
*Expert Opon Pharmacother2010;11:249–56.*
36. **Hvas AM, Nexø E.**  
Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency.  
*An update. Haematologica 2006;91:1508–12*
37. **Whyte EM.**  
Cognitive and behavioral correlates of low vitamin B12 levels in elderly patients with progressive dementia.  
*Am J Geriatr Psychiatry 2002; 10:321–7*

38. **Ghannouchi N, Alaoua A, BenJazia E, Braham A, Letaief A, Bahri F.**  
Profil épidémiologique, clinique et évolutif des anémies par carence en vitamine B12 en médecine interne  
*Rev Med Interne.2009.10.424.*
39. **Andrès E, Kaltenbach G, Perrin AE, Kurtz JE, Schlienger JL.**  
Foodcobalamin malabsorption in the elderly  
*Am J Med 2002; 113:351-2.*
40. **A El Ouarradi et al.**  
Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégalo-blastiques par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI  
*Faculté de Médecine et de Pharmacie - Marrakech (2011)*
41. **Touil F, Achici A, Hamdi S.**  
Etude de la carence en vitamine B12 :395 cas.  
*6ème congrès maghrébin d'hématologie. 2006: Alger. page 16.*
42. **Amel Belghith, Sonia Mahjoub, Neila Ben Romdhane**  
Les étiologies des Carences en vitamine B12  
*LA TUNISIE MEDICALE - 2015 ; Vol 93 (n°11)*
43. **JCW Chan, HSY Liu, BCS Kho, RW Chu, ESK Ma, KM Ma, PT Choi**  
Megaloblastic anaemia in Chinese patients: a review of 52 cases.  
*Hong kong medical journal, 1998. 4: p. 269-274.*
44. **E Andrès et al.**  
Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency  
*Clin. Lab. Haem,2006, 28, 50-56*
45. **Lawrence C, Klipstein F.**  
Megaloblastic anemia of pregnancy in New York City.  
*Annals of internal medicine, 1967. 66(1): p. 25-34.*
46. **Zulfiqar A-A, et al.**  
Carence en vitamine B12 chez le sujet âgé : bien penser à rechercher une infection à Helicobacter pylori  
*Nutrition clinique et métabolisme (2015)*

47. <https://www.google.com/maps/@29.6436961,-9.8149848,10z>
48. **H.B. Castellanos–Sinco et al.**  
Megaloblastic anaemia: Folic acid and vitamin B12 metabolism  
*Rev Med Hosp Gen Méx. 2015; 78(3):135–143*
49. **Berthélémy S.**  
L'hémogramme ou numération–formule sanguine.  
*Actualités Pharmaceutiques, 2014. 53(538): p. 53–55.*
50. **Bizzaro N, Antico A**  
Diagnosis and classification of pernicious anemia  
*Autoimmun Rev (2014)*
51. **Nafil H, et al.**  
L'anémie par carence en vitamine B12 dans la région de Marrakech (Maroc).  
*Revue d'épidémiologie et de santé publique, 2013. 61(1): p. 78–81.*
52. **Girardet J.**  
Les macrocytoses de causes nutritionnelles ou digestives.  
*Archives de pédiatrie, 2013. 5(20): p. H178–H179.*
53. **Nafil H, et al.**  
Profil étiologique des pancytopénies chez l'adulte à Marrakech (Maroc).  
*EMHJ, 2012. 18(5).*
54. **A Loup–Leuciuc et al.**  
Carence en vitamine B12 : mise au point  
*Med Buccale Chir Buccale 2011;17:211–224*
55. **Médaoud S, et al.**  
Profils clinicobiologiques et étiologies des anémies mégaloblastiques.  
*La Revue de médecine interne, 2009. 30: p. S109.*
56. **Andrès E, Mecili M, Weitten T, Ciobanu E.**  
Exploration des carences en vitamine B12 à l'aide de la cyanocobalamine per os : un substitut au test de schilling ?  
*La revue de médecine interne 30(2009) S36–S76.*

57. **E. Andrés, K.Serraj, M. Mecili, et al.**  
Mise au point sur la vitamine B12 administrée par voie orale.  
*Annales d'endocrinologie 2009 ; 70 : 455-61.*
58. **Andrès E, Serraj K, Federici L, Ciobanu E.**  
Les carences vitaminiques : du symptôme au traitement.  
*Médecine thérapeutique 2007; 13:411-20.*
59. **Université Pierre et Marie Curie.**  
Hémogramme : Indications et interprétation.  
*Hématologie, Chapitre 12, niveau DCEM3, 2006.*
60. **Calabrino G, Peracchi M.**  
New insights into pathophysiology of cobalamin deficiency.  
*Trends Mol Med 2006;12:247-54.*
61. **Andrès E, Loukili NH, Noel E, Maloisel F, Vinzio S, Kaltenbach G et al.**  
Oral cobalamin (daily dose of 1000 mg) therapy for the treatment of patients with pernicious anemia. An open label study of 10 patients.  
*Curr Ther Res 2005;66:13-22.*
62. **Cheze S, Leporrier M.**  
Hémogramme: indications et interprétation orientation diagnostique.  
*La Revue du praticien, 2003. 53(2): p. 177-185.*
63. **Carmel R, Melnyk S, Jilljames S.**  
Cobalamin deficiency with and without neurologic abnormalities: differences in homocysteine and methionine metabolism.  
*Blood 2003; 101: 3302-3308.*
64. **E. Andrès et al.**  
Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75  
*Rev Méd Interne 2000 ; 21 : 946-54*
65. **Kaptan K, Beyen C, Ugur Ural A, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, Finci R, Yalcin A.** Helicobacter pylori- IS IT a novel causative Agent in Vitamin B12 Deficient ?  
*Arch intern Med / Vol 160. May8, 2000; 1349-1353.*

- 66. Andrès E, Goichot B, Schlienger JL,**  
Food cobalamin malabsorption: a usual cause of vitamin B12 deficiency.  
*Arch intern Med* 2000; 160:2061-2.
- 67. Slot WB, Merkus FW, Van Deventer SJ, Tytgat GN.**  
Normalization of plasma vitamin B12 concentration by intranasal hydroxocobalamin in  
vitamin B12-deficient patients.  
*Gastroenterology* 1997; 113: 430-3.
- 68. Carmel R.**  
Malabsorption of food cobalamin.  
*Bailiere's Clin Haematol* 1995; 8: 639-55.
- 69. Longpre B.**  
Les anémies.  
*Deuxième édition Masson. Juin 1994. Pages 80-82.*
- 70. Guéant JL, Adjalla C, Lambert D, Nicolas JP.**  
Physiologie et pathologie de l'assimilation des cobalamines (vitamine B12). Immunoanal  
*Biol Spéc (1993) 2, 89-96 Elsevier, Paris.*
- 71. Beck W.**  
Diagnosis of megaloblastic anemia.  
*Annual review of medicine, 1991. 42(1): p. 311-322.*

## قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال

بأدلا وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، مسخرا كل رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم المسخر لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخا لكل زميل

في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد.

## فقر الدم الضخم الأرومات بجهة تزنييت : بصدد 38 حالة

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/02/05

من طرف

**السيد احمد حيسون**

المزداد في 26 شتنبر 1991 بتغجيجت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

فقر الدم الضخم الأرومات - فيتامين B12 - فيتامين B9 - مرض ببيرمير

### اللجنة

الرئيس

م. شكور

السيد

أستاذ في طب أمراض الدم البيولوجية

المشرف

م. أيت عمرو

السيد

أستاذ مبرز في طب أمراض الدم البيولوجية

م. إ. التازي

السيد

أستاذ مبرز في طب أمراض الدم السريرية

ح. قاصف

السيد

الحكام

أستاذ مبرز في الطب الباطني