



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

Université Constantine 1 – Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الاخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie animale

قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Science de la Nature et de Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Spécificités clinique de la carence en vitamine B12 chez les malades du CHU Ben Badis Constantine

Présenté par : Boulachour Loubna

Le : 21 /06/2025

Ziad Nourhane

Jury d'évaluation :

Président : Dr. TARTOUGA Maya Abir (M.C.B- U Constantine 1 Frères Mentouri)

Encadreur : Dr. TEBBANI Fethi (M.C.A- U Constantine 1 Frères Mentouri)

Examineur : Dr. MECHATI Chahinez (M.A.A -U Constantine 1 Frères Mentouri)

Année universitaire

2024/2025

Remerciment

*Nous adressons nos remerciements à **Dieu** le Tout-Puissant pour nous avoir accordé la santé et la volonté nécessaires à l'accomplissement de ce mémoire.*

*En premier lieu, ce travail n'aurait pas pu aboutir ni atteindre cette richesse sans l'aide précieuse et l'encadrement de **Dr. TEBBANI Fethi**. Nous le remercions sincèrement pour la qualité exceptionnelle de son encadrement, ainsi que pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité tout au long de l'élaboration de ce mémoire.*

*Nous remercions sincèrement les membres du jury **Dr MECHATTI Chahinez** et **Dr TARTOUGA Maya Abir** qui ont consacré du temps et leur expertise à l'évaluation de ce modeste travail.*

*Nos remerciements s'adressent également au **Pr Z Ouchenan** service d'hématologie du CHU Ben Badis de Constantine, pour leur soutien et leur collaboration.*

Enfin, nous adressons nos remerciements à toutes les personnes qui ont, de près ou de loin, contribué à la réalisation de ce projet.

Dédicace

En ce moment empreint de fierté, je dédie le fruit de mon travail à :

*L'ange bienveillant et source de sécurité, qui m'a donné la force, le courage et la patience, et qui m'a accompagnée à chaque instant. Tes prières ont été le secret de ma réussite. Tu es la lumière qui a illuminé mon chemin. Aucun mot de remerciement, de gratitude ou d'amour ne saurait exprimer ce que je ressens pour toi, **ma chère maman.***

*À mon pilier, celui sur qui je me suis toujours appuyée, celui qui m'a accordé sa confiance sans conditions. Celui qui m'a appris que le succès ne vient qu'avec la patience et la persévérance. Tu as toujours cru en moi et m'as soutenue. Les mots ne suffisent pas pour exprimer mon amour, mon respect et ma reconnaissance, **mon cher papa.***

*À mes frères bien-aimés, **Reda, Louay et Adem** je prie Dieu de vous accorder la santé, le bonheur et la réussite, et de réaliser tous vos rêves.*

À mes chers grands-parents, qui ont toujours été un soutien précieux, je vous souhaite une longue vie pleine de santé et de sérénité.

À ma famille et à mes amis, qui m'ont entourée d'amour et de soutien tout au long de mon parcours, merci du fond du cœur pour tous les beaux souvenirs qui resteront gravés dans ma mémoire.

*À mon amie et collègue **Nourhane**, qui m'a accompagnée durant tout mon parcours universitaire. Tu n'étais pas seulement une partenaire de travail, mais une amie fidèle et précieuse. Merci pour ton soutien, ta compréhension et tous les merveilleux moments que nous avons partagés*

Boulachour Loubna

Dédicace

C'est avec beaucoup de fierté et d'honneur que je dédie ma remise de diplôme et la joie que j'attends depuis longtemps à ceux qui ont toujours été ma source de soutien et de générosité.

*À la lumière qui a illuminé mon chemin, à l'être cher dont j'ai l'honneur de porter le nom, mon premier professeur, ma fierté, mon modèle et mon honneur, à l'homme qui a tout fait pour faire de moi le meilleur, **mon cher père**.*

*À celle qui a été mon principal soutien et encouragement dans la réalisation de mes ambitions, le refuge qui m'a accueilli et ma main droite à chaque étape de ce voyage : **ma mère bien-aimée**, le cœur compatissant qui m'a entouré de ses prières et de ses soins. Que "Dieu te garde comme une lumière.*

Aux personnes les plus chères, les plus proches et les plus aimées de mon cœur, et à celles qui renforcent mon bras et me soutiennent, qui ne vacillent jamais

Mes frères et sœur bien-aimés, Abdou, Chouaib et Boutheina

*À **mon mari** qui m'a donné de la force, a cru en moi et m'a soutenue à tout moment pour arriver là où je suis maintenant.*

*À **ma famille**, en particulier à **mon cher oncle Badr Al-Din**, merci pour votre soutien, vos encouragements et votre confiance en moi. Que Dieu vous récompense de tout le bien.*

*À **mes amis** qui m'ont entouré d'amour et de soutien et qui ont partagé mes moments, je vous remercie pour vos âmes bienveillantes qui m'ont appris le sens de l'amitié.*

*À **ma collègue et compagne de chemin, Loubna**, merci de m'encourager à continuer, merci d'être toujours là et parce que ton cœur est un miroir de loyauté, je t'aime*

Merci à tous, c'est grâce à vous que mon succès a fleuri aujourd'hui.

Ziad Nourhane

Table des matières

| | |
|---|----|
| <i>Remercement</i> | |
| <i>Dédicace</i> | |
| <i>Dédicace</i> | |
| ❖ <i>Liste des figures</i> | |
| ❖ <i>Liste des tableaux</i> | |
| ❖ <i>Liste des abréviations</i> | |
| INTRODUCTION : | 1 |
| PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE : | 4 |
| 1. GENERALITES : | 4 |
| 1.1 Définitions : | 4 |
| 1.2 Historique : | 4 |
| 1.3 Epidémiologie : | 5 |
| 1.4 Physiologie : | 6 |
| 1.4.1 Structure : | 6 |
| 1.4.2. Métabolisme : | 7 |
| 1.4.3 Le rôle métabolique de la vitamine B12 : | 9 |
| 1.5 Physiopathologie : | 11 |
| 1.5.1. Les atteintes neurologiques : | 11 |
| 1.5.2 Les atteintes hématologiques : | 12 |
| 1.6 Le diagnostic positif : | 13 |
| 1.6.1 Clinique : | 13 |
| 1.6.2 Paraclinique : | 17 |
| 1.6.2.1 Biologie : | 17 |
| 1.7 Le diagnostic étiologique : | 21 |
| 1.7.1 La maladie de Biermer : | 22 |
| 1.7.2 Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (SNDB12PP) : | 24 |
| 1.7.3 Les malabsorptions de la vitamine B12 : | 26 |
| 1.7.4 Les carences d'apport en vitamine B12 : | 26 |
| 1.7.5 Les maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12 : | 26 |
| METHODOLOGIE | 29 |
| 1. Le cadre de l'étude | 29 |
| 2. Type et la période de l'étude | 29 |
| 3. La population d'étude | 29 |
| 4. Les Critères d'inclusion | 29 |

| | |
|--|-----------|
| 5. Les critères de non inclusion | 29 |
| 6. Les techniques et outils de collecte..... | 29 |
| 7. Les considérations éthiques | 30 |
| 8. Saisie et traitement des données | 30 |
| RESULTATS | 32 |
| 1. Fréquence de la carence en vitamine B12 | 32 |
| 2. Données sociodémographiques..... | 32 |
| 2.1 : Sexe | 32 |
| 2.2 Age : | 32 |
| 3. Les données cliniques | 33 |
| 3.1 ATCD : | 33 |
| 3.2 Les signes anémiques | 34 |
| 3.3 Les signes neurologique | 35 |
| 3.4 Les signes digestifs..... | 36 |
| 4. Les données paracliniques : | 37 |
| 4.1 Taux d'hémoglobine..... | 37 |
| 4.2 VGM..... | 38 |
| 4.3 Dosage de vitamine B 9..... | 38 |
| 4.4 Répartition des patients selon le dosage des anticorps anti-facteurs intrinsèques et des Ac anti-cellules pariétales | 39 |
| 4.4.1 Dosage des anticorps anti-facteurs intrinsèques | 39 |
| 4.4.2 Dosage des anticorps anti-cellules pariétales | 40 |
| 4.5 Les résultats de la FOGD | 41 |
| 4.6 Résultats de la biopsie gastrique : | 42 |
| 5. Données étiologiques : | 42 |
| Discussion..... | 46 |
| 1. Limites de notre étude:..... | 46 |
| 2. Données sociodémographiques : | 46 |
| 2.1 Sexe : | 46 |
| 2.2 L'âge : | 46 |
| 3. Les données cliniques | 47 |
| 3.1 ATCD : | 47 |
| 3.2 Les signes anémiques : | 47 |
| 3.3 Les troubles neurologiques:..... | 48 |
| 3.4 Les troubles digestifs : | 48 |
| 4. Les données paracliniques | 49 |

| | |
|---|-----------|
| 4.1 Taux d'hémoglobine : | 49 |
| 4.2 Le VGM : | 49 |
| 4.3 Dosage de la vitamine B9 :..... | 49 |
| 4.4 Dosage des anticorps anti-facteurs intrinsèques et des anticorps anti-cellules pariétales : | 50 |
| 4.5 Résultats de la biopsie gastrique : | 50 |
| 5. Données étiologique..... | 51 |
| Conclusion : | 53 |
| REFERENCES | 55 |
| <i>Résumé</i> | 59 |
| <i>Summury</i> | 60 |
| <i>ملخص</i> | 61 |
| Résumé | 62 |

❖ *Liste des figures*

| Figure | page |
|--|-------------|
| Figure1: structure de la vitamineB12 [15] | 06 |
| Figure 2 : Le métabolisme de la vitamine B12 [42] | 09 |
| Figure 3 : Rôle métabolique intracellulaire de la vitamine B12 [18] | 11 |
| Figure 4: polynucléaires hyper segmentés [31] | 18 |
| Figure 5: Moelle riche et bleue [32] | 19 |
| Figure 6: Mégaloblastose médullaire: Cellules de grande taille, cytoplasme basophile et bleuté [33]. | 19 |
| Figure 7: Dystrophie des autres lignées: la lignée blanche: Myélocytes et métamyélocyte à noyaux « rubanés » [33] | 20 |
| Figure 8 : Aspects endoscopiques de la gastrite atrophique en rapport avec la maladie de Biermer [32] | 23 |
| Figure 9 : Aspect histologique de l'atrophie gastrique au cours de la maladie de Biermer [32] | 24 |
| Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe | 32 |
| Figure 11: Répartition des patients selon la classe d'âge | 33 |
| Figure 12 : Répartition des patients selon les ACTD médico-chirurgicaux | 34 |
| Figure 13 : Répartition des patients selon les signes anémiques (pâleur, tachycardie, polypnée) | 35 |
| Figure 14 : Répartition des patients selon les signes neurologiques | 36 |
| Figure 15 : Répartition des patients selon les signes digestifs | 37 |
| Figure16 : Répartition des patients selon le VGM | 38 |
| Figure 17: Répartition des patients selon le dosage de la vitamine B9 | 39 |
| Figure 18 : Répartition des patients selon le dosage des anticorps anti-facteurs intrinsèques | 40 |
| Figure 19 : Répartition des patients selon le dosage des anticorps anti cellules pariétales | 40 |
| Figure 20 : Répartition des patients selon les résultats de la FOGD | 41 |
| Figure21 : Répartition des patients selon les étiologies | 43 |

❖ *Liste des tableaux*

| Tableau | page |
|---|-------------|
| Tableau 1 : la teneur en vitamine B12 de quelques aliments [7] | 7 |
| Tableau 2: Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine | 37 |
| Tableau 3 : Répartition des patients selon les résultats de la biopsie gastrique | 42 |
| Tableau 4 : récapitulatif des données cliniques et paracliniques | 44 |

❖ *Liste des abréviations*

AC : Anticorps

ADN : Acide désoxynucléotide

AdoCbl: Adénosylcobalamine

AFSSA : Association Française de sécurité sanitaire des aliments

AMM : Acide méthyle malonique

AMN : Amnionless

AP : Anémie pernicieuse

ATCD : Antécédents

Cbl : Cobalamine

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNCbl : Cyanocobalamine

CoA : Coenzyme A

CPG : Cellule pariétale gastrique

dTMP : Tymidylate

dTTP : Désoxythymidine triphosphate

dUMP : Désoxyuridylate

dUTP : Désoxyuridine triphosphate

EGF: Epidermal growth factor

FDA: Food and Drug Administration

FH4: Tétrahydrofolate

FI: Facteur intrinsèque

fl : femtolitre

FOGD : Fibroscopie Oeso-Gastroduodénale-Duodénale

H/F : Homme/ Femme

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

HC : Haptocorine

HCl: Acide chloridrique

HCY: Homocystéine

Hp: Helicobacter pylori

HRV: Heart Rate Variability

IgG : Immunoglobuline

IL-6 : Interleukine-6

IMC : Indice de mass corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide Céphalorachidien

MAT: Micro angiopathie thrombotique

MetCbl: Méthylcobalamine

NGF: Nerve growth factor

nM: nanomol

OHCB: Hydroxycobalamine

Pg: Picogramme

R: Récepteur

SAM: S-adenosylméthionine

SCM : Sclérose Combinée de la Moelle

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SNDD12PP : Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 et ces protéines porteuses

TC: Transcobalamine

TNF : facteur de nécrose tumorale

TNF: Tétrahydrofolate

UGD : Ulcère Gastroduodénale Duodénale

VGM : Volume globulaire moyen

Vit : Vitamine

INTRODUCTION

Introduction

INTRODUCTION :

La vitamine B12 (B12, cobalamine (Cbl)) est une vitamine hydrosoluble dont la structure très complexe rappelle l'extrême complexité des mécanismes par lesquels cette vitamine est transportée et assimilée.

Trois protéines sont impliqués dans ces processus, le facteur intrinsèque (FI), l'Haptocorine (HC) et la transcobalamine (TC), ainsi que leurs récepteurs spécifiques [1].

Dans les pays en voie de développement des prévalences de la carence en vitamine B12 de l'ordre de plus de 40% ont été rapportées. Chez le sujet âgé et/ou institutionnalisé, cette prévalence semble plus élevée : entre 30 et 40 % [2,3].

Parmi les causes de carence les plus connues est le syndrome de non-dissociation de la B12 de ses protéines porteuses et l'anémie de Biermer. [4 ,5 ,6].

Par ailleurs les causes les plus fréquentes sont des pathologies gastriques (Ulcère gastroduodéal à Helicobacter pylori), une insuffisance pancréatique exocrine, une pullulation bactérienne, ou la prise de médicaments, qui interfèrent avec la digestion de la vitamine B12, ou également une atteinte de la muqueuse iléale qui diminue son absorption.

Les troubles hématologiques (anémie macrocytaire, hyper segmentation des neutrophiles, thrombopénie), une glossite atrophique, des troubles digestifs ; des troubles neurologiques (poly neuropathie symétrique des membres inférieurs et supérieurs, ataxie, troubles mnésiques, instabilité) et psychiatriques (dépression, démence), représentent souvent la présentation clinique et paraclinique d'un déficit en vitamine B12 [1, 10,11].

Les effets métaboliques directs de la carence en vitamine B12 sont l'accumulation d'acide méthylmalonique (MMA) et d'homocystéine (HCy).

La substitution par vitamine B12, quelle que soit la voie d'administration, n'est pas directement toxique, mais il existe de rares anaphylaxies.

Le traitement consiste en deux temps successifs:

1) traitement de charge : qui vise à apporter de la vitamine B12 aux cellules déficitaires et former un stock.

2) traitement d'entretien : apporter aux cellules l'équivalent de leurs besoins en B12 [8, 12, 15].

Introduction

En Algérie la carence en vitamine B12 est souvent méconnue et sous-estimée car peu d'études ont été faites sur ce sujet.

Partant de ce constat, nous avons jugé nécessaire de réaliser plus de travail en milieu hospitalier.

L'objectif de notre étude est d'explorer le rôle et le métabolisme de la vitamine B12 afin de mieux comprendre la physiopathologie de sa carence chez les patients présentant un syndrome anémique associée à une carence en vitamine B12. Par ailleurs, cette étude vise également à déterminer l'incidence de cette pathologie au sein du service d'hématologie du CHU de Constantine.

L'objectif futur de ce mémoire est d'approfondir les connaissances sur l'anémie par carence en vitamine B12 en se concentrant sur plusieurs axes principaux. Il s'agit d'améliorer les méthodes diagnostiques en intégrant des biomarqueurs spécifiques, d'optimiser la prise en charge thérapeutique en évaluant les traitements existants et en proposant des approches innovantes. L'étude explore également les facteurs de risque sociaux, nutritionnels et génétiques associés à cette pathologie et analyse les conséquences cliniques à long terme

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE :

1. GENERALITES :

1.1 Définitions :

Voici différentes définitions de la carence en vitamine B12 selon la littérature :

-Vitamine B12 sérique < 200 pg/ml + signes cliniques (neurologiques) et/ou anomalies hématologiques compatibles avec une carence en vitamine B12 [3].

-Vitamine B12 sérique à 2 reprises < 200 pg/ml (ou 150 pmol/l) [9].

-Vitamine B12 sérique < 160 pg/ml [10].

-Vitamine B12 sérique < 200 pg/ml + homocystéine totale sérique > 13µmol/l ou acide méthyl malonique > 0,4 µmol/l (en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en folate et vitamine B6 et/ou de la présence d'un mutant thermolabile de la méthyl tétrahydrofolate réductase) [11].

1.2 Historique :

Les vitamines sont des composés organiques sans valeur énergétique propre, qui ne peuvent être synthétisées par l'organisme, requises en quantités minimales et qui sont essentielles à la vie. Le terme vitamines désigne généralement des composantes organiques des aliments naturels différents des glucides, lipides et protéines. Étymologiquement le terme « vitamine » dérive de la contraction du mot latin Vita (vie) et du terme chimique amine qui témoignait de l'ancienne croyance selon laquelle toutes les vitamines contenaient de l'azote.

L'histoire de la vitamine B12 était toujours attachée à celle de l'anémie pernicieuse (AP). La littérature médicale du XIX^{ème} siècle est caractérisée par des cas étranges et mortels d'anémie d'origine inconnue, caractérisée par des symptômes polymorphes : asthénie, glossite, diarrhée, douleurs abdominales, et une atteinte du système nerveux [6].

En 1832, Combe a pu caractériser cette maladie comme « anémie pernicieuse » parce qu'il semblait plus nocif que les autres anémies et aussi parce qu'il n'a pas répondu au traitement habituel.

En 1849, ce type d'anémie a été étudié et décrite dans la littérature médicale par un médecin anglais exerçant à Londres, Thomas Addison. Et elle a été appelée ainsi la maladie de Thomas Addison ou anémie pernicieuse d'Addison.

Partie bibliographique

Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 ont été considérés au début comme liés à l'anémie d'où la dénomination de « syndrome neuroanémique » [12].

En 1925, George Hoyte Whipple (doyen de la faculté de médecine de l'université de Rochester entre 1921 et 1953) puis Minot, Murphy et William B (faculté de médecine de Harvard), et suite à l'amélioration des manifestations de la fameuse anémie pernicieuse par une alimentation à base de foie cru, ont émis l'hypothèse que le foie contenait un essentiel de facteur pour le traitement de l'anémie pernicieuse. Ce facteur inconnu s'est appelé alors « le facteur antipernicieux ». Ce qui leur valut le prix Nobel de médecine en 1934.

1.3 Epidémiologie :

La carence en vitamine B12 ou cobalamine est fréquente chez l'adulte notamment chez les sujets âgés [13], mais reste souvent méconnue voire inexplorée, essentiellement en raison de ces manifestations cliniques frustes.

Les études épidémiologiques indiquent une prévalence des carences en cobalamine proche de 20 % dans la population générale des pays industrialisés [14]. Chez le sujet âgé et/ou institutionnalisé, cette prévalence semble plus élevée : entre 30 et 40 % [2]. Toutefois, ces chiffres sont discutables puisqu'ils sont directement dépendants des seuils de normalité retenus par les auteurs. Ainsi, cette prévalence est de moins de 5 % dans l'expérience strasbourgeoise en appliquant la définition : (Vitamine B12 sérique < 200 pg/ml + homocystéine totale sérique > 13 µmol/L ou acide méthylmalonique > 0,4 µmol/l (en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en folate et vitamine B6 et/ou de la présence d'un mutant thermolabile de la méthyl tétrahydrofolate réductase) [2]. Dans les pays en voie de développement, des prévalences de carence en vitamine B12 de l'ordre de plus de 40% ont été rapportées [1].

Cette étude de carence en vitamine B12 n'a pas encore été réalisée au Mali. Sur le plan étiologique, la maladie de Biermer représente 20 à 50 % des étiologies des carences en B12 chez l'adulte. Plus de 25% dans la série d'Andrès, 63% dans la série d'Otmani. Le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses est également une étiologie fréquente qui présente 60% des cas dans la série d'Andrès. La carence d'apport ou nutritionnelle est rare chez l'adulte « bien portant » dans les pays dits industrialisés, 5% dans la série de Andres.

1.4 Physiologie :

1.4.1 Structure :

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble présente dans pratiquement toutes les cellules humaines, sa molécule est considérée comme la plus grosse et la plus complexe de toutes les vitamines B (environ 1335kD).

Le terme « vitamine B12 » dans un sens large fait référence à un groupe de composés organiques appelés « corrinoïdes » à cause de la présence d'un noyau de corrine. Ce noyau comporte en son centre un atome de cobalt lié à un nucléotide, le 5,6-diméthylbenzimidazole. La formule empirique de la vitamine B12 est « $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ ».

L'activité biologique de la vitamine B12 est essentiellement due aux formes suivantes : la Cyanocobalamine (vitamine B12), l'Adénosylcobalamine, la Méthylcobalamine et la Nitrocobalamine qui contiennent respectivement des unités CN, 5'-désoxyadenosine, CH₃ et NO₂ reliée à l'atome de cobalt. La Méthylcobalamine et l'Adénosylcobalamine sont indispensables à deux réactions enzymatiques chez les mammifères: la conversion de l'homocystéine en méthionine par la méthionine synthétase et la conversion de la méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA par la méthylmalonyl-CoA mutase qui constitue une étape importante dans le métabolisme du propionate. Le cobalt présent au centre du noyau tétrapyrrolique peut se trouver sous différents degrés d'oxydoréduction, trivalent, divalent ou monovalent. La Cobalamine libre est instable à l'extérieur du corps, en conséquence, plusieurs autres dérivés oxydés stables telles que la cyanocobalamine (la plus stable) et l'hydroxycobalamine ont été développés [7].

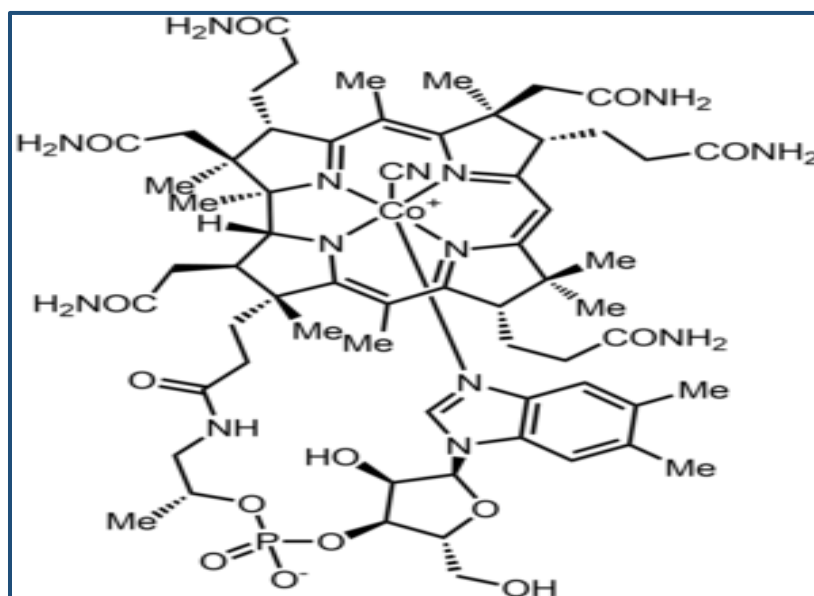


Figure1: structure de la vitamineB12 [15]

Partie bibliographique

Ces formes oxydées sont les plus susceptibles d'interagir avec d'autres molécules voire d'être inactivées par ces dernières. Ainsi l'absorption de protoxyde d'azote lors d'une anesthésie générale peut révéler une maladie de Biermer par inactivation de la Cbl par oxydation irréversible du Cobalt.

Les réactions biochimiques faisant intervenir les coenzymes de la Cbl sont alors inactivées et les patients ayant une prédisposition à l'AP peuvent développer ainsi la maladie après une anesthésie générale.

1.4.2. Métabolisme :

-Apport :

La vitamine B12 est apportée exclusivement par l'alimentation, absente dans les végétaux, elle est apportée par la consommation des produits d'origine animale.

Les besoins journaliers étant estimés entre 2 et 5 µg par l'Association française de sécurité sanitaire des aliments [AFSSA]. Aux États-Unis, l'apport préconisé par la Food and Drug Administration (FDA) est de 2,4 µg par jour chez l'adulte, de 2,6 µg lors de la grossesse et de 2,8 µg lors de l'allaitement [7].

Le tableau suivant (tableau 1) présente la teneur en vitamine B12 de quelques aliments.

Tableau 1 : la teneur en vitamine B12 de quelques aliments [7]

| L'aliment | Teneur en Vit B12 (µg) pour 100g |
|------------------|----------------------------------|
| Foie de bœuf | 1100 |
| Foie de mouton | 650 |
| Foie de volaille | 200 |
| Huitres | 150 |
| Sardine | 100 |
| Fromage frais | 80 |

-Absorption :

Les cobalamines alimentaires sont libérées des complexes protéiques par la sécrétion gastrique (HCL et pepsine). Libérée des complexes, la vitamine B12 doit se lier à des R (Récepteurs) Protéines salivaires dont elle se libère dans le duodénum sous l'effet des protéases pancréatiques. Elle peut alors s'associer au Facteur Intrinsèque (FI) (glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales du corps et du fundus de l'estomac).

La vitamine B12 liée au FI, protégée des dégradations enzymatiques, est transportée jusqu'à l'iléon terminal. A ce niveau le complexe FI-vit B12 est reconnu par des récepteurs spécifiques (cubulines). La vitamine B12 traverse la muqueuse et arrive dans la circulation portale [8].

On signale qu'une faible portion de cobalamine libre (de l'ordre de 1 à 3 ug) peut être absorbée le long de l'intestin par diffusion passive ce qui explique la possibilité d'une administration de la vitamine B12 par voie orale lors d'une anémie de Biermer.

-Transport :

Dans le plasma, trois protéines porteuses, les transcobalamines (TC) véhiculent la vitamine B12. La transcobalamine II est synthétisée par l'hépatocyte et transporte la majorité de la vitamine B12 aux cellules utilisatrices (moelle osseuse). Une fois le complexe TC-Cbl intégré dans ces cellules utilisatrice (par phénomène d'endocytose) la TC subit une digestion lysosomale, alors que les cobalamines intracellulaires sont transformées en forme active : Méthylcobalamine et Adénosylcobalamine par réduction de l'atome de cobalt de l'état trivalent à l'état divalent puis monovalent.

La synthèse du Méthylcobalamine a lieu dans le cytoplasme alors que celle de l'Adénosylcobalamine a lieu dans la mitochondrie. Ces formes réduites de la vitamine B12 peuvent alors fixer des radicaux monocarbonés à l'intérieur de la cellule. Les transcobalamines I et III sont synthétisés par le granulocyte neutrophile et véhiculent la vitamine B12 aux organes de réserves (foie), La vitamine B12 excédentaire est excrétée dans la bile. Elle subit un cycle entéro-hépatique avec réabsorption au niveau de l'iléon. L'élimination en générale est double, urinaire et digestive mais aussi de façon minime dans les sécrétions biologiques et les desquamations cellulaires [16].

-Réserve :

Les réserves de vitamine B12 sont essentiellement hépatiques. Le foie contient environ 1,5 mg de cobalamines. Les besoins sont augmentés lors de la grossesse et de la croissance.

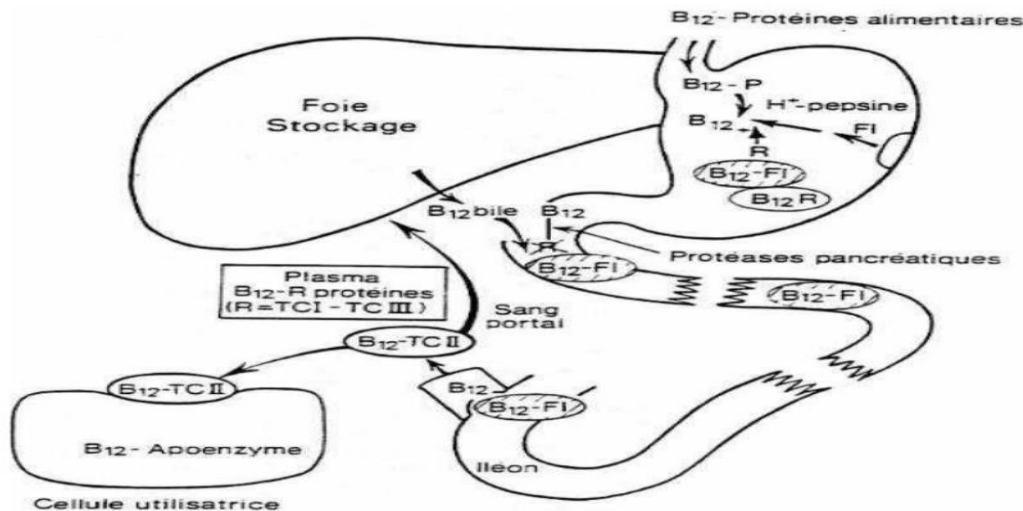


Figure 2 : Le métabolisme de la vitamine B12 [41]

1.4.3 Le rôle métabolique de la vitamine B12 :

Seules deux formes de cobalamines sont des coenzymes intervenant dans le métabolisme : la 5' désoxyadénosyl-cobalamine ou l'adénosylcobalamine (AdoCbl) et la méthylcobalamine (MetCbl).

Les réactions où intervient l'AdoCbl semblent très diverses. En fait, elles sont toutes régies par un mécanisme de transfert d'hydrogène. L'AdoCbl se comporte comme un donneur ou un accepteur d'hydrogène.

L'exemple le plus connu de transfert intramoléculaire dans le métabolisme de l'homme est la réaction qui permet l'interconversion intra mitochondriale entre le méthylmalonyl-CoA et le succinyl-CoA. En cas de carence en AdoCbl, il y a augmentation du méthylmalonyl-CoA circulant qui est excrété dans les urines sous forme d'acide méthylmalonique.

Une deuxième réaction mise en évidence chez les mammifères, qui met en jeu l'AdoCbl, correspond à l'isomérisation de la bêta-leucine en présence de la leucine 2,3-aminomutase. La transformation des ribonucléotides en désoxyribonucléotides peut se faire par transfert intramoléculaire en présence d'AdoCbl, chez *Lactobacillus*. L'enzyme impliquée est la ribonucléoside-triphosphate réductase. Cette réaction n'a pas encore été démontrée de manière formelle chez l'homme.

Partie bibliographique

La principale réaction qui met en jeu la MetCbl comme coenzyme est la méthylation intracytoplasmique de l'homocystéine en méthionine puis en S-adénosylméthionine (SAM). Cette réaction a été démontrée chez les mammifères et en particulier chez l'homme. Elle existe aussi chez les bactéries [41].

La MetCbl est un facteur coenzymatique de la méthyltransférase. Le transfert du groupement méthyle se fait sous forme d'ion coronium (CH_3^+). Cette réaction permet donc la régénération du tétrahydrofolate (THF) à partir du N5-méthyl tétrahydrofolate (acide folique). Le blocage de cette réaction a deux conséquences:

1) le blocage de la régénération de la méthionine perturbe le métabolisme des acides aminés soufrés et explique l'excrétion urinaire augmentée d'homocystéine.

2) L'absence de régénération du tétrahydrofolate empêche la régénération de N5-méthylène FH₄, qui est un coenzyme de la thymidylate synthétase. Il y a donc blocage de la conversion de dUMP (désoxyuridylate) en dTMP (désoxythymidylate) et par conséquent blocage de la synthèse de l'ADN, ce phénomène est particulièrement sensible pour les globules rouges.

Parmi les autres rôles métaboliques possibles de la Cbl, il faut citer l'hypothèse de sa participation dans le métabolisme des cyanures chez l'homme. Elle permettrait l'élimination des cyanures au niveau cellulaire par conversion de l'OHCbl en CNCbl. Cette hypothèse aurait le mérite d'expliquer la présence de traces de CNCbl dans le sang circulant.

Il faut signaler que Les analogues de la vitamine B12 sont des corrinoïdes dépourvus d'activité vitaminique. Chez l'homme, les analogues plasmatiques pourraient avoir deux origines : synthèse par les micro-organismes de la flore digestive et/ou produit du catabolisme de la cobalamine. Il est actuellement démontré qu'un certain nombre d'analogues peuvent agir comme inhibiteurs compétitifs de la vitamine B12. Leur présence dans le plasma, de même que leur neurotoxicité, demeurent cependant mal connues [17].

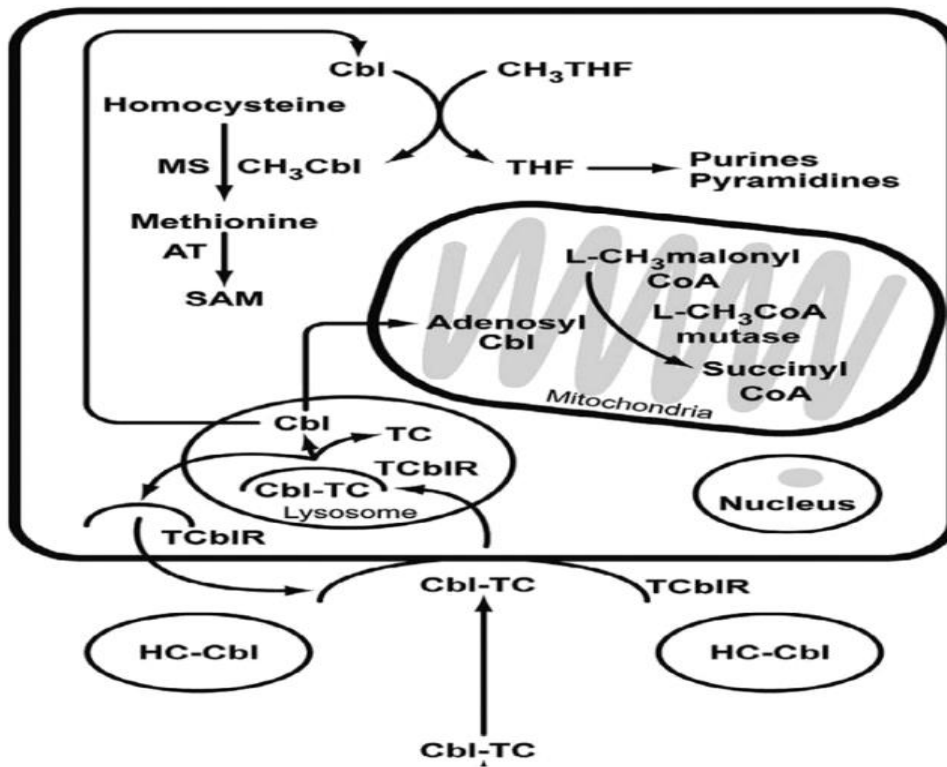


Figure 3 : Rôle métabolique intracellulaire de la vitamine B12 [18].

1.5 Physiopathologie :

1.5.1. Les atteintes neurologiques :

Plusieurs mécanismes physiopathologiques probablement associés sont actuellement discutés. L'hypothèse biochimique classiquement admise repose sur le blocage des réactions enzymatiques cellulaires dont la vitamine B12 est cofacteur. Ce blocage provoque l'accumulation de substrats neurotoxiques comme le méthylmalonate et l'homocystéine ainsi qu'un déficit en produits de conversions enzymatiques, la méthionine et la tétrahydrofolate. Le déficit en méthionine entraîne un défaut de méthylation des gaines de myéline, alors que l'accumulation du méthyl malonate entraîne des anomalies de synthèse (nombre anormal de carbones) des acides gras incorporés dans les feuillettes de la gaine de myéline. Une autre hypothèse physiopathologique immunologique a été démontrée. Celle-ci implique un dérèglement de la balance cytokinique responsable d'une surproduction de facteurs myélinotoxiques (TNF alpha, NGF) et d'une diminution de facteurs myélinotrophique (EGF (épidermal growth factor) et Interleukine 6).

Ces différentes anomalies, mise en évidence dans les sérums et liquides céphalorachidiens (LCR) de patients carencés en vitamine B12 ainsi que dans le LCR du modèle animal qui est le rat gastrectomisé, sont corrigées par l'apport de la vitamine B12. Par

ailleurs la correction de ces anomalies par apport des facteurs myélinotrophiques déficients (EGF, IL6) ou par diminution du taux de facteurs myélinotoxiques surproduits (NGF, TNF alpha) prévient ou diminue les lésions histologiques sans apport de la vitamine B12. Sur le plan anatomopathologique, le rat gastrectomisé présente une neuropathie démyélinisante modérée caractérisée par la présence d'œdème dans l'endonèvre et dans les gaines de myéline sans aspect de démyélinisation segmentaire ou démyélinisation, avec activation des astrocytes, oligodendrocytes et des cellules de shwann. Il n'y a pas d'atteinte axonale ni d'anomalie vasculaire en faveur d'un œdème d'origine vasogénique. Cet œdème est retrouvé au niveau des ganglions postérieurs et des cordons ventraux et latéraux médullaires. Son importance est corrélée au degré de carence vitaminique. Il disparaît après substitution vitaminique efficace ou correction des désordres immunologiques sus-cités. Les données anatomopathologiques chez l'homme se limitent à quelques descriptions et sont en revanche plus en faveur d'une axonopathie.

Un facteur précipitant ou aggravant est parfois incriminé dans les complications neurologiques de la carence en vitamine B12. L'un de ces facteurs est l'institution d'un traitement par folates non associé à un traitement par vitamine B12 chez les patients carencés. L'apport de folates, eux aussi cofacteurs pour la synthèse de l'ADN, mobiliserait les derniers stocks de cobalamine en faveur de la synthèse des acides nucléiques au détriment de la formation de la méthionine et donc de la myéline. C'est la théorie du « piège folique » (folate trap) responsable de tableaux neurologiques d'apparition aiguë ou subaiguë avec peu de manifestations hématologiques ou cutanées. Le protoxyde d'azote utilisé en anesthésie constitue lui aussi un facteur précipitant par oxydation irréversible de l'atome de cobalt de la cobalamine. La figure 4 [25] montre les anomalies histologiques dues à la carence en vitamine B12, chez le rat gastrectomisé [29].

1.5.2 Les atteintes hématologiques :

L'anémie mégaloblastique est une manifestation hématologique classique de la carence en vitamine B12. Dans son expression complète, elle est caractérisée par une anémie macrocytaire franche (VGM élevé), normochrome, arégénérative avec mégaloblastose médullaire (donnant un aspect de « moelle bleue »), une leucopénie et une thrombopénie modérée sont parfois associées.

Avec des anomalies caractéristiques sur le frottis sanguin : hématies de grande taille, anisocytose, corps de Jolly, déformations globulaires avec ovalocytes [5].

Partie bibliographique

La vitamine B12 impliqué dans la méthylation de l'homocystéine en méthionine est nécessaire à la régénération du tétrahydrofolate (THF) à partir du N5-méthyl tétrahydrofolate, la carence en Vitamine B12 bloque cette réaction ce qui empêche la régénération de N5-méthylène FH₄, qui est un coenzyme de la thymidylate synthétase. Il y a donc blocage de la conversion de dUMP (désoxyuridylate) en dTMP (thymidilate) [12]. L'anomalie de synthèse de la dTMP induit alors une phosphorylation du dUMP en dUTP et une incorporation fautive du dUTP dans l'ADN à la place du dTTP (une des quatre désoxynucléotides triphosphates qui forme l'ADN après polymérisation). 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 d'anomalies et de cassures chromatidiennes et chromosomiques [19]. Aboutissant à la mort cellulaire prématurée particulièrement des précurseurs érythroïdes et donc d'une érythropoïèse inefficace par « avortement intramédullaire », et à l'allongement de la phase S du cycle cellulaire alors que le cytoplasme continue sa différenciation à un rythme normal et devient géant. C'est l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique (noyau « immature » et cytoplasme mature) (mégalo-blaste).

1.6 Le diagnostic positif :

1.6.1 Clinique :

Les manifestations 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 type de macrocytose ou d'hypersegmentation des neutrophiles, jusqu'à des tableaux gravissimes de sclérose combinée de la moelle ou d'anémie hémolytique voire de pancytopenie et de pseudomicroangiopathie thrombotique. Le manque de spécificité des signes cliniques, associé à la polypathologie, permet d'expliquer la fréquence du retard diagnostique [20]. Nous citerons ci dessous les principaux signes cliniques généraux, neurologiques et hématologiques ainsi que d'autres manifestations moins classiques de cette carence vitaminique.

1.6.1.1 Les Signes généraux :

Les signes généraux de la carence en vitamine B12 associent le plus souvent une pâleur, une asthénie, avec une anorexie responsable d'amaigrissement et une altération de l'état général. Une fièvre peut être associée [47].

1.6.1.2 Les signes neurologiques :

Les manifestations neurologiques de la carence en vitamine B12 Considérées initialement comme liées à l'anémie d'où la dénomination de « syndrome neuroanémique », ces

manifestations ont été considérées, à partir des années 1940, comme pouvant être isolées et révélatrices de cette carence vitaminique. Ces troubles neurologiques sont multiples et polymorphes et peuvent être au premier plan en dehors de toute anomalie hématologique apparente ce qui rend le diagnostic parfois difficile à établir. Ils atteignent aussi bien le système nerveux central que périphérique ainsi que le système nerveux autonome et les nerfs crâniens. Parmi tous les autres symptômes rencontrés à des degrés variables, une mention spéciale doit être faite pour les manifestations psychiatriques et cognitives [29].

a) Atteinte du système nerveux central :

-La sclérose combinée de la moelle (SCM) :

La dégénérescence combinée de la moelle est l'aspect neurologique le plus fréquent de la carence en vitamine B12. Elle est également très évocatrice de cette carence car elle regroupe 25 à 44 % des manifestations neurologiques [21]. Les lésions ont leur maximum d'intensité dans les régions dorsale supérieure et cervicale inférieure. L'atteinte des cordons postérieurs est constante, parfois presque exclusive mais, habituellement, il s'agit d'une atteinte combinée des cordons postérieurs et latéraux. Les signes neurologiques, d'installation insidieuse ou subaiguë, sont dominés par un syndrome cordonal postérieur auquel s'associe un syndrome pyramidal. Les paresthésies sont au premier plan de topographie distale touchant surtout les mains. L'atteinte de pieds peut être concomitante ou Retardée [22].

Parfois il existe de véritables douleurs, de type constrictives ou fulgurantes par atteinte du faisceau spinothalamique ou un signe de Lhermitte (faisant penser à une sclérose en plaque). Les troubles objectifs de la sensibilité profonde touchent de façon prédominante (88%) la sensibilité vibratoire et le sens de position du gros orteil.

-Le syndrome pyramidal :

Faisant partie du syndrome de la SCM ou isolé. Il se manifeste par un déficit moteur des membres inférieurs allant d'une simple lourdeur à une paraplégie, un signe de Babinski et la libération des réflexes de défense. Il faut signaler que le syndrome pyramidal peut être masqué par la neuropathie périphérique associée. La forme pseudo-tabétique ataxique se distingue par l'absence de tout élément pyramidal. Les formes restant longtemps purement paresthésiques doivent être bien connues. La forme pyramidale pure paraît très rare [29,18].

-Les troubles cognitifs et psychiatriques :

Les troubles cognitifs et psychiatriques décrits dans le contexte de la carence en cobalamine couvrent un large spectre de manifestations, allant des changements d'humeur (agitation, dépression, manie), à des épisodes psychotiques (paranoïa, hallucinations auditives et visuelles, délire), voir des troubles cognitifs (ralentissement intellectuel, troubles de la mémoire, confusion, démence) [23]. Ces troubles peuvent précéder les signes hématologiques par quelques mois ou des années, comme ils peuvent en fait, être les symptômes inauguraux et uniques [24].

Dans une étude chez des patients souffrants de carence en vitamine B12 après résection gastrique, 50% ont présenté des troubles intellectuelles, alors que seulement 14% présentent une mégalo blastose médullaire [25].

b) Atteinte du système nerveux périphérique :

-Neuropathie périphérique :

L'atteinte nerveuse périphérique n'est pas rare et s'associe souvent à l'atteinte centrale, Certains auteurs pensent que la neuropathie sensitive est la manifestation neurologique la plus commune du déficit en vitamine B12. Les études qui rapportent une neuropathie périphérique isolée par déficit en vitamine B12 sont rares. La fréquence d'une telle atteinte isolée comme seul trait du déficit en vitamine B12 est sujette à controverse. Le tableau clinique évoquant une neuropathie sensitive est le plus souvent rencontré. Avec des troubles sensitifs subjectif à type paresthésies des extrémités (fourmillements, douleurs) ou objectifs à type d'hypoesthésie rarement une anesthésie en gant ou en chaussette. La neuropathie motrice pure est rare. Cependant la neuropathie sensitivomotrice est la plus fréquente associant aux signes sensitifs une faiblesse musculaire avec une paralysie prédominante aux membres inférieurs parfois associée à une aréflexie tendineuse, limitée aux achilléens ou portant également sur les rotuliens, indiquant la participation des fibres moteurs périphériques au processus pathologique. Il faut noter que l'atteinte motrice périphérique peut être masquée par une atteinte centrale associée [18].

-Atteinte des nerfs crâniens :

La neuropathie optique est la plus classique des atteintes des nerfs crâniens par carence en vitamine B12. Elle s'associe le plus souvent à d'autres manifestations neurologiques, elle est rarement révélatrice de cette carence. Il se manifeste généralement par une baisse progressive

Partie bibliographique

sur des mois voire des années de l'acuité visuelle, cette baisse est typiquement symétrique. Cependant, elle peut être asymétrique au début.

Une dyschromatopsie bilatérale est le plus souvent présente lors de cette atteinte. L'examen des champs visuels peut révéler également un scotome central ou centrocecal bilatéral et tardivement un aspect atrophique de la papille. Le PE visuel est de grand intérêt dans le diagnostic précoce de la neuropathie optique même en absence de manifestation clinique [26]. Des modifications du goût ont été rapportées. L'atteinte du nerf olfactif, cochléovestibulaire et le nerf facial sont également rapportés dans la littérature, mais plus rares que l'atteinte optique [27].

c) Atteinte du système nerveux autonome :

Les troubles du système nerveux autonome liés à une carence en vitamine B12 sont rares et mal définis. Cette carence peut provoquer une hypotension orthostatique réversible, même en l'absence d'autres signes neurologiques. L'hypotension orthostatique est reconnue comme l'un des troubles neurologiques précoces pouvant révéler une carence en vitamine B 12.

L'analyse spectral de la variabilité de la fréquence cardiaque (HRV : Heart Rate Variability) a montré que des anomalies du fonctionnement du système nerveux autonome sont présentes chez les patients présentant une carence en vitamine B12. Sous forme d'une diminution de l'activité du système sympathique et parasympathique. Avec plus de retentissement sur le système sympathique [18].

1.6.1.3 Les signes hématologiques :

a) Syndrome anémique :

Comporte les signes cliniques classiques de l'anémie : pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, dyspnée, palpitations, cheveux et ongles cassants... ils sont de valeur diagnostique orientatrice très importante. Ils sont d'installation généralement progressive et insidieuse et bien tolérés au début par les patients. À noter qu'un subictère et ou une splénomégalie peuvent être associés orientant vers une hémolyse par catabolisme exagéré de l'hémoglobine consécutif à un excès d'érythropoïèse inefficace dans la moelle osseuse [28]. Cependant, si les anomalies hématologiques sont le plus souvent modestes (taux d'hémoglobine, Hb, moyen = 10,3 g/dl), il apparaît que plus de 10 % des patients ont des manifestations hématologiques mettant en jeu le pronostic vital : pancytopénie, anémie sévère ou hémolytique, et pseudomicroangiopathie thrombotique (ou pseudo-MAT) ou purpura thrombotique thrombocytopénique [29].

1.6.1.4 Les signes digestifs :

La glossite de Hunter constitue un signe classique et fréquent de la carence en vitamine B12. Elle peut se présenter sous deux aspects cliniques. La forme initiale, inflammatoire ou pré-atrophique caractérisée par l'apparition de zones vernissées et de plaques érythémateuses brillantes et sèches, intéressant la pointe et les bords de la langue (avec sensation de brûlure et inflammation). La phase atrophique fait suite à la phase précédente ou survient d'emblée, la langue devient lisse, et prend un aspect vernissé atrophie. D'autres manifestations sont fréquentes, liées à l'atrophie et les anomalies de renouvellement des muqueuses digestives : sécheresse buccale, aphtes à répétition, vomissement, diarrhée ou constipation, perte de poids en relation avec une malabsorption [47].

1.6.2 Paraclinique :

1.6.2.1 Biologie :

1.6.2.1.1 Hémogramme :

Classiquement la carence en vitamine B12 est décrite comme étant à l'origine d'un tableau d'anémie mégalo-blastique. Dont les principaux éléments qui figurent sur une numération formule sanguine sont : une anémie avec un taux d'hémoglobine bas (100fl), normochrome arégénérative. Une leucopénie et thrombopénie modérées en général associées. Parfois une véritable pancytopenie est observée lorsque la maladie est avancée. Ces anomalies lorsqu'elles sont associées aux manifestations neurologiques, elles facilitent leur diagnostic étiologique.

On signale que La macrocytose peut être isolée sans anémie. Le VGM peut être parfois normal ou bas, avec la présence de deux populations cellulaires macrocytes normochromes et microcytes hypochromes lors d'une anémie dimorphe due à la coexistence d'une carence en fer ou d'une thalassémie mineure, ou lors de la coexistence d'une schisocytose [32,47].

1.6.2.1.2 Frottis sanguin :

L'examen du frottis sanguin montre des anomalies morphologiques portant sur les trois lignées [1] :

-La lignée rouge présente le plus souvent les anomalies morphologiques suivantes : hématies de grande taille, une anisocytose une ovalocytose, une poikilocytose, une polychromasie des hématies en « poire » et souvent des corps de JOLLY dans de nombreuses hématies, témoin d'un trouble de division cellulaire [29].

Partie bibliographique

-La lignée blanche présente des polynucléaires avec un noyau hypersegmenté à 05 ou 6 lobes (figure 4). Cette hypersegmentation est la première à apparaître avant l'anémie et même la macrocytose et a une valeur diagnostique.

- La lignée plaquettaire : les plaquettes sont grosses et parfois même géantes.

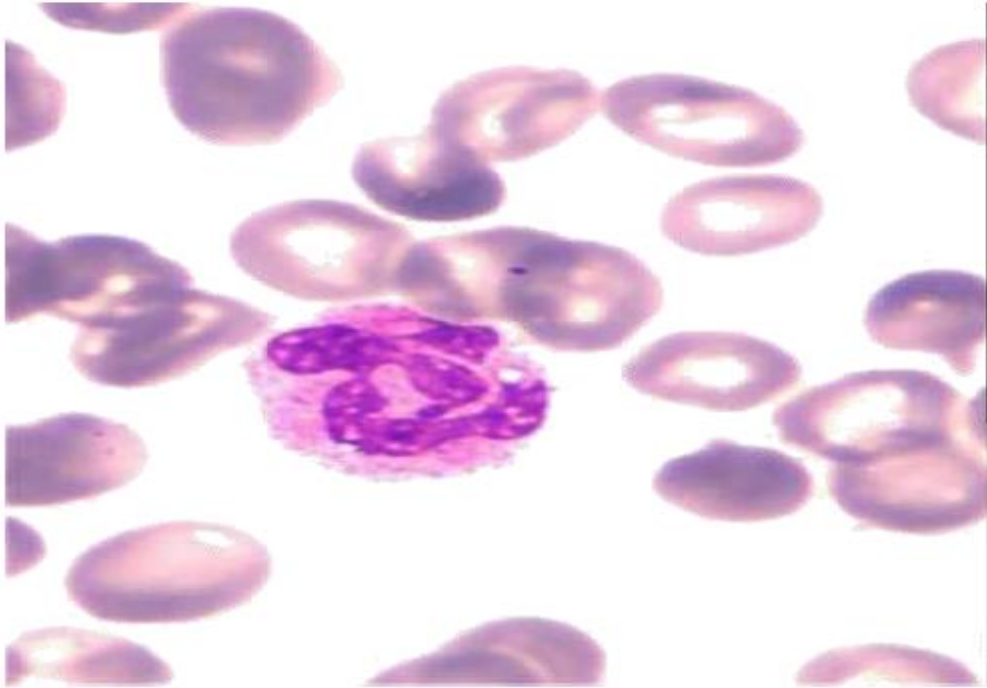


Figure 4: polynucléaires hypersegmentés [30]

1.6.2.1.3 Myélogramme :

Le myélogramme est de réalisation systématique devant une anémie macrocytaire arégénérative pour l'élimination d'un syndrome myélodysplasique. Les anomalies caractéristiques de la carence en vitamine B12 sur le myélogramme et le frottis médullaire sont : une moelle riche et Bleue (figure5) [31] du fait de l'hyperbasophilie cytoplasmique, L'érythroblastose médullaire est accrue et les érythroblastes sont mégaloblastiques (figure 6) [32].

Tous les stades de maturation érythroblastique sont représentés mais l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique est marqué avec des noyaux jeunes et un cytoplasme déjà acidophile et le gigantisme cellulaire touche les autres lignées (myélocytes et métamyélocytes au noyau « rubané » (figure7) [32].

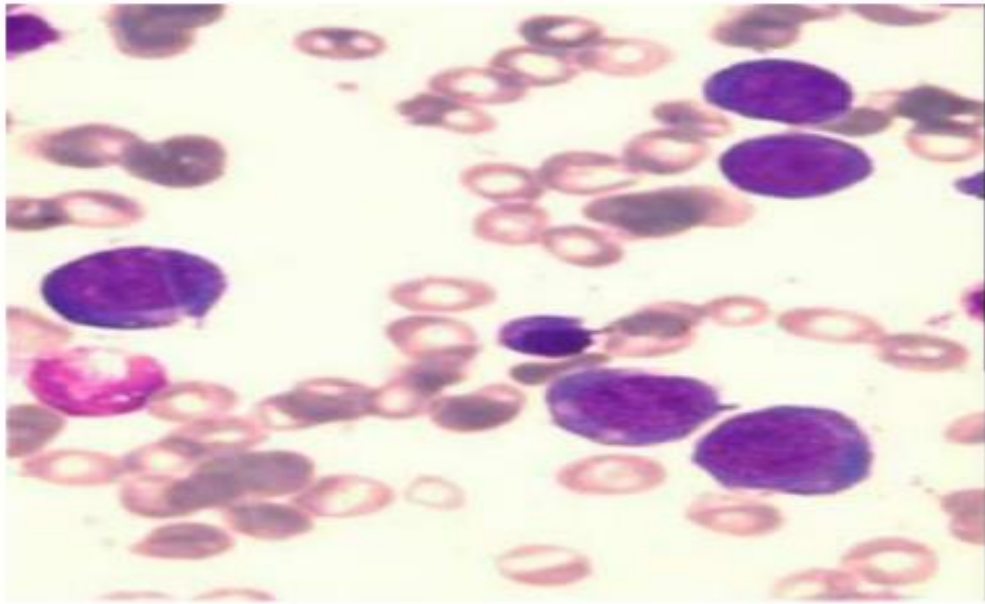


Figure 5: Moelle riche et bleue [31]

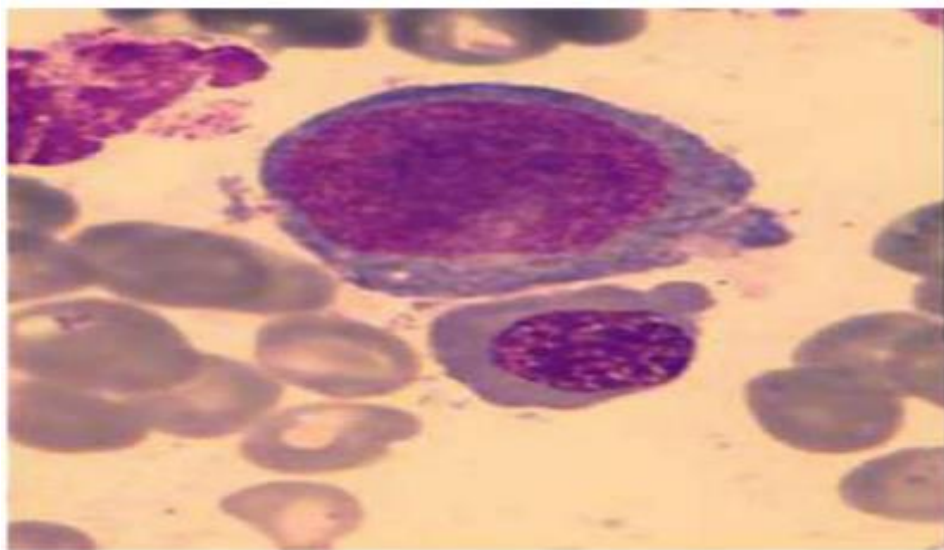


Figure 6: Mégaloblastose médullaire: Cellules de grande taille, cytoplasme basophile et bleuté [32].

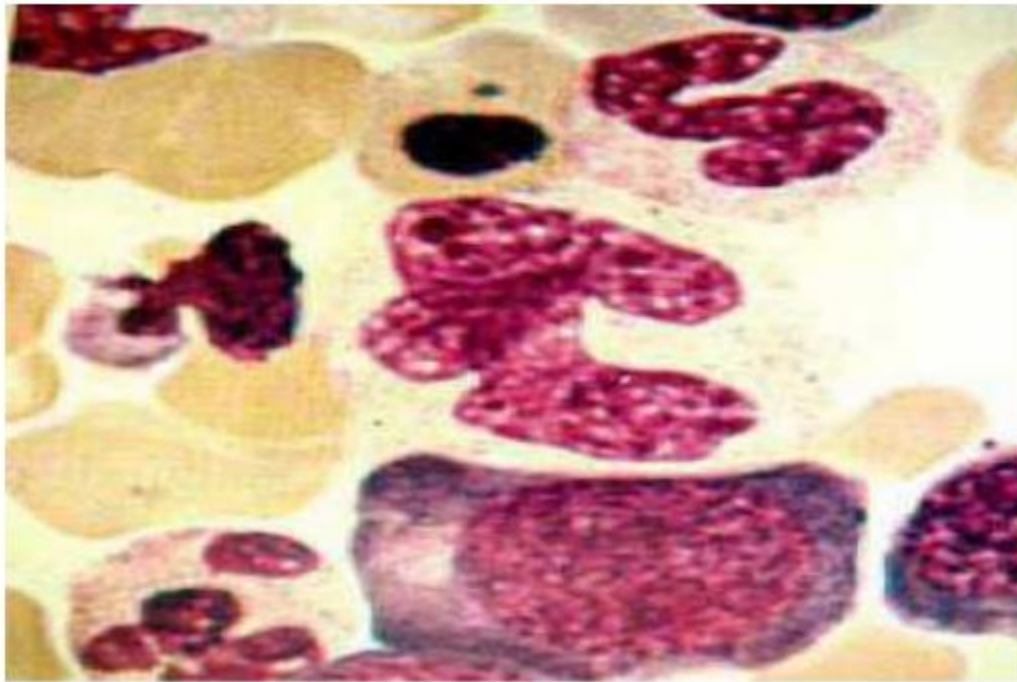


Figure 7: Dystrophie des autres lignées: la lignée blanche: Myélocytes et métamyélocyte à noyaux « rubanés » [32]

1.6.2.1.4 Dosage vitaminique :

Il s'effectue au niveau sanguin. Les techniques de références sont celles qui utilisent des méthodes microbiologiques ; les micro-organismes les plus utilisés sont *Euglena gracilis* et *Lactobacillus leishmanie*. D'autres utilisent la radiodilution isotopique au cobalt 57. En l'absence d'un dosage biologique de la vitamine B12 standardisé et formellement reproductible et de normes bien établies [13]. Notons d'emblée que leur pertinence est discutable, surtout chez le sujet âgé, notamment en raison de la prévalence élevée des manifestations neuropsychiatriques et de l'absence en pratique clinique de normes bien établies pour les marqueurs précoces ou de carence fonctionnelle en vitamine B12 qui sont l'homocystéine (HCY) et l'acide méthyl malonique (AMM) [33].

1.6.2.1.5 Dosage des métabolites de la vitamine B12 :

Le dosage sérique des deux métabolites qui sont l'homocystéine HCY et l'acide méthylmalonique AMM est utile à plusieurs égards ; ils précèdent la réduction des taux de Cbl et peuvent détecter ainsi les anomalies hématologiques au stade de carence fonctionnelle, dans la mesure où ils permettent d'affirmer le déficit en vitamine B12 alors que le taux sérique de cette dernière est encore normale.

L'élévation de l'homocystéine sérique est un indice très précoce de la carence vitaminique ; toutefois une augmentation de l'homocystéine sérique ne permet pas de discriminer entre la carence en vitamine B12 et la carence en folate. La mesure du taux sérique de AMM (des valeurs de l'ordre de 2000000nM ont été observées alors que le taux sérique normal varie entre 53 et 367 nm) ou son excrétion urinaire est un test spécifique et sensible de carence en cobalamine (des taux jusqu'à 40 fois plus élevés). En effet, cet acide organique normalement non détecté est excrété en quantité importante dans les urines au cours des carences en cobalamines et des rares cas de méthylmalonylacidurie congénitale due à un déficit en méthyl malonylCo-A mutase [39].

Des taux normaux d'Hcy et d'AMM permettent souvent d'exclure une carence vitaminique dans les cas inexplicables d'hypo vitaminémie B12 sérique, comme c'est souvent le cas dans quelques pathologies hématologiques lymphoïdes notamment dans le myélome [54].

1.6.2.1.6 Le test dUsuppression:

Le test de dUsuppression, effectué sur les cellules médullaires, est un indicateur fidèle et précoce des carences vitaminiques. Il explore la voie de biosynthèse du thymidylate via le désoxyuridylate, voie utilisant avec la thymidylate synthase le méthylène tétrahydrofolate et indirectement la méthylcobalamine (voie de novo). Il consiste à mesurer l'incorporation de thymidine tritiée dans l'ADN via la voie de secours, ce qui correspond au 100% d'incorporation ; parallèlement, les cellules sont incubées avec de la désoxyuridine non marquée, suivie d'une incorporation de thymidine tritiée. Dans les cellules normales, la désoxyuridine induit une suppression d'incorporation de thymidine tritiée dans l'ADN, d'où le terme de dUsuppression. Par contre, cette suppression est incomplète dans les carences en folates ou en cobalamines et rétablie par addition de la vitamine déficitaire en même temps que la désoxyuridine froide [34]. Ce test permet le dépistage de la carence en vitamine B12 en moins de 24 heures, mais il n'est pas de pratique courante.

1.7 Le diagnostic étiologique :

Les étiologies de la carence en vitamine B12 chez l'adulte sont multiples, représentées principalement par la classique maladie de Biermer et le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses, plus rarement par les carences d'apport ou nutritionnelles et les malabsorptions.

1.7.1 La maladie de Biermer :

La maladie de Biermer représente 20 à 50 % des étiologies des carences en B12 chez l'adulte [14]. L'âge moyen de survenue est de 60 ans. La prévalence au-dessus de 60 ans est de 4 %. Cependant, la maladie peut survenir aux alentours de la trentaine souvent alors en association avec d'autres affections réputées auto-immunes [35].

Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'une gastrite atrophique auto-immune de divers anticorps, responsable d'un défaut de sécrétion du facteur intrinsèque, protéine nécessaire à l'absorption de la vitamine B12 au niveau intestinale.

Sur le plan physiopathologique, au cours de la maladie de Biermer la carence en vitamine B12 résulte d'une atteinte auto-immune dirigée contre le Facteur Intrinsèque (FI) et l'épithélium gastrique. Les auto-anticorps anti-FI ont la propriété de bloquer la fixation de la vitamine B12 au FI ou de bloquer la fixation du complexe B12-FI sur les récepteurs iléaux.

La 2ème composante de la maladie est une gastrite atrophique, vraisemblablement secondaire à des lymphocytes T CD4 auto-réactifs dirigés contre la pompe ATPase H⁺-K⁺ dépendante (pompe qui libère les ions hydrogène dans la lumière gastrique en échange du potassium) [36]. Cliniquement, elle est responsable d'un tableau clinique classique de carence en vitamine B12, avec des manifestations hématologiques, neurologiques et digestives, en plus des manifestations cliniques en rapport avec les maladies auto-immunes fréquemment associées à cette maladie.

-Immunologie :

La gastrite auto-immune est caractérisée par la présence de divers anticorps (AC), notamment au niveau plasmatique et des sécrétions gastriques : AC anti facteur intrinsèque (FI) (sensibilité: 50 %, spécificité: > 98 %) avec ses deux types d'AC type 1 : bloquant la liaison VitB12-FI et type 2 : précipitant le complexe VitB12-FI, et AC anti cellules pariétales gastriques de type IgG spécifiquement dirigés contre la pompe à protons ATPase H⁺/K⁺ (sensibilité : > 90 %, spécificité : 50 %) [21]. Notons que ces derniers sont détectés chez 2 à 5 % des adultes sains, avec une prévalence qui augmente avec l'âge, et sont souvent présents chez les parents du 1er degré d'un sujet ayant une maladie de Biermer [14]. L'association avec d'autres auto-anticorps est possible : surtout AC anti thyroïde et anti-tubules rénaux.

-Biologie :

Hypergastrinémie en cas de respect de l'antrum et due à l'hyperplasie des cellules G antrales réactionnelle à l'achlorhydrie (sensibilité : > 80 %, spécificité < 50 %) [35].

-Rôle d'*Helicobacter Pylori* (Hp):

Prévalence de 58% d'infection à Hp chez des sujets asymptomatiques avec desanti cellules pariétales versus 39% chez population témoin ($p= 0,04$) mais prévalence idem entre Biermer avéré et population générale : intervention d'Hp à un stade précoce de la gastrite auto-immune puis éradication spontanée du fait de l'achlorhydrie. Mimétisme antigénique entre épitopes d'Hp et des épitopes de La pompe H⁺/K⁺. Possible déclenchement de la gastrite auto-immune par l'infection à Hp chez des sujets génétiquement prédisposés [36].

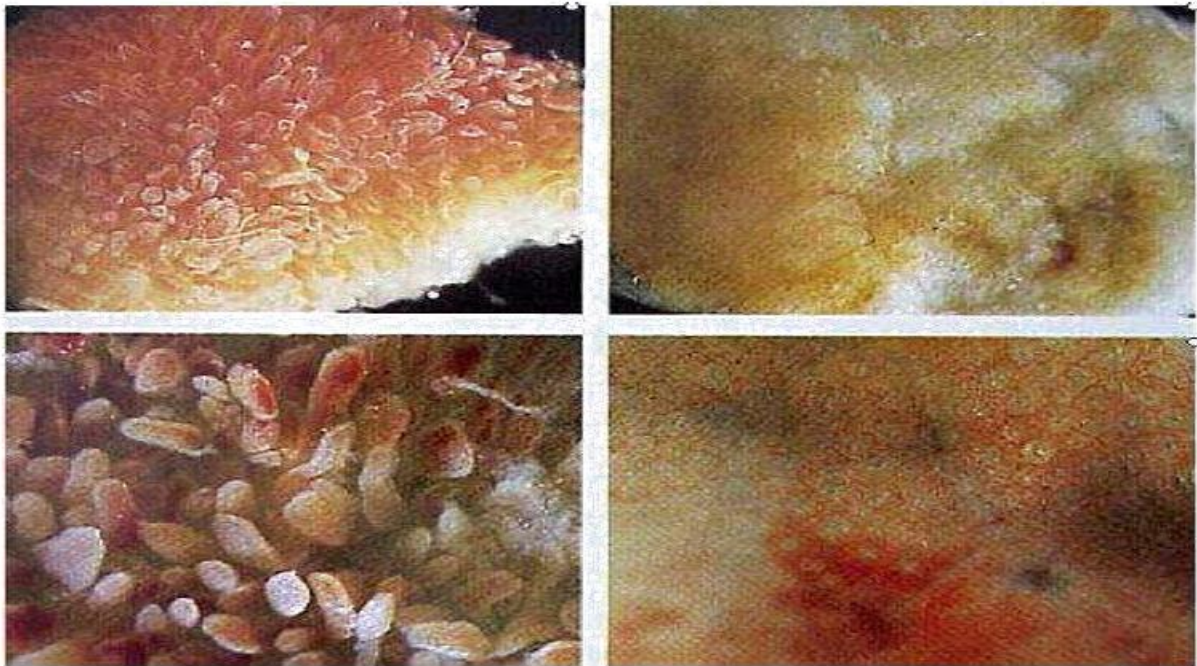


Figure 8 : Aspects endoscopiques de la gastrite atrophique en rapport avec la maladie de Biermer [31]

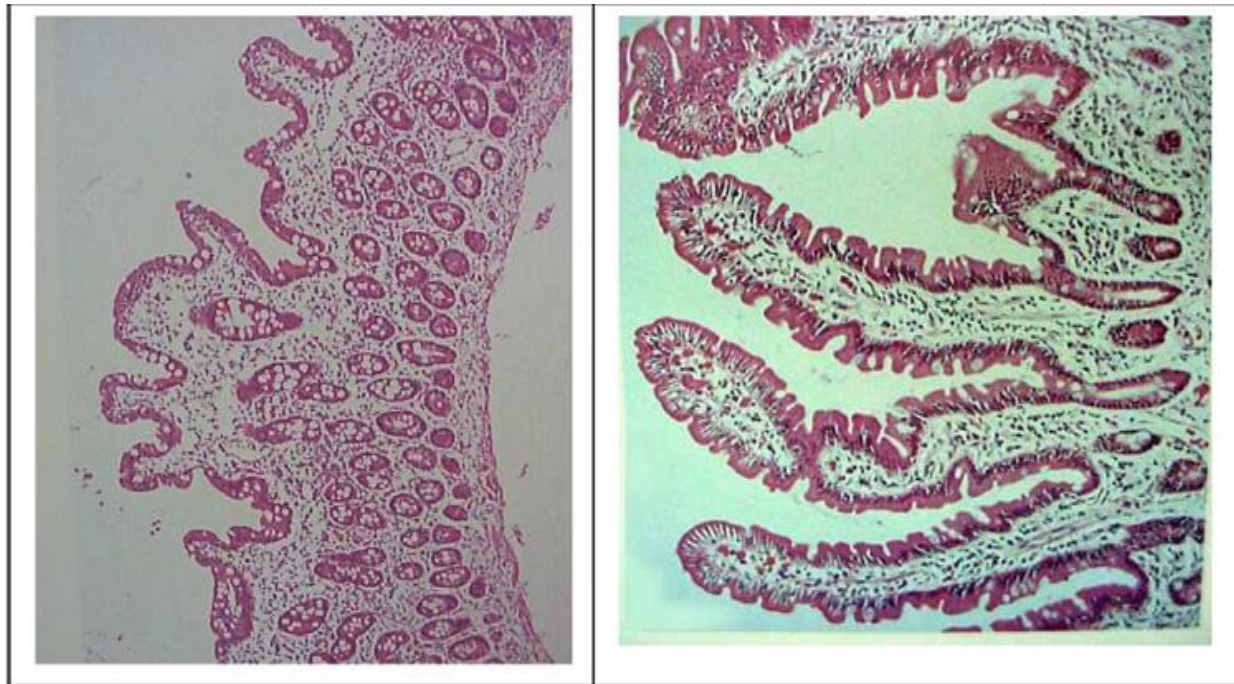


Figure 9 : Aspect histologique de l'atrophie gastrique au cours de la maladie de Biermer [31]

Ces aspects mettent en évidence une destruction de la muqueuse gastrique surtout fundique.

1.7.2 Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (SNDB12PP) :

Jusqu'au début des années 1990, le profil étiologique des déficits en cobalamine était dominé chez l'adulte par la maladie de Biermer. Néanmoins et grâce aux progrès réalisés, depuis une quinzaine d'années, dans la compréhension du métabolisme de la vitamine B12, de nouveaux concepts physiopathologiques ont été mis en évidence avec, comme impact clinique principal, la description d'un nouveau cadre étiologique connu actuellement sous le nom de « syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses » (SNDB12PP). Cette entité, également appelée « mal digestion des cobalamines alimentaires », ce qui traduit plus fidèlement l'expression anglo-saxonne de « Food-cobalamine malabsorption », occupe actuellement dans plusieurs séries récentes de la littérature le premier rang parmi les étiologies des carences en cobalamine et fait l'objet de recherches actives [13].

Au niveau gastrique, la vitamine B12 est véhiculée sous forme essentiellement liée aux protéines alimentaires et aux glycoprotéines salivaires et gastriques dont la plus importante est l'haptocorrine. Sa dissociation de ces différentes protéines et sa remise sous forme libre sont

Partie bibliographique

des préalables indispensables à sa liaison ultérieure au facteur intrinsèque et donc à son absorption iléale distale par la cubuline. Le syndrome de NDB12PP s'agit alors d'une entité, qui a été individualisée dans les années 1990 par Carmel, qui correspond à tout état pathologique faisant suite à un défaut au niveau de cette étape de dissociation. Ce syndrome est défini, selon les critères de Carmel modifié par Andrès comme suite :

-Concentration sérique de vitamine B12 < 200 pg/ml -Test de Schilling « standard » (avec de la cyanocobalamine libre marquée au cobalt-58, Cyanocobalamine Ge HealthcareW) normal ou test de Schilling « modifié » (utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines alimentaires) anormal**

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

-Existence d'un facteur prédisposant à la carence en vitamine B12

-Gastrite atrophique, infection chronique à *Helicobacter pylori*, gastrectomie, bypass gastrique

-Insuffisance pancréatique exocrine (éthylisme...)

-Ethylisme chronique

-Prise d'antiacides (antihistaminiques 2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) ou de biguanides (metformine)

-Pullulation microbienne, SIDA

-Sjögren, sclérodermie

- « Idiopathique » : lié à l'âge ou au déficit congénital homozygote en haptocorrine * La présence des 3 premiers items est nécessaire au diagnostic du syndrome. Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses [37] En pratique, la non-disponibilité, à l'heure actuelle, de ces tests fait du syndrome de NDB12PP un diagnostic d'élimination.

Après la confirmation de la carence en cobalamine, la première étape consiste à écarter des causes évidentes telles une carence d'apport alimentaire ou une malabsorption intestinale, en réalisant une enquête alimentaire soigneuse et en vérifiant la présence, ou non, de syndrome clinique et/ou biologique de dénutrition, de malnutrition ou de malabsorption.

L'étape suivante est incontournable puisqu'elle a pour objectif d'éliminer le principal diagnostic différentiel de la NDB12PP à savoir une maladie de Biermer.

Au terme de ces 2 étapes, le diagnostic positif de NDB12PP peut être retenu.

1.7.3 Les malabsorptions de la vitamine B12 :

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

Parmi les autres causes de malabsorption (\pm sélective) des cobalamines, plus rarement rencontrées (moins de 2 % dans notre pratique), nous citons : la maladie de Crohn, les lymphomes, la tuberculose, l'amylose, la sclérodermie, la maladie de Whipple voire la maladie coéliqua ; la prise de colchicine ou de cholestyramine; l'agammaglobulinémie, le sida et les infections par le bothriocéphale.

Actuellement, l'étiologie la plus fréquente est représentée probablement par les déficits de la fonction exocrine du pancréas suite à une pancréatite chronique (habituellement alcoolique) ou à une pancréatectomie [14].

1.7.4 Les carences d'apport en vitamine B12 :

La carence d'apport ou nutritionnelle est rare chez l'adulte « bien portant » dans les pays dits industrialisés ; moins de 5 % dans l'expérience strasbourgeoise [38]. Elle se limite à de rares cas de régime d'exclusion stricte de type végétalien, en particulier chez des sujets déjà dénutris, comme par exemple les personnes âgées ou institutionnalisées ou les personnes hospitalisées en hôpital psychiatrique [38] [39]. En France le risque est surtout important pour les enfants de mère végétalienne et nourris au sein. En Afrique (Afrique sub-saharienne) et dans certains pays d'Amérique Latine (Mexique), il faut noter que des prévalences de déficit en vitamine B12 de plus de 50 % ont été rapportées, tout spécialement dans des populations « isolées » souffrant en général de marasme (Kwashiorkor) [4].

En clinique, notons que l'appréciation des apports en vitamine B12 est extrêmement difficile à l'aide d'une enquête alimentaire, notamment en raison des grandes variabilités inter investigatrices [40].

1.7.5 Les maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12 :

Ce sont des anomalies généralement de révélation néonatale et ne concernent habituellement pas les adultes ; leur recherche devant ainsi avant tout se concevoir en cas de déficits familiaux en vitamine B12 et/ou de manifestations neurologiques et hématologiques

Partie bibliographique

chez le nouveau-né [3]. Elles comprennent les déficits en FI (dans le cadre de formes juvéniles et familiales de la maladie de Biermer), en cubiline (comme dans la maladie d'Imerslund-Gräsbeck) ou en transcobalamine II, et exceptionnellement des déficits en enzymes intracellulaires participant à la biosynthèse des formes actives des cobalamines : adénosyl- et méthyl-cobalamine [5].

La maladie d'Imerslund-Gräsbeck (MMIM no : 261100), de transmission autosomale récessive, s'accompagne d'un défaut sélectif de l'absorption de la vitamine B12 et d'une protéinurie tubulaire par défaut d'expression du récepteur (cubuline) et d'un cofacteur produit du gène AMN à la surface de l'entérocyte et du tubule rénal par anomalie de structure [1].

METHODOLOGIE

METHODOLOGIE

1. Le cadre de l'étude

Notre étude a été réalisée dans le Service d'Hématologie du CHU du Constantine.

2. Type et la période de l'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive avec recueil des données allant du 1er janvier 2020 au 31 décembre 2024 portant sur l'exploitation des dossiers des patients hospitalisés dans le service.

3. La population d'étude

L'étude a concerné essentiellement les patients admis dans le service durant la période d'analyse. A son issue, 15 cas de carence en vitamine B12 ont été diagnostiqués sur un total de 1550 cas hospitalisés.

4. Les Critères d'inclusion

Il s'agit de patients :

-Présentant des symptômes en faveur d'une anémie par carence en vitamine B12 (syndrome anémique, syndrome digestif ou syndrome neurologique) associés à un taux bas de vitamine B12 : < 200 pg/ml + signes cliniques ou < 200 pg/ml à 2 reprises ou < 160 pg/ml.

-Et hospitalisés dans le service d'hématologie durant la période d'étude.

5. Les critères de non inclusion

N'ont pas été inclus les patients :

-Ne présentant pas d'anémie ou dont le taux de vitamine B12 était normal.

6. Les techniques et outils de collecte

Etaient faites de façon exhaustive sur tous les dossiers des malades. Ces données étaient ensuite portées sur une fiche d'enquête individuelle.

Pour tous les malades, nous avons collecté :

-Les variables sociodémographiques :

Age, sexe, profession ;

-Les variables cliniques :

Poids, taille, IMC, pression artérielle, température, fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, examen neurologique, examen cardiovasculaire ; examen digestif.

-Les variables paracliniques :

Taux d'Hb, VGM, dosage de vit B9, dosage des Ac anti facteur intrinsèque, dosage des Ac anti cellules pariétale, résultats de la FOGD, résultats de la biopsie gastrique.

7. Les considérations éthiques

La confidentialité a été respectée, les noms et les prénoms des patients ne figuraient pas sur les fiches d'enquête et aussi avons eu l'accord des patients inclus dans notre étude.

8. Saisie et traitement des données

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur les logiciels Microsoft Excel 2016.

RESULTATS

Résultats

RESULTATS

1. Fréquence de la carence en vitamine B12

Au terme de notre enquête 15 cas de carence en vitamine B12 ont été enregistrés sur un effectif total de 1550 patients hospitalisés soit une fréquence hospitalière de 0,53%.

2. Données sociodémographiques

2.1 : Sexe

La population étudiée est hétérogène, ou en trouve les 2 sexes masculin et féminin, sa répartition est présentée dans la (**Figure 10**).

Parmi les quinze (15) cas retenus, une prédominance féminine a été enregistré avec 8 femmes (53.33%) et 7 hommes (46.66%), soit un sexe ratio H /F= 0.87.

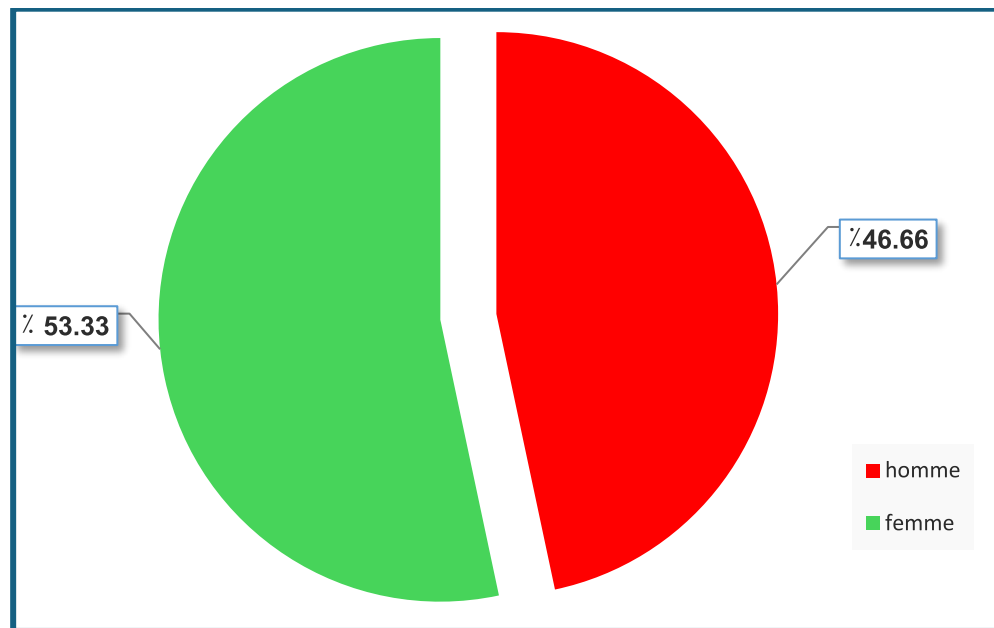


Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe

2.2 Age :

Les patient étudiés sont classés par tranche d'âge ; de [15-30 [; [30-45[; [45-60[; [60-75[; >75

La classe d'âge la plus touchée est celle des [60-75 [ans, elle était présentée dans (33.33%) des cas (5 patients).

L'âge moyen de nos patients était de 55±17 ans (**Figure 11**).

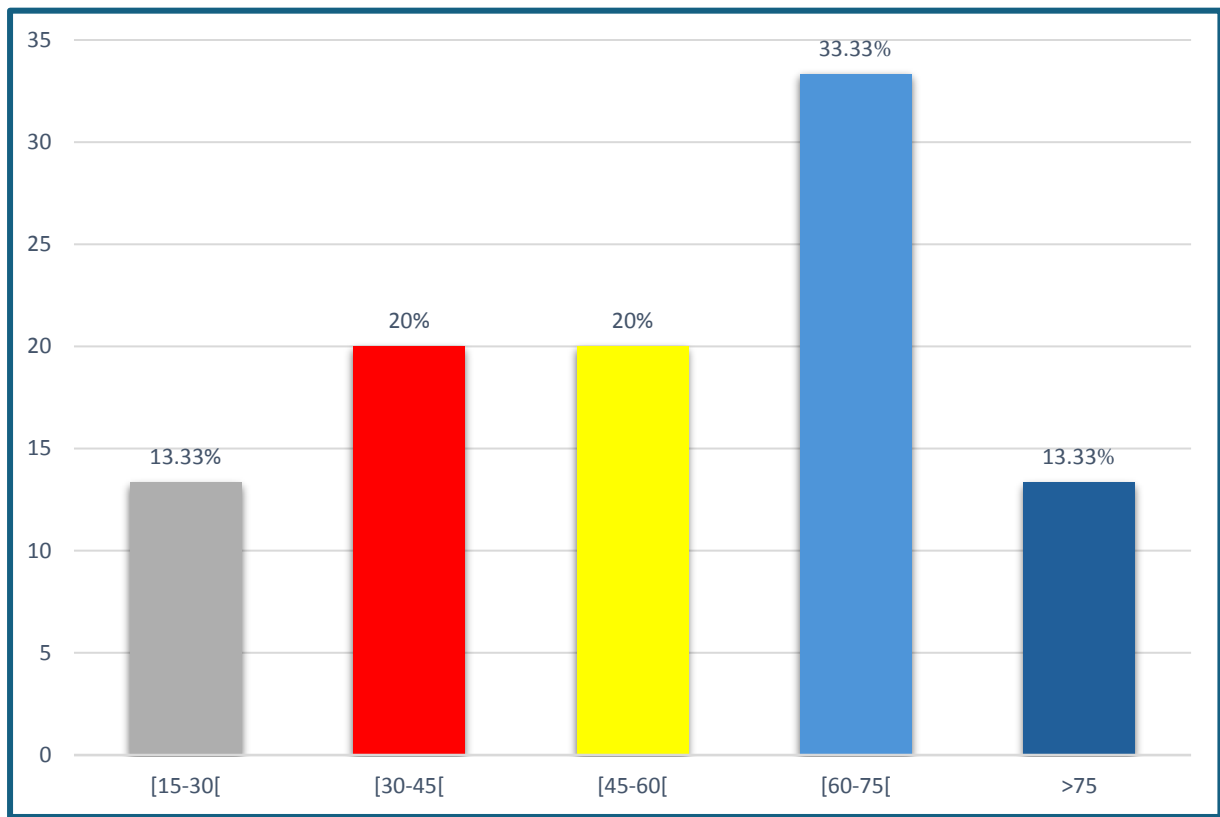


Figure 11: Répartition des patients selon la classe d'âge

3. Les données cliniques

3.1 ATCD :

Quatre malades (4) soit vingt-six virgule soixante-six pourcent (26.66%) des patients avaient un ATCD d'ulcère gastroduodénal non documenté.

Onze malades (11) soit soixante-treize virgule trente-trois pourcent (73.33%) des patients n'avaient pas d'ATCD d'ulcère gastroduodénal (**Figure 12**).

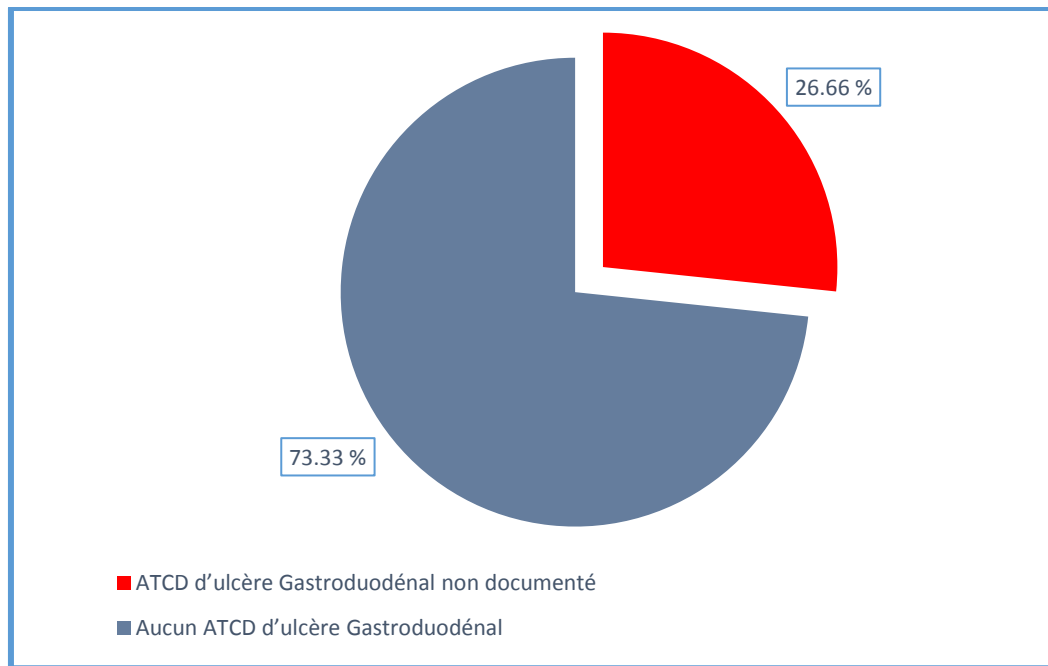


Figure 12 : Répartition des patients selon les ACTD médico-chirurgicaux

3.2 Les signes anémiques

Dans notre série d'étude 6 patients soit quarante pourcent (40 %) ne présentant pas des signes anémiques.

Le syndrome anémique était présent chez 9 patients, représenté par :

- la polypnée : 4 patients soit vingt-six virgule soixante-six pourcent (26.66%)
- la tachycardie : 2 patients soit treize virgules trente-trois pourcent (13.33%)
- la pâleur : 3 patients soit vingt pourcent (20%) des cas. **(Figure 13).**

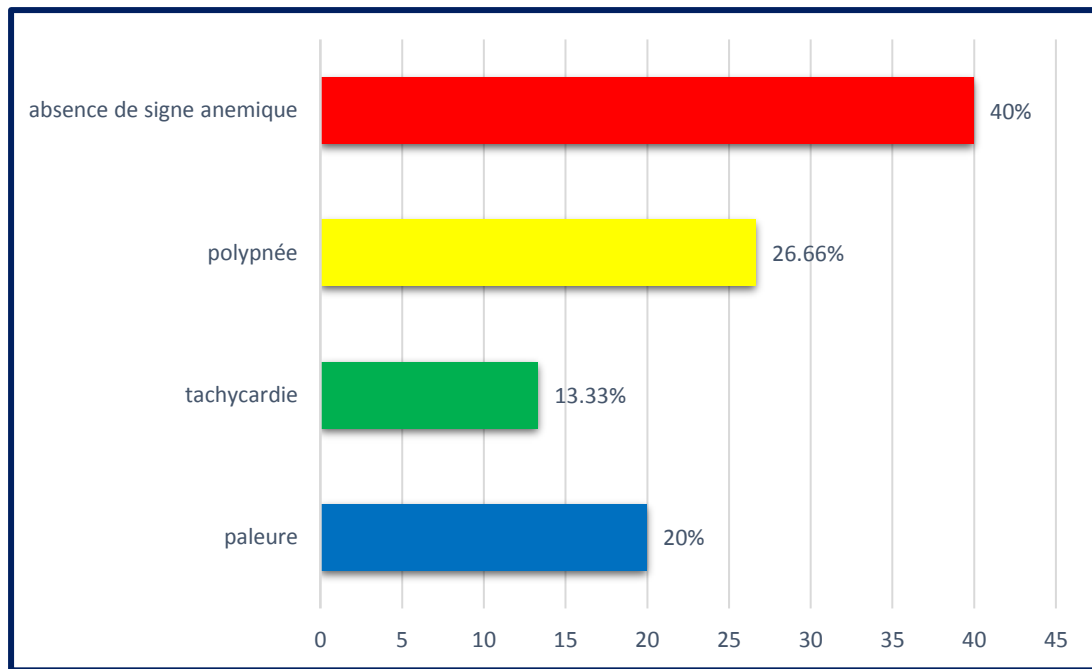


Figure 13 : Répartition des patients selon les signes anémiques (pâleur, tachycardie, polypnée)

3.3 Les signes neurologique

L'étude faite sur les 15 patients a montrée qu'il y a apparition de deux types de troubles neurologiques chez six (6) patients soit quarante pourcent (40 %) :

- Troubles de la conscience : 2 patients soit treize virgules trente-trois pourcent (13.33%).
- Déficit moteur : 4 patient soit vingt-six virgule soixante-six pourcent (26.66%).

Le signe neurologique le plus dominante est le déficit moteur.

Soixante pourcent (60%) des cas n'avaient pas des troubles neurologiques, (**Figure 14**).

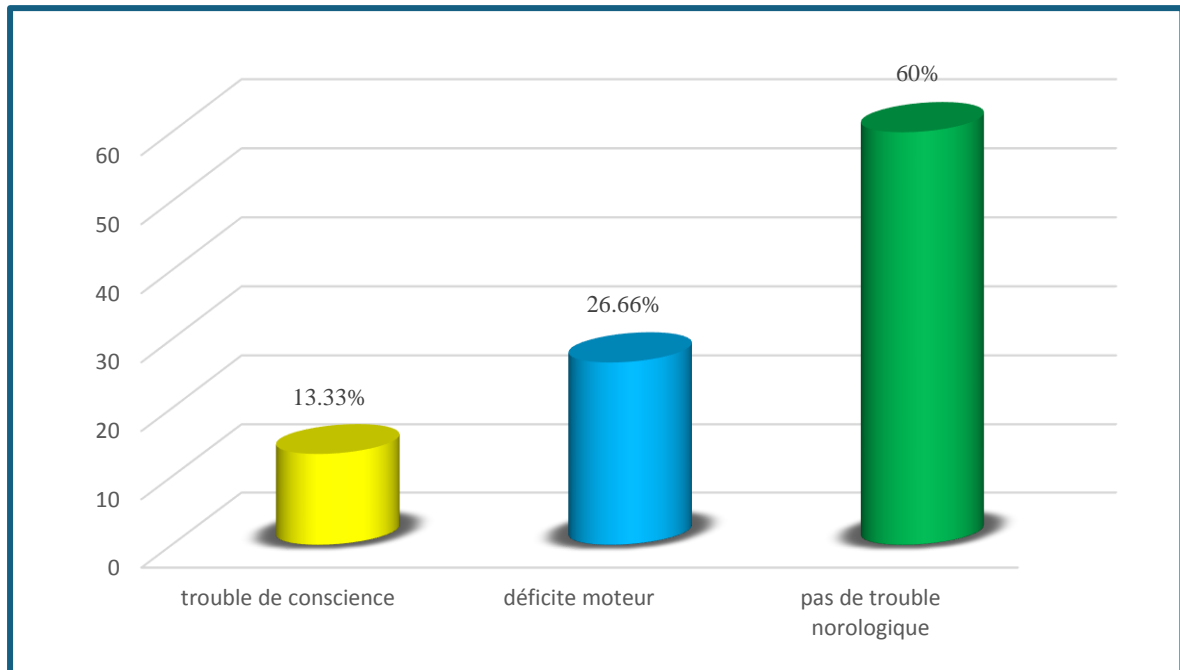


Figure 14 : Répartition des patients selon les signes neurologiques

3.4 Les signes digestifs

Le vomissement était le signe digestif le plus répandu, il était présent chez 4 patient soit vingt-six virgule soixante-six pourcent (26.66%) des cas.

L'épigastralgie et la diarrhée étaient présents dans vingt pourcent (20 %) pour chacun.

Trente-trois virgule trente-trois pourcent (33.33%) des cas n'avaient pas des signes digestifs (**Figure 15**).

Résultats

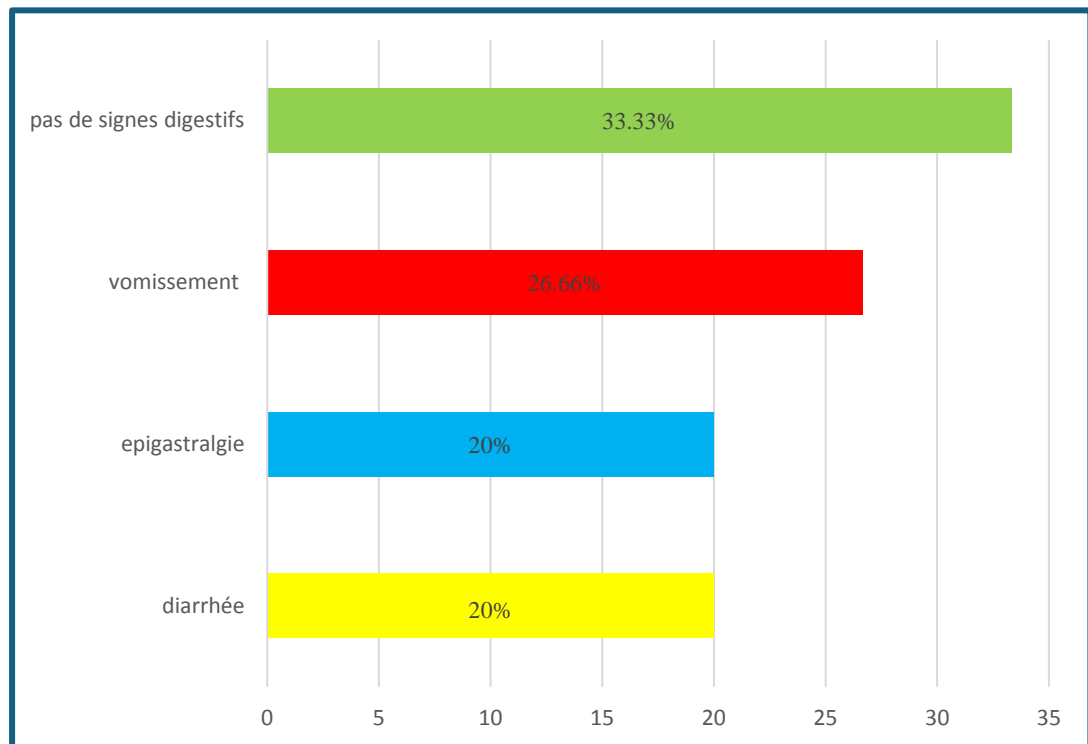


Figure 15 : Répartition des patients selon les signes digestifs

4. Les données paracliniques :

4.1 Taux d'hémoglobine

Neuf (9) patients avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 7g/dl soit soixante (60%) des cas.

Six (6) patients avaient un taux d'hémoglobine entre 7-10g/dl soit quarante pourcent (40%) des cas (Tableau 2).

Tableau 2: Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

| Taux d' HB | Effectif | Fréquence |
|------------|----------|-----------|
| <7g/dl | 9 | 60% |
| 7-10g/dl | 6 | 40% |
| Totale | 15 | 100% |

Résultats

4.2 VGM

Neuf (9) patients avaient une normocytose soit soixante pourcent (60 %) des cas.

Six (6) patients avaient une macrocytose soit quarante pourcent (40 %) des cas (**Figure16**).

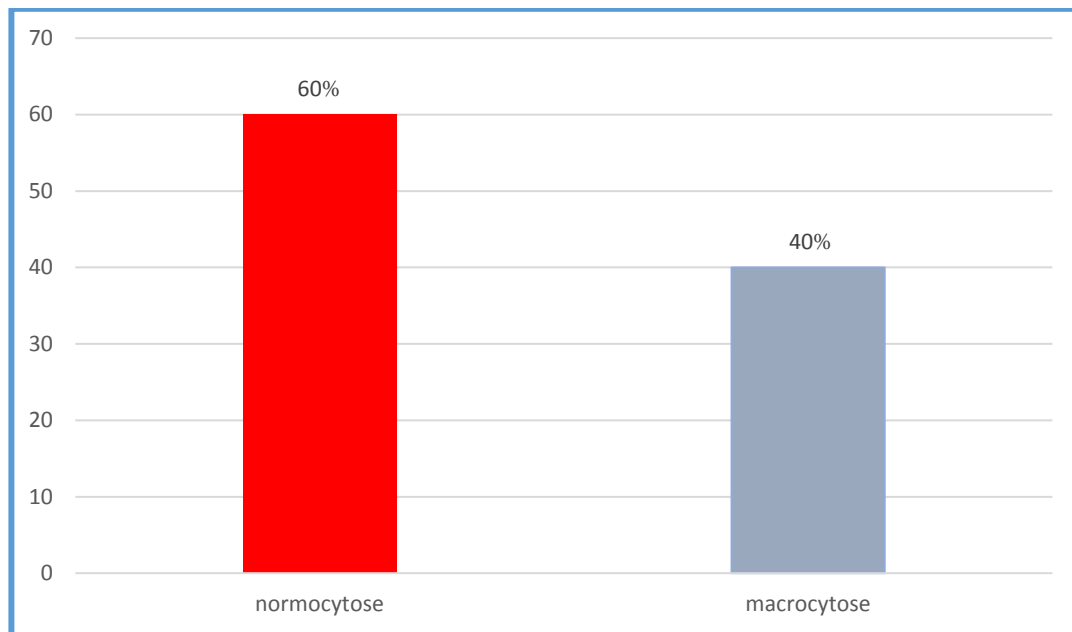


Figure16 : Répartition des patients selon le VGM

4.3 Dosage de vitamine B 9

Quarante pourcent (40 %) des patients avaient un taux d'acide folique bas (Vitamine B9) (6 patients).

Treize virgules trente-trois pourcents (13.33%) avaient un taux élevé d'acide folique (2patients).

Quarante-six virgule soixante-six pourcent (46.66) avaient un taux normale d'acide folique (7patients), (**Figure 17**).

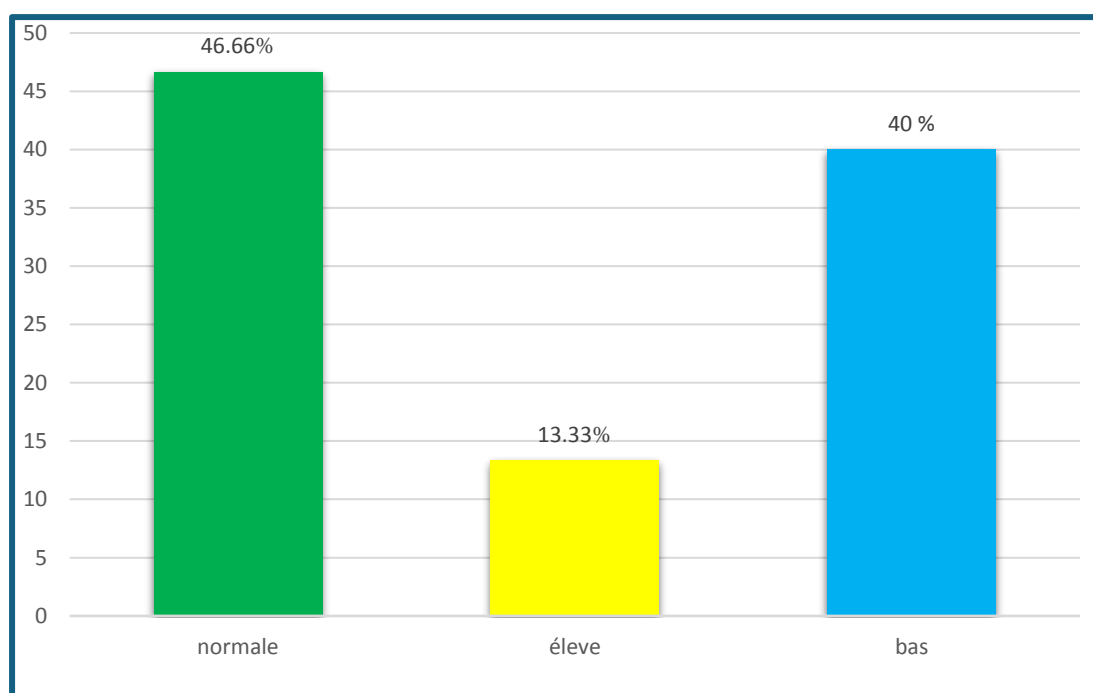


Figure 17: Répartition des patients selon le dosage de la vitamine B9

4.4 Répartition des patients selon le dosage des anticorps anti-facteurs intrinsèques et des Ac anti-cellules pariétales

4.4.1 Dosage des anticorps anti-facteurs intrinsèques

Cinque (5) patients avaient fait le dosage des anticorps anti facteurs intrinsèques soit trente-trois virgule trente-trois pourcent (33.33%) revenu élever.

Dix (10) patients n'avaient pas fait le dosage des anticorps anti facteurs intrinsèques soit soixante-six virgule soixante-six pourcent (66.66%), (**Figure 18**).

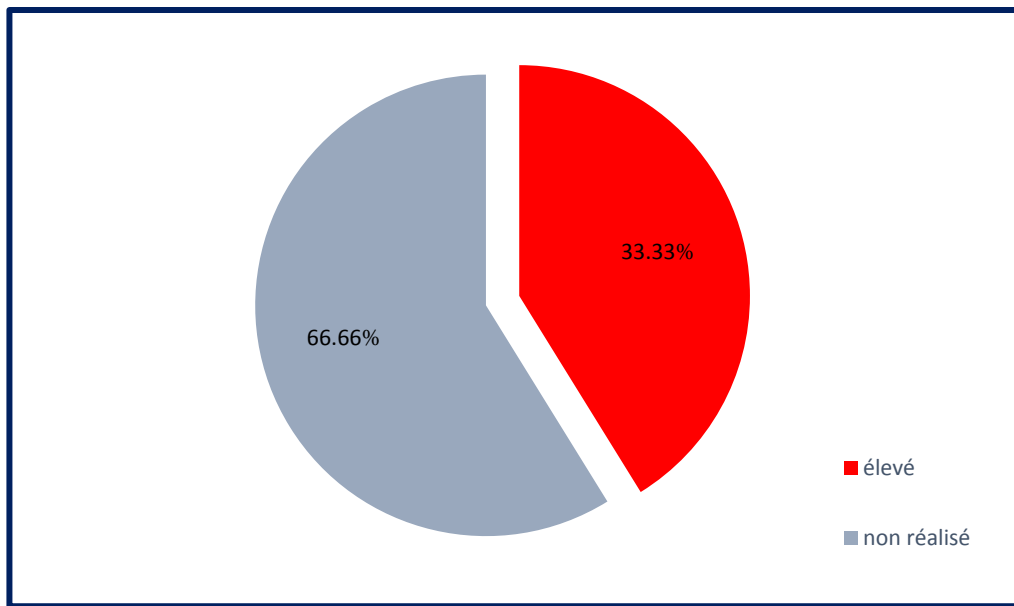


Figure 18 : Répartition des patients selon le dosage des anticorps anti-facteurs intrinsèques

4.4.2 Dosage des anticorps anti-cellules pariétales

Quatre patient avait fait le dosage des anticorps anti-cellules pariétales gastriques revenu normal soit vingt-six virgule soixante-six pourcent (26.66%) des cas.

Onze patients (11) patients n'avaient pas fait le dosage des anticorps anti cellules pariétales soit soixante- treize virgule trente- trois (73.33 %), (**Figure 19**).

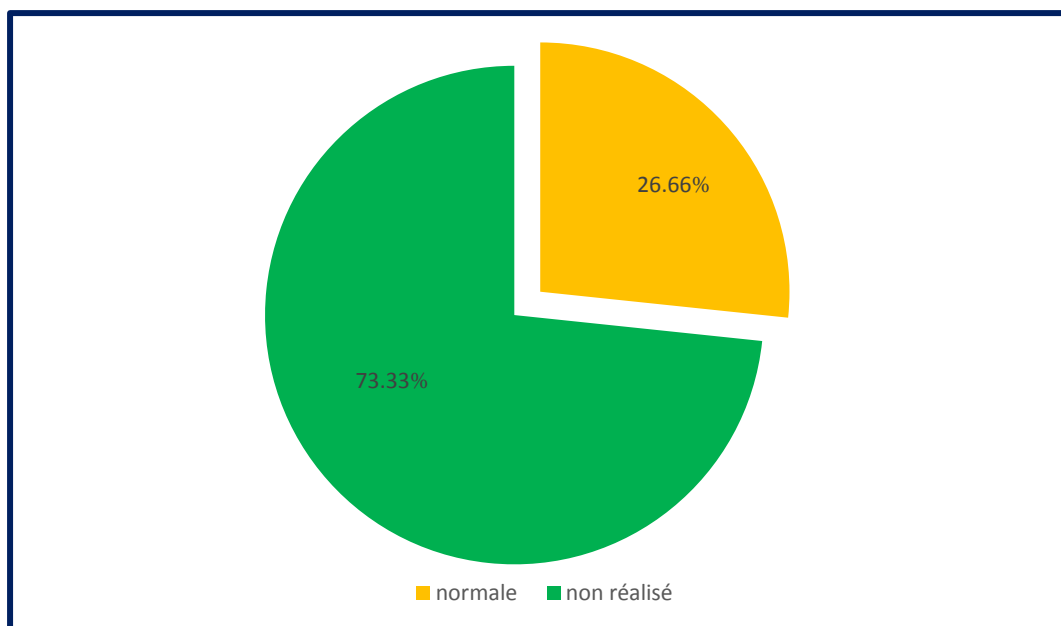


Figure 19 : Répartition des patients selon le dosage des anticorps anti cellules pariétales

Résultats

4.5 Les résultats de la FOGD

Cinquante-trois virgule trente-trois pourcent (53.33%) des cas soit 8 patients ont réalisé la FOGD, les résultats trouvés sont :

- Un (1) patient était normale soit (6.66%).
- Sept (7) patients représentant des signes différentes ; artrite congestive, artrite exulcérée, aspect pale diffuse de la muqueuse, gastrite purpurique et hémorragique, muqueuse fundique érosive soit (6.66%) pour chacun.
- Deux (2) patients avaient une pâleur diffuse de la muqueuse soit (13.33%).

Quarante-six virgule soixante-six pourcent (46.66%) des cas n'avaient pas réalisé la FOGD (7 patients) (**Figure 20**).

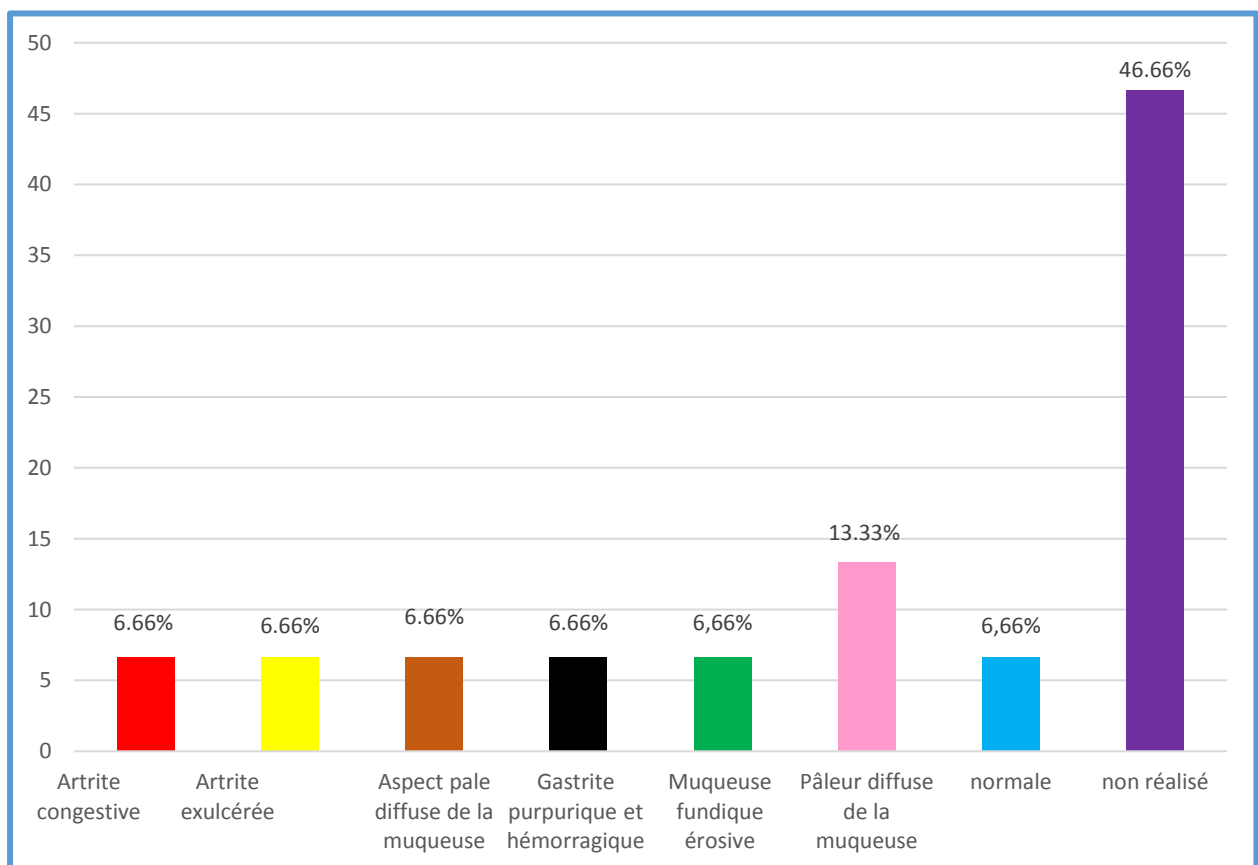


Figure 20 : Répartition des patients selon les résultats de la FOGD

Résultats

4.6 Résultats de la biopsie gastrique :

Tableau 3 : Répartition des patients selon les résultats de la biopsie gastrique

| Biopsie gastrique | Effectif | Fréquence |
|---|----------|-----------|
| Gastrite atrophique | 4 | 26.66% |
| Gastrite atrophique avec métaplasie | 3 | 20% |
| Gastrite chronique atrophique avec infection à Hp | 2 | 13.33% |
| Non réalisée | 6 | 40% |
| Total | 15 | 100% |

Neuf (9) patients ont réalisé une biopsie gastrique soit 60%.

Quatre (4) fibroscopies normales ont objectivées une atrophie gastrique soit (26.66%).

Sept (7) patients avaient une gastrite atrophique sans Hp soit (46.66 %).

Deux (2) patients avaient une gastrite atrophique associée à une infection à Hp soit (13.33%).

5. Données étiologiques :

La maladie de Biermer était la cause la plus dominante. Elle était suspectée dans quarante pourcent (40 %) des cas (6 patients).

Deux (2) patients avaient le syndrome de non dissociation de vit B12 et deux (2) patients avaient la gastrite atrophique avec infection à Hp, soit treize pourcent (13%) pour chacun.

Cinque (5) patients soit trente-quatre pourcent (34%) n'avaient aucune étiologie, (**Figure21**).

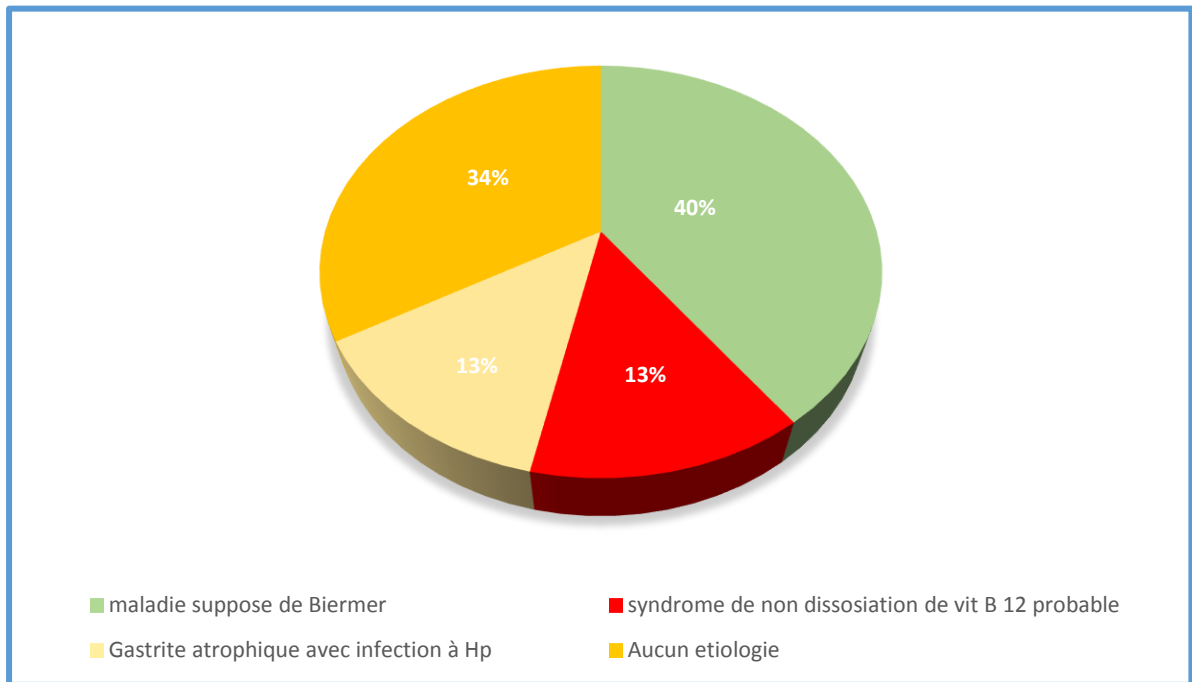


Figure21 : Répartition des patients selon les étiologies

Résultats

Tableau 4 : récapitulatif des données cliniques et paracliniques

| Données cliniques et paracliniques | | Effectif | Fréquence |
|--|-------------------------------------|----------|-----------|
| Sexe | Homme | 7 | 46,66% |
| | Femme | 8 | 53,33% |
| ATCD médico-chirurgicaux | ATCD d'UGD | 4 | 26.66% |
| | Aucun ATCD d'UGD | 11 | 73.33% |
| Signes anémiques | Pâleur | 9 | 60% |
| | Tachycardie | 9 | 60% |
| | Polypnée | 9 | 60% |
| Signes neurologiques | Déficit moteur | 4 | 27% |
| | Trouble de conscience | 2 | 13.33% |
| Signes digestifs | Vomissement | 4 | 26.66% |
| | Epigastralgie | 3 | 20% |
| | Diarrhée | 3 | 20% |
| Taux d'HB | <7g/dl | 9 | 60% |
| | 7-10g/dl | 6 | 40% |
| VGM | 80-99fl=Normocytose | 9 | 60% |
| | >100fl=Macrocytose | 6 | 40% |
| Dosage des vitamines B9 | Bas | 6 | 40% |
| | élevé | 2 | 13.33% |
| | normale | 7 | 46.66% |
| Dosage des AC anti-facteurs intrinsèques | Elevé | 5 | 33.33% |
| | Non réalisé | 10 | 66.66% |
| Dosage des AC anti-cellules pariétales | Normal | 4 | 26.66% |
| | Non réalisé | 11 | 73.33% |
| Biopsie gastrique | Gastrite atrophique | 4 | 26.66% |
| | Gastrite atrophique avec Hp | 2 | 13.33% |
| | Gastrite atrophique avec métaplasie | 3 | 13.33% |
| | Non réalisée | 6 | 40% |
| FOGD | réalisées | 8 | 53.33% |
| | non réalisées | 7 | 46.66% |

DISCUSSION

Discussion

1. Limites de notre étude:

Notre étude a rencontré certaines insuffisances, spécialement:

- Quelques dossiers étaient insuffisants.
- Certains examens complémentaires n'ont pas été réalisés vu les conditions économiques défavorables de certains patients comme: les anticorps anti facteur intrinsèque, les anticorps anti- cellules pariétales, les dosages vitaminiques, le dosage des métabolites de la vitamine B12, la fibroscopie oesophago-gastroduodénale, et surtout IRM médullaire et cérébrale.

2. Données sociodémographiques :

2.1 Sexe :

Les résultats de notre travail montrent une légère prédominance féminine avec (53.33%) des femmes (8 patients) et 46.66% d'hommes soit (7patientes) avec une sex-ratio femmes/hommes de 0.87.

Ces résultats sont inférieurs à une étude réalisée à Tizi-Ouzou (Algérie), sur 90 dossiers et dans les résultats correspondent à un sexe ratio soit $F/H = 1,30$ [42].

Nos résultats se rapprochent à une étude qui propos 20 patients en France, une prédominance féminine a été enregistrée avec un sexe ratio F/H de 1,2 [7]. Ainsi dans une autre série [43] où le sexe ratio est de 1,22 à propos d'une étude de 100 cas en Tunisie. Dans le service d'hématologie de Sétif en Algérie, nous notons également cette prédominance féminine avec un sexe ratio (F/H) = 1,17 [44].

2.2 L'âge :

Dans notre étude, l'âge moyen des patients était de 55 ± 17 ans, un résultat similaire à celui rapporté dans la majorité des publications.

Ainsi, une étude réalisée à Tizi-Ouzou (Algérie), indique un âge moyen de $55,5 \pm 16,4$ ans, avec des extrêmes allant de 16 à 87 ans [42]. De même, une étude en Tunisie rapporte un âge moyen de $53,6 \pm 17,6$ ans, avec des valeurs extrêmes comprises entre 13 et 88 ans [43].

Des résultats rapportés à Sétif révèlent un âge médian de 57 ans, avec des extrêmes de 16 à 90 ans [44].

À l'inverse, l'étude menée au service d'hématologie du CHU Beni Messous, montre que la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 60 et 75 ans [45].

Discussion

Selon l'étude réalisée au service d'hématologie de Marrakech chez des patients présentant une carence en vitamine B12, l'âge moyen observé était de 62 ans, avec des extrêmes allant de 38 à 89 ans [46].

3. Les données cliniques

3.1 ATCD :

Dans notre étude 4 malade soit (26.66%) avaient un ATCD d'ulcère gastroduodénale non documenté, par contre 11 cas soit (73.33%) n'avait pas.

D'autres travaux on a mis en évidence, dans les antécédents médicaux, la survenue d'un accident vasculaire cérébral chez 6 patients, une thyroïdite chez 5 patients, ainsi qu'un diabète insulino-dépendant chez un seul patient [43].

Par ailleurs, les antécédents les plus fréquemment retrouvés étaient un diabète de type 2 chez 8 patients (6,5 %), une prise d'anti-H2 chez 3 patients (2,4 %) et un vitiligo chez 2 patients (1,6 %) [46].

Divers antécédents médico-chirurgicaux peuvent être associés à une anémie mégalo-blastique, notamment l'anémie chronique, les maladies auto-immunes, la drépanocytose, les épisodes hémorragiques, ou encore des antécédents de chirurgie pour ulcère gastro-duodénal (UGD). Ces facteurs sont souvent intriqués et peuvent se potentialiser, les antécédents d'anémie chronique non typée sont les plus fréquemment rapportés, représentant (22,2 %) des cas [47].

3.2 Les signes anémiques :

Dans une étude menée sur un échantillon de 90 patients, le syndrome anémique était présent chez 85 patients, soit (94,44%). Son apparition était isolée dans (27%) des cas, associée à des troubles neurologiques dans (24%) des cas, et liée à des troubles digestifs dans (19%) des cas [42].

En revanche, dans une autre étude réalisée en Tunisie sur 100 cas, un syndrome anémique a été identifié chez 89 patients, soit (89%) [43].

Selon d'autre étude au Maroc, l'anémie due à une carence en vitamine B12 est à l'origine de manifestations hématologiques graves, notamment une pâleur cutanéomuqueuse observée chez 118 patients (97,5%) et des signes cardiovasculaires, comme la tachycardie, présents chez 56 patients (46%) [46].

Dans notre étude, le syndrome anémique a été relevé chez (60%) des cas, associée à la pâleur chez (20%) des cas, la tachycardie (13.33%) des cas et la polypnée (26.66%) des cas.

Nos résultats sont différents de ceux rapportés dans les études précédentes.

Discussion

3.3 Les troubles neurologiques:

Les paresthésies et les sensations de fourmillements sont dues à l'atteinte des fibres nerveuses longues. La carence en vitamine B12 constitue l'une des causes organiques les plus fréquemment associées à la démence [49].

Environ (40 %) des patients atteints de démence, notamment ceux souffrant de la maladie d'Alzheimer, présentent des taux sériques bas de vitamine B12 [50].

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande d'inclure le dosage de la vitamine B12 dans le bilan diagnostique de la maladie d'Alzheimer [51]. Certains auteurs suggèrent même d'élargir cette démarche à l'ensemble des formes de démences.

Le syndrome pyramidal se manifeste souvent uniquement par un signe de Babinski bilatéral. Le déficit moteur, quant à lui, est rare et se retrouve surtout dans les formes évoluées, diagnostiquées tardivement comme c'était le cas chez trois patients. La sclérose combinée de la moelle, observée dans (25 à 44 %) des cas de carence en vitamine B12, est particulièrement suggestive de ce déficit [49, 29, 52].

Dans notre série il y a l'apparition de deux types de troubles neurologiques qui sont le trouble de conscience représente (13.33%) des patients et la déficit moteur représente (26.66%).

3.4 Les troubles digestifs :

Les troubles digestifs ont été étudiés dans plusieurs travaux de recherche.

Dans une étude menée sur 90 patients, ces troubles étaient présents chez 39 patients, soit (43,33 %) des cas, dont 5 patients (5,55 %) présentaient des troubles tels que vomissements et diarrhées [42].

Les troubles digestifs se manifestaient par un amaigrissement chez 13 patients (28,8 %), des douleurs abdominales chez 12 patients (26,6%), et des épisodes de diarrhée et de vomissements chez 5 patients (11,1 %) [47].

Une autre étude, menée en Tunisie sur 100 patients, rapporte la présence d'un syndrome digestif dans (88%) des cas [43].

Dans d'autre étude, les signes digestifs étaient présents chez 42 patients, soit (34,7 %) des cas [46].

Dans notre travail, les troubles digestifs ont été retrouvés dans (66,66 %) des cas, avec une répartition comme suit : les vomissements dans (26,66 %), et la diarrhée ainsi que l'épigastralgie dans (20 %) des cas chacun. nos résultats donc ne sont pas cohérent avec ceux d'autres études.

Discussion

4. Les données paracliniques

4.1 Taux d'hémoglobine :

Un taux d'hémoglobine (Hb) inférieur à 12 g/dl indique la présence d'une anémie, tandis qu'un taux supérieur ou égal à 12 g/dL indique son absence.

Dans une étude réalisée à Tizi-Ouzou (Algérie), une anémie a été retrouvée chez (80 patients), tandis que 10 patients ne présentaient pas d'anémie [42].

Une diminution du taux d'hémoglobine constitue un signe clinique de la carence en vitamine B12. Dans ce contexte, le taux moyen d'hémoglobine observé est de 8,16 g/dl [53]. Un chiffre proche de celui rapporté en France, avec une moyenne de 7,9 g/dl [7].

Par ailleurs, l'anémie a été observée dans (89 %) des cas, avec une moyenne d'hémoglobine de 7,60 g/dl, allant de 3,3 à 11,6 g/dl [42].

Dans une étude française portant sur 48 cas, 21 patients (soit 44 %) présentaient une hémoglobémie inférieure à 10 g/dl, dont 9 patients (19 %) avec un taux inférieur à 8 g/dl [48].

Dans notre étude 9 patients (soit 60%) présentaient un taux d'Hb inférieure à 7g/dl, et 6 patients avaient un taux d'Hb entre 7- 10g/dl soit (40%), Nos résultats sont rejoint avec ceux rapportés dans les études précédentes.

4.2 Le VGM :

Dans notre étude, nous avons observé que :

(60 %) des cas (9 patients) présentaient une normocytose.

(40 %) des cas (6 patients) présentaient une macrocytose.

Nos résultats se rapprochent avec ceux rapportés dans la littérature ;

Une étude menée sur un échantillon de 90 patients, a identifié une normocytose chez 31 patients (VGM compris entre 80 et 100 fl) et une macrocytose chez 47 patients avec un VGM supérieur à 10 fl [42].

De plus, dans une autre étude, 7 patients présentaient un VGM normal, correspondant à une anémie normocytaire [49]. Par ailleurs, d'autres résultats rapportent une anémie normocytaire chez 6 patients (60 %) et une anémie microcytaire chez 2 patients [43].

4.3 Dosage de la vitamine B9 :

Les dosages de la vit B12, de l'homocystéine, et de l'acide méthyl-malonique étaient normaux, alors que les folates étaient augmentés à 1050ng/ml (N= 17ng/ml) [54].

Discussion

Dans notre étude le taux d'acide folique était bas chez (40%) patients, élevés chez (13.33%), et normal chez (46.66%) patients.

4.4 Dosage des anticorps anti-facteurs intrinsèques et des anticorps anti-cellules pariétales :

Les anticorps anti-facteur intrinsèque (anti-FI) étaient retrouvés à un taux quatre fois supérieur à la normale (4,40 U/ml), tandis que les anticorps anti-cellules pariétales gastriques (anti-CPG) étaient négatifs [54].

La sensibilité des anticorps anti-FI est d'environ (50 %), tandis que leur spécificité est très élevée, supérieure à 98 %. En revanche, les anticorps anti-CPG présentent une sensibilité plus élevée (> 90 %) mais une spécificité plus faible (environ 50 %) [58].

Des résultats rapportés que la recherche d'auto-anticorps (anti-FI et anti-CPG) est positive dans (43 %) des cas (52 patients). Parmi eux, 10 patients (8,3 %) présentent uniquement des anticorps anti-FI, tandis que 18 patients (14,9 %) présentent uniquement des anticorps anti-CPG. Les deux anticorps sont présents simultanément chez 24 patients (19,8 %) [46].

Les anticorps anti-FI sont détectés chez (32%) des patients, par contre (85,9%) pour les anticorps anti-CPG [43].

Dans notre étude, (46.66%) des cas ayant réalisé le dosage des Ac anti facteurs intrinsèque présentaient un taux élevé, tandis que (26.66%) des cas ayant effectué le dosage des Ac anti CPG avaient des résultats normaux.

4.5 Résultats de la biopsie gastrique :

Dans une étude portant sur 121 cas d'anémie par carence en vitamine B12, la fibroscopie gastrique avec biopsie a révélé une gastrite fundique auto-immune dans 52 cas (43 %), une gastrite atrophique dans 48 cas (39,7 %), et une métaplasie intestinale dans 22 cas (18,2 %). Des signes de dysplasie ont été notés dans un cas (0,8 %), tandis que la fibroscopie était normale dans 21 cas (17,3 %). L'infection à *Helicobacter pylori* (HP) a été mise en évidence dans 88 cas (72,7 %) [46].

Dans une autre série, la biopsie gastrique, réalisée chez 54 patients, a révélé une gastrite atrophique fundique chez 44 patients [43].

Parmi 30 patients examinés, la biopsie gastrique a montré 2 cas normaux, 14 cas de gastrite atrophique, dont 5 avec des caractéristiques compatibles avec la maladie de Biermer, et 3 cas avec présence d'Hp [47].

Dans notre propre série, la biopsie gastrique a permis d'identifier une gastrite atrophique dans 4 cas (26,66 %), une gastrite atrophique avec métaplasie intestinale dans 3 cas (20 %), et une gastrite chronique atrophique associée à une infection à Hp dans 2 cas (13,33 %).

Discussion

5. Données étiologique

Deux étiologies principales de la carence en vitamine B12 ont été identifiées : la maladie de Biermer et le syndrome de NDB12PP, chacune représentant 43% des cas (52 patients), aucune cause n'a pu être déterminée dans 14 % des cas (17 patients).

La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* (HP) est élevée dans les deux groupes : 73% chez les patients atteints de la maladie de Biermer (38/52) et 78,8% chez ceux présentant un syndrome de NDB12PP (41/52) [46].

Dans la littérature, la maladie de Biermer est responsable de 20 à 50 % des carences en vitamine B12 chez l'adulte. Son évolution peut être marquée à long terme par un risque accru de néoplasies gastriques [5, 55].

Le syndrome de NDB12PP constitue 43 % des cas, un chiffre en accord avec les données occidentales où il représente 50 à 60 % des étiologies [56,57]. Ce syndrome est aujourd'hui la première cause de carence en cobalamine chez les personnes âgées, principalement en lien avec une atrophie gastrique, souvent associée à une infection à HP [57].

Les résultats de notre étude sont cohérents avec ceux de la littérature, où la maladie de Biermer est la cause principale de la carence en vit B12 représentant (40%) des cas, le syndrome de NDB12PP et la gastrite atrophique avec Hp représentaient (13.33%) des cas pour chacun, et d'autre étiologies représentaient (33%).

CONCLUSION

Conclusion

Conclusion :

A la fin de notre étude dans le service de médecine d'hématologie, nous pouvons parachever ce travail par la conclusion que, la carence en vitamine B12 était fréquente chez les sujets âgés avec une fréquence très importante par rapport aux sujets jeunes.

Le diagnostic de la carence en vitamine B12 est surtout clinico-biologique ; le dosage vitaminique est le meilleur examen pour sa confirmation.

La maladie de Biermer était l'étiologie la plus fréquente dans notre étude.

Le traitement principal que nous avons noté chez nos malades est la vitaminothérapie à vie.

Les recommandations que nous pouvons prescrire pour les recherches futures:

- Etudier correctement et profondément les dossiers d'hospitalisations enfin d'assurer la complétude des données.

- Réaliser une approche minutieuse à la recherche de toute information pouvant évoquer ce déficit vitaminique.

- Toujours effectuer un examen complet enfin de poser un diagnostic précoce et effectuer une meilleure prise en charge. A l'endroit de la population :

- Avoir une alimentation riche et variée en particulier chez les personnes âgées à fin d'éviter tout cas de carence alimentaire en vit B12.

- Etre attentif au traitement.

- Eviter l'automédication. A l'endroit des autorités sanitaires :

- Mettre à la disposition de toute structure sanitaire un plateau technique approprié à fin de poser un diagnostic rapide de la carence en vitamine B12.

REFERENCES

Références

REFERENCES:

- [1]. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:2-11.
- [2]. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Ann Rev Med* 2000;51:357-75.
- [3]. Pautas E, Chérin P, De Jaeger C, Godeau P. Carence en vitamine B12 chez le sujet âgé. *Presse Med* 1999; 28:1767-70.
- [4]. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994; 96: 239- 46.
- [5]. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CAMJ* 2004; 171:251-60.
- [6]. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990;76:871-81.
- [7]. Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demangeat C, Ruel- lan A, et al. Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts. À propos de 20 observations. *Rev Med Intern* 2000; 21:946-55.
- [8]. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92:1191–8. Anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1268-72.
- [9]. Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP. Vitamin B12 deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatr* 2003; 58:30-8.
- [10]. Lee GR, Herbert V. Pernicious anemia. In: Lee GR, Foerster Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th Ed. Philadelphia PA: Williams & Wilkins 1999; pp.941-78.
- [11]. Andrès E, Noel E, Kaltenbach G. Comment: treatment of vitamine B12 deficiency Anemia: Oral versus parenteral therapy. *Ann Pharma- Cother* 2002; 36:18-10.
- [12]. Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of vitamin B12 deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1268-72.
- [13]. Russel R M. Vitamin requirements in old age. *AgeNutr*1992; 3:20-3.
- [14]. Nicolas JP, Guéant J L. Absorption, distribution et excrétion de la vitamine B12.1994;30 : 270-82.
- [15]. Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. *Lancet*1998; 352:1721-2.
- [16]. Karnaze DS, Carmel R. Low serum cobalamin levels in primary degenerative dementia: do some patients harbor atypical cobalamin deficiency states. *Arch Intern Med* 1987; 147: 429-431.
- [17]. Cole MG, Prehal JF. Low serum vitamin B12 in Alzheimer-type dementia. *Age Aging* 1984; 13:101-105.
- [18]. Sakly G, Hellara O, Trabelsi A, Dogui M. Neuropathie périphérique réversible liée au déficit en vitamineB12.Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology 2005 ; 35: 149-153.
- [19]. Dr Manuel Esperanca. The wonders of vitamin B12: keep sane and young. Library of congress. 2011

Références

- [20]. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger L. Carences en [B12] vitamine B12 chez l'adulte: étiologies, manifestations cliniques et traitement. *Rev Med Intern* 2005; 145: 938-946.
- [21]. Andres E, Vogel T, Mecili M, Kaltenbach G. Analyse des manifestations hématologiques des carences en vitamine B12 chez 103 patients âgés d'au moins 75ans. *Rev Med Intern* 2012; 32: 58-81.
- [22]. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Elisabeth P A, Noblet M, Maloisel F, Schlienger J , Blickle JF. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171: 251-259.
- [23]. Guéanant JL, Adjalla C, Lambert D, Nicolas JP. Physiologie et pathologie de l'assimilation des cobalamines. *Issue 2* 1993; 8: 89-96.
- [24]. Markle HV. Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996; 33:247-356.
- [25]. Tredici G, Buccellato F.R, Braga M, Cavalletti G, Ciscato P, Moggio A, Scalabrino G. Polyneuropathy due to cobalamin deficiency in the rat . *J Neurol* 1998 ; 15: 18-29.
- [26]. Dreyfus B, Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP. *L'Hématologie de Bernard Dreyfus*. 2eme ed, Paris 1992 : pp.524-5.
- [27]. Kim GS, Kim C-H, Park JY, Lee K-U, Park CS. Effects of vitamin B12 on cell proliferation and cellular alkaline phosphatase activity in human. Bone marrow stromal osteoprogenitor cells and UMR106 osteoblastic cells 1996; 45:1443-6.
- [28]. Carmel R. Malabsorption of food cobalamin. *Clin Haematol* 1995; 8: 639-55.
- [29]. Savage DJ, Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8:657-78.
- [30]. Bage H. Un nouveau cas de sclérose combinée de la moelle révélatrice d'un déficit en vitamine B12 découverte à l'occasion de la rééducation chez des patients. 2008 ; 13 :7-14.
- [31]. Spatz R. Pernicieuse Anemia- Funicular Spinal disease-Pernicieuse-Psychosis [Pernicious anemia, funicular myelopathy, psychosis]. *Nervenarzt* 1969; 40:475-481.
- [32]. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318:1720-1728.
- [33]. Roos D, Willanger R. Various degrees of dementia in a selected group of gastrectomized patients with low serum B12. *Acta Neurol Scand* 1977; 55:363-376.
- [34]. Sai H. Chavala, Gregory S. Kosmorsky, Mina K. Lee, Michael S. Lee A. Optic neuropathy in vitamin B12 deficiency. *EJ of Internal medicine* 2005; 16: 447-448.
- [35]. Henry E. Hamilton, P M, LIP P. ELLISANDRAYMOND F. SHEETS. Visual impairment due to Optic neuropathy in Pernicious anemia: Report of a case and Review of the literature. 1958: 234-238.
- [36]. Loukili N H, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M, Andrès E. Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations. *Rev Med Intern* 2004 ; 25 : 556-561.
- [37]. Federicia L, Loukili NH, Zimmerc J, Affenbergera S, Maloiseld F, Andrès E. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature. *Rev Med Intern* 2007; 28:225-231.

Références

- [38]. Carmel R. Pernicious anemia: the expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1712-1714.
- [39]. Masson et Piette cie. Abrégé de cytologie et de physiologie hématologique; troubles du métabolisme de la vitamine B12 et de l'acide folique. 1975; 186: 28-31.
- [40]. Rasmussen Safernhof P M, Scanlon K S. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 10-17.
- [41]. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurements of methylmalonic acid and homocystein vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem* 2000; 46:1277-83.
- [42]. Boughezraoune K, Moghraoui K. Etude prospective et rétrospective de l'incidence de l'anémie par carence en vitamine B12: stage réalisé au service d'hématologie du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou [thèse de doctorat]. Tizi-Ouzou: Université Mouloud Mammeri; 2015
- [43]. Belghith A, Mahjoub S, Ben Romdhane N. Etude étiologique des carences en vitamine B12, étude prospective à propos de 100 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2009;30(4):384.
- [44]. Touil FZ, Bentahar I, Achichi A, Hamdi S. Étude de la carence en vitamine B12: étude rétrospective à propos de 395 cas. *Service d'hématologie - CHU de Sétif, Algérie*. 2009;4-17.
- [45]. Ferroudj N, Kaci Z, Kerrar C, Brahimi Z, Ahmidatou H, Belhani M. Étiologies et évolution des anémies par carence en facteurs antipernicieux: étude rétrospective à propos de 59 cas. *Service Hématologie, CHU Beni Messous, Algérie*. 2009;7-19.
- [46]. Nafil H, Tazi I, Sifessalam M, Bouchtia M, Mahmal L. Profil clinique, biologique et thérapeutique de l'anémie par carence en vitamine B12 dans le service d'hématologie de Marrakech (Maroc). *Bull Soc Pathol Exot*. 2013;106:83-8.
- [47]. P.A.R. Les anémies mégaloblastiques. Carence en acide folique et/ou en vitamine B12 [Thèse de doctorat]. Dakar : Université Cheikh Anta Diop de Dakar; 2002.
- [48]. Urbanski G, Lavigne C, Renier G, Chevailler A. Description clinico-biologique d'une population monocentrique de maladie de Biermer, étude rétrospective à propos de 48 cas. *Rev Med Interne*. 2015;36(1):150–1. 71ème Congrès de la Société Nationale Française de Médecine Interne, Besançon.
- [49]. Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garret TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991; 70: 229–45.
- [50]. Tripathi M, Sheshadri S, Padma M, et al. Serum cobalamin levels in dementias. *Neurol India*. 2001; 49: 1284–86.
- [51]. S.D.B.P. Professionnelles. Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées. Mars 2008
- [52]. Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deuschl G, Lucking CH. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging finding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:822–7.
- [53]. Bachy E, Houot R. ECN en Fiche, Hématologie. Paris: Ellipses édition Marketing S.A; 2007. p. 32, 117.
- [54]. Gutierrez M, Franques J, Faivre A, Koric L, Chiche L, Attarian S, et al. Diagnostic d'une carence en vitamine B12 ou le signe de l'ordonnance. *Rev Neurol (Paris)*. 2010;166(2):242–247.
- [55]. Loukili NH, Noel E, Blaison G, et al. Données actuelles sur la maladie de Biermer: à propos d'une étude rétrospective de 49 patients. *Rev Med Interne*. 2004; 25(8):556–61.

Références

- [56]. Federici L, Loukili N H, Zimmer J, et al. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12: données personnelles et revue de la littérature. *Rev Med Interne*. 2007;28(4):225–33.
- [57]. Serraj K, Vogel T, Federici L, et al. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines alimentaires. *Presse Med*. 2009; 38(1):55–62.
- [58]. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med*. 2005;118:1154–59

Résumé

La vitamine B12 est un coenzyme joue un rôle clé dans de nombreuses réactions enzymatiques au sein des cellules. Elle est indispensable à la maturation des globules rouges, au bon fonctionnement du système nerveux et à la synthèse de l'ADN.

La carence en vitamine B12 peut avoir plusieurs étiologie, les plus courantes étant la maladie de Biermer, le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses et le manque d'apport.

Dans le but de comprendre la physiopathologie de la carence en vitamine B 12, nous avons réalisé une étude rétrospective de 15 cas colligés dans le service d'hématologie de CHU Constantine, dans une période allant de janvier 2020 à décembre 2024.

Nos résultats ont montré une prédominance féminin (53.33%) avec un sexe ratio de 0.87, la tranche d'âge la plus touchée est celle des [60-75]. La plupart des patients n'avait pas d'ATCD d'ulcère gastroduodinal (73,33%).

Les principaux signes cliniques étaient les signes anémique (60%), les signes neurologiques (40%) et les signes digestifs (66,66%).

Le taux d'hémoglobine a été inférieur à 7g/dl chez (60%) des cas. (60%) des patients avait un normocytose tandis que (40%) des patients avait un macrocytose.

Pour le dosage de la vitamine B9 elle est bas chez (40%) des patients et élève chez (13,33%) des cas.

Le dosage des anticorps anti FI est élevé chez (33,33%) des patients, par contre le dosage des anticorps anti CPG est normal chez (26,66%) des patients.

Une FOGD a été réalisé par (53,33%) des patients, et une biopsie gastrique a été fait par (60%) des cas.

Mots clés : Vitamine B12, Carence, Maladie de Biermer, Syndrome de non-dissociation de vit B12.

Summary

Vitamin B12 is a coenzyme that plays a key role in numerous enzymatic reactions within cells. It is essential for the maturation of red blood cells, the proper functioning of the nervous system, and DNA synthesis.

Vitamin B12 deficiency can have several etiologies, the most common being Biermer's disease, non-dissociation syndrome of vitamin B12 from its carrier proteins, and insufficient intake.

To understand the pathophysiology of vitamin B12 deficiency, we conducted a retrospective study of 15 cases collected in the Hematology Department of Constantine University Hospital, between January 2020 and December 2024.

Our results showed a female predominance (53.33%) with a sex ratio of 0.87. The most affected age group is [60-75]. Most patients had no history of peptic ulcer disease (73.33%).

The main clinical signs were anemia (60%), neurological signs (40%), and gastrointestinal signs (66.66%).

Hemoglobin levels were less than 7 g/dL in (60%) of cases. (60%) of patients had normocytosis, while 40% had macrocytosis.

Vitamin B9 levels were low in (40%) of patients and high in (13.33%) of cases.

Anti-FI antibodies were elevated in (33.33%) of patients, while anti-CPG antibodies were normal in (26.66%) of patients.

A FOGD was performed in (53.33%) of patients, and a gastric biopsy was performed in (60%) of cases.

Keywords: Vitamin B12, Deficiency, Biermer's Disease, Vitamin B12 Non dissociation Syndrome.

ملخص

فيتامين ب12 هو إنزيم مساعد يلعب دورًا رئيسيًا في العديد من التفاعلات الإنزيمية داخل الخلايا. و هو ضروري لنضج خلايا الدم الحمراء، والأداء السليم للجهاز العصبي، وتخليق الحمض النووي (DNA). يمكن أن يكون لنقص فيتامين ب12 عدة أسباب، وأكثرها شيوعًا هو داء بيرمر، ومتلازمة عدم انفصال فيتامين ب12 عن البروتينات الحاملة له، وعدم كفاية تناوله.

لفهم الفيزيولوجيا المرضية لنقص فيتامين ب12، أجرينا دراسة بأثر رجعي على 15 حالة جُمعت في قسم أمراض الدم بمستشفى جامعة قسنطينة، بين يناير 2020 وديسمبر 2024.

أظهرت نتائجنا غلبة الإناث (53.33%)، بنسبة جنس 0.87. الفئة العمرية الأكثر تأثرًا هي [60-75]. لم يكن لدى معظم المرضى تاريخ مرضي لقرحة هضمية (73.33%).

العلامات السريرية الرئيسية فقر الدم (60%)، والعلامات العصبية (40%)، والعلامات المعدية المعوية (66.66%).

مستويات الهيموغلوبين أقل من 7 غ/ديسيلتر في (60%) من الحالات. كان لدى (60%) من المرضى كريات دم طبيعية، بينما كان لدى (40%) كريات دم كبيرة.

مستويات فيتامين ب 9 منخفضة لدى (40%) من المرضى ومرتفعة لدى (13.33%) من الحالات.

كانت الأجسام المضادة ل FI مرتفعة لدى (33.33%) من المرضى، بينما كانت الأجسام المضادة لـ CPG طبيعية لدى (26.66%) من المرضى.

أجري فحص FOGD لدى (53.33%) من المرضى، وأجريت خزعة معدية لدى (60%) من الحالات.

الكلمات المفتاحية : فيتامين ب12، نقص، مرض بيرمر، متلازمة عدم تفكك فيتامين ب12

| | |
|--|--|
| Année universitaire 2024/2025 | Présenté par : Ziad Nourhane Boulachour Loubna |
| Spécificités clinique de la carence en vitamine B12 chez les malades du CHU Ben Badis Constantine | |
| Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master en : Immunologie | |
| Résumé : Introduction : La vitamine B12 est un coenzyme joue un rôle clé dans de nombreuses réactions enzymatiques au sein des cellules. Elle est indispensable à la maturation des globules rouges, au bon fonctionnement du système nerveux et à la synthèse de l'ADN. La carence en vitamine B12 peut avoir plusieurs étiologies, les plus courantes étant la maladie de Biermer, le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses et le manque d'apport. Matériels et méthodes : Dans le but de comprendre la physiopathologie de la carence en vitamine B 12, nous avons réalisé une étude rétrospective de 15 cas colligés dans le service d'hématologie de CHU Constantine, dans une période allant de janvier 2020 à décembre 2024. Nos résultats ont montré une prédominance féminin (53.33%) avec un sexe ratio de 0.87, la tranche d'âge la plus touchée est celle des [60-75]. La plupart des patients n'avait pas d'ATCD d'ulcère gastroduodéal (73,33%). Les principaux signes cliniques étaient les signes anémique 60%, les signes neurologiques 40% et les signes digestifs 66,66%. Le taux d'hémoglobine a été inférieur à 7g/dl chez 60% des cas. 60% des patients avait un normocytose tandis que 40% des patients avait un macrocytose. Pour le dosage de la vitamine B9 elle est bas chez 40% des patients et élève chez 13,33% des cas. Le dosage des anticorps anti FI est élevé chez 33,33% des patients, par contre le dosage des anticorps anti CPG est normal chez 26,66% des patients. Une FOGD a été réalisé par 53,33% des patients, et une biopsie gastrique a été fait par 60% des cas. Conclusion : La carence en vitamine B12 est fréquente chez les sujets âgés requiert un diagnostic clinico-biologique et un traitement par vitaminothérapie à vie, avec un intérêt particulier pour le dépistage précoce et la prévention par une alimentation adaptée. | |
| Mots clés : Vitamine B12, Carence, Maladie de Biermer, Syndrome de non-dissociation de vit B12. | |
| Laboratoire de recherche : service hématologie de CHU Ben Badis de Constantine | |
| Jury d'évaluation : Président : Dr. TARTOUGA Maya Abir (M.C.B- U Constantine 1 Frères Mentouri) Encadreur : Dr. TEBBANI Fethi (M.C.A- U Constantine 1 Frères Mentouri) Examineur : Dr. MECHATI Chahinez (M.A.A -U Constantine 1 Frères Mentouri) | |

