

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université SAAD DAHLAB - Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue d'obtention du diplôme de Master Académique dans le domaine SNV

Filière sciences biologiques

Option : Biochimie

Thème

**ETUDE PROSPECTIVE ET RETROSPECTIVE DES ANEMIES
MEGALOBLASTIQUES PAR CARENCE EN VITAMINE B12
DANS LA REGION DE BLIDA**

Présenté par :

- **Mlle HAMIMECHE Nesrine**
- **Mlle OUANFOUF Lamia**

Soutenu le :

15/07/2021

Devant le jury composé de :

- | | | | |
|-----------------------|------|-------|---------------|
| • Mme Challal.N | MCB | USDB1 | Présidente |
| • Mr Allaoui.A | MAB | USDB1 | Examineur |
| • Mr Bouchedoub.Y | Prof | USDB1 | Promoteur |
| • Mme Abdul Hussein.A | MCA | USDB1 | Co-promotrice |

Promotion 2020/2021



Remerciements

Avant tout, nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné le pouvoir et la raison afin de réaliser ce modeste travail.

Et parce que rien n'aurait pu se faire sans le soutien de ceux qui nous ont aidés, nous profitons de cet espace pour leur témoigner toute notre reconnaissance et nos plus sincères remerciements.

Que nos remerciements les plus sincères s'adressent à notre promoteur le Pr. Y. BOUCHEDOUB chef de service du laboratoire du Centre anti Cancer de Blida, qui a permis la mise en œuvre de ce mémoire ainsi que pour ses conseils, son expérience, sa franchise, sa sympathie, et son pragmatisme exemplaire qui ont donné un véritable sens à notre travail. Nous avons beaucoup appris à ses côtés et nous lui adressons notre gratitude pour tout cela.

Nous tenons à remercier chaleureusement, Mme. A.S. ABDUL HUSSAIN qui nous a encadré et prodigué de précieux conseils qui ont permis l'accomplissement de ce travail.

Nous remercions vivement Dr. BRAHIMI pour son implication dans ce travail, ses suggestions et contributions dans la réalisation de ce travail.

Un grand merci s'adresse à tout le personnel du laboratoire central du CAC de Blida qui nous ont bien accueilli durant la réalisation de notre stage pratique, ainsi que pour les moyens qu'ils ont été mis à notre disposition.

Nous tenons également à remercier les différents membres de jury, Mme. CHALLAL d'avoir présidé notre mémoire de fin d'étude ainsi que Mr. ALLAoui d'avoir examiné ce dernier.

Que nos chers parents respectifs, trouvent dans ce travail nos profondes reconnaissances et gratitude envers eux, pour leur patience, leurs soutiens et leurs encouragements.

Enfin, pour tous ceux dont les noms ne sont pas mentionnés, nous vous remercions tous.



Dédicaces

D'un profond amour et d'une immense gratitude et reconnaissance, je dédie ce travail aux deux personnes qui me sont les plus chères dans le monde, mes parents pour leur amour, leur patience, leur présence et encouragements qu'ils m'ont offerts durant toute ma vie. Mes chers parents qui m'ont aidée à concrétiser mon rêve sans ne jamais manquer de rien, Qu'ils reçoivent ici ma profonde gratitude pour leurs innombrables sacrifices.

Qu'Allah Le Tout Puissant me les garde.

Je remercie profondément mes sœurs AMEL, SAMIA et MERIEM pour leur soutien et leur aide durant toutes les longues journées de rédaction du mémoire. Également, une pensée très particulière à mon petit frère YACINE et à mon petit neveu ADEL.

A tous les membres de ma famille, grands et petits.

A ma très chère amie et collègue « NESRINE », avec qui j'ai passé les meilleurs moments.

A tous mes amis de la promotion Biochimie Appliquée.

A toutes les personnes ayant participées de près ou de loin dans la réalisation ce mémoire.



Dédicaces

*D'un profond amour et d'une immense gratitude et reconnaissance, je dédie ce travail aux deux personnes qui me sont les plus chères dans ce monde, ma chère mère et mon cher père pour leurs amours, leurs patiences, leurs présences et encouragements qu'ils m'ont offerts durant toute ma vie. Mes chers parents qui m'ont aidée à concrétiser mon rêve sans ne jamais manquer de rien,
Qu'Allah Le Tout Puissant me les garde.*

A ma seule fabuleuse sœur Khawla et à mes fabuleux frères Aissa et Abdelali, je suis très reconnaissante pour le bonheur qu'ils m'apportent, pour leurs aides et encouragements.

A mes splendides cousines Nawel, Meriem, Dyna et Fethia que dieu me les protèges.

A tous les membres de ma famille, grands et petits.

A ma très chère amie « Lamia », avec qui j'ai passé les meilleurs moments.

A tous mes collègues de la promotion 2020/2021 en spécialité Biochimie Appliquée.

Hommage chaleureux a ma grande mère « repose en paix chère Mamie »

HAMIMECHE NESRINE

Résumé

Notre travail concerne une étude rétrospective et prospective portant sur 61 cas d'anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 réalisée entre 2020 et 2021 au laboratoire central du Centre anti Cancer de Blida.

L'âge des patients dans notre série se situait entre 17 à 88 ans, avec un âge moyen de 55,3 et un sex-ratio H/F de 1,44. La symptomatologie clinique était dominée par le syndrome anémique dans 100% des cas, les signes digestifs dans 31% des cas, et les troubles neuro-anémiques dans 28% des cas. Le taux moyen d'hémoglobine était 6,4 g/dl (3-11,8g/dl), le VGM moyen était 109,35 fl (100-130,1 fl), une leucopénie était notée dans 48% des cas, une thrombopénie dans 75 % des cas et une pancytopénie dans 43% des cas. Le frottis sanguin a été réalisé chez 73,7% des cas et a révélé une macrocytose. Le myélogramme a été réalisé chez 49% des cas et a objectivé une mégaloblastose médullaire. Le dosage de la vitamine B12 a révélé un taux sérique bas chez tous les patients.

Les causes de la carence en vitamine B12 étaient la maladie de Biermer dans 48 % des cas et le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 dans 52 % des cas.

La mise en place d'un traitement adéquat (transfusion sanguine et vitaminothérapie) ainsi que le suivi de la maladie, représentent le seul moyen pour offrir une vie meilleure aux malades atteints de l'anémie mégaloblastique.

Les mots clés :

Anémie mégaloblastique, Macrocytose, Vitamine B12, Carence, Maladie de Biermer.

Abstract

Our work concerns a retrospective and prospective study of 61 cases of megaloblastic anemia due to vitamin B12 deficiency carried out between 2020 and 2021 at the central laboratory of the CAC in Blida.

The ages of the patients in our series ranged from 17 to 88 years, with a mean age of 55.3 and an M / F sex ratio of 1.44. The clinical symptomatology was dominated by anemic syndrome in 100% of cases, digestive signs in 31% of cases, and neuroanemic disorders in 28% of cases. The mean hemoglobin level was 6.4 g / dl (3-11. 8g / dl), the mean MCV was 109.35 fl (100-130.1 fl), leukopenia was noted in 48% of cases, thrombocytopenia in 75% of cases and pancytopenia in 43% of cases. The blood smear was performed in 73.7% of cases and revealed macrocytosis. The myelogram was performed in 49% of cases and demonstrated medullary megaloblastosis. The determination of vitamin B12 revealed a low serum level in all patients.

The causes of vitamin B12 deficiency were Biermer's disease in 48% of cases and vitamin B12 non-dissociation syndrome in 52% of cases.

The implementation of an adequate treatment (blood transfusion and vitaminotherapy) as well as the monitoring of the disease, represent the only way to offer a better life to patients suffering from megaloblastic anemia.

Key words:

Megaloblastic anemia, Macrocytosis, Vitamin B12, Deficiency, Biermer's disease.

ملخص

يتعلق عملنا بدراسة استرجاعية واستباقية لـ 61 حالة من حالات فقر الدم الضخم الأرومات بسبب نقص فيتامين ب 12 أجريت بين عامي 2020 و2021 في المخبر المركزي لمركز محاربة السرطان بالبلدية.

تراوحت أعمار المرضى في سلسلتنا من 17 إلى 88 عامًا، بمتوسط عمر يبلغ 55.3 وبلغ معدل الجنس 1,44 لصالح الذكور.

تميزت الأعراض السريرية بهيمنة متلازمة فقر الدم بنسبة 100% من الحالات، ثم اضطرابات الجهاز الهضمي لدى 31 % من الحالات واضطرابات الجهاز العصبي لدى 28% من الحالات.

متوسط تركيز اخضاب الدم بلغ 6.4 جم / ديسيلتر (3-11.8 جم / ديسيلتر)، وكان متوسط حجم الكريات الدموية الحمراء 109,35 فيمتولتر (100-130.1 فيمتولتر)، وقد لوحظ نقص الكريات البيضاء في 48 % من الحالات، ونقص الصفيحات الدموية في 75 % من الحالات وقلة الكريات الشاملة في 43 % من الحالات.

تم إجراء مسحة الدم في 73.7% من الحالات وكشفت عن تضخم الكريات الدموية الحمراء. أجري شطف النخاع العظمي لدى 49% من الحالات وقد أكد تشخيص فقر الدم الضخم الأرومات ، و لوحظ نقص نسبة الفيتامين ب12 لدى جميع المرضى.

أسباب نقص فيتامين ب 12 كانت مرض بيرمر في 48% من الحالات ومتلازمة عدم تفكك فيتامين ب 12 في 52% من الحالات.

يمثل تنفيذ العلاج المناسب (نقل الدم والعلاج بالفيتامينات) وكذلك مراقبة المرض الطريقة الوحيدة لتوفير حياة أفضل للمرضى الذين يعانون من فقر الدم الضخم الأرومات.

كلمات مفتاحية:

فقر الدم الضخم الأرومات، تضخم الكريات الدموية الحمراء، فيتامين ب12 ، نقص ، مرض بيرمر.

Glossaire

Angor : Ou angine de poitrine est une atteinte du cœur, liée à un déséquilibre des apports d'oxygène par rapport aux besoins.

Anisochromie : Inégalité de la coloration des hématies sur frottis en rapport avec des différences dans leurs charges en hémoglobine.

Anisocytose : Désigne la présence de cellules de même nature, mais de dimensions différentes. On parle d'anisocytose pour des grandes variations de diamètre des globules blancs, mais ce terme est le plus souvent utilisé pour les globules rouges.

Anneaux de cabot : Terme utilisé en hématologie pour désigner une anomalie cellulaire dans les globules rouges. Il s'agit en fait de restes de microtubules du fuseau mitotique, qui permet la migration des chromosomes lors de la division cellulaire.

Asthénie : Il s'agit plus précisément d'une dégradation de l'état général entraînant une faiblesse généralisée de l'organisme. Elle se distingue de la fatigue, car c'est un état d'épuisement survenant avant l'effort et ne disparaissant pas au repos.

Babinski : Le signe de Babinski sert essentiellement à dépister une lésion du système nerveux central (cerveau et moelle épinière).

Bicytopénie : Réduction du nombre de globules rouges associé à une baisse du nombre de globules blancs ou de plaquettes.

Corps de Jolly : Désignent les petits éléments parfois présents dans les globules rouges. Ces petits débris sont normalement éliminés par les macrophages lorsque le globule rouge passe dans la rate.

Cycle entéro-hépatique : Circulation en boucle des acides biliaires à partir du foie où ils sont produits et sécrétés dans la bile, jusqu'à l'intestin grêle où ils permettent la digestion des graisses et d'autres substances, avec retour vers le foie.

Dyspnée : Désigne une difficulté à respirer.

Épigastrie : Douleur localisée à la partie haute de l'abdomen (l'épigastre).

Erythropoièse : Ensemble des processus de production des érythrocytes (globules rouges) dans la moelle osseuse rouge à partir de cellules souches hématopoïétiques totipotentes, sous la dépendance de l'érythropoïétine.

Imerslund-Grasbeck : Déficit en vitamine B12 aboutissant à une anémie mégaloblastique dans l'enfance.

Leucopénie : Baisse du nombre de leucocytes totaux dans le sang (moins de 4000 E/mm³ ou 4 milliards/litre).

Maladie cœliaque : Maladie auto-immune, caractérisée par une atrophie villositaire.

Maladie d'Addison : Insuffisance surrénale due à une destruction des glandes corticosurrénales.

Maladie de Basedow : Ou Graves-Basedow est une hyperthyroïdie auto-immune.

Maladie de Crohn : Maladie inflammatoire chronique du système digestif, qui évolue par poussées (ou crises) et phases de rémission.

Maladie de Whipple : Est une maladie rare due à la bactérie *Tropheryma whipplei*. L'évolution spontanée de la maladie est longue.

Mégaloblaste : Très grande cellule jeune de la lignée des globules rouges.

Métamyélocyte : Variété de globule blanc, présente un noyau qui commence à se fragmenter et à se transformer en une autre variété de globules blanc : le polynucléaire adulte.

Myélocytes : Cellules jeunes, précurseurs des cellules sanguines de la lignée des leucocytes granuleux (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, et basophiles).

Pancytopénie : Pathologie sanguine qui correspond à une diminution morbide du taux de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes.

Paresthésies : La sensation de fourmillements, engourdissements ou autres picotements pouvant être ressentis dans diverses parties du corps.

Poïkilocytose : Exprime la présence dans le sang de globules rouges déformés qui peuvent parfois prendre une forme très irrégulière.

Polychromatophilie : Propriété pour une cellule d'être colorée par plusieurs colorants.

Signe de Ronberg : Manifestation clinique qui permet de mettre en évidence une perte d'équilibre et de coordination.

Sclérose combinée de la moelle : Atteinte simultanée, dans la moelle épinière, de deux zones de substance blanche, le cordon postérieur (faisceau véhiculant la sensibilité proprioceptive, ou profonde [muscles, tendons, os, articulations]) et le cordon latéral (contenant le faisceau pyramidal qui véhicule la motricité).

Splénomégalie : Augmentation anormale de volume de la rate.

Syndrome cérébelleux : Ensemble de signes et de symptômes caractéristiques d'une atteinte plus ou moins grave du cervelet.

Syndrome de Sjögren : Maladie auto-immune systémique caractérisée par une atteinte des glandes exocrines, en particulier des glandes lacrymales et salivaires.

Syndrome pyramidal : Atteinte de la voie pyramidale, qui correspond à la voie nerveuse contrôlant les mouvements volontaires.

Thrombopénie : Correspond à une chute du taux de plaquettes sanguines à moins de 150.000 par millimètre cube de sang.

Thrombose : Formation d'un caillot dans une veine ou une artère obstruant la circulation du sang dans le système circulatoire.

Vitiligo : Dermatose, une maladie cutanée qui se traduit par l'apparition de petites bulles claires sous l'épiderme

Liste des abréviations

AC : Anticorps.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

Ado-Cbl : Adénosyl-Cobalamine.

AMM : Acide Méthyl-Malonique.

ARN: Acide Ribonucléique.

CAC : Centre anti cancer.

Cbl : Cobalamine.

Cbl-TCII : Cobalamine-Transcobalamine II.

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

CH₃ : Méthyle.

Co : Cobalt

CoA : Coenzyme A.

CP : Cellules pariétales

dTMP : désoxy-Thymidine Mono Phosphate.

dTTP : désoxy-Thymidine Tri Phosphate.

dUMP : désoxy-Uridine Mono Phosphate.

EDTA : Éthylène Diamine Tétra-Acétique

FI : Facteur Intrinsèque.

fl : Femtolitre.

FNS : Numération de la Formule Sanguine.

GB : Globules Blancs.

GR : Globules Rouges.

Hb : Hémoglobine.

HC : Haptocorrine.

HCL : Acide chlorhydrique

HCY : Homocystéine.

IM: Intramusculaire.

kD: kilo Dalton.

Met-Cbl : Méthyl-Cobalamine.

MeTHF : Méthyltétrahydrofolate.

MS : Méthionine Synthétase.

pg : Picogramme.

PLQ : Plaquette.

PNN : Polynucléaires Neutrophiles.

SAM: S adenosyl-Methionine.

TCII: Transcobalamine II.

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

THF : Tétrahydrofolate.

UTP : Uridine Tri Phosphate.

VGM : Volume Globulaire Moyen.

Vit B12 : Vitamine B12.

Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique de la vitamine B12.	4
Figure 2 : Mécanisme d'absorption et de transport de la vitamine B12	8
Figure 3 : Action de la cobalamine	10
Figure 4 : Face dorsale d'une langue atteinte de la glossite de Hunter.....	13
Figure 5 : Principales anomalies hématologiques en rapport avec une carence en vitamine B12	15
Figure 6 : Principales anomalies médullaires en rapport avec une carence en vitamine B12. 16	
Figure 7 : Une image de moelle démontrant un mégacaryocyte hyperlobulé dans l'anémie mégaloblastique.....	16
Figure 8 : Aspect endoscopique de la muqueuse fundique en cas de maladie de Biermer	19
Figure 9 : Technique d'étalement d'un frottis sanguin	29
Figure 10 : Procédure d'analyse d'après la fiche technique du fournisseur Roche	31
Figure 11 : Répartition des patients selon le sexe	33
Figure 12 : Répartition des patients selon les tranches d'âge	34
Figure 13 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux	35
Figure 14 : Répartition des patients selon les signes cliniques	36
Figure 15 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine	37
Figure 16 : Répartition des patients selon le taux du VGM.....	38
Figure 17 : Répartition des patients selon le taux de GB	39
Figure 18 : Répartition des patients selon le taux de plaquettes	40
Figure 19 : Répartition des patients selon le type de cytopénie	41
Figure 20 : Répartition des patients selon le taux de vitamine B12.....	45
Figure 21 : Répartition des patients selon les résultats du test immunologique	46
Figure 22 : Répartition des patients selon la transfusion sanguine	47
Figure 23 : Comparaison des caractéristiques de l'hémogramme des patients avant et après le traitement.....	48

Liste des tableaux

Tableau I : Aliments ayant une teneur élevée en vitamine B12.	5
Tableau II : Recommandations pratiques concernant le traitement par vitamine B12.....	22
Tableau III : Répartition des patients selon les résultats du frottis sanguin.....	43
Tableau IV : Répartition des patients selon les résultats du myélogramme	44

Sommaire

Introduction :	1
-----------------------	---

Chapitre I : Etude Bibliographique

I.1	Définition :	2
I.2	Histoire :	2
I.3	Épidémiologie :	3
I.4	Physiopathologie :	3
I.4.1	La vitamine B12 :	3
I.4.2	Conséquences des troubles du métabolisme de la vitamine B12 :	10
I.5	Facteurs de risques :	11
I.6	Diagnostic :	12
I.6.1	Signes cliniques :	12
I.6.2	Signes biologiques :	14
I.7	Etiologie :	18
I.7.1	Le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses :	18
I.7.2	Maladie de Biermer ou anémie pernicieuse :	18
I.7.3	La malabsorption :	20
I.7.4	Une carence d'apport :	20
I.7.5	Les maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12 :	20
I.8	Traitement :	21
I.8.1	Transfusion sanguine :	21
I.8.2	Traitement vitaminique :	21
I.9	Evolution et suivi :	22

Chapitre II : Matériel et méthode

II.1	Cadre de l'étude :.....	24
II.1.1	Critères d'inclusion :.....	24
II.1.2	Critères de non inclusion :.....	24
II.1.3	Population d'étude :.....	24
II.1.4	Recueil des données :.....	24
II.1.5	Données analysées :.....	25
II.2	Matériel :.....	26
II.2.1	Matériel biologique :.....	26
II.2.2	Matériel non biologique :.....	26
II.2.3	Appareillage :.....	26
II.2.4	Réactifs :.....	26
II.3	Méthode :.....	27
II.3.1	L'hémogramme :.....	27
II.3.2	Le frottis sanguin :.....	29
II.3.3	Le myélogramme :.....	30
II.3.4	Dosage sérique de la vitamine B12 :.....	31

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1	Données épidémiologiques :.....	33
III.1.1	Le sexe :.....	33
III.1.2	L'Age :.....	34
III.2	Données cliniques :.....	35
III.2.1	Les antécédents médicaux :.....	35
III.2.2	Le tableau clinique :.....	36

III.3 Données paracliniques :.....	37
III.3.1 L'Hémoglobine :	37
III.3.2 Le VGM :	38
III.3.3 Les leucocytes :	39
III.3.4 Les plaquettes :.....	40
III.3.5 Les cytopénies :	41
III.3.6 Les réticulocytes :.....	42
III.3.7 Le frottis sanguin :.....	42
III.3.8 Le myélogramme :.....	43
III.3.9 Le dosage sérique de la vitamine B12 :.....	45
III.4 Etiologie :.....	46
III.5 Traitement :.....	47
III.5.1 Transfusion sanguine :.....	47
III.5.2 La vitaminothérapie :.....	47
III.6 Evolution et suivi :.....	48
III.6.1 Surveillance clinique :.....	48
III.6.2 Surveillance hématologique :	48
Conclusion :	50

Références bibliographiques

Annexes



INTRODUCTION



Introduction :

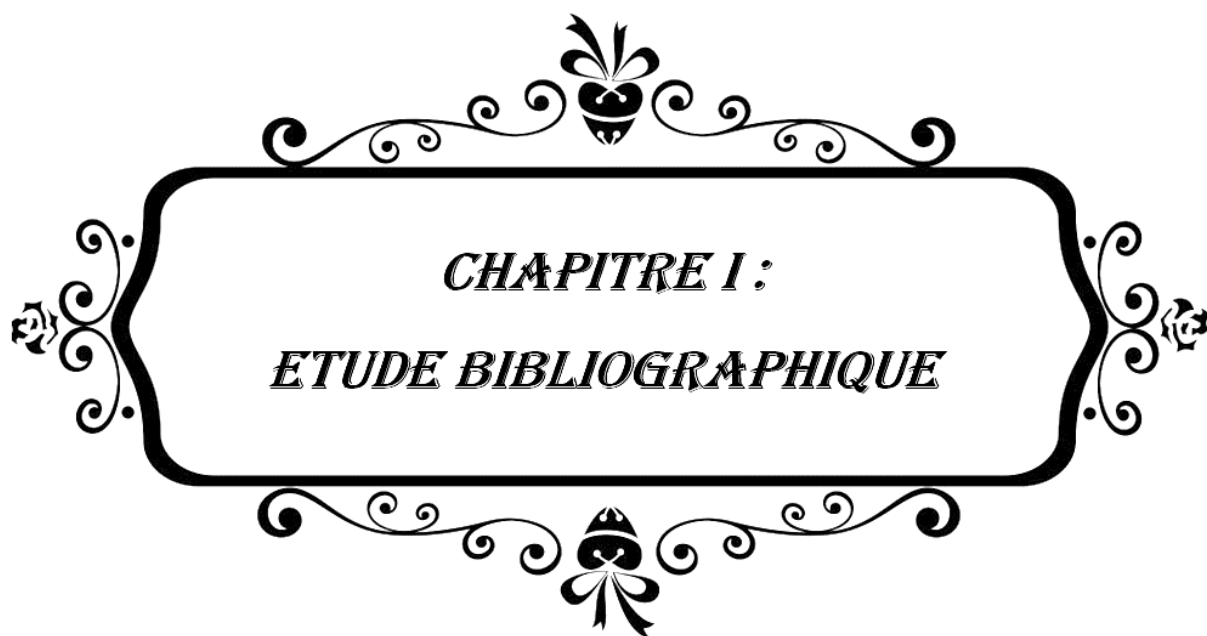
L'anémie est un problème de santé publique majeur touchant aussi bien les pays développés et ceux en voie de développement, elle est décrite comme étant un état survenant lorsque les globules rouges n'apportent plus suffisamment d'oxygène aux tissus. Ses causes sont multiples mais elle est le plus souvent, la conséquence d'une carence en fer, en folate ou en vitamine B12 (**Wickramasinghe, 2006**).

Les anémies mégaloblastiques regroupent les anémies dues à une carence en vitamine B12 (cobalamine) et/ou en acide folique (vitamine B9). Ces anémies mégaloblastiques sont parmi les causes les plus fréquentes d'anémie macrocytaire. Elles doivent impérativement être reconnues, car elles sont curables et potentiellement responsables, dans les formes diagnostiquées tardivement, de tableaux hématologiques sévères (**Le Guenzo et Quilliot, 2014**).

La vitamine B12, également connue sous le nom de Cobalamine (Cbl) est une vitamine hydrosoluble, présente dans pratiquement toutes les cellules humaines. Elle est indispensable à la synthèse de l'ADN, la formation normale des globules rouges ainsi que pour la santé des tissus nerveux (**Binet, 2010**).

L'objectif de notre travail est de contribuer à l'étude de la fréquence de l'anémie mégaloblastique par carence en vitamine B12 chez les patients suivis au niveau du laboratoire central du CAC de Blida.

Nous avons choisi de répartir notre travail en deux parties. Une partie théorique avec une revue de la littérature afin de mieux élucider les données cliniques, physiopathologiques et étiologiques de cette pathologie, puis une partie pratique consacrée à exposer les résultats de notre étude faite au niveau du laboratoire central du CAC de Blida.



CHAPITRE I :
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE



I.1 Définition :

L'anémie mégalo-blastique est une anémie macrocytaire normochrome arégénérative, caractérisée par la présence des érythroblastes anormalement grands, structurellement anormaux et immatures dans la moelle osseuse qui sont appelés mégalo-blastes, elle est dans la grande majorité des cas liée à une carence en facteurs antipernicieux (B12 et acide folique). Une leucopénie et/ou une thrombopénie modérée sont souvent associées réalisant un tableau de bicytopénie ou pancytopénie (**Bender, 2003**).

Les anémies mégalo-blastiques ne sont pas toujours diagnostiquées à cause de leurs tableaux cliniques souvent frustes. Les manifestations cliniques qui en découlent peuvent être graves et parfois irréversibles notamment chez les sujets âgés (**Andrès et Serraj., 2011**).

Il s'agit d'un problème d'actualité en raison des avancées physiopathologiques, étiologiques et thérapeutiques réalisées ces vingt dernières années, particulièrement en ce qui concerne la carence en vitamine B12 (**Federici et al., 2007**).

I.2 Histoire :

De nombreux chercheurs ont contribué séquentiellement à la découverte et à l'identification de l'anémie mégalo-blastique et de son étiologie. En 1849, Thomas Addison a été le premier à décrire une forme d'anémie particulièrement fatale survenant chez des personnes ayant dépassé l'âge moyen, caractérisée par langueur et fatigue, faiblesse cardiaque, irritation gastrique et un changement de couleur particulier de la peau (**Béné, 2018**). En 1877, Osler et Gardner ont découvert son association avec la neuropathie et son association avec la myélopathie a été documentée 10 ans après par Lichtheim. Les mégalo-blastes ont été identifiés par Ehrlich en 1880 tandis que les anomalies des leucocytes ont été décrites en 1923 par Nageli (**Olaniyi, 2018**).

En 1925, il a été confirmé par Minot et Murphy que la maladie est réversible par la prise d'une grande quantité de foie. En 1929, Castle a découvert la présence d'un « facteur intrinsèque » dans l'acide gastrique qui facilite l'absorption du « facteur extrinsèque » présent dans le foie. La structure de la vitamine B12 a été identifiée plus tard par Hodgkin et cela lui a valu un prix Nobel⁷ (**Olaniyi, 2018**).

I.3 Épidémiologie :

L'anémie mégalo-blastique est fréquente chez l'adulte notamment chez les sujets âgés, mais reste souvent méconnue voire inexplorée, essentiellement en raison de ces manifestations cliniques frustes (**Loukili et al., 2004**).

Dans la littérature, des pourcentages extrêmement variables ont été rapportés, de 5 % à 60 % selon la population étudiée et selon les critères et normes utilisés pour définir la carence en vitamine B12. Tous les travaux s'accordent néanmoins pour donner une prévalence de l'ordre de 20 % dans la population générale des pays industrialisés, cette prévalence augmente chez les sujets âgés ; elle dépasserait 40 % chez les patients de plus de 65 ans vivant en institution (**Andres et al., 2003**).

Plusieurs études ont montré que les carences en vitamine B12 par malabsorption sont plus fréquentes que les carences d'apport et touchent surtout les personnes âgées. L'étiologie la plus fréquente des carences par malabsorption de la vitamine B12 est la maladie de BIERMER. Elle est le plus souvent rencontrée chez les nord Européens et les noirs américains. Elle est aussi fréquente en France. Cette affection atteint surtout les sujets âgés aux alentours de 60 ans avec une prédisposition féminine (**Maamar et al., 2006**).

I.4 Physiopathologie :

Le déficit en vitamine B12 est responsable d'un blocage partiel des cellules à renouvellement rapide, avec défaut de la synthèse d'ADN et un asynchronisme de la maturation nucléo-cytoplasmique et une érythropoïèse inefficace avec avortement intramédullaire responsable de l'anémie, avec ralentissement digestif (atrophie des muqueuses) et neurologique (démyélinisation) (**Sebahoun, 1990**).

I.4.1 La vitamine B12 :

I.4.1.1 Structure :

La Vit B12 est considérée comme étant la molécule la plus grosse et la plus complexe de toutes les vitamines B (environ 1335kD). Sa formule empirique est de « $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ » (**Watanabe, 2007**).

Le squelette de base comprend : Une partie commune à toutes les cobalamines constituée d'un noyau tétrapyrrolique (noyau de corrine) au centre duquel se trouve un atome de cobalt(Co) relié à quatre atomes d'azote et à un ribonucléotide incorporant une base 5,6-diméthylbenzimidazole spécifique de la vitamine B12 et une partie variable constituée d'un ligand anionique (X) reliée à l'atome de cobalt, dont la nature permettra de définir les différentes formes et appellations de la cobalamine : CN: Cyanocobalamine, OH: hydroxocobalamine, CH₃: méthylcobalamine et 5'-désoxyadenosine : 5'désoxyadénosylcobalamine (**Bourgeois, 2003**) (**Figure1**).

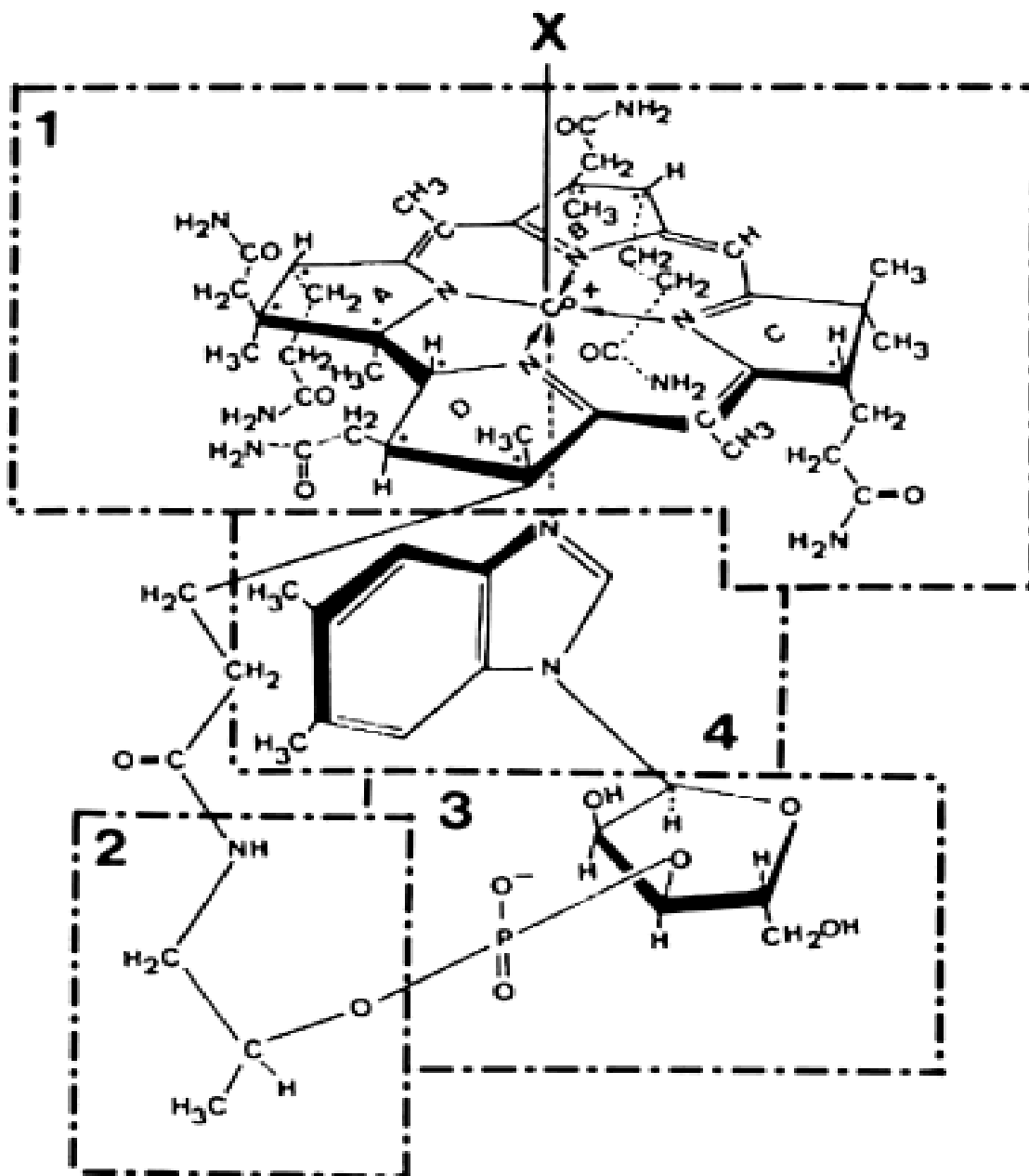


Figure 1 : Structure chimique de la vitamine B12.(1) Groupe tétrapyrrole, (2) amino-1-propanol-2, (3) Groupe ribose-3'-phosphate, (4) Groupe 5,6-diméthylbenzimidazole (Scalabrino,2005).

La méthylcobalamine est la forme circulante essentielle : la méthyl- et l'adénylcobalamine sont les formes intracellulaires, métaboliquement actives, alors que la cyano et l'hydroxobalamine sont des dérivés thérapeutiques stables (Zittoun *et al.*, 1992).

I.4.1.2 Métabolisme :

a) Apports nutritionnels :

Chez l'homme, la vitamine B12 est apportée exclusivement par l'alimentation. Absente chez les végétaux, elle est produite par certaines bactéries du tractus digestif des animaux et ensuite absorbée par l'animal hôte. Par conséquent son apport vient uniquement d'aliments d'origine animale où sa concentration est importante tels que : le foie, la viande de bœuf, d'agneau, de poulet, les œufs ou encore les produits laitiers. Les végétaliens stricts sont donc sujets à des carences (O'Leary et Sammam, 2010). (Tableau I)

Les apports nutritionnels recommandés sont de 0,8 à 2,3 µg/jour chez l'enfant, de 2,4 µg/jour chez l'adulte et de 2,6 µg/jour chez la femme enceinte (Gueant *et al.*, 2001).

Tableau I : Aliments ayant une teneur élevée en vitamine B12 (Loup-Leuciuc *et al.*, 2011).

Aliments	Teneur en vitamine B12 (µg 100 g ⁻¹)
Foie de bœuf	110 µg
Foie de mouton	65 µg
Foie de veau	60 µg
Foie de volaille	20 µg
Viande cuite (moyenne)	1.9 µg
Sardine	10 µg
Saumon	7 µg
Thon	4 µg
Fromage frais	8 µg
Camembert	3 µg
Œuf	1,3 µg

b) Absorption :

La cobalamine présente dans les aliments est complexée à des protéines, Elle en est dissociée sous l'influence de la sécrétion gastrique de l'acide chlorhydrique (HCL) et de la pepsine. Une fois libérée, la Cbl se lie à des glycoprotéines porteuses présentes dans les sécrétions salivaires et gastriques appelées protéines R salivaires ou Haptocorrines (Hc) **(Scalabrino et Peracchi, 2006)**.

Le complexe « B12-Haptocorrine » ainsi formé atteint par la suite le duodénum où les Haptocorrines sont progressivement digérées par les protéases pancréatiques, la vitB12 libre se lie alors au facteur intrinsèque (FI) **(Loup-Leuciuc et al., 2011)**.

Le FI est une glycoprotéine de transport synthétisée par les cellules pariétales de l'estomac, Sa séquence en acide aminés et sa glycosylation lui permettent de protéger la Vit B12 des dégradations enzymatiques et d'assurer son transport jusqu'à l'iléon terminal ; qui est le site d'absorption des cobalamines **(Dali-Youcef et Andres, 2009)**.

A ce niveau deux mécanismes distincts contribuent l'absorption intestinale de la B12 :

- 1- La diffusion passive : mécanisme insaturable indépendant du FI, concerne seulement 1 % à 5 % de la dose de vitamine B12 ingérée **(Andres et al., 2005)**.
- 2- L'absorption via récepteur spécifique : mécanisme physiologique saturable dépendant du FI, préférentiel pour la vitamine B12 ingérée. Le complexe FI-B12 se fixe sur un récepteur spécifique de 460 kDa localisé au niveau de la membrane apicale des entérocytes (bordure en brosse) de l'iléon, dénommé cubiline qui facilite l'assimilation et le passage du complexe dans le cytoplasme des entérocytes par endocytose **(Pedersen, 2010)**.
- 3- Après internalisation, le complexe « B12-FI » se dissocie, le FI est dégradé dans le compartiment lysosomal. Tandis que La vitamine B12 traverse la membrane lysosomale et quitte les entérocytes par exocytose **(Guilland et Lequeu, 2009)**.

c) Transport :

Une fois sortie des entérocytes, la vitB12 passe dans la circulation portale et s'associe à trois protéines porteuses : les transcobalamines qui assurent son transport sérique. Les complexes ainsi formés se nomment « Holotranscobalamine » **(Ermens et al., 2003)**.

Etude bibliographique

Les transcobalamines I et III sont des glycoprotéines ubiquitaires produites essentiellement par les granulocytes neutrophiles. Elles véhiculent la vitamine B12 aux organes de réserves (**Thauvin et Rose, 2007**).

La transcobalamine II elle est considérée comme la plus importante car elle fixe plus de 80 % de la vitamine B12 absorbée. C'est une glycoprotéine synthétisée par divers tissus (hépatocyte, entérocyte, macrophage, cellules médullaires). Elle délivre la vitamine B12 aux cellules utilisatrices (moelle osseuse, foie, glandes endocrines) (**Thauvin et Rose, 2007**).

La TCII délivre la vitamine B12 à la moelle osseuse et aux autres tissus par un processus d'endocytose, via un récepteur spécifique synthétisé par les cellules. La TCII subit en grande partie une digestion lysosomiale, alors que les Cobalamines intracellulaires sont transformées en formes actives, méthyl-Cobalamine et adénosyl-Cobalamine. La synthèse de la méthyl-Cobalamine a lieu dans le cytoplasme, tandis que celle de l'adénosyl-Cobalamine a lieu dans la mitochondrie (**Koury et Ponka, 2004**).

Dans les cellules périphériques, les complexes Cbl-TCII sont internalisés par endocytose et la Cbl libérée dans le compartiment lysosomal est transformée en méthyl cobalamine (méthyl-Cbl) et adénosylcobalamine (Ado-Cbl), deux formes coenzymes actives (**Koury et Ponka, 2004**).

d) Stockage et élimination :

La vitamine B12 est essentiellement stockée dans le foie, le cœur et la rate. Le foie humain comporte approximativement 50% du stock correspondant à 2 à 3 mg. Ceci constitue une réserve utilisée par l'organisme pendant 3 à 5 ans car les besoins en vitamine B12 ne constituent que 3 à 4 µg/jour et les apports quotidiens sont importants lors d'une alimentation normale (**Hvas et Nexø, 2006**).

La vitamine B12 excédentaire est excrétée dans la bile. Elle subit un cycle entéro-hépatique avec réabsorption au niveau de l'iléon, l'élimination est double : elle se fait par voie urinaire et digestive (**Ermens et al., 2003**).

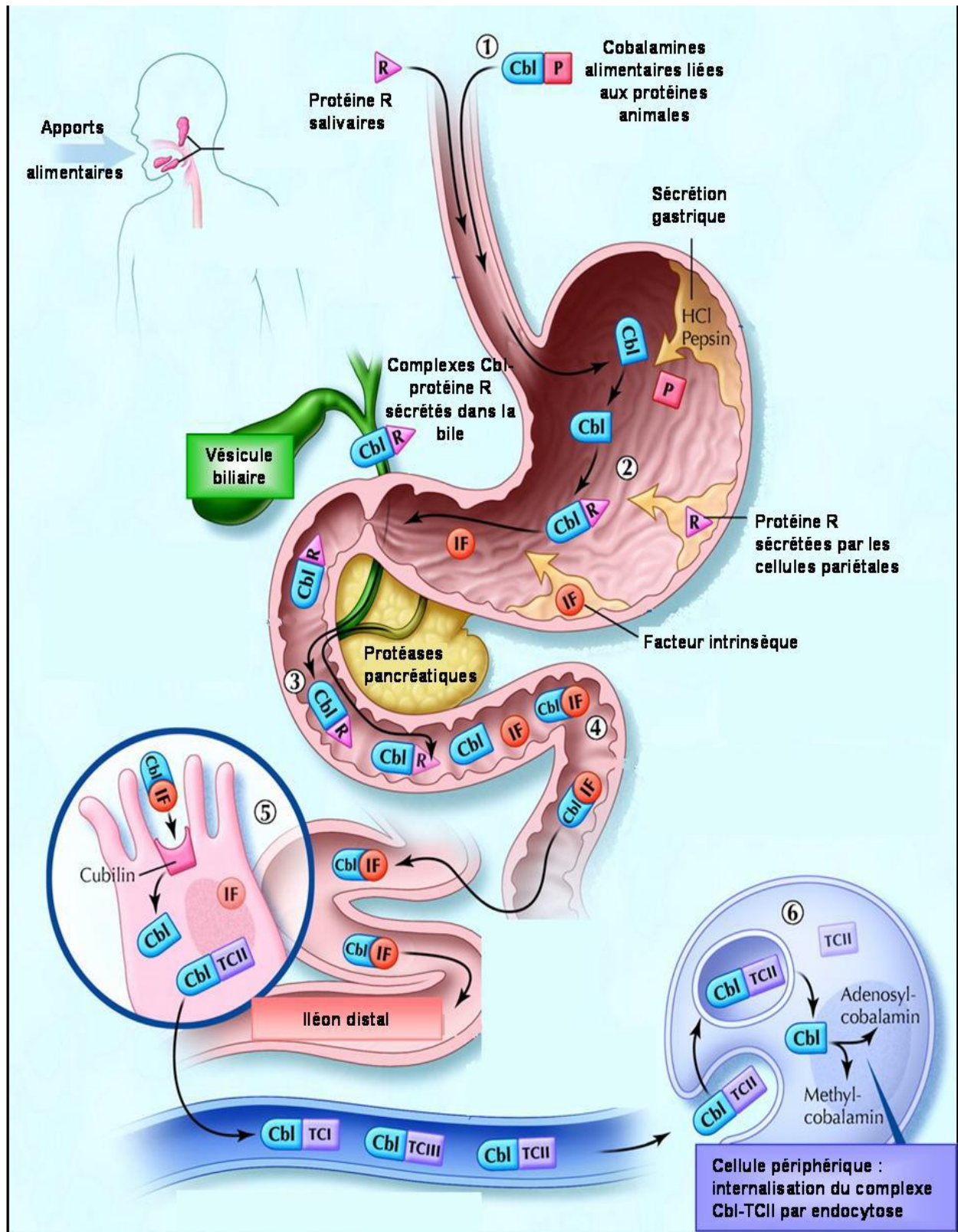


Figure 2 : Mécanisme d'absorption et de transport de la vitamine B12 (Andrès *et al.*, 2004)

I.4.1.3 Fonctions biochimiques et rôles physiologiques de la vitamine B12 :

En tant que coenzyme, la vitamine B12 est nécessaire dans le métabolisme de chaque cellule reproductrice et influence, entre autres : la division cellulaire, la fonction du système nerveux, la synthèse de l'ADN, la production de neurotransmetteurs, le métabolisme des glucides et des lipides, la génération d'énergie et le métabolisme des protéines (**Bergeron et Pouliot, 2011**).

Les enzymes à coenzyme B12 sont impliquées dans deux types de réactions : les réactions de transméthylation et d'isomérisation (**Guilland et Lequeu, 2009**).

a) Réaction de transméthylation :

Dans la cellule, la synthèse de méthylcobalamine s'est produit dans le cytoplasme, (**Rutsch et al., 2009**). La met-Cbl est le cofacteur de la méthionine synthase (MS). Cette dernière catalyse le transfert d'un groupe méthyl à partir du N5- méthyltétrahydrofolate (N5-MeTHF), un métabolite de l'acide folique, vers l'homocystéine pour former la méthionine et pour la régénération du tétrahydrofolate (THF) (**Marsh, 1999**).

La méthionine est ensuite convertie en S-adénosylméthionine (SAM). Ce dernier est nécessaire pour les réactions biologiques de méthylation, y compris la synthèse et la stabilité de la myéline nerveuse, la synthèse de la créatine, des phospholipides et des neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine, sérotonine), ainsi que la méthylation de l'ADN, l'ARN et des protéines (**Takahashi-Iñiguez, 2012**).

Le THF apporte à son tour un radical -CH₃ pour la méthylation du dUMP en dTMP, qui est ensuite phosphorylé en dTTP ; constituant essentiel de l'ADN (**Kozyraki et Gofflot, 2007**).

b) Réaction d'isomérisation :

L'Ado-Cbl est le cofacteur de l'enzyme méthylmalonyl-CoA mutase (MUT, EC 5.4.99.2), présente dans la matrice mitochondriale de la plupart des tissus des mammifères. A ce niveau le catabolisme de certains acides aminés ramifiés (isoleucine, valine, méthionine, thréonine), de la thymine, des acides gras à nombre impair de carbone, du cholestérol conduit à la formation d'une molécule de propionyl-CoA (**Moreno-Garcia et al., 2013**). Ce dernier est carboxylé en méthylmalonyl-CoA, épimérisé et finalement converti en succinyl-CoA par l'enzyme MUT par transfert intrachaine d'un atome d'hydrogène avec l'Ado-Cbl comme cofacteur. Le ScoA peut être recyclé dans le cycle de Krebs, utilisé pour la biosynthèse de l'hème, ou pour la néoglucogenèse dans le foie (**Takahashi-Iñiguez, 2012**).

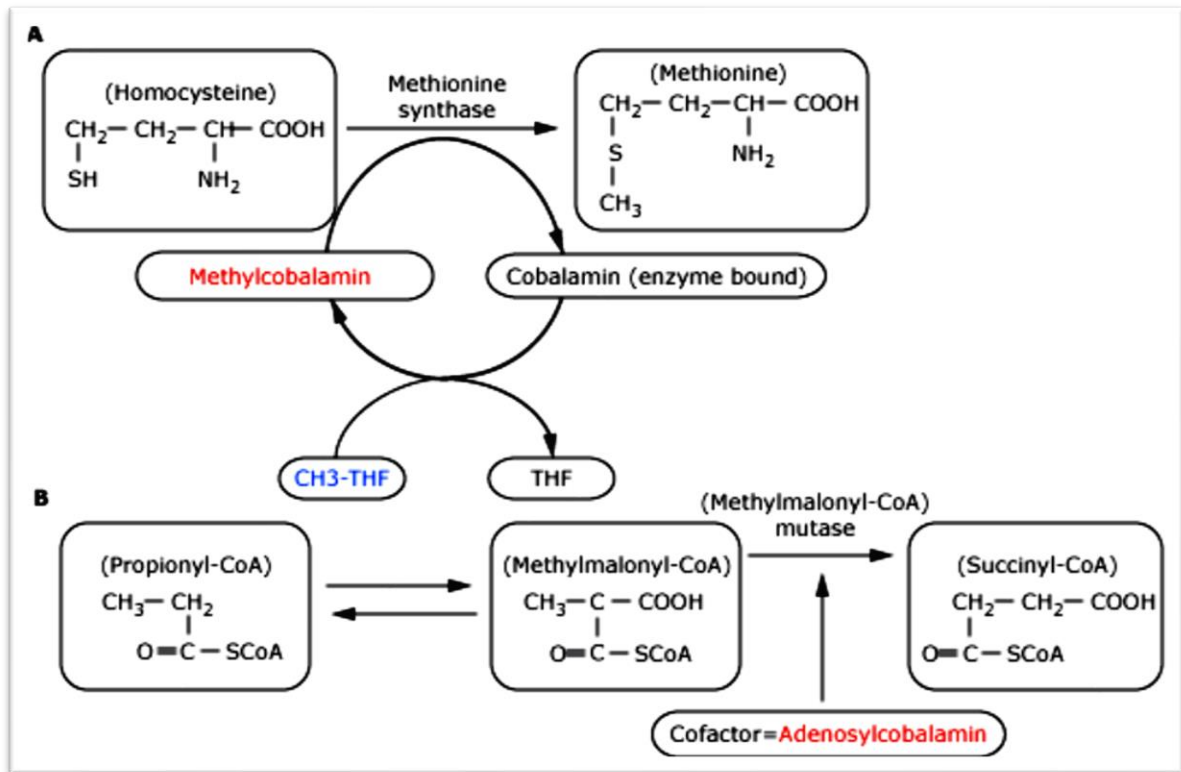


Figure 3 : Action de la cobalamine . (A) : réaction de transméthylation, (B) : réaction d'isomérisation (Mazokopakis et Starakis, 2012)

I.4.2 Conséquences des troubles du métabolisme de la vitamine B12 :

I.4.2.1 Manifestations hématologiques :

Du point de vue hématologique La carence en vitamine B12 se traduit par une anomalie de synthèse du thymidylate par défaut de régénération du THF, qui favorise l'accumulation et la phosphorylation du dUMP en dUTP et son incorporation fautive dans l'ADN à la place du dTTP. Cette incorporation conduit à l'apparition de cassures double brins sous l'action des enzymes d'excision du dUTP (endonucléases et glycosylases) (Andres et Serraj, 2011).


Cette instabilité de l'ADN est responsable d'anomalies et de cassures chromatiniennes et chromosomiques. Aboutissant à la mort cellulaire prématurée particulièrement perceptible au niveau des cellules d'origine médullaire et donc à hématopoïèse 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) (TREDICI *et al.*, 1998).

I.4.2.2 Manifestations neurologiques :

L'atteinte du système nerveux liée à la carence en vitamine B12 serait la conséquence du blocage des réactions enzymatiques cellulaires où la vitamine B12 agit comme coenzyme :

 Le blocage de la conversion du méthylmalonylCoA en succinylCoA entraîne :

- Une anomalie de synthèse des acides gras : nombre anormal de carbone dans les chaînes des acides gras pouvant alors être incorporés dans les feuillettes de la gaine de myéline (**Iroudane, 2007**).
- Accumulation de l'acide méthylmalonique (MMA) qui inhibe l'activité mitochondriale et provoque donc une diminution de l'énergie disponible rendant ainsi les neurones vulnérables au stress et à la dégénérescence (**Iroudane, 2007**).

 Le blocage de la conversion de l'homocystéine en méthionine induit :

- L'hypométhylation des protéines du système nerveux. Cette hypométhylation serait la conséquence du déficit en méthionine et donc d'une synthèse réduite de S-adenosylméthionine, entraînant une diminution de méthylation de la myéline et de ce fait une démyélinisation (**Zittoun, 2001**).
- Accumulation de l'homocystéine : augmente l'adhésivité plaquettaire, entraînant des thromboses notamment dans les vaisseaux cérébraux (**Andres et Serraj, 2011**).

I.5 Facteurs de risques :

Le développement d'une anémie mégalo-blastique par déficit en Vit B12 peut être favorisé par les facteurs suivants : (**Harding, 2007**)

- Régime Végétalien stricte : par manque d'apport chronique
- Age gériatrique : la prévalence augmente chez les sujets âgés
- Troubles digestifs : épigastralgies (gastrite) ; maladie intestinale inflammatoire (maladie de Crohn) ; Gastrectomie ou chirurgie de l'iléon
- Maladies auto-immunes (thyroïdites, maladie de Basedow, vitiligo).
- Consommation chronique d'alcool

Prise prolongée de certains médicaments : inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) les antihistaminiques (anti-H2), Metformine (antidiabétique)

I.6 Diagnostic :

I.6.1 Signes cliniques :

I.6.1.1 Syndrome anémique :

Le syndrome anémique est généralement d'installation progressive et insidieuse ce qui le rend tolérable par la majorité des patients même si l'anémie est souvent profonde. (**Loukili et al., 2004**).

Il comporte les signes cliniques classiques de l'anémie : Asthénie, pâleur cutanéomuqueuse, cheveux et angles cassants, anorexie, dyspnée, palpitations, angor. Un subictère et une splénomégalie peuvent être associés dus à une hémolyse par catabolisme exagéré de l'hémoglobine consécutif à un excès d'érythropoïèse inefficace dans la moelle osseuse (**Loukili et al., 2004**).

I.6.1.2 Signes neurologiques :

La carence en vitamine B12 peut être responsable d'une atteinte neurologique qui peut se manifester en l'absence de toute anémie voire de toute macrocytose. (**Lindenbaum et al., 1988**).

Les signes neurologiques réalisent généralement un tableau de sclérose combinée de la moelle, elle associe une atteinte des fibres longues se traduisant par des paresthésies, des douleurs, des troubles de la marche, un signe de Ronberg, une perte du sens de position des orteils et de la sensibilité au diapason, et d'autre part, un syndrome pyramidal. Ce dernier peut se limiter à un signe de Babinski, ou à une hyper réflexivité tendineuse remplaçant l'aréflexie de l'atteinte des fibres longues et parfois une diminution de la force musculaire. (**Gochard et al., 2009**).

Ce syndrome neuro-anémique reste la conséquence clinique la plus grave de l'avitaminose B12. Il est lent à apparaître et ne régressera que lentement et incomplètement même sous traitement vitaminique (**Renaux et al., 2001**).

Il y a d'autres manifestations, plus rares encore, comme le syndrome cérébelleux, l'atteinte des nerfs crâniens (névrite optique, atrophie optique...) et les troubles sphinctériens (**Renaux et al., 2001**).

I.6.1.3 Signes digestifs :

La glossite de Hunter constitue un signe classique et fréquent de la carence en vitamine B12. C'est une inflammation de la langue secondaire à la destruction des papilles filiformes et fongiformes (**Andres *et al.*,2005**).

Elle évolue en 2 phases : une première, 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) et une seconde, atrophique, qui fait suite à la phase précédente ou survient d'emblée, la langue devient lisse, et prend un aspect vernissé atrophié (**Andrès *et al.*,2005**) (Figure 4).

D'autres manifestations sont fréquentes, liées à l'atrophie et les anomalies de renouvellement des muqueuses digestives : sécheresse buccale, aphtes à répétition, diarrhée ou constipation, perte de poids en relation avec une malabsorption (**Sebahoun, 1990**).

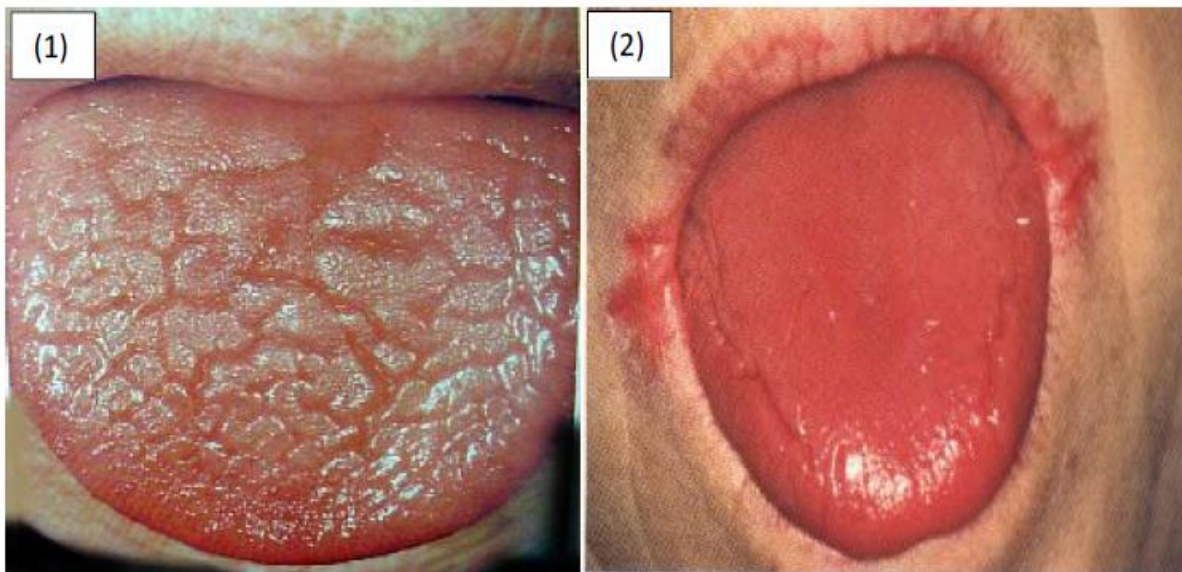


Figure 4 : Face dorsale d'une langue atteinte de la glossite de hunter.

[(1): phase pré-atrophique ; (2): phase atrophique] (Bordessoule, 2013).

I.6.1.4 Autres signes :

- Psychiques : Démence, perte de mémoire, modification de l'humeur, syndrome dépressif.
- Gynécologiques ; Stérilité (réversible après traitement).
- Cardiovasculaires : Thrombose (l'hyperhomocysteinémie est un facteur de risque)
- Dermatologiques : Hyper pigmentation cutanée surtout au niveau des régions palmaires (**Andrès *et al.*, 2005**)

I.6.2 Signes biologiques :

I.6.2.1 L'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 (<12g/dl) parfois effondré (égale ou inférieur à 7g/dl), macrocytaire (volume globulaire moyen VGM>100fl pouvant atteindre 130, voire 140fL dans les cas les plus sévères), normochrome (CCMH normale), arégénérative (taux des réticulocytes faibles < 120 000/mm³). Elle est souvent associée à une leucopénie et/ou thrombopénie (modérées) réalisant un tableau de bicytopénie ou pancytopénie (**Zittoun, 2001**).

Le VGM peut être parfois normal ou bas, avec la présence de deux populations cellulaires macrocyte et microcytes 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 schizocytose (**Sebahoun, 1990**).

I.6.2.2 Le frottis sanguin :

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

- La lignée rouge présente le plus souvent les anomalies morphologiques suivantes : Anisocytose avec hématies de grande taille ou macrocytes, une anisochromie, ovalocytose, une polychromatophilie, une poikilocytose, des hématies en « poire », anneaux de cabot et souvent des corps de JOLLY dans de nombreuses hématies, témoin d'un trouble de division cellulaire (**Federici et al.,2007**).
- La lignée blanche présente des polynucléaires de grandes taille, avec un noyau hypersegmenté à 05 ou 6 lobes (figure 6). Cette hyper segmentation des noyaux est la 1ère anomalie à apparaître et a une grande valeur diagnostique (**Lee et al.,1999**).
- La lignée plaquettaire : les plaquettes sont grosses et parfois même géantes (**Lee et al.,1999**)

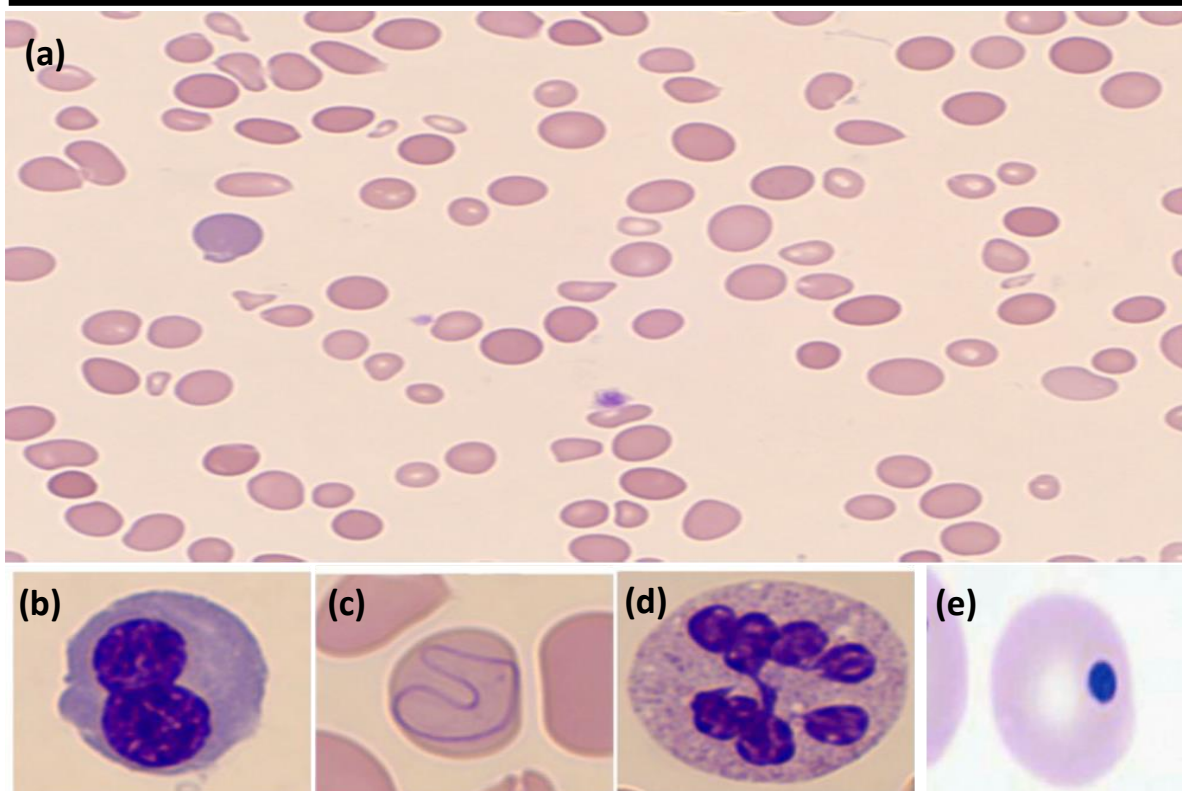


Figure 5 : Principales anomalies hématologiques en rapport avec une carence en vitamine B12: (a) : Anisopoikilocytose, (b) : mégaloblaste, (c) : anneau de Cabot, (d) : polynucléaire hypersegmenté, (e) : Corps de Jolly(Bargehr et Crazzolara, 2020).

I.6.2.3 Myélogramme :

Le myélogramme, est un examen de base, habituellement suffisant à l'établissement du diagnostic cytologique de l'anémie mégalo-blastique, son analyse montre : **(Vidal-Alaball et al., 2007)**

- ✚ Une moelle très riche, apparaissant intensément bleue du fait de la basophilie du cytoplasme des érythroblastes qui sont en pourcentage accru (basophilie due à la synthèse accrue d'ARN).
- ✚ Des érythroblastes géants appelés mégalo-blastes, d'où le nom d'anémie mégalo-blastique. Ils présentent un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, avec des noyaux jeunes à chromatine fine, contrastant avec un cytoplasme à maturation normale.
- ✚ Une augmentation de la taille des Myélocytes et des métamyélocytes avec un noyau anormalement allongé (en ruban) et des mégacaryocytes hypersegmentés.

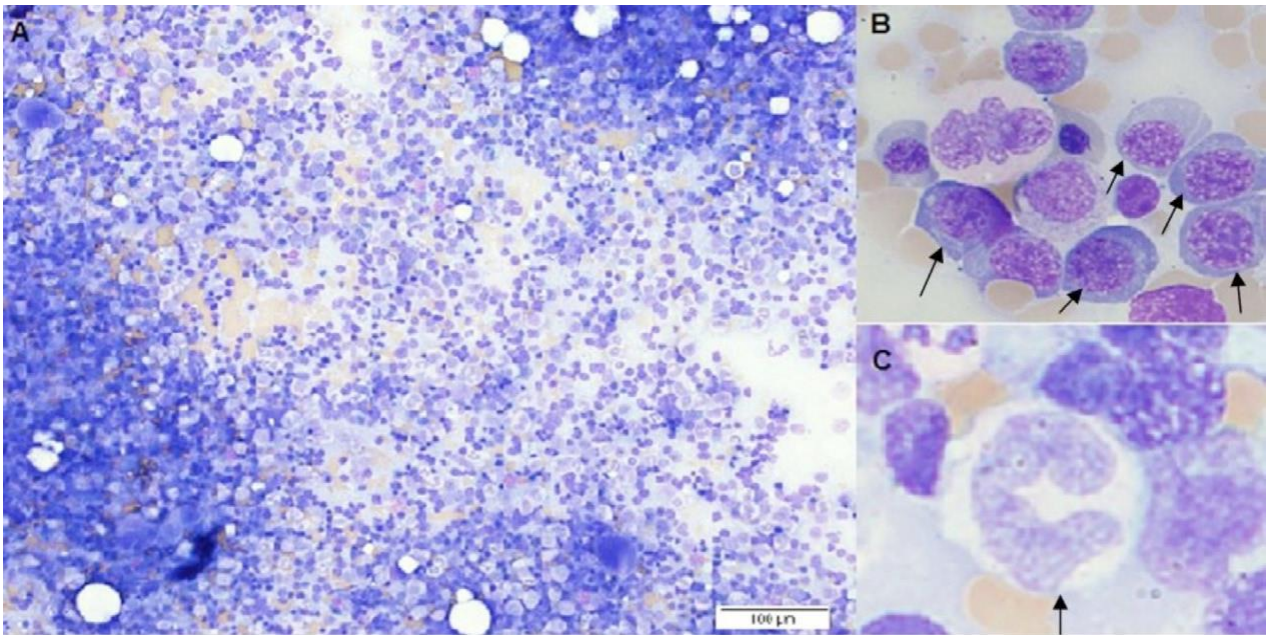


Figure 6 : Principales anomalies médullaires en rapport avec une carence en vitamine B12: (Dewulf *et al.*,2015).

- A. Moelle "bleue" en raison de l'hypercellularité et de l'hyperplasie érythroblastique (Grossissement 100x).**
- B. Mégaloblastose des précurseurs érythroblastiques (Grossissement 500x).**
- C. Métamyélocyte « géant » (Grossissement 500x).**

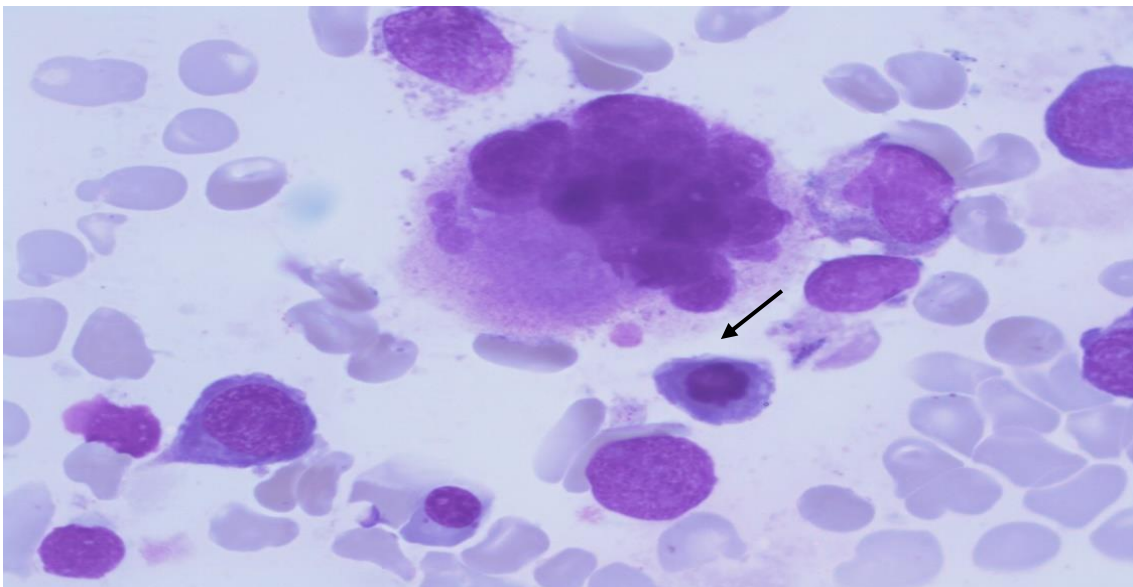


Figure 7 : Une image de moelle démontrant un mégacaryocyte hypersegmenté dans l'anémie mégaloblastique (Charpentier 2012)

I.6.2.4 Dosage de la vitamine B12 plasmatique :

A l'origine, le dosage de la vitamine B12, se faisait par méthode microbiologique. Celle-ci consistait à quantifier la croissance de micro-organismes dont la vitamine B12 est un facteur de croissance (**Andres et al.,2005**).

Cette méthode, étant longue et peu précise, fut abandonnée en 1990, au profit de l'immunodosage direct par compétition sur Automate aussi appelée Technique froide d'électrochimiluminescence. Il s'agit d'un dosage par immuno-analyse accessible sur la plupart des automates utilisés en routine dans les laboratoires modernes et peu coûteux permettant la mesure de la concentration totale de vitamine B12 circulant dans le sang (**SCalabrino et Peracchi, 2006**).

Ce dosage a un intérêt considérable puisqu'il permet lui seul de confirmer une carence vitaminique (**Schrier, 2006**).

Après le dosage sérique de la vitamine B12, trois situations se présentent (**Schrier, 2006**) :

1. si le taux est inférieur à 200 pg/ml⁻¹, le diagnostic d'hypovitaminose B12 est très probable
2. si le taux est supérieur à 300 pg/ml⁻¹, le diagnostic d'hypovitaminose B12 est peu probable.
3. si le taux se situe entre ces deux valeurs, le diagnostic d'hypovitaminose B12 doit être envisagé.

I.6.2.5 Dosage des métabolites de la vitamine B12 :

Le dosage sérique des deux métabolites qui sont l'homocystéine HCY et l'acide méthyl malonique AMM se fait par différentes méthodes comme la chromatographie et la spectrométrie de masse et constitue un indice très précoce de carence en vitamine B12

Normalement, le taux d'acide méthylmalonique est inférieur à 0,4 µmol.l⁻¹, et celui de l'homocystéine inférieur à 13 µmol.l⁻¹. Le taux de l'acide méthyl malonique est plus spécifique que celui de l'homocystéine ; ce dernier peut être plus élevé pour d'autres raisons, notamment lors d'un déficit en folates (**Selhub et al., 2009**).

I.7 Etiologie :

Chez l'adulte, les étiologies de la carence en vitamine B12 sont par ordre de fréquence décroissant :

I.7.1 Le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses :

Ce syndrome 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 (Noel *et al.*, 2003).

Il correspond, comme son nom l'indique, à l'incapacité de libération de la vitamine des protéines porteuses (alimentaires et/ou intestinales de transport) alors que l'absorption de la vit B12 non liée est normale (Andes *et al.*, 2009)

Il comporte les pathologies responsables d'une rupture de l'intégrité du système de transport. Les facteurs prédisposant et/ou associés à la carence : gastrite atrophique, infection chronique *Helicobacter pylori* (Carmel *et al.*, 2001), gastrectomie, insuffisance pancréatique externe, éthylisme chronique, prise d'antiacides (anti-H2 ou inhibiteurs de la pompe à proton) ou de biguanides (metformine), pullulation microbienne, syndrome de Sjörger et sclérodermie (Howden, 2000).

I.7.2 Maladie de Biermer ou anémie pernicieuse :

Elle représente, selon les études, de 20 à 50 % des causes de carence en vitamine B12 chez l'adulte (Lee *et al.*, 1999) L'âge moyen de survenue est de 60 ans avec une nette prédominance féminine (Zitoun *et al.*, 1992).

Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par une atrophie gastrique auto-immune à médiation cellulaire, particulièrement de la muqueuse fundique, entraînant un effondrement des débits de facteur intrinsèque, protéine nécessaire à l'absorption de la vitamine B12 au niveau intestinal (Loukili *et al.*, 2004).

Sur le plan histologique, elle se caractérise par une infiltration des lymphocytes T au niveau de la muqueuse et de la sous-muqueuse du corps et du fundus de l'estomac, qui stimule la production d'anticorps anti-cellules pariétales et anti-facteur intrinsèque par des lymphocytes B (Zulfiqar *et al.*, 2012).

Etude bibliographique

Les anticorps anti-cellules pariétales sont dirigés contre la pompe à protons des cellules pariétales gastriques (Desgruelles, 1999). Les anticorps anti-facteur intrinsèque sont de deux types : le type I bloque la liaison du facteur intrinsèque à la vitamine B12 et le type II empêche la fixation du complexe vitamine B12-facteur intrinsèque à son récepteur iléal (Zittoun, 1999).

Sur le plan clinique, l'une des particularités de la maladie de Biermer est d'être associée à de nombreux désordres auto-immuns : vitiligo, dysthyroïdies, maladie d'Addison, syndrome de Sjogren. D'exceptionnelles associations avec des hépatites chroniques C, des déficits immunitaires communs variables ont également été rapportées. Soulignons que l'évolution de cette maladie est souvent marquée au long cours par l'apparition de néoplasmes gastriques : adénocarcinome, lymphomes et tumeurs carcinoïdes (Loukili *et al.*, 2004).

Sur le plan paraclinique, la maladie est caractérisée par :

✚ **Fibroscopie gastrique** : c'est un examen permettant une observation directe des muqueuses digestives elle met en évidence la destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique (classique gastrite atrophique auto-immune de type A, non associé à l'infection par *Helicobacter pylori*) En cas de suspicion de maladie de Biermer. Un suivi endoscopique devrait être proposé chez les patients souffrant d'une anémie de Biermer en raison du risque de développement d'une néoplasie (Alderuccio *et al.*, 2002).



Figure 8 : Aspect endoscopique de la muqueuse fundique en cas de maladie de Biermer (De Mestier *et al.*, 2014)

✚ **Test immunologiques :** Le dosage plasmatique des anticorps anti-facteur intrinsèque et des anticorps anti-cellules pariétales permet un diagnostic relativement fiable a un intérêt dans le diagnostic étiologique de la carence vitaminique, notamment dans la maladie de Biermer (**Humbel et Olsson, 2005**).

- Les AC anti-FI sont détectés par le test Elisa et ont une spécificité >98% et une sensibilité de 50%. (**Toh et Alderuccio,2004**).
- Les AC anti-CP sont détectés par la technique d'immunofluorescence indirecte et ont une sensibilité >90% mais une spécificité de 40%. (**Toh et Alderuccio,2004**).

I.7.3 La malabsorption :

Chez l'adulte, les gastrectomies ainsi que les résections chirurgicales du grêle terminal sont des étiologies classiques de malabsorption de la vitamine B12, mais actuellement rares (< 2 %), les indications chirurgicales étant moins nombreuses. Actuellement, l'étiologie la plus fréquente de malabsorption des cobalamines est ainsi devenue la pancréatite chronique alcoolique (> 5 %) (**Carmel, 2000**).

Parmi les autres causes exceptionnelles de malabsorption, on relève : la maladie de Crohn, les lymphomes, la tuberculose iléale, l'amylose, la sclérodermie, la maladie de Whipple, voire la maladie cœliaque, l'agammaglobulinémie, le syndrome de l'immunodéficience humaine (sida), les bothriocéphaloses (infections à *Diphyllobothrium latum*). Une telle malabsorption peut également être provoquée par la prise de colchicine ou de cholestyramine (**Serraj et al.,2008**).

I.7.4 Une carence d'apport :

La carence d'apport se limite à de rares cas de régime d'exclusion stricte de type végétalien, en particulier chez des sujets déjà dénutris : personnes âgées et/ou institutionnalisées, personnes hospitalisées en hôpital psychiatrique, notamment certains cas d'anorexie mentale rebelle, et aux enfants de mère végétalienne nourris au sein. (**Solomon, 2007**).

I.7.5 Les maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12 :

Il existe quelques rares syndromes congénitaux comportant une carence en vitamine B12 due à un déficit enzymatique, ou en transporteur, ou à une anomalie sur un récepteur.

Le plus connu est sans doute le syndrome d'Imerslund-Grasbeck, où l'anémie mégaloblastique par malabsorption sélective de la cobalamine est associée à une protéinurie.

C'est une maladie autosomique récessive rare qui se caractérise par un défaut d'expression du récepteur cubuline nécessaire à l'absorption de la cobalamine au niveau de l'iléon terminal aboutissant ainsi à une anémie mégalo-blastique chez l'enfant. (**Loup-Leuciuc et al.,2011**).

I.8 Traitement :

I.8.1 Transfusion sanguine :

La prise en charge de toute anémie passe prioritairement par l'évaluation initiale du degré d'urgence, notamment transfusionnelle, et du risque vital. Dans le cadre des anémies macrocytaires carencielles, l'urgence transfusionnelle est en général moindre, ces anémies étant d'installation très progressive (**Jain, 1992**).

Néanmoins, une baisse du taux d'hémoglobine au-dessous de 7g/dl peut avoir une gravité particulière surtout chez le sujet âgé, du fait du risque de décompensation cardiovasculaire ou respiratoire, voire de confusion Une hospitalisation et une transfusion sanguine sans délai deviennent alors nécessaires (**Gabrilove, 2005**).

I.8.2 Traitement vitaminique :

La prise en charge d'une carence en vitamine B12 comporte : (**Le Guenno et Quilliot, 2014**).

- Un traitement d'attaque d'un mois visant à apporter de la vitamine B12 aux cellules déficitaires et à former un stock puis ;
- Un traitement d'entretien pour apporter aux cellules l'équivalent de leurs besoins en vitamine B12 si la pathologie ayant entraîné le déficit n'est pas réversible

Plusieurs modes d'administration de vitamine B12 existent : oral, sous-cutané (SC) ou intramusculaire (IM) (Stabler, 2013). L'efficacité de l'administration par voie orale de la vitamine B12 dans la maladie de Biermer ou la malabsorption repose sur le fait qu'environ 1 à 2 % de la vitamine B12 est absorbée de manière passive (**Le Guenno et Quilliot, 2014**).

Néanmoins, en cas de problème d'observance, la substitution parentérale est recommandée. De même, en cas d'atteinte sévère (présence de signes neurologiques, pancytopenie), il semble raisonnable de recourir initialement à cette voie d'administration puis discuter la voie orale en traitement d'entretien selon le souhait du patient (**Le Guenno et Quilliot, 2014**).

Etude bibliographique

Le tableau II résume Les schémas thérapeutiques habituellement utilisés pour la supplémentation en vitamine B12 (**Andres et al.,2010**).

Tableau II : Recommandations pratiques concernant le traitement par vitamine B12 (Andres et al.,2010).

	Maladie de Biermer	Déficit nutritionnel et maldigestion des cobalamines alimentaires
Administration parentérale (intramusculaire)	Cyanocobalamine : 1000 µg/j pendant 1 semaine puis 1000 µg/semaine pendant 1 mois puis 1000 µg tous les mois pour le restant de la vie (au moins 1000 à 2000 µg/j pendant au moins 1 à 3 mois dans les formes neurologiques sévères)	Cyanocobalamine : 1000µg/j pendant 1 semaine puis 1000 µg/semaine pendant 1 mois puis 1000 µg tous les 1 à 3 mois, jusqu'à ce que la cause potentielle de carence soit supprimée ou le restant de la vie (1000 µg/j pendant au moins 1 à 3 mois dans les formes neurologiques sévères)
Administration orale	Cyanocobalamine : 1000 µg/j pendant le restant de la vie	Cyanocobalamine : 1000 µg/j pendant 1 mois Puis 125 à 1000 µg/j jusqu'à ce que la cause potentielle de carence soit supprimée ou le restant de la vie.

I.9 Evolution et suivi :

Les signes neurologiques s'améliorent lentement, en général après 3 mois, mais peuvent aussi être irréversibles. À l'inverse, au niveau hématologique, la réticulocytose apparaît vers le 8e jour, et l'hémoglobine et le volume globulaire moyen se normalisent entre la 6 et la 8e semaine de traitements. La leucopénie et la thrombopénie souvent associée se corrigent à partir de la première semaine (**Le Guenno et Quilliot, 2014**). Les lésions muqueuses régressent totalement en 2 à 7 jours (Dreyfus 1992). Alors que le taux de HCY et AMM se normalisent en 2 mois du début de la supplémentation. Au niveau de la moelle, les corrections se font également rapidement dès le troisième jour (**Zitoun et al., 1992**).

En cas d'interruption du traitement, il y'a un risque de récurrence des symptômes le temps que le stock hépatique s'épuise de nouveau (**Healton et al., 1991**).

Etude bibliographique

Dans la maladie de Biermer, la supplémentation est à vie et la surveillance gastroscopique (gastroscopie annuelle + biopsies multiples et a fortiori de toute lésion suspecte) est indispensable pour dépister toute dégénérescence cancéreuse potentielle dont la maladie de Biermer fait le lit. Le risque de développer un adénocarcinome est multiplier par 3 par rapport à la population générale et celui de développer une tumeur carcinoïde par 13 selon une étude cohorte suédoise (**Lefrere, 2006**).



CHAPITRE II :
MATÉRIEL ET MÉTHODES



II.1 Cadre de l'étude :

Les données analysées ont été collecté au niveau du laboratoire central du CAC de Blida. Il s'agit de deux études : une étude prospective qui s'étale sur une période trois mois, allant de Mars 2021 jusqu'à Mai 2021 et une étude rétrospective qui s'étale sur une période de 14 mois allant de janvier 2020 jusqu'à Février 2021.

II.1.1 Critères d'inclusion :

Il s'agit de patients présentant des symptômes en faveur d'une anémie mégaloblastique (syndrome anémique ou syndrome digestif ou syndrome neurologique) associés à un taux bas de vitamine B12 : < 200 pg/ml et à un VGM > 100 fl.

II.1.2 Critères de non inclusion :

Les patients atteints d'autres types d'anémie ou atteints d'anémie mégaloblastique mais avec des dossiers ne comportant pas les résultats de l'hémogramme ou du dosage de la vitamine B12 ont été systématiquement exclus de notre étude.

II.1.3 Population d'étude :

Notre population est constituée de 61 patients ayant consulté pour des problèmes hématologiques à savoir l'anémie au niveau du service d'hématologie de Blida et dont les bilans biologiques ont été réalisé au niveau du Laboratoire central du CAC d Blida.

II.1.4 Recueil des données :

L'étude rétrospective est basée sur le traitement des dossiers des patients présents au niveau de l'archive du service d'hématologie.

L'étude prospective est basée sur une fiche de renseignements clinico-biologique remplie par le malade, si nécessaire complétée au niveau du service, dans le but de recueillir toutes les informations nécessaires à notre étude. [Annexe 1].

II.1.5 Données analysées :

Les éléments étudiés étaient d'ordre :

- Epidémiologique : âge, sexe.
- Clinique : Antécédents médico-chirurgicaux personnels et familiaux, médicaments pris, facteurs de risque, circonstances de découverte et délai de consultation, présence de signes cliniques, digestifs et neurologiques
- Biologique : hémogramme, frottis sanguin, myélogramme, taux sériques de vitamine B12, présence d'Anticorps anti-Facteur Intrinsèque et anticorps anti-Cellules Pariétales Gastriques.

Toutes ces données sont par la suite saisies sur le logiciel Microsoft Excel 2016 puis analysées. Les résultats sont exprimés en valeur absolue et pourcentage pour les variables qualitatives accompagnées de leurs extrêmes ou moyenne avec leurs déviations standards pour les variables quantitatives.

Les graphiques ont été réalisés sur Microsoft Excel 2016.

II.2 Matériel :

II.2.1 Matériel biologique :

- Sang total prélevé le matin après 8 heures de jeûne au niveau du pli du coude. 5ml de sang total est recueilli dans chacun des tubes suivants :
 - Tubes secs sans anticoagulant. Après centrifugation 3000tr/min pendant 10 minutes nous récupérons le sérum pour le dosage sérique de la vitamine B12.
 - Tubes contenant un anticoagulant sec de type EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique) pour l'hémogramme.
- Une goutte de sang obtenu en insérant une aiguille dans une veine du bras, ou par piqure au bout du doigt pour le frottis sanguin.
- Prélèvement de la moelle osseuse obtenu par ponction médullaire au niveau de la crête iliaque.

II.2.2 Matériel non biologique :

- Micropipettes réglables.
- Portoirs.
- Consommable : tubes secs, tubes EDTA, cupules, embouts jaunes pour micropipettes, lames en verres.

II.2.3 Appareillage :

- Une centrifugeuse de table (Heraeus Megafuge 16). [Annexe 2]
- Automate Cobas e411. [Annexe 3]
- Automate de numération (Sysmex XT-4000i). [Annexe 4]
- Un Hématek (SIEMENS) avec son pack de coloration (WRIGH-GIESMA STAIN). [Annexe 5]
- Un microscope photonique.

II.2.4 Réactifs :

- Réactif pour le dosage de la vitamine B12. [Annexe 6]
- Réactif pour l'hémogramme.

II.3 Méthode :

II.3.1 L'hémogramme :

L'hémogramme est un examen biologique automatisé utilisé pour dépister, explorer et suivre la plupart des hémopathies notamment l'anémie. Il apporte des informations d'ordre quantitatif sur les différents éléments figurés du sang périphérique (**Cheze et Leporrier, 2003**).

✓ **But :**

La réalisation d'un hémogramme automatisé permet la numération des éléments figurés du sang (érythrocytes, leucocytes, thrombocytes), la détermination de l'hématocrite, le dosage de l'hémoglobine, le calcul des indices érythrocytaires ainsi que l'établissement de la formule leucocytaire. Son intérêt est d'entraîner un gain en temps, justesse et reproductibilité par rapport aux techniques manuelles (**Jouault et Imbert, 1995**).

✓ **Principe : (Cheze et Leporrier, 2003).**

L'analyseur de numération formule sanguine sysmex XT 4000i utilise diverses technologies. Lorsque les échantillons de sang EDTA sont aspirés par l'analyseur, le sang est aliquoté (séparé en petites portions avant d'être utilisé dans les différents canaux) et traité avec différents réactifs pour révéler les propriétés spécifiques des cellules

- Les globules rouges et les plaquettes sont mesurés simultanément au niveau d'un orifice de comptage par la technique de l'impédance combinée à la focalisation hydrodynamique.
- L'hémoglobine est mesurée par photométrie
- La formule leucocytaire, la numération des réticulocytes et des érythroblastes sont déterminés par la méthode de de fluoro-cytométrie en flux
- A partir de l'hématocrite et de l'hémoglobine, les indices érythrocytaires suivants sont calculés :

↳ **Le volume globulaire moyen (VGM) :** représente le volume moyen des globules rouges, il est calculé selon la formule suivante :

$$\text{VGM(fl)} = \frac{\text{hématocrite} \times 10}{\text{Nombre de globules rouges } (/ \mu\text{l})}$$

Matériel et méthode

↪ **La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) :** correspond à la concentration moyenne de l'hémoglobine par unité de volume du globule rouge, elle est calculée selon la formule suivante :

$$\text{CCMH(g/dl)} = \frac{\text{Taux d'hémoglobine (g/dl)}}{\text{Hématocrite (\%)}} \times 100$$

↪ **La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) :** Représente la quantité moyenne d'hémoglobine contenue dans une hématie, elle est calculée selon la formule suivante :

$$\text{TCMH(pg)} = \frac{\text{Taux d'hémoglobine (g/dl)}}{\text{Nombre de globules rouges (/dl)}} \times 10$$

➤ **Valeurs de références :** Les résultats obtenus dans notre étude sont comparés aux normes suivantes :

- **Hémoglobine :** 12 - 16 g/dl.
- **Globule Blanc (GB) :** 4.00- 10.00 [10^3 /uL].
- **Globule Rouge (GR) :** 4.00 – 5.50 [10^6 /uL].
- **Plaquette (Plq) :** 150 – 450 [10^3 /uL].
- **Volume Globulaire Moyen (VGM) :** 85.0– 100.0 fl.
- **Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH) :** 31.0 – 37.0 g/dl.

II.3.2 Le frottis sanguin :

➤ **Principe :** Le frottis sanguin est un examen qualitatif qui consiste à étaler une goutte de sang uniforme sur une lame de verre, de manière à obtenir une seule couche de cellules, qui après coloration et fixation, permettra de mettre en évidence les aspects morphologiques normaux ou anormaux des principaux éléments figurés du sang. La coloration est faite par Hematek, système automatisé de paillasse qui permet d'obtenir une coloration uniforme et stable du frottis. L'observation se fait par l'examen au microscope optique (**Freynet, 2015**).

➤ **Mode opératoire : (Freynet, 2015)**

a. Etalement et coloration :

- Déposer une goutte de sang frais à 1 cm de l'extrémité d'une lame propre et dégraissée
- Amener le rebord d'une deuxième lame rodée contre la goutte du sang, de manière à former un angle de 45°. Le sang diffuse par capillarité le long du rebord de la lame rodée en formant un fin filet.
- Etirer la goutte de sang d'un seul mouvement vers l'autre extrémité de la lame en exerçant une légère pression
- Sécher le frottis par déshydratation à température ambiante ;
- Mettre les lames dans l'Hématek pour avoir la coloration du frottis

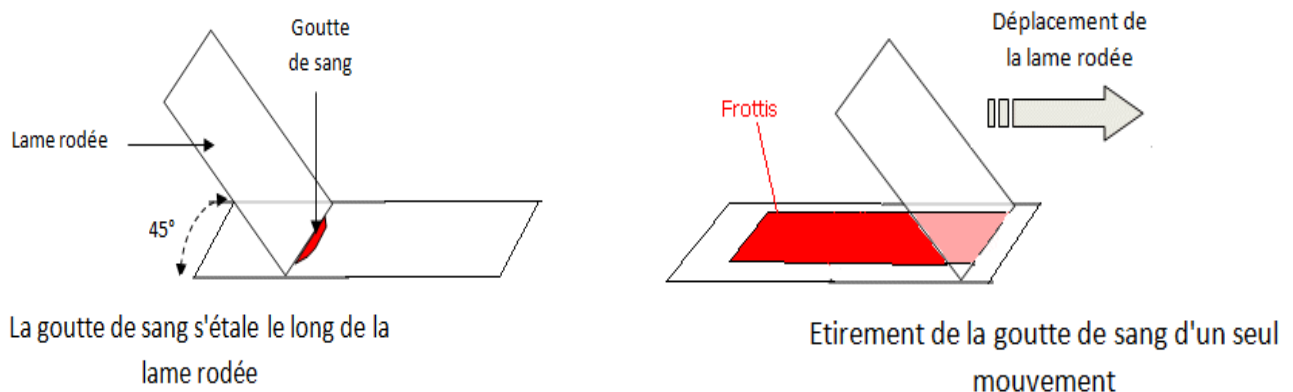


Figure 9 : Technique d'étalement d'un frottis sanguin (Freynet, 2015)

b. Lecture :

- Faible grossissement (objx40) : pour juger de la qualité de la coloration du frottis
- Fort grossissement (objx100) : étude cytologique pour apprécier la morphologie des différents éléments cellulaires et identifier les éventuelles anomalies.

II.3.3 Le myélogramme :

Le myélogramme est un examen cytologique indispensable au diagnostic de l'anémie, qui permet d'analyser de manière quantitative et qualitative les précurseurs hématopoïétiques médullaires (Charpentier, 2012).

➤ **Principe :** Cette analyse consiste à prélever par aspiration quelques gouttes de suc médullaire riche en cellules hématopoïétiques et de les étaler par frottis sur des lames de verre. Après coloration, les cellules sont analysées au microscope par un cytologiste expérimenté, qui fournit un décompte de la répartition des cellules ainsi qu'une appréciation qualitative de leurs éventuelles anomalies cytologiques (Charpentier, 2012).

➤ **Mode opératoire :** (Charpentier, 2012)

a. Prélèvement :

- Le patient se met en position dorsale totalement à plat pour le prélèvement iliaque.
- Le médecin procède d'abord à une désinfection cutanée obligatoire puis applique une anesthésie locale préalable.
- La ponction est réalisée à l'aide d'une aiguille à ponction lombaire, voire un trocart, auxquels est adaptée une seringue afin d'aspirer un peu de suc médullaire.
- Le frottis médullaire est ensuite réalisé très rapidement, sur des lames en verre, afin d'éviter la coagulation du suc médullaire et est transmis au laboratoire d'analyse.
- Au laboratoire, les lames sont insérées dans l'Hematek pour être colorer.

b. Lecture :

La lecture du myélogramme au microscope photonique se fait en 2 temps :

- Examen au faible grossissement : s'effectue à l'objectif $\times 10$ du microscope, il permet de balayer la totalité de la lame et sert à estimer la richesse globale de la moelle en cellules la richesse en mégacaryocytes.
- Examen au fort grossissement : s'effectue à l'objectif $\times 100$ du microscope, il permet la recherche d'éventuelles anomalies cytologiques qualitatives, la détection de cellules anormales, ainsi que la quantification des cellules médullaires normales et anormales.

c. Conclusion :

Une conclusion clairement rédigée devra proposer des hypothèses diagnostiques et/ou suggérer des examens complémentaires.

Matériel et méthode

II.3.4 Dosage sérique de la vitamine B12 :

Le dosage sérique de la vitamine et B12 est un examen biologique de routine couramment effectué pour orienter le diagnostic lorsqu'un déficit vitaminique est suspecté (**Andres et al.,2014**).

L'analyseur Cobas e411 est un analyseur entièrement automatisé qui utilise une technologie brevetée d'électrochimiluminescence (ECL) pour l'analyse immunologique. Il est conçu pour les déterminations quantitatives et qualitatives d'essais in vitro pour un large éventail d'applications y compris l'anémie (**Fiche technique élaborée par le fournisseur Roche**).

- **Principe :** Il s'agit d'un immunodosage en sandwich et en phase homogène avec une révélation par électrochimiluminescence (**fiche technique élaborée par le fournisseur Roche**) :
- **1^{ère} incubation (9 minutes) :** Un échantillon de 18 µl ou de 30 µl, un anticorps monoclonal anti-holotranscobalamine biotinylé et un anticorps monoclonal anti-transcobalamine marqué d'un complexe de ruthenium réagissent et forment un complexe en sandwich.
- **2^{ème} incubation (9 minutes) :** Suite à l'ajout de microparticules couvertes de streptavidine, le complexe se forme via l'interaction biotine streptavidine a la phase solide.
- **Mesure :** Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont fixées par magnétisme à la surface de l'électrode. Les substances libres sont ensuite évacuées. Le signal de chimiluminescence est généré par application d'une tension électrique au niveau de l'électrode et peut être mesuré à l'aide d'un photomètre.

➤ Valeurs de références :

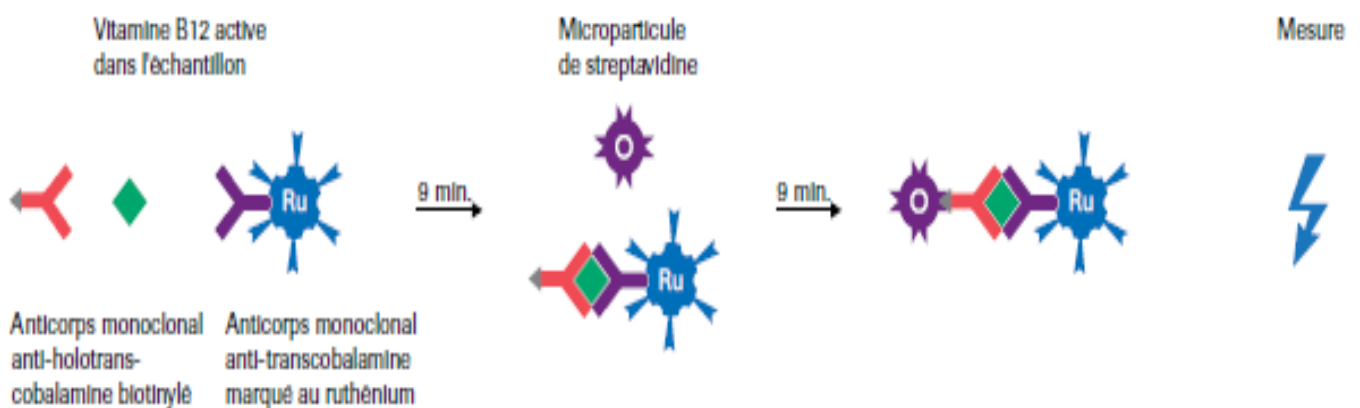


Figure 10 : Procédure d'analyse d'après la fiche technique élaborée par le fournisseur Roche

Matériel et méthode

Les valeurs normales du taux sérique de vitamine B12 sont comprises entre 200 et 500 pg/mL. En théorie, d'après les normes fournies par les laboratoires commercialisant les kits de dosage, on peut parler de déficit lorsque le taux est inférieur à 200 pg/mL (<150 pmol/L) (**Fiche technique élaborée par le fournisseur Roche**).



CHAPITRE III :
RÉSULTATS ET DISCUSSION

III.1 Données épidémiologiques :

III.1.1 Le sexe :

Parmi les 61 patients retenus, une prédominance masculine a été enregistrée avec 36 hommes (59%) contre 25 femmes (41%), soit un sexe ratio H/F= 1,44. (**Figure 11**)

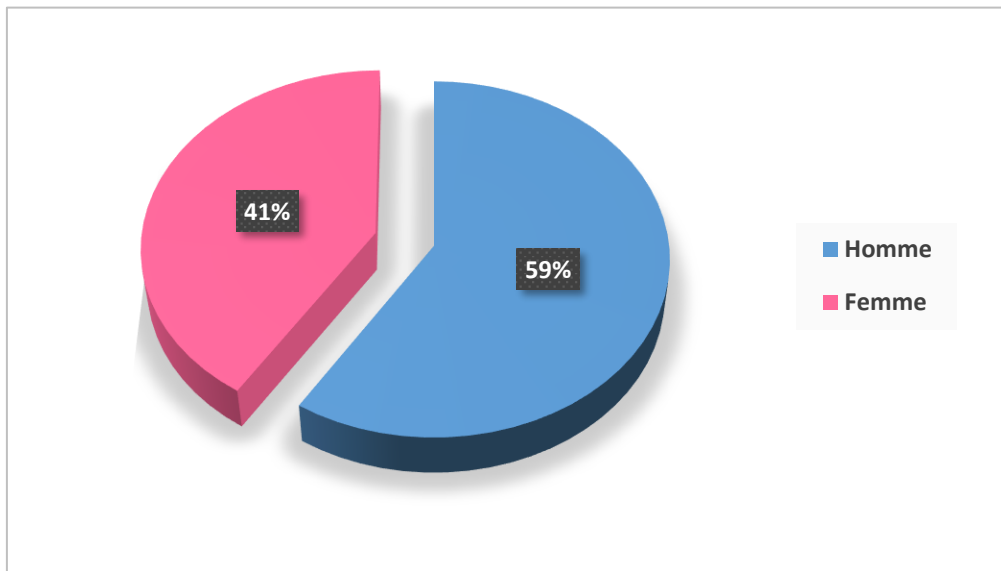


Figure 11 : Répartition des patients selon le sexe

Ces résultats ne correspondent pas à ceux retrouvés dans la littérature : l'étude algérienne de **Touil et al. (2009)** a démontré une prédominance féminine avec un sexe-ratio égal à 0,85. L'étude marocaine de **El Ouarradi et al. (2011)** a objectivé une prédominance féminine avec un sexe-ratio H/F de 0,76.

L'étude tunisienne de **Belghith et al. (2015)** a enregistré une prédominance féminine avec un sexe-ratio de 0,81.

L'étude française de **Andres et al. (2006)** a retrouvé une prédominance féminine (72% des cas) avec un sex-ratio égal à 0,39.

Cette divergence de résultats pourrait être expliquée par notre faible échantillonnage par rapport aux études citées ci-dessus.

III.1.2 L'Age :

Les patients étudiés ont été classés selon des tranches d'âge : [15-35[; [35-55[; [55-75[; [75-95[(**Figure 12**)

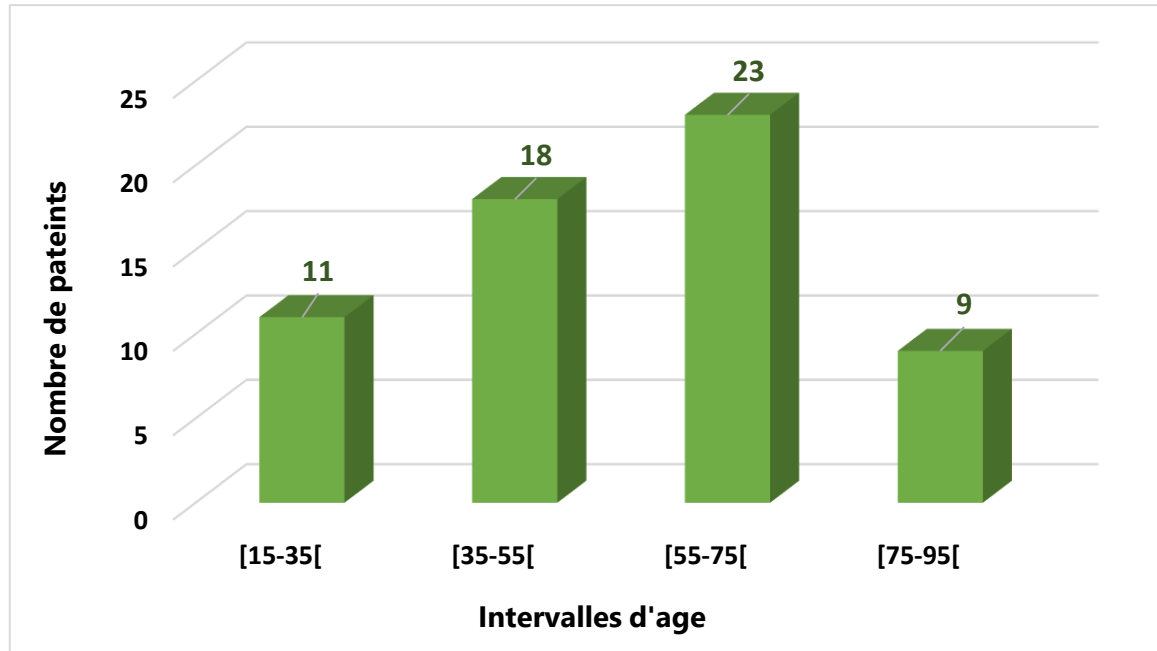


Figure 12 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

L'âge moyen de nos patients est de 55,3 ans avec des extrêmes de 17 ans et 88 ans avec un pic de fréquence pour les sujets âgés de 55 à 75 ans.

Plusieurs études réalisées tant au niveau national que maghrébin s'accordent avec nos résultats. A titre d'exemple, l'étude nationale faite à Sétif de par **Touil et al. (2009)** a trouvé un âge moyen de 57 ans avec des extrêmes de 16 et 90 ans. et l'étude de **Gherras et al. (2009)** à Tizi-Ouzou a trouvé un âge moyen de 54 ans. Les données tunisiennes rapportées par **Belghith et al. (2009)** montrent quant à elles un âge moyen de $53,6 \pm 17,6$ ans avec des extrêmes allant de 13 à 88 ans. L'étude chinoise faite par **Chan et al. (1998)** a retrouvé un âge moyen plutôt élevé de 73,5 ans ; ceci pourrait être expliqué par la tendance au vieillissement de la population chinoise.

La tranche d'âge la plus touchée est située entre 55 et 75 ans. C'est un résultat similaire à celui de **Ferroudj et al. (2009)** du service d'hématologie CHU Beni Messous qui a démontré que la tranche d'âge la plus touchée était entre 60 et 75 ans. On peut conclure donc que l'anémie mégaloblastique est une pathologie qui touche tous les âges, avec une prédilection chez la population âgée.

III.2 Données cliniques :

III.2.1 Les antécédents médicaux :

La notion d'absence ou de présence d'antécédents médicaux a été précisée chez tous les patients. Sur les 61 patients retenus, 26 patients ne présentent aucun antécédent médical, sur les 35 patients restants, l'antécédent médical le plus fréquent est le diabète avec 13 cas suivi de l'HTA avec 10 cas. (Figure 13)

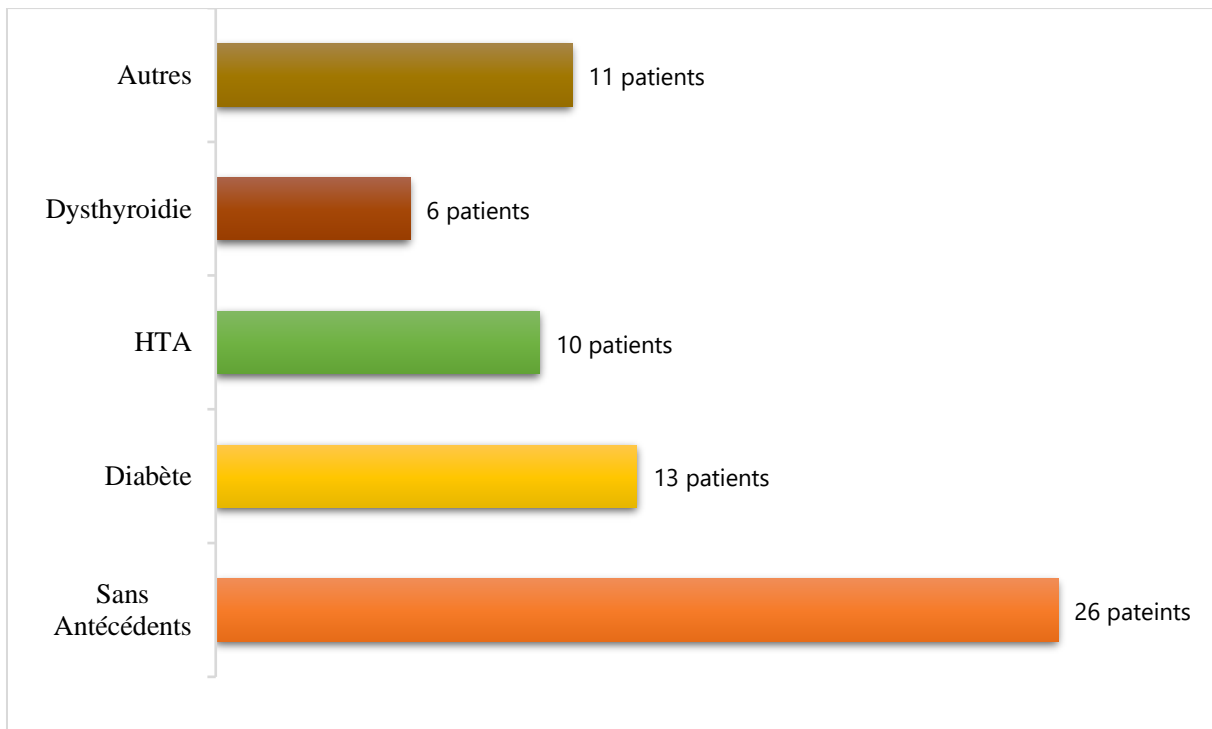


Figure 13 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux

D'autres antécédents médicaux sont présents mais à une fréquence moindre, on note l'existence de 3 cas de psychose, 4 cas de Covid19, 1 cas de thrombose veineuse profonde, 2 cas de dyslipidémie et 1 cas d'asthme périodique. Aucun de nos patients n'avait d'antécédent de chirurgie digestive, en particulier de l'estomac ou de l'iléon terminal

Plusieurs antécédents médicaux pouvant être en rapport avec une anémie mégalo-blastique sont retrouvés dans la littérature, à titre d'exemple :

L'étude marocaine de **El Ouarradi *et al* (2011)** a retrouvé comme antécédents : Diabète non insulino-dépendants (type2) connu chez 8 malades, vitiligo chez 2 malades, ulcère gastrique chez 1 patient et prise médicamenteuse d'anti-H2 chez 2 malades.

Résultats et discussion

L'étude prospective tunisienne de **Belghith *et al* (2015)** a révélé comme antécédents : un accident vasculaire cérébral chez 6 patients, une thyroïdite chez 5 patients, un diabète insulino-dépendant chez un patient.

L'étude chinoise faite par **Chan *et al* (1998)**, a retrouvé comme antécédent : une thyroïdite chez deux patients, un thymome enlevé chez un patient, DT2 chez 11 patients, alcoolisme chez quatre patients, régime végétarien strict chez un seul patient et une gastrectomie totale chez cinq patients.

III.2.2 Le tableau clinique :

Les signes cliniques ont été précisés chez tous les patients. Sur les 61 cas retenus, aucun patient n'a été asymptomatique.

La figure suivante représente les principaux types de signes rencontrés et leur fréquence :

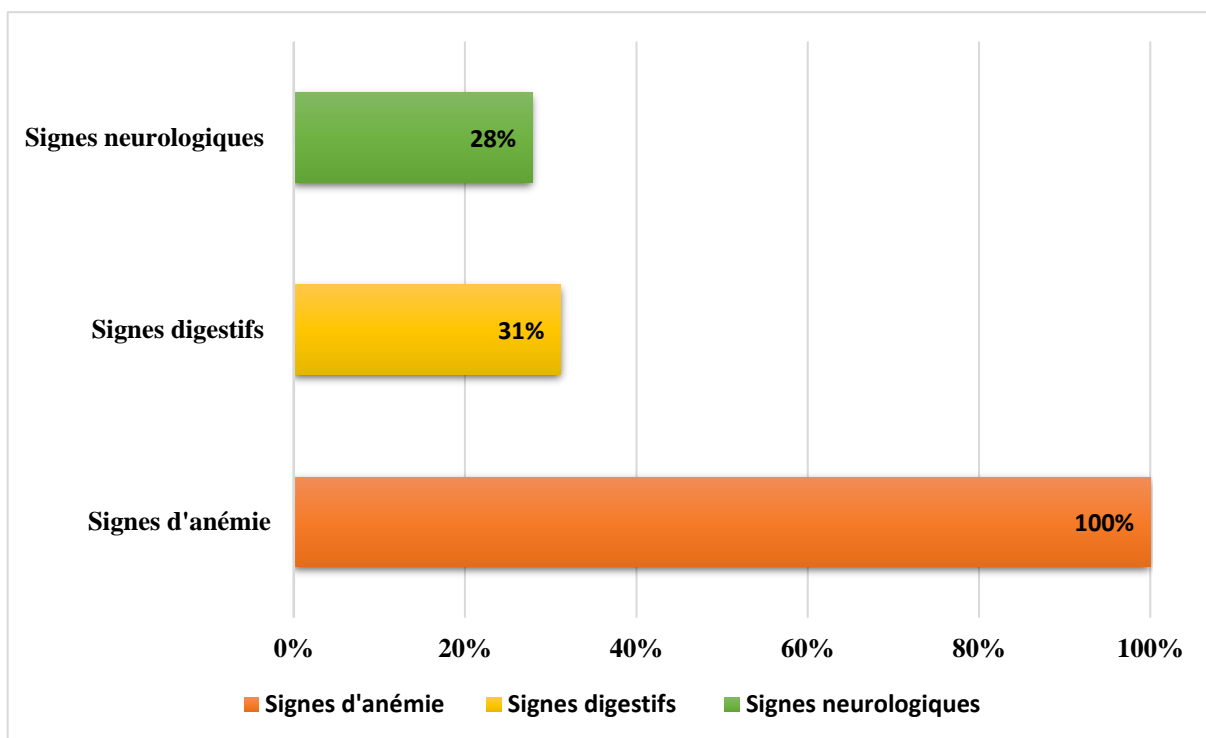


Figure 14 : Répartition des patients selon les signes cliniques

Les manifestations cliniques sont dominées par les signes classiques de l'anémie tels que l'asthénie et le vertige, qui sont présents chez 61 patients soit 100% des cas. Les autres signes comprennent les signes digestifs représentés par la glossite de Hunter présente chez 19 patients soit 31% des cas et les signes neurologiques tel que le fourmillement des extrémités présents chez 17 patients soit 28% du total.

Résultats et discussion

Cette prédominance des signes anémiques correspond aux résultats rapportés par plusieurs études, à titre d'exemple : L'étude réalisée à Sétif de par **Touil et al. (2009)** sur une période de cinq ans, a retrouvé un syndrome anémique chez 100% patients, un syndrome digestif chez 26% des patients et des troubles neurologiques chez 41% des patients.

L'étude de **BELGHITH et al. (2009)** en Tunisie à propos de 100 cas d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé un syndrome anémique chez 89% des patients, un syndrome digestif chez 88% des patients et des troubles neurologiques chez 67% des patients.

III.3 Bilans biologiques :

III.3.1 L'Hémoglobine :

Le taux d'hémoglobine (Hb) a été mentionné chez tous les patients.

Les patients ont été réparti selon trois intervalles de taux d'hémoglobine : (**Figure 15**)

- ✦ $Hb < 07$ g/dl : l'anémie est sévère.
- ✦ $07 \leq Hb < 10$ g/dl : l'anémie est modérée.
- ✦ $10 \leq Hb < 12$ g/dl : l'anémie est légère.

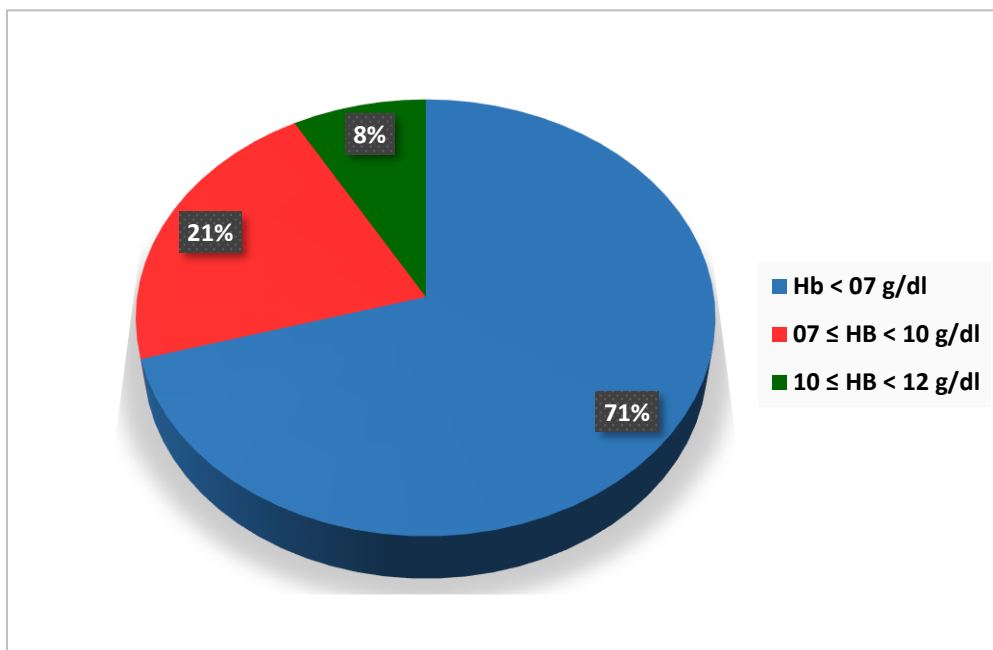


Figure 15 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

Dans notre étude le taux d'hémoglobine était inférieur à 12 g/dl chez tous les patients, sa valeur variait entre 3 g/dl et 11,8 g/dl avec une moyenne de 6,4 g/dl.

Les résultats obtenus après répartition sont : Une anémie sévère chez 43 patients (71 %), une anémie modérée chez 13 patients (21%), une anémie légère chez 5 patients (8%).

Le taux d'anémie sévère noté correspond à celui rapporté par l'étude prospective faite à Niamey (Niger) par **Djibo et al. (2000)** et l'étude réalisée à Dakar par **Kowry (2002)**, qui ont enregistré des taux respectifs de 44,6 % et 62,2 % d'anémie sévère avec une Hb < 6g/dl.

La moyenne d'HB enregistrée dans notre étude est très proche de la moyenne objectivée dans l'étude marocaine de **Nafil et al. (2013)** ; qui était égale à 6,9 g/dl et dans l'étude tunisienne de **Eloumi et al. (2009)** qui était égale à 6,25 g/dl. Par contre l'étude chinoise de **Chan et al (1998)** a montré une hémoglobine moyenne de 8,1 g/dl avec des extrêmes de 4,7 à 13 g/dl. Ceci peut être expliqué par la consultation précoce des malades étudiés dans l'étude chinoise par rapport à ceux retenus dans notre étude.

III.3.2 Le VGM :

Le VGM a été mentionné chez tous les patients. La figure suivante représente la répartition des patients selon trois intervalles de VGM :

- $100 \leq \text{VGM} < 110$ fl : pour une macrocytose légère.
- $110 \leq \text{VGM} < 120$ fl : pour une macrocytose modérée.
- $\text{VGM} \geq 120$ fl : pour une macrocytose importante.

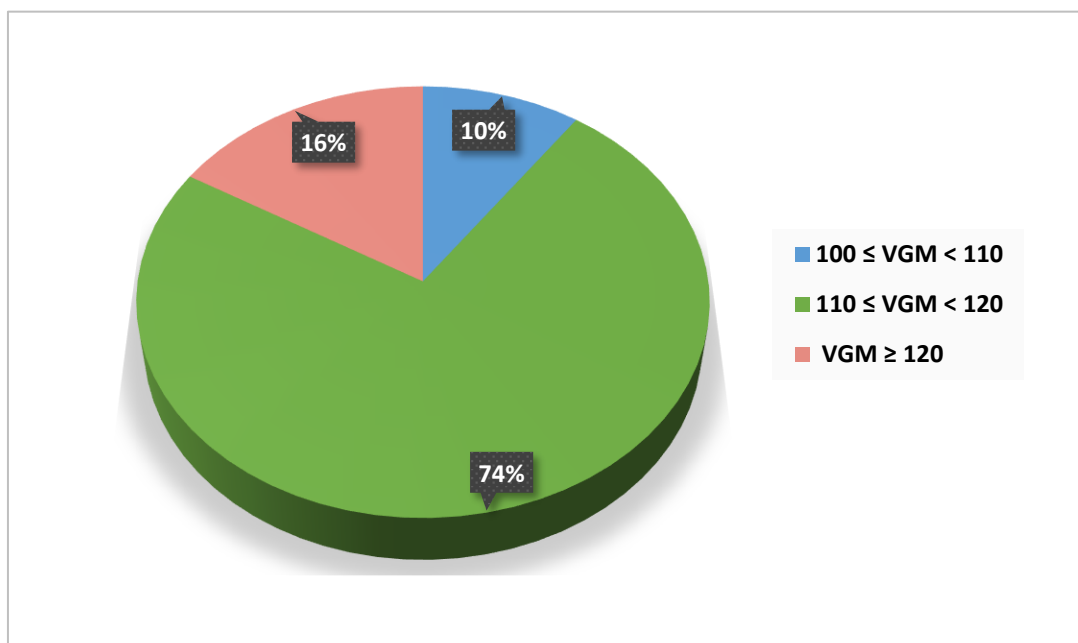


Figure 16 : Répartition des patients selon le taux du VGM

Résultats et discussion

Dans notre étude le VGM était supérieur à 100 fl chez tous les patients, sa valeur variait entre 100 fl et 130,1 fl avec une moyenne de 109,35 fl et un pic de fréquence pour les malades ayant un VGM de 110fl à 120fl.

Les résultats obtenus après répartition sont : une macrocytose légère chez 6 patients (10%) ; une macrocytose modérée chez 45 patients (74%) et une macrocytose profonde chez 10 patients (16%).

Ces résultats correspondent à ceux rapportés par plusieurs études. A titre d'exemple : l'étude prospective nigérienne réalisée par **Djibo et al. (2000)** a retrouvé que la majorité des patients (56,4 %) avait un VGM qui variait entre 111-120 fl avec des extrêmes de 101 à >120 fl. L'étude marocaine de **El Ouarradi et al. (2011)** a objectivé un VGM moyen égal à 109 fl. L'étude tunisienne réalisée par **Belghith et al. (2009)**, a retrouvé quant à elle un VGM moyen égal à 112,4 fl.

III.3.3 Les réticulocytes :

Le taux de réticulocytes a été mentionné chez 33 patients uniquement, sa valeur était inférieure à 120 000 réticulocytes/mm³ montrant que l'anémie était arégénérative, avec un taux moyen de réticulocytes égal à 35267,88/mm³.

Cette moyenne est proche à celle obtenue dans l'étude réalisée au Sénégal par **Kowry (2002)**, à propos de 45 cas, qui a montré que la valeur de réticulocytes variait entre 2,48 et 89 10³/mm³ avec une moyenne de 44610 /mm³.

III.3.4 Les leucocytes :

Le taux de leucocytes a été mentionné chez tous les patients.

Les patients ont été réparti selon deux intervalles de taux de leucocytes : (**figure 17**)

- GB < 4000 éléments /mm³ : pour des faibles taux de GB c'est-à-dire apparition d'une Leucopénie.
- GB ≥ 4000 éléments /mm³ : pour des valeurs normales de GB.

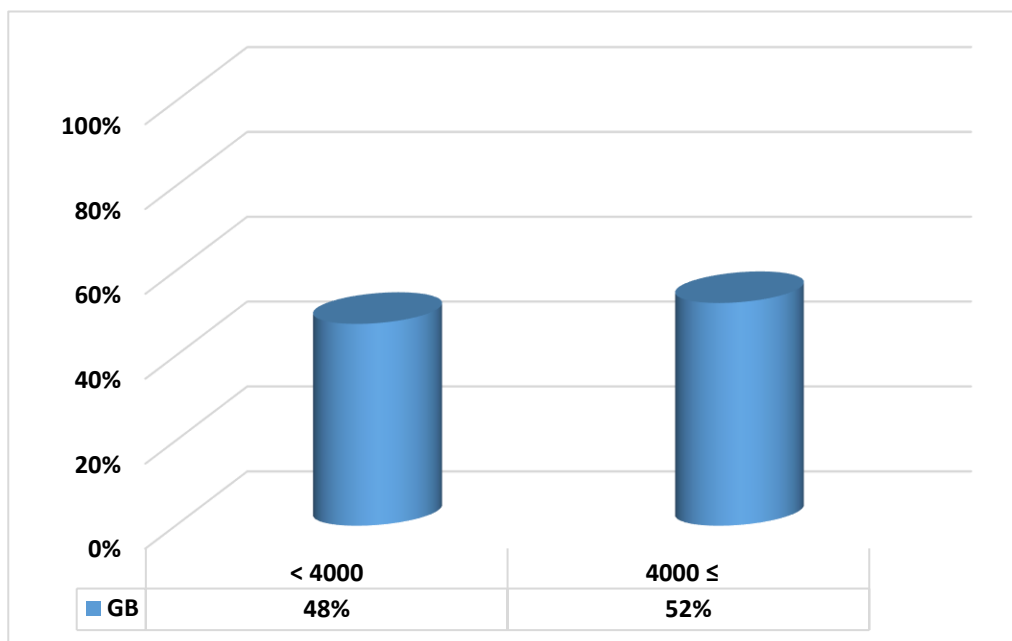


Figure 17 : Répartition des patients selon le taux de GB

Le taux moyen de GB est de 5738,6 éléments /mm³ avec des extrêmes de 1160 et 63800 éléments /mm³.

Après répartition on constate que : 29 patients (48%) présentent une leucopénie avec GB <4000 éléments /mm³ et 32 patients (52%) présentent des taux normaux de GB ≥4000 éléments /mm³.

On tient à signaler également l'existence d'une hyperleucocytose chez 4 patients, expliquée par une atteinte par le Covid19.

Dans la littérature ; plusieurs études ont déjà rapporté des taux relativement élevés de leucopénies, c'est notamment le cas dans l'étude algérienne de **Touil et al. (2009)** qui a objectivé une valeur moyenne de leucocytes de 4,61 10³/mm³, avec des extrêmes allant de 0,9 à 17 10³/mm³ et une leucopénie chez 60% des cas. C'est aussi le cas dans l'étude sénégalaise faite par **Kowry (2002)**, à propos de 45 patients, où 19 malades soit 42,2 % des cas avaient une leucopénie. L'étude française réalisée par **Andres et al. (2000)**, à propos de 20 cas, a retrouvé que neuf patients présentaient une leucopénie (moins de 4 G/l) soit 45% des cas.

III.3.5 Les plaquettes :

Le taux des plaquettes a été mentionné chez tous les patients. Les patients ont été répartis selon deux intervalles de taux de plaquettes : (**Figure18**)

- $PLT < 150000$ éléments / mm^3 : pour des faibles taux de plaquette c'est-à-dire apparition d'une thrombopénie.
- $PLT \geq 150000$ éléments / mm^3 : pour des valeurs normales de plaquettes.

Le taux moyen des plaquettes était de $123516 /mm^3$ avec des extrêmes allant de $10000 /mm^3$ à $670000 /mm^3$. On note l'existence d'une thrombopénie avec un taux de plaquettes $< 150000 /mm^3$ chez 46 patients soit 75% du total des cas et un taux normal de plaquettes chez 15 patients soit 25% du total des cas.

Les taux de thrombopénie rapportés dans la littérature étaient de 51% dans l'étude de **Touil et al.** (2009), 53,3 % dans l'étude de **Kowry (2002)**, 44,7 % dans l'étude de **Djibo et al.** (2000), 28% dans l'étude de **El Ouarradi et al.** (2011) et 25% dans l'étude de **Chan et al.** (1998).

Ces résultats sont inférieurs à ceux obtenus dans notre étude, ceci peut être expliqué par le retard de consultation des malades.

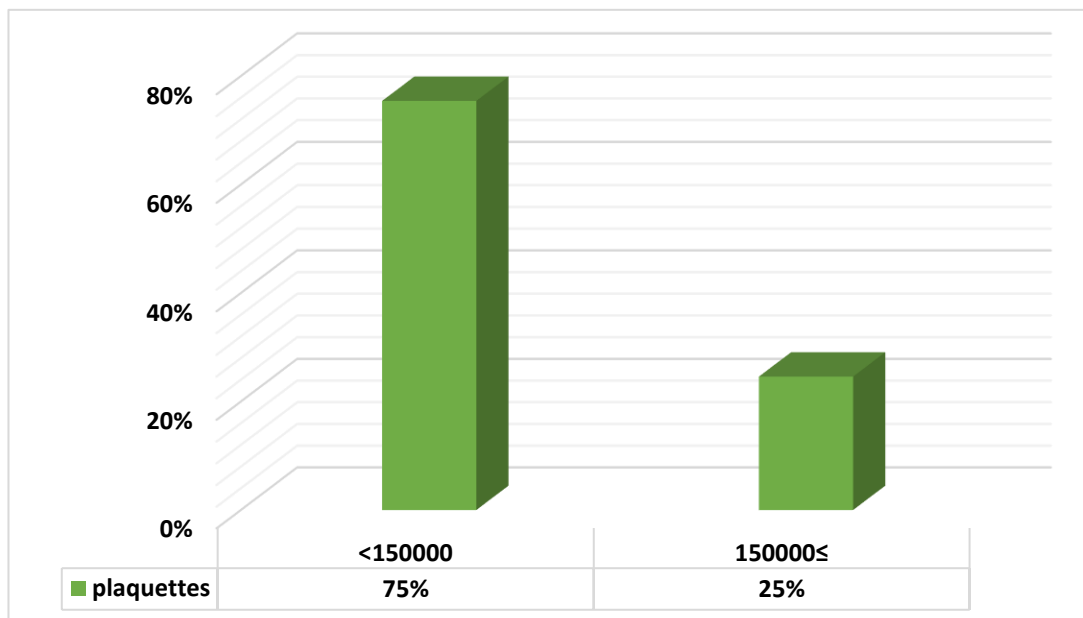


Figure 18 : Répartition des patients selon le taux de plaquettes

III.3.6 Les cytopénies :

L'étude de l'héogramme a révélé : **(Figure 19)**

- 11 cas d'anémie isolée soit 18% du total des cas.
- 24 cas de bicytopénie soit 39% du total des cas.
- 26 cas de pancytopénie soit 43% du total des cas.

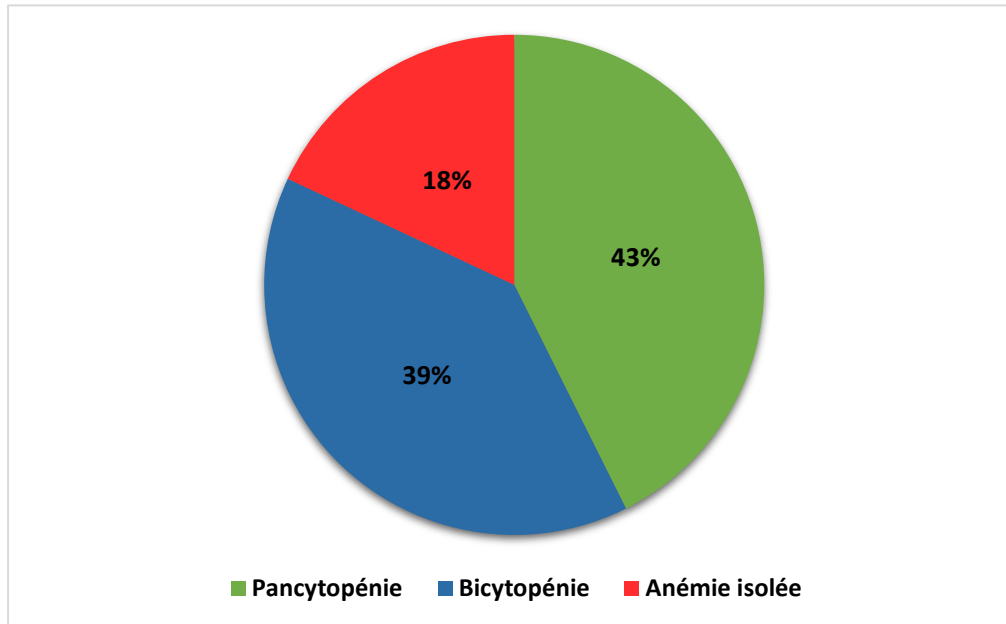


Figure 19 : Répartition des patients selon le type de cytopénie

On note des taux presque similaires de pancytopénie et bicytopénie (43% et 39%) et un faible taux d'anémie isolée (18%).

Ces résultats sont proches de ceux obtenus dans l'étude marocaine de **El Ouarradi et al. (2011)** qui a retrouvé que 19,5 % des patients avaient une anémie isolée, 41 % avaient une bicytopénie et 39,5 % avaient une pancytopénie, ainsi que l'étude tunisienne de **Elloumi et al. (2009)** ; où l'analyse de l'héogramme a montré que 36 % des patients avaient bicytopénie, 38 % avaient une pancytopénie et 20 % avaient une anémie isolée.

Par contre d'autres études ont obtenu des résultats très différents des nôtres, c'est notamment le cas de l'étude française faite à l'Hôpital de Hautepierre par **Andrès et al. (2000)**, à propos de 20 observations d'anémies mégalo-blastiques, qui a retrouvé que 43,33% des malades avaient une anémie mégalo-blastique isolée, 43,33% avaient une bicytopénie et 13,33 % avaient une pancytopénie. Cette différence peut être expliquée par le délai de diagnostic qui était précoce dans l'étude française et tardive dans la nôtre.

Résultats et discussion

On peut conclure que même si l'anémie macrocytaire est souvent le signe révélateur, les autres lignées peuvent aussi être touchées, ce qui se traduit par des bicytopénies ou pancytopénie

III.3.7 Le frottis sanguin :

L'examen du frottis sanguin a été réalisé chez 45 patients uniquement. Les principales anomalies morphologiques retrouvées ainsi que leurs fréquences sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau III : Répartition des patients selon les résultats du frottis sanguin

	Effectif	Pourcentage
Macrocytose	45	100%
Anisopoikilocytose	32	71%
Schizocytose	15	33%
PNN hypersegmentés	20	44%
Plaquettes géantes	17	38%

La macrocytose est l'anomalie la plus fréquente des anomalies de la lignée rouge, elle est présente chez tous les patients ayant fait un frottis sanguin soit un pourcentage de 100% ; témoignant d'une anémie macrocytaire, suivie de l'anisopoikilocytose avec une fréquence de 71%.

Nos résultats des frottis sanguins concordent avec les données de la littérature surtout avec ceux rapportés par l'étude algérienne de **Touil et al. (2009)** où le frottis a révélé une macrocytose chez 351 patients et des PNN hypersegmentés chez 56 patients et des macroplaquettes chez 05 patients et l'étude sénégalaise réalisée par **Kowry (2002)** où il a été noté que sur 27 frottis l'anisocytose était toujours présente, la poikilocytose était notée seulement sur 6 frottis. Les polynucléaires neutrophiles hypersegmentés et les corps de Jolly étaient retrouvés sur 10 frottis.

III.3.8 Le myélogramme :

L'examen de myélogramme a été fait chez 30 patients seulement. Les principales anomalies identifiées ainsi que leurs fréquences sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau IV : Répartition des patients selon les résultats du myélogramme

Anomalies du frottis médullaire		Effectif	Pourcentage
Richesse de la moelle	Moelle normale (++)	3	10%
	Moelle riche (+++)	24	80%
	Moelle très riche (++++)	3	10%
Présence de mégalo blastose		30	100%
Présence de mégacaryocytes		26	87%

La mégalo blastose ; caractéristique principale de l'anémie mégalo blastique ; est retrouvée chez tous les patients ayant fait une ponction médullaire (100%). La moelle était riche avec un aspect bleu au microscope chez 80% des patients, témoignant d'un excès d'érythroblastes immatures très basophiles.

Ces résultats sont proches à ceux rapportés par l'étude algérienne de **Touil et al. (2009)** à propos de 395 cas d'anémies mégalo blastiques, où la mégalo blastose médullaire est retrouvée dans 70% cas les signes de dysérythropoïèse dans 30%. Dans l'étude marocaine réalisée par **El Ouarradi et al. (2011)** incluant 121 patients ayant une anémie mégalo blastique, le myélogramme a objectivé une mégalo blastose médullaire chez tous les malades. Dans l'étude française réalisée par **Andrès et al. (2000)** à propos de 20 observations, le myélogramme a été effectué chez 16 patients et mettait en évidence des mégalo blastes dans 11 cas, une augmentation modérée de la richesse cellulaire dans 3 cas et était interprété comme normal dans 2 cas.

III.3.9 Le dosage sérique de la vitamine B12 :

Le dosage sérique de la vitamine B12 a été réalisé chez tous les patients. Les patients ont été répartis en 3 intervalles du taux de vitamine B12 : (**Figure 20**)

- $B12 \leq 50$ pg/ml : carence sévère
- $50 < B12 < 150$ pg/ml : carence modérée
- $150 \leq B12 < 200$ pg/ml : carence légère

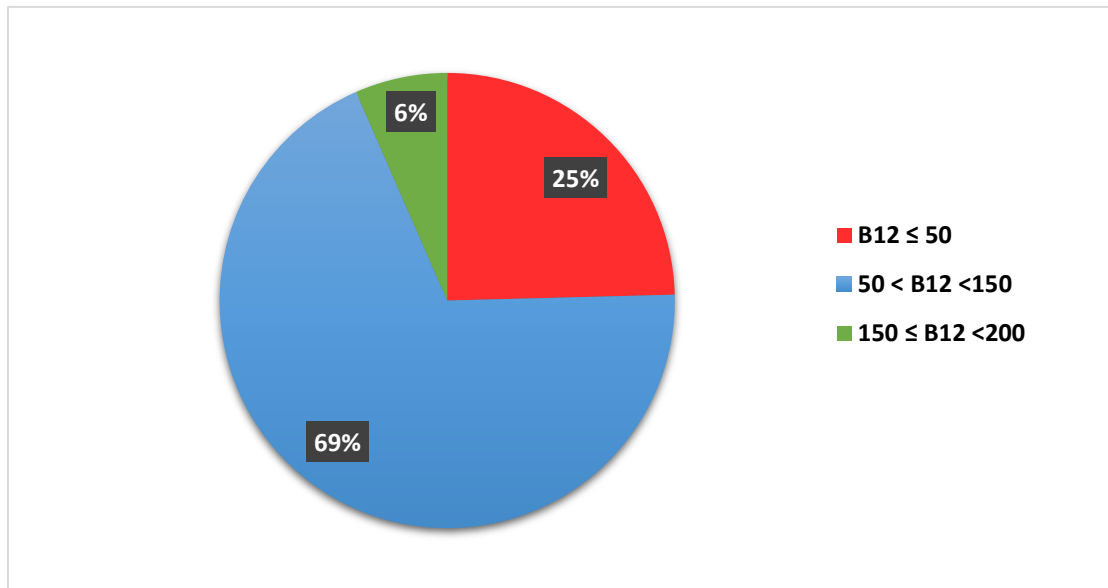


Figure 20 : Répartition des patients selon le taux de vitamine B12

Le taux sérique de vitamine B12 de tous nos patients était < 200 pg/ml et variait entre 12,5 et 180,5 pg/ml avec une moyenne de 93 pg/ml. La carence était : modérée chez 42 patients (69%) soit la majorité des cas, sévère chez 15 (25%) et légère chez 4 patients (6%).

Plusieurs études ont rapporté des résultats qui s'accordent avec nos résultats, à titre d'exemple : L'étude tunisienne de **Belghith et al. (2009)** en à propos de 100 cas d'anémies mégalo-blastiques a objectivé un taux de vitamine B12 abaissé (< 180 pg/ml) dans 99% des cas et effondré (< 60 pg/ml) dans 32% des cas.

L'étude chinoise de **Chan et al. (1998)** réalisée sur une période de quatre ans, à propos de 52 cas d'anémies mégalo-blastiques, a retrouvé un taux de vitamine B12 faible dans 88,5% des cas avec un taux moyen égal à 56 pg/ml (0-159 pg/ml).

L'étude française de **Andres et al. (2000)**, a retrouvé un taux sérique de vitamine B12 faible (< 200 pg/ml) chez tous les patients avec un taux moyen égal à 125 pg/ml (10-200 pg/ml).

III.4 Etiologie :

Le test immunologique de dosage des auto-anticorps anti cellules pariétales et anti facteur intrinsèque a été réalisé chez 29 patients seulement, soit 48% du total de cas retenus. La figure suivante représente les résultats obtenus :

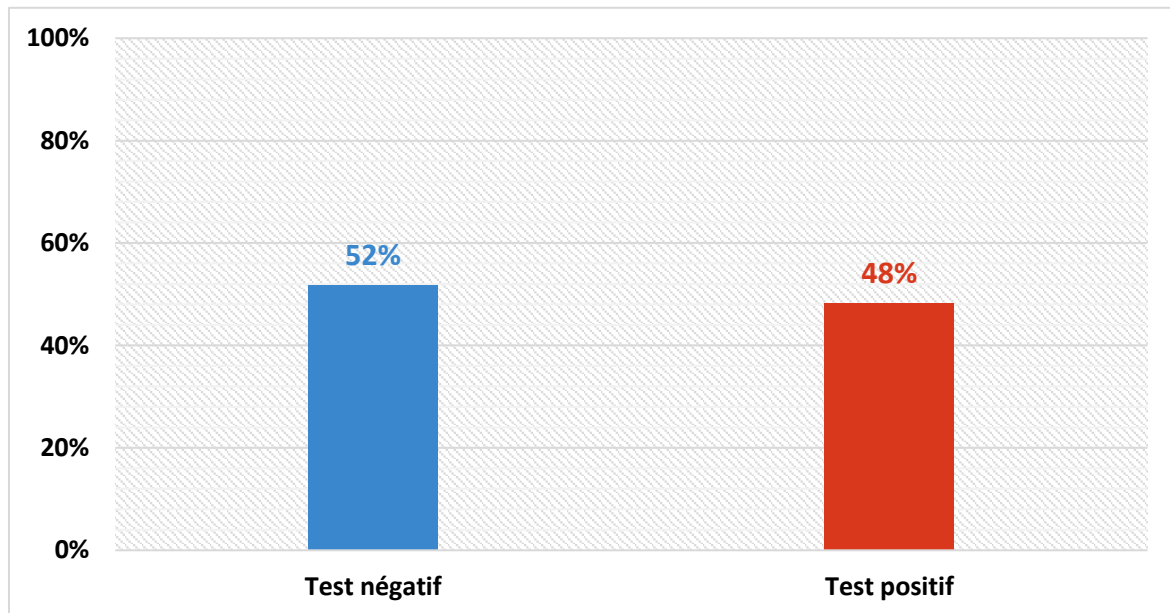


Figure 21 : Répartition des patients selon les résultats du test immunologique.

Sur les 29 patients ayant fait le test immunologique, 14 patients ont eu des résultats positifs en faveur d'une éventuelle maladie de Biermer, soit un pourcentage de 48% du total.

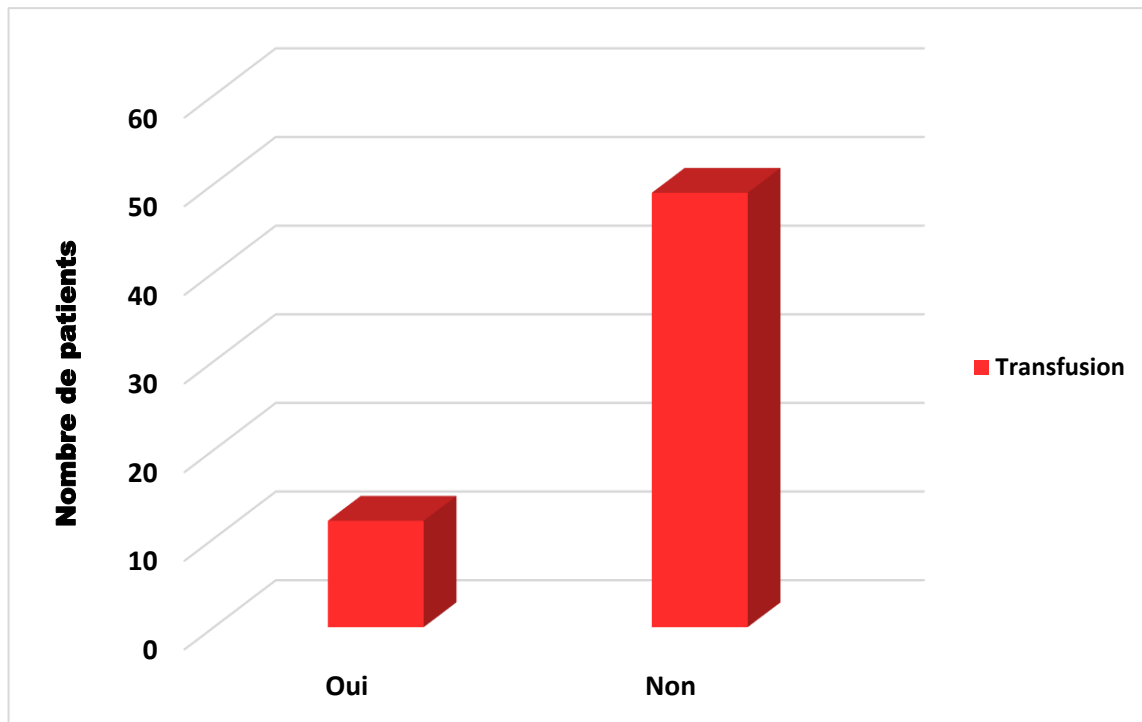
Pour les 15 patients restants (52%) un diagnostic probable du syndrome de non dissociation de la vitamine B12 a été retenu devant l'absence de caractéristiques de la maladie de Biermer et d'une carence d'apport.

Dans la littérature et selon les résultats rapportés par plusieurs études, la maladie de Biermer représente 20 à 50 % des étiologies des carences en vitamine B12 ce qui correspond parfaitement à notre résultat de 48%. En effet dans l'étude marocaine faite par **El Ouarradi et al. (2011)**, à propos de 121 cas, les causes retenues comme responsables de la carence en vitamine B12 étaient la maladie de Biermer dans 54 cas (44,6% des cas). C'est aussi le cas dans l'étude marocaine de **Nafil et al. (2013)** où les étiologies de carence en vitamine B12 chez les patients étaient dominées par la maladie de Biermer (43 % des cas), ainsi que dans l'étude réalisée par **Belghith et al. (2015)** en Tunisie à propos de 100 cas d'anémies mégalo-blastiques, où l'étiologie de l'anémie mégalo-blastique était la maladie de Biermer chez 57 patients soit 57% des cas.

III.5 Traitement :

III.5.1 Transfusion sanguine :

Sur 61 patients retenus ; seuls 12 patients ont nécessité une transfusion sanguine, soit un pourcentage de 20% du total des cas. (Figure 22)



D'après les résultats de l'hémogramme, ces patients avaient tous un taux d'hémoglobine ≤ 6 g/dl. **Figure 22 : Répartition des patients selon la transfusion sanguine** Ces

résultats sont similaires à ceux décrits dans la littérature par **Bernard *et al.* (1992)** et dans l'étude de **Kechida *et al.* (2012)** en Tunisie où l'anémie était globalement bien tolérée nécessitant la transfusion de culots globulaires dans 20 % des cas.

III.5.2 La vitaminothérapie :

Tous les patients ont été mis sous vitamine B12 injectable de 1000 μg de Cyanocobalamine en intramusculaire (IM) selon le schéma thérapeutique suivant :

1000 μg /j pendant 1 semaine puis 1 000 μg /semaine pendant 1 mois jusqu'à normalisation de l'hémogramme puis 1 000 μg tous les 1 à 3 mois, jusqu'à ce que la cause potentielle de carence soit supprimée.

Les patients atteints de la maladie de Biermer poursuivent leur traitement à vie.

III.6 Evolution et suivi :

III.6.1 Surveillance clinique :

Sous substitution vitaminique, on note une amélioration clinique chez la majorité des patients traités ; les patients qui avaient des symptômes minimes et ceux traités précocement répondaient le mieux au traitement.

III.6.2 Surveillance hématologique :

Sur le plan biologique, Les modifications hématologiques sont rapides : au niveau de la moelle, les corrections se font dès le 3^{ème} jour, les érythroblastes basophiles normaux cohabitent avec les mégalo blasts qui devraient disparaître au bout d'une semaine environ.

Les réticulocytes augmentent rapidement, dès le 5^{ème} jour on obtient la crise réticulocytaire, le nombre de globules rouges s'élève suivi par le taux de l'hémoglobine puis par l'hématocrite, le VGM redevient normal graduellement, la correction de la leucopénie et de la thrombopénie se fait dès la première semaine. L'hémogramme redevient normal au bout de 6 à 8 semaines.

La figure 23 représente la comparaison entre les moyennes des principales caractéristiques de l'hémogramme (hématies, Hb, VGM, leucocytes, plaquettes) avant et après traitement, le dosage du taux de réticulocytes après traitement n'a été réalisé chez aucun malade.

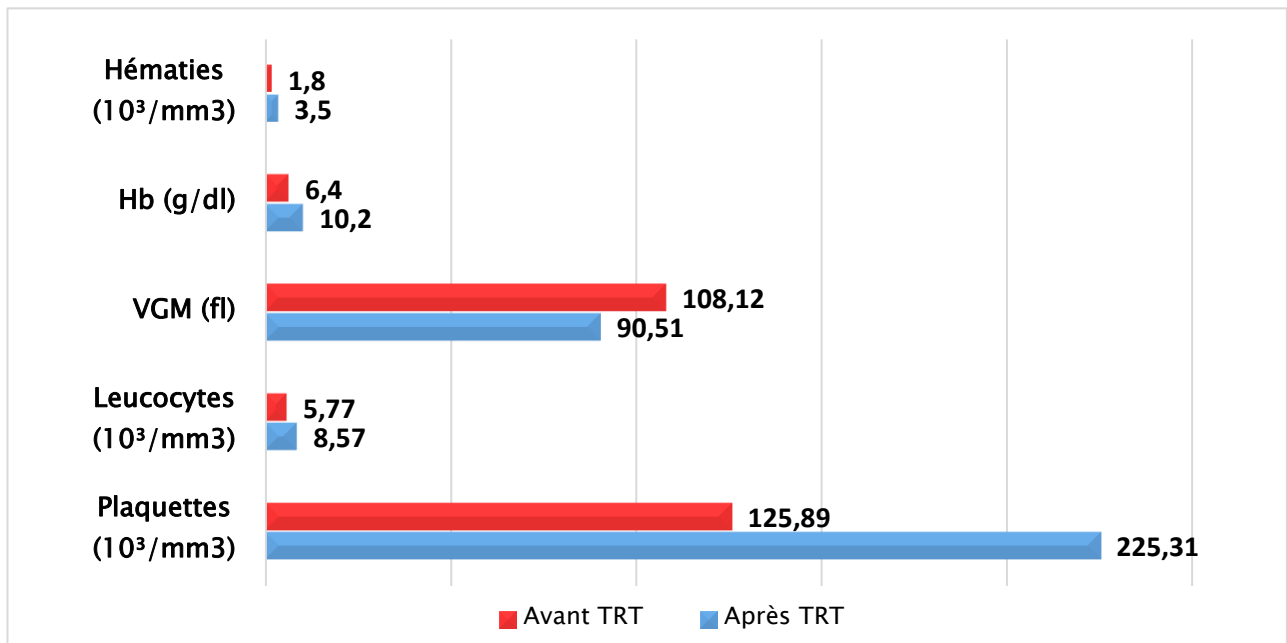
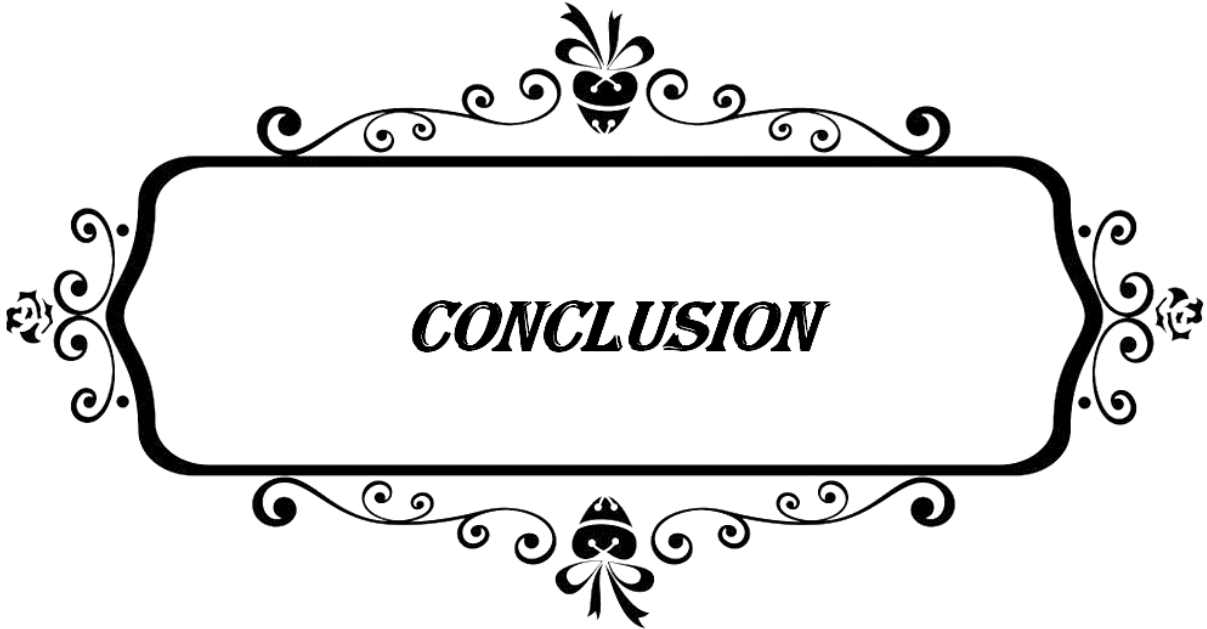


Figure 23 : Comparaison des caractéristiques de l'hémogramme des patients avant et après le traitement



L'étude rétrospective et prospective que nous avons menée a permis de mieux cerner les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de l'anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B12.

Les anémies mégalo-blastiques prédominent particulièrement chez le sujet âgé de plus de 60 ans. Elles reconnaissent plusieurs étiologies dont les plus fréquentes sont la maladie de Biermer et le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.

Ces anémies ne sont pas toujours diagnostiquées à cause de leurs tableaux cliniques souvent frustes. Les manifestations cliniques qui en découlent sont représentées classiquement par des troubles hématologiques sous forme, le plus souvent, d'anémie mégalo-blastique, et par des troubles digestifs. Les troubles neurologiques sont aussi classiques dans les carences en vitamine B12. Ils sont polymorphes et peuvent revêtir plusieurs tableaux dont le plus fréquent et le plus évocateur est celui de sclérose combinée de la moelle.

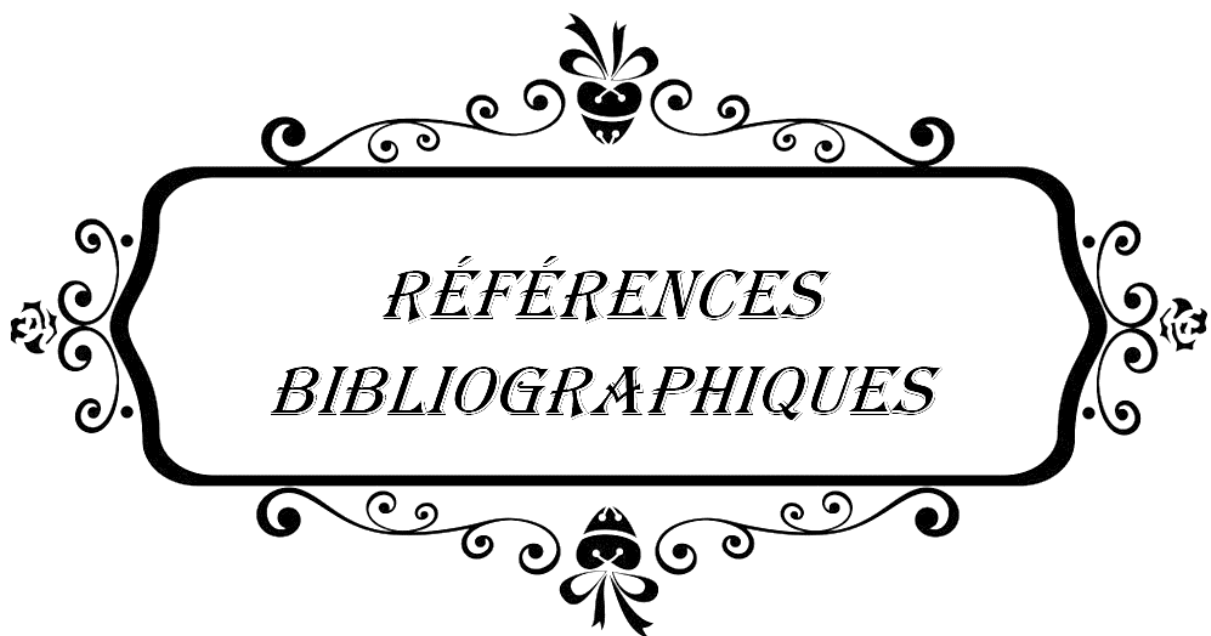
Toutefois, il faut signaler que l'atteinte neurologique au cours des anémies mégalo-blastiques peut se manifester en dehors de toute anémie, et être révélatrice du déficit vitaminique, ce qui donne à la maladie un aspect inhabituel auquel les praticiens ne pensent pas de prime à bord, et qui risque de faire errer le diagnostic.

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

Afin d'améliorer la démarche diagnostique et thérapeutique et améliorer la prise en charge des patients il est nécessaire de :

- Avoir une alimentation riche et variée en particulier chez les personnes âgées à fin d'éviter tout cas de carence alimentaire en vit B12.
- Réaliser une anamnèse minutieuse à la recherche de toute information pouvant évoquer un déficit vitaminique.
- Elargir le dosage des cobalamines à toute atteinte neurologique ou psychiatrique dont la cause n'a pas été mise en évidence.
- Accorder une place importante à l'AMM et HCY dans l'arsenal diagnostique si le dosage vitaminique n'a pas été concluant.

-
- Accorder une place importante au bilan immunologique (anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales gastriques afin de connaître les étiologies de cette carence.
 - S'ouvrir aux autres modalités thérapeutiques surtout la voie orale
 - Établir un rythme de surveillance hystéroscopique régulière dans le suivi des patients vu le risque de dégénérescence.



*RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES*

Références bibliographiques

- Alderuccio, F., Sentry, J., Mashall, A., Biondo, M., et Toh, B. (2002).** Animal models of human disease: Experimental autoimmune gastritis – a model for autoimmune gastritis and pernicious anemia. *Clin Immunol*, 102, 48-58.
- Andres, E., Serraj, K., et Vogel, T. (2000).** Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans: nouveaux concepts. A propos de 20 observations. *La Revue de médecine interne*, 21(11), 946-954.
- Andres, E., Noël, E., Maloïsel, F., Affenberger, S., et Kaltenbach, G. (2004).** Les carences en vitamine B12 et leur traitement. Service de Médecine interne. Hôpitaux Universitaires, de Strasbourg. France, 292-298.
- Andres, E., Affenberger, S., Vinzio, S., Noël, E., Kaltenbach, G., et Schliengere, L. (2005).** Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *La revue de médecine interne*, 26(12), 938-946.
- Andres, E., Federicii, L., et Mecili, M. (2006).** Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency *Clin*, 28, 50–56.
- Andres, E., Serraj, K., Federicii, L., Ciobanu, E., Mecili, M., et Vogel, T. (2009).** Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines alimentaires. *La presse médicale*, tome 38-n°1.
- Andres, E., Fothergill, H., et Mecili, M. (2010).** Efficacy of oral cobalamin (vitaminB12) therapy. *Expert OpinPharmacother*, 11(2), 249-56.
- Andres, E., et Serraj, K. (2011).** Anémies macrocytaires carencielles de l'adulte et du sujet âgé. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-001-A-10.
- Andres, E., Serraj, K., et Vogel, T. (2014).** Carence en vitamine B12 : comment l'explorer ? *Médecine thérapeutique*, 20(1), 23-28.
- Bargehr, C., et Crazzolar, R. (2020).** Anneaux de Cabot et autres caractéristiques sanguines périphériques du syndrome d'Imerslund-Gräsbeck. *Fr J Haematol*, 191, 11-11.
- Belghith, A., Mahjoub, S., et Ben Romdhane, N. (2009).** Etude étiologique des carences en vitamine B12, étude prospective à propos de 100 cas. *La Revue de médecine. Interne*, 30(4). Service hématologique, hôpital la Rabta, Tunis, Tynisie, 384.
-

Références bibliographiques

- Belghith, A., Mahjoub, S., et Ben Romdhane, N. (2015).** Les étiologies des Carences en vitamine B12 la Tunisie medicale; Vol 93 (n°11).
- Bender, D.(2003).**Megaloblastic anemia in vitamin B12 therapy. British journal of nutrition, (89), 439-440.
- Bene, M. C. (2018).** L'anémie pernicieuse. Correspondances en Onco-Hématologie - Vol. XIII - N° 1, 12-17.
- Bergeron, L., et Pouliot, F. (2011).** La carence en vitamine B12, sous-estimée et sous diagnostiquée. *Le Médecin du Québec*, 46(2) ,79-83.
- Bernard, J., Henri, W., Brighnitte, L., et Robert, G. (1992).** Les maladies de globule rouge. Les editors Inserm, Medecine Sciences Flammarion ,4, Rue Simer Delavigne. Paris, 135.
- Binet, C. (2010).** Métabolisme de la vitamine B12 : apports, absorption, transport, réserves, rôle physiologique, méthodes d'exploration, 1.
- Bordessoule, D. (2013).** Pathologie hématologie. Anémie carencielle. Faculté de médecine, Université de Limoges, 9-16.
- Bourgeois, C. (2003).** Les vitamines dans les industries agroalimentaires. Tec et Doc, 21-22.
- Carmel, R. (2000).** Current concepts in cobalamine deficiency. *Annual Internal Medicine*, 51,75-357.
- Carmel, R., Aurengzeb, I., et Qian, D. (2001).** Associations of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, *Helicobacter pylori* infection and serum markers of gastritis. *American Journal of Gastroenterology*, 96, 63-70.
- Chan, J., Liu, H., Kho, B., Chu, R., Ma, K., et Choi, P. (1998).** Megaloblastic anemia in chinese patients: a review of 52 cases. *Hong Kong medical journal*, 4, 269-274.
- Charpentier, A. (2012).** Myélogramme normal chez l'adulte, EMC- Biologie médicale, 7(1), 1-12, 2211-9698.
- Chèze, S., et Leporrier, M. (2003).** Hémogramme : indications et interprétation. *Orientation diagnostique. Révérend Prat*, 53(2), 177-185.
- Dali-Youcef , N., et Andres, E. (2009).** An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 102,17–28.
-

Références bibliographiques

- De Mestier, L., Diebold, M., et Cadiot, G. (2014).** La maladie de Biermer. *Hépto-Gastro & oncologie digestive*, 21(8), 595-606.
- Desgruelles, C. (1999).** Anticorps anti-cellules pariétales. In : Meyer O, Rouquette AM, Youinou P (eds). *Auto-anticorps marqueurs des maladies auto-immunes*. Paris: BMD, 343-8.
- Dewulf, J., Dermine, A., Defour, J., et Vekemans, M. (2015).** A pernicious anemia masking itself under the guise of a normocytic anemia. *Louvain Medical*, 134, 381-388.
- Djibo, A., Halidou, M., Granic, G., et Degbey, H. (2000).** Anémies macrocytaires : Enquête diagnostique à Niamey (Niger) : A propos de 85 cas. *Medecine d’Afrique Noire*, 47(6).
- El Ouarradi, A., MAHMAL, L., et Loutfi, H. (2011).** Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégalo-blastiques par carence en vitamine B12 suivies au service d’hématologie CHU Mohammed VI Faculté de Médecine et de Pharmacie – Marrakech .
- Elloumi, M., et al. (2012).** Anémies mégalo-blastiques et carences en vitamine B12 en Tunisie. *EMHJ*,18(5).
- Ermens, A., Vlasveld, L., et Lindemans, J. (2003).** Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clinical Biochemistry*, 36(8), 585–590.
- Federici, L., Loukili, N., Zimmerc, J., Affenbergera, S., Maloiseld, F., et Andres, E. (2007).** Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature. *LaRevue de médecine interne*, 28(4), 225-231.
- Ferroudj, N., Kaci, Z., Kerrar, C., Brahimi, Z., Ahmidatou, H., et Belhani, M. (2009).** Étiologies et évolution des anémies Étiologies et évolution des anémies par carence en facteurs anti pernicieux, étude rétrospective propos de 59 cas. *Service Hématologie CHU Beni Messous, Algérie*, 7-19.
- Freyenet, N., et Wagner-Ballon, O. (2015).** *Frottis sanguin manuel*. EMC -Biologie médicale.
- Gabrilove, J. (2005).** Anemia and the elderly: clinical considerations. *Best PractRes Clin Haematol*, 18, 417-22.
- Gherras, S., Ouanes, O., Dali, N., Allouda, M., Aftisse, H., et Ait Ali, H. (2009).** Les anémies par carence en vitamine B12 en consultation d’hématologie .6eme congres maghrébin d’hematologie, Alger ,61.
-

Références bibliographiques

- Gochard, A, Mondon, K, Toffol, B., et Autret, A. (2009).** Vitamin B12 deficiency and neurological disorders: a case report and literature review. *RevNeurol*, 165(12), 1095-8.
- Gueant, J. J., Namour, F., Aimon-Gastin, I., et Nicolas, J. (2001).** Vitamine B12 (cobalamines). 3ème édition, Tec et Doc Lavoisier, Paris, 211-215.
- Guilland, J., et Lequeu, B. (2009).** Encyclopédie des vitamines, du nutriment au médicament, 1: métabolisme et fonctions. Editions TEC et DOC 11, rue Lavoisier. Paris, 25,27, 88,480-487.
- Harding, S. (2007).** Anémies courantes. Dans : Gray J (Éditeur). Choix thérapeutiques. 5e édition. Ottawa (Ontario) : Association des pharmaciens du Canada, 1114-1130.
- Healton, E., Savage, D., Brust, J., Garret, T., et Lindenbaum, J. (1991).** Neurologic aspects of cobalamin deficiency, 70 (4), 229-245.
- Howden, C. (2000).** Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *American Journal of Gastroenterology*, 30, 29-33.
- Humbel, R., et Olsson, N. (2005).** Mise en évidence des anticorps anti-cellules pariétales et anti-facteur intrinsèque. *GEAI l'info*, 7, 2.
- Hvas, A., et Nexø, E. (2006).** Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency-an update. *Haematologica*, 91, 1506-12.
- Iroudane, H. (2007).** Atteinte neurologique au cours des carences en vitamine B12. Faculté de médecine et de pharmacie de Fés.
- Jain, R. (1992).** Use of blood transfusion in management of anemia. *Med Clin North Am*, 76, 727-44.
- Jouault, H., et Imbert, M. (1995).** La cytométrie en flux: intérêt et applications en hématologie, Vol 1491 (275), 8-240.
- Kechida, M., Klii, R., Harzallah, O., Brahem, D., Bouteraa, W., Laatiri, A., et Mahjoub, S. (2012).** Profil des anémies mégalo-blastiques, étude rétrospective à propos de 50 cas. *Médecine Interne, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie*, 1.
- Koury, M., et Ponka, P. (2004).** New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *AnnuRevNutr*, 24,105–31.
-

Références bibliographiques

Kowry, S. (2002). Les anémies mégalo-blastiques par carence en acide folique et/ou en vitamine B12, Faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie. Université Cheikh antadiop de Dakar.

Kozyraki, R., et Gofflot, F. (2007). Multiligand endocytosis and congenital defects: roles of cubilin, megalin and amnionless. *Curr Pharm Des*, 13, 3038-46.

Le Guenno, G., et Quilliot, D. (2014). Conduite à tenir devant une carence en vitamine B12 (cobalamine). *Nutr clin métab Vol 4387 (2)*, 81-160, 0985-0562.

Lee, G., Herbert, V., Foerster, J., Lukens, J., Paraskevas, F., Greer, J., et Rodgers, G. (1999). Pernicious anemia, 941-78.

Lefrere, F. (2006). Hématologie et transfusion. Edition ESTEM de Boech diffusion 5 /7 rue de la gare, Issy-les-Moulineaux, 86.

Lindenbaum, J., Heaton, E., Savage, D., Brust, J., Garrett, T., et Podell, E. (1988). Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*, 318, 1720-1728.

Lindenbaum, J., Kuzminski, A., Del Giacco, E., Allen, R., et Stabler, S. (1998). Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*, 92, 1191-8.

Loukili, N., Noel, E., Blaison, G., Goichot, B., Kaltenbach, G., Rondeau, M., et Andres, E. (2004). Données actuelles sur la maladie de Biermer : étude rétrospective à propos de 49 observations. *La Revue de Médecine Interne* 25, 556-561.

Loup-Leuciuc, A., Loup, P. J., Lombardi, T., et Samson, J. (2011). Carence en vitamine B12 (1re partie) : mise au point. *Médecine Buccale Chir Buccal*, 17(3), 211-24.

Maamar, M., Tazi-Mezalek, Z., Harmouche, H., Ammouri, W., Zahlanm,, Adnaoui, M., Aouni, M., Mohattane, A., et Maaouni, A. (2006). Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas. *La Revue de médecine interne*, 27, 442-447.

Marsh, E. (1999). Coenzyme B12 (cobalamin)-dependent enzymes. *Essays in biochemistry*, 34, 139-54.

Mazokopakis, E., et Starakis, I. (2012). Recommandations pour le diagnostic et la gestion de l'insuffisance metformin-induite de la vitamine B12 (Cbl). *Diabète Res Clin Pract*, 97(3), 359-67.

Références bibliographiques

- Moreno-Garcia M., Rosenblatt D. et Jerome-Majewska L. (2013).** Vitamin B12 metabolism during pregnancy and in embryonic mouse models. *Nutrients*, 5(9), 3531–3550.
- Nafil, H., Tazi, I., Sifessalam, M., Bouchtia, M., et Mahmal, L. (2013).** Profil clinique, biologique, et thérapeutique de l’anémie par carence en vitamine B12 dans le service d’hématologie de Marrakech (Maroc). *Taureau Soc PatholExot*, 106(2), 83-88.
- Noel, E., Andres, E., Kaltenbach, G., Perrin, E., Vinzio, S., et Goichot, B. (2003).** Carence en vitamine B12 avec test de Schiling normal ou syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ces proteines porteuses chez le sujet âgé. Etude de 60 patients. *Revue de Médecine Interne*, 24, 218-223.
- O’leary, F., et Samman, S. (2010).** « Vitamine B12 dans la santé et la maladie. » *Nutriments* vol. 2(3), 299-316.
- Olaniyi, J. (2018).** Megaloblastic Anemia. 10,5772/intechopen.70063.
- Pedersen, G. (2010).** AMN directs endocytosis of the intrinsic factor-vitamin B12 receptor cubam by engaging ARH or Dab2. *Traffic*, 11(5) ,706–720.
- Renaux, V., Andres, E., Campos, F., Oprea, C., Sonntag-Fohrer, C., et Warter, J. M. (2001).** Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune. *Revue de Medecine Interne*, 22, 389-93.
- Rutsch, F., Gailus, S., Miousse, I., Suormala, T., Sagne, C., et Toliat, M. R. (2009).** Identification of a putative lysosomal cobalamin exporter altered in the CblF defect of vitamin B12metabolism. *Nat Genet*, 41, 234-9.
- Scalabrino, G. (2005).** Cobalamin in subacute combined degeneration and beyond: traditional interpretations and novel theories. *Experimental Neurology*, 192 (2), 479-463.
- Scalabrino, G., et Peracchi, M. (2006).** New insights into the pathophysiology of cobalamin deficiency. *Trends Mol Med* ,12, 247-254.
- Schrier, S. (2006).** Diagnosis and treatment of vitamin B12 and folic acid deficiency. *Up To Date*, 1-17.
- Sebahoun, G. (1990).** Hématologie. Medsi, Mc-GRAW-Hill, 6, avenue Daniel Lesueur. Paris, 86-89.
-

Références bibliographiques

- Selhub, J., Morris, M., Jacques, P., et Rosenberg, I. (2009).** Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *Am J Clin Nutr.* 89(2), 702-706.
- Serraj, K., Andres, E., Federici, L., et Kaltenbach, G. (2008).** Update of nutrient deficiency anemia in elderly patients. *Eur J Intern Med,* 19, 488-93.
- Solomon, L. (2007).** Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev,* 21, 113-30.
- Stabler, S. (2013).** Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med,* 368, 2041–2.
- Takahashi-Iñiguez, T. (2012).** Role of vitamin B12 on methylmalonyl-CoA mutase activity. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B,* 13(6), 423–437.
- Thauvin, C., et Rose, E. (2007).** Troubles du métabolisme des cobalamines chez l'adulte. *Revuneurale,* 163 (10), 911- 918.
- Toh, B., et Alderuccio, F. (2004).** Pernicious anemia. *Autoimmunity,* 37(4), 357-61.
- Touil, F., Achici, A., et Hamdi, S. (2006)** Etude de la carence en vitamine B12 :395 cas. 6ème congrès maghrébin d'hématologie, Alger. page 16.
- Tredici, G., Buccellato, F., Braga, M., Cavalletti, G., Ciscato, P.,Moggio, A., et Scalabrino, G. (1998).** Polyneuropathy due to cobalamin deficiency in the rat. *Neurological Sciences,* 156 (1), 18-29.
- Vidal-Alaball, J., Andres, E., Federici, L., Loukili, N., Zimmer, J., et Kaltenbach, G. (2007).** Clinical aspects of cobalamin deficiency elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestation, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy. *European Journal of InternalMedicine,* 18(6), 62-456.
- Watanabe, F. (2007).** Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp Biol Med,* 232, 1266-74.
- Wickramasinghe, S. (2006).** Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood Reviews,* 20,299–318.
- Zitoun, R., Samama, M., Et Marie, J. (1992).** Manuel d'hématologie. 4ème édition, Doin, 6, rue de Mézières. Paris. 10-54.
-

Références bibliographiques

Zittoun, J. (1999). Les auto-anticorps anti-facteur intrinsèque. In : Meyer O, Rouquette AM, Youinou P (eds). Auto-anticorps marqueurs des maladies auto-immunes. Paris : BMD, 337-42.

Zittoun, J. (2001). Maladie de Biermer. Rev Prat, 51(14), 1542-6.

Zulfiqar, A., Serraj, K., Pennaforte, J., et Andres, E. (2012). Maladie de Biermer : de la physiopathologie à la clinique, 18 (1), 21-9.



Etablissement Hospitalier Spécialisé en Lutte contre le Cancer (C.A.C). BLIDA
Service Laboratoire Central
Chef de service : Pr Bouchedoub

La fiche d'exploitation
(L'anémie par carence en Vitamine B₁₂)

Identité :

- Nom :
- Prénom :
- Age :
- Sexe :
- Adresse :
- N° Tel :

Les antécédents :

- Médicaux :
- Chirurgicaux :
- Familiaux :

Tableau clinique :

- Symptômes anémiques :
- Signes neurologiques :
- Troubles digestifs :

Données paracliniques :

➤ **Formule numérique du sang (FNS) :**

- Hémoglobine : g/dl
- VGM : fl.
- GB : 10³/uL
- Plaquettes : 10³/uL

➤ **Dosage sérique de la Vitamine B₁₂ :** pg/ml

➤ **Frottis sanguin :**

- GR : micro macro
- PNN hypersegmentés : Oui Non

➤ **Myélogramme :**

- Moelle : Riche Pauvre
- Présence de mégalo-blaste : Oui Non
- Présence de mégacaryocyte : Oui Non

➤ **Test immunologique :**

- AC anti cellules pariétales : Oui Non
- AC anti facteur intrinsèque : Oui Non



**Annexe 2 Centrifugeuse de table Heraeus Megafuge 16
(photo prise au laboratoire central du CAC de Blida)**



**Annexe 3 Automate cobas e 411
(photo prise au laboratoire central du CAC de Blida)**



**Annexe 4 : Automate de numération Sysmex XT-4000i
(photo prise au laboratoire central du CAC de Blida)**



**Annexe 5 : Hématek Siemens
(photo prise au laboratoire central du CAC de Blida)**



**Annexe 6 : Réactif pour le dosage de la B12
(Fiche technique du fournisseur Roche)**