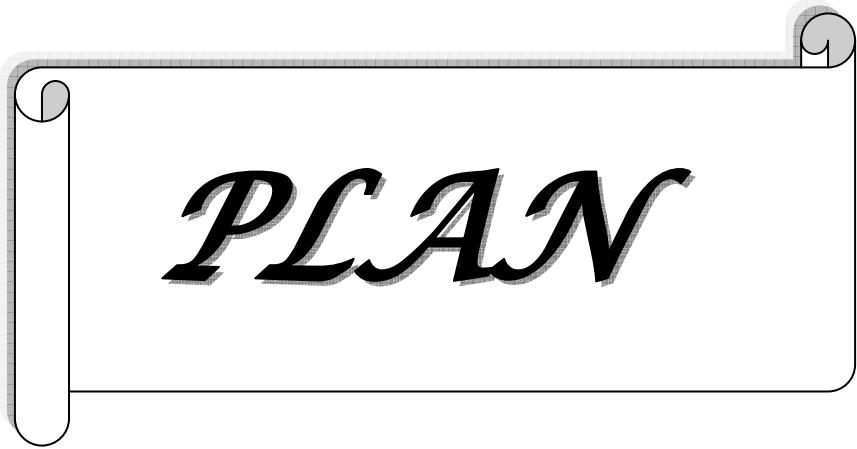




# *ABREVIATIONS*

## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>AFSSA</b>	: Association française de sécurité sanitaire des aliments
<b>Anti H2</b>	: antihistaminiques H2
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>CCMH</b>	: concentration corpusculaire moyenne de l'hémoglobine
<b>E</b>	: élément
<b>FI</b>	: Facteur intrinsèque
<b>fL</b>	: femtolitres
<b>FOGD</b>	: Fibroscopie digestive haute
<b>GB</b>	: Globule blanc
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>HP</b>	: Hélicobacter Pylori
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonnance magnétique
<b>LDH</b>	: lacticodéshydrogénase
<b>NDB12PP</b>	: Non dissociation de la vitamine B12 de ces protéines porteuses
<b>Pq</b>	: plaquettes
<b>PNN</b>	: Polynucléaire neutrophile
<b>SCM</b>	: Sclérose combinée de la moelle
<b>VIT</b>	: Vitamine
<b>VGM</b>	: Volume globulaire moyen
<b>TC</b>	: Transcobalamine
<b>TCMH</b>	: teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine



**PLAN**

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>3</b>
I. But du travail.....	4
II. Critères d'inclusions.....	4
III. Critères d'exclusion.....	4
IV. Difficultés rencontrées.....	5
<b>RESULTATS.....</b>	<b>6</b>
I. Données épidémiologiques.....	7
II. Antécédents.....	9
III. Motif de consultation.....	10
IV. Données de l'examen clinique.....	10
V. Données biologiques.....	11
VI. Ttest de schilling.....	13
VII. Fibroscopie gastroduodénale.....	13
VIII. IRM médullaire.....	13
IX. Etiologies.....	14
X. Traitement.....	15
XI. Aspects évolutifs.....	16
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>17</b>
I. Historique.....	18
II. Epidémiologie.....	19
III. Physiopathologie.....	20
IV. Diagnostic positif.....	28
V. Etiologies .....	43
VI. Principes thérapeutiques .....	49
VII. Propositions.....	53
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>54</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>56</b>
<b>RESUMES</b>	
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	

**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques  
par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

---



# INTRODUCTION

**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

---

Les anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 constituent un groupe d'affections caractérisées par une macrocytose sanguine et une mégaloblastose médullaire. Elles résultent d'un défaut de synthèse d'ADN aboutissant à un asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique. [1]

La connaissance du métabolisme et du rôle biologique de la vitamine B12 est indispensable à la compréhension de son rôle en pathologie, notamment dans l'hématopoïèse.

Les symptômes cliniques de l'anémie mégaloblastique apparaissent progressivement et sont bien tolérés par les patients. Mais il existe des formes cliniques graves à expression neuropsychiatrique et hématologique.

Ses étiologies sont diverses, allant d'un défaut d'apport ou d'absorption à celui de pathologies auto-immunes.

A travers ce travail, nous rapportons les résultats d'une étude rétrospective réalisée au service d'hématologie clinique du CHU Mohammed VI de Marrakech concernant le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12.



## **I. But du travail :**

Le but de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives de 121 cas d'anémie mégaloblastique par carence en vitamine B12, colligés au Service d'Hématologie clinique du CHU Mohammed VI de Marrakech entre le 1<sup>er</sup> janvier 2003 et le 31 décembre 2008. Les données ont été recueillies sur une fiche d'exploitation (Annexe 1), puis elles ont été traitées par logiciel SPSS.

## **II. Critères d'inclusion :**

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

Tous les malades ont été recrutés du service d'hématologie clinique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

## **III. Critères d'exclusion :**

Ont été exclus de l'étude, les patients ayant une anémie avec mégaloblastose ne répondant pas au traitement par la vitamine B12 parentérale.

#### **IV. Difficultés rencontrées:**

Les principaux problèmes rencontrés ont été:

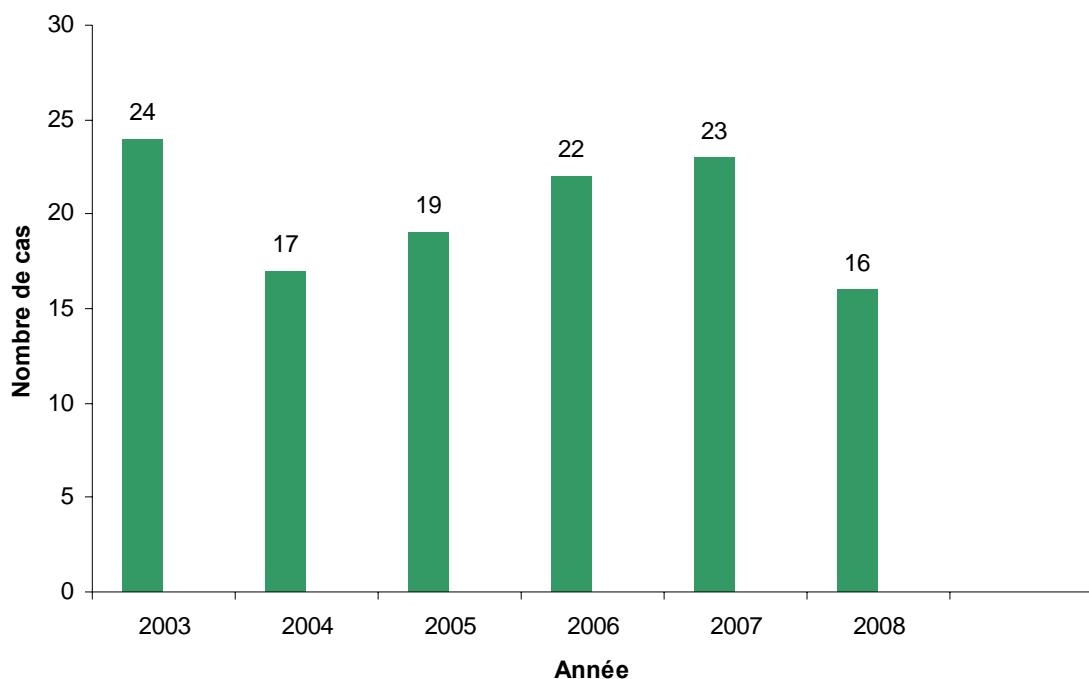
- Le manque de certaines données de l'interrogatoire et de l'examen clinique sur les dossiers des malades.
- Le manque de certains bilans paracliniques.
- Le manque d'information sur l'évolution à long terme des malades.
- La perte de vue de certains malades.



# RESULTATS

## **I. Données épidémiologiques:**

Entre Janvier 2003 et Décembre 2008, 121 cas d'anémie mégaloblastique ont été pris en charge par le service d'hématologie clinique de CHU Mohammed VI de Marrakech, l'incidence annuelle a été de 20 cas par an. Tous les patients ont été d'origine marocaine.

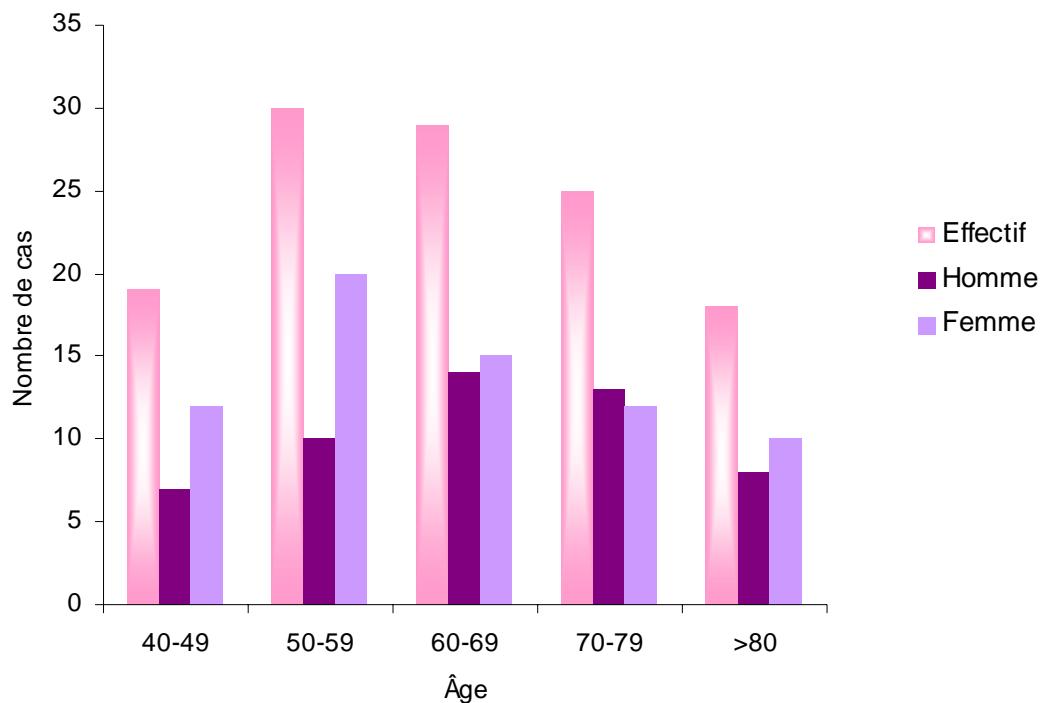


**Figure 1: Evolution des cas d'anémies mégaloblastiques entre 2003 et 2008**

**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

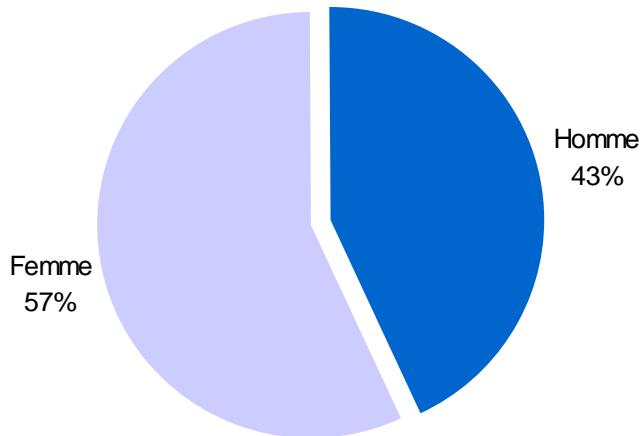
---

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic a été de 62 ans (extrêmes de 40 à 89 ans), 59.5% des malades avaient plus de 60 ans. Les résultats sont représentés sur la figure2.



**Figure 2: Répartition des patients selon l'âge et le sexe**

Le sexe ratio Homme/Femme a été de 0.75: soit 52 Hommes et 69 femmes.



**Figure 3: Répartition des malades selon le sexe**

En ce qui concerne l'origine géographique, 30 malades étaient d'origine urbaine, 70 malades d'origine rurale.

L'origine n'a pas été précisée chez 14 malades.

Le délai moyen de consultation a été de 8 mois (entre 1 et 36 mois).

## **II. Antécédents:**

Nos patients avaient comme antécédents:

Une anémie ancienne connue pour six patients, soit 5% des malades, non explorée, traitée par transfusion. Un Diabète non insulinodépendants (type2) connu chez 8 malades (6.5%). Un vitiligo a été rapporté chez 2 malades (1.6%). Une gastrectomie partielle pour un ulcère gastrique chez 1 patient. Une prise médicamenteuse d'anti-H2 a été notée chez 2 malades.

Cent deux malades n'avaient aucun antécédent.

### **III. Motifs de consultation:**

Le motif de consultation principal a été le syndrome anémique chez 90 malades soit 74% des cas. Les autres motifs de consultation comprennent des troubles neuropsychiatriques chez 20 malades (17% des cas), et d'une macrocytose de découverte fortuite chez 11 malades.

### **IV. Données de l'examen clinique:**

Les données cliniques des 121 patients sont détaillées sur le tableau I:

**Tableau I : signes cliniques des 121 malades**

Signes Clinique	Effectif	%
Syndrome anémique	118	97.5%
▪ Pâleur cutanéo-muqueuse	118	97.5%
▪ Signes cardio-respiratoires	56	46%
Signes digestifs	42	34.7%
▪ Glossite	35	29%
▪ Troubles dyspeptiques	5	4.1%
▪ Diarrhée	1	0.8%
▪ Epigastralgies	10	8%
Signes neurologiques	21	17.3%
▪ Paresthésies isolées	15	12%
▪ Paraparésie (SCM)	4	3%
▪ Troubles démentiels	1	0.8%
▪ Troubles cognitifs	1	0.8%
Signes Hémorragiques	3	2.4%
▪ Hémorragie digestive basse	2	1.6%
▪ Ecchymoses	1	0.8%

## **V. Données biologiques**

### **1- Hémogramme:**

Une anémie, définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 13g/dl chez l'homme, et à 12g/dl chez la femme, a été observée chez tous les malades (100%), de type macrocytaire chez 99 malades soit 82% des cas, et normocytaire chez 22 malades soit 18% des cas.

Une leucopénie a été retrouvée chez 35 patients (29% des cas)

Une thrombopénie a été présente chez 34 malades (28% des cas)

Une pancytopenie a été retrouvée chez 21 malades (17.3% des cas)

Les résultats sont représentés sur le tableau II

**Tableau II: Les caractéristiques de l'hémogramme des 121 malades (E = élément ; fl=femtolitres)**

Hémogramme	Moyenne	Extrême
Hémoglobine (g/dl)	6.9	2.9-12
VGM (fl)	109	92-134
Réticulocytes (E/mm <sup>3</sup> )	47300	14000-196000
CCMH (%)	32	30-36
TCMH (pg)	28	27-32
Globules blancs(E/mm <sup>3</sup> )	5120	1700-27000
Lymphocytes(E/mm <sup>3</sup> )	1400	700-6000
Polynucléaires neutrophiles(E/mm <sup>3</sup> )	2000	800-10000
Polynucléaires basophiles(E/mm <sup>3</sup> )	20	10-40
Polynucléaires éosinophiles(E/mm <sup>3</sup> )	150	100-400
Monocytes(E/mm <sup>3</sup> )	500	100-900
Plaquettes (E/mm <sup>3</sup> )	123000	27000-463000

## **2- Myélogramme:**

Le myélogramme a été réalisé chez tous nos patients, il a objectivé une moelle riche bleue avec une mégalblastose, des érythroblastes de grande taille au cytoplasme intensément basophile, dont la chromatine a un aspect perlé très caractéristique, avec des mégacaryocytes de richesse et d'aspect normal.

## **3- Dosage de la Vitamine B12 :**

Le dosage de la vitamine B12 par méthodes immuno-enzymatiques a été réalisé chez 16 patients (13,2 % des cas). Un taux bas de vitamine B12 sérique inférieur à 200 pg/ml a été observé chez 12 patients (10 %), soit 75 % des cas chez qui le dosage a été réalisé.

Pour les cas restants, le taux de cobalamine s'est révélé normal, trois parmi ces malades ont été transfusés pour anémie non explorée dans leurs antécédents.

## **4- Bilan d'hémolyse**

Les signes d'hyperhémolyse: augmentation de la bilirubine libre, de la LDH et baisse de l'haptoglobine ont été recherchés chez 55 malades, et n'ont été retrouvés que chez 5 d'entre eux soit 9% des cas.

## **5- Bilan martial :**

Un dosage de la férritinémie a été réalisé chez 30 malades qui avaient soit une anémie normochrome normocytaire avec tableau franc d'anémie mégaloblastique, soit des saignements extériorisés. Une baisse de la férritinémie a été observée chez 6 malades (5 %), soit 20% des cas où le dosage a été réalisé.

## **6- Autres bilans biologiques:**

Les anticorps anti-facteur intrinsèque et anticorps anti-cellules pariétales n'ont pas été cherché.

## **VI. Test de schilling :**

Il n'a pas été fait pour aucun de nos malades.

## **VII. Fibroscopie œsogastroduodénale:**

La fibroscopie digestive haute avec biopsie a été réalisée chez 106 patients (87,6 %), elle a montré un aspect macroscopique en faveur d'une gastrite atrophique chez 48 malades (39.8% des cas), d'une gastrite fundique chez 52 patients (43% des cas). L'aspect a été normal chez 6 malades soit 5% des cas.

L'histologie a retrouvé une métaplasie intestinale chez 33 patients (21.1% des cas), une dysplasie gastrique de bas grade chez 2 malades (1.8% des cas), et elle a permis d'objectiver l'hélicobacter pylori chez 88 patients soit 83% des cas.

## **VIII. L'IRM médullaire:**

L'IRM médullaire a été réalisée chez quatre patients, ils présentaient tous un tableau de sclérose combinée de la moelle, son interprétation a été normale dans les quatres cas.

## **IX. Etiologies:**

Les causes retenues comme responsables de la carence en vitamine B12 sont dominées par la maladie de Biermer dans 54 cas (44.6 % des cas), le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses probable dans 50 cas (41.3 % des cas). Une gastrectomie faite pour ulcère gastrique est retenue comme étiologie chez un malade (0.8% des cas). La cause n'a pas été précisée chez 16 malades soit 13.2% des cas.

Le diagnostic de la maladie de Biermer a été suspecté sur les données du myélogramme: mégaloblastose médullaire, et sur les données de la gastroscopie: une gastrite atrophique, avec une infiltration de la lamina propria à l'histologie. La recherche des anticorps anti facteur intrinsèque et anti cellule pariétale, et le test de schilling n'ont été fait chez aucun de nos malades.

Pour le diagnostic du syndrome de non dissociation de la vitamine B12, il a été retenu devant l'absence de caractéristiques de la maladie de Biermer, et sur la présence de facteurs prédisposants : gastrite atrophique à HP, prise d'anti-H2, et prise de biguanides.

Les résultats sont présentés sur le tableau III

**Tableau III: Etiologies de la carence en vitamine B12**

Etiologie	Effectif	%
Maladie de Biermer	54	44,6
Syndrome de non dissociation de la vitamine B12: – Gastrite atrophique à HP – Prise d'anti-H2 – Prise de biguanides	50 46 2 2	41,3 38 1,6 1,6
Gastrectomie	1	0.8
Etiologie non précisée	16	13.2

## **X. Traitement :**

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

La voie d'administration a été intramusculaire dans 98 cas (81 % des malades), sous cutanée en raison d'une thrombopénie sévère, dans 23 cas soit chez 19 % des malades.

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

Une transfusion en culots globulaires a été réalisée chez 8 patients (6.5% des cas) en raison d'une anémie mal tolérée.

Le traitement de l'HP a été réalisée chez tous les malades avec HP positif, elle consiste en l'association de l'inhibiteur de la pompe à proton (IPP) et de la bi-antibiothérapie (amoxicilline+ flagyl)

## **XI. Aspects évolutifs:**

### **1– Surveillance clinique:**

Une régression du syndrome anémique a été notée chez tous nos patients au bout de 4 semaines en moyenne.

Sur le plan de l'atteinte digestive, l'évolution n'a pas été précisée sur les dossiers.

Sur le plan de l'atteinte neurologique, une amélioration clinique a été notée chez tous les patients présentant une paresthésie isolée. Pour les malades ayant une sclérose combinée de la moelle et les troubles cognitif et démentiel, aucune amélioration n'a été notée.

### **2– Surveillance hématologique:**

Pour tous les malades suivis, une correction des anomalies de l'hémogramme avec une crise réticulocytaire ont été à chaque fois obtenues:

Le délai moyen de la crise réticulocytaire a été de 8 jours (4-12 jours).

Une normalisation de l'hémogramme a été observée dans un délai moyen de 51 jours (35-76 jours).

### **3– Surveillance endoscopique :**

La fibroscopie avec biopsie réalisée tous les 2 ans pour le dépistage du cancer gastrique, a été faite chez 76 malades, elle a objectivé une cancérisation dans un cas (0,8%), ce malade a été adressé au service de chirurgie viscérale pour complément de prise en charge.

Pour les deux malades ayant une dysplasie de bas grade, ils ont bénéficié d'une surveillance endoscopique plus attentive en service de gastrologie (fibroscopie tous les 6 mois)

### **4– Patients perdus de vue :**

Trente deux patients soit 26,4 % des malades ont été perdus de vue.



# DISCUSSION

## **I. Historique :**

Le prototype des anémies mégaloblastiques est l'anémie pernicieuse, dont la première description clinique est attribuée à Thomas Addison en 1849, bien que des cas ont été rapportés par Combe et Andral en 1823 et par Marschall et Hall en 1837 [2]

Addison et Coll ont utilisé le terme d'anémie d'apparition "subite", indiquant ainsi l'absence d'autre cause expliquant l'anémie. Ils ont aussi remarqué qu'elle était associée à un syndrome neurologique "étrange" dit "dégénérescence sub-aigue de la moelle épinière" [2,3]

Le terme d'anémie pernicieuse a été utilisée la première fois par Biermer en 1872 et lui donne ainsi son nom, car elle était invariablement mortelle et résistait à tous les traitements connus à l'époque. [4]

Le terme "anémie de Biermer" est devenu commun, après que ce dernier fut utilisé en 1876 dans "English Medical Journal"

En 1870, Fenwick rapporte la présence d'une atrophie gastrique sur les pièces d'autopsie de patients décédés d'anémie dite pernicieuse.

Cinquante ans plus tard, Minot et Murphy ont démontré que l'anémie pernicieuse était due à un défaut d'absorption de la cobalamine d'origine alimentaire et qu'elle était la conséquence d'un déficit d'un facteur érythropoïétique appelé "facteur antiper-nicieux" [2,5]

En 1929, Castle reconnaît que la production du "facteur antiper-nicieux" exigeait la présence d'un facteur endogène, sécrété par la muqueuse gastrique, appelé le facteur intrinsèque. Si bien que l'anémie de Biermer trouvait son origine dans un défaut de sécrétion de ce dernier facteur par la muqueuse gastrique. [2, 6,7]

En 1960, la chercheuse D.Hodgking a découvert la configuration tridimensionnelle de la vitamine B12 par cristallographie aux rayons X, ce qui lui a valu le prix Nobel de chimie en 1964, la production industrielle de la substance date de 1972. [4,6]

Les travaux de Grasberck entre 1960 et 1980 ont abouti à isoler le facteur intrinsèque, quant à ses récepteurs intestinaux, ils furent isolés dans les années 1980. [4]

Les anémies par carence en vitamine B12 reconnaissent actuellement des étiologies autres que la maladie de Biermer, dominées par le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses décrit pour la première fois par Dosherholmen puis par Carmel dans les années 1990. [1]

## **II. Epidémiologie :**

Les études épidémiologiques indiquent une prévalence des carences en cobalamines proches de 20% dans la population générale des pays industrialisés, notamment aux Etats unis [8], 15% dans l'étude de Framingham [9], des valeurs de moins de 5 % sont notées dans l'étude strasbourgeoise. [1]

Chez le sujet âgé et/ou institutionnalisé, cette prévalence semble plus élevée: entre 30 et 40% des cas. [10,11]

Dans les pays en voie de développement, la prévalence de carence en vitamines B12 est variable : elle est de plus de 51% en Algérie [12], 20% au Niger [13], et 2,7% est notée en Inde [14].

Au Maroc, selon une étude faite en 2006 sur 82 patients anémiques, les anémies mégaloblastiques représentent 37.8% des anémies nutritionnelles [15]. L'âge moyen était de 56ans, avec une prédominance féminine (sex ratio H/F était de 0.88). Dans notre série, l'anémie mégaloblastique représente 36% de l'ensemble des anémies nutritionnelle, elle atteint le sujet âgé généralement de sexe féminin (âge moyen est 62 ans, sex-ratio H/F : 0.75).

### **III. Physiopathologie:**

#### **1– Métabolisme de la cobalamines (vitamine B12) :**

##### **1-1 Structure :**

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

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

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

Les cobalamines sont solubles dans l'eau et dans l'acétone .Elles sont photosensibles, chaque molécule cobalamine a un spectre d'absorption UV caractéristique, avec un maximum d'absorption entre 340 et 361 nm et entre 519 et 550 nm. [16.17]

##### **1-2 Apports :**

La source principale de la vitamine B12 est alimentaire .Elle est apportée par les produits d'origine animale tel que le foie, la viande de bœuf, les huîtres, les crabes, le thon et la palourde. Les œufs et les produits laitiers contiennent aussi cette vitamine quoiqu'à un degré moindre. Par contre les fruits, les légumes et les céréales en sont presque dépourvus. Les végétariens sont exposés par conséquent au risque de carence en cobalamine. [16]

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

**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques  
par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

---

**Tableau IV : Apport alimentaire en vitamine B12 selon AFSSA [18]**

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

**Tableau IV : Apport alimentaire en vitamine B12 selon AFSSA [18] "suite"**

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

**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

---

**1-3 Besoins**

Les besoins quotidiens sont modestes, varient selon l'âge et l'état physiologique, ils sont représentés sur le tableau V. [16.17]

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

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

**1-4 Le taux plasmatique:**

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

Sont admis comme anormalement bas et traduisant une carence en vitamine B12, avec une sensibilité de 97%, des chiffres inférieurs à 200 pg/ml, soit 200 µg/l. [16.17]

**1-5 L'absorption: [16]**

La vitamine B12 est absorbée au niveau de l'iléon distal après liaison à une glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales du fundus (le facteur intrinsèque de Castle). Elle peut se lier à d'autres protéines dénommées haptocorrines ou cobalophillines (ou protéine R) retrouvées au niveau de la salive et les sécrétions gastriques. Ces protéines qui protègent la vitamine B12 de l'acidité gastrique n'ont aucun rôle dans l'absorption, seul le facteur intrinsèque est indispensable. (Figure 4)

Soulignons qu'en moyenne plus de 1 % de la vitamine B12 est absorbée par un mécanisme de diffusion passive, mécanisme qui est à la base du traitement par voie orale des carences en cobalamine [19].

**1-6 Le transport:**

Les mécanismes de transport sont présentés sur la figure 4

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

La transcobalamine (TC) I représente une forme de réserve tandis que la transcobalamine II est la véritable protéine de transport physiologique de la vitamine B12. Le complexe [vit B12-TCII] se fixe sur des récepteurs membranaires spécifiques de la cellule, le TCII est en partie dégradé tandis que les cobalamines sont convertis en formes actives: La méthyl et l'adénosylcobalamine [1.16].

**1-7 Réserves:**

Le foie contient presque la moitié de la vitamine B12 de l'organisme, on estime qu'il contient 3 à 10 mg. Ces réserves sont suffisantes pour les besoins de l'organisme pendant 3 à 5 ans en l'absence de facteur intrinsèque, et seulement quelques mois à un an en l'absence totale de réabsorption entérohépatique [1.17].

**1-8 Utilisation:**

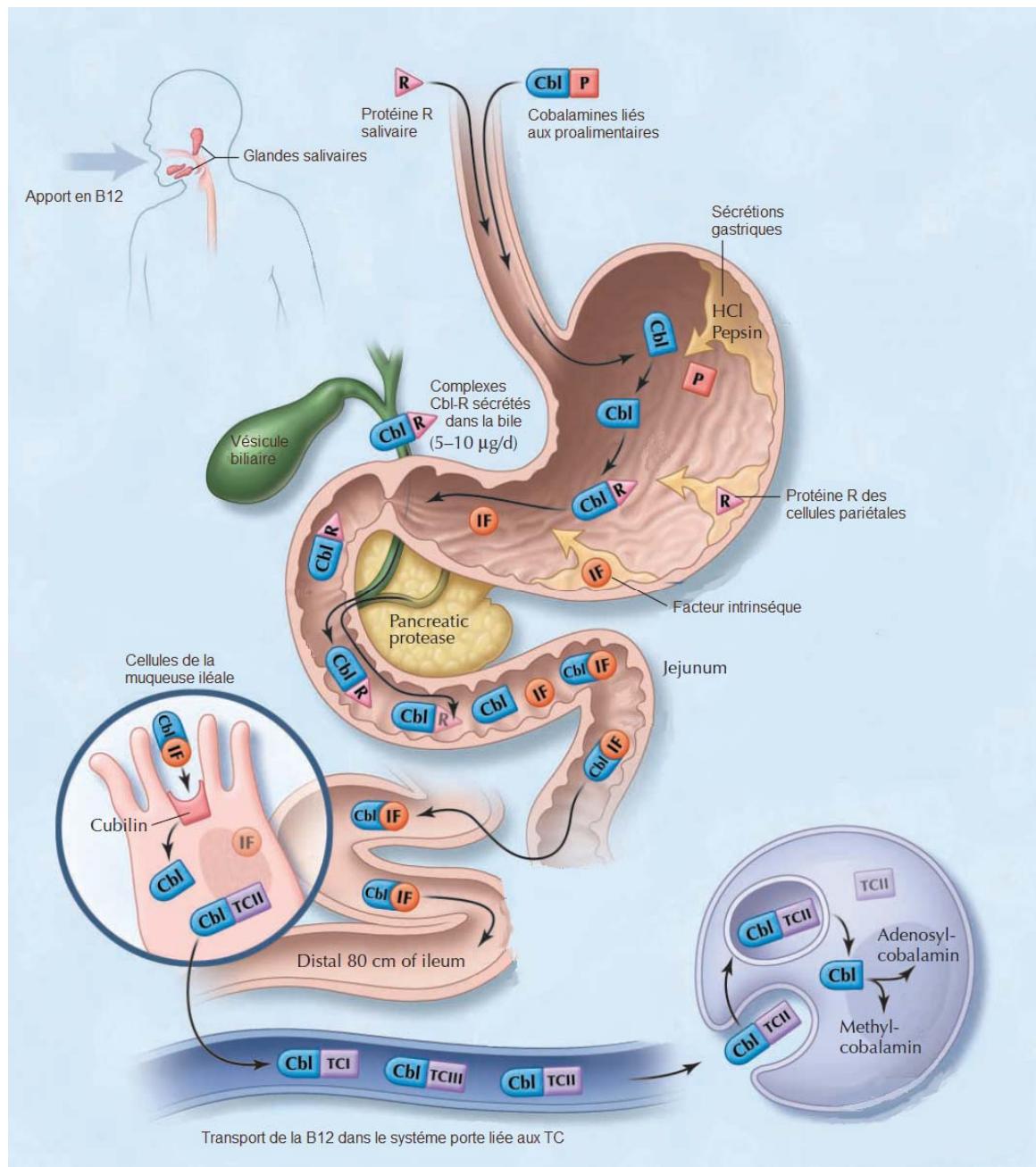
La vitamine B12 présente dans la bile est liée aux protéines R. Une fraction de la vitamine B12 biliaire, au moins égale aux besoins quotidiens, est réabsorbée au niveau iléal, grâce à l'excès de FI, réalisant un cycle entérohépatique.

Le FI est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales des glandes fundiques. Le débit quotidien du FI est de 70 000 UI/24h/l mais une quantité de 500UI est suffisante pour l'absorption de la quantité de vitamine B12 alimentaire indispensable. Le FI sécrété en excès existe sous forme libre jusque dans l'iléon. Le facteur intrinsèque a une grande affinité pour la vitamine B12 qu'il protège des agressions microbiennes [1.16.17].

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

**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

est fait pour protéger la vitamine B12 de l'avidité microbienne et pour réaliser l'économie de la vitamine B12 endogène. (Figure4)



**Figure 4 : Mécanisme d'absorption et de transport de la vitamine B12 [1]**

### 1-9 Elimination:

La vitamine B12 est éliminée essentiellement par la bile, secondairement par les urines et les diverses sécrétions. Les pertes quotidiennes sont de 2 à 5 µg [16].

### 1-10 Rôles de la vitamine B12:

La vitamine B12 joue un rôle fondamental dans tous les tissus à renouvellement rapide: tissu hématopoïétique, peau, muqueuse digestives, muqueuses génitales et au niveau des tissus nerveux. Elle intervient comme coenzyme de nombreuses réactions biochimiques. [1.17] (Figure5)

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

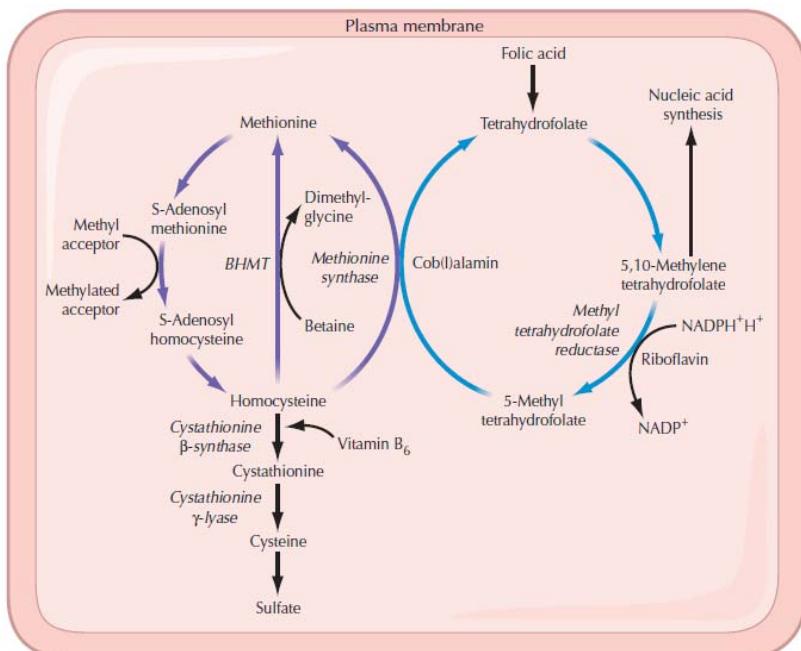


Figure 5: Réactions métaboliques dans lesquelles sont impliquées les coenzymes de la vitamine B12 [1]

## **2– Physiopathologie de la mégaloblastose :**

La mégaloblastose est la conséquence d'un défaut de synthèse de l'ADN. Une carence en vitamine B12 ou en acide folique entraîne un trouble de la division cellulaire et une mort intra médullaire des globules rouges, d'où le terme d'érythropoïèse inefficace. La synthèse de l'ARN se poursuivant, elle entraîne une hyper maturation du cytoplasme et une augmentation sa masse tandis que la synthèse d'ADN est entravée. C'est l'asynchronisme nucléo cytoplasmique. Ce processus entraîne la formation de précurseurs érythroïdes de taille anormale, par maturation précoce du cytoplasme par rapport à la maturation nucléaire, aboutissant ainsi, à une mégaloblastose médullaire et à la mise en circulation de globules rouges macro-ovalocytaires.

Ce trouble de maturation augmente l'avortement intra médullaire par hémolyse précoce intra médullaire. [20]

## **IV. Diagnostic positif:**

### **1– Aspects cliniques :**

Les symptômes cliniques de la carence en vitamine B12 sont extrêmement polymorphes et de gravité variable, allant de polynévrites sensitives banales ou d'anomalies isolées de l'hémogramme à types de macrocytose jusqu'à des tableaux gravissimes de sclérose combinée de la moelle ou d'anémie hémolytique voire de pancytopénie et de pseudomicroangiopathie thrombotique. [21]

Il faut noter que ces signes peuvent mettre plusieurs années avant de se révéler et que les manifestations neuropsychiques peuvent être isolées (sans anomalie de l'hémogramme).

#### **1.1 Signes hématologiques**

Le syndrome anémique est le signe hématologique le plus fréquent. Le cortège fonctionnel classique se développe très progressivement avec pâleur cutanéo-muqueuse,

dyspnée d'effort, palpitations, acouphènes, phosphènes, céphalées et vertiges voire angor d'effort. Cette anémie reste longtemps bien tolérée [21]. Parfois un ictère trompeur peut être présent (lors d'une hémolyse intra-médullaire importante).

Chez nos patients, 97.5% avaient un syndrome anémique au moment du diagnostic. Dans la littérature: on trouve des pourcentages différents, 60% est rapporté par Andrés [22], 96% dans une étude tunisienne [23], et 100% dans une étude marocaine faite en 2007 [24]. Ceci peut être expliqué par le mode de recrutement hématologique de nos malades. Ce syndrome présentait le 1<sup>er</sup> motif de consultation (74% des malades) dans notre étude.

Dans la littérature, dans environ 10% des cas, des tableaux d'atteinte hématologique peuvent engager le pronostic vital à type d'anémie sévère, ou hémolytique, de syndrome d'insuffisance médullaire grave ou de pseudomicroangiopathie thrombotique [25]. Dans notre étude, une anémie profonde a été notée chez 14% des patients, ce chiffre est très élevé par rapport aux autres études, Andrés rapporte 2.5% [19], 10% a été rapportée en Tunisie [23] (tableau VI), ceci peut être expliqué par le retard de consultation et de prise en charge de nos malades.

### **1.2 Signes digestifs :**

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

On décrit également des troubles digestifs de type douleurs abdominales non spécifiques, troubles dyspeptiques, constipation ou diarrhée par atrophie villositaire intestinale. [19]

Ces symptômes peuvent précéder le tableau hématologique et faire errer le diagnostic. Ils peuvent être également, en rapport avec l'origine de la carence vitaminique (maladie inflammatoire digestive, pullulation bactérienne, pancréatite...).

Dans notre étude, Les manifestations digestives ont été présentes chez 34.7% des patients sous forme de glossite, trouble dyspeptiques, et diarrhée. Cette fréquence est plus

élevée que celle rapportées dans la littérature. En effet, Andrés rapporte 20%, et 11 % a été rapporté dans une étude marocaine faite en 2007 (tableau VI) [24].

### **1.3 Signes neuropsychiatriques :**

Pour l'atteinte neuropsychiatrique, des signes neurologiques étaient présents à l'examen clinique chez 17.3% des patients. Cette fréquence est équivalente dans la population Nord-Africaine [26].

Dans les séries de Healton [27,28] et celles d'Andrés [29], les troubles neurologiques sont rapportés chez deux malades sur trois (tableau 6). Cette différence de fréquence est en rapport avec le mode de recrutement hématologique de nos patients. Elle est également due au caractère rétrospectif du travail ; les troubles neurologiques n'ayant pas été bien précisés.

Dans la littérature, ces troubles sont dominés par le tableau de sclérose combinée de la moelle [30]. Elle associe cliniquement un syndrome pyramidal et un syndrome cordonal postérieur où l'ataxie proprioceptive et les paresthésies sont au premier plan [27,28]. Les paresthésies sont décrites plusieurs mois avant les troubles de la sensibilité profonde, le syndrome pyramidal est souvent réduit à un signe de Babinski bilatéral. En effet, le déficit moteur est rare, il est surtout l'apanage des formes évoluées de diagnostic tardif, comme c'est le cas de quatre de nos malades. Cette sclérose combinée de la moelle est très évocatrice de la carence en vitamine B12 car elle regroupe 25 à 44% des manifestations neurologiques [27,31]. L'apport de l'IRM médullaire est essentiel en complément de la clinique et de la biologie, surtout dans les présentations neurologiques pures sans modifications hématologiques et sans baisse de la vitamine B12 [32]. Dans notre série, elle a été réalisée chez quatre patients et son interprétation a été normale. Classiquement, elle montre un élargissement de la moelle avec un hyper signal T2 des cordons postérieurs le plus souvent au niveau cervical (figure 6) [33]. La réversibilité des images après traitement adapté précoce confirme leur rapport avec la carence vitaminique. L'IRM médullaire permet aussi d'éarter d'autres affections pouvant être responsables cliniquement d'un tableau de sclérose combinée de la moelle à savoir une sclérose en plaque ou un accident ischémique de la moelle. L'IRM par ailleurs a une valeur pronostique,

---

puisque la persistance des lésions médullaires à distance du début du traitement traduirait la présence de séquelles cliniques définitives [34]. Chez nos patients l'IRM de contrôle n'a pas pu être réalisée à cause de son coût élevé.

Les autres signes neurologiques sont très polymorphes. Dans 41% des cas, ils sont en rapport avec une atteinte mixte : médullaire et périphérique [27.28]. On décrit des neuropathies périphériques [35] le plus souvent sensitives pures prédominant aux membres inférieurs, des cas d'ataxie cérébelleuse [34] et de mouvement involontaires [35]. L'atteinte des paires crâniennes à type de diplopie, de neuropathie optique ou de névrite optique rétробulbaire a aussi été décrite [36.37].

Dans notre série, les neuropathies périphériques ont été décrites au premier plan: 12%, principalement sensitifs. La sclérose combinée de la moelle a été diagnostiquée chez 3% des malades.

Des troubles psychiatriques ont été observés chez un de nos malades sous forme de trouble démentiel. Dans la littérature, ils ont été rapportés surtout chez le sujet âgé à type d'instabilité de l'humeur, d'hallucination, d'agressivité, des troubles mnésiques voire un syndrome démentiel [38.39].



**Figure 6:** Coupe sagittale en séquence T2 de la moelle cervicale au moment du diagnostic. Hyper signal T2 dans la partie postérieure (40)

**1-4. Autres manifestations : [19]**

- Signes généraux: sont présents à type d'asthénie avec amaigrissement et altération de l'état général. Ce qui a été rapporté chez deux de nos malades. La fièvre peut être présente.
- Lésions dermatologiques: en plus de la glossite de hunter déjà décrite, des lésions dermatologiques telles des macules érythémateuses, ou des érosions mal limitées ont été retrouvées chez certains patients. Une hyper pigmentation est parfois notée au niveau des zones découvertes.
- Lésions vasculaires: des cas d'accidents vasculaires ischémiques, de maladies thromboemboliques veineuses et d'embolie pulmonaire ont été rapportés. Une hyperhomocystéinémie est incriminée dans ces lésions vasculaires.
- Lésions gynécologiques : à type d'atrophie de la muqueuse vaginale, et d'infections vaginales chroniques, des cas d'avortement à répétition ont été décrits aussi.

Dans notre étude ces lésions n'ont pas été toutes précisées, soit parce qu'elles n'existaient pas, soit à cause du caractère rétrospectif du travail.

**Tableau VI: Caractéristiques cliniques de nos malades en comparaison avec celles d'une étude marocaine, tunisienne et française (de Andrés).**

	<b>Notre étude</b>	<b>Etude de Rabat [24]</b>	<b>Etude tunisienne [23]</b>	<b>Etude française (de Andrés) [19]</b>
	Rétrospective 2008 121 cas	Rétrospective 2007 107 cas	Prospective 2008 478 cas	Rétrospective 2005 160 cas
Syndrome anémique	97.5%	100%	96%	60%
Signes digestifs	34.7%	11%	78%	20%
Signes neurologiques	17.3%	9%	47%	63%

## **2- Paraclinique :**

### **2.1. Hémogramme : [22]**

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

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

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

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

Les polynucléaires présentent une hypersegmentation du noyau (5 à 6 lobes) Cette hyper segmentation est un signe très précoce de carence vitaminique, apparaissant avant l'anémie et parfois avant la macrocytose et pouvant persister plusieurs mois après traitement vitaminique (figure9). Les plaquettes sont grosses parfois même géantes.

Dans notre série, l'analyse de l'hémogramme a montré une anémie macrocytaire franche (taux moyen d'hémoglobine de 6,9 g/dl et VGM moyen : 109 fl) arégénérative (taux de réticulocyte moyen a été de 47300 E/mm<sup>3</sup>), une anémie régénérative a été observée chez 3 malades, qui ont été transfusés.

---

**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

---

L'anémie sévère (taux d'hémoglobine < 4g/dl) est plus importantes dans notre série en comparaison avec celle de Andrès [25] (14 % contre 2,5 %).

La pancytopenie est rarement rapportée dans la littérature. Les séries d'anémies mégaloblastiques en rapportent entre 5 et 10%. Trente huit pourcent a été rapporté dans une série marocaine. Nous en rapportons 17.3% des cas. Les résultats sont comparés sur le tableau VII.

Ces résultats peuvent être expliqués par le retard de consultation des patients et donc de prise en charge. Ils peuvent aussi être expliqués par la méconnaissance de ces entités et leurs traitements à tord par des transfusions ou des médicaments renfermant la vitamine B12, ce qui retarde le diagnostic. Le problème d'accès de la population marocaine aux structures de soins spécialisées (58 % de nos patients sont d'origine rurale) doit également être considéré.

**Tableau VII: Comparaison des résultats de l'atteinte hématologique de notre étude avec ceux de Rabat, de la Tunisie et de la France (Andrès).**

	Notre étude	Etude de Rabat [24]	Etude tunisienne [23]	Etude française (de Andrès) [19]
Taux d'hémoglobines moyen (g/dl)	6.9	5.9	6.2	10.3
VGM moyen (fl)	109	109	109	98.9
Taux de réticulocytes moyen( $\text{E}/\text{mm}^3$ )	47300	33787	34500	15200
Taux de globules blancs moyen( $\text{E}/\text{mm}^3$ )	5120	3941	4550	6200
Taux de plaquettes moyen ( $\text{E}/\text{mm}^3$ )	123000	125252	135500	146000
Anémie < 4g/dl	34%	35%	10%	2.5%
Leucocytes < 4000( $\text{E}/\text{mm}^3$ )	29%	47%	25%	14%
Plaquettes < 150000( $\text{E}/\text{mm}^3$ )	28%	70%	16%	10%
Pancytopenie	17.3%	38%	38%	5%



**Figure 7 : principale anomalie en rapport avec une carence en vitamine B12 sur frottis sanguin (d'un de nos malades): présence de corps de Jolly, présence d'une hypersegmentation des neutrophiles, et d'une ovalocytose.**

## 2-2 Myélogramme [22]

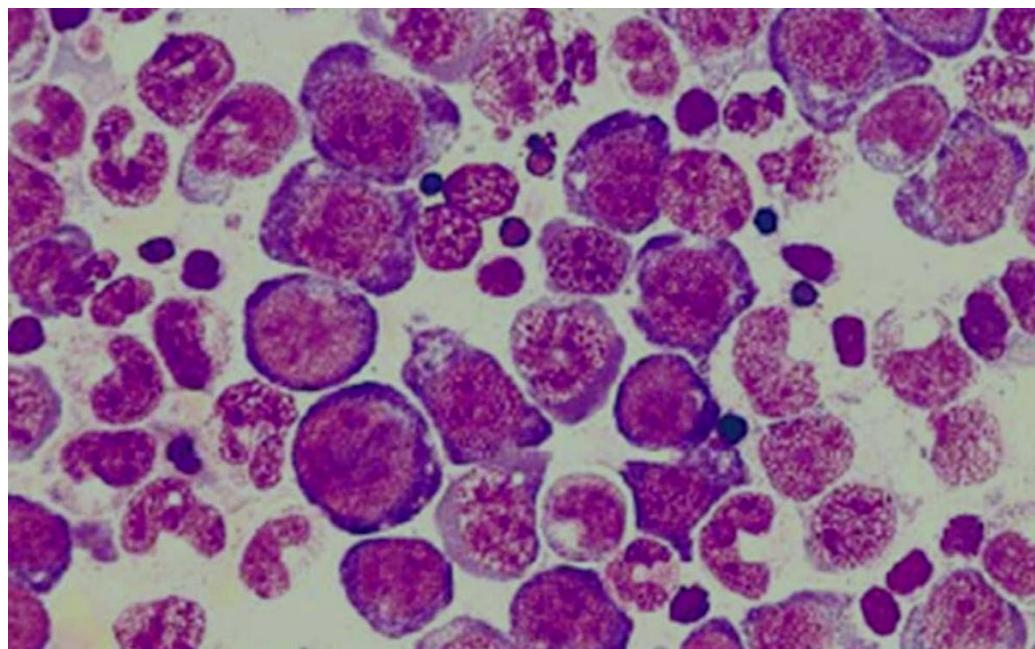
Dans notre étude, le myélogramme a été réalisé chez tous les malades: La moelle osseuse est habituellement hypercellulaire avec un excès d'érythroblastes immatures, la plupart de grande taille, d'où le nom de mégaloblastes. La moelle est dite riche ou bleue à cause de sa richesse en ARN.

Les mégaloblastes se caractérisent par un asynchronisme entre la maturation du cytoplasme et celle du noyau. En effet, le noyau garde une apparence immature avec chromatine fine et peu condensée à tous les stades de maturation, tandis que la maturation du cytoplasme est normale. La présence d'érythroblastes binucléés ou multi nucléés n'est pas rare et un excès de mitoses est aussi observé. Ces caractères cytologiques témoignant d'une dysérythropoïèse, sont les conséquences morphologiques de l'anomalie de synthèse de l'ADN. (figure10)

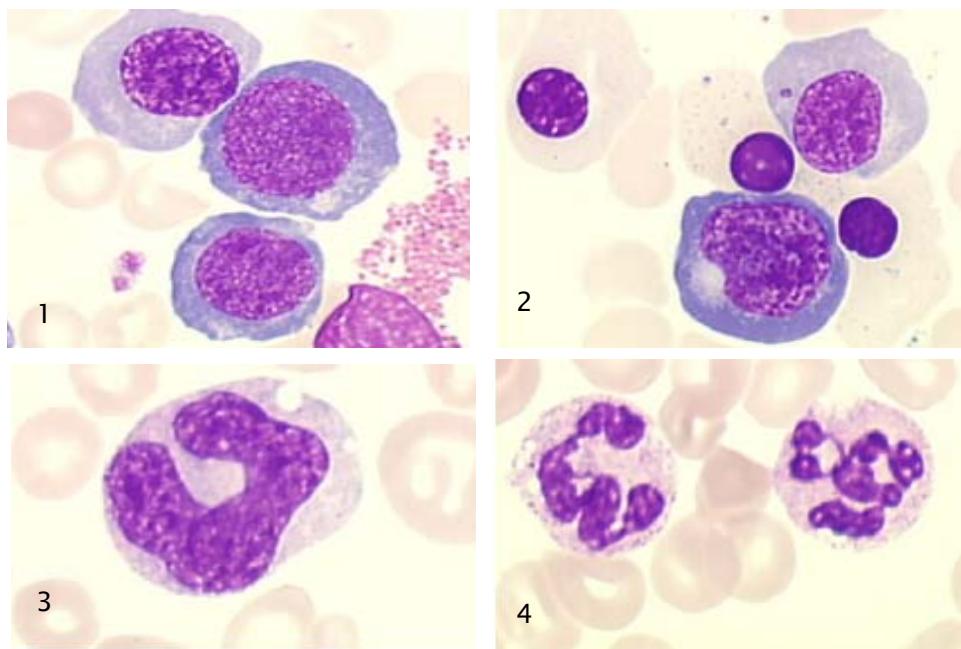
Les précurseurs de la lignée granuleuse sont aussi de grande taille, notamment les métamyélocytes et les myélocytes. (Figure 8 et 9)

Tous ces signes disparaissent en quelque heure après substitution vitaminique.

Dans notre étude, le myélogramme a été réalisé systématiquement devant toute anémie macrocytaire, or dans les structures qui se permettent d'avoir le dosage de la vitamine B12 rapidement (dans la journée), le myélogramme n'est pas pratiqué systématiquement [41]



**Figure 8:** Aspect du myélogramme : Mégaloblastose médullaire (photo d'un de nos malades)



**Figure 9 :** Myélogramme [41]:

1-2/ Divers aspect des magaloblastoses et de la dysérythropoëse

3/Métamyélocytes géants

4/polynucléaires neutrophiles au noyau hyper segmenté

**2-3 Dosage de la vitamine B12 :**

Le dosage de la vitamine B12 s'effectue au niveau sérique. Les techniques de référence sont celles qui utilisent des méthodes microbiologiques, Les micro-organismes les plus utilisés sont *Euglenagracillus* et *Lactobacillus leichmani*. D'autres techniques utilisent la radiodilution isotopique au cobalt 57 [19].

Les valeurs normales sont de 200 à 900pg/ml. Le développement de techniques de dosage automatisées a permis d'établir une définition standardisée de la carence : niveau de cobalamine inférieur à 200 pg/ml, confirmé à deux reprises ou en association à une élévation de l'homocystéinémie supérieure à 13 µmol/l [42].

Chez nos malades, le dosage de la vitamine B12 a été réalisé chez 16 patients (13,2 %) uniquement car il est non disponible à l'hôpital, et son résultat n'est disponible qu'après une semaine. Un taux bas de vitamine B12 sérique (vitamine B12 sérique <200 pg/ml) a été observé chez 12 patients (10 %), soit 75 % des cas chez qui le dosage a été réalisé. Ceci est similaire aux résultats retrouvés dans une étude faite à Rabat [24], sur 60 dossiers d'anémie mégaloblastique, 41 patients ont effectué le dosage de la vitamine B12, et il a été interprété bas chez 30 patients soit 73% des cas.

**2-4 Dosage de deux métabolites: Homocystéine et acide Méthylmalonique.**

Ils sont utiles à plusieurs égards; Ils précédent la réduction des taux des cobalamines et peuvent détecter ainsi les anomalies hématologiques au stade de carence fonctionnelle, dans la mesure où ils permettent d'affirmer le déficit en vitamine B12 alors que le taux sérique de cette dernière est encore normale [19].

Le taux d'acide méthylmalonique a une spécificité plus grande pour détecter le déficit en cobalamine sérique. Le taux d'acide méthylmalonique est franchement élevé dans les carences en vitamine B12, des valeurs de l'ordre de 2 000 000 nM ont été observées. Son augmentation provient du défaut de conversion du méthylmalonyl CoA en succinyl CoA. Le taux normal en acide méthylmalonique varie entre 53 et 376nM. Il peut être mesuré également au niveau des urines, dont les taux sont jusqu'à 40 fois plus élevés.

---

**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

---

Des taux normaux d'acide méthylmalonique et d'homocystéine permettent souvent d'exclure une carence vitaminique dans les cas inexplicés d'hypovitaminie B12 sérique, comme c'est souvent le cas dans quelques pathologies hématologiques lymphoïdes notamment dans le myélome. Ils permettent également de différencier une carence en cobalamines d'une carence en folates : le taux sérique d'acide méthylmalonique n'est pas élevé dans les carences en folates [19].

Au contraire, le taux d'homocystéine est élevé à la fois dans la carence en cobalamine et en folates. L'accumulation de l'homocystéine provient du défaut de conversion de celui-ci en méthionine. Le taux normal se situe entre 5 et 16 $\mu$ M.

Son ascension est incriminée dans des pathologies vasculaires : infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux ainsi que dans l'apparition de troubles cognitifs et de syndromes dépressifs [43].

Ils sont mesurés par différentes méthodes comme la chromatographie et la spectrométrie de masse.

Il existe d'autres situations où l'on peut observer une ascension des taux sériques d'acide méthylmalonique et d'homocystéine, comme le cas dans les hypovolémies et l'insuffisance rénale.

Dans notre étude, ces dosages n'ont pas été réalisés pour leur non disponibilité au Maroc.

**2-5 Définition de la carence en vitamine B12 :**

Les définitions de la carence en vitamine B12 sont différentes selon les auteurs. Ce tableau résume les principales selon carmel et Andrés. [19]

**Tableau VIII : Critères de définition de la carence en vitamine B12 [19]**

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

Dans notre étude, le diagnostic de la carence en vitamine B12 a été principalement basé par les données de la clinique, l'hémogramme et le myélogramme, et la bonne réponse au traitement par la vitamine B12. Le dosage vitaminique n'a pas été réalisé chez tous les malades (13% uniquement).

#### **2-6 Signes d'hémolyse :**

Le taux de bilirubine non conjuguée est élevé, ainsi que celui de la lacticodihydrogénase (LDH) sérique qui atteint des valeurs excessivement élevées, surtout dans les carences profondes en vitamine B12, alors que le taux de l'haptoglobine est bas. Ceci est expliqué par l'érythropoïèse inefficace au niveau de la moelle. [44]

Dans notre étude, ces bilans n'ont été réalisés que chez 55 malades, les signes d'hyper hémolyse ont été observés chez 9% des malades. La même valeur a été retrouvée dans une étude tunisienne [23], et marocaine [24].

**2-7 Sérologie : [45]**

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

✓ Les anticorps anti-cellules pariétales : sont retrouvés dans 80 à 90 % des cas. Deux types sont décrits:

- Le premier type dirigé contre l'antigène cytoplasmique des cellules pariétales
  - Le deuxième type dirigé contre les cellules de surface de la muqueuse gastrique
- ✓ Les anticorps anti-facteur intrinsèque sont retrouvés chez 50 à 60% des patients avec anémie pernicieuse. Ils sont plus spécifiques que les anticorps anti-cellules pariétales.

Dans notre étude, la recherche de ces anticorps n'a pas été réalisée vu sa non disponibilité.

**2-8 Fibroscopie gastroduodénale:**

La fibroscopie joue un rôle dans le diagnostic étiologique des carences en vitamines B12; elle permet d'évaluer l'état de la muqueuse gastrique macroscopiquement, et microscopiquement à l'aide des biopsies au niveau gastrique, fundique et antrale à la recherche d'une atrophie, de son étendue, et de la présence d'*Helicobacter pylori*.[19]

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

L'atrophie gastrique est divisée en deux catégories selon qu'elle atteint ou non l'antrum gastrique: le type A auto-immun qui épargne l'antrum est en rapport avec la maladie de Biermer, le type B non auto-immun n'épargne pas l'antrum. Cependant, cette répartition topographique de la gastrite dans l'estomac n'est pas spécifique, et ne permet pas à elle seule de faire la part entre la maladie de Biermer et le syndrome de non dissociation de la vitamine B12. [19]

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

**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

---

Dans notre étude, La fibroscopie digestive haute avec biopsie a été réalisée chez 106 patients (87,6 %), elle a permis d'établir le diagnostic de maladie de biermer chez 54 malades (44%), et elle a isolé l'Hélicobacter pylori chez 88 malades(72%), contre 20% dans une autre étude marocaine[24].

**2-9 Le test de dU suppression:**

Ce test de suppression de la thymidine tritiée ( $t^*$ ) par la désoxyuridine froide (dU) dans l'ADN n'est réalisé que dans les laboratoires spécialisés. Il s'effectue sur des cellules médullaires obtenues lors de la ponction de la moelle osseuse. L'incorporation de la  $t^*$  par les cellules pré exposées à la dU est très faible sauf en cas de carence en cobalamines ou en folates.

Il a l'avantage d'identifier la carence vitaminique en moins de 24 heures.

Il n'est pas de pratique courante [44], et il n'a pas été réalisé dans notre étude.

**2-10 Test de schilling**

Il était pratiqué pour mesurer l'absorption de vitamine B12 radioactive administrée per os par le biais de la mesure de la radioactivité urinaire. Une excréition urinaire inférieure à 10% de la radioactivité ingérée, et corrigée par le FI exogène, est le signe d'une malabsorption d'origine gastrique, alors que la non-correction par le FI exogène est le signe d'une malabsorption intestinale.[46]

Le test de schilling tend à être abandonné car il oblige à utiliser du FI d'origine humaine ou animale. De toute façon, le test de schilling ne permet pas de reconnaître une malabsorption des cobalamines contenues dans les aliments, car il utilise de la vitamine B12 cristalline, alors que celui-ci est fortement lié, dans les aliments à des protéines.

C'est pourquoi des tests dérivés du test de schilling ont été proposés. Ils sont plus physiologiques car ils utilisent, au lieu de la vitamine B12 cristalline, de la vitamine B12 liée à des protéines diverses (poulet, œufs...).Ils sont toutefois très rarement utilisé en pratique. [46], dans notre étude, il n'a pas été réalisé vu sa non disponibilité dans notre formation.

### 3- Démarche diagnostique:

Les différentes étapes du diagnostic positif et étiologique de la carence en vitamine B12 selon Andrés sont représentées sur le schéma suivant [47].

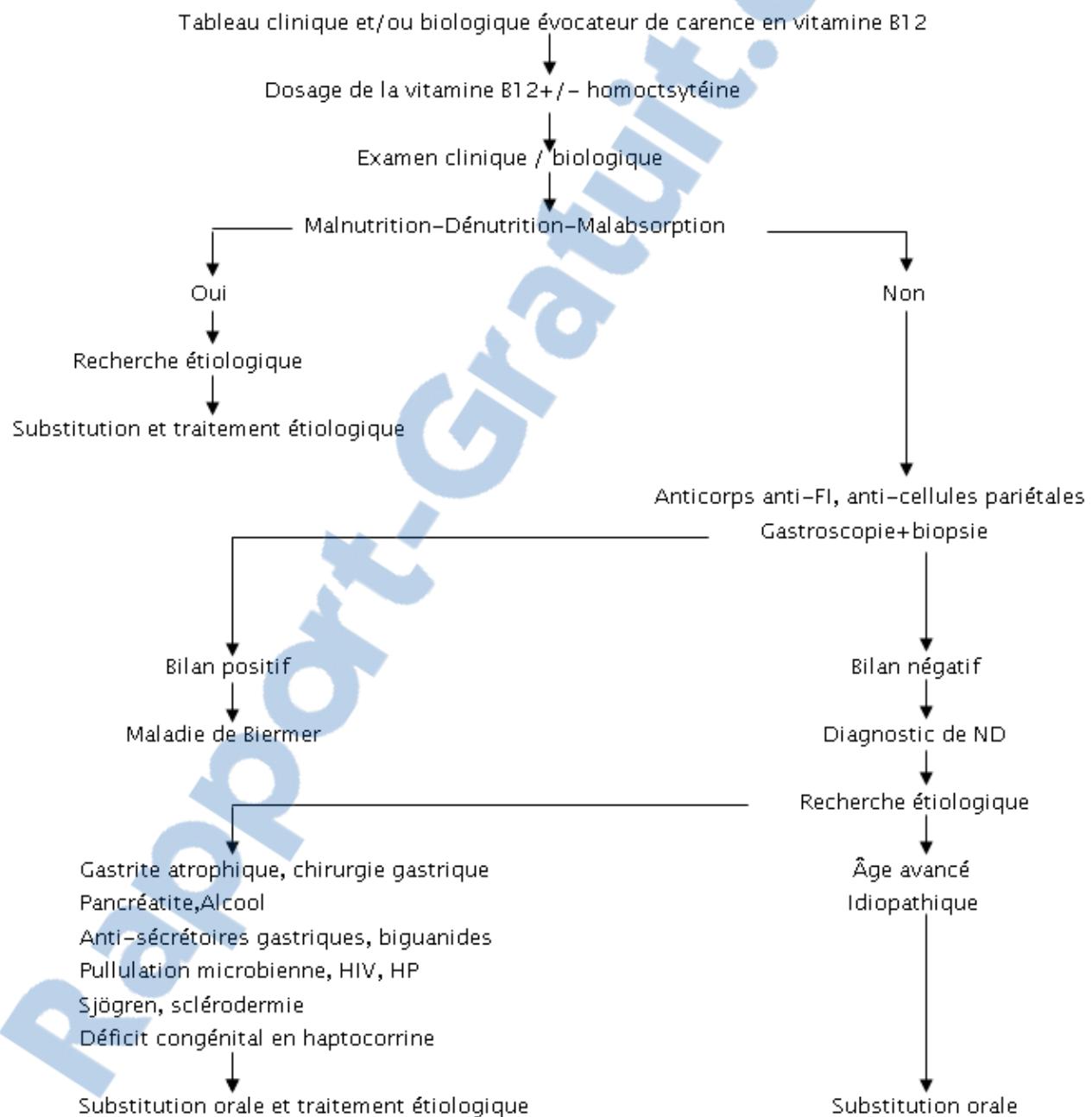


Schéma1: les étapes du diagnostic de la carence en vitamine B12 [47]

Dans notre étude, et vu notre contexte, le diagnostique positif a été basé sur la clinique, l'hémogramme, le myélogramme, le dosage de la vitamine B12 (réalisé chez 13% des malades), et par le test thérapeutique par la vitamine B12.

Le diagnostic étiologique a été basé sur les résultats de la fibroscopie digestive haute avec biopsie. La recherche des anticorps anti-facteurs intrinsèques, et anti-cellules pariétales n'ont pas été réalisé.

Les examens complémentaires réalisés dans notre série sont minimes par rapport à la panoplie d'examens décrits comme étant nécessaire au diagnostic, ceci est du à une grande partie au niveau socio économique bas de nos malades par rapport au coût cher de ces examens.

## **V. Etiologies de la carence en vitamine B12 :**

Elles sont dominées par la maladie de Biermer et par le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ces protéines porteuses [19].

Dans notre étude, il faut souligner la difficulté d'exploitation des dossiers vu le manque de dosages vitaminiques et immunologiques chez certains patients, et la non disponibilité du test de Shilling dans notre formation, rendant ainsi le diagnostic étiologique difficile à établir dans notre contexte.

### **1– Maladie de Biermer**

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

Elle touche le plus souvent les sujets âgés de plus de soixante ans avec une prédisposition pour le sexe féminin, sexe ratio M/F=0.85 [48]. Ceci est semblable aux résultats de notre étude:

**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

---

La moyenne d'âge des patients de notre série présentant une maladie de Biermer est de 58+/-16 ans avec une prédominance féminine.

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

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

La maladie de Biermer est souvent associée à d'autres maladies auto-immunes, myxœdème, maladie d'Hashimoto, vitiligo. Dans cette étude, deux malades avaient un vitiligo.

Le diagnostic est confirmé par une fibroscopie qui montre une gastrite atrophique, et l'histologie qui montre en général une infiltration de la lamina propria par des lymphocytes et des plasmocytes et parfois une métaplasie intestinale, et par le tubage gastrique qui révèle une achlorhydrie et une absence de sécrétion de FI, et par la recherche de divers anticorps, au niveau plasmatique et des sécrétions gastriques: anticorps antifacteur intrinsèque (FI) (sensibilité : 50 %, spécificité : > 98 %) et anticorps anticellules pariétales gastriques spécifiquement dirigés contre la pompe à protons ATPase H+/K+ (sensibilité : > 90 %, spécificité : 50 %) [48]. Le taux de gastrine sérique est très élevé.

La maladie de Biermer représente 20% des étiologies des carences en vitamine B12 dans l'étude de Andrés [19]. Dans cette étude, elle représente 44.6%, Ce chiffre est peut être surévalué puisque le diagnostic dans notre étude a été basé sur des spécificités endoscopiques et anatomopathologiques de la maladie, la recherche des anticorps antifacteur intrinsèque (FI) et anticellules pariétales gastriques n'a pas été réalisée.

Il existe une incidence accrue d'adénocarcinomes gastriques au cours de la maladie de Biermer avec un risque estimé à 2.4 selon Andrès [51], et plus encore de tumeurs carcinoïdes gastriques, d'où la nécessité d'une surveillance endoscopique tous les 2 à 3 ans.

Dans cette étude, un seul cas de cancérisation a été objectivé au cours de la surveillance endoscopique.

## **2- Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ces protéines porteuses : NDB12PP**

Entité nouvellement décrite par Dosherholmen puis Carmel dans les années 1990, elle occupe actuellement une place importante parmi les étiologies des carences en cobalamines notamment chez les personnes âgées puisqu'elle représente 60% des causes de la carence en vitamine B12. [47]

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

Les manifestations hématologiques classiquement rencontrées sont une anémie macrocytaire mégaloblastique mais parfois des tableaux très inquiétants d'hémolyse, de purpura thrombopénique, de myélodysplasie, d'aplasie médullaire voire de tableaux pouvant passer pour une leucose débutante.

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

Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de sa protéine porteuse est défini comme suivant (Tableau IX) : [47]

**Tableau IX : Critères de définition du syndrome NDB12PP [47].**

Concentration sérique de la vitamine B12 < 200 pg/ml (ou < 150 pmol/l)
Test de schilling standard normal ou test de schilling modifié (B12 lié à des protéines alimentaires) anormal [test non-disponible en routine clinique]
Pas de carence nutritionnel en vitamine B12 (apport > 2pg/j)
Existence d'un facteur prédisposant à la carence en vitamine B12 :
✓ Gastrite atrophique, infection chronique à <i>Helicobacter pylori</i> , bypass gastrique.
✓ Insuffisance pancréatique exocrine (éthylisme...)
✓ Ethylisme chronique
✓ Prise d'antiacides (antihistaminiques 2 ou inhibiteurs de la pompe à proton) ou de biguanides
✓ Pullulation microbienne, SIDA
✓ Sjögren, sclérodermie
✓ "Idiopathique": lié à l'âge ou au déficit congénital homozygote en haptocorrine.

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

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

Dans notre étude, bien que ces critères de définition n'aient pas été tous réunis, le diagnostic de syndrome de NDB12PP a été retenu pour 41.3% des malades, contre 18% dans l'étude de Andrés [47], et 5% dans une autre étude marocaine [24].

La cause la plus fréquente du syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses chez nos patients, est la gastrite atrophique à *Helicobacter pylori* (HP). (38% des cas)

On constate dans notre série, une haute prévalence de l'infection à HP (72,7 % des cas). Selon les données de la littérature, la prévalence de l'infection à HP chez les patients ayant une anémie par carence en vitamine B12 varie de 0 % à 21 % [48.49].

Il existe une quasi absence de l'*Helicobacter pylori* au cours de la maladie de Biermer : l'intervention de la bactérie se fait à un stade précoce de la gastrite autoimmune puis éradication spontanée du fait de l'achlorhydrie [50].

Ce constat est probablement le fait d'un diagnostic étiologique peu élaboré ; la distinction entre maladie de Biermer et syndrome de NDB12PP est délicate en l'absence de test de Schilling et de recherche d'anticorps antifacteur intrinsèque (FI) et anticellules pariétales, la répartition topographique de l'atrophie dans l'estomac n'étant pas toujours constante [51].

### **3- Autres étiologies :**

▲ Carence d'apport en vitamine B12, en cas de régimes végétariens stricts [26].

Dans notre étude, La carence d'apport a été sous estimée puisqu'elle est difficile à étayer. En clinique, notons que l'appréciation des apports en vitamine B12 est extrêmement difficile à l'aide d'une enquête alimentaire, notamment en raison d'une grande variabilité inter investigateurs et du fait du caractère rétrospectif du travail.

▲ La chirurgie gastrique:

La gastrectomie partielle ou totale supprime la sécrétion du facteur intrinsèque, la durée moyenne pour la survenue d'anémie mégaloblastique après gastrectomie varie de 2 à 10 ans. [52], ce qui a été constaté chez un de nos malades.

▲ Ingestion de produit caustique, par destruction de la muqueuse gastrique.

▲ Dysfonction intestinale

- Pullulation bactérienne de l'intestin grêle :
- Maladies de l'iléon: L'absorption de la vitamine B12 a lieu au niveau de l'iléon terminal. Ainsi, la résection iléale ou court circuit anatomique et l'entérocolite de Crohn avec atteinte iléale peuvent donner une anémie mégaloblastique par défaut d'absorption des folates et de la vitamine B12. [52]
- Le syndrome de Zollinger Ellison, la malabsorption de la vitamine B12 rencontrée est souvent causée par les inhibiteurs de la pompe à proton(IPP)

**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

---

utilisés pour traiter ce syndrome et qui vont entraîner une achlorhydrie et donc une malabsorption de la vitamine B12. [53]

- Botriocéphalose, est une parasitose. La malabsorption est la conséquence d'une compétition entre le parasite et l'hôte vis-à-vis de la vitamine B12
- Les malabsorptions d'origine médicamenteuse, certains médicaments induisent une malabsorption plus ou moins sélective de la vitamines B12 tel : la colchicine, la chlestyramine , la néomycine et certains contraceptifs oraux...[54]

▲ Maladies congénitales affectant le métabolisme de la vitamine B12 [54]

- Déficits congénitaux en Fl, en transcobalamine II: se manifestent par une anémie macrocytaire mégaloblastique dès les premiers jours ou les premières semaines de la vie.
- La maladie d'Imerslund ; C'est une malabsorption élective de la vitamine B12 au niveau de l'iléon distal, associée habituellement à une protéinurie. Des mutations du gène de la cubilin ont été récemment identifiées. Les signes hématologiques et l'âge d'apparition sont les mêmes que ceux du déficit en Fl.
- Anomalies de la biosynthèse intracellulaire des deux formes actives de la vitamine B12.

▲ Autres causes [54] : la pancréatite chronique, l'infection par le HIV, chez l'hémodialysé...

**Tableau X: comparaison des étiologies de la carence en vitamine B12 de notre étude avec celles de rabat, de la Tunisie, et de la France (de Andrés)**

	Notre étude	Etude de Rabat [24]	Etude tunisienne [23]	Etude française (de Andrés) [19]
Maladie de Biermer	44.6%	47%	85%	20%
NDVB12PP	41.3%	24%	3%	60%
Autres étiologies	14%	29%	12%	20%

## **VI. Principes thérapeutiques :**

### **1– Traitement substitutif**

#### **1-1 Substitution parentérale:**

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

La voie d'administration utilisée par les praticiens depuis longtemps est la voie parentérale (intramusculaire, la voie intraveineuse étant exceptionnelle vu le risque allergique).[55]

Classiquement, le traitement repose sur l'administration parentérale de cette vitamine, sous forme de cyanocobalamine (non disponible au Maroc), plus rarement d'hydroxocobalamine (seule forme disponible au Maroc), et cela en dehors des carences nutritionnelles [56].

En France, la cyanocobalamine est le plus souvent utilisée pour le traitement de la maladie de Biermer, la voie d'administration est intramusculaire à la posologie de 1000 µg par jour pendant une semaine, puis 1000 µg par semaine pendant un mois, puis une injection de la même dose mensuelle, et ce habituellement à vie dans la maladie de Biermer ou jusqu'à correction de la cause d'un syndrome de NDB12PP [19.57].

Dans les pays anglo-saxons, des posologies de 100 à 1000 µg par jour sont utilisées selon des schémas sensiblement identiques, avec la même efficacité [58.59].

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

Dans notre formation, l'hydroxocobalamine est administrée à la dose 5000µg au lieu de 1000µg vu que c'est la seule présentation pharmaceutique disponible: Hydroxo5000®; Ampoule

## **Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

---

dosée à 5000µg/2ml. Cette dose permet de restituer rapidement les réserves tissulaires vitaminiques et de corriger l'hypovitaminose B12 sérique [60].

La voie d'administration est intramusculaire dans 81 % des cas, la voie sous cutanée a été utilisée dans 19 % des cas en raison d'une thrombopénie sévère, la réponse thérapeutique a été identique à la voie intramusculaire.

### **1-2 Traitement par voie orale :**

L'efficacité de la vitamine B12 sous forme de cynocobalamine (qui est la forme oral commercialisée) administrée par voie orale dans le cadre du syndrome NDB12PP et de la maladie de Biermer a été démontrée [61.62]. Le schéma thérapeutique repose sur l'administration de 1000µg/j de vitamine B12 par voie orale jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer.

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

Néanmoins, il existe des cotés négatifs de ce traitement vu la nécessité d'une observance stricte ce qui peut faire défaut chez les patients âgés et en particulier les patients déments et en cas de diarrhée ou de vomissement qui contre indiquent la voie orale [63].

Les modalités de ce traitement oral par B12 ainsi que son efficacité au long cours ne sont pas encore totalement validées. De ce fait, des études sont en cours pour déterminer les modalités et l'efficacité au long cours de la B12 administrée par voie orale. [64.65]

Au Maroc, la vitamine B12 par voie orale n'est pas disponible, raison pour laquelle, aucun de nos malade n'a bénéficié de cette modalité thérapeutique.

**1-3 Autres modalités thérapeutique :**

Autres voies d'administration de la B12 ont été récemment proposées : la voie sublinguale et nasale avec des résultats satisfaisants. [65]

**2- Traitement étiologique**

Quant il est possible, il consiste en l'éradication d'une éventuelle infection à Hélicobacter Pylori [55.67], arrêt de médicament pouvant interférer avec le métabolisme des cobalamines, traitement d'une tuberculose intestinale ou de Botriocéphale... [68]

Chez nos malades, une éradication de l'HP a été réalisée chez tous les malades avec HP positives (38%), l'anti H2 a été arrêté chez les malades qui le prenaient.

**3- Autres thérapeutiques: [39]**

- ✓ Les transfusions sanguines peuvent s'avérer nécessaires si l'anémie est mal tolérée.  
Dans notre série, elle a été réalisée chez 8 malades.
- ✓ Substitution d'une éventuelle carence martiale associée. Six de nos malades ont reçu du sel ferreux par voie orale à la posologie de 200 mg/j. Ces malades avaient soit une anémie normochrome normocytaire avec mégaloblastose médullaire et chez qui le dosage de la férritinémie a révélé une carence en fer, soit ce sont des malades qui avaient un retard de correction de l'hémogramme.
- ✓ La rééducation motrice: elle a été préconisée chez tous nos malades ayant une sclérose combinée de la moelle. Aucune amélioration n'a été notée.

#### **4- Evolution**

Sur le plan clinique, les troubles hématologiques et digestifs régressent en premier lieu, la réponse de l'atteinte neurologique au traitement de supplémentation est moins prévisible. Néanmoins, il prévient toujours une éventuelle aggravation et permet souvent d'obtenir une correction partielle voire complète s'il est instauré précocement. Des réponses peuvent être obtenues dans quelques jours mais peuvent prendre jusqu'à 12 à 18 mois pour être complètes ou maximales[22].

Sur le plan biologique, Les modifications hématologiques sont rapides: au niveau de la moelle, les corrections se font dès le 3<sup>ème</sup> jour, les érythroblastes basophiles normaux cohabitent avec les mégaloblastes qui devraient disparaître au bout d'une semaine environ [69.70].

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

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

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

Dans notre étude, les troubles digestifs (glossite de Hunter), les troubles hématologiques ont régressé progressivement, contrairement aux troubles neurologiques, l'amélioration n'a été notée que chez 7 malades, pour les autres patients, les troubles neurologiques ont persisté sous forme de SCM, de paresthésies, de troubles démentiels et cognitifs.

La crise réticulocytaire et la normalisation de l'hémogramme se sont déroulés dans les délais habituels. Une rechute en rapport avec un arrêt du traitement est survenue dans 3,4 % des cas, en moyenne 37 mois après arrêt du traitement.

## **VII. Propositions :**

Notre étude laisse voir que la carence en cobalamine est fréquente, le diagnostic étiologique est difficile à établir à cause d'une part du niveau socio économique bas de nos patient, et d'autre part de l'absence d'un consensus concernant le diagnostic paraclinique, ce qui n'aide pas les praticiens.

Nous proposons alors une démarche diagnostique et thérapeutique dans le but d'améliorer la prise en charge des patients adaptée à notre contexte et à celui des pays en voie de développement :

- ✓ L'interrogatoire doit être minutieux précisant notamment les antécédents, et les habitudes alimentaires.
- ✓ L'examen clinique doit être complet
- ✓ L'hémogramme ainsi que le myélogramme sont indispensables
- ✓ Le dosage de la cobalamine doit être réalisé
- ✓ Une fois le diagnostic établi, il faut démarrer le traitement substitutif par la vitamine B12 injectable
- ✓ Après mise en route du traitement, établir un diagnostic étiologique par une gastroscopie avec biopsie, la maladie de biermer est retenu sur la présence d'une gastrite atrophique, avec une infiltration de la lamina propria à l'histologie. S'il n'existe pas un aspect typique de la maladie de Biermer à la gastroscopie penser au syndrome de NDB12PP et chercher ces facteurs prédisposant.
- ✓ Le traitement étiologique est instauré chaque fois que c'est possible.

# CONCLUSION

**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

---

Cette étude portant sur les anémies mégaloblastiques a permis de rapporter 121 observations sur une durée de quatre ans.

Elle a montré que la carence en vitamine B12 est responsable d'un tableau clinique polymorphe allant d'anomalies isolées de l'hémogramme jusqu'à des tableaux graves d'anémie profondes et des troubles neurologiques graves et parfois irrécupérables, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, et qu'il convient impérativement de reconnaître. Au moindre doute, il ne faut donc pas hésiter à authentifier et documenter une carence en vitamine B12.

Il faut souligner la difficulté d'exploitation des dossiers vu le manque de dosages vitaminique et immunologique chez certains patients, rendant le diagnostic étiologique difficile à établir.

L'étiologie primaire dans notre contexte est la maladie de Biermer, mais il ne faut pas oublier le syndrome de non dissociation pour lequel nos patients devront effectuer le bilan afin de pouvoir étudier la possibilité d'un traitement par voie orale.

Finalement, tous ces éléments nous incitent à mettre en place une étude prospective afin de mieux analyser les différents tableaux cliniques, de pouvoir poser des diagnostics étiologiques précis, et par conséquent étudier les différentes modalités thérapeutiques possibles chez nos patients.

## **Fiche d'exploitation:**

### **1. Identité:**

N° Entrée:..... Date d'hospitalisation:..... Durée d'hospitalisation:.....  
Nom et prénom:..... sexe:..... Age:.....  
Origine:..... Profession:..... Situation Familiale:.....

### **2. Antécédent:**

Médicaux:.....  
Chirurgicaux:.....  
Prise médicamenteuse:.....  
Régime végétarien:.....  
Habitudes toxiques : Alcool Tabac

### **3. Motif de consultation:** **Délai de consultation:**

### **4. Signes cliniques :**

Syndrome anémique: Pâleur cutanéo-muqueuse: oui non  
Signes cardio-vasculaires: dyspnée palpitation  
Signes digestifs: Glossite diarrhées Troubles dyspeptiques  
Vomissement Anorexie  
Signes neuropsychiatrique:.....

Signes hémorragiques:.....

### **5. Bilan**

Hémogramme: Hb:..... <6 6-10 >10  
VGM:..... <110 90-110 CCMH:.....  
GB:..... Leucocytes:..... PNN:.....  
Pq:.....  
Taux de réticulocytes <120000 >120000  
Frottis: Anisocytose Macrocytose Corps de Jolly  
Résultats du myélogramme:.....  
Dosages de la vitamine B12 .....  
Dosage de la ferritinémie:.....  
Signes d'hémolyse: Bilirubine libre:..... LDH:..... Haptoglobine:.....  
FOGD: .....

### **6. Etiologie retenue:**

### **7. Traitement:**

Traitement	Durée

**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques  
par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

---

**8. Suivi à court terme :**

Date	Hb	VGM	Taux réticulocytes

**9. Suivi à long terme:**

Date	Hémogramme	FOGD
6 mois		
1 an		
2ans		

Annexe1: Fiche d'exploitation



## **Résumé**

Les anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 constituent une cause fréquente des anémies macrocytaires. Nous rapportons les résultats d'une étude rétrospective sur une période de 6 ans (2003–2008) de 121 observations. Elle a inclus les patients ayant une anémie, (avec ou sans thrombopénie ou leucopénie) associés à une mégalblastose médullaire et chez qui le traitement par vitamine B12 a entraîné une régression des troubles hématologiques, l'âge moyen des patients est 62 ans (40–89ans) avec une prédominance féminine (sex-ratio M/F est de 0,75), 58 % des cas sont venu du secteur rural. La symptomatologie clinique était dominée par le syndrome anémique (97,5 %), les signes digestifs (34,7 %) et les signes neurologiques (17,3%). Le taux moyen d'hémoglobine était de 6,9g/dl (2,9–12g/dl), le VGM moyen de 109 fl (92–134fl), une leucopénie était notée dans 29 % des cas, une thrombopénie dans 28 % des cas et une pancytopénie dans 17,3 % des cas, le myélogramme a objectivé une mégalblastose chez tous les malades, le dosage de la vitamine B12 était réalisé chez 16 patients, un taux bas de vitamine B12 était observé chez 75% des malades chez qui le dosage était réalisé.

Les causes de la carence en vitamine B12 étaient une maladie de Biermer dans 44%, un syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 dans 42%, et dans 14 % des cas aucune étiologie n'avait été retrouvée. L'administration parentérale de l'hydroxocobolamine a entraîné une crise réticulocytaire dans un délai moyen 8 jours et une normalisation de l'hémogramme dans un délai moyen de 51 jours.

Les anémies par carence en vitamine B12 peuvent être responsables d'une morbidité importante si elles sont méconnues ou non diagnostiquées. Le traitement par la vitamine B12 a permis la correction des anomalies hématologiques.

## **Abstract**

Vitamin B12 deficiency is a frequent cause of macrocytic anemia .Our retrospective study during 6 years (2003–2008) included 121 patient, with an average of age 62 years (40–89 years), with also a female preponderance ( sex ratio M/F is 0,75) rural area present 58%. Patients with anaemia (with or without leucopenia or thrombocytopenia) associated to megaloblastosis were included. The predominal symptoms were pallor (97, 5 %), and digestives symptoms (34, 7 %), neurological symptoms(17,3%).Mean haemoglobin rate was 6, 9 g/dl(2,9–12g/dl), mean MCV was 109 fl(92–134fl), leucopenia was showed in 29 %, thrombocytopenia in 28 % and pancytopenia in 17, 3 %.Bone marrow smears available for all patients showed megaloblastosis, B12 cobalamin assays realised in 16 patients, B12 deficiency were found in 75% of the 16 patients. Causes of B12 deficiency were Biermer's disease (44 %), and food-cobalamin malabsorption (42 %) and in 14 % no causes was found. Treatment with parenteral hydroxocobalamine induced reticulocyte crisis in 8 days and normal hemogramm in 51 days. Vitamin B12 deficiency can be responsible of an important morbidity if ignored or not diagnosed. The treatment with B12 vitamin resulted in the correction of hematological abnormalities.

## ملخص

يشكل فقر الدم الضخم الأرومات بنقص فيتامين ب12 سبب شائع لفقر الدم. قمنا بدراسة بأثر رجعي على مدى 6 سنوات (2003-2008) لمائة و واحد و عشرين حالة ، و شملت المرضى الذين يعانون فقر الدم (مع أو بدون نقص الصفائح أو الكريات البيضاء) المرتبط بتضخم الخلايا النخاعية و الذين أدى علاجهم بفيتامين ب12 إلى تراجع الأضطرابات الدموية. العمر المتوسط للمرضى هو 62 عاما (40-89 عاما)، مع غلبة الإناث، 58% من الحالات جاءت من القطاع الريفي. تمثلت الأعراض السريرية في الشحوب الجلدي (97.5%) ، علامات الجهاز الهضمي (34.7%)، وعلامات الجهاز العصبي (17.3%). النسبة المتوسطة للهيموغلوبين هي 6.9 غ/دل (2.9-12 غ/دل) و الحجم المتوسطي للكريات الحمراء هو 109 فل (92-134 فل) ، وقد لوحظ نقصان الكريات البيضاء في 29% من الحالات، و نقصانات الصفائح في 28% من الحالات ، و 17.3% من الحالات كان لديهم نقص شامل لكريات الدم . دراسة النخاع العضمي وجدت تضخم الخلايا عند جميع المرضى، الفحص الدموي لفيتامين ب12 تم عند 16 مريض، 75% منهم عندهم نقص فيتامين ب12 . تمثلت أسباب نقص فيتامين ب12 في مرض بيرمير (44%) و في عدم تفارق فيتامين ب12 عن بروتيناته الحاملة (42%) ، و في 14% من الحالات ، السبب غير معروف. أدى اعطاء هيدروكسيكوبالمين بالحقن إلى ارتفاع عدد الخلايا الشبكية في 8 أيام و إلى رجوع الصبغة الدموية إلى طبيعتها في 51 يوما تقريبا. قد يؤدي فقر الدم بنقص فيتامين ب12 إلى اعتلال كبير إذا لم يتم التعرف عليه و تشخيصه مبكرا . و العلاج بفيتامين ب12 مكن من تصحيح الإضطرابات الدموية.



## BIBLIOGRAPHIE

**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

---

1. **Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE et al.**  
Vitamin B12 deficiency in elderly patients CMAJ.  
*Aug. 3, 2004, 171:251–9 (3).*
2. **Lee RG.**  
Pernicious anemia and other causes of vitamin B12 deficiency. Wintrobe's clinical hematology.  
*Ed Lippincott and wilkins 2003; 941–959.*
3. **Cooper B .**  
Les anémies macrocytaires mégaloblastiques. Les anémies.  
*Paris Masson 1994;69–89.*
4. **Zitoun J.**  
Découverte de la vitamine B12.  
*Rev du Prat 200; 50: 473–475.*
5. **Lee RG, Boggs DR, Asthens j, Forrester j, Lukens j.**  
Anémies macrocytaires mégaloblastiques ou non mégaloblastiques.  
*Ed. hématologie clinique. Médical international 1990; 632–644.*
6. **Castle (WB).**  
Development of knowledge concerning the gastric intrinsic factor and its relation with pernicious anemia.  
*New England.j.Med 1953,249,603.*
7. **Vilkas Mh.**  
Vitamins.  
*Ed sciences et des arts méthode.Paris 1994; 73–92.*
8. **Paul schick MD.**  
Megaloblastic Anemia.  
*Medecine specialties>hematology>Red Blood Cells and Discorders aug26,2009.*
9. **Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Stabler SP, Allen RH.**  
Prévalence of cobalamin deficiency in the FRAMINGHAM elderly population.  
*AM J Clin Nutr 1994;60: 2–11.*

10. Paults E, Cherin P, De Jaeger C, Godeau P.  
rence en vitamine B12 chez le sujet âgé.  
*Presse Med 1999; 28: 1767-70.*
11. Van Asselt DZ, Bloom HJ, Zuiderent R, Wevers RA, Jakobs C, Van den Broek WJ, et al  
Clinical significance of low cobalamin levels in older hospital patients.  
*Neth j Med 2000; 57: 41-9.*
12. Bendiaf A, Mesli N, Brahimi M, Bekadja MA, Cherif Hosni A, Kehal S, et al  
Anémie par carence en vitamine B12: étude multicentrique ouest Algérie;  
*Congrès maghrébin 2009 Alger.*
13. Djibo A; Doudou Halidou M, Granic G, Degbey H.  
EMIES macrocytaires, enquête diagnostique à Niamey (Niger).  
*Médecine d'afrique Noire 2000, 47(6)*
14. Khanduri U, Sharma A.  
megaloblastic anaemia : Prevalence and causative factors  
*The National Medical Journal Of India VOL20, No4,2007*
15. El Hioui M, Ahami A, Aboussalah Y, Lemrini JD, Loutfi H.  
Anémie en milieu hospitalier marocain: Typologie et influences des facteurs sociodémographiques sur son incidence  
*M EL Antropo 2006, 12,83-91*
16. Dreyfus B.  
Vitamine B12 et folates.  
*Hématologie 1,3ème édition ; Médecine-Science Flammarion, Paris 1992,p :66-76*
17. Nicolas JP, Gueant JL.  
Absorption, distribution et excrétion de la vitamine B12.  
*Ann Gastroentérologie Hépatol (Paris) 1994 ;30 :270-82*
18. AFSSA: [WWW.afssa.fr/document/TNA-Fi-Vit-B12pdf](http://WWW.afssa.fr/document/TNA-Fi-Vit-B12pdf)
19. Andrès E A, Affenberger S, Vinizio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger JL, et al.  
Carence en vitamines B12 chez l'adulte: étiologies, manifestations cliniques et traitement.  
*La revue de médecine interne 2005;26: 938-946.*

20. **Calabrino G, Peracchi M.**  
New insights into pathophysiology of cobalamin deficiency.  
*Trends Mol Med 2006;12:247-54.*
21. **Andrès E, Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloisel F, et al.**  
Update of clinical finding in cobalamin deficiency : personal data and review of literature.  
*Rev Med Interne 2007; 28: 225-31.*
22. **Andrès E, Federici L, Henoun Loukili N , Zimmer J, Affenberger S, Maloisel F.**  
Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature.  
*La revue de la médecine interne28 (2007) 225-231.*
23. **Belghith A, Mahjoub S, Ben Romdhane N.**  
Etude étiologique des carences en vitamine B12 dans une population tunisienne.  
*10.1016/j.revmed.2009.10.153 CO151.*
24. **Lamchachti L, Bono W.**  
Les anémies mégaloblastique en Médecine internes.  
*Service de médecine interne Rabat 2007/38.*
25. **Andrès E, Affenberger S, Zimmer J,Vinzio S, Grosu D, Pistol G, et al.**  
Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency.  
*Clin Lab Haematol 2006;28:50-6.*
26. **Maamar M, Harmouch H.**  
Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas.  
*La revue de médecine interne 27 (2006) 442-447.*
27. **Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J.**  
Neurological aspects of cobalamin deficiency.  
*Medecine 1991;70:229-245.*
28. **Savage DG, Lindenbaum J.**  
Neurological complications of acquired cobalamin deficiency : Clinical aspects.  
*Baillieres Clin Haematol 1995; 8:657-678.*

29. **Andrès E, Perrin AE, Demengeat C, Kurtz JE, Vinzio S, Geunemberger F, et al.**  
The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients.  
*Eur J Inter Med 2003; 14:221.*
30. **El Otmani H, Moutaouakil F, Midafi N, Moudden M, Gam I, Hakim K et al.**  
Carcènes en cobalamine: aspects neurologiques chez 27 patients.  
*Rev Neurol 2009 mars 165(3):263-267.*
31. **Hemmer BET.**  
Subacute combined degeneration : clinical, elecrophysiological, and magnetic resonance imaging finding.  
*J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65:822-7.*
32. **Beauchet O.**  
Sclérose combinée médullaire révélatrice d'une carence en vitamine B12 : Particularités gériatriques à propos d'un cas évalué par imagerie par résonance magnétique nucléaire.  
*Rev Med Interne 2002 ; 23 :322-7.*
33. **Timms SR.**  
Subacute combined degeneration of the spinal cord: MR finding.  
*AJR Am J Neuroradiol 1993; 14:1224-7.*
34. **Coignard P.**  
Intérêt de l'imagerie par résonance magnétique dans la sclérose combinée de la moelle par carence en vitamine B12.  
*Rev Neurol 2000 ; 156 :1000-4.*
35. **Tisserand G, Labro G, Gil H, Méaux-Ruault N, Magy-Bertrand N.**  
Déficit fonctionnel en vitamine B12 témoin d'une maladie de biermer anérée.  
*Rev Med Int 30S (2009) S385-S479 CA259.*
36. **Larner AJ.**  
Visual failure caused by vitamin B12 deficiency optic neuropathy.  
*Int J Clin Pract 2004;58:977-8.*
37. **Pandey S.**  
A sequential study of visual evoked potential in patients with vitamin B12 deficiency neurological syndrome.  
*Clin Neurophysiol 2004; 115:914-8.*

**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

---

38. **Lerner V.**  
Acute dementia with delirium due to vitamin B12 deficiency: a case report.  
*Int J Psychiatry Med 2002; 32:215-20.*
39. **Whyte EM.**  
Cognitive and behavioral correlates of low vitamin B12 levels in elderly patients with progressive dementia.  
*Am J Geriatr Psychiatry 2002; 10:321-7.*
40. **Andrès E, Renaux V, Campos F, Oprea C, Sonntag-Fohrer C, Warter JM et al.**  
Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune.  
*Rev Méd Interne 2001 ; 22 : 389-93.*
41. **Zandacki M.**  
[www.med.univangers.fr/discipline/lab\\_hema](http://www.med.univangers.fr/discipline/lab_hema)  
*aboratoire du CHU d'Anger.*
42. **Snow C.**  
Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. A guide for the primary care physician.  
*Arch Intern Med 1999;159:1289-98.*
43. **Carmel R, Melnyk S, Jilljames S.**  
Cobalamin deficiency with and without neurologic abnormalities: differences in homocysteine and methionine metabolism.  
*Blood 2003; 101: 3302-3308.*
44. **Zittoun J.**  
anémies macrocytaires carentielles.  
*Encyclopédie médicochirurgicale 13-001-A-10, 2002.*
45. **Humbel RL, Olsson NO.**  
Mise en évidence des anticorps anti-cellules pariétales et anti-facteur intrinsèque.  
*GEAI l'info p2 N°07 mai2005.*
46. **Andrès E, Mecili M, Weitten T, Ciobanu E.**  
Exploration des carences en vitamine B12 à l'aide de la cyanocobalamine per os : un substitut au test de schilling ?  
*La revue de médecine interne 30(2009)S36-S76.*

47. **Andès E, Serraj K, Federici L, Ciobanu E, Mecili M, Vogel T et al.**  
Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de malabsorption des cobalamines alimentaires.  
*la presse médicale ;tome 38-n°1-janvier 2009.*
48. **Andrè E, Vidal-Alaball J, Federici L, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G.**  
Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy.  
*Eur J Intern Med 2007; 18: 456-62.*
49. **Marshall BJ, Armstrong JA, McGechie DB, Glancy RJ.**  
Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter.  
*Med J Austr. 1985;142:436-439.*
50. **Presotto F, Sabini B, Cecchetto A, Plebani M, De Lazzari F, Pedini B, Betterle C.**  
Helicobacter Pylori infection and gastric autoimmune disease: is there a link?  
*Helicobacter. 2003 ;8(6):578-84.*
51. **Andrés E, Loukili NH, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G et al.**  
Données actuelles sur la maladie de Biermer. A propos d'une étude rétrospective de 49 observations.  
*La revue de médecine interne 25 (2004) 556-561.*
52. **Carmel J.**  
Disorders of cobalamin and folates metabolism.  
*Blood second 11 editions. Lippincott Williams and Wilkins 2003; 1361-1388.*
53. **Cattan D.**  
Anémies d'origine digestive.  
*EMC-Hépato-Gastroentérologie2(2005) 124-149.*
54. **Bender D.**  
Megaloblastic anemia in vitamin B12 therapy.  
*British journal of nutrition2003 (89); 439-440.*
55. **Andrè E, Serraj K, Federici L, Ciobanu E.**  
Les carences vitaminiques: du symptôme au traitement.  
*Médecine thérapeutique2007;13:411-20.*

56. **Dali-Youcef N, Andrès E.**  
An update on cobalamin deficiency in adults.  
*QJM 2009;102:17-28.*
57. **Andrès E, Loukili NH, Noel E, Maloisel F, Vinzio S, Kaltenbach G et al.**  
Oral cobalamin (daily dose of 1000 mg) therapy for the treatment of patients with pernicious anemia. An open label study of 10 patients.  
*Curr Ther Res 2005;66:13-22.*
58. **Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J.**  
Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin.  
*Blood 1998;92:1191-8.*
59. **Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A et al.**  
Oral vitamin B12 for vitamin versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency.  
*Cochrane Database Syst Rev 2005;20:CD004655.*
60. **Flejou JF, Bahame P, Smith AC, Stockbrugger RW, Rode J, Price AB.**  
Pernicious anemia and Campylobacter-like organisms: is the gastric antrum resistant to colonisation?  
*Gut 1989;30:60-64.*
61. **Lane LA, Rojas-Fernandez C.**  
Treatment of vitamin B12 deficiency anemia : oral versus parenteral therapy.  
*Ann Pharmacother 2002; 36: 1268-72.*
62. **Troilo A, Mecili M, Ciobanu E, Boddi V, D'Elios MM, Andrès E.**  
[Oral vitamin B12: Efficacy and safety data in 31 patients with pernicious anemia and food-cobalamin malabsorption].  
*Presse Med. 2010 Dec;39(12):e273-9. Epub 2010 Aug 12. French. PubMed PMID: 20708373.*
63. **Andres E, serraj K, Federici L, Grosu D, Blickle JF.**  
Efficacité au long court d'un traitement par cynocobalamine administrée par voie orale dans le cadre des carences en vitamine B12 : étude de 22 cas.  
*Rev Med Interne 2005 ;26 :938-46.*
64. **Andrès E, Fothergill H, Mecili M.**  
Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy.  
*Expert Opin Pharmacother 2010;11:249-56.*
-

**Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 suivies au service d'hématologie CHU Mohammed VI**

---

65. **Andrès E, Loukili NH, Noel E, Maloisel F, Vinzio S, Kaltenbach G et al.**  
Oral cobalamin (daily dose of 1000 mg) therapy for the treatment of patients with pernicious anemia. An open label study of 10 patients.  
*Curr Ther Res 2005;66:13-22.*
66. **Slot WB, Merkus FW, Van Deventer SJ, Tytgat GN.**  
Normalization of plasma vitamin B12 concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B12-deficient patients.  
*Gastroenterology 1997; 113: 430-3.*
67. **Kaptan K, Beyen C, Ugur Ural A, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, Finci R, Yalcin A.**  
Helicobacter pylori- IS IT a novel causative Agent in Vitamin B12 Deficiencnt?  
*ARCH INTERN MED/ Vol 160. May8, 2000; 1349-1353.*
68. **Hvas AM, Nexo E.**  
Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency.  
*An update. Haematologica 2006;91:1508-12.*
69. **Andrès E, Kaltenbach G, Perrin AE, Kurtz JE, Schlienger JL.**  
Foodcobalamin malabsorption in the elderly.  
*Am J Med 2002;113:351-2.*
70. **Ghannouchi N, Alaoua A, BenJazia E, Braham A, Letaief A, Bahri F.**  
Profil épidémiologique, clinique et évolutif des anémies par carence en vitamine B12 en médecine interne.  
*Rev Med Interne.2009.10.424.*

# قصيدة الطبيبة

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال باذلاً  
وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض  
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرّهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلا رعايتها الطبية للقريب  
والبعيد، للصالح والطالع، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسرّخه لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوفر من علمي، وأعلم من يصغرني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة  
**الطبية**

مُتعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سيري وعلانيتي ، نقية مما يُشينها تجاهه  
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

جامعة القاضي عياض  
كلية الطب و الصيدلة  
مراكش



أطروحة رقم 35

سنة 2011

الجوانب الوبائية و السريرية و العلاجية و التطورية لفقر الدم  
الضمخ الأرومات بنقص فيتامين ب 12  
المتابعة بمصلحة أمراض الدم بالمستشفى الجامعي محمد السادس

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2011/.../...

من طرف

الأنسة أمال الورادي

المزدادة بتاريخ 11 شتنبر 1985 بأسفي

لتحل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

نقص فيتامين ب 12 - فقر الدم الضمخ الأرومات - مرض بيرمير - علم الأورينة

اللجنة

الرئيسة

السيدة خ. اكراتي

استاذة في أمراض الجهاز الهضمي

المشرف

السيد ل. مهمال

أستاذ مبرز في أمراض الدم

الحكم

السيدة ل. السعدونى

أستاذة مبرزه في الأمراض الباطنية

السيد ن. كيساتي

أستاذة في أمراض الجهاز العصبي



أطروحة رقم 35

سنة 2011

**الجوانب الوبائية و السريرية و العلاجية و التطورية لفقر الدم  
الضمخ الأزومات بنقص فيتامين ب 12  
المتابعة بمصلحة أمراض الدم بالمستشفى الجامعي محمد السادس**

**الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 2011/.../...  
من طرف

**الأنسة أمال الورادي**

المزدادة بتاريخ 11 شتنبر 1985 بأسفي

**لثيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية :

نقص فيتامين ب 12 - فقر الدم الضمخ الأزومات - مرض بيرمير - عدم الأوبئة

**الجنة**

الرئيسة

السيدة خ. اكراتي

استاذة في أمراض الجهاز الهضمي

المشرف

السيد ل. مهمال

أستاذ ميرز في أمراض الدم

السيدة ل. السعدونى

أستاذة ميرزة في الأمراض الباطنية

السيد ن. كيسانى

أستاذ في أمراض الجهاز العصبي

الحاكم

