

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION
NATIONALE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEURE ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Un Peuple-Un But-Une Foi



UNIVERSITÉ DES SCIENCES, DES TECHNIQUES

ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



*Faculté de Médecine et
d'Odonto-stomatologie*

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2020-2021

THESE

N° ____/

**ASPECTS ÉPIDÉMIO-CLINIQUES ET
ÉTIOLOGIQUES DE LA CARENCE EN
VITAMINE B12**

Présentée et soutenue publiquement le 28/10/2020

Devant le jury de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Par : M. Adam SOGODOGO

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (**Diplôme d'Etat**)

JURY

PRESIDENT : Professeur Moussa Youssouf MAÏGA

MEMBRES : Docteur Boubacari Ali TOURE

CO-DIRECTEUR : Docteur Djibril SY

DIRECTEUR : Professeur KAYA Assétou SOUKHO

DEDICACES

Je dédie ce travail à :

A DIEU le Tout Puissant

Le Très Miséricordieux, le Tout Miséricordieux.

Louange à Allah, Seigneur des Mondes.

Je remercie Dieu de m'avoir accordé la bonne santé et les moyens nécessaires pour achever ce travail.

Au Prophète Mohamed (PSL)

Nous sommes très heureux d'être des éléments de votre communauté. Vous m'avez guidé vers le droit chemin, le chemin du paradis. Que Dieu vous récompense.

A mes très chers parents (Daba Sogodogo et Ludmilla Sogodogo), tous les mots du monde ne pourraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts, l'affection, l'amour éternel et les sacrifices que vous n'avez jamais cessés de consentir pour mon instruction et mon bien-être. Merci de m'avoir menée là où j'en suis aujourd'hui. J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que Dieu Tout Puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez pour toujours les protecteurs qui ensoleillent ma vie.

A mes chères sœurs (Dessy Sogodogo ; Elizabeth Sogodogo), Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à vous. Chacun de vous était une vraie marraine pour moi. Merci pour l'aide et le soutien que vous m'avez accordé durant mon parcours, vous avez su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif.

REMERCIEMENTS

A mon Pays, le Mali, tu m'as vu naître, grandir et tu m'as permis d'aller à l'école pour arriver là où je suis. Ô Mali ma patrie tu es mon espoir et je ferais de toi une terre d'accueil, d'hospitalité, d'humanité.

A mes Maîtres, Pr Hamar Alassane Traore, Pr Abdel Kader Traore, Pr Mamadou Dembelé, Pr Kaya Assétou Soukho, Dr Menta Djenebou Traore, Dr Sy Djibril, Dr Ganda Soumare, Dr Mamadou Cissoko, Dr Dembélé Ibrahim, Dr Mallé Mamadou, Dr Barry Boubacar. Votre envie de transmettre en toute humilité les connaissances que vous avez si chèrement acquise force votre respect.

A mes collègues du service de médecine interne du Point-G (Sory Diallo, Arsene Obeye, Sylvie kone , Coco Ayayi, Christel, Elodie ,Lamine KOUMA, Taylord, Aboubacar sidiki, Amara Toure, frederique,) merci pour votre esprit d'équipe durant notre séjour dans le service.

A mes chers aînés du service de Médecine Interne du Point-G (Dr Moussa Sangare, Dr Nouhoum Koné, Dr Fané, Dr Kaly Keita, Dr Mamadou Keita, Dr Romeal) merci pour votre soutien durant notre séjour dans le service.

Aux infirmiers major de la Médecine Interne, Mme Cisse Faranh Dakouo grand merci à toi et à Mme Sanogo Fatoumata Maïga.

Aux autres personnels infirmiers, aides-soignants et techniciens de surfaces

A ma promotion « Promotion 10eme promotion » : merci pour la confiance et le bon voisinage je dis une fois de plus vive la promotion.

A mes enseignants : un grand merci à tous ceux qui m'ont enseigné durant tout mon cycle comme Mme Togo (1^{ère} année), Mr Diarra, Mr Ag, Mr Maïga, (4^e, 5^e et 6^e année), Mr Sylla Fodé (Prof de Mathématique), Nicolas, Espoir, Bienvenu et Kansaye.

A mes fidèles amis qui se reconnaîtront. Merci d'avoir été à mes côtés aux moments où j'en avais le plus besoin.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY

Professeur Moussa Youssouf MAIGA

- ✓ **Président du Jury**

- ✓ **Professeur titulaire au service du Gastro-hépatologie**

- ✓ **Ancien chef du service de la Hépatogastro-entérologie de Gabriel Touré.**

Honorable Maître,

C'est un immense honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury.

Votre générosité, votre humanisme et votre rigueur pour le travail bien fait nous fascinent.

Nous prions pour que le tout puissant Allah vous donne la santé et qu'il vous garde aussi longtemps que possible.

Trouvez ici cher Maître l'expression de notre admiration et de notre reconnaissance

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Boubacari Ali TOURE

- ✓ **Spécialiste en Hématologie**

- ✓ **Titulaire d'une Attestation de Formation Spécialisée (AFS) en Hématologie clinique**

- ✓ **Maître Assistant en Hématologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) de Bamako**

- ✓ **Responsable de l'unité Consultation-Hospitalisation au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD)**

- ✓ **Enseignant au Diplôme Universitaire (DU) de Drépanocytose de Bamako**

- ✓ **Membre de la Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie (SOMAHO)**

- ✓ **Membre de la Société Africaine Francophone d'Hématologie (SAFHEMA)**

- ✓ **-Membre de la Société Française d'Hématologie (SFH)**

- ✓ **Membre du Comité d'éthique institutionnel du Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (CRLD)**

Cher Maître ;

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail,

Votre simplicité, votre sens de l'éthique et votre amour pour la science font de vous une scientifique émérite.

Cher Maître, recevez notre gratitude et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Docteur Djibril SY

- ✓ **Maître Assistant en Médecine Interne à la FMOS**

- ✓ **Diplômé en Médecine gériatrique de l'université de Rouen et de Paris VI en France**

- ✓ **Praticien Hospitalier au CHU du Point G**

- ✓ **Membre de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA)**

- ✓ **Ancien Interne des Hôpitaux de Bamako**

Cher Maître,

Malgré vos occupations, vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de suivre ce modeste travail. L'assiduité, la ponctualité, et la rigueur scientifique qui vous caractérisent ont forgé notre admiration. Votre humilité et votre disponibilité et surtout vos encouragements nous ont permis de mieux apprendre à vos côtés.

Recevez cher Maître nos considérations les plus distinguées

A NOTRE MAITRE ET DIRECTRICE DE THESE

Professeur KAYA Assétou SOUKHO

- ✓ **Maître de conférences agrégé en Médecine Interne à la Faculté de médecine et Odontostomatologie (FMOS)**
- ✓ **Première femme agrégée en Médecine Interne au Mali**
- ✓ **Praticienne hospitalière dans le service de Médecine Interne du CHU du Point G**
- ✓ **Spécialiste en endoscopie digestive**
- ✓ **Titulaire d'une attestation en épidémiologie appliquée**
- ✓ **Diplômée de formation post-graduée en gastro-entérologie de l'Organisation Mondiale de Gastro-Entérologie (OMGE) à Rabat (Maroc) ;**
- ✓ **Titulaire d'un certificat de formation de la prise en charge du diabète et complications à Yaoundé (Cameroun) ;**
- ✓ **Membre du bureau de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA) ;**
- ✓ **Membre du bureau de la Société Africaine de Médecine Interne (SAMI)**

Honorable Maitre

Votre désir d'excellence nous a boosté tout au long de notre formation, recevez ici l'expression de notre immense gratitude.

Votre grande qualité scientifique, votre sens du partage de connaissances, votre rigueur dans la formation des étudiants, votre souci permanent de vos patients, votre humanisme légendaire reconnu de tous et votre humilité scientifique font de vous une enseignante très appréciée et respectée de tous.

Puisse le tout puissant nous accorder la chance de profiter encore longtemps de vos enseignements et conseils.

ABREVIATIONS

AC : Anticorps	HCL : Acide chlorhydrique
ADN : Acide désoxyribonucléique	Hp : <i>Helicobacter pylori</i>
AMM: Acide méthyle malonique	IM : Intramusculaire
AP : Anémie pernicieuse	IRM : Imagerie par résonance Magnétique
ARN : Acide ribonucléique	LDH: Lactates déshydrogénase
ATCD : Antécédents	MB : Maladie de Biermer
B12 : Vitamine B12	Plq : Plaquettes
B9 : Acide folique	PNN : Polynucléaires neutrophiles
Cbl : Cobalamines	ROT : Réflexes ostéo-tendineux
DID : Diabète insulino-dépendant	SAH : Sadénosyl homocystéine
EMG : Électromyogramme	SAM: Sadénosylméthionine
FI : Facteur intrinsèque	SCM : Sclérose combinée de la Moelle
Fig : Figure	TC: Transcobalamine
FL: Femtolitre	THF: Tétrahydrofolates
GB : Globule blanc	VGM : Volume globulaire moyen en fL
GR : Globule rouge	
Hb : Hémoglobine en g/dl	
HCY : Homocystéine	
UGD : Ulcère gastro-duodénale	

SOMMAIRE

Introduction :	1
Objectifs :	2
1 Généralités :	3
1.1 Définition :	3
1.2 Historique :	3
1.3 Epidémiologie :	4
1.4. Physiologie :	5
1.4.1 Structure :	5
1.4.2 Métabolisme :	7
1.4.3 Rôle métabolique de la vitamine B12:	9
1.5 Physiopathologie :	11
1.5.1. Les atteintes neurologiques :	11
1.5.2 Les atteintes hématologiques :	13
1.6 Le diagnostic positif :	15
1.6.1 Clinique :	15
1.6.1.1 Signes généraux :	15
1.6.1.2 Signes neurologiques :	15
a) Atteinte du système nerveux centrale :	15
b) Atteinte du système nerveux périphérique :	16
1.6.1.3 Signes hématologiques :	18
1.6.1.4 Signes digestifs :	18
1.7 Paraclinique :	18
1.7.1 Biologie :	18
1.7.1.1 Hémogramme :	18
1.7.1.2 Frottis sanguin :	18
1.7.1.3 Myélogramme :	19
1.7.1.4 Dosage vitaminique :	20
1.7.1.5 Dosage des métabolites vitaminiques :	20
1.7.1.6 Le test de suppression :	21
1.7.2 Radiologie :	21
1.7.2.1 IRM cérébrale et médullaire :	21
1.8 Le diagnostic étiologique :	25
1.8.1 La maladie de Biermer :	25

1.8.2 Le syndrome de non dissociation des protéines de la VitB12 :.....	28
1.8.3 Les malabsorptions de la vitamine B12 :	29
1.8.4 Les Carences d'apport	29
1.8.5 Maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12 :.....	30
1.9 Traitement :	31
1.9.1 Vitaminothérapie substitutive B12 :	31
PARTIE PRATIQUE :.....	33
2. Méthodologie :.....	34
2.1 Cadre d'étude :	35
2.2 Type et la Période d'étude :	35
2.3 La population d'étude :	35
2.4 Les Critères d'inclusion :.....	35
2.5 Les Critères de non inclusion :	35
2.6 Les techniques et outils de collecte :	35
2.7 La considération éthique :	35
2.8 Le plan d'analyse des résultats :	36
3. Résultats :.....	37
3.1 Fréquence de la carence en vitamineB12.....	37
3.2 Données sociodémographiques	37
3.2.1 Répartition des patients selon l'âge :.....	37
3.2.2 Répartition des patients selon le sexe :.....	37
3.2.3 Répartition des patients selon les origines géographiques :.....	38
3.3 Données cliniques :.....	38
3.4 Données paracliniques :.....	40
3.5 Données étiologiques :	46
3.6 Traitement :	46
4. Commentaires et discussion :.....	48
4.1 Discussion des résultats:.....	48
Conclusion et recommandations :	51
Reference.....	52
Annexes.....	57

INTRODUCTION :

La vitamine B12 (B12, cobalamine (Cbl)) est une vitamine hydrosoluble dont la structure très complexe rappelle l'extrême complexité des mécanismes par lesquels cette vitamine est transportée et assimilée. Trois protéines, le facteur intrinsèque (FI), l'haptocorrine (HC) et la transcobalamine (TC), ainsi que leurs récepteurs spécifiques sont impliqués dans ces processus. Les études épidémiologiques indiquent une prévalence des carences en cobalamine proche de 20 % dans la population générale des pays industrialisés ; 15 % dans l'étude de Framingham [1]. Dans les pays en voie de développement des prévalences de la carence en vitamine B12 de l'ordre de plus de 40% ont été rapportées. Chez le sujet âgé et/ou institutionnalisé, cette prévalence semble plus élevée : entre 30 et 40 % [2,3]. Le syndrome de non-dissociation de la B12 de ses protéines porteuses et l'anémie de Biermer sont les causes de carence les plus connues [4,5,6]. Par ailleurs les causes les plus fréquentes sont des pathologies gastriques (Ulcère gastroduodéal à *Helicobacter pylori*), une insuffisance pancréatique exocrine, une pullulation bactérienne, ou la prise de médicaments, qui interfèrent avec la digestion de la vitamine B12, ou encore une atteinte de la muqueuse iléale qui diminue son absorption. Les mécanismes moléculaires des symptômes des carences acquises et héréditaires ne sont pas bien élucidés. Les conséquences métaboliques directes de la carence sont respectivement l'accumulation d'acide méthylmalonique (MMA) et d'homocystéine (HCy). La présentation clinique et paraclinique d'un déficit en vitamine B12 peut inclure des troubles hématologiques (anémie macrocytaire, hypersegmentation des neutrophiles, thrombopénie), une glossite atrophique, des troubles digestifs ; des troubles neurologiques (poly neuropathie symétrique des membres inférieurs et supérieurs, ataxie, troubles mnésiques, instabilité) et psychiatriques (dépression, démence) [1, 2,7, 8, 9, 10,11]. La substitution par vitamine B12, quelle que soit la voie d'administration, n'est pas directement toxique, mais il existe de rares anaphylaxies. Le traitement consiste en deux phases : 1) traitement de charge : apporter de la vitamine B12 aux cellules déficitaires et former un stock. 2) entretien : apporter aux cellules l'équivalent de leurs besoins en B12 [8, 12, 13, 14,15]. Au Mali la carence en vitamine B12 est souvent méconnue et sous-estimée car peu d'études ont été faites sur ce sujet. Partant de ce constat, nous avons jugé nécessaire de réaliser ce travail en milieu hospitalier.

OBJECTIFS :

Objectif général :

Étudier la carence en vitamine B12 dans le service de Médecine Interne du CHU du Point G

Objectifs spécifiques :

1. Déterminer la fréquence de la carence en vitamine B12.
2. Déterminer les caractéristiques cliniques et paracliniques de la carence en vitamine B12.
3. Déterminer les différentes étiologies de carence en vitamine B12

1. GENERALITES :

1.1 Définitions :

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

- Vitamine B12 sérique < 200 pg/ml + signes cliniques (neurologiques) et/ou anomalies hématologiques compatibles avec une carence en vitamine B12 [4] ;
- Vitamine B12 sérique à 2 reprises < 200 pg/ml (ou 150 pmol/l) [16] ;
- Vitamine B12 sérique < 160 pg/ml [17] ;
- Vitamine B12 sérique < 200 pg/ml + homocystéine totale sérique > 13µmol/l ou acide méthyl malonique > 0,4 µmol/l (en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en folate et vitamine B6 et/ou de la présence d'un mutant thermolabile de la méthyl tétrahydrofolate réductase) [18].

1.2 Historique :

Les vitamines sont des composés organiques sans valeur énergétique propre, qui ne peuvent être synthétisées par l'organisme, requises en quantités minimales et qui sont essentielles à la vie. Le terme vitamines désigne généralement des composantes organiques des aliments naturels différents des glucides, lipides et protéines. Étymologiquement le terme « vitamine » dérive de la contraction du mot latin *vita* (vie) et du terme chimique amine qui témoignait de l'ancienne croyance selon laquelle toutes les vitamines contenaient de l'azote. L'histoire de la vitamine B12 était toujours attachée à celle de l'anémie pernicieuse (AP). La littérature médicale du XIX^{ème} siècle est caractérisée par des cas étranges et mortels d'anémie d'origine inconnue, caractérisée par des symptômes polymorphes : asthénie, glossite, diarrhée, douleurs abdominales, et une atteinte du système nerveux [7].

En 1832, Combe a pu caractériser cette maladie comme « anémie pernicieuse » parce qu'il semblait plus nocif que les autres anémies et aussi parce qu'il n'a pas répondu au traitement habituel. En 1849, ce type d'anémie a été étudié et décrit dans la littérature médicale par un médecin anglais exerçant à Londres, Thomas Addison. Et elle a été appelée ainsi la maladie de Thomas Addison ou anémie pernicieuse d'Addison. Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 ont été considérés au début comme liés à l'anémie d'où la dénomination de « syndrome neuroanémique » [19].

En 1925, George Hoyte Whipple (doyen de la faculté de médecine de l'université de Rochester entre 1921 et 1953) puis Minot, Murphy et William B (faculté de médecine de Harvard), et suite à l'amélioration des manifestations de la fameuse anémie pernicieuse par une alimentation à base de foie cru, ont émis l'hypothèse que le foie contenait un essentiel de

facteur pour le traitement de l'anémie pernicieuse. Ce facteur inconnu s'est appelé alors « le facteur antipernicieux ». Ce qui leur valut le prix Noble de médecine en 1934.

Castel a également montré que l'anémie pernicieuse peut être contrôlée par une alimentation à base de muscle de veau incubé dans le suc gastrique normale, bien que ni le muscle de veau ni le suc gastrique seul était effective dans le contrôle de l'anémie.

Présent dans le suc gastrique normal, et c'est l'ensemble des deux facteurs est capable de promouvoir la régénération des globules rouges.

En 1948, La découverte de la vitamine B12 a été réalisée indépendamment par différents chercheurs. Rickes, Folkers (Etats Unis) et Smith et Parker (Angleterre) ont réussi à isoler à partir du concentré du foie un pigment rouge cristallin qu'ils ont appelé la vitamine B12. La première thérapie utilisant de la vitamine B12 a été rapporté par West et Reisner un an plus tard. Les manifestations neurologiques de la maladie de Biermer ont été considérées, à partir de 1940, comme pouvant être isolées et révéler la maladie de Biermer.

En 1955, Dorothy Hodgkin (Oxford) a découvert la structure tridimensionnelle de la vitamine B12, pour lequel elle a reçu le Prix Nobel en 1964. Au cours de la même année le groupe Woodward (Harvard) a pu synthétiser la vitamine B12 en utilisant une procédure compliquée et très couteuse. Plus tard, il a été constaté que des concentrés de vitamine B12 hautement actifs pourraient être produits par cultures de certaines bactéries et champignons.

En 1980, les besoins journaliers (RDA : recommended daily allowance) en vitamine B12 ont été calculés et établis officiellement à : 2,5 - 3,0 microgrammes pour les adultes et 4,0 microgrammes pour les femmes enceintes et allaitantes [19].

« **If it swims, flies, or runs it has vitamin B12...** » **Dr Herbert**

1.3 Epidémiologie :

La carence en vitamine B12 ou cobalamine est fréquente chez l'adulte notamment chez les sujets âgés [20], mais reste souvent méconnue voire inexplorée, essentiellement en raison de ces manifestations cliniques frustes. Les études épidémiologiques indiquent une prévalence des carences en cobalamine proche de 20 % dans la population générale des pays industrialisés [21]. Chez le sujet âgé et/ou institutionnalisé, cette prévalence semble plus élevée : entre 30 et 40 % [3]. Toutefois, ces chiffres sont discutables puisqu'ils sont directement dépendants des seuils de normalité retenus par les auteurs. Ainsi, cette prévalence est de moins de 5 % dans l'expérience strasbourgeoise en appliquant la définition : (Vitamine B12 sérique < 200 pg/mL + homocystéine totale sérique > 13 µmol/L ou acide méthylmalonique > 0,4 µmol/l (en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en folate et vitamine B6 et/ou de la présence d'un mutant thermolabile de la méthyltétrahydrofolate

réductase)) [3]. Dans les pays en voie de développement, des prévalences de carence en vitamine B12 de l'ordre de plus de 40% ont été rapportées [2].

Cette étude de carence en vitamine B12 n'a pas encore été réalisée au Mali.

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

1.4 Physiologie :

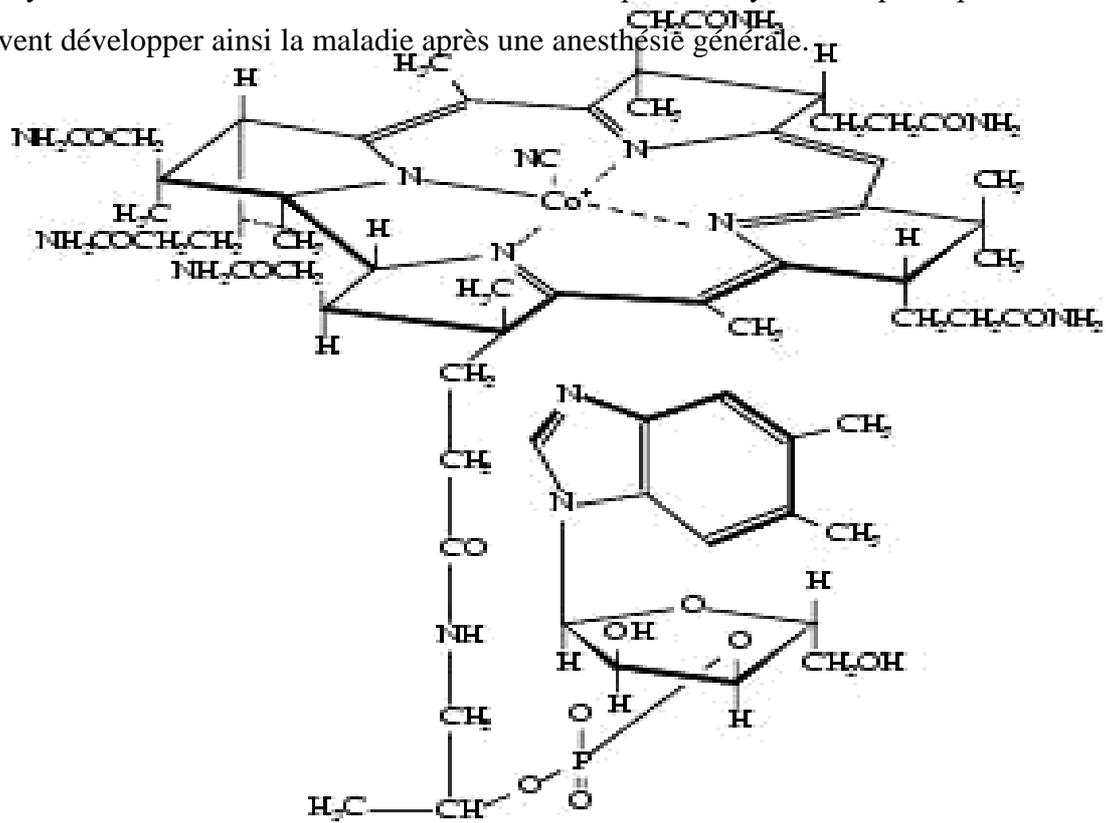
1.4.1 Structure :

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble présente dans pratiquement toutes les cellules humaines, sa molécule est considérée comme la plus grosse et la plus complexe de toutes les vitamines B (environ 1335kD). Le terme «vitamine B12» dans un sens large fait référence à un groupe de composés organiques appelés «corrinoïdes» à cause de la présence d'un noyau de corrine. Ce noyau comporte en son centre un atome de cobalt lié à un nucléotide, le 5,6-diméthylbenzimidazole. La formule empirique de la vitamine B12 est « C₆₃H₈₈CoN₁₄O₁₄P ». L'activité biologique de la vitamine B12 est essentiellement due aux formes suivantes : la Cyanocobalamine (vitamine B12), l'Adénosylcobalamine, la Méthylcobalamine et la Nitrocobalamine qui contiennent respectivement des unités CN, 5'-désoxyadenosine, CH₃ et NO₂ reliée à l'atome de cobalt. La Méthylcobalamine et l'Adénosylcobalamine sont indispensables à deux réactions enzymatiques chez les mammifères: la conversion de l'homocystéine en méthionine par la méthionine synthétase et la conversion de la méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA par la méthylmalonyl-CoA mutase qui constitue une étape importante dans le métabolisme du propionate.

Le cobalt présent au centre du noyau tétrapyrrolique peut se trouver sous différents degrés d'oxydoreduction, trivalent, divalent ou monovalent.

La Cobalamine libre est instable à l'extérieur du corps. En conséquence, plusieurs autres dérivés oxydés stables telles que la cyanocobalamine (la plus stable) et l'hydroxycobalamine ont été développés. Ces formes oxydées sont les plus susceptibles d'interagir avec d'autres molécules voire d'être inactivées par ces dernières. Ainsi l'absorption de protoxyde d'azote lors d'une anesthésie générale peut révéler une maladie de Biermer par inactivation de la Cbl par oxydation irréversible du Cobalt. Les réactions biochimiques faisant intervenir les

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



Vitamine B12 ou Cyanocobalamin

NC = cyano

Figure 1 : structure de la vitamine B12 [22]

1.4.2. Métabolisme :

-Apport :

La vitamine B12 est apportée exclusivement par l'alimentation, absente dans les végétaux, elle est apportée par la consommation des produits d'origine animale. Les besoins journaliers étant estimés entre 2 et 5 µg par l'Association française de sécurité sanitaire des aliments [AFSSA]. Aux États-Unis, l'apport préconisé par la Food and Drug Administration (FDA) est de 2,4 µg par jour chez l'adulte, de 2,6 µg lors de la grossesse et de 2,8 µg lors de l'allaitement.

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

Tableau I : la teneur en vitamine B12 de quelques aliments [8]

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

-Absorption :

Les cobalamines alimentaires sont libérées des complexes protéiques par la sécrétion gastrique (HCL et pepsine). Libérée des complexes, la vitamine B12 doit se lier à des R-Protéines salivaires dont elle se libère dans le duodénum sous l'effet des protéases pancréatiques. Elle peut alors s'associer au Facteur Intrinsèque (FI) (glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales du corps et du fundus de l'estomac). La vitamine B12 liée au FI, protégée des dégradations enzymatiques, est transportée jusqu'à l'iléon terminal. A ce niveau le complexe FI-vit B12 est reconnu par des récepteurs spécifiques (cubulines). La vitamine B12 traverse la muqueuse et arrive dans la circulation portale [9]. On signale

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

-Transport :

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

La synthèse du Méthylcobalamine a lieu dans le cytoplasme alors que celle de l'Adénosylcobalamine a lieu dans la mitochondrie. Ces formes réduites de la vitamine B12 peuvent alors fixer des radicaux monocarbonés à l'intérieur de la cellule.

Les transcobalamines I et III sont synthétisés par le granulocyte neutrophile et véhiculent la vitamine B12 aux organes de réserves (foie), La vitamine B12 excédentaire est excrétée dans la bile. Elle subit un cycle entéro-hépatique avec réabsorption au niveau de l'iléon. L'élimination en générale est double, urinaire et digestive mais aussi de façon minime dans les sécrétions biologiques et les desquamations cellulaires [23].

-Réserve :

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

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

La principale réaction qui met en jeu la **MeCbl** comme coenzyme est la méthylation intracytoplasmique de l'homocystéine en méthionine puis en S-adenosylmethionine (SAM). Cette réaction a été démontrée chez les mammifères et en particulier chez l'homme. Elle existe aussi chez les bactéries. La MeCbl est un facteur coenzymatique de la méthyltransferase. Le transfert du groupement méthyle se fait sous forme d'ion carbonium (CH_3^+). Cette réaction permet donc la régénération du tétrahydrofolate (THF) à partir du N5-méthyl tétrahydrofolate (acide folique). Le blocage de cette réaction a deux conséquences:

- 1) le blocage de la régénération de la méthionine perturbe le métabolisme des acides aminés soufrés et explique l'excrétion urinaire augmentée d'homocystéine.
- 2) l'absence de régénération du tétrahydrofolate empêche la régénération de N5-méthylène FH₄, qui est un coenzyme de la thymidylate synthétase. Il y a donc blocage de la conversion de dUMP (déoxyuridylate) en dTMP (thymidylate) et par conséquent blocage de la synthèse de l'ADN, ce phénomène est particulièrement sensible pour les globules rouges.

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

Il faut signaler que les analogues de la vitamine B12 sont des corrinoides dépourvus d'activité vitaminique. Chez l'homme, les analogues plasmatiques pourraient avoir deux origines : synthèse par les micro-organismes de la flore digestive et/ou produit du catabolisme de la cobalamine. Il est actuellement démontré qu'un certain nombre d'analogues peuvent agir comme inhibiteurs compétitifs de la vitamine B12. Leur présence dans le plasma, de même que leur neurotoxicité, demeurent cependant mal connues [24]

Figure 3 [25] résume le rôle métabolique intracellulaire de la vitamine B12

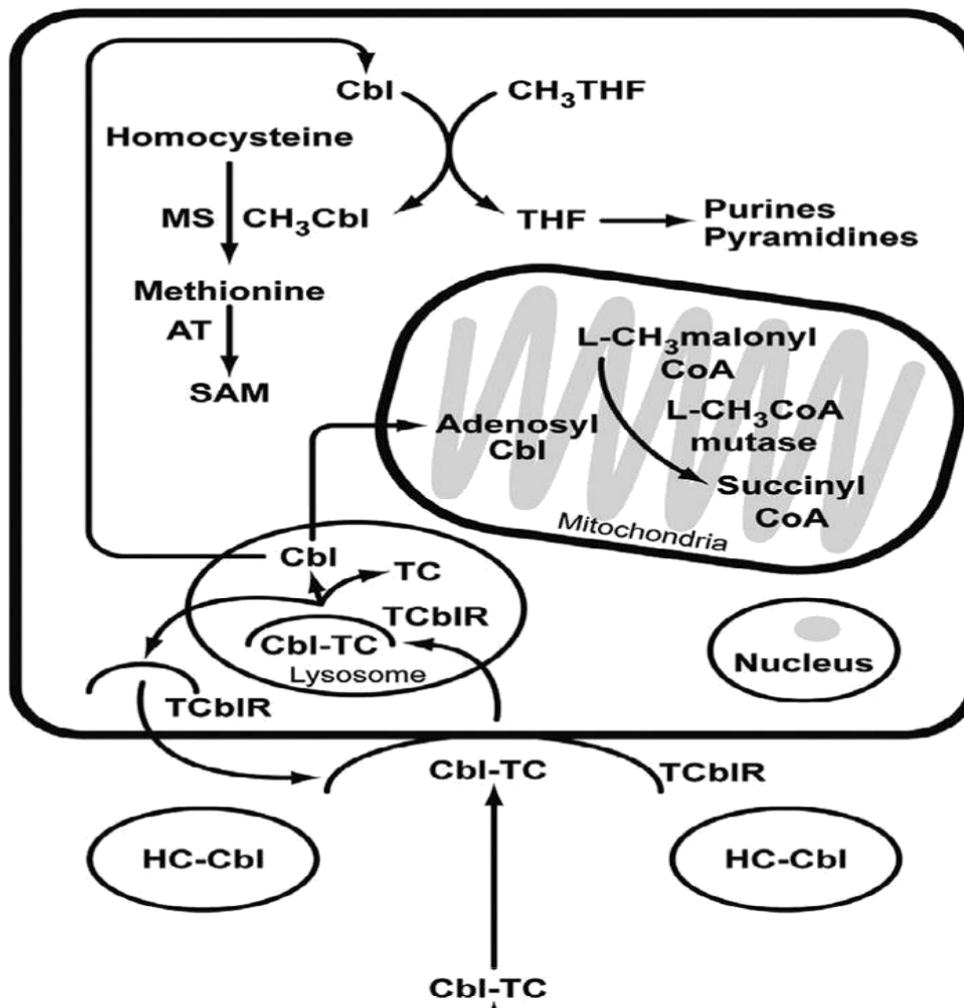


Figure 3 : Rôle métabolique intracellulaire de la vitamine B12 [25].

1.5 Physiopathologie :

1.5.1. Les atteintes neurologiques :

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

facteurs myélinotrophique (EGF (*epidermal growth factor*) et Interleukine 6). Ces différentes anomalies, mise en évidence dans les sérum et liquides céphalorachidiens (LCR) de patients carencés en vitamine B12 ainsi que dans le LCR du modèle animal qui est le rat gastrectomisé, sont corrigées par l'apport de la vitamine B12.

Par ailleurs la correction de ces anomalies par apport des facteurs myélinotrophiques déficients (EGF, IL6) ou par diminution du taux de facteurs myélinotoxiques surproduits (NGF, TNF alpha) prévient ou diminue les lésions histologiques sans apport de la vitamine B12.

Sur le plan anatomopathologique, le rat gastrectomisé présente une neuropathie démyélinisante modérée caractérisée par la présence d'œdème dans l'endonèvre et dans les gaines de myéline sans aspect de démyélinisation segmentaire ou démyélinisation-remyélinisation, avec activation des astrocytes, oligodendrocytes et des cellules de Schwann. Il n'y a pas d'atteinte axonale ni d'anomalie vasculaire en faveur d'un œdème d'origine vasogénique. Cet œdème est retrouvé au niveau des ganglions postérieurs et des cordons ventraux et latéraux médullaires. Son importance est corrélée au degré de carence vitaminique. Il disparaît après substitution vitaminique efficace ou correction des désordres immunologiques sus-cités. Les données anatomopathologiques chez l'homme se limitent à quelques descriptions et sont en revanche plus en faveur d'une axonopathie.

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

La figure 4 [26] montre les anomalies histologiques dues à la carence en vitamine B12, chez le rat gastrectomisé.

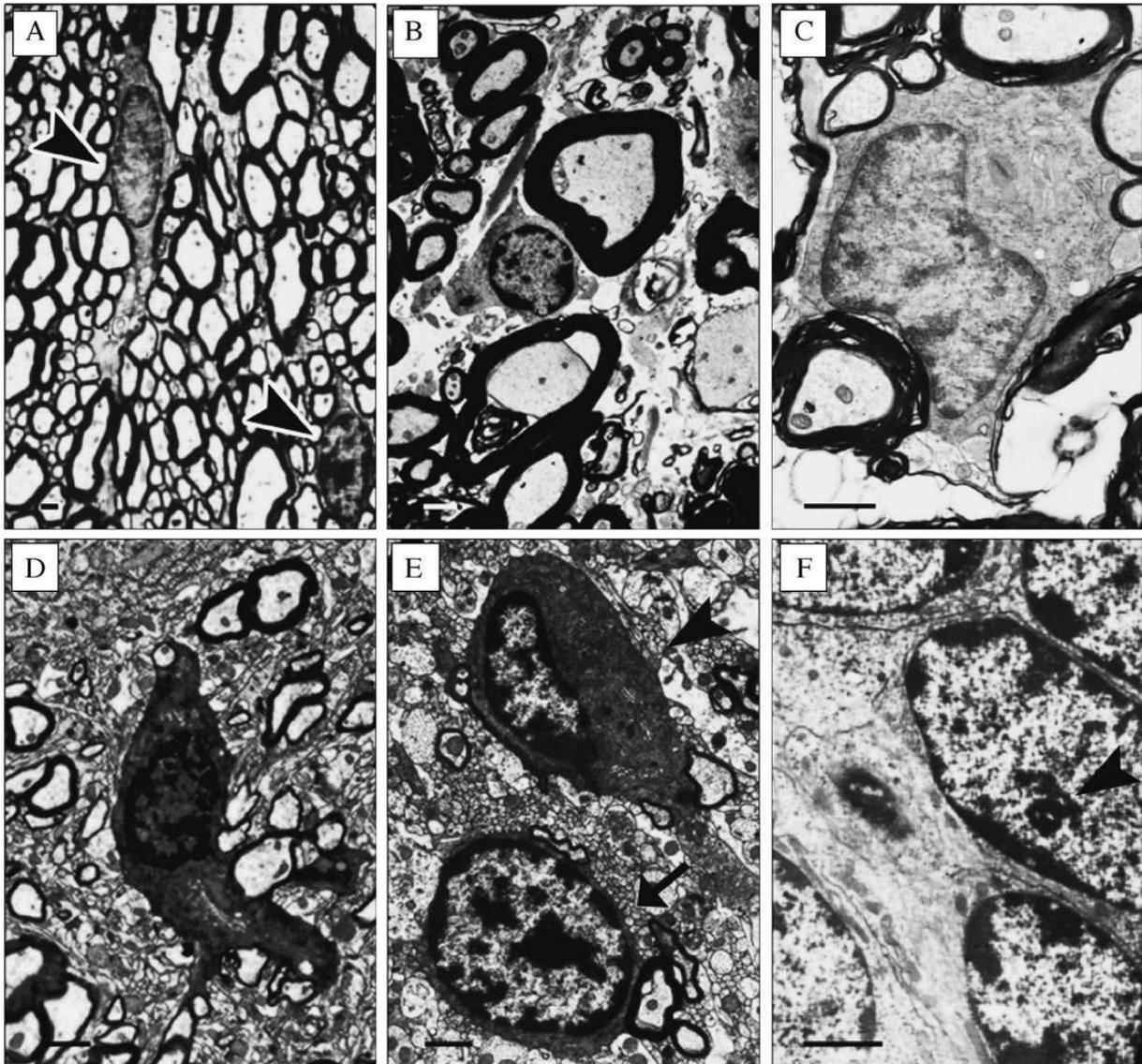


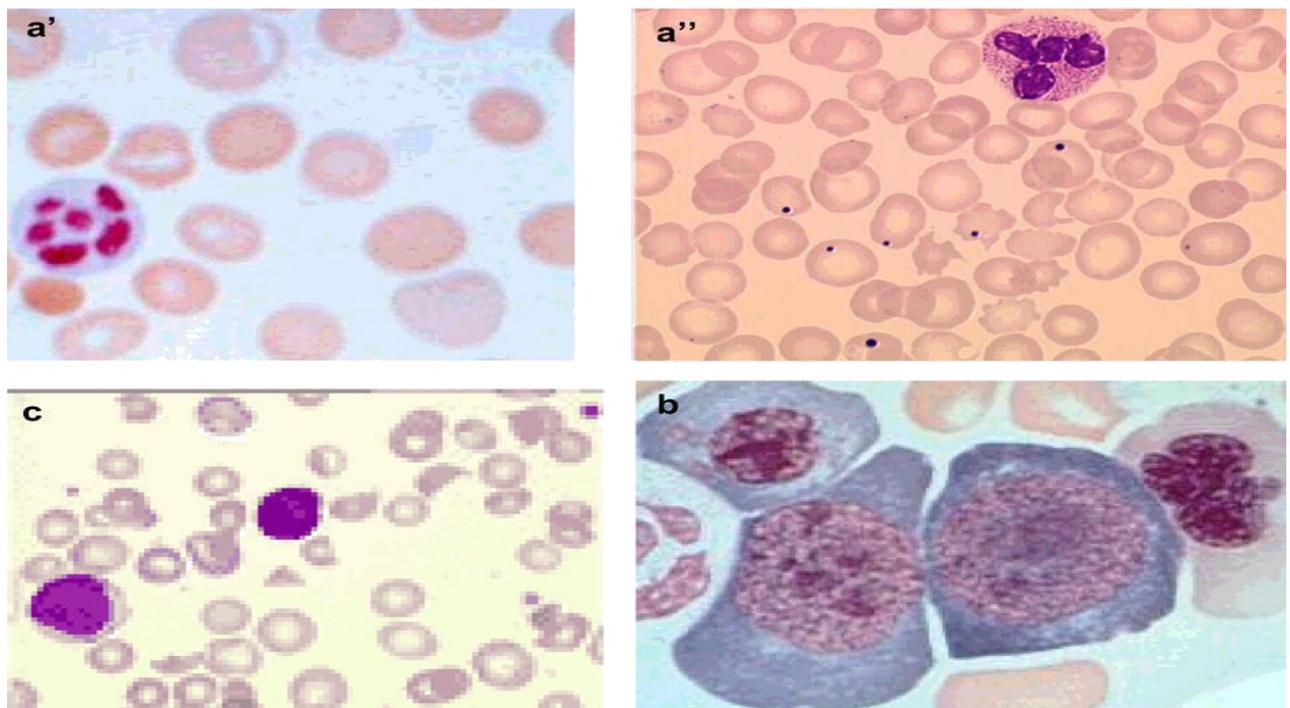
Figure 4: Différentes apparences d'oligodendrocytes des rats présentant un déficit en cobalamine[26].

1.5.2 Les atteintes hématologiques :

L'anémie mégalo-blastique est une manifestation hématologique classique de la carence en vitamine B12. Dans son expression complète, elle est caractérisée par une anémie macrocytaire franche (VGM élevé), normochrome, arégénérative avec mégalo-blastose médullaire (donnant un aspect de « moelle bleue »), une leucopénie et une thrombopénie modérée sont parfois associées. Avec des anomalies caractéristiques sur le frottis sanguin : hématies de grande taille, anisocytose, corps de Jolly, déformations globulaires avec ovalocytes [27]. La vitamine B12 impliqué dans la méthylation de l'homocystéine en méthionine est nécessaire à la régénération du tétrahydrofolate (THF) à partir du N5-méthyl tétrahydrofolate, la carence en Vitamine B12 bloque cette réaction ce qui empêche la

régénération de N5-méthylène FH4, qui est un coenzyme de la thymidylate synthétase. Il y a donc blocage de la conversion de dUMP (déoxyuridylate) en dTMP (thymidilate) [19]. L'anomalie de synthèse de la dTMP induit alors une phosphorylation du dUMP en dUTP et une incorporation fautive du dUTP dans l'ADN à la place du dTTP (une des quatre désoxynécléotides triphosphates qui forme l'ADN après polymérisation). Cette incorporation entraîne une dégradation de l'ADN quand le mécanisme d'excision du dUTP et de réparation de l'ADN est dépassé. Cette instabilité de l'ADN est responsable d'anomalies et de cassures chromatidiennes et chromosomiques [26]. Aboutissant à la mort cellulaire prématurée particulièrement des précurseurs érythroïdes et donc d'une érythropoïèse inefficace par « avortement intramédullaire », et à l'allongement de la phase S du cycle cellulaire alors que le cytoplasme continue sa différenciation à un rythme normal et devient géant. C'est l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique (noyau « immature » et cytoplasme mature) (mégalo-blaste).

La figure 5 illustre les Principales anomalies hématologiques en rapport avec une carence en



vitamine B12 :

Figure 5: Principales anomalies hématologiques en rapport avec une carence en vitamine B12 [28]

a' : frottis sanguin : présence d'une hypersegmentation des neutrophiles (déviation vers la droite de la formule d'Arneth), présence d'une anisocytose, d'une macrocytose et d'une ovalocytose.

a'' : frottis sanguin : présence de corps de Jolly.

b : myélogramme : présence d'une mégalo-blastose.

c : frottis sanguin : aspect de pseudomicroangiopathie thrombotique.

(Illustrations fournies par le Pr Marc Zandecki du laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers)

1.6 Le diagnostic positif :

1.6.1 Clinique :

Les manifestations cliniques de la carence en vitamine B12 sont extrêmement polymorphes et de gravité variable, allant de polynévrites sensitives banales ou d'anomalies isolées de l'hémogramme à type de macrocytose ou d'hypersegmentation des neutrophiles, jusqu'à des tableaux gravissimes de sclérose combinée de la moelle ou d'anémie hémolytique voire de pancytopénie et de pseudomicroangiopathie thrombotique. Le manque de spécificité des signes cliniques, associé à la polypathologie, permet d'expliquer la fréquence du retard diagnostique [29]. Nous citerons ci-dessous les principaux signes cliniques généraux, neurologiques et hématologiques ainsi que d'autres manifestations moins classiques de cette carence vitaminique.

1.6.1.1 Les Signes généraux :

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

1.6.1.2 Les signes neurologiques :

Les manifestations neurologiques de la carence en vitamine B12 Considérées initialement comme liées à l'anémie d'où la dénomination de « syndrome neuroanémique », ces manifestations ont été considérées, à partir des années 1940, comme pouvant être isolées et révélatrices de cette carence vitaminique.

Ces troubles neurologiques sont multiples et polymorphes et peuvent être au premier plan en dehors de toute anomalie hématologique apparente ce qui rend le diagnostic parfois difficile à établir. Ils atteignent aussi bien le système nerveux central que périphérique ainsi que le système nerveux autonome et les nerfs crâniens. Parmi tous les autres symptômes rencontrés à des degrés variables, une mention spéciale doit être faite pour les manifestations psychiatriques et cognitives.

a) Atteinte du système nerveux central :

-La sclérose combinée de la moelle (SCM) :

La dégénérescence combinée de la moelle est l'aspect neurologique le plus fréquent de la carence en vitamine B12. Elle est également très évocatrice de cette carence car elle regroupe 25 à 44 % des manifestations neurologiques [30].

Les lésions ont leur maximum d'intensité dans les régions dorsale supérieure et cervicale inférieure. L'atteinte des cordons postérieurs est constante, parfois presque exclusive mais, habituellement, il s'agit d'une atteinte combinée des cordons postérieurs et latéraux. Les signes neurologiques, d'installation insidieuse ou subaiguë, sont dominés par un syndrome cordonal postérieur auquel s'associe un syndrome pyramidal. Les paresthésies sont au premier plan de topographie distale touchant surtout les mains. L'atteinte de pieds peut être concomitante ou Retardée [31].

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

-Le syndrome pyramidal :

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

-Les troubles cognitifs et psychiatriques :

Les troubles cognitifs et psychiatriques décrits dans le contexte de la carence en cobalamine couvrent un large spectre de manifestations, allant des changements d'humeur (agitation, dépression, manie), à des épisodes psychotiques (paranoïa, hallucinations auditives et visuelles, délire), voir des troubles cognitifs (ralentissement intellectuel, troubles de la mémoire, confusion, démence) [32]. Ces troubles peuvent précéder les signes hématologiques par quelques mois ou des années, comme ils peuvent en fait, être les symptômes inauguraux et uniques [33]. Dans une étude chez des patients souffrants de carence en vitamine B12 après résection gastrique, 50% ont présenté des troubles intellectuelles, alors que seulement 14% présentent une mégaloblastose médullaire [34].

b) Atteinte du système nerveux périphérique :

-Neuropathie périphérique :

L'atteinte nerveuse périphérique n'est pas rare et s'associe souvent à l'atteinte centrale, Certains auteurs pensent que la neuropathie sensitive est la manifestation neurologique la plus commune du déficit en vitamine B12.

Les études qui rapportent une neuropathie périphérique isolée par déficit en vitamine B12 sont rares. La fréquence d'une telle atteinte isolée comme seul trait du déficit en vitamine B12 est sujette à controverse.

Le tableau clinique évoquant une neuropathie sensitive est le plus souvent rencontré. Avec des troubles sensitifs subjectif à type paresthésies des extrémités (fourmillements, douleurs) ou objectifs à type d'hypoesthésie rarement une anesthésie en gant ou en chaussette.

La neuropathie motrice pure est rare. Cependant la neuropathie sensitivomotrice est la plus fréquente associant aux signes sensitifs une faiblesse musculaire avec une paralysie prédominante aux membres inférieurs parfois associée à une aréflexie tendineuse, limitée aux achilléens ou

portant également sur les rotuliens, indiquant la participation des fibres moteurs périphériques au processus pathologique.

Il faut noter que l'atteinte motrice périphérique peut être masquée par une atteinte centrale associée.

-Atteinte des nerfs crâniens :

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

Il se manifeste généralement par une baisse progressive sur des mois voire des années de l'acuité visuelle, cette baisse est typiquement symétrique. Cependant, elle peut être asymétrique au début. Une dyschromatopsie bilatérale est le plus souvent présente lors de cette atteinte. L'examen des champs visuels peut révéler également un scotome central ou centrocecal bilatéral et tardivement un aspect atrophique de la papille. Le PE visuel est de grand intérêt dans le diagnostic précoce de la neuropathie optique même en absence de manifestation clinique [35].

Des modifications du goût ont été rapportées. L'atteinte du nerf olfactif, cochléovestibulaire et le nerf facial sont également rapportés dans la littérature, mais plus rares que l'atteinte optique [36].

-Atteinte du système nerveux autonome :

Les troubles du système nerveux autonome dus à une carence en vitamine B12 restent rares et mal caractérisés. En 1980, White et al ont publié un rapport de cas qui a suggéré que la carence en vitamine B12 pourrait induire un état réversible de l'hypotension orthostatique, en l'absence d'autres signes neurologiques. Plusieurs années plus tard des cas semblables ont été décrites et l'hypotension orthostatique est alors considérée faisant partie des troubles neurologiques précoces et parfois révélatrice de la carence en vitamine B12.

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

1.6.1.3 Les signes hématologiques :

a) Syndrome anémique :

Comporte les signes cliniques classiques de l'anémie : pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, dyspnée, palpitations, cheveux et ongles cassants... ils sont de valeur diagnostique orientatrice très importante. Ils sont d'installation généralement progressive et insidieuse et bien tolérés au début par les patients. À noter qu'un subictère et ou une splénomégalie peuvent être associés orientant vers une hémolyse par catabolisme exagéré de l'hémoglobine consécutif à un excès d'érythropoïèse inefficace dans la moelle osseuse [37]. Cependant, si les anomalies

hématologiques sont le plus souvent modestes (taux d'hémoglobine, Hb, moyen = 10,3 g/dl), il apparaît que plus de 10 % des patients ont des manifestations hématologiques mettant en jeu le pronostic vital : pancytopénie, anémie sévère ou hémolytique, et pseudomicroangiopathie thrombotique (ou pseudo-MAT) ou purpura thrombotique thrombocytopénique [38].

1.6.1.4 Les signes digestifs :

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

1.7 Paraclinique :

1.7.1 Biologie :

1.7.1.1 Hémogramme :

Classiquement la carence en vitamine B12 est décrite comme étant à l'origine d'un tableau d'anémie mégalo-blastique. Dont les principaux éléments qui figurent sur une numération formule sanguine sont : une anémie avec un taux d'hémoglobine bas (<12g/dl) parfois effondré (égale ou inférieur à 7g/dl), macrocytaire (volume globulaire moyen VGM>100fl), normochrome arégénérative. Une leucopénie et thrombopénie modérées en général associées. Parfois une véritable pancytopénie est observée lorsque la maladie est avancée.

Ces anomalies lorsqu'elles sont associées aux manifestations neurologiques, elles facilitent leur diagnostic étiologique. On signale que La macrocytose peut être isolée sans anémie. Le VGM peut être parfois normal ou bas, avec la présence de deux populations cellulaires macrocytes normochromes et microcytes hypochromes lors d'une anémie dimorphe due à la coexistence d'une carence en fer ou d'une thalassémie mineure, ou lors de la coexistence d'une schisocytose.

1.7.1.2 Frottis sanguin :

L'examen du frottis sanguin montre des anomalies morphologiques portant sur les trois lignées [2] :

-La lignée rouge présente le plus souvent les anomalies morphologiques suivantes : hématies de grande taille, une anisocytose une ovalocytose, une poikilocytose, une polychromasie des hématies en «poire» et souvent des corps de JOLLY dans de nombreuses hématies, témoin d'un trouble de division cellulaire [38] .

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

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

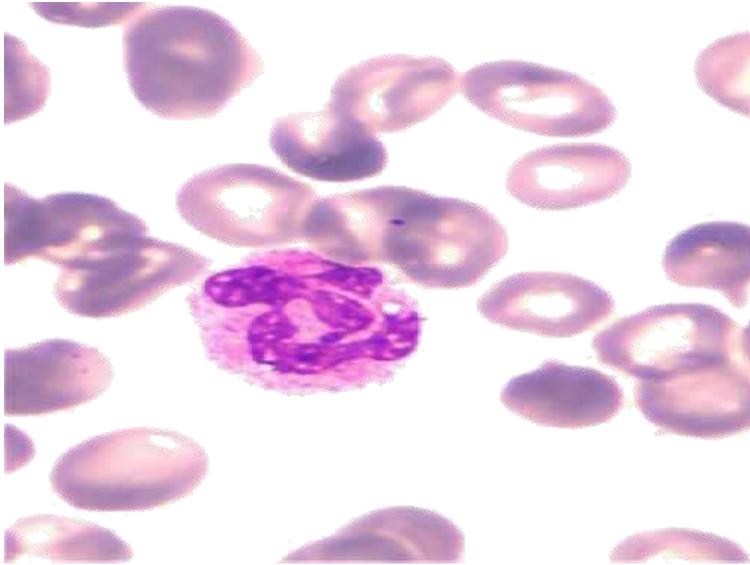


Figure 6: polynucléaires hypersegmentés [39]

1.7.1.3 Myélogramme :

Le myélogramme est de réalisation systématique devant une anémie macrocytaire arégénérative pour l'élimination d'un syndrome myélodysplasique Les anomalies caractéristiques de la carence en vitamine B12 sur le myélogramme et le frottis médullaire sont : une moelle riche et Bleue (figure [40] du fait de l'hyperbasophilie cytoplasmique, L'érythroblastose médullaire est accrue et les érythroblastes sont mégaloblastiques (figure 8) [41]. Tous les stades de maturation érythroblastique sont représentés mais l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique est marqué avec des noyaux jeunes et un cytoplasme déjà acidophile et le gigantisme cellulaire touche les autres lignées (myélocytes et métamyélocytes au noyau « rubané » (figure 9) [41].

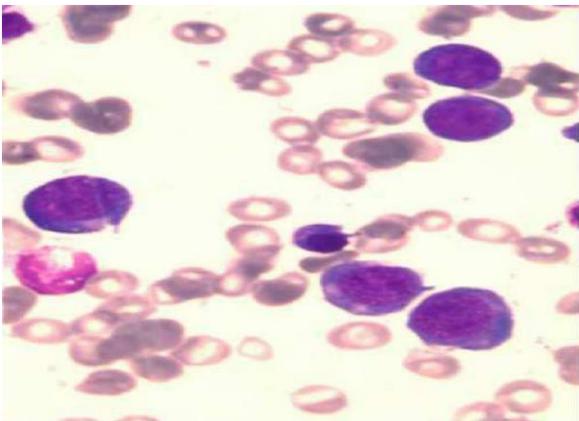


Figure 7: Moelle riche et bleue

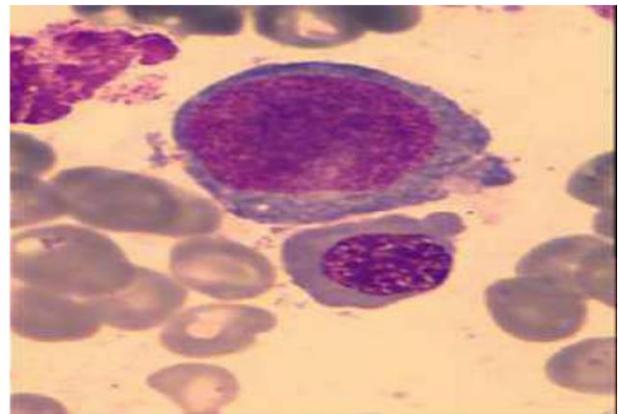
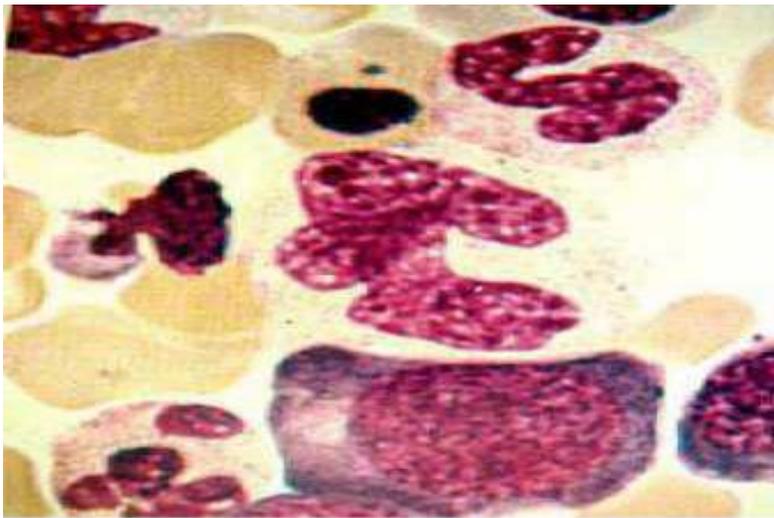


Figure 8: Mégaloblastose médullaire: Cellules de grande taille, cytoplasme basophile et bleuté



**Figure 9: Dystrophie des autres lignées: la lignée blanche:
Myélocytes et métamyélocyte à noyaux « rubannés »**

1.7.1.4 Dosage vitaminique :

Il s'effectue au niveau sanguin. Les techniques de références sont celles qui utilisent des méthodes microbiologiques ; les micro-organismes les plus utilisés sont *Euglena gracilis* et *Lactobacillus leichmanii*. D'autres utilisent la radiodilution isotopique au cobalt 57. En l'absence d'un dosage biologique de la vitamine B12 standardisé et formellement reproductible et de normes bien établies [20]. Notons d'emblée que leur pertinence est discutable, surtout chez le sujet âgé, notamment en raison de la prévalence élevée des manifestations neuropsychiatriques et de l'absence en pratique clinique de normes bien établies pour les marqueurs précoces ou de carence fonctionnelle en vitamine B12 qui sont l'homocystéine (HCY) et l'acide méthyl malonique (AMM) [42].

1.7.1.5 Dosage des métabolites de la vitamine B12 :

Le dosage sérique des deux métabolites qui sont l'homocystéine HCY et l'acide méthylmalonique AMM est utile à plusieurs égards ; ils précèdent la réduction des taux de Cbl et peuvent détecter ainsi les anomalies hématologiques au stade de carence fonctionnelle, dans la mesure où ils permettent d'affirmer le déficit en vitamine B12 alors que le taux sérique de cette dernière est encore normale. L'élévation de l'homocystéine sérique est un indice très précoce de la carence vitaminique ; toutefois une augmentation de l'homocystéine sérique ne permet pas de discriminer entre la carence en vitamine B12 et la carence en folate. La mesure du taux sérique de AMM (des valeurs de l'ordre de 2000000nM ont été observées alors que le taux sérique normal varie entre 53 et 367 nm) ou son excrétion urinaire est un test spécifique et sensible de carence en cobalamine (des taux jusqu'à 40 fois plus élevés). En effet, cet acide organique normalement non détecté est excrété en quantité importante dans les urines au cours des carences en cobalamines et des rares cas de méthylmalonylacidurie congénitale due à un déficit en méthylmalonylCo-A mutase .

Des taux normaux d'HCY et d'AMM permettent souvent d'exclure une carence vitaminique dans les cas inexplicables d'hypovitaminémie B12 sérique, comme c'est souvent le cas dans quelques pathologies hématologiques lymphoïdes notamment dans le myélome.

1.7.1.6 Le test dU suppression :

Le test de dU suppression, effectué sur les cellules médullaires, est un indicateur fidèle et précoce des carences vitaminiques. Il explore la voie de biosynthèse du thymidylate via le déoxyuridylate, voie utilisant avec la thymidylate synthase le méthylène tétrahydrofolate et indirectement la méthylcobalamine (voie de novo). Il consiste à mesurer l'incorporation de thymidine tritiée dans l'ADN via la voie de secours, ce qui correspond au 100% d'incorporation ; parallèlement, les cellules sont incubées avec de la déoxyuridine non marquée, suivie d'une incorporation de thymidine tritiée. Dans les cellules normales, la déoxyuridine induit une suppression d'incorporation de thymidine tritiée dans l'ADN, d'où le terme de dU suppression. Par contre, cette suppression est incomplète dans les carences en folates ou en cobalamines et rétablie par addition de la vitamine déficiente en même temps que la déoxyuridine froide [43]. Ce test permet le dépistage de la carence en vitamine B12 en moins de 24 heures, mais il n'est pas de pratique courante.

1.7.2 Radiologie :

1.7.2.1 IRM cérébrale et médullaire :

L'imagerie par résonance magnétique IRM occupe une place dans l'arbre diagnostique en complément de la clinique et de la biologie, surtout

Dans les présentations neurologiques pures sans modification hématologique ou sans baisse de la vitamine B12. Elle détecte précocement la démyélinisation, assure le suivi évolutif sous vitaminothérapie et permet le diagnostic différentiel surtout des autres affections pouvant être responsable cliniquement d'un tableau de SCM en particulier une « compression médullaire » [44]. Dix ans après les premières constatations radiocliniques publiées par Joseph et al dans les années 1990. Plusieurs cas ont été publiés dans la littérature [45]. Elle montre typiquement des hypersignaux T2 non spécifiques, reflet de la démyélinisation, La topographie des lésions à prédominance postérieure et symétrique de la moelle cervicale et dorsale haute et la contiguïté du signal sur plusieurs hauteurs de corps vertébraux sont autant de critères non spécifiques faisant suspecter le diagnostic. En effet, les signaux des autres affections démyélinisantes dépassent rarement 2 corps vertébraux et sont fréquemment multiples [46].

Les autres signes décrits sont un élargissement précoce médullaire évoluant tardivement vers une atrophie de la moelle (constatée après 20 mois d'évolution clinique) , une prise de contraste inconstante des lésions après injection [47] liée vraisemblablement à une accentuation de la perméabilité de la barrière hémato-médullaire. Il est également décrit un signal T1 parfois

diminué. Les anomalies de signal peuvent également intéresser plus tardivement l'aire des faisceaux pyramidaux dans les cordons latéraux ou à l'étage cérébrale.

La réversibilité des images après traitement adapté et précoce confirme leur rapport avec la carence vitaminique. La régression des hypersignaux du cordon médullaire après traitement par vitamine B12 en intramusculaire ou même per os est habituelle si le traitement substitutif est instauré précocement. La réversibilité complète des images est d'ordinaire à une guérison sans séquelle. Cependant, à un stade trop tardif de dégénérescence axonale et de gliose, les lésions sont irréversibles: il persiste des anomalies en imagerie et des séquelles neurologiques [46].

Cependant, il est rapporté des observations avec des signes neurologiques sans anomalie IRM. Cela laisse à penser que les anomalies IRM ne sont pas un événement précoce dans la maladie.

Le diagnostic différentiel des hypersignaux T2 médullaires est large [47].

Incluant les myélopathies infectieuses, (myélopathie vacuolaire du VIH, herpès), dégénératives, inflammatoires (sarcoïdose), tumorales (astrocytomes, épendymomes, lymphomes, syndromes paranéoplasiques), toxique (n-hexane, hexanedione), métabolique et vasculaire (malformations, ischémies), radique, la sclérose en plaques, la myélite transverse aiguë [48].

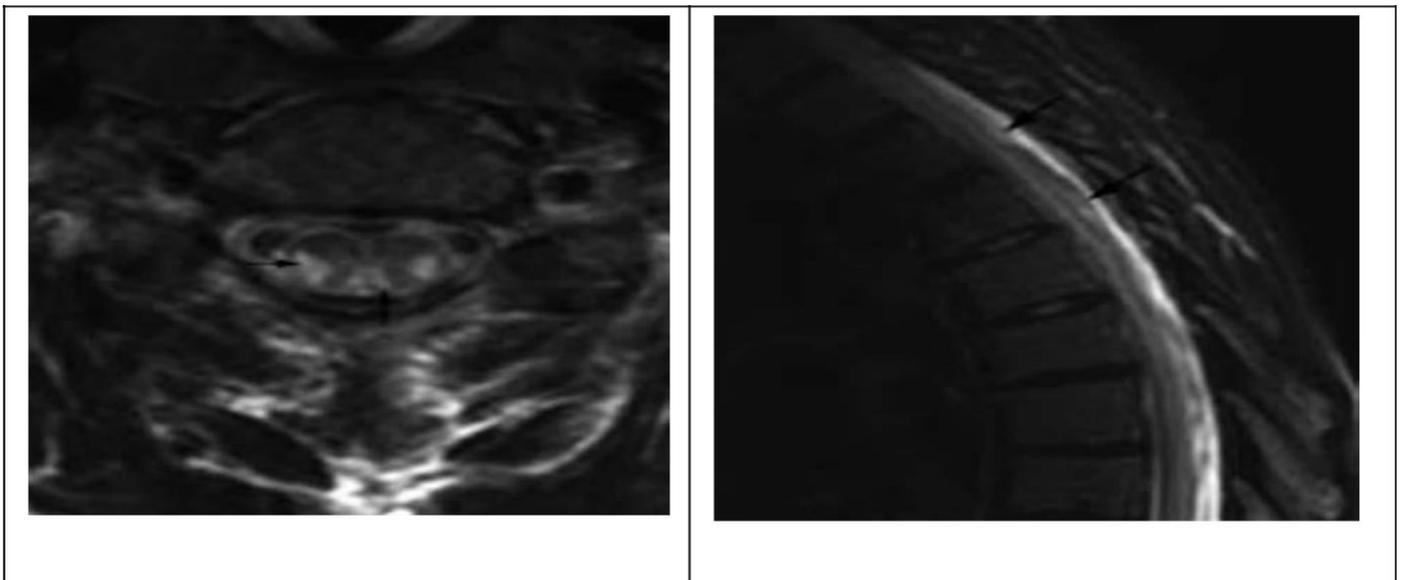


Figure 10 : IRM cervicothoracique

(a) coupe sagittale et (b) axiale à hauteur de C5 en T2 : hypersignaux intramédullaires symétriques bien limités intéressant les cordons postérieurs et latéraux (flèches) .

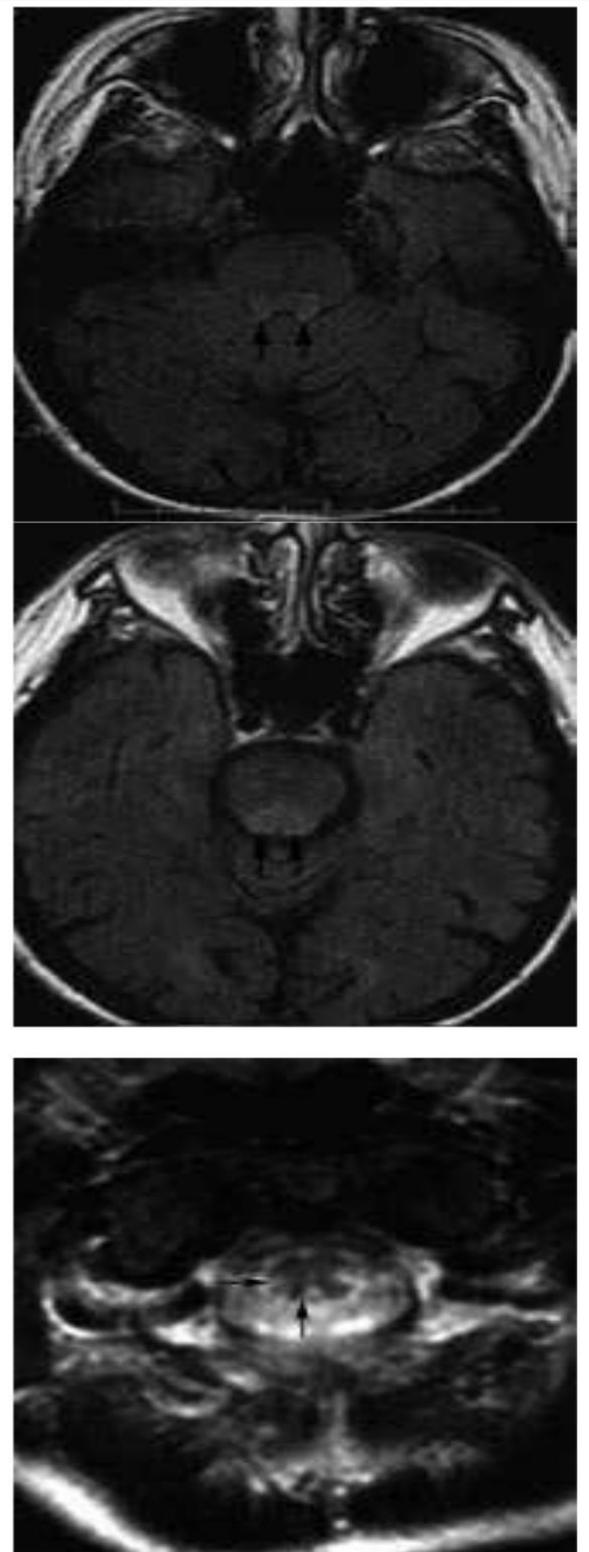
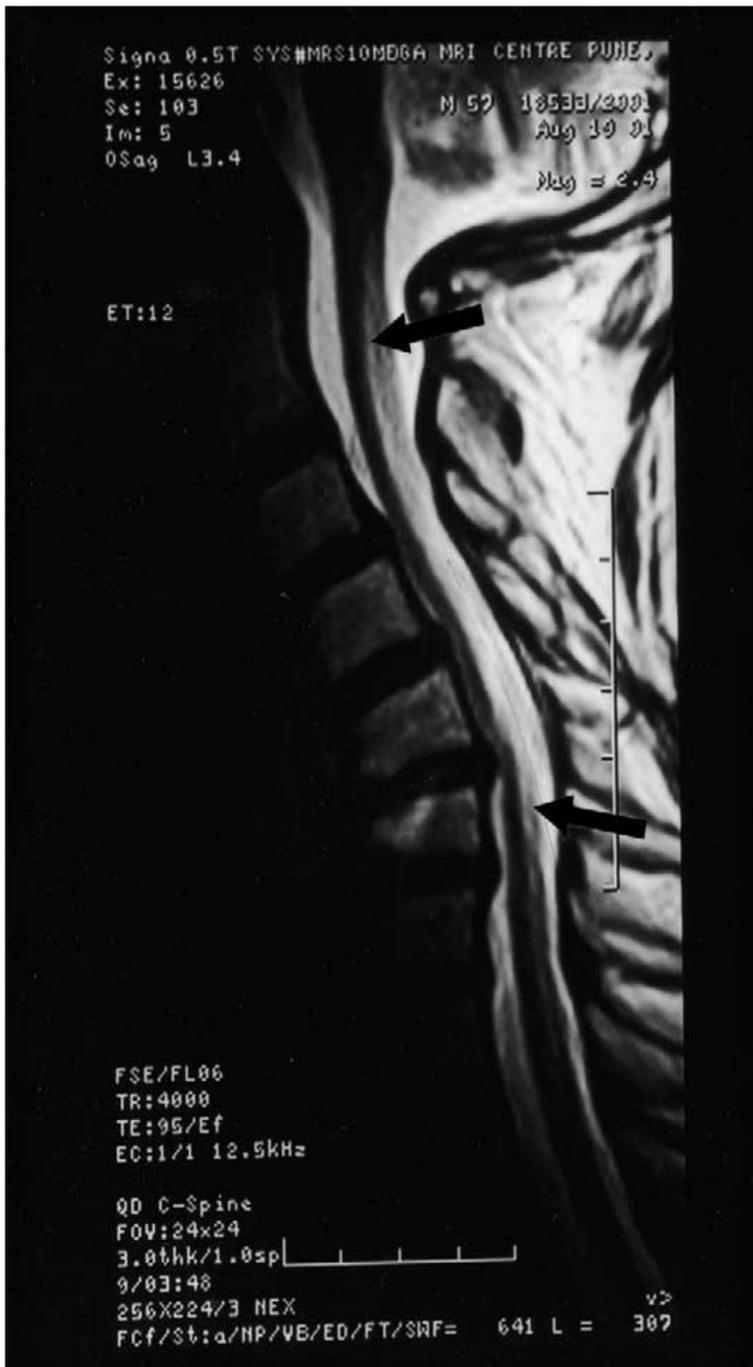


Figure 11: IRM en coupe sagittale, mis en évidence une bande en hypersignal au niveau de la portion dorsale de la moelle épinière de C1 à C7 *85'+.

Figure 12: IRM coupes axiales en séquence FLAIR : Hypersignaux symétriques intéressant les régions dorsolatérales du tronc cérébral (flèches) *85'+.



Figure 13 : (A)

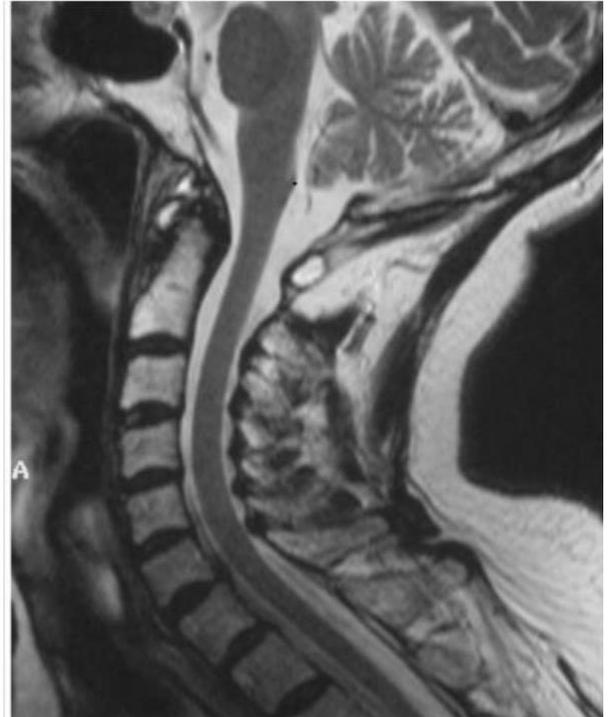


Figure 13 (B)

Coupes sagittales T2 montrant un hypersignal médullaire cervical (A) ayant disparu après traitement (B).



Figure 1. Left, Sagittal T2-weighted image demonstrates high signal abnormality in the posterior aspect of the cervical cord extending from C1 through C5. Right, Sagittal T2-weighted image reveals resolution of signal abnormality in cervical cord after therapy.

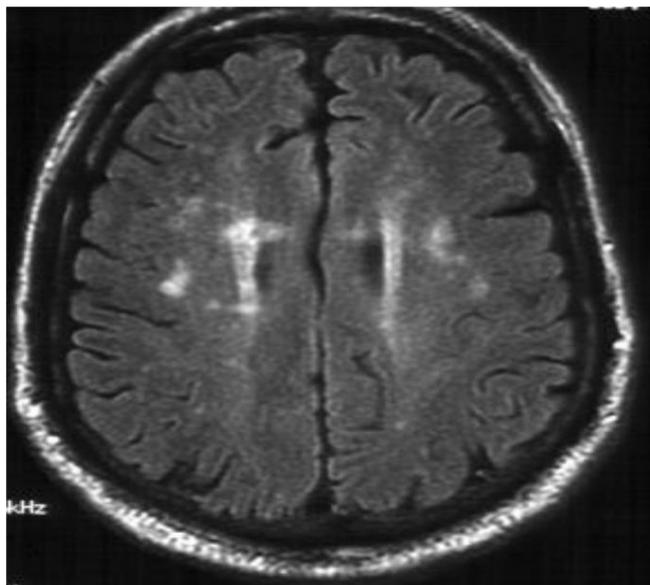


Figure 15 : IRM cérébrale séquence FLAIR montrant des hypersignaux de la substance blanche chez un patient présentant des manifestations neuropsychiatriques en rapport avec une carence en vitamine B12



Figure 16: IRM encéphalique, coupe frontale en séquence FLAIR montrant un hyper signal sur le trajet des faisceaux pyramidaux.

1.8. Le diagnostic étiologique :

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

1.8.1 La maladie de Biermer :

La maladie de Biermer représente 20 à 50 % des étiologies des carences en B12 chez l'adulte [21]. L'âge moyen de survenue est de 60 ans. La prévalence au-dessus de 60 ans est de 4 %. Cependant, la maladie peut survenir aux alentours de la trentaine souvent alors en association avec d'autres affections réputées auto-immunes [49].

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

Sur le plan physiopathologique, au cours de la maladie de Biermer la carence en vitamine B12 résulte d'une atteinte auto-immune dirigée contre le Facteur Intrinsèque (FI) et l'épithélium gastrique. Les auto-anticorps anti-FI ont la propriété de bloquer la fixation de la vitamine B12 au FI ou de bloquer la fixation du complexe B12-FI sur les récepteurs iléaux. La 2ème composante de la maladie est une gastrite atrophique, vraisemblablement secondaire à des

lymphocytes T CD4 auto-réactifs dirigés contre la pompe ATPase H⁺-K⁺ dépendante (pompe qui libère les ions hydrogène dans la lumière gastrique en échange du potassium) [50].

Cliniquement, elle est responsable d'un tableau clinique classique de carence en vitamine B12, avec des manifestations hématologiques, neurologiques et digestives, en plus des manifestations cliniques en rapport avec les maladies auto-immunes fréquemment associées à cette maladie (voire le chapitre des manifestations cliniques de la carence en vitamine B12).

Sur le plan paraclinique, la maladie est caractérisée par :

-Fibroskopie gastrique: permet une étude macroscopique (figure 18) et microscopique (figure 19) [40] de la muqueuse gastrique, elle met en évidence la destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique (classique gastrite atrophique auto-immune de type A épargnant l'antrum), par un processus d'auto-immunité à médiation principalement cellulaire, l'étude microscopique, lors de la biopsie, montre un infiltrat de cellules mononucléées s'étendant de la sous muqueuse à la lamina propria. L'infiltrat contient des lymphocytes T et des cellules non-T.

-Tubage gastrique : réalisé à l'occasion de la fibroskopie montre l'achlorhydrie histaminorésistante avec déficit en acide chlorhydrique libre et de pepsine [51] .

-Immunologie : la gastrite auto-immune est caractérisée par la présence de divers anticorps (AC), notamment au niveau plasmatique et des sécrétions gastriques : AC anti facteur intrinsèque (FI) (sensibilité: 50 %, spécificité: >

98 %) avec ses deux types d'AC type 1 : bloquant la liaison VitB12-FI et type 2 : précipitant le complexe VitB12-FI, et AC anti cellules pariétales gastriques de type IgG spécifiquement dirigés contre la pompe à protons ATPase H⁺/K⁺ (sensibilité : > 90 %, spécificité : 50 %) [30]. Notons que ces derniers sont détectés chez 2 à 5 % des adultes sains, avec une prévalence qui augmente avec l'âge, et sont souvent présents chez les parents du 1er degré d'un sujet ayant une maladie de Biermer [21]. L'association avec d'autres auto-anticorps est possible : surtout AC anti thyroïde et anti-tubules rénaux.

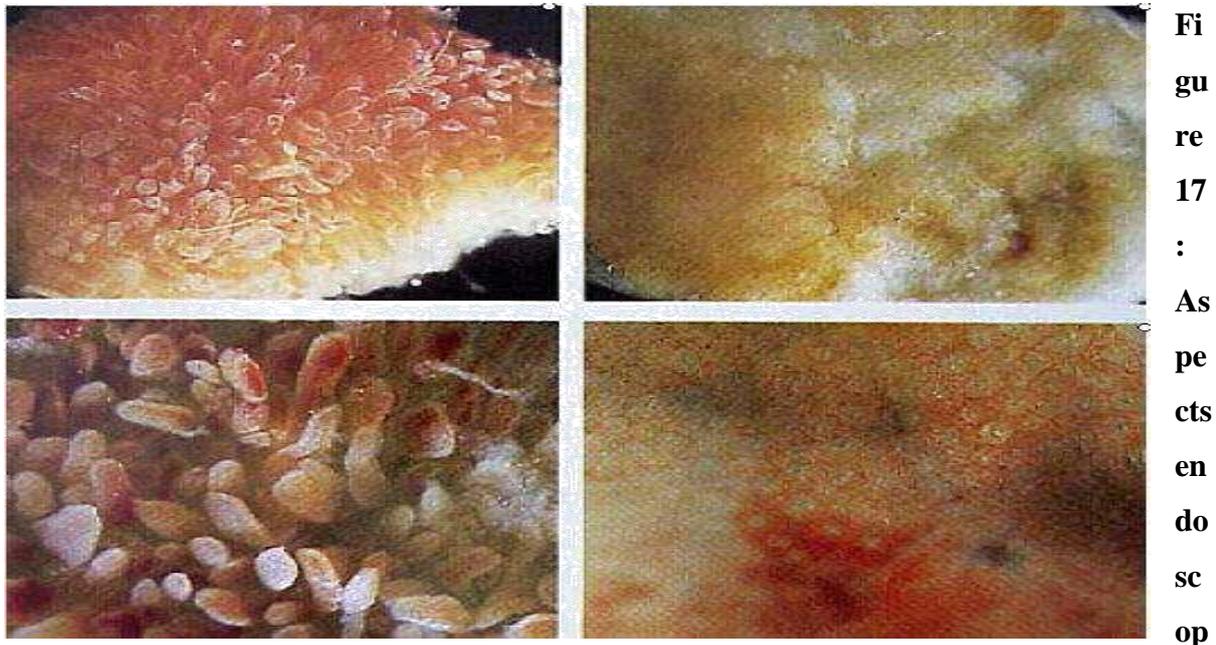
-Biologie : hypergastrinémie en cas de respect de l'antrum et due à l'hyperplasie des cellules G antrales réactionnelle à l'achlorhydrie (sensibilité : > 80 %, spécificité < 50 %) [49].

-Test de shilling : permet de mettre en évidence la malabsorption de la vitamine B12 corrigée par l'adjonction de FI (spécificité : > 99 %). Il n'est plus d'utilisation pratique actuellement [37].

-Rôle d'*Helicobacter Pylori* (Hp):

Prévalence de 58% d'infection à *Hp* chez des sujets asymptomatiques avec des anticellules pariétales versus 39% chez population témoin ($p= 0,04$) mais prévalence idem entre Biermer avéré et population générale : intervention d'*Hp* à un stade précoce de la gastrite auto-immune puis éradication spontanée du fait de l'achlorhydrie.

Mimétisme antigénique entre épitopes d'*Hp* et des épitopes de La pompe H⁺/K⁺. Possible déclenchement de la gastrite auto-immune par l'infection à *Hp* chez des sujets génétiquement prédisposés [50].



iques de la gastrite atrophique en rapport avec la maladie de Biermer [40]

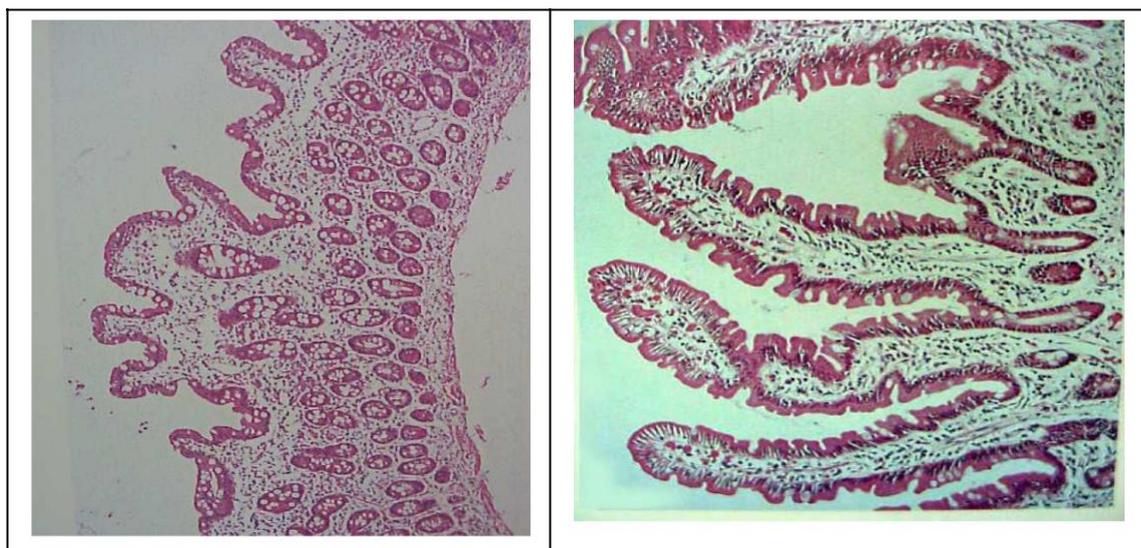


Figure 18 : Aspect histologique de l'atrophie gastrique au cours de la maladie de Biermer [40]

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

1.8.2 Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses

(SNDB12PP) :

Jusqu'au début des années 1990, le profil étiologique des déficits en cobalamine était dominé chez l'adulte par la maladie de Biermer. Néanmoins et grâce aux progrès réalisés, depuis une quinzaine d'années, dans la compréhension du métabolisme de la vitamine B12, de nouveaux concepts physiopathologiques ont été mis en évidence avec, comme impact clinique principal, la description d'un nouveau cadre étiologique connu actuellement sous le nom de « syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses » (SNDB12PP). Cette entité, également appelée « mal digestion des cobalamines alimentaires », ce qui traduit plus fidèlement l'expression anglo-saxonne de « food-cobalamin malabsorption », occupe actuellement dans plusieurs séries récentes de la littérature le premier rang parmi les étiologies des carences en cobalamine et fait l'objet de recherches actives [20].

Au niveau gastrique, la vitamine B12 est véhiculée sous forme essentiellement liée aux protéines alimentaires et aux glycoprotéines salivaires et gastriques dont la plus importante est l'haptocorrine. Sa dissociation de ces différentes protéines et sa remise sous forme libre sont des préalables indispensables à sa liaison ultérieure au facteur intrinsèque et donc à son absorption iléale distale par la cubuline. Le syndrome de NDB12PP s'agit alors d'une entité, qui a été individualisée dans les années 1990 par Carmel, qui correspond à tout état pathologique faisant suite à un défaut au niveau de cette étape de dissociation.

Ce syndrome est défini, selon les critères de Carmel modifié par Andrès comme suite :

- Concentration sérique de vitamine B12 < 200 pg/mL
- Test de Schilling « standard » (avec de la cyanocobalamine libre marquée au cobalt-58, Cyanocobalamine Ge HealthcareW) normal ou test de Schilling « modifié » (utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines alimentaires) anormal**
- Pas de carence nutritionnelle en vitamine B12 (apport > 2 mg par jour)
- Existence d'un facteur prédisposant à la carence en vitamine B12
- Gastrite atrophique, infection chronique à *Helicobacter pylori* , gastrectomie, bypass gastrique
- Insuffisance pancréatique exocrine (éthylisme. . .)
- Ethylisme chronique
- Prise d'antiacides (antihistaminiques 2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) ou de biguanides (metformine)
- Pullulation microbienne, SIDA
- Sjögren, sclérodermie

-« Idiopathique » : lié à l'âge ou au déficit congénital homozygote en haptocorrine

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

Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses selon Andrès et al [52]

En pratique, la non-disponibilité, à l'heure actuelle, de ces tests fait du syndrome de NDB12PP un diagnostic d'élimination. Après la confirmation de la carence en cobalamine, la première étape consiste à écarter des causes évidentes telles une carence d'apport alimentaire ou une malabsorption intestinale, en réalisant une enquête alimentaire soignée et en vérifiant la présence, ou non, de syndrome clinique et/ou biologique de dénutrition, de malnutrition ou de malabsorption. L'étape suivante est incontournable puisqu'elle a pour objectif d'éliminer le principal diagnostic différentiel de la NDB12PP à savoir une maladie de Biermer. Au terme de ces 2 étapes, le diagnostic positif de NDB12PP peut être retenu.

1.8.3 Les malabsorptions de la vitamine B12 :

Chez l'adulte, les gastrectomies ainsi que les résections chirurgicales du grêle terminal sont des étiologies classiques mais finalement rares (inférieure à 5 %) de malabsorption de la vitamine B12. Parmi les autres causes de malabsorption (\pm sélective) des cobalamines, plus rarement rencontrées (moins de 2 % dans notre pratique), nous citons : la maladie de Crohn, les lymphomes, la tuberculose, l'amylose, la sclérodermie, la maladie de Whipple voire la maladie cœliaque ; la prise de colchicine ou de cholestyramine; l'agammaglobulinémie, le sida et les infections par le bothriocéphale. Actuellement, l'étiologie la plus fréquente est représentée probablement par les déficits de la fonction exocrine du pancréas suite à une pancréatite chronique (habituellement alcoolique) ou à une pancréatectomie [21].

1.8.4 Les carences d'apport en vitamine B12 :

La carence d'apport ou nutritionnelle est rare chez l'adulte « bien portant » dans les pays dits industrialisés ; moins de 5 % dans l'expérience strasbourgeoise [53]. Elle se limite à de rares cas de régime d'exclusion stricte de type végétalien, en particulier chez des sujets déjà dénutris, comme par exemple les personnes âgées ou institutionnalisées ou les personnes hospitalisées en hôpital psychiatrique [53] [54]. En France le risque est surtout important pour les enfants de mère végétalienne et nourris au sein. En Afrique (Afrique sub-saharienne) et dans certains pays d'Amérique Latine (Mexique), il faut noter que des prévalences de déficit en vitamine B12 de plus de 50 % ont été rapportées, tout spécialement dans des populations « isolées » souffrant en général de marasme (Kwashiorkor) [5].

En clinique, notons que l'appréciation des apports en vitamine B12 est extrêmement difficile à l'aide d'une enquête alimentaire, notamment en raison des grandes variabilités inter-investigatrices [55].

1.8.5 Les maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12 :

Ce sont des anomalies généralement de révélation néonatale et ne concernent habituellement pas les adultes ; leur recherche devant ainsi avant tout se concevoir en cas de déficits familiaux en vitamine B12 et/ou de manifestations neurologiques et hématologiques chez le nouveau-né [4].

Elles comprennent les déficits en FI (dans le cadre de formes juvéniles et familiales de la maladie de Biermer), en cubiline (comme dans la maladie d'Imerslund-Gräsbeck) ou en transcobalamine II, et exceptionnellement des déficits en enzymes intracellulaires participant à la biosynthèse des formes actives des cobalamines : adénosyl- et méthyl-cobalamine [6]. La maladie d'Imerslund-Gräsbeck (MMIM no : 261100), de transmission autosomale récessive, s'accompagne d'un défaut sélectif de l'absorption de la vitamine B12 et d'une protéinurie tubulaire par défaut d'expression du récepteur (cubuline) et d'un cofacteur produit du gène *AMN* à la surface de l'entérocyte et du tubule rénal par anomalie de structure [2].

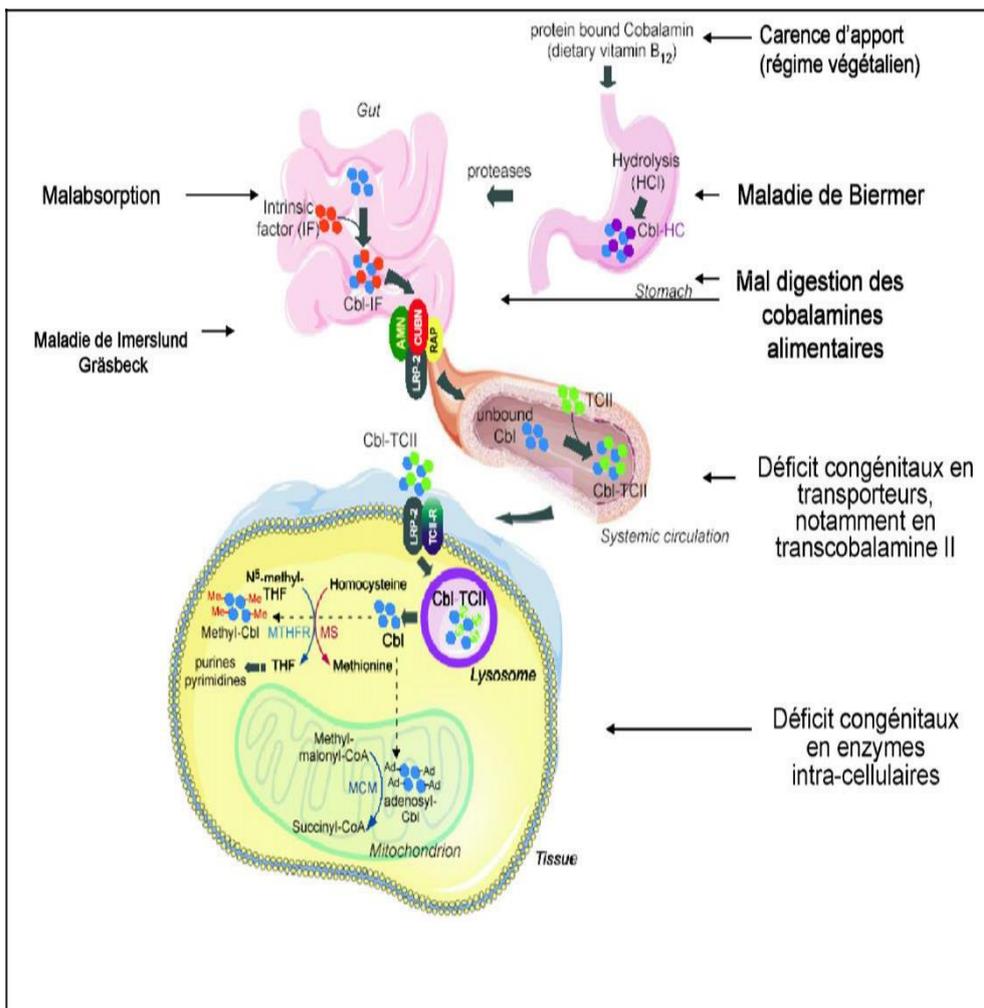


Figure 19 : Les étiologies de la carence en vitamine B 12

Cette figure représente les différents mécanismes de survenu des différentes étiologies.

1.9 Traitement :

1.9.1 La vitaminothérapie substitutive :

Le traitement de la carence en vitamine B12 consiste en une supplémentation en cobalamine. La cyanocobalamine, l'hydroxycobalamine et la méthylcobalamine intramusculaires sont les plus utilisées. Une certaine supériorité de l'hydroxycobalamine est toutefois reconnue et relative à sa captation tissulaire et son stockage meilleurs que les autres formes. Les attitudes concernant la posologie et le rythme d'administration sont très différentes d'une équipe à l'autre.

1.9.1.1 Voie, posologie et durée :

La voie parentérale (surtout intramusculaire) était depuis longtemps la voie préconisée.

D'autres voies ont été récemment proposées dans la supplémentation vitaminique à savoir : la voie orale, sub-linguale et nasale.

La voie parentérale : repose classiquement sur l'administration parentérale de cette vitamine, et cela en dehors des carences nutritionnelles. Le schéma préconisé repose sur l'injection de B12 en intramusculaire ; l'administration par voie intraveineuse étant exceptionnelle (risque allergique). Afin de recharger rapidement les stocks tissulaires vitaminiques et de corriger l'hypovitaminose B12 sérique, l'administration de 1000 µg par jour pendant une semaine, puis 1000 µg par semaine pendant un mois, puis une injection de la même dose mensuelle, est recommandée en France, et ce habituellement à vie, en particulier dans la maladie de Biermer. Dans les pays anglosaxons, des posologies de 100 à 1000 µg par jour sont utilisées selon des schémas sensiblement identiques, avec la même efficacité.

La voie orale : Deux raisons essentielles viennent à l'appui d'une éventuelle utilité de la vitamine B12 administrée par voie orale. Le premier argument est d'ordre métabolique : au moins 1% de la vitamine B12 libre (cristalline) est absorbée passivement le long du tube digestif et ne requiert donc pas la présence du facteur intrinsèque et de son récepteur (la cubuline). Cela explique l'efficacité décrite de la voie orale même dans certaines étiologies classiquement traitées par la voie injectable notamment la maladie de Biermer. Le deuxième argument est que chez certains auteurs la principale cause de déficit en vitamine B12, surtout chez la personne âgée, est représentée par une entité assez récemment identifiée, et qui était souvent prise à tort auparavant pour une maladie de Biermer, à savoir le syndrome de non-dissociation des cobalamines alimentaires de ses protéines porteuses dans lequel l'absorption de cobalamine sous forme libre demeure intacte et répondrait donc parfaitement à une supplémentation orale. La plupart des essais cliniques ont confirmé la non infériorité de la voie orale par rapport à la voie parentérale, en particulier deux études randomisées, comparant l'administration orale, entre 1000 et 2000 µg par jour de cyanocobalamine, et parentérale de la vitamine B12 chez respectivement 40 et 60 sujets. Dans l'étude de Kuzminski et al, dans le groupe « traitement per os » à la posologie de 2000 µg par jour, on observe à quatre mois : une élévation de la concentration sérique de B12 de 93 à 1005 pg/mL, une diminution de l'Hcy totale sérique de 37,2 à 10,6 µmol/l et de l'AMM de 3850 à 169 nmol/L et une amélioration ou une guérison des signes neurologiques chez tous les patients. Dans l'étude de Bolaman et al, dans le groupe « traitement per os » à la posologie de 1000 µg par jour, on observe à trois mois : une élévation de la concentration sérique de B12 de 72,9 à 213,8 pg/mL et de l'hémoglobine de 8,4 à 13,8 g/dL, une diminution du volume globulaire moyen de 112,3 à 86,6 fL et une amélioration ou une guérison des signes neuropsychiatriques chez 3/4 des patients avec une démence et 2/4 patients avec une polynévrite. Néanmoins, les modalités de ce traitement oral par vitamine B12 ne sont pas encore totalement validées.

Ainsi, une supplémentation continue jusqu'à correction des désordres associés (arrêt des médicaments incriminés, traitement d'une infection à *Hp* ou d'une insuffisance pancréatique exocrine...), une administration à vie ou le cas échéant une administration séquentielle peuvent être envisagées et proposées.

Il faut noter que la voie orale est la voie la plus utilisée depuis des années en Suède et au Canada. Par rapport à la voie injectable, la voie orale pourrait permettre d'éviter les inconvénients et l'inconfort des injections et du coût plus élevé (liés aux soins infirmiers). La voie orale est utile chez les patients traités par anticoagulants ou antiagrégants pour qui les injections intramusculaires sont contre-indiquées. 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 chez les patients déments et en cas de diarrhée ou de vomissements qui contre indiquent la voie orale.

1.9.1.2 Effets secondaires :

Il existe des effets secondaires du traitement à type de diarrhées, réactions allergiques avec urticaire, rash cutané, des réactions anaphylactiques. Une hypokaliémie est observée également au début du traitement due à l'utilisation du potassium par les érythrocytes lors de la reprise de l'érythropoïèse normale. Il est ainsi recommandé de surveiller la kaliémie les premiers jours de traitement et d'apporter du potassium le cas échéant.

<p style="text-align: center;">Administration parentérale :</p> <p style="text-align: center;"><u>Traitement d'attaque :</u> Vitamine B12 : 1000 µg/jour pendant 1 semaine, puis 1000 µg/semaine pendant 1 mois</p> <p style="text-align: center;"><u>Traitement d'entretien :</u> Vitamine B12 : 1000 µg/mois (jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer)</p>
<p style="text-align: center;">Administration par voie orale :</p> <p style="text-align: center;"><u>Traitement d'attaque :</u> Pour les carences d'apport et les non-dissociations : Vitamine B12 : 500 à 1000 µg/jour pendant 1 mois</p> <p style="text-align: center;">Pour la maladie de Biermer : Vitamine B12 : 1000 µg/jour</p> <p style="text-align: center;"><u>Traitement d'entretien :</u> Pour les carences d'apport et les non-dissociations : Vitamine B12 : 125 à 500 µg/jour</p> <p style="text-align: center;">Pour la maladie de Biermer : Vitamine B12 : 1000 µg/jour (jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer)</p>

Figure 20: Prise en charge thérapeutique d'une carence en vitamine B12 [17].

Cette figure représente le protocole de la prise en charge thérapeutique de la carence en vitamine B12

2. METHODOLOGIE :

2.1-Le cadre de l'étude :

Notre étude a été réalisée dans le Service de Médecine Interne du CHU du Point G.

2.2- Type et la période de l'étude :

Il s'agissait d'une étude descriptive avec recueil des données allant du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2018 et prospective d'une année allant du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2019 portant sur l'exploitation des dossiers des patients hospitalisés dans le service.

2.3- La population d'étude :

Notre étude portait sur tous les patients hospitalisés dans le service pendant la période d'étude.

2.4- Les Critères d'inclusion :

Il s'agit de patients :

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

-Et hospitalisés dans le service de Médecine Interne durant la période.

2.5- Les critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus les patients :

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

2.6- Les techniques et outils de collecte :

Étaient faites de façon exhaustive sur tous les dossiers des malades. Ces données étaient ensuite portées sur une fiche d'enquête individuelle. Pour tous les malades, nous avons collecté :

-Les variables sociodémographiques : âge, sexe, ethnie, profession ;

-Les variables cliniques : poids, taille, IMC, pression artérielle, température, fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, examen neurologique, examen cardiovasculaire ; examen digestif.

-Les variables para-cliniques :

*Biologique : Hémogramme (Hb < 12g/dl) dosage de la vitamine B12 (< 200pg/ml) et acide folique

*Morphologique : Fibroscopie OGD, Biopsie gastrique, Scanner cérébral et médullaire éventuellement.

2.7- Les considérations éthiques :

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

2.8 –Saisie et traitement des données :

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur les logiciels Word Office 2010 et SPSSv20_32bit.

Les graphiques ont été réalisés sur Microsoft Excel 2016.

3. RESULTATS :

3.1 Fréquence de la carence en vitamine B12 :

Au terme de notre enquête 11 cas de carence en vitamine B12 ont été enregistrés sur un effectif total de 2050 patients hospitalisés soit une fréquence hospitalière de 0,53%.

3.2. Données sociodémographiques :

3.2.1 : Sexe

Tableau II : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif	Fréquence
Homme	6	54,50%
Femme	5	45,50%
Total	11	100%

Parmi les onze (11) cas retenus, il y'a 5 femmes (45,50%) et 6 hommes (54,50%) soit un sexe ratio H /F=1,2

3.2.2 : Age

Tableau III : Répartition des patients selon la classe d'âge

Classe d'âge (année)	Effectif	Fréquence
[15-30[1	9,10%
[30-45[2	18,18%
[45-60[2	18,18%
[60-75[4	36,36%
>75	2	18,18%
Total	11	100%

La classe d'âge [60-75ans [était présentée dans 36,36% des cas.

L'âge moyen de nos patients était de 55±17 ans

3.2.3 : Ethnie

Tableau IV : Répartition des patients selon l'origine géographique

Ethnie	Effectif	Fréquence
Bamanan	1	9,10%
Malinké	4	36,35%
Peulh	3	27,25%
Samogo	1	9,10%
Sarakolé	1	9,10%
Sorhai	1	9,10%
Total	11	100%

L'ethnie Malinké était présente dans 36,35%.

3.3.

Les données cliniques :

Tableau V : Répartition des patients selon les ATCD médico-chirurgicaux

ATCD Médico-chirurgicaux	Effectif	Fréquence
ATCD d'ulcère Gastroduodéal non documenté	2	18,20%
Aucun ATCD d'ulcère Gastroduodéal	9	81,80%
Total	11	100%

cent (18,20%) des patients avaient un ATCD d'ulcère gastroduodéal non documenté

Tableau VI : Répartition des patients selon les signes anémiques (pâleur, tachycardie, polypnée)

Syndrome anémique	Effectif	Fréquence
Pâleur	8	72,70%
Tachycardie	8	72,70%
Polypnée	8	72,70%
Absence de signes anémiques	3	27,25%

Le syndrome anémique était présent chez 72,70% des patients.

Tableau VII : Répartition des patients selon les signes neurologiques

Signes neurologiques	Effectif	Fréquence
Déficit moteur	1	9,10 %
Trouble de la conscience	1	9,10%
Pas de signes neurologiques	9	81,80%
Total	11	100%

Deux patients soit dix-huit virgule vingt pourcent (18,20%) avaient présentés un signe neurologique (déficit moteur et un trouble de conscience).

Tableau VIII : Répartition des patients selon les signes digestifs

VGM (g) Signes digestifs	Effectif	Fréquence
Vomissement	3	27,25%
Epigastralgie	3	27,25%
Diarrhée	2	18,25%
Pas de signes digestifs	3	27,25%
Total	11	100%

Le vomissement et l'épigastralgie étaient présents dans 27,25% pour chacun.

3.4 Les données paracliniques :

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

Taux d' HB	Effectif	Fréquence
<7g/dl	8	72,70%
7-10g/dl	3	27,30%
Total	11	100%

Huit(8) patients avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 7g/dl soit 72,70%.

80-99=Normocytose	7	63,60%
>100 fl=Macrocytose	4	36,40%
Total	11	100%

Tableau X: Répartition des patients selon le VGM

Sept (7) patients avaient une normocytose soit 63,60% de cas ;

Quatre (4) patients avaient une macrocytose soit 36,40% de cas.

Tableau XI : Répartition des patients selon le dosage de la vitamine B9

Dosage de la vitamine B9	Effectif	Fréquence
Normal	5	45,45%
Elevé	1	9,10%
Bas	5	45,45%
Total	11	100%

Quarante-cinq virgule quarante-cinq pourcent (45,45%) des patients avaient un taux d'acide folique bas (Vitamine B9).

Tableau XII : Répartition des patients selon le dosage des anticorps anti-facteurs intrinsèques et des anti-cellules pariétales

Dosage des anticorps anti-facteurs intrinsèques	Effectif	Fréquence
Elevé	1	9,10%
Non réalisé	10	90,90%
Total	11	100%

Dosage des anticorps anti-cellules pariétales	Effectif	Fréquence
Normal	1	9,10%
Non réalisé	10	90,90%
Total	11	100%

Un patient avait fait le dosage des anticorps anti facteurs intrinsèques soit 9,10% revenu élever.

Un patient avait fait le dosage des anti-cellules pariétales gastriques revenu normal soit 9,10%.

Dix (10) patients n'avaient pas fait le dosage des anticorps anti facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales soit 90,90%.

Tableau XIII : Répartition des patients selon les résultats de la FOGD

Résultats de la FOGD	Effectif	Fréquence
Antrite congestive	1	9.10%
Antrite exulcérée	1	9.10%
Aspect pale diffuse de la muqueuse	1	9.10%
Gastrite purpurique et hémorragique	1	9.10%
Muqueuse fundique érosive	1	9.10%
Pâleur diffuse de la muqueuse	1	9,10%
Normal	2	18,15%
Non réalisée	3	27,25%
Total	11	100.0%

Soixante-douze virgule soixante-quinze pourcent (72,75%) des patients ont réalisé la FOGD.

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

Biopsie gastrique	Effectif	Fréquence
Gastrite atrophique	4	36,39%
Gastrite atrophique avec métaplasie	2	18,18%
Gastrite chronique atrophique avec infection à <i>Hp</i>	2	18,18%
Non réalisée	3	27,25%
Total	11	100%

Huit (8) patients ont réalisé une biopsie gastrique soit 72,75%.

Six (6) patients avaient une gastrite atrophique sans *Hp* soit 54,57%.

Deux (2) patients avaient une gastrite atrophique associée à une infection à *Hp* soit 18,18%.

Deux (2) fibroscopies normales ont objectivées une atrophie gastrique.

Tableau XV : Récapitulatif des données cliniques et paracliniques

Données cliniques et paracliniques		Effectif	Fréquence
Sexe	Homme	6	54,50%
	Femme	5	45,50%
ATCD médico-chirurgicaux	ATCD d'UGD	2	18,20%
	Aucun ATCD d'UGD	9	81,80%
	ATCD Chirurgicaux digestives	0	00,00%
Signes anémiques	Pâleur	8	72,70%
	Tachycardie	8	72,70%
	Polypnée	8	72,70%
Signes neurologiques	Déficit moteur	1	9,10%
	Trouble neurologique	1	9,10%
Signes digestifs	Vomissement	3	27,25%
	Epigastralgie	3	27,25%
	Diarrhée	2	18,25%
Taux d'HB	<7g/dl	8	72,70%
	7-10g/dl	3	27,30%
VGM	80-99 fl=Normocytose	7	63,60%
	>100 fl=Macrocytose	4	36,40%
Dosage des vitamines B12	Bas	11	100%
Dosage des AC anti-facteurs intrinsèques	Elevé	1	9,1%
	Non réalisé	10	90,90%
Dosage des AC anti-cellules pariétales	Normal	1	9,10%
	Non réalisé	10	90,90%
FOGD et Biopsie gastrique	Gastrite atrophique	6	54,57%
	Gastrite atrophique avec <i>Hp</i>	2	18,18%
	Non réalisée	3	27,27%

3.6 Données étiologiques :

Tableau XVI: Répartition des patients selon les étiologies

Etiologies	Effectif	Fréquence
Maladie de Biermer supposée	6	54,54%
Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 probable	2	18,18%
Gastrite atrophique avec infection à <i>Hp</i>	2	18,18%
Aucune étiologie	3	27,27%

La maladie de Biermer était suspectée dans 54,54% des cas.

3.6. Traitement :

Tableau XVII : Répartition des patients selon la voie du traitement

Voie du traitement	Effectif	Fréquence
Orale	1	9,10%
Parentérale	10	90,90%
Total	11	100%

Neuf virgule dix pourcent (9,10 %) des patients prenaient le traitement par voie orale.

Quatre-vingt-dix virgule quatre-vingt-dix pourcent (90,90%) des patients étaient sous traitement par voie parentérale.

Tableau XVIII: Répartition des patients selon la durée du traitement

Durée du traitement	Effectif	Fréquence	
Temporaire	1	9,10%	Le tra i t e m e n t é t a i t à
A vie	10	90,90%	
Total	11	100%	

vie chez 90,90% des patients.

Tableau XIX : Répartition des patients selon la transfusion sanguine

Transfusion	Effectif	Fréquence
Oui	9	81,80%
Non	2	18,20%
Total	11	100%

Neuf (9) patients avaient reçu de la transfusion sanguine devant un taux d'Hb effondré et leur âge élevé soit 81,80% des cas.

4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

4.1. Limites de l'étude :

L'étude a souffert de certaines insuffisances, notamment :

- Certains dossiers étaient incomplets ;
- Les conditions économiques défavorables des patients ne permettaient pas de réaliser certains examens complémentaires comme : les dosages vitaminiques, le dosage des métabolites de la vitamine B12, les anticorps anti facteur intrinsèque, les anticorps anti-cellules pariétales, la fibroscopie oesophago-gastroduodénale, IRM cérébrale et médullaire.

4.2 Fréquence : A la suite de notre série monométrique de 11 cas, les anémies par carence en vitamine B12 ont représentées 0,53% des malades hospitalisés dans le service. Notre fréquence est inférieure de ceux rapportée dans les séries de **Zinebi Ali et al. [56]** qui était de 21,33% et de **Ben Ahmed [57]** qui était 12,5%. Cette différence peut s'expliquer par le fait que leurs études ont été faites dans d'autres pays africains ou les patients avaient plus de moyens dans la réalisation des examens complémentaires.

4.3 Données sociodémographiques :

L'âge moyen de nos patients était de 55 ± 17 ans. Cette moyenne d'âge est proche à ceux rapportée dans les séries de **Ait Idir El Mostafa** l'âge moyen des patients était de $54 \pm 9,7$ ans (42-72 ans [58] et de **Maamar et al. [59]** qui était de $50 \pm 14,5$ ans (24 à 80 ans).

La prédominance du sexe masculin de notre étude était identique dans les séries de **Ait Idir El Mostafa [58]** et de **Maamar et al. [59]** une prédominance masculine ainsi que dans la série de **d'Andres et al. [60]**.

4.3 Atteinte hématologique :

Le syndrome anémique a été retrouvé chez 9 patients soit 72,70% fait de pâleur cutanéomuqueuse, de tachycardie, et de polypnée. L'atteinte hématologique clinique est diversement appréciée dans la littérature. Le syndrome anémique était retrouvé dans 92,3% dans la série de **Maamar et al. [59]**, 45,4% dans la série de **Ait Idir El Mostafa [58]** et 10% de la série **d'Andres et al. [60]**.

Les données de l'hémogramme (Hb, VGM, B12) sont superposables à celle de la littérature [58][59].

4.4 Atteinte neurologique :

Dans notre étude les signes neurologiques étaient présents dans 18,20%. Cette fréquence est différente de celle de la série de **Ait Idir El Mostafa [58]** qui avait 100% d'atteinte neurologique. Cette différence pourrait être expliquée par le fait que notre étude était réalisée

dans un service de médecine interne et que celle d'**Ait Idir El Mostafa [58]** était réalisée dans un service de neurologie.

4.5 Atteinte digestive :

Les signes digestifs rapportés étaient retrouvés chez 8 patients soit 72,75 %.

La douleur épigastrique et le vomissement étaient les signes digestifs les plus fréquents.

Nos résultats sont différents des 18,2% d'**Ait Idir El Mostafa [58]** et 13,6% de **Cissé [61]**.

Cette différence peut être expliquée par le fait que ces études ont été réalisées dans un service de neurologie et la nôtre dans un service de Médecine en prédominance gastro-entérologie.

4.6 Explorations para cliniques :

Les examens complémentaires réalisés dans notre étude sont insuffisants par rapport à la panoplie d'examens décrits comme étant nécessaire au diagnostic tels que le dosage l'AMM et l'HCY sériques, le dosage de FI gastrique et le dosage de la gastrinémie. Ce fait est dû d'une part au niveau socioéconomique relativement bas chez nos patients et d'autre part à l'absence d'un consensus concernant le diagnostic biologique et paraclinique ce qui laisse au praticien le choix de leur examen complémentaire en suivant les grandes lignes : anémie macrocytaire dosage de vitamine B12 et le dosage des anticorps, mais aussi au faible niveau de notre plateau technique ne permettant pas la réalisation de certains examens.

Dans notre étude le taux de la vitamine B12 était bas chez tous les patients.

Selon certains auteurs ce test est peu fiable car il provoque beaucoup d'erreur diagnostique et doit être abandonné au profit de l'AMM l'HCY et du dosage de la gastrinémie en particulier dans la maladie de Biermer.

4.7 Diagnostic étiologique :

La maladie de Biermer probable a dominé les étiologies de la carence en vitamine B12 dans notre étude avec 6 cas soit 54,54% sur l'ensemble des patients, devant une gastrite atrophique retrouvée à l'examen anatomie-pathologique. Nos résultats sont identiques à ceux de **Ait Idir El Mostafa [58]** qui a retrouvé la Maladie de Biermer dans 54,54%, dans l'étude de **Maamar et al. [59]** la maladie de Biermer était à 57,7% et dans l'étude de **Maha Ait Berri** la maladie de Biermer était à 69,0% [62].

La gastrite à *Helicobacter pylori* associée à une carence en B12 était retrouvée chez 2 patients soit 18,18% qui est comparable à celle de **Marshall et al.** ou la gastrite à *Helicobacter pylori* était de 19% [63].

Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses a été retenu comme étiologie la plus probable chez 2 cas soit 18,18% devant une gastrite atrophique avec

infection à *Helicobacter pylori* associée à une carence en vitamine B12 ; nos résultats étaient identiques à celle retrouvée par **Ait Idir El Mostafa** qui était à 18,18% [58].

Dans 3 cas aucune étiologie n'a été retenue, la fibroscopie et la biopsie n'ont pas été faites et les anticorps n'ont pas été dosés.

4.8 Traitement :

Dix patients ont été mis sous un protocole de traitement à base de vitamine B12 à une dose de 1000 microgrammes en intramusculaire par jour pendant une semaine puis une dose par semaine pendant un mois, ensuite une dose tous les mois et à vie. La voie orale a été prescrite chez un patient. Comme autre traitement 8 patients ont été transfusés en raison de non tolérance de leur anémie sur le plan clinique.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :

Conclusion :

A la fin de notre étude dans le service de médecine interne, nous pouvons conclure que la carence en vitamine B12 était fréquente chez les sujets âgés avec une fréquence de 36,40%.

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

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

Le traitement principal est la vitaminothérapie à vie.

Recommandations :

Aux étudiants et médecins hospitaliers :

- Tenir correctement les dossiers d'hospitalisations enfin d'assurer la complétude des données.
- Réaliser une anamnèse minutieuse à la recherche de toute information pouvant évoquer ce déficit vitaminique.
- Réaliser un examen clinique complet enfin de poser un diagnostic précoce et effectuer une meilleure prise en charge.

A l'endroit de la population :

- Avoir une alimentation riche et variée en particulier chez les personnes âgées à fin d'éviter tout cas de carence alimentaire en vit B12.
- Etre compliant et observant au traitement.
- Eviter l'automédication.

A l'endroit des autorités sanitaires :

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

REFERENCES:

- [1] Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:2-11.
- [2] Carmel R Current concepts in cobalamin deficiency. *Ann Rev Med* 2000;51:357-75.
- [3] Pautas E, Chérin P, De Jaeger C, Godeau P. Carence en vitamine B12 chez le sujet âgé. *Presse Med* 1999; 28:1767-70.
- [4] Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994; 96: 239-46.
- [5] Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CAMJ* 2004; 171:251-60.
- [6] Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990;76:871-81.
- [7] Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demangeat C, Ruel- lan A, et al. Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts. À propos de 20 observations. *Rev Med Intern* 2000; 21:946-55.
- [8] Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92:1191-8. anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1268-72.
- [9] Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP. Vitamin B12 deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatr* 2003; 58:30-8.
- [10] Lee GR, Herbert V. Pernicious anemia. In: Lee GR, Foerster Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th Ed. Philadelphia PA: Williams & Wilkins 1999; pp.941-78.
- [11] Andrès E, Noel E, Kaltenbach G. Comment: treatment of vitamine B12 deficiency anemia : oral versus parenteral therapy. *Ann Pharma- Cother* 2002; 36:18-10.
- [12] Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of vitamin B12 deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1268-72.
- [13] Russel RM. Vitamin requirements in old age. *Age Nutr* 1992; 3:20-3.
- [14] Nicolas JP, Guéant JL. Absorption, distribution et excrétion de la vitamine B12.1994; 30 : 270-82.
- [15] Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. *Lancet* 1998; 352:1721-2.

- [16] Karnaze DS, Carmel R. Low serum cobalamin levels in primary degenerative dementia: do some patients harbor atypical cobalamin deficiency states. *Arch Intern Med* 1987; 147:429-431.
- [17] Cole MG, Prehal JF. Low serum vitamin B12 in Alzheimer-type dementia. *Age Aging* 1984; 13:101-105.
- [18] Sakly G, Hellara O, Trabelsi A, Dogui M. Neuropathie périphérique réversible liée au déficit en vitamine B12. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 2005 ; 35 : 149-153.
- [19] Dr Manuel Esperanca. The wonders of vitamin B12: keep sane and young. Library of congress. 2011
- [20] Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CAMJ* 2004;171:251- 60.
- [21] Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger L. Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *Rev Med Intern* 2005; 145: 938-946.
- [22] E.Andres, T.Vogel, M. Mecili et G. Kaltenbach. Analyse des manifestations hématologiques des carences en vitamine B12 chez 103 patients âgés d'au moins 75ans. *Rev Med Intern* 2012; 32: 58-81.
- [23] Andres Emmanuel, Henoun Loukili Nouredine, Noel Esther, Kaltenbach Georges, Ben Abdelgheni Maher, Elisabeth Perrin Anne, Noblet Marie, Maloysel Frederic, Schlienger Jean-louis and Blickle Jean-Frederic. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171: 251-259.
- [24] Guéanant JL, Adjalla C, Lambert D, Nicolas JP. Physiologie et pathologie de l'assimilation des cobalamines. *Issue 2* 1993; 8: 89-96.
- [25] Markle HV. Cobalamin. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1996; 33:247-356.
- [26] Tredici G, Buccellato F.R, Braga M, Cavalletti G, Ciscato P, Moggio A, Scalabrino G. Polyneuropathy due to cobalamin deficiency in the rat . *J Neurol* 1998 ; 15: 18-29.
- [27] Dreyfus B, Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP. *L'Hématologie de Bernard Dreyfus*. 2eme ed , Paris 1992 : pp.524-5.
- [28] Kim GS, Kim C-H, Park JY, Lee K-U, Park CS. Effects of vitamin B12 on cell proliferation and cellular alkaline phosphatase activity in human. bone marrow stromal osteoprogenitor cells and UMR106 osteoblastic cells 1996; 45:1443-6.
- [29] Carmel R. Malabsorption of food cobalamin. *Clin Haematol* 1995; 8: 639-55.

- [30] Savage DJ, Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. *Baillieres Clin Haematol* 1995; 8:657-78.
- [31] Bage H. Un nouveau cas de sclérose combinée de la moelle révélatrice d'un déficit en vitamine B12 découverte à l'occasion de la rééducation chez des patients. 2008 ; 13 :7-14.
- [32] Spatz R. Perniziöse Anämie—Funiculäre Spinalerkrankung—Perniciosa-Psychose [Pernicious anemia, funicular myelopathy, psychosis]. *Nervenarzt* 1969; 40:475-481.
- [33] Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318:1720-1728.
- [34] Roos D, Willanger R. Various degrees of dementia in a selected group of gastrectomized patients with low serum B12. *Acta Neurol Scand* 1977; 55:363-376.
- [35] Sai H, Chavala, Gregory S, Kosmorsky, Mina K, Lee, Michael S, Lee A. Optic neuropathy in vitamin B12 deficiency. *EJ of Internal medicine* 2005; 16: 447-448.
- [36] Henry E, Hamilton, PmLIP P, ELLIS AND RAYMOND F, SHEETS. Visual impairment due to Optic neuropathy in Pernicious anemia: Report of a case and Review of the literature. 1958: 234-238.
- [37] Loukili N.H, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M, Andrès E. Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations. *Rev Med Intern* 2004 ; 25 : 556-561.
- [38] Federicia L, Loukili N, Henoun, Zimmerc J, Affenbergera S, Maloiseld F, Andrès E. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature. *Rev Med Intern* 2007; 28:225-231.
- [39] Carmel R. Pernicious anemia: the expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1712-1714.
- [40] Masson et Piette cie. Abrégé de cytologie et de physiologie hématologique; troubles du métabolisme de la vitamine B12 et de l'acide folique. 1975; 186: 28-31.
- [41] RASMUSSEN SA, FERNHOF PM, SCANLON KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138: 10-17.
- [42] Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurements of methylmalonic acid and homocystein vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem* 2000; 46:1277-83.
- [43] Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Sem Haematol* 1999; 36:35-46.
- [44] Kumar A, Singh AK. Teaching NeuroImage: inverted V sign in subacute combined degeneration of spinal cord. *Neurology* 2009 ; 72:44.

- [45] Beauchet O, Exbrayat V, Navez G et al. Sclérose combinée médullaire révélatrice d'une carence en vitamine B12 : particularités gériatriques à propos d'un cas évalué par résonance magnétique nucléaire. *Rev Med Intern* 2002; 23:322-7.
- [46] Rimbot A, Juglard R, Stéphant E, Bernard C, Aczel F, Talarmin B, Paoletti B et Artéaga C. Sclérose combinée médullaire : apport de l'IRM. *J Radiol* 2004; 85:326-8.
- [47] Locatelli ER, Laurenco R, Ballard P, Mark AS. MRI in vitamin B12 deficiency myelopathy. *Can J Neurol Sci* 1999; 26:60-3.
- [48] Ravina B, Loevner LA, Bank W. MR findings in subacute combined degeneration of the spinal cord: a case of reversible cervical myelopathy. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:863-5.
- [49] Cattani D. Anémies d'origine digestive. *EMC-Hépatogastroentérologie* 2005; 45:124-149.
- [50] Lahner, Bruno Annibale. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5121-5128.
- [51] Snow C. Laboratory Diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. A guide for the primary care physician. *Arch Intern* 1999; 159: 1289-98.
- [52] Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Kurtz JE, Noel E, Kaltenbach G et al. Food-cobalamin. Malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med* 2005; 118:1154-9.
- [53] Herbert V. Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 1994; 59:1213S-1222S.
- [54] Russel RM. Vitamin requirements in old age. *Age Nutr* 1992; 3:20-3.
- [55] Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demangeat C, Ruellan A, et al. Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts. À propos de 20 observations. *Rev Med Intern* 2000;21:946-55.
- [56] Zinebi Ali, Hicham Eddou, Mohamed Elbaaj. Profil étiologique des anémies dans un service de médecine interne de l'hôpital de Militaire de Moulay Ismail. *Pan Afr Med J* 2017 ; 26 :10.
- [57] Ben Ahmed I, Ben Dahmen F, Ben Amor A, Ben Brahim A, Azzabi S. Diagnostic des anémies dans la région du cap bon tunisien : à propos de 40 cas. *Diabète et Métabolisme* 2011 ; 37 : 56-90.

- [58] Ait Idir El Mostafa. Atteinte neurologique au cours des carences en Vitamine B12 Etude d'une série de 11 cas colligés au service de neurologie de l'hôpital militaire du maroc, These, Med, Meknes,2014 ; N° :74/14.
- [59] Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, Ammouri W, Zahlane M, Adnaoui M, Aouni M, Mohattane A, Maaouni A. Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas. Rev Med Intern 2006 ; 27 : 442-447.
- [60] Loukili N.H, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M, Andrès E. Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations. Rev Med Intern 2004 ; 25 : 556-561.
- [61] Cisse F.A, Bah H, Konate F, Camara N, Camara M.I, Conde K, Kassory I. F. B, Sanogo A, Diakhate I, Cisse A. Manifestations neurologiques associées à la carence en vitamine B12 en milieu carcéral en Guinée : étude de 22 observations. Bull Soc Pathol Exot 2013 ; 106:156-159 DOI 10.1007/s13149-013-0296-7.
- [62] Maha Ait Berri, Abdellah Taous , Tarik Boulahri, Imane Traibi, Abdelhadi Rouimi. Les troubles neurologiques secondaires à une carence en vitamine B12. Pan Afr Med J 2019; 32: 108.
- [63] Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attemp to fullfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter 1985; 142: 436 - 439.

ANNEXES

Fiche d'enquête:

-Identification du malade :

Numéro du dossier :.....

Age :

Sexe :Ethnie :

Résidence :

Contact :

Profession :

- facteurs de risques. Antécédents personnels:

-facteur de risques :

Tabac:1.non 2.oui thé: 1.non 2.oui café: 1.non 2.oui

Alcools: 1.non 2.oui Drogue: 1.non 2.oui

a) Antécédents personnels :

AINS: 1.non 2.oui Autres: 1.non 2.oui

Gastrite : 1.non 2.oui Ulcère gastrique: 1.non 2.oui

Ulcère duodéal: 1.non 2.oui

Hémorragie digestive: 1.non 2.oui Chirurgie digestif : 1.non 2.oui

Autres : 1.non 2.oui

3. Traitement antérieur :

-Par l'inhibitaire de la pompe à proton (IPP): 1.non 2.oui

-Par prise de metformine : 1.non 2.oui

4. Symptomatologie :

-Examen physique :

A. Signes généraux

Poids :..... kg ; Taille : m..... cm ; FR :.....c/min ; FC :.....bt/min

IMC :.....kg/m² ; Pression Artérielle :...../.....mmhg ;

B. Signes fonctionnels :

Asthénie 1.non 2.oui Polypnée 1.non 2.oui

Rectorragie 1.non 2.oui Hématémèse 1.non 2.oui

Anorexie 1.non 2.oui Bradypnee 1.non 2.oui

Maigrissement 1.non 2.oui Vertiges 1.non 2.oui

Dyspnée 1.non 2.oui Céphalée 1.non 2.oui
Autres 1.non 2.oui préciser
.....
.....
.....

C. Signes physiques :

Ictère 1.non 2.oui Adénopathies 1.non 2.oui
Pâleur cutanéomuqueuse 1.non 2.oui
Sécheresse cutanéomuqueuse 1.non 2.oui
Souffle systolique 1.non 2.oui platinychie 1.non 2.oui
Splénomégalie 1.non 2.oui
Diarrhée 1.non 2.oui
Vomissement 1.non 2.oui Koilonychie 1.non 2.oui
Hépatomégalie 1.non 2.oui
Déficit moteur 1.non 2.oui
Autres 1.non 2.oui préciser
.....
.....

-L'examen complémentaire :

Numération formule sanguine :
Hémoglobine:g/dl
VGM:.....fl
Hématocrite:.....
Globule blanc.....
Polynucléaire neutrophile:..... Basophile..... lymphocyte.....
Taux de réticulocyte:.....
Dosage de la vitamine b12 et acide folique:
Taux de vitamine B12:.....pg/mg 1.Normal ; 2. Elevé ; 3.Bas
Taux d'acide folique..... 1.Normal ; 2. Elevé ; 3.Bas
Dosage des anticorps spécifiques
Dosage des anticorps anti facteur intrinsèque :.....UI 1.normal ; 2.Elevé
Dosage des anticorps anti-cellules pariétales :.....UI 1.Normal ; 2.Elevé

Fibroscope:.....
.....

Biopsie gastrique

Type de lésion:..... métaplasie:..... dysplasie..... atrophie fundique:.....

Helicobacter pylori 1.non 2.oui

Autres 1.non 2.oui

précisé :.....
.....

6. Traitement :

-Supplémentation par la vitamineB12 :

Voie orale 1.non 2.oui Voie injectable 1.non 2.oui

Dose :.....

Durée :.....

2. Autres traitements :

Transfusion : 1.non 2.oui

3. Evolution :

a. Favorable 1.non 2.oui

b. Non favorable 1.non 2.oui

c. Décès: 1.non 2.oui

d. Transférer 1.non 2.oui

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : Sogodogo

Prénom : Adam

Titre de la Thèse : Aspect épidémiologique-clinique-paraclinique et étiologique de la carence en vitamine B12

Année Universitaire : 2019-2020.

Ville de soutenance : Bamako

Date de soutenance : 26 Novembre 2020

Pays d'origine : Mali

Téléphone : 70958467

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako.

Secteurs d'intérêt : Médecine interne CHU-PG, santé publique ; hématologie

Résumé :

La carence en vitamine B12 est une diminution de la vitamine B12 dans l'organisme humain selon plusieurs critères :

- Vitamine B12 sérique < 200 pg/ml + signes cliniques (neurologiques) et/ou anomalies hématologiques compatibles avec une carence en vitamine B12 ;
- 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 > 13µmol/l ou acide méthyl malonique > 0,4 µmol/l (en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en folate et vitamine B6 et/ou de la présence d'un mutant thermolabile de la méthyl tétrahydrofolate réductase).

Nous avons effectué une étude rétro-prospective et descriptive allant 1er janvier 2015-31 décembre 2018 et prospective d'une année allant de 1er janvier 2019-31 décembre 2019 portant sur l'exploitation des dossiers des patients hospitalisés dans le service.

Les enquêtes ont eu lieu dans le service de médecine interne CHU-Point G.

Le but de cette étude a été étudié la fréquence, les caractéristiques cliniques et paracliniques et enfin les différentes étiologies de la carence en vitamine B12 dans le service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G.

Nous avons colligé 11 patients ayant une carence en vitamine B12. L'âge moyen était de 55±17 ans. Le sexe masculin était prédominant à 54,50% avec un sex-ratio de 1,2. La fréquence de la carence en vitamine B12 était 5,36% de nos patients et l'étiologie probable de cette carence était une maladie de Biermer à 54,54% sur l'ensemble des patients devant une gastrite atrophique montré à l'examen ana-pathologique.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !