



Année 2025

Thèse N°021/25

PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES ANÉMIES MÉGALOBLASTIQUES DANS LE SERVICE D'HÉMATOLOGIE CLINIQUE
EXPÉRIENCE DU SERVICE DE D'HÉMATOLOGIE CLINIQUE À L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNÈS
(À PROPOS DE 60 CAS)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/01/2025

PAR

Mme. EL CAIDI NAÏMA

Née le 11 Octobre 1998 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Anémie - Macrocytose - Mégaloblastose - Maladie de Biermer - Vitamine B12

JURY

- M. KECHNA HICHAM PRÉSIDENT
Professeur d'Anesthésie réanimation
- M. EDDOU HICHAM RAPPORTEUR
Professeur d'Hématologie Clinique
- M. ZINEBI ALI } JUGES
Professeur de Médecine interne
- M. SINAA MOHAMED }
Professeur d'anatomie pathologique

PLAN

PLAN	1
ABREVIATIONS	7
LISTE DES TABLEAUX & FIGURES	10
INTRODUCTION	14
RAPPEL	17
A. Historique	18
B. Physiologie	19
1. Physiologie de la vitamine B12.....	19
a. Structure	19
b. Apports et besoins	20
c. Absorption	22
d. Transport.....	22
e. Réserves	23
f. Taux plasmatique.....	23
g. Rôle physiologique.....	25
2. Physiologie de la vitamine B9.....	26
a. Structure	26
b. Apports et besoins	27
c. Absorption	28
d. Transport.....	28
e. Réserves	28
f. Taux plasmatique.....	28
g. Rôle physiologique.....	29
C. Physiopathologie	30
1. Atteinte hématologique et digestive	30
2. Atteinte neurologique	31
3. Risque vasculaire	32
MATERIELS ET METHODES	33

A. Type et cadre d'étude	34
B. Echantillonnage	34
1. Critères d'inclusion	34
2. Critères d'exclusion	34
3. Collecte des données	34
4. Fiche d'exploitation.....	35
5. Analyse des données	35
6. Difficultés rencontrées	35
RESULTATS.....	36
A. Données épidémiologiques.....	37
1. Nombre de patients.....	37
2. Niveau socio-économique	37
3. L'âge.....	37
4. Sexe.....	38
B. ATCD pathologiques	39
C. Données cliniques.....	40
1. Le délai de consultation.....	40
2. Les motifs de consultation.....	40
3. Tableau clinique	41
a. Syndrome anémique	41
b. Signes neurologiques	41
c. Syndrome digestif	42
d. Autres	42
D. Bilan paraclinique	43
1. Hémogramme	43
a. Répartition selon le taux d'hémoglobine.....	43
b. Répartition selon le volume globulaire moyen.....	43
c. Répartition selon la valeur de réticulocytes	44
d. Répartition selon la valeur de leucocytes.....	44

e. Répartition selon la valeur de neutrophile	44
f. Répartition selon la valeur de plaquettes	45
g. Répartition selon le nombre de cytopénie :	45
2. Myélogramme	46
3. Dosage de la vitamine B12 et folates	46
4. Bilan martial	47
5. Exploration endoscopique	47
6. Bilan immunologique	48
E. Etiologies	48
F. Traitement	49
1. La supplémentation vitaminique	49
2. Autres	49
G. Surveillance	50
1. Clinique	50
2. Paraclinique	50
DISCUSSION	51
A. Données épidémiologies	52
1. Répartition des patients selon l'âge	52
2. Répartition des patients selon le sexe	54
B. Les antécédents pathologiques	55
C. Données cliniques	56
1. Le délai de consultation.....	56
2. Les motifs de consultation.....	57
3. Tableau clinique.....	58
a. Signes hématologiques	59
b. Signes neuropsychiatriques	60
c. Signes digestifs	62
d. Manifestations vasculaires	64
e. Autres manifestations.....	65

D. Données biologiques	66
1. Hémogramme	66
a. Répartition selon le taux d'hémoglobine	66
b. Répartition selon le VGM	68
c. Répartition selon la valeur de réticulocytes	69
d. Répartition selon la valeur des leucocytes	70
e. Répartition selon la valeur de neutrophiles	71
f. Répartition selon la valeur de plaquettes.....	71
g. Représentation selon le nombre des cytopénies	72
2. Frottis sanguin.....	74
3. Dosage de la vitamine B12 et folates	75
4. Dosage des métabolites vitaminiques	77
5. Bilan martial.....	77
6. Autres examens	78
7. Myélogramme	78
E. Données étiologiques	81
1. Bilan étiologique	81
a. Bilan immunologique.....	81
b. Fibroscopie gastro-duodénale avec biopsie	82
c. Test de schilling	84
2. Démarche diagnostique.....	85
3. Etiologies des carences en vitamine B12	86
a. Maladie de Biermer	86
b. Syndrome de non-dissociation de la vit B12 de ses protéines porteuses	87
c. Carences d'apport	89
d. Malabsorptions de la vitamine B12	89
e. Maladies héréditaires du métabolisme de la vit B12	89
F. Diagnostic différentiel	93

1. Anémie macrocytaire de l'alcoolisme et des insuffisances hépatiques ou thyroïdiennes	93
2. Anémies macrocytaires médicamenteuses	94
3. Anémie macrocytaire des hémopathies malignes	94
4. Macrocytoses inexplicables	95
G. Données thérapeutiques	96
1. Traitement substitutif	96
a. Traitement Classique.....	96
b. Nouvelles modalités thérapeutiques	97
2. Traitement étiologique	100
3. Autres thérapeutiques	100
4. Traitement préventif	101
H. Evolution :	101
CONCLUSION	103
RESUME	105
ANNEXE.....	111
BIBLIOGRAPHIE.....	115

ABREVIATIONS

AC	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AFSSA	: Association française de sécurité sanitaire des aliments
ARN	: Acide ribonucléique
AMM	: Acide méthyle malonique
AP	: Anémie pernicieuse
ATCD	: Antécédents
DT1	: Diabète type 1
DT2	: Diabète type 2
DHF	: acide dihydrofolique
E	: Élément
FI	: Facteur intrinsèque
fl	: Femtolitres
FOGD	: Fibroscopie digestive haute
GB	: Globule blanc
GR	: Globule rouge
Hb	: Hémoglobine
HCL	: Acide chlorhydrique
HP	: Helicobacter pylori
IPP	: Inhibiteurs de la pompe à proton
NFS	: Numération formule sanguine
NDB12PP	: Non dissociation de la vitamine B12 de ces protéines porteuses
PNN	: Polynucléaire neutrophile
SAM	: S-Adénosyl-méthionine

THF : Acide tétrahydrofolique
TC : Transcobalamine
VGM : Volume globulaire moyen
Vit : Vitamine

LISTE DES TABLEAUX & FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Les principaux aliments riche en vitamine B12	21
Tableau 2. Les principaux motifs de consultation chez nos patients	40
Tableau 3. Les caractéristiques de l'hémogramme chez nos patients	46
Tableau 4. Les caractéristiques de l'hémogramme chez nos patients après 3 mois de traitement.....	50
Tableau 5. La moyenne d'âge rapportée par les différentes études	53
Tableau 6. La sex-ratio rapportée par différentes études	55
Tableau 7. Répartition des principaux motifs de consultation rapportés par les différentes séries	58
Tableau 8. Tableau comparatif des résultats de l'atteinte neurologique en (%)	62
Tableau 9. Tableau comparatif des résultats de l'atteinte digestive en (%) ...	64
Tableau 10. La valeur moyenne d'Hb rapportée par différentes études.....	67
Tableau 11. Le VGM moyen rapporté par les différentes séries	69
Tableau 12. La valeur moyenne de réticulocytes rapportée par différentes études	70
Tableau 13. La valeur moyenne de leucocytes et le pourcentage de leucopénie rapportés par différentes études	70
Tableau 14. La valeur moyenne de plaquettes et le pourcentage de thrombopénie rapportés par différentes études	72
Tableau 15. Distribution selon le nombre de cytopénies.....	73
Tableau 16. Eléments du diagnostic de maladie de Biermer	87
Tableau 17. Critères de définition du syndrome NDB1 2PP	88

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure chimique de la vitamine B12	19
Figure 2 : Mécanisme d'absorption et de transport de la vitamine B12	24
Figure 3 : La voie métabolique de la vitamine B12	26
Figure 4 : Structure chimique de la vitamine B9	27
Figure 5 :Le métabolisme de la vitamine B9.....	29
Figure 6 : Répartition des patients selon la tranche d'âge	37
Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe.....	38
Figure 8 : Représentation selon les antécédents des patients.....	39
Figure 9 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine	43
Figure 10 : Répartition des patients selon la valeur du VGM.....	43
Figure 11 : Répartition des patients selon la valeur de leucocyte.....	44
Figure 12 : Répartition des patients selon la valeur de plaquettes	45
Figure 13 : Répartition selon le nombre de cytopénie	45
Figure 14 : Répartition selon l'aspect de la FOGD.....	47
Figure 15 : Glossite de Hunter.....	63
Figure 16. La valeur moyenne d'Hb rapportée par différentes études	67
Figure 17. Comparaison entre les différentes études selon le type d'anémie	69
Figure 18. Le pourcentage de neutropénie rapporté par les différentes études	71
Figure 19. Frottis de sang périphérique ou l'on trouve une anisocytose, une poïkylocytose et quelque dacryocytes	74
Figure 20. Frottis sanguin : a') présence d'une hypersegmentation des neutrophiles, a'') présence de corps de Jolly	75
Figure 21. Comparaison des valeurs moyennes de vitamines B12 rapportées par différentes études.....	77
Figure 22. Aspect de myélogramme : mégalo-blastose médullaire	79
Figure 23. Myélogramme : présence de métamyélocyte géant.....	79
Figure 24. Le pourcentage des auto-Ac rapporté par les différentes études	82

Figure 25. Comparaison des résultats de la FOGD de notre série et ceux rapportées par les autres séries	84
Figure 26. Les étapes du diagnostic de la carence en vitamine B12	85
Figure 27. Distribution des étiologies de carence en vitamine B12 chez l'adultes	90
Figure 28. Le pourcentage des principales étiologies rapportées par les différentes études	92
Figure 29. Prise en charge thérapeutique d'une carence en vitamine B12	99
Figure 30. Le pourcentage d'amélioration clinique rapporté par les différentes études	102

INTRODUCTION

L'anémie est définie selon l'OMS par un état pathologique dans lequel la teneur du sang en hémoglobine est devenue anormalement faible par rapport aux valeurs attendues pour des personnes de même âge et de même sexe. Elle est dite macrocytaire lorsque le volume globulaire moyen est supérieur à 100 fl.

L'anémie mégaloblastique (AM) englobe un groupe hétérogène d'anémies macrocytaires caractérisées par la présence d'une mégaloblastose médullaire, secondaire à un défaut de synthèse de l'ADN.

L'anémie mégaloblastique est le plus souvent due à une hypovitaminose, en particulier à des carences en vitamine B12 (cobalamine) et en folate, qui se rencontrent souvent dans la maladie de Biermer et le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.

Le diagnostic d'anémie mégaloblastique représente un défi permanent, à cause de ses tableaux cliniques souvent frustes. Les manifestations cliniques sont représentées classiquement par des troubles hématologiques sous forme, le plus souvent, d'anémie macrocytaire, et par des troubles digestifs. Elles sont en outre parfois associées à des manifestations neuropsychiatriques graves, notamment chez le sujet âgé.

Il s'agit d'un problème d'actualité en raison des avancées physiopathologiques, étiologiques et thérapeutiques, particulièrement en ce qui concerne la carence en vitamine B12. Ceci met en évidence l'importance pour le médecin d'une actualisation permanente des connaissances afin de pouvoir assurer une prise en charge optimale, de ce type d'anémies.

Le but de ce travail est d'étudier le profil épidémiologique des anémies mégaloblastiques au service d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire de Moulay Ismail Meknès et de préciser leurs particularités clinico- biologiques, étiologiques et thérapeutiques et évolutives.

RAPPEL

A. Historique

L'anémie est décrite comme symptôme dans la littérature, médicale ou non, depuis des centaines d'années. Nombreux synonymes furent utilisés pour désigner l'anémie, et plus particulièrement ce que l'on observe : la pâleur. En 1615, le terme « chlorose », du grec (chlôros), est utilisé pour la première fois par Jean Varandal, professeur de médecine à Montpellier, qui signifie « de couleur jaune verdâtre »[1].

En 1681, le médecin anglais Thomas Sydenham classe la chlorose comme maladie hystérique, et cette idée persistera pour longtemps. Le terme d'anémie apparaît en 1843, et ses symptômes sont décrits pour la première fois en 1822 par Dr James Combe dans « Transactions of the Clinical Medical Association of Edinburgh », sous le titre « History of Anemia Issues »[2].

D'autre part, l'histoire de la vitamine B12 se confond avec celle de l'anémie provoquée par sa carence. Le terme d'anémie pernicieuse a été utilisé la première fois par Biermer en 1872 et lui donne ainsi son nom, en raison de son caractère incurable à l'époque [3].

Le terme "anémie de Biermer" est devenu commun, après que ce dernier fut utilisé en 1876 dans "English Medical Journal". L'anémie pernicieuse était une maladie mortelle avant 1920 environ, lorsque George Whipple propose le foie cru comme traitement. Des années plus tard, Minot et Murphy ont démontré que l'anémie pernicieuse était due à un défaut d'absorption de la cobalamine d'origine alimentaire et qu'elle était la conséquence d'un déficit d'un facteur érythropoïétique appelé "facteur antipernicieux".

B. Physiologie

1. Physiologie de la vitamine B12 :

a. Structure

La vitamine B12 fait partie de la famille des corrinoïdes, sa structure de base comprend un noyau tétrapyrrolique, un atome de cobalt relié aux 4 atomes d'azotes pyrroliques, et à un ribonucléotide [4].

Elle existe sous plusieurs formes :

- La cyanocobalamine et l'hydroxocobalamine, qui sont des formes stables principalement utilisées dans le domaine thérapeutique [4].
- La méthylcobalamine qui est la forme physiologique active la plus importante et la 5'desoxyadénosylcobalamine qui est également active et qui est la forme intracellulaire (intra hépatique)[5].

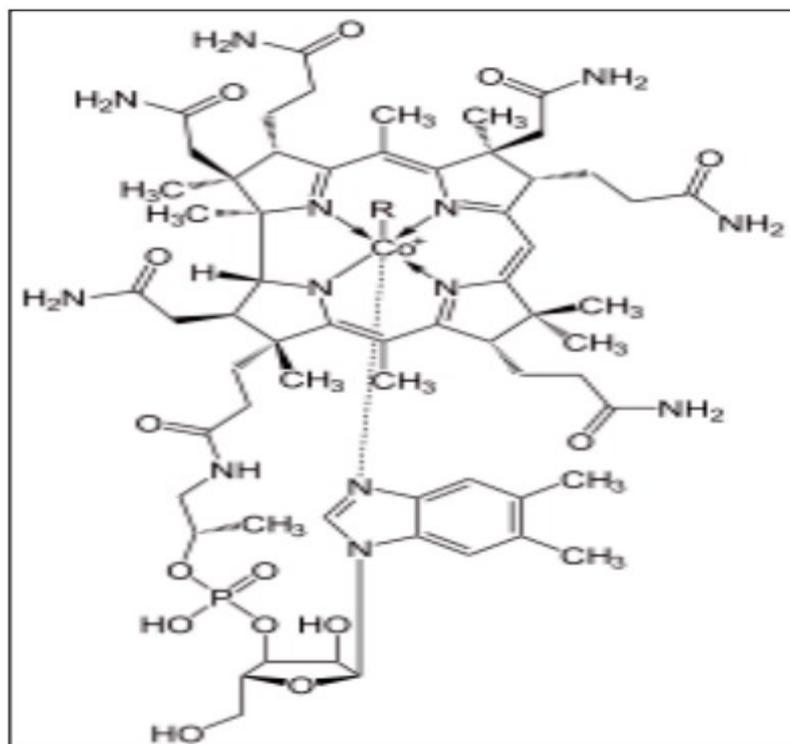


Figure 1 : Structure chimique de la vitamine B12[6]

b. Apports et besoins

Chez l'adulte la cobalamine est apportée exclusivement par l'alimentation notamment les produits d'origine animale tels que la viande, le foie, les œufs et le lait. En revanche, les fruits, les légumes et les céréales sont quasiment dépourvus de cette vitamine. Ce qui augmente le risque de carence chez les végétariens stricts [5], [7].

Selon L'association française de sécurité sanitaire des aliments « AFSSA» Les apports couvrent largement les besoins quotidiens qui sont de l'ordre de 2–5 µg/jour chez l'adulte.[8]

Les besoins quotidiens peuvent augmenter de façon transitoire dans certaines situations physiologiques telles que la grossesse (2,6 µg/jour) et l'allaitement (2,8 µg/jour), qui ne nécessitent pas de supplémentation systématique [8].

Aliments riches en vitamine B12		Teneur en vitamine B12 ($\mu\text{g } 100 \text{ g}^{-1}$)
Viande	Foie de bœuf	110 μg
	Foie de mouton	65 μg
	Foie de veau	60 μg
	Rognons de bœuf	35 μg
	Rognons de veau	25 μg
	Foie de volaille	20 μg
	Rognons de porc	15 μg
	Viande cuite (moyenne)	1.9 μg
Poisson et crustacés	Hareng	15 μg
	Huîtres	15 μg
	Maquereau	12 μg
	Morue séchée	10 μg
	Crabe	10 μg
	Sardine	10 μg
	Saumon	7 μg
	Thon	4 μg
	Poisson cuit (moyenne)	2.5 μg
Produits laitiers	Fromage frais	8 μg
	Camembert	3 μg
Œufs	Jaune seulement, cru	1,3 μg
Aliments supplémentés	Margarine fortifiée	5 μg
	Poudre de soja fortifiée	5 μg
	Lait de soja (1/2 l)	1 μg
	Jus multivitaminés, jus de fruits (1/5 à 2/3 l)	1 μg
Levure	Extrait de levures	2–50 μg

Tableau 1. Les principaux aliments riche en vitamine B12 [6]

c. Absorption

Une grande proportion des apports alimentaires de la vitamine B12 est absorbée par un processus actif, durant lequel la cobalamine liée initialement à des protéines alimentaires, subit une dissociation sous l'influence de l'acidité gastrique puis liée aux haptocorrines, glycoprotéines porteuses présentes dans les sécrétions salivaires et gastriques [9].

Dans le duodénum, sous l'action des protéases pancréatiques, les cobalamines liées aux haptocorrines sont libérées et liées au facteur intrinsèque (FI), glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales du corps et du fundus gastrique après stimulation par la gastrine [5].

Au niveau de l'iléon terminal, le complexe B12-FI se fixe sur son récepteur spécifique (cubuline) et après endocytose, la vitamine B12 est dissociée du FI et arrive dans la circulation portale [4].

Il est important de noter que, plus de 1 % de la vitamine B12 est absorbée par un mécanisme de diffusion passive, qui est à la base du traitement par voie orale des carences en cobalamine [8].

d. Transport

Une fois absorbée, la vitamine B12 se retrouve dans la circulation et le transport plasmatique est assuré par trois protéines spécifiques appelées les transcobalamines (TCI, TCII, TCIII) [4].

La TCII est la plus importante car elle délivre la vitamine B12 aux cellules utilisatrices (moelle osseuse, foie...) par un mécanisme d'endocytose récepteur dépendant, Tandis que la TCI permet essentiellement son transport aux organes de réserves (foie)[4], [9].

La cobalamine, non utilisée par l'organisme, est principalement éliminée dans la bile, puis réabsorbée au niveau iléal. Ce cycle entérohépatique constitue un moyen très efficace de conservation de la vitamine B12 [7].

De même, la mégaline qui a un récepteur tubulaire proximal rénal, permet la réabsorption de la vitamine B12 excrétée dans l'urine primitive [6].

e. Réserves

Les réserves de vitamine B12 sont essentiellement hépatiques et sont estimées entre 3 et 5 mg [5].

L'importance des réserves physiologiques en cobalamine et l'existence d'un cycle entérohépatique, permettent une autonomie de 3 à 5 ans, ce qui explique l'installation tardive et insidieuse des signes cliniques de la carence en vitamine B12 [5], [8].

f. Taux plasmatique

Il varie de 200 à 800 pg/ml. Ils sont considérés comme étant anormalement faibles et témoignent d'une carence en vitamine B12, des taux inférieurs à 200 pg/ml [6].

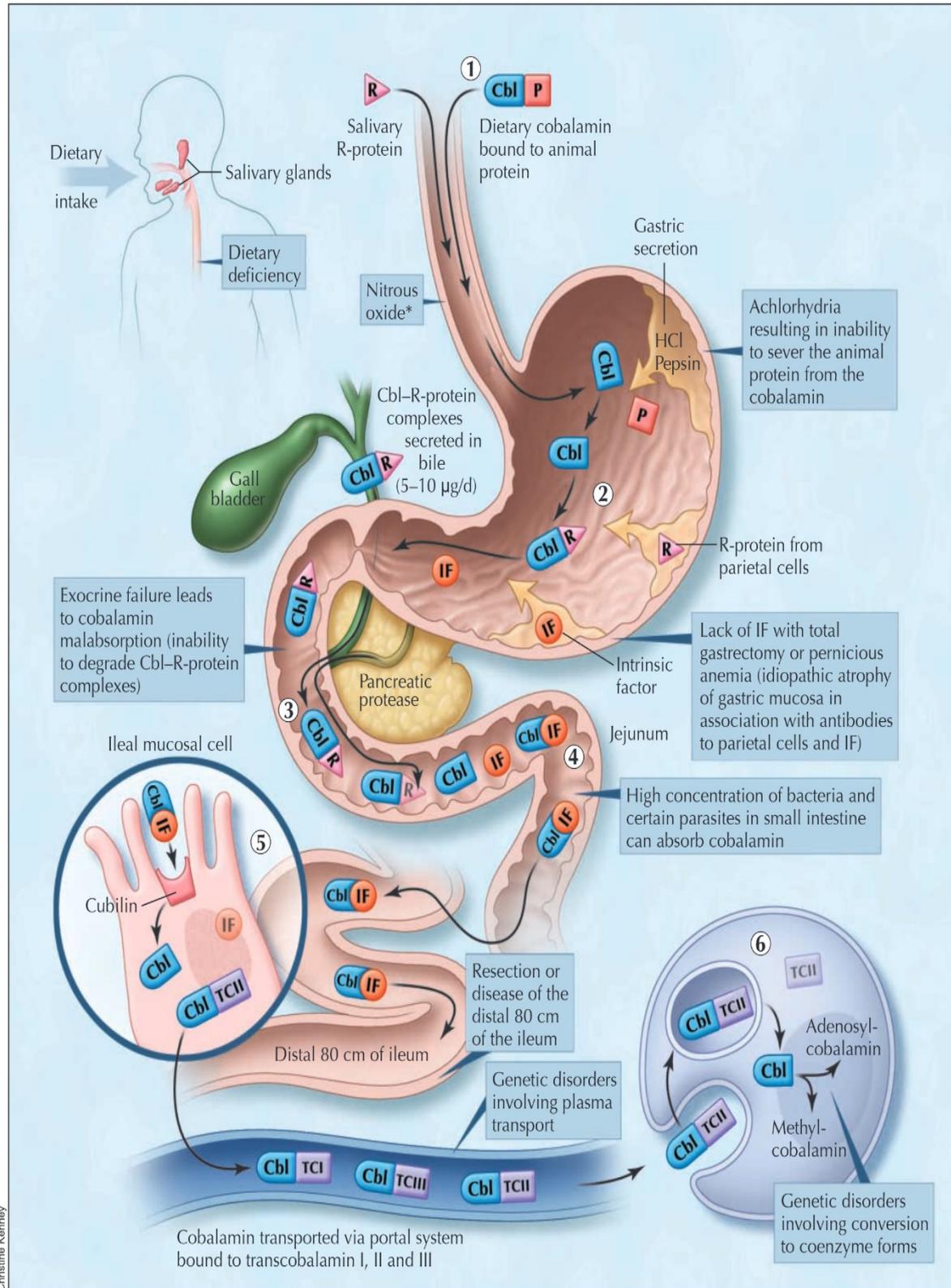


Figure 2 : Mécanisme d'absorption et de transport de la vitamine B12 [10]

g. Rôle physiologique

La vitamine B12 est un cofacteur et une coenzyme impliquée dans de nombreuses réactions enzymatiques intracellulaires. Elle joue un rôle fondamental dans tous les tissus à renouvellement rapide : tissu hématopoïétique, peau, muqueuses digestives, muqueuses génitales et au niveau des tissus nerveux.[11]

Au niveau cellulaire, elle est convertie en ces deux coenzymes actifs :[6], [12]

La methylcobalamine : est un cofacteur qui intervient dans les deux réactions suivantes

- La conversion de l'homocystéine en méthionine qui joue un rôle important dans le processus de myélinisation et le maintien de la fonction du système nerveux.
- La conversion du méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate qui pourrait être utilisé dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, indispensables à la synthèse de l'ADN.

La 5'desoxyadénosylcobalamine : intervient comme cofacteur au niveau mitochondrial pour l'isomérisation de l'acide méthylmalonique en acide succinique.

Ceci explique, d'une part, les manifestations cliniques observées au cours du déficit en vitamine B12.

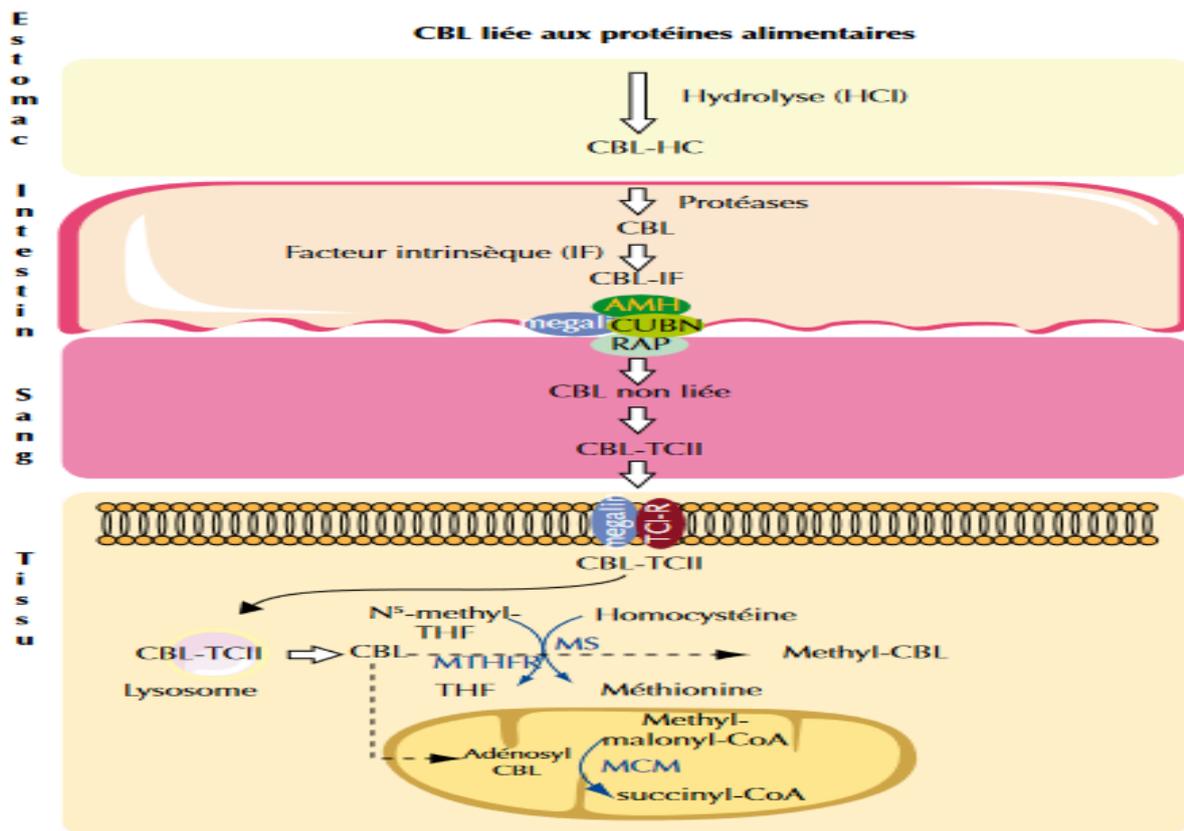


Figure 3 : La voie métabolique de la vitamine B12 [13]

2. Physiologie de la vitamine B9 :

a. Structure

L'acide folique est un cofacteur hydrosoluble de plusieurs enzymes. Il est constitué d'un noyau ptéridine, d'une molécule d'acide para-aminobenzoïque et d'une molécule d'acide glutamique [14].

La majorité des folates (folates alimentaires) se trouve sous forme de polyglutamates et qui sont les précurseurs de la forme active [15].

L'acide folique devient biologiquement actif après une réduction enzymatique en acide dihydrofolique (DHF) et en acide tétrahydrofolique (THF) sous l'action de la dihydrofolate réductase [14].

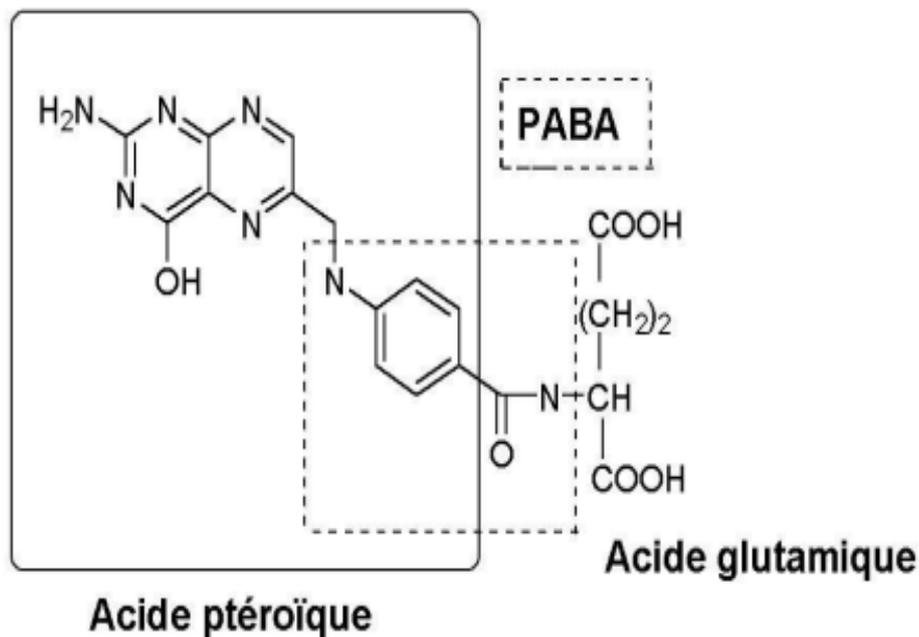


Figure 4 : Structure chimique de la vitamine B9 [4]

b. Apports et besoins

Les folates ou vitamine B9 sont apportés par l'alimentation. Ils sont présents dans de nombreux aliments (légumes verts, les fruits, le foie, les levures alimentaires, les fromages, le jaune d'œuf) et sont fragiles et peuvent être détruits par la chaleur et la lumière [7].

Un régime alimentaire équilibré renferme plus de 500 µg de folate par jour, quantité largement suffisante pour assurer les besoins journaliers qui sont de l'ordre de 300 µg /jour. Cependant, ils augmentent au cours de la croissance et de la grossesse [5], [9].

c. Absorption

Les folates contenus dans les aliments sous forme de polyglutamates réduits, sont scindés en monoglutamates par une conjugase présente dans la lumière intestinale et sur la bordure en brosse. Leur absorption se fait par un mécanisme actif et pH-dépendant au niveau du duodénum et du jéjunum proximal. Les monoglutamates sont ensuite transformés en N5-Méthyl-THF qui traverse la barrière intestinale et passe dans la circulation portale [15].

d. Transport

Dans le sang la forme circulante principale est le N5 méthyl THF. Il est capté dans le foie via RFC (reduced folate carrier) sous forme de monoglutamate, puis convertit en polyglutamates afin d'être retenu au sein des cellules utilisatrices [15].

e. Réserves

Le foie est le principal organe de stockage. Les réserves corporelles en folates sont relativement faibles (10 à 15 mg) comparées aux besoins et correspondent à une autonomie de 3 à 4 mois environ. Une partie des folates est sécrétée dans la bile et réabsorbée dans l'intestin via un cycle entérohépatique. L'élimination est à la fois biliaire et urinaire [15].

f. Taux plasmatique

Le taux plasmatique des folates varie entre 12 et 40 nmol/l (5 à 20 µg/l). En revanche ces concentrations sont beaucoup plus élevées dans les érythrocytes et le foie que dans le sérum [15], [16].

g. Rôle physiologique

Les folates réduits ont une fonction de transporteurs d'unités monocarbonés indispensables à un grand nombre de réactions métaboliques, dont deux sont essentielles à la survie et à la multiplication des cellules : la synthèse des acides nucléiques (ADN) et la méthylation de l'homocystéine en méthionine. Cette dernière permet également la transformation du méthyl THF en THF, permettant ainsi les autres actions des folates. La vitamine B12 est nécessaire à cette réaction [17].

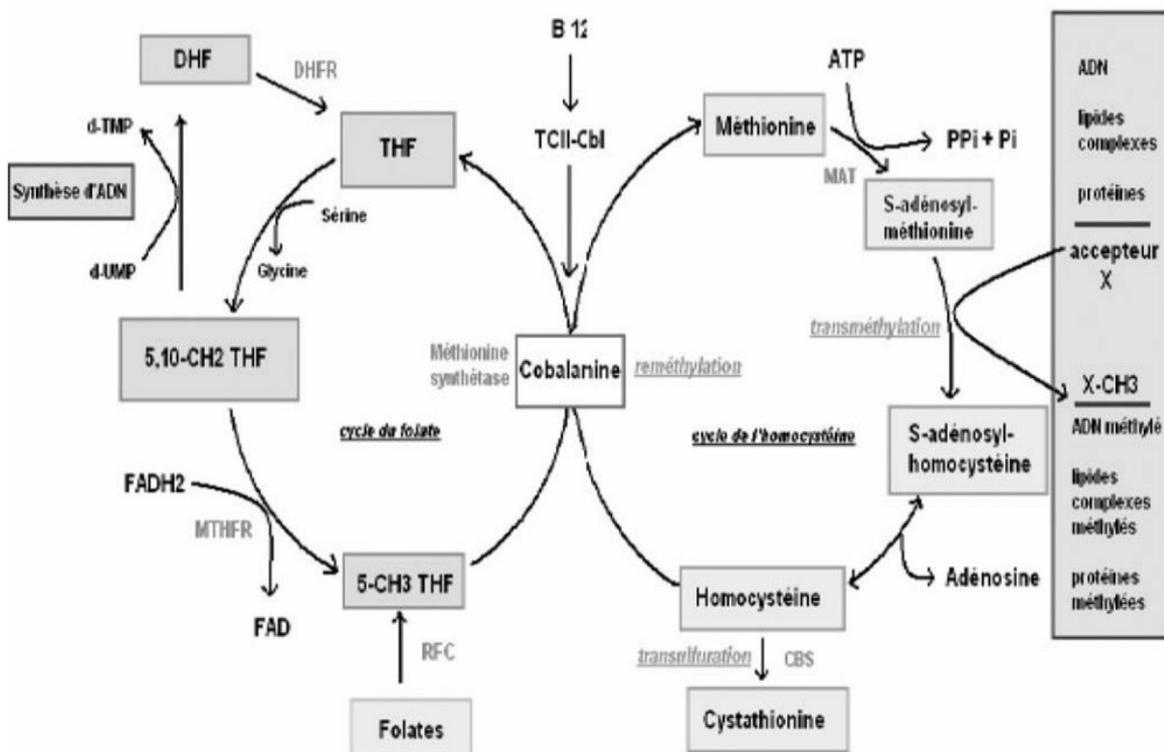


Figure 5 :Le métabolisme de la vitamine B9[17]

C. Physiopathologie

Les carences en vitamine B9 ou B12 sont à l'origine d'un défaut de synthèse de l'ADN, entraînant ainsi des anomalies de la division cellulaire avec allongement du cycle cellulaire (G1 et S), dont l'effet prédomine essentiellement dans les tissus à renouvellement rapide : le tissu hématopoïétique et l'ensemble des tissus du tractus digestif [18].

1. Atteinte hématologique et digestive :

Au plan hématologique, L'érythropoïèse est caractérisée par la synchronisation de deux processus : la production d'ADN préalable à chaque mitose, nécessitant un apport de certains facteurs comme les vitamines B9 et B12, et la production parallèle d'hémoglobine dans le cytoplasme. En cas de carence vitaminique, de nombreuses cellules entrent dans leurs cycles mais sont incapables d'achever leur phase (S) normale. Il en résulte un aspect morphologique de retard à la maturation du noyau qui reste jeune par rapport au cytoplasme qui continue sa différenciation à un rythme normal et devient géant avec un contenu riche en hémoglobine. C'est l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, noyau « immature » et cytoplasme « mature», qui définit les mégalo-blastes [4], [9].

En raison de la mégalo-blastose médullaire, l'érythropoïèse devient inefficace et entraîne un "avortement" intra-médullaire, responsable de tableaux clinicobiologiques pouvant simuler une anémie hémolytique une microangiopathie thrombotique ou encore une leucose aiguë [5].

L'atteinte hématologique se manifeste initialement par une macrocytose isolée qui évolue progressivement vers un tableau de mégaloblastose carencielle. Les lignées granulocytaires et mégacaryocytaires ne sont pas épargnées, Une leucopénie et une thrombopénie de sévérité variable y sont souvent associées, réalisant des tableaux de pancytopénie. Il existe également fréquemment une hypersegmentation des neutrophiles [9], [13].

Le gigantisme cellulaire intéresse toutes les lignées cellulaires à développement rapide et non pas uniquement la lignée érythroblastique. Notamment les cellules de la muqueuse digestive, expliquant ainsi les troubles digestifs associés [18].

2. Atteinte neurologique :

Les mécanismes impliqués dans les troubles neurologiques liés au déficit en cobalamine ou en acide folique sont encore mal élucidés. Cependant il existe plusieurs hypothèses incriminées, dont la principale théorie consiste à un défaut de conversion de l'homocystéine en méthionine qui joue un rôle important dans la formation de la protéine basique de la myéline, sa réduction entraîne une démyélinisation responsable de l'apparition des anomalies de conduction nerveuse [19].

Un rôle de la vitamine B12 dans la régulation de la synthèse et de l'activité de certaines cytokines à tropisme neurologique a été également évoqué pour expliquer les troubles neurologiques. Des observations récentes de patients avec déficit en vitamine B12 accompagnée d'une atteinte neurologique ont mis en évidence une augmentation locale, sérique et au niveau du liquide céphalorachidien des taux de cytokines neurotoxiques, notamment le tumor necrosis factor (TNF) alpha neurotoxique, le nerve growth

factor (NGF) et le ligand du facteur CD40 soluble, et une baisse concomitante de certaines cytokines neurotrophiques comme le neurotrophic epidermal growth factor (EGF) et l'interleukine (IL) 6. Une normalisation des taux de ces différentes cytokines a été constatée après correction de la carence [20].

3. Risque vasculaire :

L'homocystéine est présente dans le plasma à une concentration totale d'environ 10 µmol/L. Une augmentation modérée ou intermédiaire de sa concentration peut être observée en cas de carence en acide folique et en particulier en vitamine B12, en raison du défaut de méthylation de cet aminoacide en méthionine. Cette hyperhomocystéinémie est actuellement considérée comme un facteur de risque important des maladies cardiovasculaires et des thromboses, au même titre que les facteurs de risques cardiovasculaires conventionnels. [21]

Une hyperhomocystéinémie possède de nombreuses actions sur le système cardiovasculaire : une prolifération des cellules musculaires lisses, une dysfonction endothéliale, modification de la matrice extracellulaire, une peroxydation lipidique, une inflammation vasculaire et enfin une élévation de l'activité procoagulante [22].

MATERIELS ET METHODES

A. Type et cadre d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 4 ans, entre 2020 et 2023, à propos de 60 cas d'anémies mégalo-blastiques diagnostiquées et pris en charge au niveau du service d'hématologie clinique à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

B. Echantillonnage :

1. Critères d'inclusion :

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

Tous les malades ont été recrutés du service d'hématologie clinique à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

2. Critères d'exclusion :

Ont été exclues :

- Les autres étiologies d'anémie : par carence isolée en folates ou en fer, les anémies inflammatoires ou hémorragiques, l'anémie d'insuffisance rénale chronique.

3. Collecte des données :

Pour la collecte des données, nous avons procédé au recrutement des malades à partir des archives du service d'hématologie clinique à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

4. Fiche d'exploitation :

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

- Les données épidémiologiques.
- Les circonstances de découverte de la maladie.
- Les données de l'examen clinique.
- Le bilan paraclinique.
- Le traitement instaure.
- L'évolution. [Annexe]

5. Analyse des données :

La saisie des textes et des données a été faite sur le logiciel Word et celles des graphiques sur le logiciel Excel.

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel Excel.

6. Difficultés rencontrées :

Les principaux problèmes rencontrés ont été :

- Le manque de certaines données de l'interrogatoire et de l'examen clinique sur les dossiers des malades.
- Le manque de certains bilans paracliniques.

RESULTATS

A. Données épidémiologiques :

1. Nombre de patients :

60 patients ont été inclus durant la période de notre étude.

2. Niveau socio-économique :

Tous les patients sont d'un niveau socio-économique moyen et mutualistes.

3. L'âge :

L'âge moyen des patients inclus dans notre étude était de 60 ans avec des extrêmes allant de 25 à 91 ans.

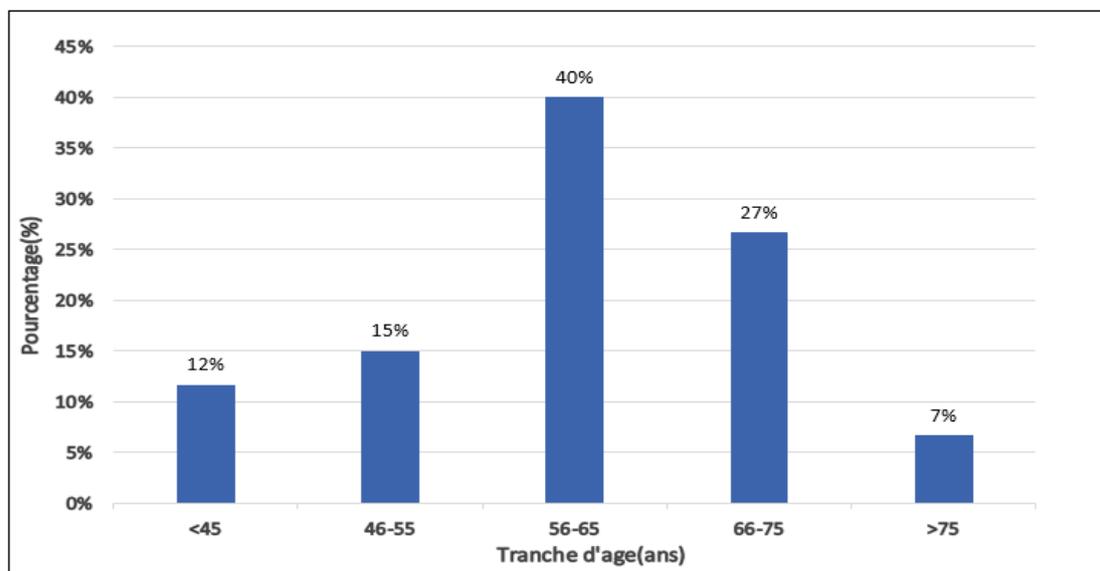


Figure 6 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

4. Sexe :

L'étude de la répartition par sexe retrouvait que 38 patients étaient de sexe masculin, soit 63% des cas, contre 22 patients de sexe féminin soit 37% des cas.

La sex-ratio H/F était de 1,72.

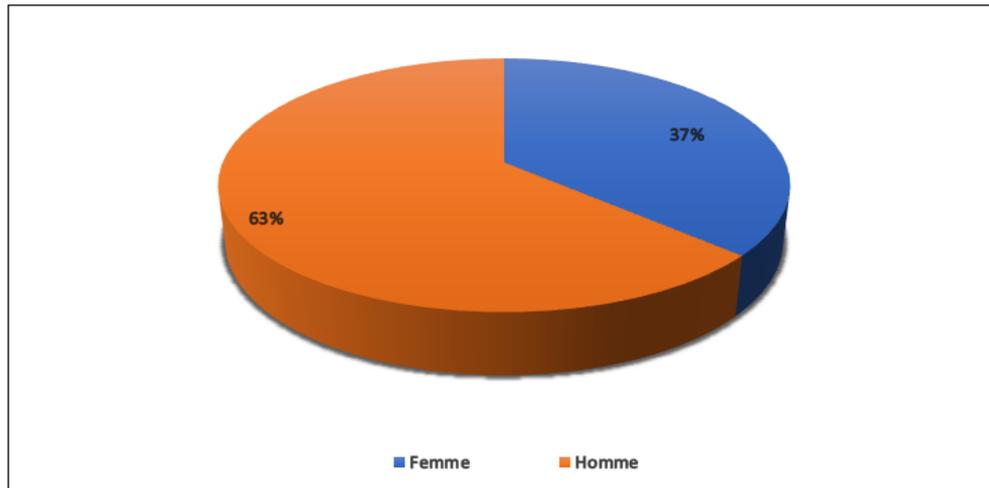


Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe

B. ATCD pathologiques :

Nous avons pu, grâce aux données de l'anamnèse, déterminer les antécédents pathologiques de nos patients, on note :

12 patients avaient un antécédent de diabète de type 2 (DT2).

9 patients avec une hypertension artérielle (HTA).

Un cas de diabète de type 1.

Un cas de myasthénie.

3 patients avaient un antécédent de cardiopathie.

3 cas de thyroïdite (maladie de Basedow).

Une prise d'IPP chez un patient.

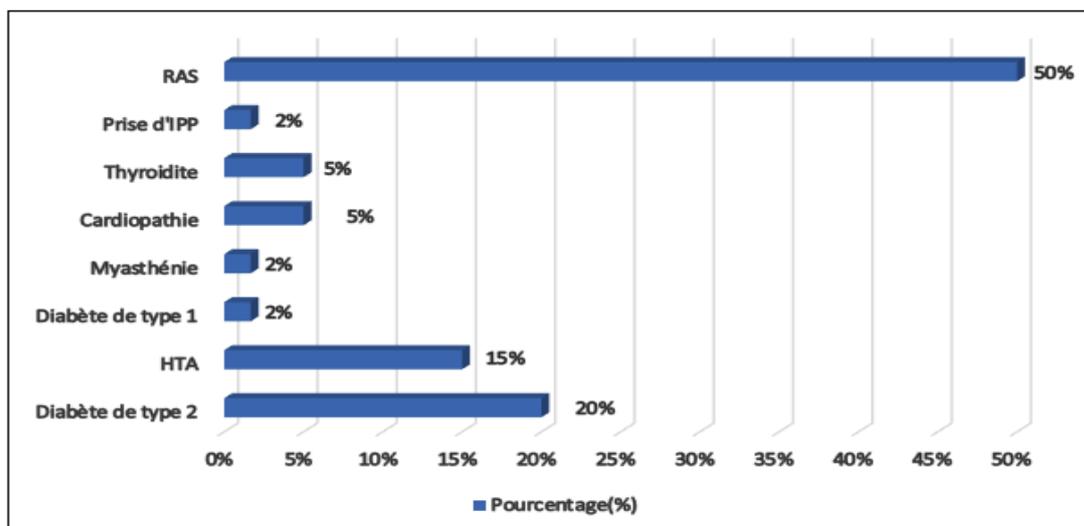


Figure 8 : Représentation selon les antécédents des patients

C. Données cliniques :

1. Le délai de consultation :

Le délai moyen de consultation était de 04 mois avec des extrêmes de 01 à 12 mois.

2. Les motifs de consultation :

Le motif de consultation principal a été le syndrome anémique isolé chez 24 malades soit 40 % des cas. Les autres motifs de consultation comprennent :

- Un syndrome anémique associé à des signes neurologiques chez 16 malades soit 27 %.
- Des signes digestifs chez 8 malades soit 13 %.
- Des troubles neurologiques isolés chez 2 malades soit 3 % des cas.
- Découverte fortuite lors d'un examen systématique chez 10 malades soit 17 % des cas.

Circonstances de découverte	Effectif	Pourcentage (%)
Syndrome anémique isolé	24	40
Syndrome anémique + Signes neurologiques	16	27
Syndrome anémique + Signes digestifs	8	13
Signes neurologiques isolés	2	3
Découverte fortuite	10	17

Tableau 2. Les principaux motifs de consultation chez nos patients

3. Tableau clinique :

a. Syndrome anémique :

Les signes cliniques hématologiques étaient représentés par un syndrome anémique retrouvé chez 60 patients (100%) fait de :

- Une pâleur cutanéomuqueuse chez 45 patients (75%).
- Une dyspnée chez 20 patients (33%).
- Palpitations chez 10 patients (17%).

Ce syndrome anémique a été mal toléré chez 2 patients (3%).

b. Signes neurologiques :

20 patients présentaient des manifestations neurologiques soit (33%) réparties comme suit :

- Les paresthésies des 2 membres inférieurs isolées ont dominé l'ensemble des manifestations neurologiques avec 14 cas soit 23 % de l'ensemble des patients.
- Le tableau de SCM (syndrome pyramidal + syndrome cordonal postérieur) est retrouvé dans 3 cas soit 5 % de l'ensemble des patients.
- Des neuropathies périphériques surtout sensibles sont notées chez 2 patients soit 3 % des cas.
- Les troubles psychiatriques sont notés chez 1 patient soit 2 % des cas, sous forme d'un syndrome dépressif.

c. Syndrome digestif :

16 patients (27 %) de notre série présentaient des signes digestifs à type de :

- Epigastralgies atypiques étaient notées dans 25 % des cas (15).
- Glossite de Hunter chez 9 patients (15%) associée dans 2 cas à des douleurs buccales.
- Des troubles du transit chez 4 patients soit 7% des cas (3 cas de constipation, et 1 cas de diarrhée).

d. Autres :

- Une sécheresse cutanée chez 2 patientes, soit 3 %.
- Ictère cutanéomuqueux chez 5 patients, soit 8 %.

D. Bilan paraclinique :

1. Hémogramme :

a. Répartition selon le taux d'hémoglobine (Hb) :

Dans notre série le taux d'hémoglobine variait entre 4,3 g/dl et 12,3 g/dl avec une valeur moyenne de 8,71 g/dl.

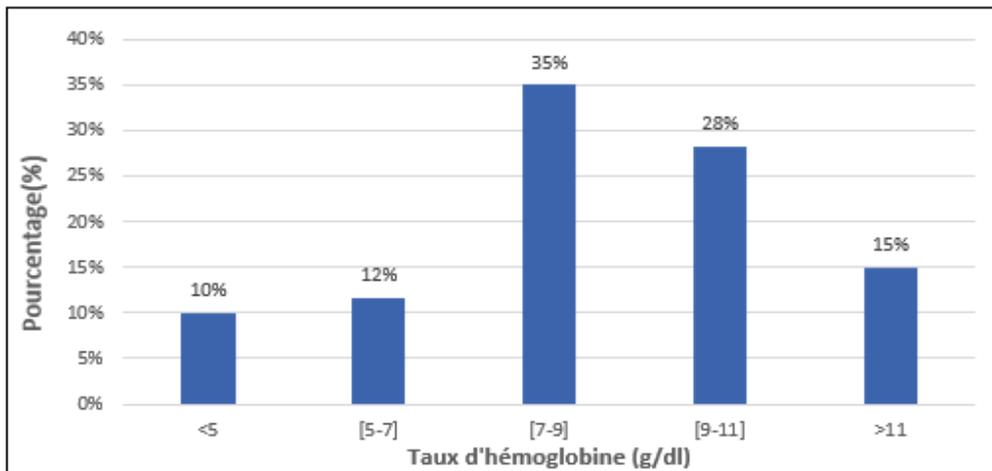


Figure 9 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

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

Le VGM variait dans notre série entre 79 fl et 131 fl avec une moyenne de 113,48 fl. Parmi les 60 cas de cette série, 3 patients avaient une anémie normocytaire (5 % des cas), les 57 autres patients avaient une anémie macrocytaire (95 % des cas).

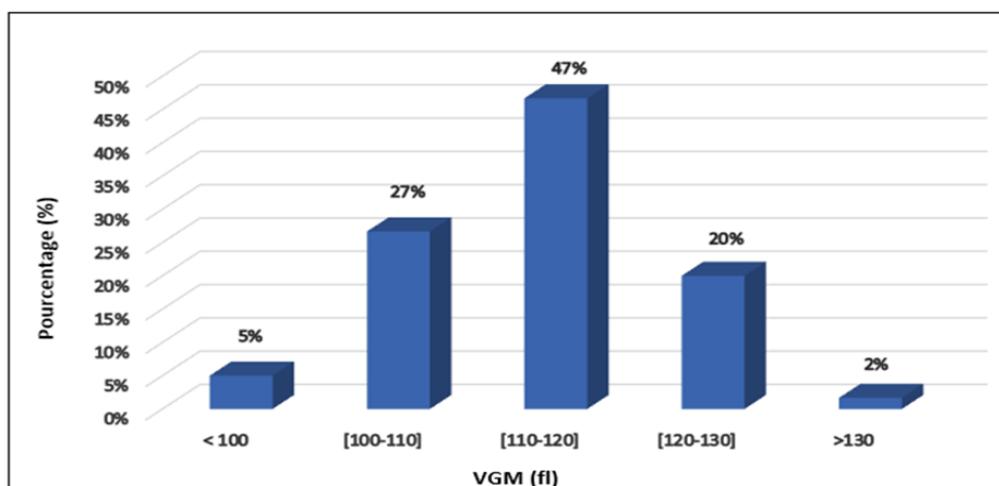


Figure 10 : Répartition des patients selon la valeur du VGM

c. Répartition selon la valeur de réticulocytes :

Le dosage du taux de réticulocytes était demandé chez tous nos patients. Il était inférieur à 120 000 réticulocytes/mm³ montrant que l'anémie était arégénérative avec un taux moyen de réticulocytes égal à 36 822/mm³.

d. Répartition selon la valeur de leucocytes :

La valeur de leucocytes variait entre 1980/mm³ et 10430/mm³ avec une valeur moyenne de 5488/mm³.

Parmi les 60 patients de notre série, 11 patients (18%) avaient une leucopénie avec des leucocytes inférieurs à 4000/mm³.

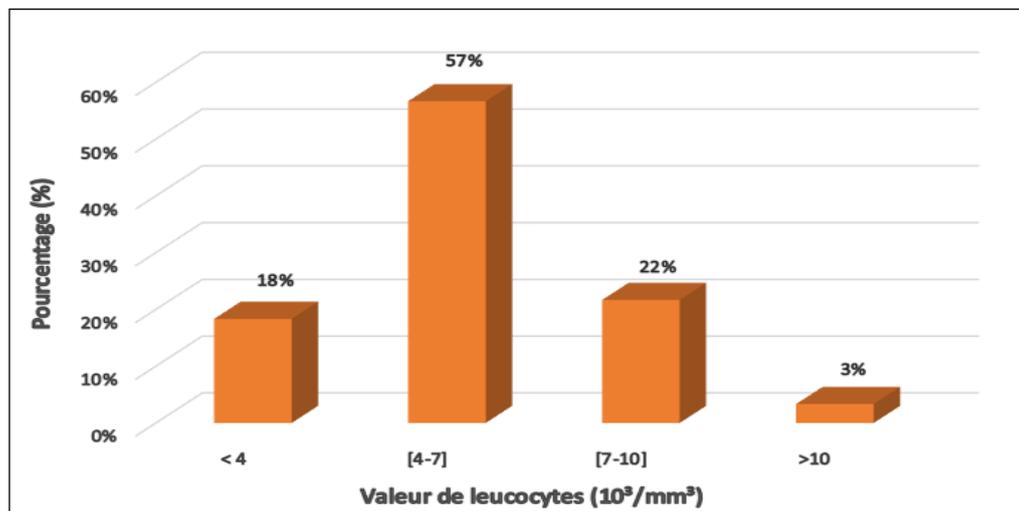


Figure 11 : Répartition des patients selon la valeur de leucocyte

e. Répartition selon la valeur de neutrophile :

La valeur des polynucléaires neutrophiles variait entre 800/mm³ et 5050/mm³ avec une valeur moyenne de 2470/mm³. 6 patients (10%) de notre série avaient une neutropénie avec des neutrophiles inférieurs à 1500/mm³.

f. Répartition selon la valeur de plaquettes :

La valeur de plaquettes variait entre 15 000/mm³ et 550 000/mm³ avec une valeur moyenne de 181 800/mm³.

23 patients (38%) de notre série avaient une thrombopénie avec des plaquettes inférieures à 150 000/mm³.

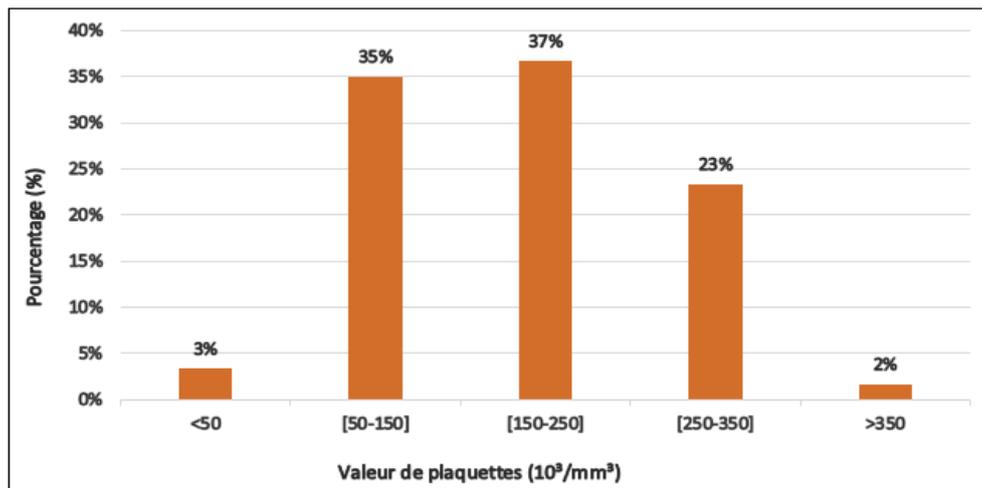


Figure 12 : Répartition des patients selon la valeur de plaquettes

g. Répartition selon le nombre de cytopénie :

L'étude de l'hémogramme a révélé :

- 30 cas d'anémie isolée soit 50 %.
- 26 cas de bicytopénie soit 43 %.
- 4 cas de pancytopénie soit 7 %.

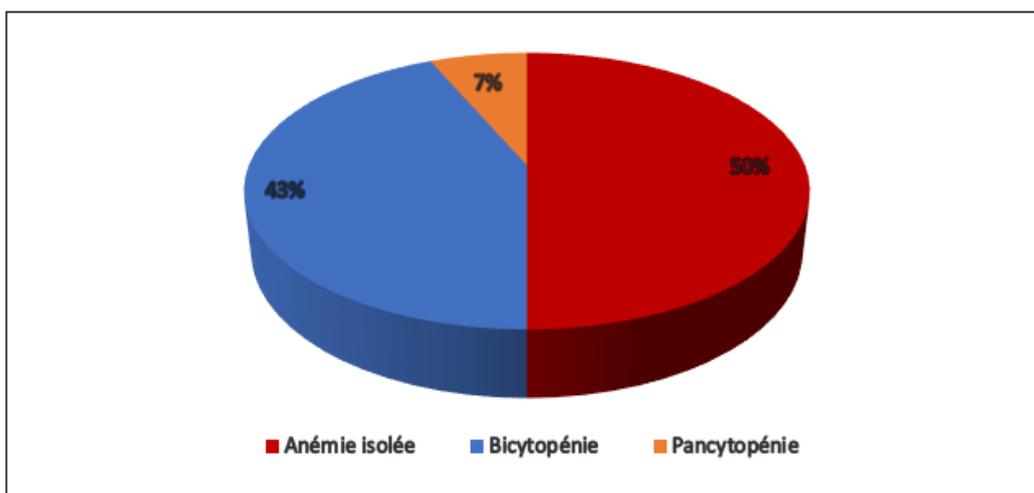


Figure 13 : Répartition selon le nombre de cytopénie

Hémogramme	Moyenne	Extrêmes
Hémoglobine (g/dl)	8,71	4,3–12,3
VGM (fl)	113,48	79–131
Leucocytes (E/mm ³)	5488	1980–10430
Plaquettes (E/mm ³)	181 800	15 000–550 000
Neutrophiles (E/mm ³)	2470	800–5050

Tableau 3. Les caractéristiques de l'hémogramme chez nos patients

2. Myélogramme :

Le myélogramme a été réalisé chez 2 patients (3%), qui présentaient des signes cliniques et de l'hémogramme orientant vers une carence en vitamine mais dont le dosage est revenu normal. Il a objectivé dans les 2 cas :

- Une moelle riche d'aspect mégaloblastique, montrant de nombreux mégacaryocytes parfois dystrophiques.
- La lignée granuleuse était aussi siège de dystrophie avec présence de métamyélocytes géants.

3. Dosage de la vitamine B12 et folates :

Le dosage de la vitamine B12 (cobalamine) a été réalisé chez tous nos patients. Une valeur basse de vitamine B12 sérique inférieur à 200 pg/ml a été observée chez les 58 patients soit 97 %, avec une valeur sérique moyenne de 66,3 pg/ml (les extrêmes variaient entre 26 et 144 pg/ml).

Le dosage sérique des folates (vitamine B9) a été réalisé chez 13 malades soit 22 % des patients. Il était normal chez tous ces patients.

4. Bilan martial :

Le bilan martial par dosage de la ferritinémie a été demandé chez tous nos patients à la recherche d'une carence martiale associée.

Il objectivait dans 22 cas (37 %) une carence martiale associée et le dosage du fer sérique n'a pas été demandé pour aucun malade.

5. Exploration endoscopique :

Dans notre série, la FOGD a été réalisée chez 56 patients (4 patients ont refusé de la faire), elle était en faveur d'une :

- Gastrite fundique atrophique chez 36 patients soit 60 % des cas.
- Gastrite antro-fundique atrophique chez 6 patients soit 10 % cas.
- Gastrite non atrophique est retrouvée chez 10 patients soit 17 % des cas.
- Une métaplasie intestinale a été trouvée dans 13 % des cas.
- L'Helicobacter Pylori était positif dans 13 cas soit 22 %.
- Normale chez 4 malades soit 7 % des cas.

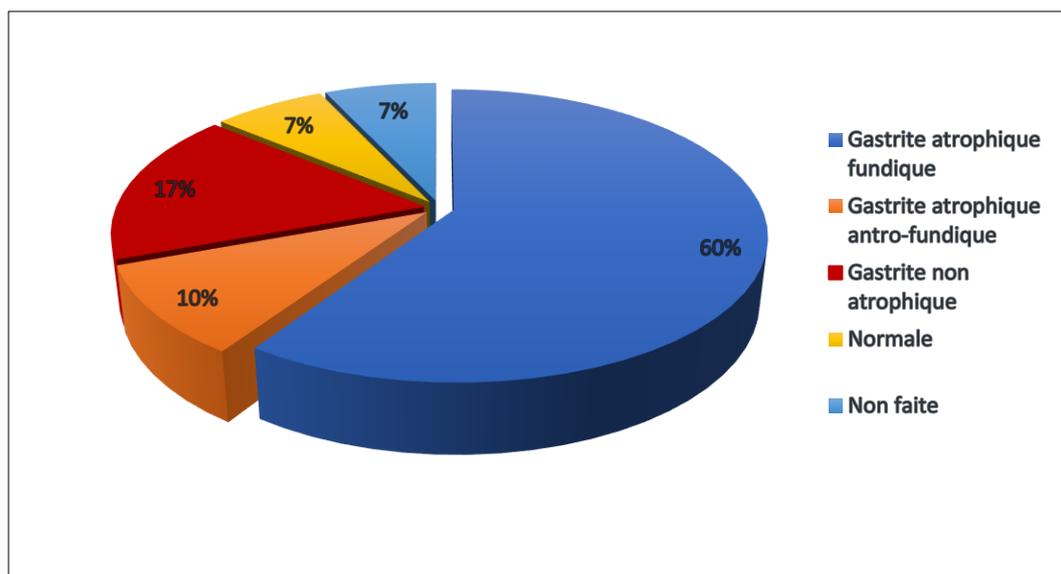


Figure 14 : Répartition selon l'aspect de la FOGD

6. Bilan immunologique :

La recherche des anticorps anti-facteur intrinsèque (Ac anti-FI) et anti-cellules pariétales gastriques (Ac anti-CPG) a été réalisée chez 36 patients soit 60 % des cas. Une positivité des Ac anti-FI a été trouvée chez 16 patients soit 27 %, et des Ac anti-CPG chez 18 patients soit 30 %. La double positivité a été retrouvée chez 15 patients (25 %).

E. Etiologies :

Les causes retenues comme responsables de la carence en vitamine B12 étaient dominées par :

- La maladie de Biermer chez 36 patients (60%) des cas.
- Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses probable chez 8 patients (13%) des cas.
- La cause n'a pas été précisée chez 16 patients (soit 28 % des cas).

Le diagnostic de la maladie de Biermer a été suspecté sur les données de la FOGD (une gastrite atrophique compatible avec l'origine auto-immune), et sur la positivité du bilan immunologique. Pour le diagnostic du syndrome de non dissociation de la vitamine B12, il a été retenu devant l'absence des caractéristiques de la maladie de Biermer, et sur la présence des facteurs prédisposants : gastrite atrophique à HP, prise d'IPP.

F. Traitement :

1. La supplémentation vitaminique :

Tous les patients ont été traités par la vitamine B12 sous forme d'hydroxocobalamine en intramusculaire (IM) dans la majorité des cas. Pour les patients qui avaient un taux de plaquettes inférieur à 50000/mm³, la voie d'administration était la voie sous cutanée jusqu'à normalisation des plaquettes.

Le schéma d'administration dépendait de la présence ou non de l'atteinte neurologique :

- Pour les patients sans atteinte neurologique, la posologie était de 5000 µg 2 à 3 fois par semaine pendant 2 semaines suivie, d'une posologie de 5000 µg/semaine pendant 1 mois, puis 5000 µg/3mois.
- En cas d'atteinte neurologique, la posologie était de 5000 µg 3 fois par semaine pendant 2 mois puis 5000 µg/3mois.

2. Autres :

Une transfusion en culots globulaires a été réalisée chez 2 patients (3 % des cas) en raison d'une mauvaise tolérance clinique de l'anémie.

Les patients ayant une carence en fer associée ont reçu en plus de la vitamine B12, un traitement martial par voie orale (37 %).

Un traitement d'éradication d'Helicobacter Pylori était prescrit pour 13 patients (22 %).

G. Surveillance :

1. Clinique :

L'évolution était marquée par l'amélioration du syndrome anémique et des signes neurologiques (sauf pour 2 patients qui n'ont pas rapporté d'amélioration de leurs paresthésies des extrémités malgré le traitement supplémentaire) pour lesquels un traitement neuropathique a été prescrit.

2. Paraclinique :

Le suivi de l'évolution paraclinique était possible chez tous nos patients. Elle était marquée par une crise réticulocytaire au 8e jour du traitement et une normalisation de l'hémogramme pour tous les patients dans un délai moyen de 40 jours.

La fibroscopie réalisée tous les 2 à 3 ans pour le dépistage du cancer gastrique a été systématique.

Hémogramme	Moyenne	Extrêmes
Hémoglobine (g/dl)	13,8	11,4-16
VGM (fl)	84,4	63-97
Leucocytes (E/mm ³)	6994	4000-11000
Plaquettes (E/mm ³)	227550	110000-514000

Tableau 4. Les caractéristiques de l'hémogramme chez nos patients après 3 mois de traitement

DISCUSSION

A. Données épidémiologies :

1. Répartition des patients selon l'âge :

De nombreuses études menées sur les anémies carencielles ont montré que les anémies mégaloblastiques existent aussi bien chez l'homme que chez la femme ; chez l'enfant que chez l'adulte et sujet âgé à une fréquence variable [23], [24].

La prévalence de l'anémie mégaloblastique dans la population adulte est mal documentée. Néanmoins certaines données permettent de l'estimer à 3,6%, elle représente 28,30 % de toutes les causes d'anémie sévère [25].

Chez les sujets âgés, il a été clairement démontré que la prévalence de l'anémie macrocytaire augmente après l'âge de 65 ans, notamment chez les hommes, atteignant 20 % chez les sujets plus de 85 ans [5], [26].

Les données épidémiologiques américaines du programme Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) montrent que 34 % des anémies du sujet âgé sont d'origine carencielle, dont 60 % sont liées à une carence en fer et 40 % en rapport avec une carence en vitamine B12 et/ou en acide folique [27], [28].

Au Maroc, une étude faite à Marrakech [57], par A. El Ouarradi et al, sur une période de six ans de 2003 à 2008, a retrouvé un âge moyen de 62 ans. En Algérie, une étude récente réalisée à Tlemcen, a retrouvé un âge moyen de 52 ans [58]. En Tunisie, une étude prospective réalisée par A Belghith et al, sur une période de trois ans, allant de 2006 à 2008, à propos de 100 cas d'anémies mégaloblastiques, a montré un âge moyen de 53,6 ans [59]. En Chine, une étude faite par JCW Chan et al, sur une période de quatre ans, de 1994 à 1997, a retrouvé un âge moyen de 73,5 ans [60]. En France, une étude faite par E

Andrès et al sur une période de 8 ans allant 1995 à 2003, a montré un âge moyen de 67 ans [61].

La moyenne d'âge de notre série était de 60 ans, avec des extrêmes allant de 25 à 91 ans et un pic de fréquence pour les sujets âgés de 56 à 65 ans, ce qui concorde avec les résultats des autres études, sauf l'étude chinoise qui a montré un âge moyen élevé (73,5 ans), ceci pourrait être expliqué par la tendance au vieillissement de la population chinoise.

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

Le tableau ci-dessous (6) montre une comparaison de la moyenne d'âge de notre série avec celle des autres études.

Auteurs et pays	Age moyen (ans)
A. El Ouarradi et al, Marrakech [57]	62
Dib A, Benmoussa C, Algérie [58]	52
Belghith et al, Tunisie [59]	53,6
JCW Chan et al, Chine [60]	73,5
E Andrès et al, France [61]	67
Notre série	60

Tableau 5. La moyenne d'âge rapportée par les différentes études

2. Répartition des patients selon le sexe :

Au CHU de Rabat [62], l'étude menée par M Maamar et al, faite de 15 hommes et 11 femmes ayant une anémie mégaloblastique, a trouvé un sex-ratio de 1,36. Au centre hospitalier provincial HASSAN I de Tiznit [63], une prédominance masculine a été retrouvée avec un sex-ratio de 1,53. Au CHU de Marrakech [57], l'étude réalisée par A. El Ouarradi et al, faite pour 121 cas dont 69 femmes et 52 hommes ayant une anémie mégaloblastique, a trouvé un sex-ratio égal à 0,75. Selon l'étude prospective réalisée par A Belghith et al, en Tunisie [59], à propos de 100 cas d'anémies mégaloblastiques, le sex-ratio était 0,81. L'étude réalisée en France par E. Andrès et al, à propos de 201 cas d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé une prédominance féminine (72% des cas) avec un sex-ratio égal à 0,39 [61]. Une étude chinoise réalisée par JCW Chan et al, a montré un sex-ratio égal à 1,08 [60].

Dans notre série, il y avait une nette prédominance masculine (63 % des cas) avec un sex-ratio égal à 1,72 ; Ce qui concorde avec les résultats de Rabat [62], de Tiznit [63], et de l'étude chinoise [60]. En revanche, le reste des études rapporte une prédominance féminine.

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que notre étude était réalisée en milieu militaire où le personnel est majoritairement masculin.

Auteurs et pays	Sex-ratio
M Maamar et al, Maroc (Rabat) [62]	1,36
A Haisoune et al, Maroc (Tiznit) [63]	1,53
A. El Ouarradi et al, Maroc (Marrakech) [57]	0,75
Belghith et al, Tunisie [59]	0,81
E Andrès et al, France [61]	0,39
JCW Chan et al, Chine [60]	1,08
Notre série	1,72

Tableau 6. La sex-ratio rapportée par différentes études

B. Les antécédents pathologiques :

Dans une étude nationale faite à Marrakech [65], sur une période de six ans, incluant 121 patients ayant une anémie mégaloblastique, Les antécédents étaient dominés par un diabète de type 2 chez huit patients , une prise d'anti-H2 chez trois patients et un vitiligo chez deux patients.

Selon l'étude prospective réalisée par A Belghith, en Tunisie [59], l'interrogatoire a révélé dans les antécédents : un accident vasculaire cérébral chez 6 patients, une thyroïdite chez 5 patients, un diabète insulino-dépendant chez un patient.

L'étude chinoise [60], a retrouvé comme antécédent : une thyroïdite chez deux patients, un thymome enlevé chez un patient, DT2 chez 11 patients, alcoolisme chez quatre patients, régime végétarien strict chez un seul patient et une gastrectomie totale chez cinq patients.

Dans notre série, et grâce aux données de l'anamnèse, les antécédents pathologiques retrouvés chez nos patients étaient : un DT2 chez 12 patients, une HTA chez 9 patients, un DT1 chez un patient, une myasthénie chez une patiente, une cardiopathie chez 3 patients, une thyroïdite (maladie de Basedow) chez 3 patients, une prise d'IPP chez un patient. Aucun individu n'avait d'antécédent de chirurgie digestive, en particulier de l'estomac ou de l'iléon terminal.

On remarque que les antécédents les plus fréquemment retrouvés dans les différentes séries sont des maladies auto-immunes, DT2, HTA, la prise des anti-H2.

C. Données cliniques :

1. Le délai de consultation :

Selon l'étude faite à Marrakech, par A. El Ouarradi et al, le délai médian de consultation est de 8 mois (1-36 mois) [57]. Au CHU de Rabat, l'étude menée par M Maamar, a trouvé un délai diagnostique moyen de 14 ± 13 mois (un mois à cinq ans) [62]. Selon l'étude faite à Dakar [64], par Sow Kowry, le délai moyen du diagnostic est de 02 mois .

Dans notre série, Le délai moyen du diagnostic était de 4 mois avec des extrêmes de 1 à 12 mois. Ce délai plus ou moins long, est en partie lié au caractère longtemps asymptomatique de la maladie. D'autre part le polymorphisme des manifestations cliniques qui est la règle, et la polyopathie habituelle chez le sujet âgé, expliquent les délais diagnostic.

2. Les motifs de consultation :

Dans l'étude du CHU de Rabat [62], dans 85 % des cas, le motif de consultation était représenté par un syndrome anémique, isolé dans 73 % des cas et associé à un tableau d'insuffisance médullaire globale dans 12 % des cas. Chez 15 % des patients, les signes neurologiques avaient révélé la maladie.

Selon une étude réalisée par K. Boughzraoune et al, en Algérie [66] ,les motifs de consultation étaient : un syndrome anémique isolé dans 27 % des cas, un syndrome anémique associé à des troubles neurologiques dans 24 % des cas, un syndrome anémique associé à des signes digestifs dans 19 % des cas ,association des trois syndromes dans 24% , et Aucun motif de consultation pour 6% des cas .

Dans notre série, le motif de consultation prédominant était le syndrome anémique isolé chez 24 malades soit 40 % des cas, ce qui est relativement similaire aux données des autres études. Les autres motifs de consultation comprennent une association de syndrome anémique à des signes neurologiques chez 16 malades soit 27 %, et à des signes digestifs chez 8 malades soit 13 %. Des troubles neurologiques isolés sont observés chez 2 malades soit 3 % des cas et de découverte fortuite lors d'un examen systématique chez 10 malades soit 17 % des cas.

Auteurs et pays	Syndrome anémique isolé	Syndrome anémique+ Signes neurologiques	Syndrome anémique + Signes digestifs	Signes neurologiques isolés	Découverte fortuite
Boughzraoune et al, Algérie [66]	27 %	24 %	19 %	-	6 %
Maamar, Maroc (Rabat) [62]	73 %	-	-	15,3 %	-
Notre série	40 %	27 %	13 %	3 %	17 %

Tableau 7. Répartition des principaux motifs de consultation rapportés par les différentes séries

3. Tableau clinique :

Les manifestations cliniques de la carence en vitamine B12 sont extrêmement polymorphes et de gravité variable, allant des polynévrites sensitives banales ou d'une simple perturbation asymptomatique de l'hémogramme à type de macrocytose ou d'hypersegmentation des neutrophiles , jusqu'à des tableaux sévères de sclérose combinée de la moelle ou d'anémie hémolytique voire de pancytopenie et de pseudomicroangiopathie thrombotique, mettant en jeu le pronostic vital [12].

a. Signes hématologiques :

Le syndrome anémique représente souvent l'essentiel du tableau clinique. Il se développe habituellement progressivement, et reste longtemps bien toléré avec son cortège de signes fonctionnels, dyspnée d'effort, angor éventuellement [19].

Un subictère et parfois une splénomégalie modérée, pouvant être au premier plan et faire penser à une authentique anémie hémolytique. Outre les désordres précités, la carence en vitamine B12 peut se révéler par un syndrome simulant une microangiopathie thrombotique [31].

Dans notre étude, le syndrome anémique a été retrouvé chez 100% des patients. Il est fait de pâleur cutanéomuqueuse chez 75 % des patients et une dyspnée chez 33 % des patients et de palpitations chez 17 % des patients. L'atteinte hématologique clinique est diversement appréciée dans la littérature, la pâleur cutanéomuqueuse est retrouvée dans 92,3% de la série de Maamar [62], et dans 45,4 % de la série de Ait Idir [67].

Le syndrome hémorragique est également rapporté dans la littérature. Dans notre série, aucun cas de syndrome hémorragique n'a été retrouvé, sachant que 38 % des patients présentent une thrombopénie, isolée ou dans le cadre d'une bicytopenie ou d'une pancytopenie. Ceci peut être expliqué par le taux relativement modéré de la thrombopénie dans notre série avec un taux moyen de plaquettes de $181\ 800/\text{mm}^3$.

b. Signes neuropsychiatriques :

Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 sont polymorphes. Ils peuvent être isolés et survenir en dehors de tout contexte hématologique [31].

Les polynévrites, surtout sensibles pures, l'ataxie et le signe de Babinski représentent les manifestations neurologiques les plus courantes. La sclérose combinée de la moelle constitue l'atteinte classique du système nerveux central, mais elle est rarement observée actuellement, cette affection associe cliniquement un syndrome pyramidal et un syndrome cordonal postérieur où l'ataxie proprioceptive et les paresthésies sont au premier plan. Les paresthésies sont décrites plusieurs mois avant les troubles de la sensibilité profonde. Le syndrome pyramidal est souvent réduit à un signe de Babinski bilatéral. Le déficit moteur est rare, il est surtout l'apanage des formes évoluées de diagnostic tardif [6], [32].

Il est à souligner que ces manifestations neurologiques sont susceptibles de se révéler, voire de s'aggraver, laissant alors des séquelles irréversibles, lors d'une supplémentation isolée et inopportune en folates en présence d'une carence en vitamine B12 (piège à folates) [5].

Il y a d'autres manifestations, plus rares encore, comme le syndrome cérébelleux, l'atteinte des nerfs crâniens (névrite optique, atrophie optique ...) et les troubles sphinctériens [6].

Des troubles de l'humeur, des tableaux psychotiques, des troubles du sommeil, des troubles obsessionnels compulsifs, un syndrome parkinsonien, ont été décrites, mais le rapport de causalité n'est pas encore démontré [31].

Un lien statistique a été mis en évidence entre la carence en cobalamines et la présence de troubles cognitifs, voire de tableaux démentiels. Néanmoins, les résultats quant à l'amélioration des altérations des fonctions supérieures après supplémentation sont discutés, discordants et souvent peu pertinents sur le plan clinique (amélioration d'échelles fonctionnelles du type Mini Mental Score). Des études complémentaires, répondant aux critères de la médecine factuelle, sont en cours pour trancher définitivement cette question [5].

Les manifestations cliniques neurologiques rapportées dans notre étude sont conformes à celles décrites habituellement dans la carence en vitamine B12. Dans notre travail, les signes neurologiques sont inauguraux dans 3 % des cas contre 15,3% dans la série de Maamar et al [62].

Les paresthésies isolées ont constitué le tableau neurologique dominant dans notre série avec 23 % des cas, proche de celui retrouvé dans l'étude d'Andrés et al [69] ,avec un taux de 10 %, et un taux de 19,2 % des cas dans l'étude de Maamar et al [62].

Le tableau de SCM est noté chez 03 patients soit 5 % des cas, ce qui rejoint la série d'Andrés et al [69]. En revanche, dans les séries de Maamar et al [62] et celles de Ait Idir [67], le tableau de SCM a dominé l'ensemble des manifestations neurologiques avec des pourcentages respectivement de 38,4%, et 63,6 %.

Pour les neuropathies périphériques surtout sensitive sont retrouvée dans 3 % des cas et dans 30,7 % dans la série de Maamar et al [62].

Concernant l'atteinte psychique, nous avons rapporté 1 seul cas de syndrome dépressif soit 2 %, nous rejoignons la série d'Ait Idir [67] avec un pourcentage de 9,1 %.

Le tableau suivant résume les résultats de l'atteinte neurologique en comparaison avec ceux de la série de Maamar, de Ait Idir et la série d'Andrés et al.

L'atteinte neurologique	Série de Maamar et al [62]	Série de Ait Idir [67]	Série d'Andrés et al [69]	Notre série
SCM	38,4	63,6	1	5
Neuropathie périphérique sensitive	30,7	36,4	46,2	3
Paresthésies isolées	19,2	–	10	23
Troubles psychiatriques	–	9,1	–	2

Tableau 8. Tableau comparatif des résultats de l'atteinte neurologique en (%)

c. Signes digestifs :

La glossite de Hunter constitue un signe classique et fréquent d'une carence en vitamine B12. Elle peut se présenter sous deux formes cliniques. La forme initiale, inflammatoire, est caractérisée par l'apparition de zones lisses et de plaques érythémateuses brillantes et sèches, préférentiellement situées au niveau de la pointe et des bords de la langue. Ces plaques peuvent s'ulcérer. La phase atrophique fait suite à la phase inflammatoire ou survient d'emblée. Les papilles disparaissent, la langue prend un aspect vernissé [33].

Actuellement, la glossite de Hunter est rarement observée car elle correspond à un stade évolutif avancé. Elle constituait un signe caractéristique de l'anémie de Biermer et les signes précoces étaient méconnus. Dans la majorité des cas publiés, la glossite atrophique d'origine carencielle n'intéresse qu'une partie de la langue. Il y a toujours une zone de transition entre la zone atrophique et le reste de la langue. Certains auteurs considèrent que 50 % de la surface de la langue doit être atteinte pour parler d'atrophie. L'érythème peut prendre un aspect en bandes semblable à celui de la glossite de Moëller que les auteurs allemands identifient à la glossite de Hunter [6].



Figure 15 : Glossite de Hunter [34]

Une autre manifestation classique de la carence en vitamine B12 est la stomatodynie, caractérisée par des sensations douloureuses intéressant la cavité buccale. Des douleurs abdominales, dyspepsie, nausées et vomissements, diarrhées, troubles fonctionnels intestinaux sont parfois décrites. D'autres signes buccaux ont été plus rarement rapportés : lésions ulcérées, aphtose, perlèche [8], [33].

Dans notre étude, Les manifestations digestives ont été présentes chez 27 % des patients. Les épigastalgies ont été décrites au premier plan avec un pourcentage de 25 %, correspond aux résultats de littérature avec 35 % dans la série de Maamar et al [62] et 18,2 % dans l'étude de Ait Idir [67]. La glossite de Hunter retrouvée dans 15 % des cas dans notre série, correspond également aux résultats de littérature avec 9,1 % des cas dans l'étude de Ait Idir [67] et 10,5 % des cas dans la série de Loukili et al [68].

Des troubles du transit chez 4 patients soit 7% des cas, repartis en 3 cas de constipation, et 1 cas de diarrhée, ce qui concorde avec les autres études.

L'atteinte digestive	Série de Maamar et al [62]	Série de Ait Idir [67]	Série de Loukili et al [68]	Notre série
Epigastalgies	35	18,2	-	25
Glossite de Hunter	92,3	9,1	10,5	15
Troubles du transit	15	-	-	7

Tableau 9. Tableau comparatif des résultats de l'atteinte digestive en (%)

d. Manifestations vasculaires :

Lors d'une carence en vitamine B12, le taux d'homocystéine est, en moyenne, de 20 à 30 $\mu\text{mol. L}^{-1}$, ce qui représente une hyperhomocystéinémie modérée (par rapport à l'hyperhomocystéinémie sévère où le taux est supérieur à 80 $\mu\text{mol/L}$). L'hyperhomocystéinémie est actuellement reconnue comme un facteur de risque indépendant de maladie thromboembolique

veineuse. Théoriquement, l'hyperhomocystéinémie, même modérée, a des effets procoagulants sur les cellules endothéliales. Elle agit également sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux et favorise l'initiation et la progression du processus d'athéromatose [6].

En pratique, une thrombose associée à une anémie arégénérative, une macrocytose ou une hémolyse et/ou à des manifestations neuropsychiatriques doit faire rechercher une carence en vitamine B12. Les cas de carence en vitamine B12 révélés par une thrombose veineuse profonde sont le plus souvent en rapport avec une maladie de Biermer ou avec une insuffisance d'apport exogène [6].

e. Autres manifestations :

- **Lésions dermatologiques :** Une hyperpigmentation est parfois notée au niveau des zones découvertes [19].
- **Lésions vasculaires :** L'athérosclérose et les accidents vasculaires ont été évoqués comme des manifestations associées à l'hyperhomocystéinémie due à la carence en vitamine B12. Le lien n'est toutefois pas encore bien documenté [31].
- **Lésions gynécologiques :** à type d'atrophie de la muqueuse vaginale et infections chroniques vaginales (surtout mycoses) et/ou urinaires; hypofertilité et avortements à répétition ont été décrits aussi [35].

D. Données biologiques :

1. Hémogramme :

C'est l'examen de base qui permet d'affirmer le diagnostic d'une anémie macrocytaire normochrome qui constitue l'anomalie la plus fréquemment retrouvée au cours d'une carence en cobalamine. La macrocytose est classiquement très marquée, en général supérieure à 110-120 fl. Une leucopénie et/ou une thrombopénie de sévérité variable y sont souvent associées, réalisant des tableaux de pancytopénie [31].

a. Répartition selon le taux d'hémoglobine (Hb) :

Selon l'étude rétrospective française d'E. Andrés et al [70], l'hémogramme a révélé une hémoglobine moyenne à $7,9 \pm 2,4$ g/dl avec des extrêmes allant de 3,2 à 11 g/dl.

En Chine, l'étude prospective réalisée par JCW Chan et al [60], à propos de 52 cas, sur une période de trois ans, a montré une hémoglobine moyenne de 8,1 g/dl avec des extrêmes de 4,7 à 13 g/dl.

L'étude prospective réalisée par A Belgith et al en Tunisie [59], a retrouvé une valeur moyenne d'hémoglobine égale à 7,2 g/dl (3,5-12,3g/dl).

Dans l'étude nationale faite à Marrakech par H Nafil et al [65], l'analyse de l'hémogramme a objectivé une anémie avec un taux moyen d'hémoglobine à 6,9 g/dl.

Dans notre série, la valeur moyenne d'hémoglobine était de 8,71 g/dl, avec des extrêmes allant de 4,3 à 12,3 g/dl, ce qui concorde avec les résultats des autres études, surtout ceux rapportés par la Chine et la France, ceci peut être expliqués par la consultation précoce des malades.

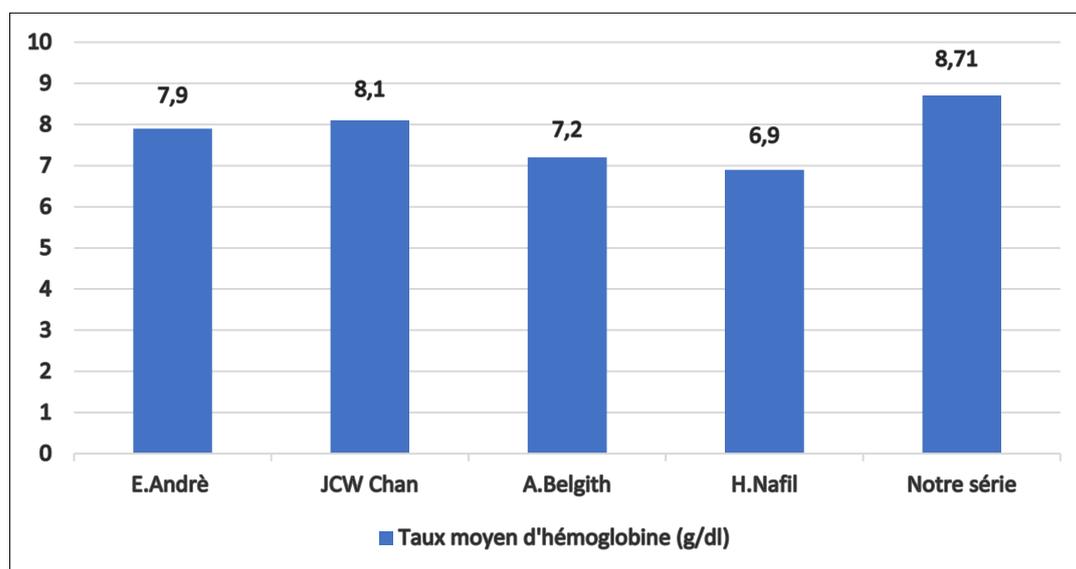


Figure 16. La valeur moyenne d'Hb rapportée par différentes études

Auteurs et pays	Valeur moyenne d'Hb (g/dl)
E. Andrès et al, France [70]	7,9
JCW Chan et al, Chine [60]	8,1
A Belgith, Tunisie [59]	7,2
H Nafil, Maroc (Marrakech) [65]	6,9
Notre série	8,71

Tableau 10. La valeur moyenne d'Hb rapportée par différentes études

b. Répartition selon le VGM :

Dans L'étude chinoise réalisée par JCW Chan et al [60], tous les malades avaient une anémie macrocytaire VGM \geq 100 fl, et 48,1 % des patients avaient un VGM \geq 120 fl.

Une étude faite à Dakar [64], réalisée par Sow Kowry à propos de 45 dossiers, allant de 2000 à 2002, a montré que l'anémie était macrocytaire dans la majorité des cas (70,9%), normocytaire dans 15,5% des cas et microcytaire dans 4,4% des cas. La valeur moyenne de VGM était de 107,4 fl avec des extrêmes de 77,6 à 133,3 fl.

Selon l'étude prospective réalisée par A Belghith, en Tunisie [59]. La macrocytose est présente chez 92 % malades. Une anémie normocytaire est décrite chez 6 % malades et une anémie microcytaire chez 2 % malades. La valeur moyenne de VGM était de 112,4 avec des extrêmes de 62,5 - 142.

Dans notre série, la majorité des patients 95 % avaient une anémie macrocytaire avec un VGM moyen égal à 113,48 fl, ce qui concorde avec les données de la littérature. 3 malades de notre série ont présenté une anémie normocytaire, ceci pourrait s'expliquer soit par une carence en fer associée, soit par la prise d'un traitement vitaminique qui a pu décapiter l'anémie mégaloblastique.

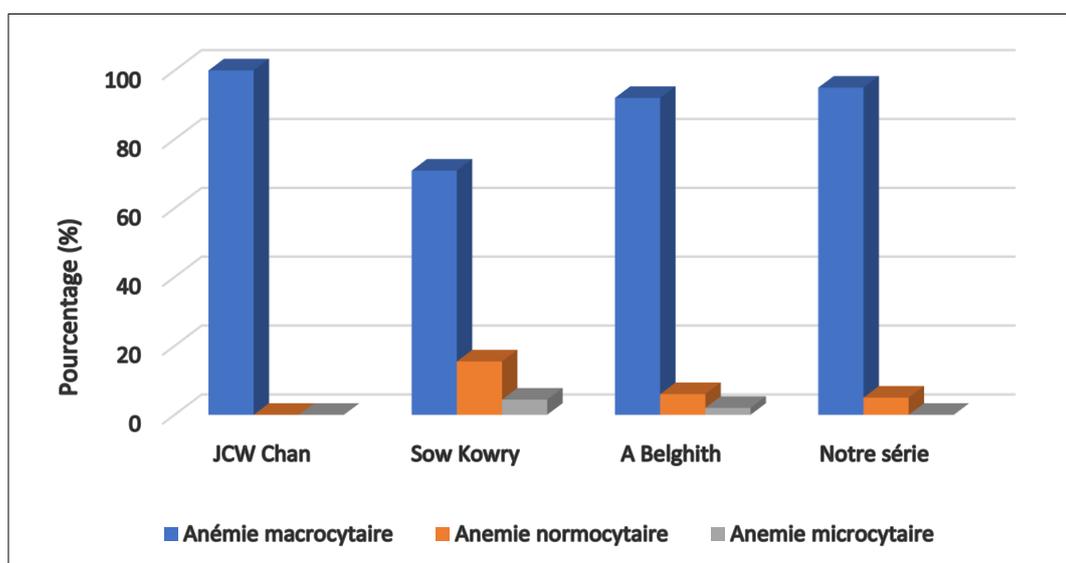


Figure 17. Comparaison entre les différentes études selon le type d'anémie

Auteurs et pays	Valeur moyenne de VGM (fl)
JCW Chan et al, Chine [60]	–
Sow Kowry, Sénégal [64]	107,4
A Belghith, Tunisie [59]	112,4
Notre série	113,48

Tableau 11. Le VGM moyen rapporté par les différentes séries

c. Répartition selon la valeur de réticulocytes :

L'origine centrale médullaire de l'anémie est évoquée devant un taux bas de réticulocytes. En effet, la réticulocytose permet d'apprécier la production érythrocytaire de la moelle osseuse, et de préciser le caractère central ou périphérique de l'anémie [11].

Dans l'étude réalisée par E. Andrès et al sur cinq ans [70], le nombre moyen de réticulocytes était de 20 ± 5 G/l.

Une étude réalisée au Sénégal par Sow Kowry [64], a montré que la valeur de réticulocytes variait entre 2,48 et 89 G/l, avec une moyenne de 44,61G/l.

Dans notre série, tous les patients avaient des réticulocytes inférieurs à 120 000 réticulocytes/mm³, ce qui concorde avec les résultats des autres études. Tous nos malades avaient une anémie arégénérative avec un taux moyen de réticulocytes égal à 36 822/mm³.

Auteurs et pays	Taux moyen de réticulocytes (E/mm ³)
E. Andrès et al, France [70]	20000
Sow Kowry, Sénégal [64]	44610
Notre série	36822

Tableau 12. La valeur moyenne de réticulocytes rapportée par différentes études

d. Répartition selon la valeur des leucocytes :

Dans notre série, la valeur de leucocytes variait entre 1980/mm³ et 10430/mm³ avec une valeur moyenne de 5488/mm³, ce qui est en conformité avec les différentes séries, notamment celle de A. El Ouarradi et al [57] et de JCW Chan [60]. Parmi les 60 patients de notre série, 11 patients (18%) avaient une leucopénie avec des leucocytes inférieurs à 4000/mm³, ceci se rapproche plus des résultats de la série de E. Andrès et al [61] et A. El Ouarradi et al [57].

Auteurs et pays	Valeur moyenne de leucocytes (10 ³ /mm ³)	Pourcentage de leucopénie (%)
A. El Ouarradi, Maroc (Marrakech) [57]	5,12	29
JCW Chan, Chine [60]	5	30,8
E. Andrès et al, France [61]	6,2	13,9
Notre série	5,48	18

Tableau 13. La valeur moyenne de leucocytes et le pourcentage de leucopénie rapportés par différentes études

e. Répartition selon la valeur de neutrophiles :

Dans notre série, la valeur de polynucléaires neutrophiles variait entre $800/\text{mm}^3$ et $5050/\text{mm}^3$ avec une valeur moyenne de $2470/\text{mm}^3$. 6 patients (10%) de notre série avaient une neutropénie avec des neutrophiles inférieurs à $1500/\text{mm}^3$, ce qui concorde avec les données de la littérature surtout avec les résultats rapportés par l'étude réalisée par A. El Ouarradi [57] et aussi avec ceux de l'étude française réalisée par E. Andrés et al [61].

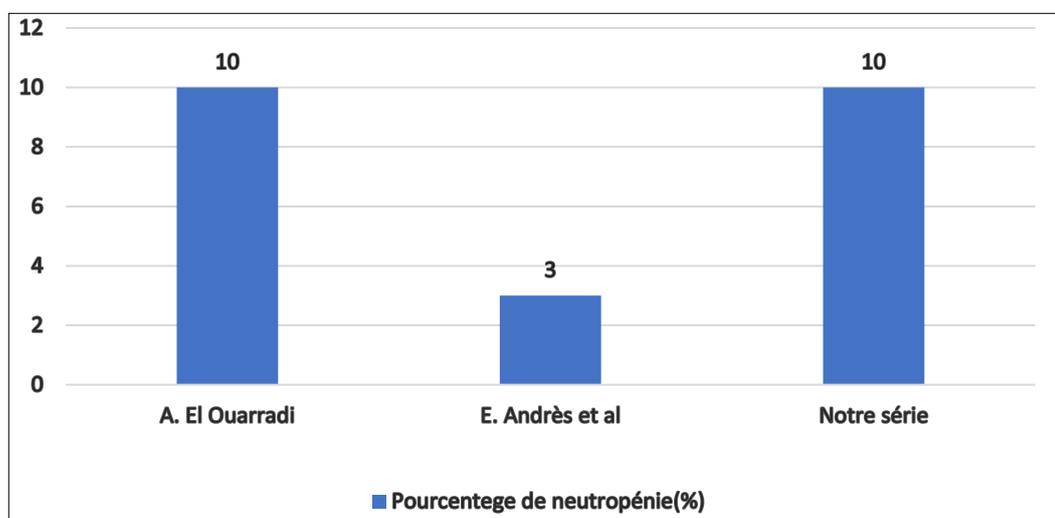


Figure 18. Le pourcentage de neutropénie rapporté par les différentes études

f. Répartition selon la valeur de plaquettes :

Selon l'étude faite à Marrakech [71], par M. Lagrine à propos de 24 cas, la valeur moyenne de plaquettes était $118,3 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ et thrombopénie chez 35,5% des cas.

Selon une étude réalisée en France par E. Andrés et al [61], sur huit ans à propos de 201 cas, la valeur moyenne de plaquette était $146 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, avec des extrêmes allant de 27 à $580 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ et une thrombopénie chez 10% des cas.

L'étude prospective réalisée en Chine par JCW Chan [60], a retrouvé une valeur moyenne de plaquette égale à $157 \cdot 10^3/\text{mm}^3$, avec des extrêmes allant de 15 à $280 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ et une thrombopénie chez 25% des cas.

Dans notre série, la valeur de plaquettes variait entre $15 \cdot 000/\text{mm}^3$ et $550 \cdot 000/\text{mm}^3$ avec une valeur moyenne de $181 \cdot 800/\text{mm}^3$, ce qui est un peu similaire aux résultats des autres études.

La thrombopénie était assez fréquente (38 %), ce qui se rapproche de la littérature, sauf de l'étude française [61] qui rapporte un pourcentage très bas (10%) de thrombopénie et qui peut être expliqué par la rapidité du diagnostic chez ses patients.

Auteurs et pays	Valeur moyenne de Plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$)	Pourcentage de thrombopénie (%)
M. Lagrine, Maroc (Marrakech) [71]	118,3	35,5
E. Andrès et al, France [61]	146	10
JCW Chan, Chine [60]	157	25
Notre série	181	38

Tableau 14. La valeur moyenne de plaquettes et le pourcentage de thrombopénie rapportés par différentes études

g. Représentation selon le nombre des cytopénies :

Dans notre série, l'étude de l'hémogramme a révélé : une anémie isolée chez 30 malades soit 50 % des cas, une bicytopénie chez 26 malades soit 43% des cas et une pancytopénie chez 4 malades soit 7 % des cas.

On observe une nette prédominance de l'anémie isolée (50% des cas), ce qui concorde avec les résultats des différentes séries à l'exception de celle de A Haissoune et al à Tiznit [63], où la pancytopénie constitue la manifestation hématologique la plus fréquente (60,5%), ce qui peut être expliqué par le retard diagnostique. On peut conclure que même si l'anémie macrocytaire est souvent le signe révélateur, les autres lignées peuvent aussi être touchées, ce qui se traduit par des bicytopénies ou pancytopénies.

Auteurs et pays	Anémie isolée (%)	Bicytopénie (%)	Pancytopénie (%)
A Belghith, Tunisie [59]	45	31	21
M. Lagrine, Maroc (Marrakech) [71]	62,5	12,5	25
E. Andrès et al, France [61]	37	-	5
A Haissoune et al, Maroc (Tiznit) [63]	10,5	28,9	60,5
Notre série	50	43	7

Tableau 15. Distribution selon le nombre de cytopénies

2. Frottis sanguin :

L'examen du frottis sanguin montre des anomalies morphologiques caractéristiques, telles que des hématies de grande taille, avec une anisocytose, des corps de Jolly, des déformations globulaires avec ovalocytes et des polynucléaires neutrophiles de grande taille avec des noyaux hypersegmentés (déviations de la formule d'Arneth vers la droite) [11], [36].

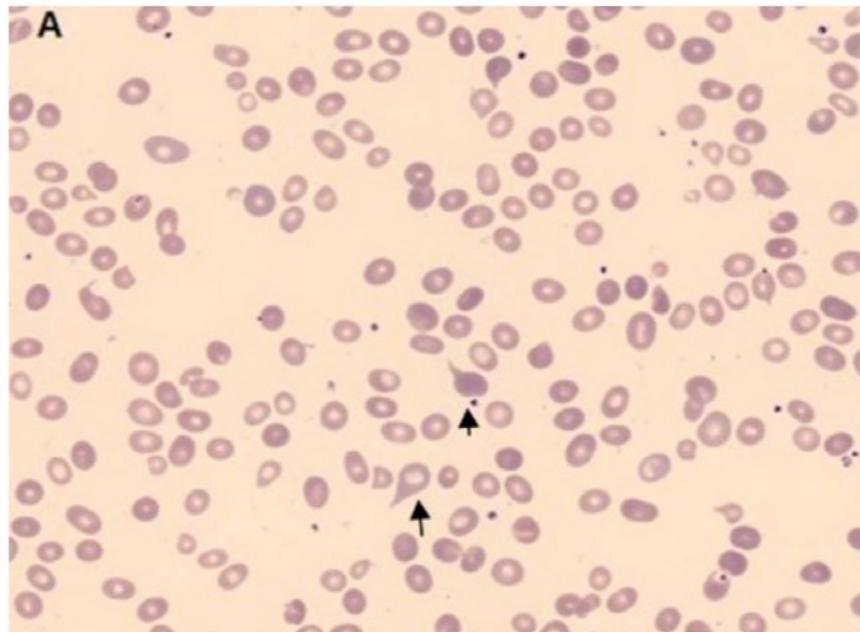


Figure 19. Frottis de sang périphérique où l'on trouve une anisocytose, une poikilocytose et quelques dacryocytes [37].

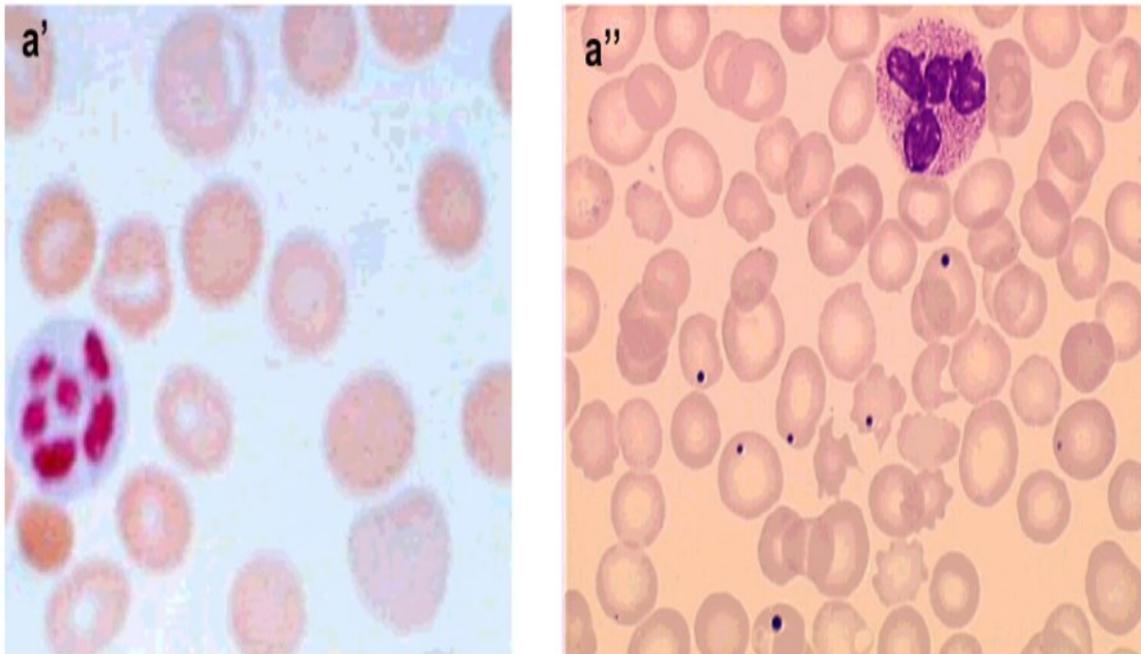


Figure 20. Frottis sanguin : a') présence d'une hypersegmentation des neutrophiles, a'') présence de corps de Jolly [11].

3. Dosage de la vitamine B12 et folates :

L'évaluation spécifique de la carence en vitamine B12 commence par le dosage de la cobalamine sérique totale. Plusieurs définitions de la carence en vitamine B12 ont été proposées dans la littérature .Ainsi en pratique, nous retenons le diagnostic de carence en vitamine B12 devant : une vitamine B12 sérique < 200 pg/ml sur deux prélèvements ; ou une vitamine B12 sérique < 200 pg/ml sur un seul prélèvement en association avec une élévation de l'homocystéine totale sérique > 13 μ mol/l [35], [38].

Dans les carences en folates, le taux des folates dans le sérum et dans les hématies est diminué, tandis que le taux de vitamine B12 sérique est normal, le meilleur marqueur de carence est le taux des folates érythrocytaires, le taux des folates sériques étant facilement influencé par les prises alimentaires récentes. Chez le sujet non carencé, le taux de l'acide folique érythrocytaire est supérieur à 140 ng/ml [5], [19].

Dans l'étude menée par A Haissoune et al à Tiznit [63], une valeur basse de vitamine B12 sérique inférieure à 200 pg/ml a été observée chez 100 % des cas avec une valeur moyenne égale à 65,92 pg/ml (allant de 30 à 131 pg/ml). Concernant le dosage sérique des folates, il a été réalisé chez 57,89 % des cas et était normal chez tous ces patients avec une valeur sérique moyenne de 15,40.

Selon l'étude de H Nafil et al [65] réalisée à Marrakech, La valeur moyenne de vitamine B12 était de 72 pg/ml (allant de 20 à 180 pg/ml).

L'étude chinoise réalisée par JCW Chan et al [60], a retrouvé une valeur de vitamine B12 faible dans 88,5% des cas avec une valeur moyenne égale à 56 pg/ml (de 0 à 159 pg/ml) et une carence associée de vitamine B12 et des folates dans 9,6% des cas.

Dans notre série, Le dosage de la vitamine B12 a été réalisé chez tous nos patients. Une valeur basse de vitamine B12 sérique inférieure à 200 pg/ml a été observée chez les 58 patients soit 97 %, avec une valeur sérique moyenne de 66,3 pg/ml (les extrêmes variaient entre 26 et 144 pg/ml).

Le dosage sérique des folates a été réalisé chez 13 malades soit 22 % des patients. Il était normal chez tous ces patients.

On peut conclure que nos résultats sont en conformité avec la littérature.

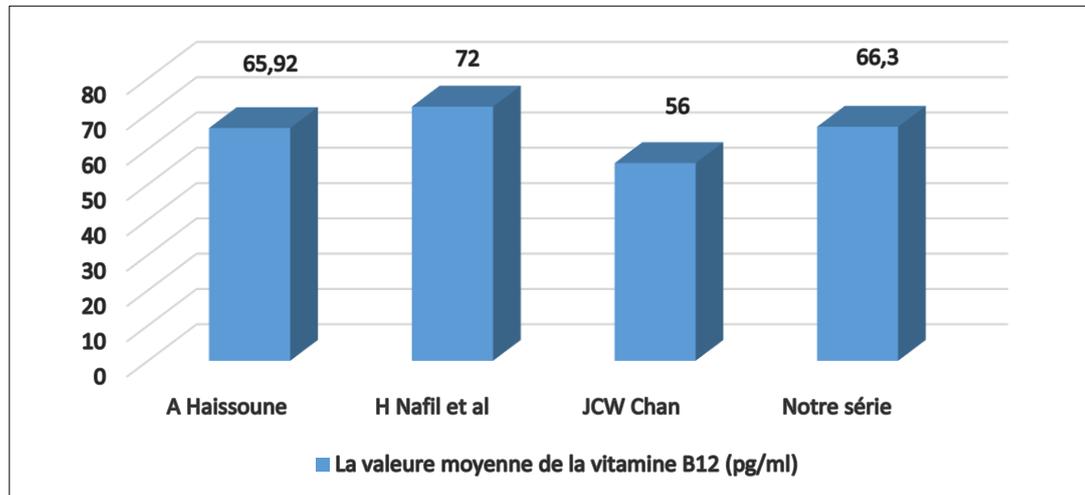


Figure 21. Comparaison des valeurs moyennes de vitamines B12 rapportées par différentes études

4. Dosage des métabolites vitaminiques :

Si le dosage de vitamine B12 se situe dans la limite inférieure basse, il est intéressant de doser l'homocystéine totale ou l'acide méthylmalonique. Les concentrations de ces dernières seront augmentées en cas de déficit en vitamine B12. L'homocystéine est également élevée en cas de carence en folate et de maladie rénale, mais pas l'acide méthylmalonique, ce qui en fait un marqueur plus spécifique de la carence en vitamine B12 [38].

5. Bilan martial :

Au CHU de Marrakech , l'étude réalisée par A. El Ouarradi et al [57], une carence martiale a été observée chez 6 malades soit 5% des cas.

En Algérie, l'étude réalisée par FZ Touil [72], sur une période de cinq ans, à propos de 395 cas, le dosage du fer sérique a été demandé pour 117 patients, 33 de ces patients ayant une carence martiale soit 38%.

Dans notre série, le bilan martial a été demandé chez tous nos patients à la recherche d'une carence martiale associée. Il objectivait dans 22 cas (37%) une carence martiale associée.

On peut conclure que nos résultats du bilan martial concordent avec les données de la littérature surtout avec ceux rapportés par l'étude Algérienne réalisée par FZ. Touil.

6. Autres examens :

Le taux de bilirubine libre est élevé, ainsi que celui du LDH sérique qui atteint des valeurs excessivement élevées, surtout dans les carences profondes en vitamine B12, alors que le taux de l'haptoglobine est bas. Ceci est expliqué par l'hémolyse intramédullaire [11], [19].

7. Myélogramme :

La réalisation d'une exploration médullaire peut parfois s'avérer indispensable à l'exploration d'une anémie macrocytaire lorsque le taux vitamérique n'est pas franchement bas ou lorsqu'un autre diagnostic paraît possible [38].

S'il est réalisé, il montre habituellement une moelle osseuse hypercellulaire avec un excès d'érythroblastes immatures, la plupart de grande taille, d'où le nom de mégalo-blastes. Les mégalo-blastes se caractérisent par asynchronisme entre la maturation du cytoplasme et celle du noyau. La moelle est dite riche ou bleue du fait de l'hyperbasophilie cytoplasmique [11], [19].

Les précurseurs de la lignée granuleuse sont aussi de grande taille, notamment les métamyélocytes et les myélocytes [19].

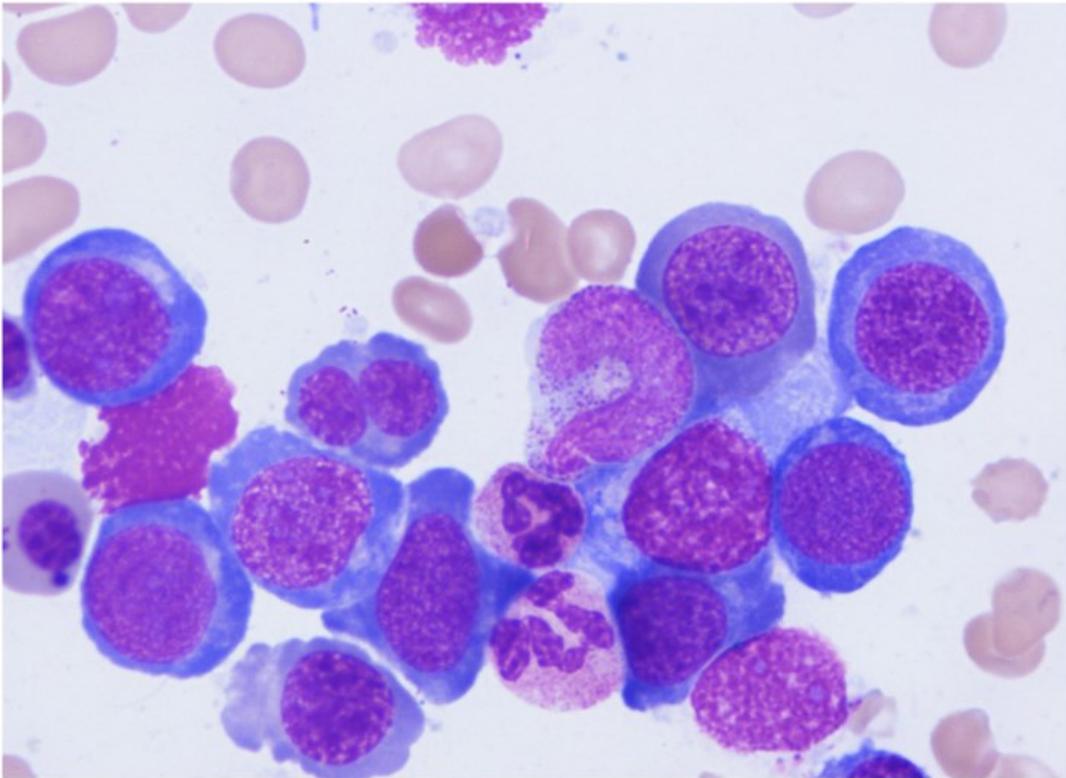


Figure 22. Aspect de myélogramme : mégaloblastose médullaire : [39].

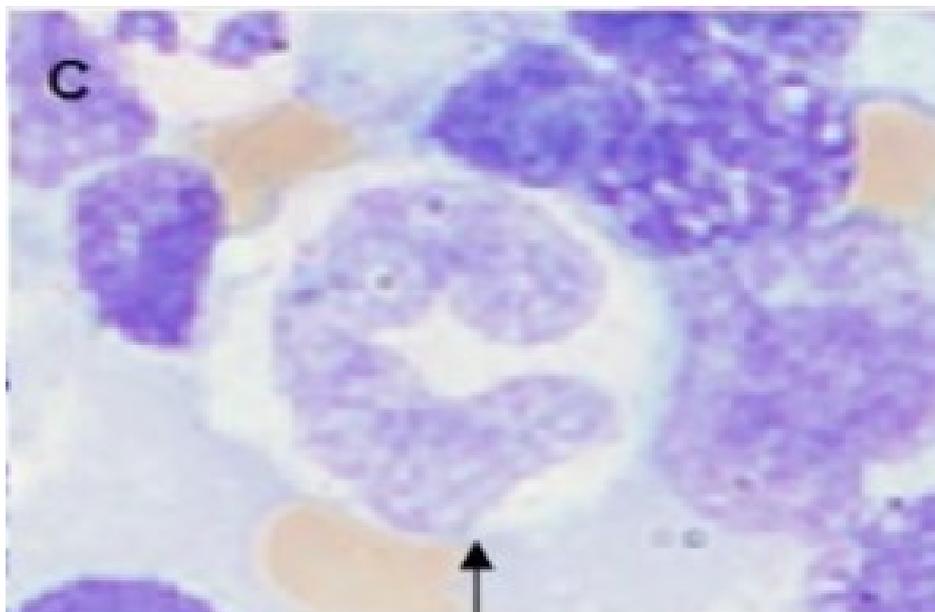


Figure 23. Myélogramme : présence de métamyélocyte géant [37]

En France, dans l'étude réalisée par E. Andrès et al [70], à propos de 20 observations, le myélogramme a été effectué chez 16 patients et mettait en évidence des mégalo-blastes dans 11 cas (69 %), une augmentation modérée de la richesse cellulaire dans 3 cas et était interprété comme normal dans 2 cas.

Dans L'étude chinoise, réalisée par JCW Chan [60] sur une période de quatre ans, à propos de 52 cas d'anémies mégalo-blastiques, le myélogramme a été réalisé chez 39 malades (75% des cas), il était en faveur de l'anémie mégalo-blastique.

Selon l'étude prospective réalisée par A Belghith [59], en Tunisie , à propos de 100 cas d'anémies mégalo-blastiques, la mégalo-blastose médullaire est retrouvée dans 64 cas (71,11 %), pour les autres malades, soit il s'agissait d'un aspect décapité ou de frottis non contributif.

Dans notre étude, le myélogramme a été réalisé chez 2 patients (3%), qui présentaient des signes cliniques et de l'hémogramme orientant vers une carence en vitamine mais dont le dosage est revenu normal. Il a objectivé dans les 2 cas : Une moelle riche d'aspect mégalo-blastique, montrant de nombreux mégacaryocytes parfois dystrophiques. La lignée granuleuse était aussi siège de dystrophie avec présence de métamyélocytes géants.

E. Données étiologiques :

1. Bilan étiologique :

a. Bilan immunologique :

Dans la littérature, les anticorps anti-cellules pariétales, anti facteur intrinsèque, ont été mis en évidence dans le sérum des patients présentant une anémie pernicieuse [40].

Les anticorps anti-cellules pariétales présentent une sensibilité élevée (81 %) et une spécificité (90 %), tandis que les anticorps anti-facteur intrinsèque ont une spécificité élevée (100 %) mais une faible sensibilité (27 % à 50 %). La combinaison de ces 2 tests augmente considérablement leurs performances diagnostiques, avec une sensibilité de 73 % et une spécificité de 100 % dans l'anémie pernicieuse [38].

Selon l'étude menée par H Nafil et al à Marrakech [65], la recherche d'auto-Ac (anti-FI et anti-CPG) a été positive dans 52 cas (43 %). Les Ac anti-FI étaient présents en l'absence des Ac anti-CPG dans dix cas (8,3 %), alors que les Ac anti-CPG étaient présents en l'absence des Ac anti-FI dans 18 cas (14,9 %). La coexistence des deux auto-Ac a concerné 24 cas (19,8 %).

A propos de l'étude faite à Tunis par Belgith et al [59], les anticorps Ac anti-FI étaient positifs chez 32 % des patients et les Ac Anti-CPG chez 85,9 % des patients.

Dans notre série, la recherche des Ac anti-FI et Ac anti-CPG a été réalisée chez 36 patients soit 60 % des cas. Une positivité des Ac anti-FI a été trouvée chez 16 patients soit 27 %, et des Ac anti-CPG chez 18 patients soit 30 %. La double positivité a été retrouvée chez 15 patients (25 %), ce qui concorde avec les données de la littérature.

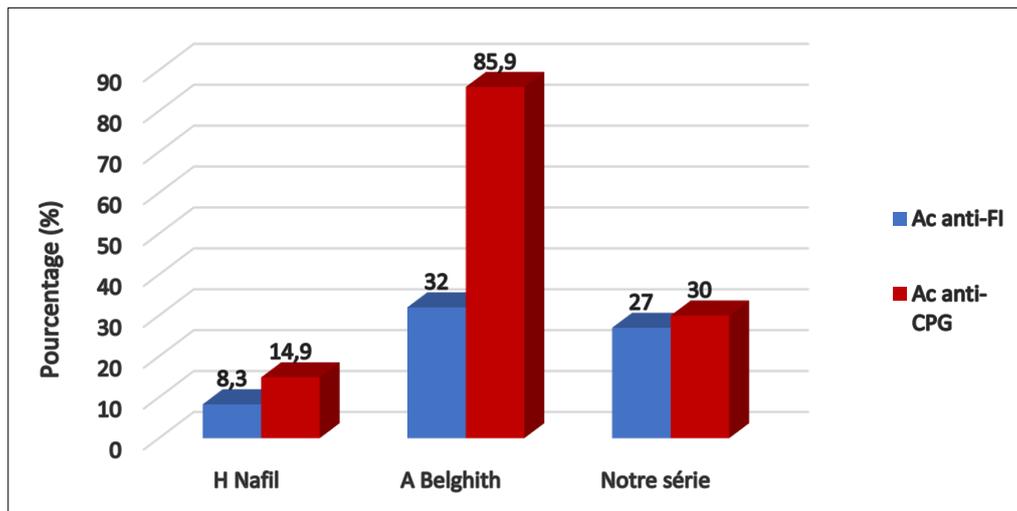


Figure 24. Le pourcentage des auto-Ac rapporté par les différentes études

b. Fibroscopie gastro-duodénale avec biopsie :

La fibroscopie joue un rôle dans le diagnostic étiologique des carences en vitamines B12 : elle permet d'évaluer l'état de la muqueuse gastrique macroscopiquement, et microscopiquement à l'aide des biopsies au niveau gastrique, fundique et antrale à la recherche d'une atrophie, de son étendue, et de la présence d'*Helicobacter pylori* [36].

L'aspect de la gastrite atrophique chronique se reconnaît macroscopiquement par le manque de plis dans la muqueuse gastrique et l'amincissement de celle-ci. La présence d'une gastrite atrophique fundique, épargnant l'antra (dite de type A) est en faveur de l'origine auto-immune [36].

Sur le plan histologique, Les échantillons de biopsie gastrique des patients atteints d'anémie pernicieuse montrent un infiltrat cellulaire mononucléaire dans la sous-muqueuse s'étendant dans la lamina propria entre les glandes gastriques, qui peut être associé à des lésions de métaplasie intestinale [36].

Elle joue en plus un rôle important dans le suivi de la maladie de Biermer vu le risque d'adénocarcinomes gastriques, et plus encore de tumeurs carcinoïdes gastriques, d'où la nécessité d'une surveillance endoscopique tous les 2 à 3 ans [19]

Selon l'étude faite à Marrakech par H Nafil et al [65] , la fibroscopie gastrique avec biopsies était normale dans 17,3 % des cas. Elle a permis de trouver une gastrite fundique auto immune dans 43 % des cas, une gastrite atrophique dans 39,7 % des cas, et une métaplasie intestinale dans 22 cas (18,2 %). Des signes de dysplasie ont concerné un cas (0,8 %). Une infection à HP a été diagnostiquée dans 88 cas (72,7 %).

Selon l'étude menée à Tiznit par A Haissoune et al [63] , la fibroscopie a été réalisée dans 92,1 % des cas, elle était en faveur d'une gastrite atrophique fundique dans 39,5% des cas, une gastrite antro-fundique atrophique dans 34,2% des cas .Une infection à HP a été diagnostiquée dans 7,9% des cas.

L'aspect a été normal dans 7,9% des cas.

Dans notre série, la FOGD a été réalisée chez 56 patients (4 patients ont refusé de la faire), elle était en faveur d'une gastrite fundique atrophique chez 36 patients soit 60 % des cas, d'une gastrite antro-fundique atrophique chez 6 patients soit 10 % cas. Alors qu'une gastrite non atrophique est retrouvée chez 10 patients soit 17 % des cas. Une métaplasie intestinale a été trouvée dans 13 % des cas. L'Helicobacter Pylori était positif dans 13 cas soit 22 %. L'aspect a été normal chez 4 malades soit 7 % des cas.

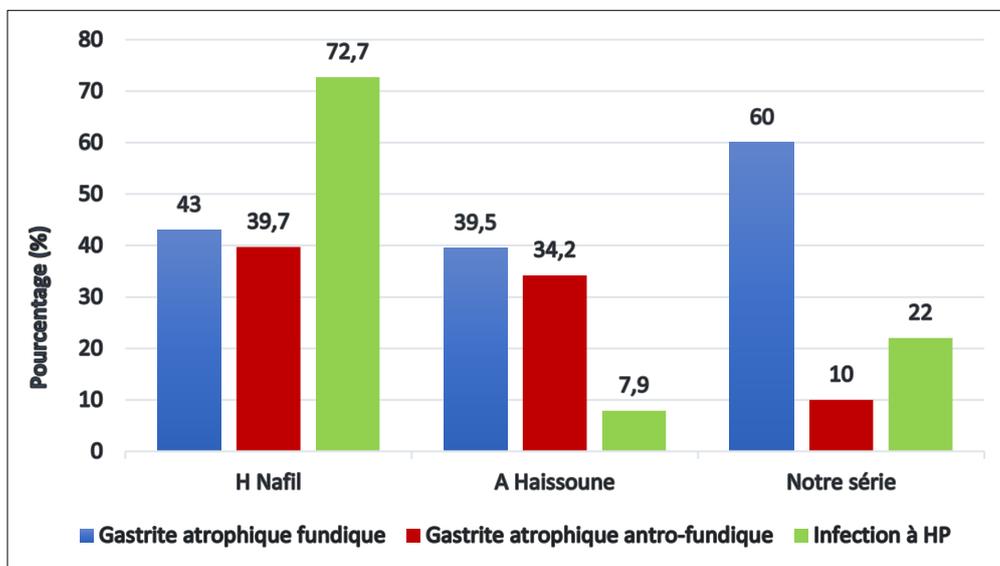


Figure 25. Comparaison des résultats de la FOGD de notre série et ceux rapportés par les autres séries

c. Test de schilling :

Le test de Schilling était couramment pratiqué pour mesurer l'absorption de la vitamine B12. Ce test consiste en une mesure de la radioactivité urinaire après ingestion de 0,5 à 1 μ Ci de ^{57}Co -cyanocobalamine ; on administre 1 à 2 h après, par voie intramusculaire, 1 000 μ g de vitamine B12 non marquée pour saturer les transcobalamines sériques et permettre l'élimination dans les urines de la ^{57}Co -cyanocobalamine absorbée. Plus de 10% de la radioactivité ingérée est normalement retrouvée dans les urines de 24 h. Une excrétion

urinaire inférieure à 10 %, et corrigée par le FI exogène, est le signe d'une malabsorption d'origine gastrique, alors que la non-corrrection par le FI exogène est le signe d'une malabsorption intestinale. Il faut noter qu'actuellement, le test de Schilling n'a plus sa place dans l'exploration [19], [40].

2. Démarche diagnostique :

Les différentes étapes du diagnostic positif et étiologique de la carence en vitamine B12 selon Andrés sont représentées sur le schéma suivant [5] :

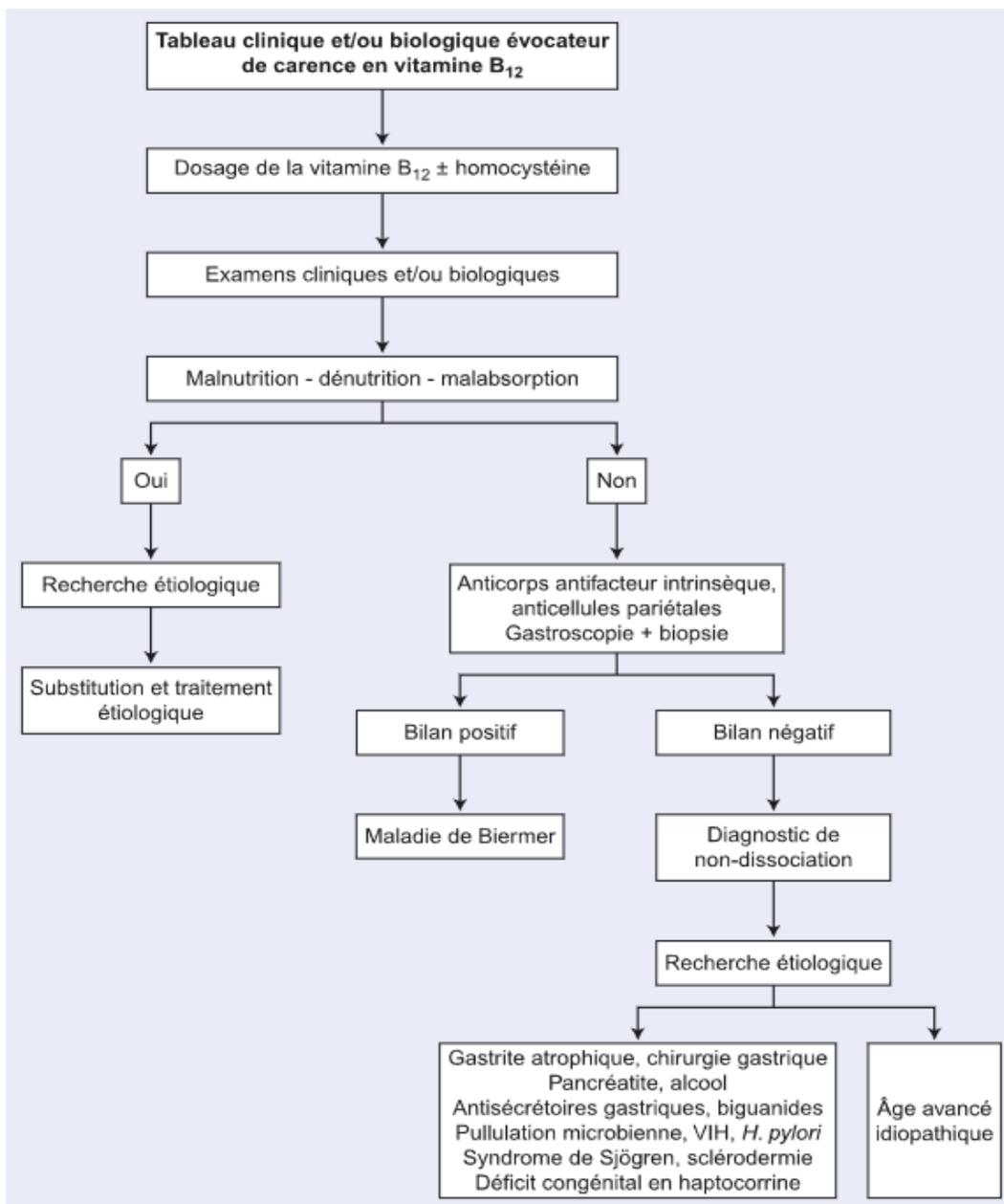


Figure 26. Les étapes du diagnostic de la carence en vitamine B12 [5]

3. Etiologies des carences en vitamine B12 :

Chez l'adulte, les étiologies des carences en B12 sont représentées principalement par le syndrome de non-dissociation de la B12 de ses protéines porteuses et la maladie de Biermer [41].

a. Maladie de Biermer :

Autrefois appelée anémie pernicieuse, est une maladie auto-immune affectant principalement la femme. Elle est rare avant 30ans [42], [43].

Elle est caractérisée par une malabsorption sélective de la vitamine B12 par tarissement de la sécrétion du FI, secondaire à une destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique (classique gastrite atrophique auto-immune de type A), par un processus d'auto-immunité à médiation principalement cellulaire [44].

L'anémie est le signe le plus souvent rencontré au cours de cette maladie auto-immune, avec les signes fonctionnels qui l'accompagne, suivant la gravité de celle-ci. Elle peut comporter assez souvent une note hémolytique avec subictère. Parfois des signes en rapport avec l'atrophie de la muqueuse digestive qui sont mis en avant (glossite atrophique avec sécheresse buccale...) ou une symptomatologie neurologique [42].

L'association de la maladie de Biermer à des pathologies auto-immunes telles que le diabète de type 1, la thyroïdite auto-immune (notamment de Hashimoto), ou le vitiligo est fréquente [44].

L'évolution de cette maladie est souvent marquée au long cours par l'apparition de néoplasmes gastriques : adénocarcinomes, lymphomes et tumeurs carcinoïdes [8].

Le (tableau 4) reprend les principaux éléments orientant vers une maladie de Biermer :

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Gastrite atrophique auto-immune de type A, à prédominance fundique, avec absence d'<i>Helicobacter pylori</i> dans les formes évoluées de la maladie
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Présence de divers anticorps (Ac) dans le sang et le liquide gastrique : <ul style="list-style-type: none"> - Ac antifacteur intrinsèque (FI) : sensibilité : 50 %, spécificité : > 98 % - Ac anticellules pariétales gastriques : sensibilité : 90 %, spécificité : 50 %
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Test de Schilling corrigé par l'adjonction de FI (spécificité : > 99 %)(Critère théorique, test non disponible en pratique clinique)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hypergastrinémie (sensibilité : > 80 %, spécificité : < 50 %) ; élévation de la chromogranine A ; baisse du pepsinogène (sensibilité : 92 %)
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Association fréquente à d'autres pathologies auto-immunes : vitiligo, syndrome de Sjögren, diabète de type 1, thyroïdite, etc.

Tableau 16. Eléments du diagnostic de maladie de Biermer : [5]

b. Syndrome de non-dissociation de la vit B12 de ses protéines porteuses :

Entité nouvellement décrite, qui a été individualisée dans les années 1990 par Carmel, également appelée « maldigestion des cobalamines alimentaires », elle occupe actuellement une place importante parmi les étiologies des carences en cobalamines notamment chez les personnes âgées puisqu'elle représente 60% des causes de la carence en vitamine B12 [45].

Ce syndrome est caractérisé par une incapacité à libérer la vitamine B12 des protéines alimentaire et/ou de protéines intestinales de transport, notamment en cas d'hydrochloridrie alors que l'absorption de la vitamine B12 "non liée" est normale [46].

La NDB12PP ne présente pas de spécificités cliniques propres par rapport aux carences d'autres étiologies, les manifestations hématologiques classiquement rencontrées sont une anémie macrocytaire mégalo-blastique, les autres cytopénies mais parfois des tableaux très inquiétants d'hémolyse, de purpura thrombopénique, de myélodysplasie, d'aplasie médullaire voire de tableaux pouvant passer pour une leucose débutante. Malgré sa fréquence, la NDB12PP reste un diagnostic d'exclusion qui nécessite un raisonnement bien codifié afin de pouvoir éliminer au préalable l'ensemble des autres causes de carence en cobalamine notamment la maladie de Biermer [45].

Les principales causes de la NDB12PP sont les origines iatrogènes (inhibiteurs de la pompe à protons, anti H2, biguanides) l'alcoolisme, les pathologies gastriques, les insuffisances pancréatiques chroniques et les étiologies infectieuses notamment l'*Helicobacter pylori* [46].

Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de sa protéine porteuse est défini comme suivant (Tableau 5) :

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

Tableau 17. Critères de définition du syndrome NDB12PP [45]

c. Carences d'apport :

La carence d'apport ou nutritionnelle est rare chez l'adulte « bien portant » dans les pays dits industrialisés. 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 [8].

d. Malabsorptions de la vitamine B12 :

Chez l'adulte, les gastrectomies ainsi que les résections chirurgicales de l'intestin grêle terminal sont des étiologies classiques mais finalement rares (moins de 5%) de malabsorption de la B12. Parmi les autres causes de malabsorption des cobalamines, plus rarement rencontrées (moins de 2 %), 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, 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 [8].

e. Maladies héréditaires du métabolisme de la vit B12 :

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 [8].

La maladie d'Imerslund est une malabsorption élective de la vitamine B12 au niveau de l'iléon distal, associée habituellement à une protéinurie. Des mutations du gène de la cubiline ont été récemment identifiées [19].

Ces déficits sont de révélation néonatale et ne concernent habituellement pas les adultes ; leur recherche devant ainsi avant tout se concevoir en cas de déficits familiaux en B12 et/ou de manifestations neurologiques et hématologiques chez le nouveau-né [8].

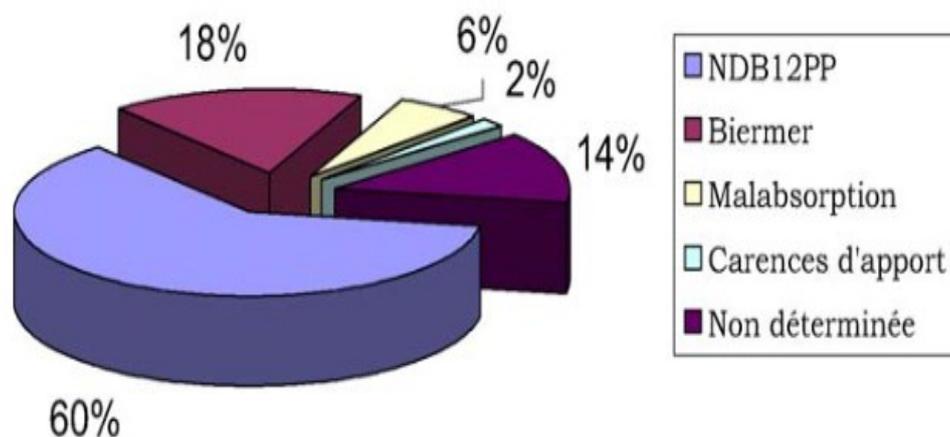


Figure 27. Distribution des étiologies de carence en vitamine B12 chez l'adultes [8]

Dans l'étude faite à Marrakech [57], par A. El Ouarradi et al à propos de 121 cas, les causes retenues comme responsables de la carence en vitamine B12 étaient la maladie de Biermer dans 54 cas (44,6% des cas) et le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses dans 50 cas (41,3% des cas). La cause reste indéterminée chez 17 patients soit 14% des cas.

Selon l'étude prospective réalisée par A Belgith et al [59], en Tunisie, les étiologies de l'anémie mégalo-blastique étaient la maladie de Biermer dans 82,6 % des cas, , le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 chez 13% des patients et une carence d'apport était retenue chez 4,3 %. 31 patients

étaient inclassables à cause d'une insuffisance du bilan d'exploration.

Selon l'étude prospective réalisée en Chine par JCW Chan [60], l'étiologie de l'anémie mégalo-blastique était la maladie de Biermer chez 39 patients soit 75% des cas, post-gastrectomie chez 5 malades soit 9,61% des cas, carence d'apport chez 2 patients soit 3,84 % des cas et la cause reste indéterminée chez 6 patients soit 11,53% des cas.

Selon une étude réalisée en France par E. Andrès et al [61], sur huit ans à propos de 201 cas, l'étiologie de l'anémie mégalo-blastique était la maladie de Biermer chez 54 patients soit 27% des cas, syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses chez 116 patients soit 58% des cas, post-chirurgicale chez 4 patients soit 2% des cas et la cause reste indéterminée chez 27 patients soit 13% des cas.

Dans notre série, les causes retenues comme responsables de la carence en vitamine B12 étaient dominées par la maladie de Biermer chez 36 patients (60% des cas), le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses probable chez 8 patients (13 % des cas), et la cause n'a pas été précisée chez 16 patients (soit 28 % des cas).

D'après ces résultats, et à l'exception de l'étude française, on peut conclure que les étiologies de la carence en vitamine B12 sont dominées par la maladie de Biermer.

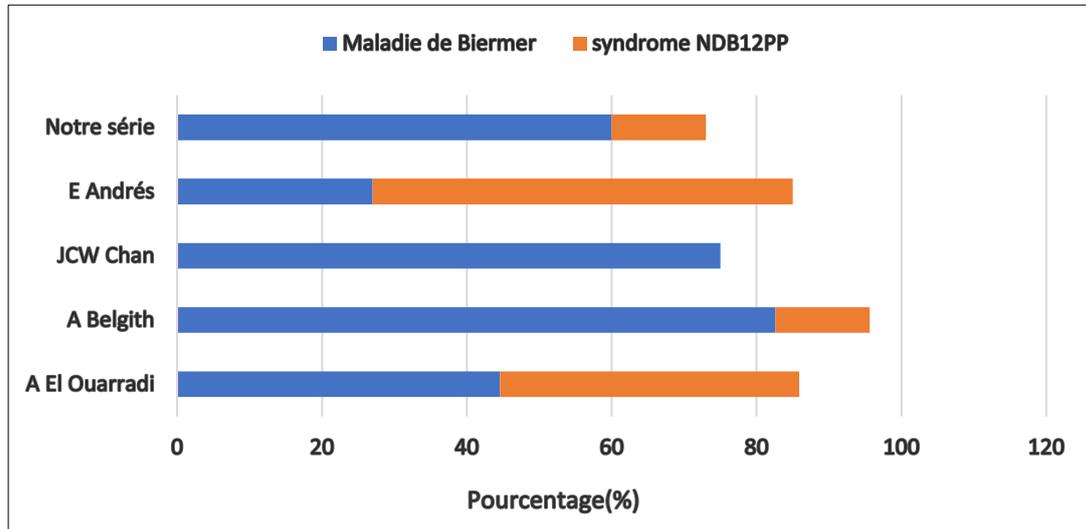


Figure 28. Le pourcentage des principales étiologies rapportées par les différentes études

F. Diagnostic différentiel :

1. Anémie macrocytaire de l'alcoolisme et des insuffisances hépatiques ou thyroïdiennes :

En cas d'alcoolisme chronique, la complication la plus fréquente, et la plus classique, sur le plan hématologique est l'apparition d'une macrocytose avec ou sans anémie. On estime que chez 90 % des patients alcooliques, le VGM se situe entre 100 et 110 fl [24], [47].

Le mécanisme de cette macrocytose est peu clair, quoique dans quelques cas il pourrait s'agir d'un phénomène de toxicité directe, ou d'anomalies dans la formation des phospholipides membranaires. Parfois s'ajoute une composante carencielle, carence en folates par malnutrition. La normalisation du VGM survient dans les 2 à 4 mois après l'arrêt de toute consommation d'alcool [19], [47].

Les hépatopathies s'accompagnent souvent d'une anémie macrocytaire dont le mécanisme est multifactoriel : une carence en folates est fréquente par défaut de stockage hépatique et excès de pertes urinaires [19].

Une anémie macrocytaire isolée sans atteinte des lignées leucocytaires et plaquettaires doit faire évoquer systématiquement une insuffisance thyroïdienne, qui est confirmée par des examens évaluant la fonction thyroïdienne. Elle est corrigée après traitement substitutif [19].

2. Anémies macrocytaires médicamenteuses :

Tous les médicaments qui interagissent avec l'ADN vont induire une macrocytose. C'est le cas par exemple des inhibiteurs de la transcriptase inverse dans le traitement de l'infection par le VIH, mais aussi des antimétabolites utilisés en chimiothérapie (en particulier, mais pas seulement, les antifoliques comme le méthotrexate). La pyriméthamine et à un degré moindre le triméthoprime, ainsi que la sulfasalazine s'accompagnent d'une macrocytose [48].

3. Anémie macrocytaire des hémopathies malignes :

Elles seront évoquées devant une anémie macrocytaire chronique avec une concentration normale de vitamine B12 et d'acide folique [49].

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe de maladies dues à une atteinte de la cellule souche myéloïde et affectant surtout le sujet âgé. Elles surviennent habituellement de novo mais sont parfois secondaires à une chimiothérapie et/ou une radiothérapie [19].

Elles sont caractérisées par une moelle riche, hypercellulaire, contrastant avec une cytopénie périphérique en raison de l'hématopoïèse inefficace. Une anémie macrocytaire est très fréquente au cours de syndromes myélodysplasiques, anémie réfractaire avec ou sans excès de blastes, anémie sidéroblastique idiopathique acquise, leucémie myélomonocytaire chronique, souvent associée à une thrombopénie et/ou une leucopénie. Le diagnostic est rapidement fait sur l'aspect du frottis de sang et de moelle. Les érythrocytes sont macrocytaires et non macrovalocytaires, les polynucléaires neutrophiles sont souvent hyposegmentés et dégranulés. Sur le myélogramme, la dysmyélopoïèse est évidente : dysgranulopoïèse avec précurseurs granuleux

souvent dégranulés, voire excès de blastes, dysmégacaryocytopoïèse avec mégacaryocytes hypolobés, micromégacaryocytes et dysérythropoïèse avec excès de sidéroblastes en couronne [19], [50].

Une anémie macrocytaire s'intégrant dans le cadre d'une aplasie médullaire, d'une leucémie aiguë ou d'un myélome est confirmée sur les données de l'hémogramme, du frottis sanguin et du myélogramme, voire de la biopsie médullaire en cas de suspicion d'aplasie médullaire [19].

4. Macrocytoses inexpliquées :

Il existe enfin quelques cas de macrocytoses qui restent inexpliquées au terme d'un bilan biologique exhaustif. Elles sont en général bénignes. Une surveillance de l'hémogramme doit être pratiquée tous les ans pour s'assurer qu'il n'y a aucune modification [19].

G. Données thérapeutiques :

1. Traitement substitutif :

a. Traitement Classique :

Le traitement des carences en vitamine B12 repose classiquement sur l'administration parentérale de cette vitamine, sous forme de cyanocobalamine (non disponible au Maroc), plus rarement d'hydroxocobalamine (seule forme disponible au Maroc), et cela en dehors des carences nutritionnelles [51].

En France, seule la cyanocobalamine est utilisée pour le traitement de la carence en vitamine B12. Afin de reconstituer rapidement les stocks tissulaires et de corriger l'hypovitaminose B12 sérique, il est recommandé d'administrer 1000 µg par jour pendant une semaine, puis 1000 µg par semaine pendant un mois, puis une injection de la même dose mensuelle, et ce habituellement à vie, en particulier dans la maladie de Biermer ou jusqu'à correction de la cause[51].

Dans les pays anglosaxons, des posologies de 100 à 1000 µg par jour sont utilisées selon des schémas sensiblement identiques, avec la même efficacité [52].

En ce qui concerne l'acide folique, une dose de 1 à 5 mg/jour pour une durée de 3 à 6 mois est généralement suffisante [53].

Dans l'étude faite à Marrakech [57], par A. El Ouarradi et al à propos de 121 cas, Le traitement des malades, était basé sur l'administration parentérale de la vitamine B12, sous forme d'hydroxocobalamine à la posologie de 5000 µg/j pendant la première semaine suivie, en cas de crise réticulocytaire, d'une posologie de 5000 µg/semaine pendant un mois, puis 5000ug/mois. La voie d'administration est intramusculaire dans 81 % des cas et sous cutanée dans

19 % des cas en raison d'une thrombopénie sévère.

Dans notre série, la majorité de nos patients ont été traités par la vitamine B12 sous forme d'hydroxocobalamine en intramusculaire (IM). Pour les patients qui avaient un taux de plaquettes inférieur à 50000/mm³, la voie d'administration était la voie sous cutanée jusqu'à normalisation des plaquettes. ce qui est un peu similaire aux données de l'étude de A. El Ouarradi et al [57] .

b. Nouvelles modalités thérapeutiques :

En dehors des carences d'apport, il faut noter que d'autres voies d'administration de la vitamine B12 ont été récemment proposées, notamment l'administration par voie orale, par voie sub-linguale et celle par voie nasale[8].

La voie orale est, en effet, de plus en plus utilisée depuis la description du syndrome de maldigestion et la compréhension des mécanismes physiopathologiques des principales étiologies, y compris dans le cadre de la maladie de Biermer. La dose préconisée per os est de 1 000 à 2 000 Ig/jour comme dose d'attaque suivie d'un relais à la posologie de 125 à 1 000 Ig/jour [53].

Plusieurs études ont permis de confirmer l'efficacité similaire de la voie orale par rapport à la voie intramusculaire en traitement curatif de la maladie de Biermer, avec une augmentation significative du taux sanguin de vitamine B12 et une amélioration des troubles hématologiques, de manière comparable à la voie intramusculaire. Toutefois, l'efficacité du traitement par cobalamine orale sur les manifestations neurologiques sévères n'a à ce jour pas été suffisamment documentée. Il est donc toujours recommandé d'avoir recours à la voie parentérale chez cette catégorie de patients [54].

La voie orale pourrait permettre d'épargner ou d'éviter les inconvénients liés à l'inconfort des injections et du coût probablement plus élevé (soins infirmiers). Elle peut se révéler particulièrement utile chez les patients sous anticoagulants ou antiagrégants chez qui les injections intramusculaires sont contre-indiquées [54]

En France dans l'étude réalisée par E Andrés [61], sur huit ans à propos de 201 cas ,148 patients ont été traités par cyanocobalamine orale (dose quotidienne comprise entre 125 et 2000 μ g) et le reste avec de la cyanocobalamine intramusculaire (dose mensuelle de 1000 μ g). l'administration de la vitamine B12 sous forme cristalline par voie orale a montré une efficacité similaire à l'utilisation de la voie injectable , une correction des anomalies hématologiques a été obtenue chez au moins deux tiers des patients, tout aussi bien chez les patients traités par cyanocobalamine cristalline intramusculaire ou orale.

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

<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 29. Prise en charge thérapeutique d'une carence en vitamine B12 [8]

2. Traitement étiologique :

Le traitement de la cause de la carence vitaminique est très important pour prévenir les rechutes, mais il n'est pas toujours possible, il consiste en l'éradication d'une éventuelle infection à *Helicobacter Pylori* [55].

Chez nos malades, Un traitement d'éradication d'*Helicobacter Pylori* était prescrit pour tous les patients avec HP positive (22 %). Dans l'étude de A. El Ouarradi et al [57], 38 % des patients ont bénéficié d'une éradication d'HP ce qui est en accord avec notre étude. En revanche, dans l'étude réalisée par A Haisoune [63] ,7,9 % des cas ont reçu un traitement d'HP.

3. Autres thérapeutiques :

Il est exceptionnel d'avoir transfuser les anémies mégalo-blastiques car elles sont bien supportées. Cependant, cela peut s'avérer nécessaire si l'anémie est mal tolérée. On peut aussi avoir recours à une substitution d'une éventuelle carence martiale associée ou à une rééducation motrice chez les patients ayant des atteintes neurologiques.

Dans notre série, une transfusion en culots globulaires a été réalisée chez 2 patients (3 % des cas) en raison d'une mauvaise tolérance clinique de l'anémie.

Dans l'étude de E Andrés en France [70], l'anémie était globalement bien tolérée nécessitant la transfusion de culots globulaires chez 3 patients soit 15% des cas. En revanche, dans l'étude menée à Tiznit par A Haisoune et al [63], 76,3 % des malades ont reçu des transfusions de culots globulaires (CG).

Dans notre série, les patients ayant une carence en fer associée ont reçu en plus de la vitamine B12, un traitement martial par voie orale (37 %), ce qui est nettement supérieur aux taux rapportés dans d'autres études : de 10,6 % d'après A Haissoune à Tiznit [63], et de 5 % dans l'étude de A. El Ouarradi et al [57].

4. Traitement préventif :

Chez les sujets à risque de développer une carence en cobalamine (en particulier les végétaliens), une supplémentation à dose nutritionnelle doit être pratiquée. Une alimentation diversifiée permet de couvrir les besoins en folates. Une supplémentation à dose nutritionnelle doit être pratiquée chez les individus à risque de développer une carence (apport insuffisant et/ou augmentation des besoins) [15].

H. Evolution :

Sur le plan clinique, la régression des signes, même sous vitaminothérapie bien conduite, peut n'être parfois que partielle. La récupération neurologique semble essentiellement liée à la précocité de la substitution vitaminique. Ainsi, 50 % de lésions résiduelles dues à la perte axonale sont rapportées dans les formes de diagnostic tardif [56].

La régression du syndrome anémique et des signes digestifs est notée chez tous nos patients avec un délai de régression qui concorde avec celui rapporté dans la littérature.

Sous substitution vitaminique, l'évolution des atteintes neurologiques est diversement appréciée dans la littérature médicale. Certains auteurs rapportent un effet relativement limité (M. Maamar [62] ,et A. El Ouarradi et al [57]) et d'autres (Ait Idir [67]) notent une amélioration clinique chez la majorité

des patients traités. Dans notre étude, la majorité de nos patients (97%) ont eu une amélioration clinique neurologique. Une persistance des paresthésies a été constatée chez 2 patients soit 3 % des cas.

Sur le plan biologique, le nombre de réticulocytes s'élèvera durant la première semaine. En l'absence d'autres facteurs, tels qu'une anémie ferriprive, une infection, une hypothyroïdie ou un néoplasie, on constatera une augmentation des concentrations d'hémoglobine et une normalisation du VGM dès le dixième jour et jusqu'à 8 semaines après le début du traitement [24].

Dans notre étude, l'évolution biologique était marquée par une crise réticulocytaire au 8e jour du traitement et une normalisation de l'hémogramme pour tous les patients dans un délai moyen de 40 jours. Ce qui concorde avec les données de la littérature.

La fibroscopie réalisée tous les 2 à 3 ans pour le dépistage du cancer gastrique a été systématique.

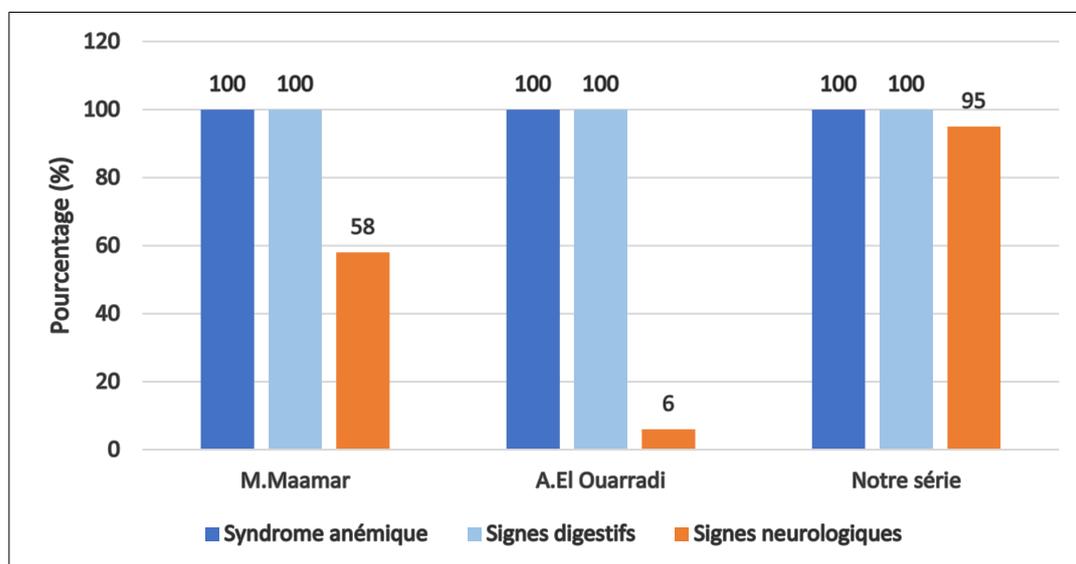


Figure 30. Le pourcentage d'amélioration clinique rapporté par les différentes études

CONCLUSION

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

Les carences en vitamine B12 ne sont pas toujours diagnostiquées à cause de leurs tableaux cliniques souvent frustes. Les manifestations cliniques qui en découlent sont représentées classiquement par des troubles hématologiques sous forme, le plus souvent, d'anémie mégaloblastique, et par des troubles digestifs.

Les troubles neurologiques sont aussi classiques dans les carences en vitamine B12, et qui peuvent être révélatrice du déficit vitaminique.

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

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

RESUME

Résumé

L'anémie mégalo-blastique englobe un groupe hétérogène d'anémies macrocytaires caractérisées par la présence d'une mégalo-blastose médullaire, secondaire à un défaut de synthèse de l'ADN. Elle est le plus souvent due à une hypovitaminose, en particulier à des carences en vitamine B12 (cobalamine) et en folate, qui se rencontrent souvent dans la maladie de Biermer et le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses. Les anémies mégalo-blastiques ne sont pas toujours diagnostiquées en raison de leurs manifestations frustes et souvent négligées. Les manifestations cliniques sont représentées classiquement par une triade faite d'un syndrome anémique, un syndrome neurologique et des troubles digestifs.

L'objectif de notre travail est de recueillir des données épidémiologiques, préciser les particularités clinico-biologiques, étiologiques, thérapeutiques et évolutives de nos patients.

Notre travail est une étude rétrospective descriptive des cas d'anémie mégalo-blastiques diagnostiqués et pris en charge au niveau du service d'hématologie clinique à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès durant une période de 4 ans (janvier 2020- décembre 2023).

Notre étude a comporté 60 patients avec un âge moyen de 60 ans et un sex-ratio H/F est de 1,72. Le délai médian de consultation était de 4 mois (1 à 12 mois). Les motifs de consultation étaient dominés par le syndrome anémique isolé dans 40 % des cas. Les signes cliniques les plus fréquents étaient le syndrome anémique dans 100 % des cas et les signes neurologiques chez 20 patients (33%). Des signes digestifs étaient notés dans 16 cas (27%). L'analyse de l'hémogramme a objectivé une anémie avec un taux moyen

d'hémoglobine de 8,71 g/dl avec un VGM moyen de 113,48 fl (79–131fl), une thrombopénie dans 38 % des cas, une neutropénie dans 10 % des cas et une pancytopénie dans 7 % des cas. Le myélogramme a été réalisé chez 3 % des cas et il a objectivé une mégalo-blastose médullaire. Le dosage de la vitamine B12 a révélé un taux sérique bas chez 58 patients (97%), une carence martiale était associée dans 37 % des cas. Les causes de la carence en vitamine B12 étaient la maladie de Biermer dans 60 % des cas et le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 dans 13 % des cas. Pour 16 patients (28%), aucune étiologie n'a été retrouvée. L'administration de vitamine B12 par voie intramusculaire dans la majorité des cas a permis la correction des anomalies de l'hémogramme dans un délai moyen de 40 jours.

Les anémies par carence en vitamine B12 peuvent être responsables d'une morbidité importante si elles sont méconnues ou non diagnostiquées alors que le traitement substitutif est facile à mettre en œuvre permis de les contrôler, à condition de garder ce diagnostic à l'esprit en particulier devant des tableaux atypiques.

Abstract

Megaloblastic anaemia encompasses a heterogeneous group of macrocytic anaemias characterised by the presence of medullary megaloblastosis, secondary to a defect in DNA synthesis. It is most often due to hypovitaminosis, particularly vitamin B12 (cobalamin) and folate deficiencies, which are often found in Biermer's disease and the syndrome of non-dissociation of vitamin B12 from its carrier proteins. Megaloblastic anaemias are not always diagnosed because their manifestations are frustrating and often overlooked. The clinical manifestations are classically represented by a triad consisting of an anaemic syndrome, a neurological syndrome and digestive disorders.

The aim of our work is to collect epidemiological data and to identify the clinical, biological, aetiological, therapeutic and evolutionary features of our patients.

Our work is a retrospective descriptive study of cases of megaloblastic anaemia diagnosed and managed in the clinical haematology department of the Moulay Ismail military hospital in Meknes over a 4-year period (January 2020–December 2023).

Our study included 60 patients with a mean age of 60 years and a M/F sex ratio of 1.72. The median consultation time was 4 months (1 to 12 months). Isolated anaemic syndrome was the main reason for consultation in 40% of cases. The most frequent clinical signs were anaemic syndrome in 100% of cases and neurological signs in 20 patients (33%). Digestive signs were noted in 16 cases (27%). Analysis of the haemogram revealed anaemia with a mean haemoglobin level of 8.71 g/dl and a mean GMV of 113.48 fl (79–131 fl),

thrombocytopenia in 38% of cases, neutropenia in 10% and pancytopenia in 7%. Myelograms were performed in 3% of cases and revealed bone marrow megaloblastosis. Vitamin B12 assays revealed low serum levels in 58 patients (97%), with associated martial deficiency in 37% of cases. The causes of vitamin B12 deficiency were Biermer's disease in 60% of cases and vitamin B12 non-dissociation syndrome in 13%. For 16 patients (28%), no aetiology was found. Intramuscular administration of vitamin B12 in the majority of cases resulted in correction of haemogram abnormalities within an average of 40 days.

Vitamin B12 deficiency anaemia can cause significant morbidity if it goes unrecognised or undiagnosed, even though replacement therapy is easy to implement and can control it, provided that this diagnosis is borne in mind, particularly in the face of atypical presentations.

ملخص

يشمل فقر الدم الضخم الأرومات الضخم مجموعة غير متجانسة من فقر الدم الضخم الكريات الحمر التي تتميز بوجود تضخم الأرومات النخاعي، وهو مرض ناجم عن خلل في تكوين الحمض النووي. وغالباً ما يرجع سببه إلى نقص في الفيتامينات، وخاصةً نقص فيتامين ب12 (كوبالامين) ونقص الفولات، والذي غالباً ما يوجد في مرض بيرمر ومتلازمة عدم انفصال فيتامين ب12 عن البروتينات الناقلة له. قد يتعذر تشخيص حالات فقر الدم الضخم الأرومات بسبب أعراضها المحيرة والتي غالباً ما يتم التغاضي عنها. وتتمثل الأعراض السريرية بشكل عام في ثلاثية مكونة من متلازمة فقر الدم و متلازمة عصبية و اضطرابات في الجهاز الهضمي. الهدف من هذا البحث هو جمع البيانات الوبائية، و تحديد الخصائص السريرية، البيولوجية، المسببة للمرض، العلاجية والتطورية لمرضانا.

إن عملنا هو عبارة عن دراسة وصفية تراجعية لحالات فقر الدم الضخم الأرومات التي تم تشخيصها ومعالجتها في قسم أمراض الدم السريرية داخل المستشفى العسكري مولاي إسماعيل في مكناس على مدى 4 سنوات (يناير 2020 - دجنبر 2023).

اشتملت دراستنا على 60 مريضاً بمتوسط عمر 60 عاماً و كانت النسبة بين الجنسين بمعدل 1.72. متوسط فترات الاستشارة هو 4 أشهر (من شهر إلى 12 شهراً). في 40% من الحالات، كانت متلازمة فقر الدم هي الدافع الرئيسي للاستشارة. تمثلت الأعراض السريرية الأكثر شيوعاً في متلازمة فقر الدم لدى 100% من الحالات و في الأعراض العصبية لدى 20 مريضاً (33%). كما لوحظ وجود أعراض متعلقة بالجهاز الهضمي لدى 16 حالة (27%). كشف تحليل فحص الدم الكامل عن وجود فقر الدم مع مستوى هيموجلوبين الدم بمعدل 8.71 جم/ديسيلتر، و بمتوسط حجم الكريات الحمراء في الدم مقدر بـ 113.48 فلتر (79-131 فلتر)، مع نقص في الصفائح الدموية في 38% من الحالات، و نقص الكريات البيضاء في 10% من الحالات، و قلة الكريات الشاملة في 7% من الحالات. و تم إجراء تصوير النخاع في 3% من الحالات و قد كشف عن تضخم الأرومات في نخاع العظم.

كشفت فحوصات فيتامين ب12 عن انخفاض مستوياته في المصل لدى 58 مريضاً (97%)، إلى جانب وجود نقص في مادة الحديد لدى 37% من الحالات. تمثلت أسباب نقص فيتامين ب12 في مرض بيرمر في 60% من الحالات و متلازمة عدم تفكك فيتامين ب12 في 13% من الحالات. بينما لم يتم العثور على مسببات المرض لدى 16 مريضاً (28%). أدى إعطاء حقنات عضلية لفيتامين ب12 في معظم الحالات إلى تصحيح الاضطرابات الموجودة سابقاً في فحص الدم الكامل في غضون 40 يوماً تقريباً.

يمكن لفقر الدم الناجم عن نقص فيتامين ب12 أن يتسبب في حدوث مرضة بالغة إذا لم يتم التعرف عليه أو لم يتم تشخيصه، على الرغم من توفر علاج بديل سهل الاستخدام يمكن من السيطرة على المرض، شريطة أن يتم استحضار هذا التشخيص و أخذه في الاعتبار خاصة في مواجهة الأعراض غير النمطية.

ANNEXE

Fiche d'exploitation

I. Identité :

- Num de dossier :
- Nom et prénom :
- Age :
- Sexe :
- Profession :
- Niveau socio-économique :
- Mutualiste : Oui / Non

II. Antécédents pathologiques :

1. Personnels :

a. Médicaux :

- Diabète de type 2 :
- HTA :
- Diabète de type 1 :
- Hypothyroïdie :
- Enquête diététique :
 - Régime végétarien strict :

b. Toxique et prise médicamenteuse :

- Prise médicamenteuse :
- Alcoolisme :

c. Chirurgicaux :

- Gastrectomie :
- Résection intestinale :

2. Familiaux :**III. Motif de consultation :****IV. Délai diagnostique :****V. Tableau clinique :**

- Syndrome anémique :
- Troubles digestifs :
- Signes neurologiques :
- Signes généraux :
- Autres :

VI. Examens paracliniques :**➤ Hémogramme :**

- Hémoglobine : g/dl
- VGM : fL
- CCMH : g/dl
- GB : éléments/mm³
- PNN : éléments/mm³
- Plaquettes : éléments/mm³
- Taux de réticulocytes :

➤ Dosage de la vitamine B12 : pg/m

➤ Dosage de la vitamine B9 : µg/l

➤ Myélogramme : Moelle riche : / Pauvre.....

Mégaloblastose : oui..... / non...

Autres lésions :

➤ Ferritinémie :

➤ Bilan immunologique:

AC anti-FI:

AC anti-CPG:

➤ **Bilan d'hémolyse:**

- LDH :
- Bilirubine :
- Haptoglobine :

➤ **FOGD :**

VII. Etiologie retenue :

VIII. Traitement :

- **Supplémentation par la vitamine B12 :**

Voie d'administration :

Voie orale :

voie injectable :

Durée :

Dose :

- **Autres :**

Supplémentation en fer :

Transfusion :

Rééducation motrice :

IX. Evolution :

- **Clinique :**

- **Biologique :**

HB :

VGM :

Taux de réticulocyte :

BIBLIOGRAPHIE

- [1] K. Y. Guggenheim, « Chlorosis: the rise and disappearance of a nutritional disease », *J. Nutr.*, vol. 125, n° 7, p. 1822-1825, juill. 1995, doi: 10.1093/jn/125.7.1822.
- [2] A. J. PATEK Jr. et C. W. HEATH, « CHLOROSIS », *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 106, n° 17, p. 1463-1466, avr. 1936
- [3] J. Zittoun, « Découverte de la vitamine B12 », *Rev. Prat.*, 2000.
- [4] Marc Zandecki et H. Michelon, « Métabolisme de la vitamine B12 et de l'acide folique », *Lab. Hématologie CHU Angers*.
- [5] S. K. Andrés E, « Anémies macrocytaires carencielles de l'adulte et du sujet âgé », *EMCElsevier Masson*.
- [6] A. Loup-Leuciuc, P.-J. Loup, T. Lombardi, et J. Samson, « Carence en vitamine B12 (1^{re} partie) : mise au point », *Médecine Buccale Chir. Buccale*, vol. 17, n° 3, p. 211-224, août 2011
- [7] B. Baudin, « Les vitamines du groupe B : structures et rôles dans le métabolisme, déficits nutritionnels », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2019, n° 514, p. 36-44, juill. 2019
- [8] E. Andrès, S. Affenberger, S. Vinzio, E. Noel, G. Kaltenbach, et J.-L. Schlienger, « Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement », *Rev. Médecine Interne*, vol. 26, n° 12, p. 938-946, déc. 2005
- [9] M. L. Guyader et L. Garçon, « Les vitamines B9 et B12 : rôle métabolique, étiologies et conséquences des carences, méthodes d'exploration et recommandations nutritionnelles », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2019, n° 514, p. 55-64, juill. 2019
- [10] E. Andrès *et al.*, « Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly

- patients », *Cmaj*, vol. 171, n° 3, p. 251-259, 2004.
- [11] L. Federici, N. H. Loukili, J. Zimmer, S. Affenberger, F. Maloysel, et E. Andrès, « Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12: données personnelles et revue de la littérature », *Rev. Médecine Interne*, vol. 28, n° 4, p. 225-231, 2007.
- [12] R. Amrani, A. Es-seddiki, S. Messaoudi, et N. Tazi, « La maladie de Biermer: Une entité rare en pédiatrie », *Rev. Marocaine Santé Publique*, vol. 1, n° 1, 2014.
- [13] K. Serraj, M. Mecili, et E. Andrès, « Signes et symptômes de la carence en vitamine B12 : revue critique de la littérature », vol. 16, 2010.
- [14] « Folic Acid », *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, vol. 38, n° 3, p. 183-223, janv. 2001.
- [15] J.-C. Guillard, « Vitamines hydrosolubles (II). Vitamines B9, B12 et C », *EM-Consult*.
- [16] S. d'informations nutritionnelles sur les vitamines et les minéraux. Organisation mondiale de la santé, « Concentrations sériques et érythrocytaires de folates permettant d'évaluer le statut en folates dans les populations ».
- [17] A. Chango, « Carences en folates (vitamine B9): vers une politique de santé publique en Afrique », *J. Afr. Hépatogastroentérologie*, vol. 2, n° 1, p. 5-12, juin 2008.
- [18] Département de Biologie des Organismes, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Batna 2 – Algérie *et al.*, « Effect of vitamin B12 on macrocytic anemia (megaloblastic anemia) », *Batna J. Med. Sci. BJMS*, vol. 6, n° 1, p. 22-26, juill..

- [19] J. Zittoun, « Anémies macrocytaires carencielles ».
- [20] G. Scalabrino, D. Veber, et E. Mutti, « New Pathogenesis of the Cobalamin-Deficient Neuropathy », *Med. Nei Secoli J. Hist. Med. Med. Humanit.*, vol. 19, n° 1, Art. n° 1, mars 2007.
- [21] « Altérations du métabolisme de l'homocystéine et maladies cardiovasculaires », *Rev. Fr. Lab.*, vol. 1998, n° 307, p. 33-44, nov. 1998.
- [22] J.-C. Guillard, A. Favier, G. Potier de Courcy, P. Galan, et S. Hercberg, « L'hyperhomocystéinémie : facteur de risque cardiovasculaire ou simple marqueur? : 1. Données fondamentales », *Pathol. Biol.*, vol. 51, n° 2, p. 101-110, mars 2003.
- [23] N. Ghannouchi *et al.*, « Profil épidémiologique, clinique et évolutif des anémies par carence en vitamine B12 en médecine interne », *Rev. Med. Interne – REV MED INTERNE*, vol. 30, déc. 2009.
- [24] A. Chatelier, « Macrocytose et carence en acide folique et en vitamine B12 », *Médecin Qué.*, vol. 38, n° 10, 2003.
- [25] N. Kaur, V. Nair, S. Sharma, P. Dudeja, et P. Puri, « A descriptive study of clinico-hematological profile of megaloblastic anemia in a tertiary care hospital », *Med. J. Armed Forces India*, vol. 74, n° 4, p. 365-370, oct. 2018.
- [26] R. Clarke *et al.*, « Vitamin B12 and folate deficiency in later life », *Age Ageing*, vol. 33, n° 1, p. 34-41, janv. 2004.
- [27] J. M. Guralnik, R. S. Eisenstaedt, L. Ferrucci, H. G. Klein, et R. C. Woodman, « Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia », *Blood*,

- vol. 104, n° 8, p. 2263-2268, oct. 2004.
- [28] K. Serraj, L. Federici, G. Kaltenbach, et E. Andrès, « Anémies carencielles du sujet âgé », *Presse Medicale Paris Fr.* 1983, vol. 37, n° 9, p. 1319-1326, sept. 2008.
- [29] M. J. Ashraf, J. R. Cook, et M. B. Rothberg, « Clinical utility of folic acid testing for patients with anemia or dementia », *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 23, n° 6, p. 824-826, juin 2008, doi: 10.1007/s11606-008-0615-z.
- [30] J. DeWolfe, « Folate intake of older adults before and after fortification of grain products », *Can. J. Diet. Pract. Res. Publ. Dietit. Can. Rev. Can. Prat. Rech. En Diet. Une Publ. Diet. Can.*, vol. 68, n° 4, p. 218-220, 2007.
- [31] K. Serraj, M. Mecili, et E. Andrès, « Signes et symptômes de la carence en vitamine B12 : revue critique de la littérature », vol. 16, 2010.
- [32] S. Mrabet, F. Ellouze, S. Ellini, et M. F. Mrad, « Manifestations neuropsychiatriques inaugurant une maladie de Biermer », *L'Encéphale*, vol. 41, n° 6, p. 550-555, déc. 2015.
- [33] P. Delannoy, L. Vranken, E. Cavalier, et H. G. Valdes Socin, « Carence en vitamine B12 : diagnostic et prise en charge », *Tempo Méd.*, sept. 2020.
- [34] J. Mizumoto, « Hunter's Glossitis », *Intern. Med.*, vol. 60, n° 7, p. 1139, avr. 2021, doi: 10.2169/internalmedicine.6004-20.
- [35] Loukili N, Andrès E, « Vitamine B12 chez l'adulte : du métabolisme aux carences », *Ann. Endocrinol.* 2003.
- [36] BAN-HOCK TOH, M.B., B.S., D.SC., IAN R. VAN DRIEL, PH.D., AND PAUL A. GLEESON, PH.D., « Pernicious Anemia | New England Journal of

- Medicine ».
- [37] J. Dewulf, A. Dermine, J.-P. Defour, et M.-C. Vekemans, « A pernicious anemia masking itself under the guise of a normocytic anemia », *Louvain Med.*, vol. 134, p. 381-388, janv. 2015.
- [38] D. S. Socha, S. I. DeSouza, A. Flagg, M. Sekeres, et H. J. Rogers, « Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes », *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 87, n° 3, p. 153-164, mars 2020.
- [39] F. Thuillier, C. Salas, P. Blanc, et A. Gérardin, « Pancytopenie mégalo-blastique en l'absence d'atrophie gastrique: une forme de maladie de Biermer », *JCC Open*, vol. 1, n° 2, p. 12-15, 2014.
- [40] J. L. Guéant, C. Adjalla, D. Lambert, et J. P. Nicolas, « Physiologie et pathologie de l'assimilation des cobalamines (vitamine B12) », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 8, n° 2, p. 89-96, juin 1993.
- [41] A. Belghith, S. Mahjoub, et N. B. Romdhane, « les étiologies des carences en vitamine B12 causes of vitamin B12 deficiency », *Tunis. Med.*, vol. 93, n° 11, 2015.
- [42] A.-A. Zulfiqar, K. Serraj, J.-L. Pennaforte, et E. Andrès, « Maladie de Biermer : de la physiopathologie à la clinique », *Médecine Thérapeutique*, vol. 18, n° 1, p. 21-29, janv. 2012.
- [43] L. de Mestier, M.-D. Diebold, et G. Cadiot, « La maladie de Biermer », *Hépto-Gastro Oncol. Dig.*, vol. 21, n° 8, p. 595-606, oct. 2014.
- [44] E. Andres et K. Serraj, « Optimal management of pernicious anemia », *J. Blood Med.*, vol. 3, p. 97-103, sept. 2012, doi: 10.2147/JBM.S25620.
- [45] K. Serraj *et al.*, « Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines

- alimentaires », *Presse Médicale*, vol. 38, n° 1, p. 55-62, janv. 2009.
- [46] E. Andrès, J. Vidal-Alaball, L. Federici, N. H. Loukili, J. Zimmer, et G. Kaltenbach, « Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy », *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 18, n° 6, p. 456-462, oct. 2007.
- [47] N. Paquot, « L'ALCOOLISME, UN MODÈLE D'ADDICTION AUX COMPLICATIONS SOMATIQUES MULTIPLES », *Rev Med Liège*.
- [48] C. Aoun, « CYTOPÉNIES D'ORIGINE ».
- [49] A. M. E. C. VITAMINIQUES, « Anémies macrocytaires et carences vitaminiques », *L'Eurobiologiste*, vol. 33, n° 243, p. 23-259, 1999.
- [50] R. Green et D. M. Dwyre, « Evaluation of Macrocytic Anemias », *Semin. Hematol.*, vol. 52, n° 4, p. 279-286, oct. 2015.
- [51] N. Dali-Youcef et E. Andrès, « An update on cobalamin deficiency in adults », *QJM Int. J. Med.*, vol. 102, n° 1, p. 17-28, janv. 2009.
- [52] E. Andrès, H. Fothergill, et M. Mecili, « Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy », *Expert Opin. Pharmacother.*, vol. 11, n° 2, p. 249-256, févr. 2010.
- [53] K. Serraj, L. Federici, E. Ciobanu, et E. Andrès, « Les carences vitaminiques : du symptôme au traitement », *Médecine Thérapeutique*, vol. 13, n° 6, p. 411-420, nov. 2007.
- [54] E. Andres, K. Serraj, M. Mecili, E. Ciobanu, T. Vogel, et T. Weitten, « Mise au point sur la vitamine B12 administrée par voie orale », *Ann. Endocrinol.*, vol. 70, n° 6, p. 455-461, déc. 2009.
- [55] A.-A. Zulfiqar, A. Martin-Kleisch, E. Andres, et J.-L. Novella, « Carence

- en vitamine B12 chez le sujet âgé : bien penser à rechercher une infection à *Helicobacter pylori* », *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 29, n° 3, p. 163-165, sept. 2015.
- [56] M. Gutierrez *et al.*, « Diagnostic d'une carence en vitamine B12 ou le signe de l'ordonnance », *Rev. Neurol. (Paris)*, vol. 166, n° 2, p. 242-247, févr. 2010.
- [57] A. EL OUARRADI et L. MAHMAL, « PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE, THERAPEUTIQUE ET EVOLUTIF DES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES PAR CARENCE EN VITAMINE B12 », 2011.
- [58] « Dib A, Benmoussa C. Les Anémies Mégaloblastiques. 2014. Université Abou-Bakr Blkaid, Faculté de Médecine Dr.Benzertjed. Tlemecen.
- [59] A. Belghith, S. Mahjoub, et N. Ben Romdhane, « Causes of vitamin B12 deficiency », *Tunis. Med.*, vol. 93, n° 11, p. 678-682, nov. 2015.
- [60] J. C. W. Chan *et al.*, « Megaloblastic anaemia in Chinese patients: A review of 52 cases », *Hong Kong Med. J.*, vol. 4, n° 3, p. 269, 1998.
- [61] « Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency – ANDRÈS – 2006 – Clinical & Laboratory Haematology – Wiley Online Library ».
- [62] M. Maamar *et al.*, « Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas », *Rev. Médecine Interne*, vol. 27, n° 6, p. 442-447, juin 2006, doi: 10.1016/j.revmed.2006.01.012.
- [63] A. Haissoune, « Les anémies mégaloblastiques dans la région de Tiznit: à propos de 38 cas », 1991, Consulté le: 2 décembre 2024.
- [64] P. LES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES, « CARENCE EN ACIDE FOLIQUE

- ET/OU EN VITAMINE B12 », PhD Thesis, UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR, 2002.
- [65] H. Nafil, I. Tazi, M. Sifessalam, M. Bouchtia, et L. Mahmal, « L'anémie par carence en vitamine B12 dans la région de Marrakech (Maroc) », *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique*, vol. 61, n° 1, p. 78-81, févr. 2013, doi: 10.1016/j.respe.2012.07.003.
- [66] K. Boughezraoune et K. Moghraoui, « Etude prospective et rétrospective de l'incidence de l'anémie par carence en vitamine B12 : stage réalisé au service d'hématologie du C.H.U.Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou », Université Mouloud Mammeri, 2015.
- [67] A. I. EL MOSTAFA, « Les atteintes neurologiques par carence en vitamine B12 Etude d'une série de 11 cas colligés au service de neurologie de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès. », 2014.
- [68] N. H. Loukili *et al.*, « Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations », *Rev. Médecine Interne*, vol. 25, n° 8, p. 556-561, août 2004, doi: 10.1016/j.revmed.2004.03.008.
- [69] E. Andrès *et al.*, « The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients », *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 14, n° 4, p. 221-226, juill. 2003, doi: 10.1016/S0953-6205(03)00074-8.
- [70] E. Andrès *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. Médecine Interne*, vol. 21, n° 11, p. 946-954, nov. 2000, doi: 10.1016/S0248-8663(00)00250-2.

- [71] M. L. Mariam, « Les anémies mégaloblastiques : à propos de 24 cas et revue de littérature », 1990.
- [72] « Touil F, Achici A, Hamdi S. 6ème congré maghrébin d'hématologie. 2006 : », Bing.

أطروحة رقم 25/021

سنة 2025

**الملاح الوبائية لفقر الدم الضخم الأرومات في قسم أمراض الدم السريرية
تجربة قسم أمراض الدم السريرية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
(بصدد 60 حالة)**

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/01/07

من طرف

السيدة نعيمة القائي

المزداة في 11 أكتوبر 1998 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

فقر الدم - كبر الكريات - الأرومات الضخمة - مرض بيير مير - فيتامين ب 12

اللجنة

الرئيس	السيد هشام قشنى
	أستاذ في طب التخدير والإنعاش
المشرف	السيد هشام الضو
	أستاذ في أمراض الدم السريرية
أعضاء	السيد علي زيني
	أستاذ في الطب الباطني
	السيد محمد سيناء
	أستاذ في طب التشريح المرضي