

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Année : 2014

Thèse N° :74/14

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.**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 06 JUIN 2014

PAR

Mr. AIT IDIR EL MOSTAFA

Né le 28 Avril 1988 à Midelt

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

**Manifestations neurologiques– Vitamine B12– Maladie de Biermer– syndrome
neuro anémique– syndrome de sclérose combinée de la moelle**

JURY :

M.	ROUIMI ABDELHADI.....	PRESIDENT
	Professeur de NEUROLOGIE.....	
M.	REDDA RAFIK.....	RAPPORTEUR
	Professeur de NEUROLOGIE.....	
M.	BELAHSEN MOHAMED FAOUZI.....	JUGES
	Professeur de NEUROLOGIE.....	
M.	BALOUCH LHOUSEIN.....	
	Professeur de BIOCHIMIE.....	

Dédicace

Je dédie ce travail :

A mes chers parents Mohamed et Khadija, qui m'ont soutenu tout au long de ma vie dans les moments difficiles, dans mes études, et dans ce moment particulier de ma vie.

A ma sœur Loubna et à mon frère yassin.

A tous les membres de ma grande famille.

Remerciements

*Je remercie très chaleureusement et exprime ma profonde gratitude au Professeur **REDDA RAFIK** pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, pour sa disponibilité, sa rigueur, ses précieux conseils, son assistance, sa patience, je le remercie pour la confiance qu'il m'a accordée pendant toute la réalisation de ma thèse.*

*Je voudrais bien évidemment remercier très sincèrement au Professeur **ROUIMI ABDELAHDI** pour présider ce travail, Professeur **BELAHSEN FAOUZI**, Professeur **BALOUC LHOUCINE** pour le temps qu'ils m'ont accordé pour rapporter et examiné ce travail de thèse.*

*Tous mes remerciements à **DR. TAOUSS** et **Mr. IDRIS** et à tous le personnel du service de neurologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès pour leurs soutiens et leur gentillesse.*

*Un remerciement particulier à Mes chers amis: **Mohammed IBOUAJBANE**, **Mustapha IKEN** et **Hanaa SOBHI**.*

SOMMAIRE

PARTIE THEORIQUE:	9
I. Introduction :	10
II. Historique :	11
III. Epidémiologie :	14
IV. Physiologie :	15
1. Structure :	15
2. Métabolisme :	17
3. Rôle métabolique de la vitamine B12:	21
V. Physiopathologie :	24
1. Les manifestations neurologiques :	24
2. Les manifestations hématologiques :	27
3. Autres :	30
VI. Le diagnostic positif :	31
1. Clinique :	31
1.1 Signes généraux :	31
1.2 Signes neurologiques :	31
a) Atteinte du système nerveux centrale :	32
b) Atteinte du système nerveux périphérique	34
c) Autres :	37

1.3 Signes hématologiques :	37
1.4 Signes digestifs :	38
1.5 Autres :	38
a) Atteinte dermatologique :	38
b) Atteinte immunologique :	39
c) Atteinte stomatologique :	39
d) Atteinte gynécologique :	39
e) Atteinte vasculaire :	40
f) Les maladies associées :	40
2. Paraclinique :	40
2.1 Biologie :	40
a) Hémogramme :	40
b) Frottis sanguin :	41
c) Myélogramme :	42
d) Dosage vitaminique :	43
e) Dosage des métabolites vitaminiques :	44
f) Le test dU suppression :	45
2.2 Radiologie :	46
a) IRM cérébrale et médullaire	46
2.3 Autres :	52

VII. Le diagnostic étiologique :	53
1. La maladie de Biermer :	53
2. Le syndrome de non dissociation des protéines de la VitB12 :	57
3. Les malabsorptions de la vitamine B12 :	59
4. Les Carences d'apport	59
5. Maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12 :	60
VIII. Traitement :	62
1. Vitaminothérapie substitutive B12 :	62
2. Traitement étiologique :	66
3. Autres thérapeutiques:	66
IX. Evolution et suivi :	66
X. Pronostic :	68

PARTIE PRATIQUE : 69

I. Introduction :	70
II. Matériel et Méthodes :	71
1. Type et Cadre d'étude :	71
2. Période d'étude :	71
3. Echantillonnage :	71

4. Recueil des données :	72
III. Résultat :	75
1. Données épidémiologiques :	75
2. Donnée cliniques :	76
3. Donnée paracliniques :	88
4. Données étiologiques :	98
5. Traitement :	99
6. Evolution :	100
IV. Discussion :	109
1. Discussion des résultats :	109
2. Propositions :	122
V. CONCLUSION :	124
 ABREVIATION :	 126
 RESUME :	 128
 BIBLIOGRAPHIE :	 137

PARTIE THEORIQUE

I. Introduction :

La carence en vitamine B12 ou cobalamine est une situation fréquente et potentiellement grave. Cependant, elle est souvent sous-diagnostiquée en raison de son installation insidieuse et de ses manifestations cliniques polymorphes et frustes. Ces manifestations sont liées essentiellement à l'atteinte des tissus à haut renouvellement cellulaire tels que la muqueuse digestive, la moelle osseuse, et le système nerveux. Expliquant les anomalies hématologiques, les troubles digestifs et neurologiques habituellement rencontrés. Le syndrome de sclérose combinée de la moelle SCM (très évocateur) et la neuropathie périphérique en particulier sensitive sont de loin les troubles neurologiques classiques de cette carence vitaminique, d'autres sont plus rares comme les atteintes cognitives ou les troubles dysautonomiques.

Les causes de la carence en vitamine B12 sont multiples, dominées par la maladie de Biermer qui est une gastrite atrophique auto-immune entraînant cette carence par malabsorption.

Notre travail consiste en une étude rétrospective, portant sur 11 patients qui présentent des manifestations neurologiques révélant une carence en vitamine B12, recrutés au service de neurologie de l'hôpital militaire My Ismail de Méknès entre janvier 1996 et juin 2013.

A travers cette étude nous analysons le profil épidémiologique, les aspects cliniques et paracliniques et les modalités évolutives sous traitement des atteints neurologiques par carence en vitamine B12, nous rapportons les résultats de notre série et nous les comparons aux données de la littérature.

Nous avons choisi de répartir ce travail en deux parties. D'abord une partie théorique avec une revue de la littérature afin de mieux élucider les données cliniques, physiopathologiques et étiologiques de ces atteintes, puis une partie pratique consacrée à exposer les résultats de notre étude.

II. Historique :

Les vitamines sont des composés organiques sans valeur énergétique propre, qui ne peuvent être synthétisées par l'organisme, requises en quantités minimales et qui sont essentielles à la vie. Le terme *vitamines* désigne généralement des composantes organiques des aliments naturels différents des glucides, lipides et protéines. Leur découverte est attribuée à un biochimiste polonais, en 1911, Casimir Funk, travaillait à l'isolation d'un facteur anti bériberi. Étymologiquement le terme «vitamine» dérive de la contraction du mot latin *vita* (vie) et du terme chimique *amine* qui témoignait de l'ancienne croyance selon laquelle toutes les vitamines contenaient de l'azote.

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

En 1832, Combe a pu caractériser cette maladie comme « anémie pernicieuse » parce qu'il semblait plus nocif que les autres anémies et aussi parce qu'il n'a pas répondu au traitement habituel. En 1849, ce type d'anémie a été étudié et décrite dans la littérature médicale par un médecin anglais

exerçant à Londres, Thomas Addison. Et elle a été appelée ainsi la maladie de Thomas Addison ou anémie pernicieuse d'Addison. Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 ont été considérés au début comme liés à l'anémie d'où la dénomination de « syndrome neuroanémique » [1].

En 1887, Osler et Gardner ont décrit des signes neurologiques de l'anémie pernicieuse. La première distinction entre le tabès et la sclérose combinée de la moelle liée à la maladie de Biermer est décrite par Lichtheim en 1887 [2]. Russel en 1900, a pu dresser le tableau complet de sclérose combinée de la moelle [3].

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

Castel a également montré que l'anémie pernicieuse peut être contrôlée par une alimentation à base de muscle de veau incubé dans le suc gastrique normale, bien que ni le muscle de veau ni le suc gastrique seul était effective dans le contrôle de l'anémie. Ce constat a amené les autres chercheurs à postuler que deux considérations doivent être impliqués : un facteur extrinsèque présent dans les aliments et un facteur intrinsèque

présent dans le suc gastrique normal, et c'est l'ensemble des deux facteurs est capable de promouvoir la régénération des globules rouges [1].

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

Les manifestations neurologiques de la maladie de Biermer ont été considérées, à partir de 1940, comme pouvant être isolées et révéler la maladie de Biermer. Cette atteinte neurologique était attribuée selon White et al à l'intervention de la vitamine B12 dans la réaction d'isomérisation de l'acide méthylmalonique en acide succinique [4].

En 1955, Dorothy Hodgkin (Oxford) a découvert la structure tridimensionnelle de la vitamine B12, pour lequel elle a reçu le Prix Nobel en 1964. Au cours de la même année le groupe Woodward (Harvard) a pu synthétiser la vitamine B12 en utilisant une procédure compliquée et très coûteuse. Plus tard, il a été constaté que des concentrés de vitamine B12 hautement actifs pourraient être produits par cultures de certaines bactéries et champignons. En 1965, docteur Herbert et Sullivan ont montré que de petites doses de vitamine B12, d'ordre de 0,1 microgrammes, peuvent être thérapeutiques et efficace.

En 1980, les besoins journaliers (RDA : recommended daily allowance) en vitamine B12 ont été calculés et établis officiellement à : 2,5 – 3,0

microgrammes pour les adultes et 4,0 microgrammes pour les femmes enceintes et allaitantes [1].

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

III. Epidémiologie :

La carence en vitamine B12 ou cobalamine est fréquente chez l'adulte notamment chez les sujets âgés [5], mais reste souvent méconnue voire inexplorée, essentiellement en raison de ces manifestations cliniques frustes. Les études épidémiologiques indiquent une prévalence des carences en cobalamine proche de 20 % dans la population générale des pays industrialisés [6]. Chez le sujet âgé et/ou institutionnalisé, cette prévalence semble plus élevée : entre 30 et 40 % [7]. Toutefois, ces chiffres sont discutables puisqu'ils sont directement dépendants des seuils de normalité retenus par les auteurs. Ainsi, cette prévalence est de moins de 5 % dans l'expérience strasbourgeoise en appliquant la définition : (Vitamine B12 sérique < 200 pg/mL + homocystéine totale sérique > 13 µmol/L ou acide méthylmalonique > 0,4 µmol/l (en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en folate et vitamine B6 et/ou de la présence d'un mutant thermolabile de la méthyltétrahydrofolate réductase)) [5]. Dans les pays en voie de développement, des prévalences de carence en vitamine B12 de l'ordre de plus de 40% ont été rapportées [8].

Le syndrome de sclérose combinée de la moelle (67%) constitue avec les neuropathies périphériques sensitives (30%) les manifestations neurologiques les plus classiques au cours des carences en vitamine B12 selon la série de Otmani.

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

IV. Physiologie :

1. Structure :

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

de la méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA par la méthylmalonyl-CoA mutase qui constitue une étape importante dans le métabolisme du propionate.

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

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

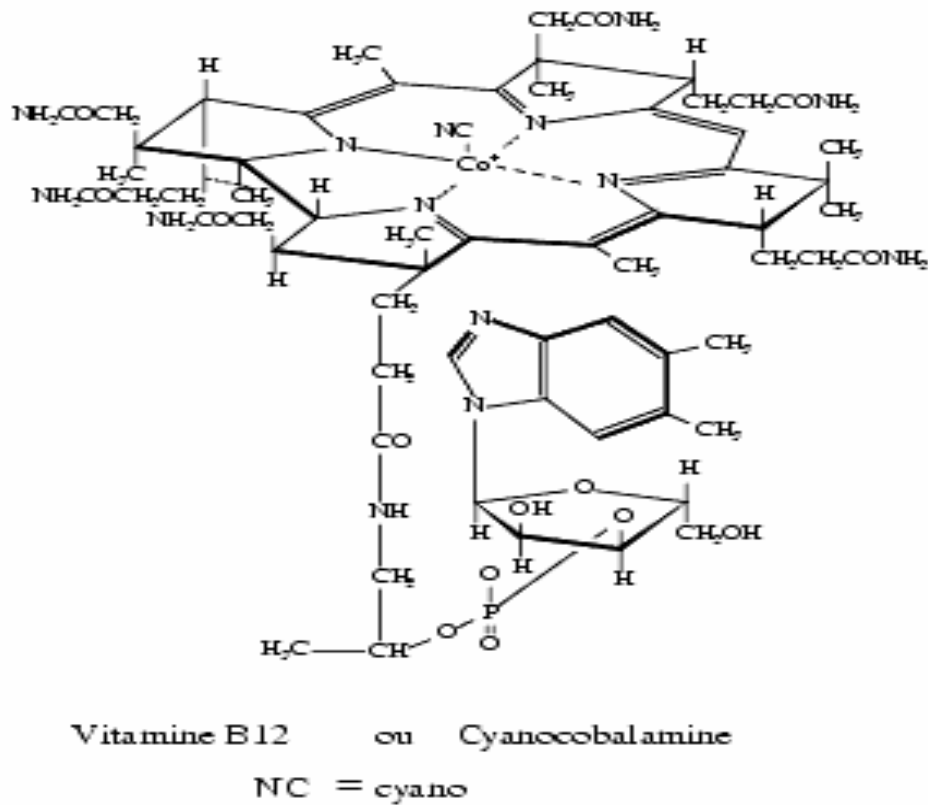


Figure 1 : structure de la vitamine B12 [9]

2. Métabolisme :

- **Apport :**

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

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

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

Tableau 1 : la teneur en vitamine B12 de quelques aliments [9']

- **Absorption :**

Les cobalamines alimentaires sont libérées des complexes protéiques par la sécrétion gastrique (HCL et pepsine). Libérée des complexes, la vitamine B12 doit se lier à des R-Protéines salivaires dont elle se libère dans le duodénum sous l'effet des protéases pancréatiques. Elle peut alors s'associer au Facteur Intrinsèque (FI) (glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales du corps et du fundus de l'estomac). La vitamine B12 liée au FI, protégée des dégradations enzymatiques, est transportée jusqu'à l'iléon terminal. A ce niveau le complexe FI-vit B12 est reconnu par des récepteurs spécifiques (cubulines). La vitamine B12 traverse la muqueuse et arrive dans la circulation portale [10].

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

- **Transport :**

Dans le plasma, trois protéines porteuses, les transcobalamines (TC) véhiculent la vitamine B12. **La transcobalamine II** est synthétisée par l'hépatocyte et transporte la majorité de la vitamine B12 aux cellules utilisatrices (moelle osseuse). Une fois le complexe TC-Cbl intégré dans ces cellules utilisatrice (par phénomène d'endocytose) la TC subit une digestion lysosomale, alors que les cobalamines intracellulaires sont transformées en forme active : Méthylcobalamine et Adénosylcobalamine par réduction de l'atome de cobalt de l'état trivalent à l'état divalent puis monovalent [10].

La synthèse du Méthylcobalamine a lieu dans le cytoplasme alors que celle de l'Adénosylcobalamine a lieu dans la mitochondrie. Ces formes réduites de la vitamine B12 peuvent alors fixer des radicaux monocarbonés à l'intérieur de la cellule [11].

Les transcobalamines I et III sont synthétisés par le granulocyte neutrophile et véhiculent la vitamine B12 aux organes de réserves (foie), La vitamine B12 excédentaire est excrétée dans la bile. Elle subit un cycle entéro-hépatique avec réabsorption au niveau de l'iléon. L'élimination en générale est double, urinaire et digestive mais aussi de façon minime dans les sécrétions biologiques et les desquamations cellulaires [12] [13].

- **Réserve :**

Les réserves de vitamine B12 sont essentiellement hépatiques. Le foie contient environ 1,5 mg de cobalamines. Les besoins sont augmentés lors de la grossesse et de la croissance. En pathologie, toutes les situations d'érythropoïèse accélérées (hémolyse, hémorragie ...) entraîneront également une consommation plus importante de vitamine B12 [14].

3. Le rôle métabolique de la vitamine B12:

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

Les réactions où intervient l'**AdoCbl** semblent très diverses. En fait, elles sont toutes régies par un mécanisme de transfert d'hydrogène. L'AdoCbl se comporte comme un donneur ou un accepteur d'hydrogène. L'exemple le plus connu de transfert intramoléculaire dans le métabolisme de l'homme est la réaction qui permet l'interconversion intra mitochondriale entre le méthylmalonyl-CoA et le succinyl-CoA. En cas de carence en AdoCbl, il y a augmentation du méthylmalonyl-CoA circulant qui est excrété dans les urines sous forme d'acide méthylmalonique. Une deuxième réaction mise en évidence chez les mammifères, qui met en jeu l'AdoCbl, correspond à l'isomérisation de la bêta-leucine en présence de la leucine 2,3-aminomutase. La transformation des ribonucléotides en désoxyribonucleotides peut se faire par transfert intramoléculaire en présence d'AdoCbl, chez *Lactobacillus*. L'enzyme impliquée est la ribonucleoside-triphosphate réductase. Cette réaction n'a pas encore été démontrée de manière formelle chez l'homme.

La principale réaction qui met en jeu la **MeCbl** comme coenzyme est la méthylation intracytoplasmique de l'homocysteine en méthionine puis en S-adénosylmethionine (SAM). Cette réaction a été démontrée chez les mammifères et en particulier chez l'homme. Elle existe aussi chez les bactéries. La MeCbl est un facteur coenzymatique de la méthyl-transférase. Le transfert du groupement méthyle se fait sous forme d'ion carbonium

(CH₃⁺). Cette réaction permet donc la régénération du tétrahydrofolate (THF) à partir du N⁵-méthyl tétrahydrofolate (acide folique). Le blocage de cette réaction a deux conséquences:

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

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

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

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

Figure 3 [18] résume le rôle métabolique intracellulaire de la vitamine B₁₂

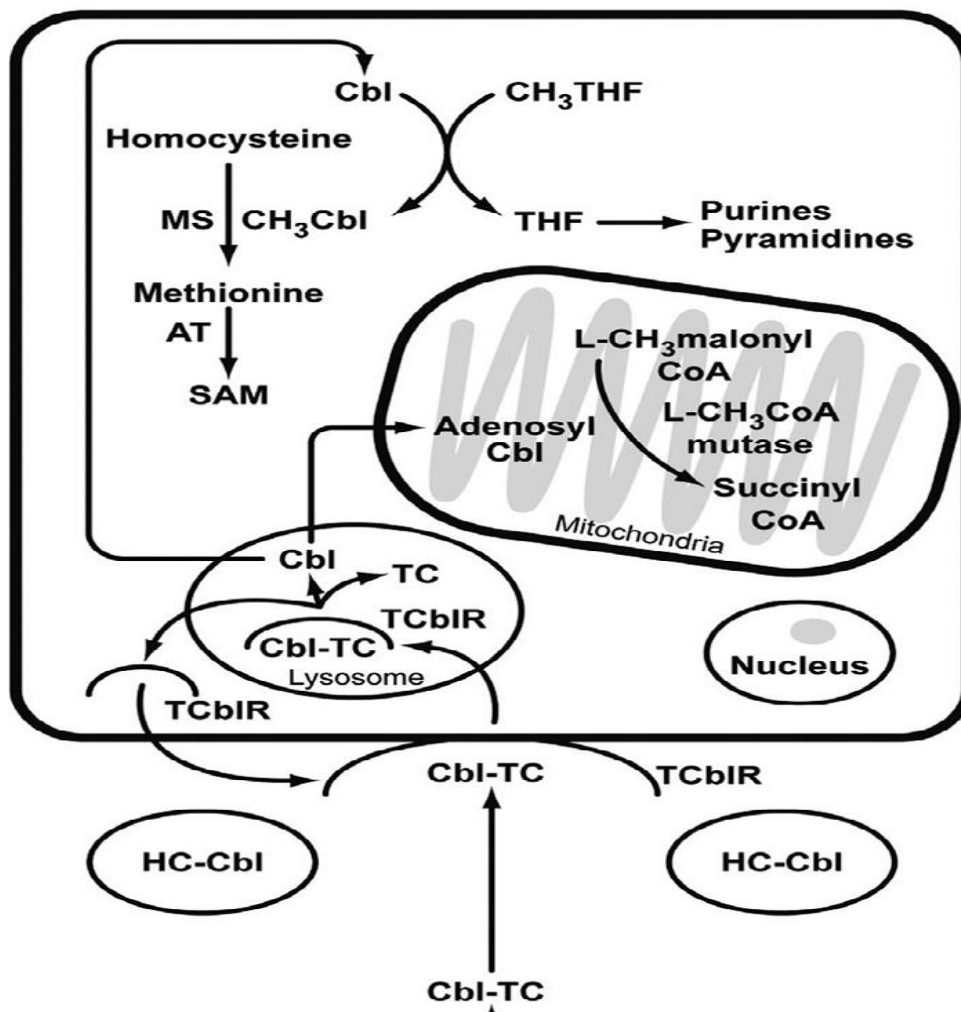


Figure 3: Le rôle métabolique intracellulaire de la vitamine B12 [18]

V. Physiopathologie :

1. les manifestations neurologiques :

Plusieurs mécanismes physiopathologiques probablement associés sont actuellement discutés. L'hypothèse biochimique classiquement admise repose sur le blocage des réactions enzymatiques cellulaires dont la vitamine B12 est cofacteur. Ce blocage provoque l'accumulation de substrats neurotoxiques comme le méthyl malonate et l'homocystéine ainsi qu'un déficit en produits de conversions enzymatiques, la méthionine et la tétrahydrofolate. Le déficit en méthionine entraîne un défaut de méthylation des gaines de myéline, alors que l'accumulation du méthyl malonate entraîne des anomalies de synthèse (nombre anormal de carbones) des acides gras incorporés dans les feuillettes de la gaine de myéline. Le déficit en tétrahydrofolate est responsable de la plupart des signes non neurologiques[9'].

Une autre hypothèse physiopathologique immunologique a été démontrée par les nombreux travaux de Scalabrino et al. Celle-ci implique un dérèglement de la balance cytokinique responsable d'une surproduction de facteurs myélinotoxiques (TNF alpha, NGF) et d'une diminution de facteurs myélinotrophique (EGF (*epidermal growth factor*) et Interleukine 6). Ces différentes anomalies, mise en évidence dans les sérum et liquides céphalo-rachidiens (LCR) de patients carencés en vitamine B12 ainsi que dans le LCR du modèle animal qui est le rat gastrectomisé, sont corrigées par l'apport de la vitamine B12. Par ailleurs la correction de ces anomalies par apport des facteurs myélinotrophiques déficients (EGF, IL6) ou par diminution

du taux de facteurs myélinotoxiques surproduits (NGF, TNF alpha) prévient ou diminue les lésions histologiques sans apport de la vitamine B12 [19].

Sur le plan anatomopathologique, le rat gastectomisé présente une neuropathie démyélinisante modérée caractérisée par la présence d'œdème dans l'endonèvre et dans les gaines de myéline sans aspect de démyélinisation segmentaire ou démyélinisation-remyélinisation, avec activation des astrocytes, oligodendrocytes et des cellules de schwann [20]. Il n'y a pas d'atteinte axonale ni d'anomalie vasculaire en faveur d'un œdème d'origine vasogénique. Cet œdème est retrouvé au niveau des ganglions postérieurs et des cordons ventraux et latéraux médullaires. Son importance est corrélée au degré de carence vitaminique. Il disparaît après substitution vitaminique efficace ou correction des désordres immunologiques sus-cités. Les données anatomopathologiques chez l'homme se limitent à quelques descriptions et sont en revanche plus en faveur d'une axonopathie.

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

constitue lui aussi un facteur précipitant par oxydation irréversible de l'atome de cobalt de la cobalamine.

La figure 4 [20'] montre les anomalies histologiques dues à la carence en vitamine B12, chez le rat gastrectomisé.

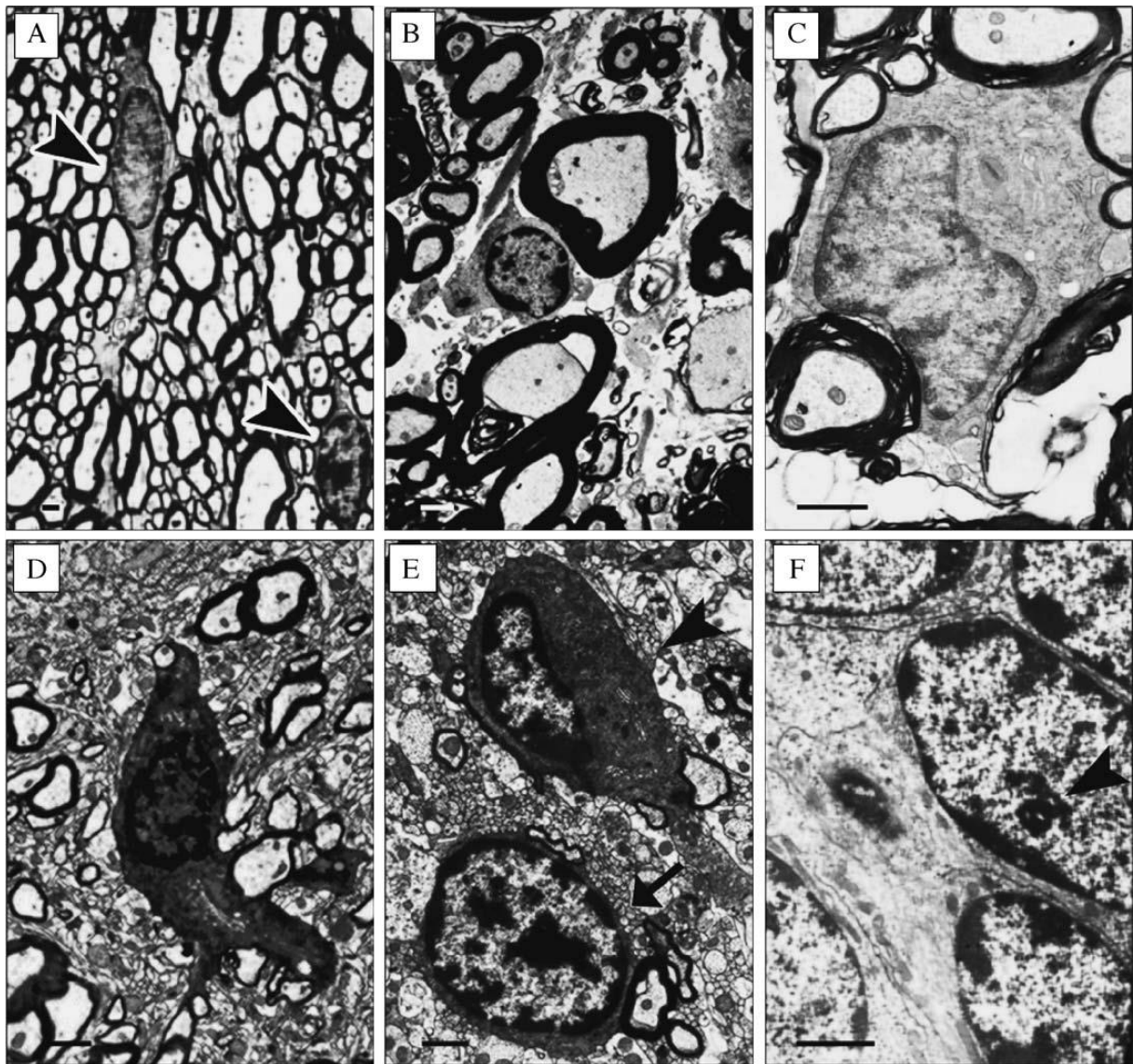


Figure 4: Différentes apparences d'oligodendrocytes des rats présentant un déficit en cobalamine [20'].

- (A) : oligodendrocytes normales (pointes de flèche) de la substance blanche de la moelle épinière (ME) d'un rat typique de contrôle.
- (B) : Une oligodendrocyte normale dans la substance blanche œdémateuse de la ME d'un rat typique gastrectomisé depuis 2 mois.
- (C) : Une oligodendrocytes montrant des caractéristiques ultrastructurales « d'activation » (cytoplasme et les organites agrandis) dans la substance blanche de la ME d'un rat typique nourris avec un régime déficient en Cbl pendant 4 mois.
- (D) : oligodendrocyte « activée » dans la matière grise du cortex cérébral d'un rat typique gastrectomisé depuis 2 mois.
- (E) : oligodendrocyte normale (flèche) et " activée" (pointe de flèche) dans la matière grise de la ME d'un rat typique gastrectomisé depuis 2 mois.
- (F) : Groupe d'oligodendrocytes avec des caractéristiques ultrastructurales "d' activation" dans la matière grise du cortex cérébral d'un rat typique gastrectomisé depuis 2 mois.

(By courtesy of Prof. G. Tredici, Department of Neuroscience and Biomedical Technology, University of Milano-Bicocca).

2. les manifestations hématologiques :

L'anémie mégaloblastique est une manifestation hématologique classique de La carence en vitamine B12. Dans son expression complet, elle est caractérisée par une anémie macrocytaire franche (VGM élevé), normochrome, arégénérative avec mégaloblastose médullaire (donnant un aspect de « moelle bleue »), une leucopénie et une thrombopénie modérée sont parfois associées. Avec des anomalies caractéristiques sur le frottis sanguin : hématies de grande taille, anisocytose, corps de Jolly, déformations globulaires avec ovalocytes [21][22][23].

La vitamine B12 impliqué dans la méthylation de l'homocystéine en méthionine est nécessaire à la régénération du tétrahydrofolate (THF) à partir du N5-méthyl tétrahydrofolate, la carence en Vitamine B12 bloque cette réaction ce qui empêche la régénération de N5-méthylène FH4, qui est un

coenzyme de la thymidylate synthétase. Il y a donc blocage de la conversion de dUMP (déoxyuridylate) en dTMP (thymidilate) [24]. L'anomalie de synthèse de la dTMP induit alors une phosphorylation du dUMP en dUTP et une incorporation fautive du dUTP dans l'ADN à la place du dTTP (une des quatre désoxynécléotides triphosphates qui forme l'ADN après polymérisation). Cette incorporation entraîne une dégradation de l'ADN quand le mécanisme d'excision du dUTP et de réparation de l'ADN est dépassé. Cette instabilité de l'ADN est responsable d'anomalies et de cassures chromatidiennes et chromosomiques [10]. Aboutissant à la mort cellulaire prématurée particulièrement des précurseurs érythroïdes et donc d'une érythropoïèse inefficace par « avortement intramédullaire », et à l'allongement de la phase S du cycle cellulaire alors que le cytoplasme continue sa différenciation à un rythme normal et devient géant. C'est l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique (noyau « immature » et cytoplasme mature) (mégaloblaste) [25][23].

La figure 4 illustre les Principales anomalies hématologiques en rapport avec une carence en vitamine B12 :

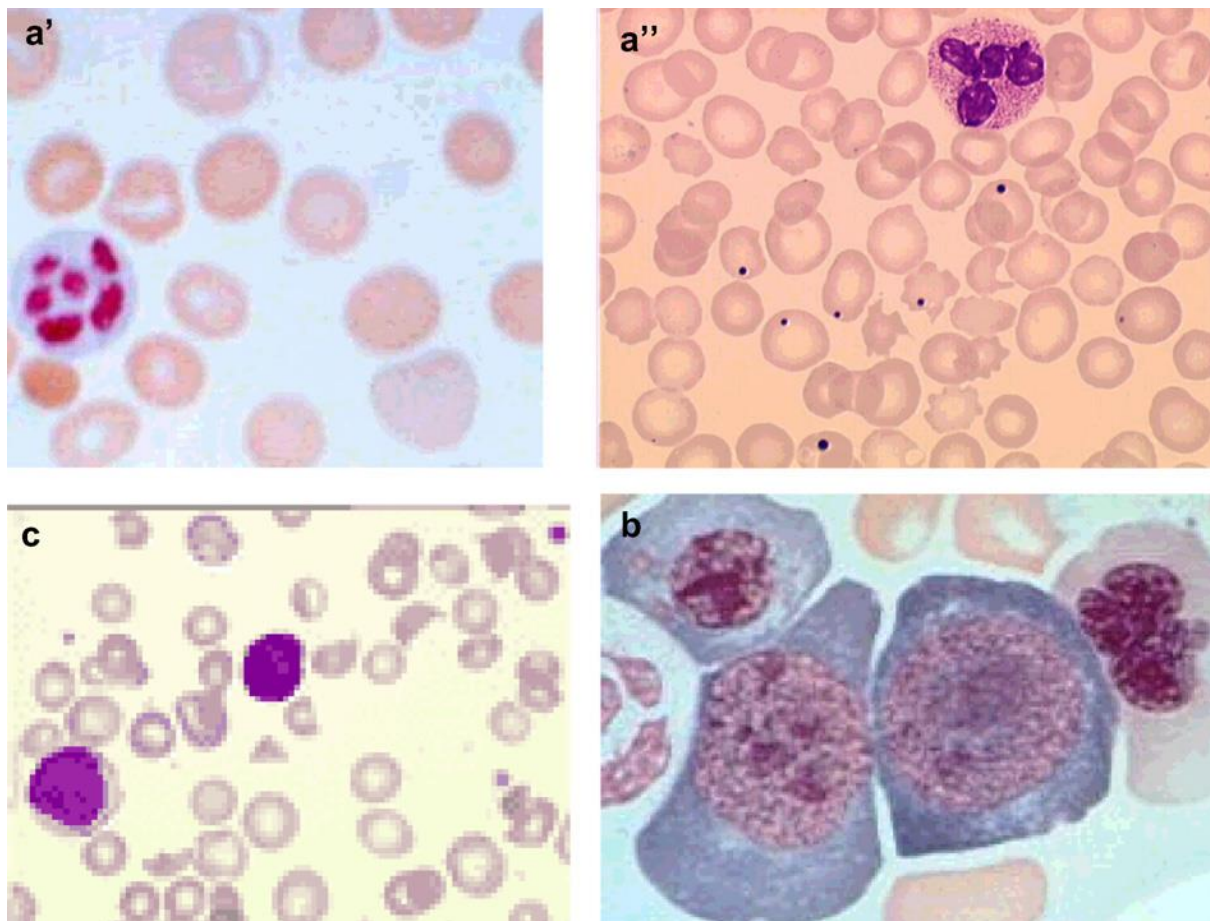


Figure 5: Principales anomalies hématologiques en rapport avec une carence en vitamine B12

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

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

b : myélogramme : présence d'une mégalo blastose.

c : frottis sanguin : aspect de pseudomicroangiopathie thrombotique.

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

3. Autres :

- ***Dysfonction immunitaire*** : une augmentation de l'incidence de la tuberculose chez les végétariens, les réponses immunitaire anormales au vaccin antipneumocoque chez les sujets âgés qui présente une carence en cobalamine et les anomalies de la population lymphocytaire chez les carencés en vitamine B12 suggèrent un rôle immunitaire de cette vitamine [26]. D'autre part, les sujets carencés en vitamine B12 présentent également une diminution du taux des lymphocytes totaux et des CD8 et des troubles de l'activité des CD8 killer, qui se corrigent par des doses élevées de methylCbl, ce qui suggère un effet pharmacologique du Cbl dans les dysfonctions immunitaires [27][28].
- ***Ostéoporose*** : Les faibles taux sériques de Cbl augmentent le risque d'ostéoporose [29][30]. des études in Vitro et la découverte des taux élevés de phosphatase alcaline squelettique chez les sujets présentant une carence en cobalamine, corrigés par une supplémentation vitaminique, suggèrent que la cobalamine est nécessaire au fonctionnement normal des ostéoblastes [31][32]. Les fractures de la hanche ont été significativement réduites chez les sujets âgés recevant 1500 µg de meCbl par jour en association avec 5mg d'acide folique par jour par voie orale [33]. En sachant que TNF peut induire l'ostéoporose par stimulation de l'activité ostéoclastique. Les actions liées aux cytokines de la Cbl, peuvent avoir un rôle dans la physiopathologie de l'ostéoporose.

VI. Le diagnostic positif :

1. Clinique :

Les manifestations cliniques de la carence en vitamine B12 sont extrêmement polymorphes et de gravité variable, allant de polynévrites sensitives banales ou d'anomalies isolées de l'hémogramme à type de macrocytose ou d'hypersegmentation des neutrophiles, jusqu'à des tableaux gravissimes de sclérose combinée de la moelle ou d'anémie hémolytique voire de pancytopénie et de pseudomicroangiopathie thrombotique. Le manque de spécificité des signes cliniques, associé à la polypathologie, permet d'expliquer la fréquence du retard diagnostique [34]. Nous citerons ci-dessous les principaux signes cliniques généraux, neurologiques et hématologiques ainsi que d'autres manifestations moins classiques de cette carence vitaminique.

1.1 Signes généraux :

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

1.2 Les signes neurologiques :

Les manifestations neurologiques de la carence en vitamine B12 Considérées initialement comme liées à l'anémie d'où la dénomination de « syndrome neuroanémique » [35], ces manifestations ont été considérées, à partir des années 1940, comme pouvant être isolées et révélatrices de cette carence vitaminique.

Ces troubles neurologiques sont multiples et polymorphes et peuvent être au premier plan en dehors de toute anomalie hématologique apparente ce qui rends le diagnostic parfois difficile à établir. Ils atteignent aussi bien le système nerveux central que périphérique ainsi que le système nerveux autonome et les nerfs crâniens. Parmi tous les autres symptômes rencontrés à des degrés variables, une mention spéciale doit être faite pour les manifestations psychiatriques et cognitives. Elles peuvent être inaugurales [36]. Le fait de formes évoluées [37].

a) Atteinte du système nerveux central :

• *La sclérose combinée de la moelle (SCM) :*

La dégénérescence combinée de la moelle est l'aspect neurologique le plus fréquent de la carence en vitamine B12. Elle est également très évocatrice de cette carence car elle regroupe 25 à 44 % des manifestations neurologiques [38][39][40].

Les lésions ont leur maximum d'intensité dans les régions dorsale supérieure et cervicale inférieure. L'atteinte des cordons postérieurs est constante, parfois presque exclusive mais, habituellement, il s'agit d'une atteinte combinée des cordons postérieurs et latéraux. La lésion histologique est un gonflement de la gaine de myéline entourant un espace clair où il est difficile de reconnaître l'axone.

Les signes neurologiques, d'installation insidieuse ou subaiguë, sont dominés par un syndrome cordonal postérieur auquel s'associe un syndrome pyramidal. Les paresthésies sont au premier plan de topographie distale touchant surtout les mains. L'atteinte de pieds peut être concomitante ou

retardée [41]. Parfois il existe de véritables douleurs, de type constrictives ou fulgurantes par atteinte du faisceau spinothalamique ou un signe de Lhermitte (faisant penser à une sclérose en plaque). Les troubles objectifs de la sensibilité profonde touchent de façon prédominante (88%) [38] la sensibilité vibratoire et le sens de position du gros orteil. Un élément ataxique est habituel, aggravé par l'occlusion des yeux [42].

• ***Le syndrome pyramidal :***

Faisant partie du syndrome de la SCM ou isolé. Il se manifeste par un déficit moteur des membres inférieurs allant d'une simple lourdeur à une paraplégie, un signe de Babinski et la libération des réflexes de défense. En revanche, l'atteinte des afférences des réflexes monosynaptiques limite la composante spastique du syndrome pyramidal [42]. Il faut signaler que le syndrome pyramidal peut être masqué par la neuropathie périphérique associée. La forme pseudo-tabétique ataxique se distingue par l'absence de tout élément pyramidal. Les formes restant longtemps purement paresthésiques doivent être bien connues. La forme pyramidale pure paraît très rare.

• ***Les troubles cognitifs et psychiatriques :***

Les troubles cognitifs et psychiatriques décrits dans le contexte de la carence en cobalamine couvrent un large spectre de manifestations, allant des changements d'humeur (agitation, dépression, manie), à des épisodes psychotiques (paranoïa, hallucinations auditives et visuelles, délire), voir des troubles cognitifs (ralentissement intellectuel, troubles de la mémoire, confusion, démence) [43][44][45]. Ces troubles peuvent précéder les signes

hématologiques par quelques mois ou des années, comme ils peuvent en fait, être les symptômes inauguraux et uniques [46][47]. Dans une étude chez des patients souffrants de carence en vitamine B12 après résection gastrique, 50% ont présenté des troubles intellectuelles, alors que seulement 14% présentent une mégaloblastose médullaire [48].

Il s'est démontré aussi que La carence en vitamine B12 est la maladie organique (physique) associée la plus fréquente chez les patients atteints de démence [49]. Entre 29% et 47% des patients atteints de démence (l'Alzheimer en particulier), présentent des taux sériques bas de vitamine B12 [50][51].

En France l'ANAES (agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) recommande le dosage de la vitamine B12 dans le bilan de l'Alzheimer. D'autres auteurs proposent d'étendre ces recommandations au bilan de tous les démences [52].

b) Atteinte du système nerveux périphérique :

• *neuropathie périphérique :*

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

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

Le tableau clinique évoquant une neuropathie sensitive est le plus souvent rencontré. Avec des troubles sensitifs subjectif à type paresthésies

des extrémités (fourmillements, douleurs) ou objectifs à type d'hypoesthésie rarement une anesthésie en gant ou en chaussette.

La neuropathie motrice pure est rare. Cependant la neuropathie sensitivomotrice est la plus fréquente associant aux signes sensitifs une faiblesse musculaire avec une paralysie prédominante aux membres inférieurs parfois associée à une aréflexie tendineuse, limitée aux achilléens ou portant également sur les rotuliens, indiquant la participation des fibres moteurs périphériques au processus pathologique.

Il faut noter que l'atteinte motrice périphérique peut être masquée par une atteinte centrale associée. Un complément d'exploration par l'EMG, les potentiels évoqués sensitifs et moteurs (PES et PEM) et l'IRM sont alors d'un grand apport diagnostique et évolutif. Dans la plupart des études, l'EMG permettait d'objectiver une neuropathie périphérique sensitivomotrice dont le mécanisme le plus souvent rapporté est une dégénérescence axonale, rarement myélinique. La coexistence des deux mécanismes est également possible mais reste rare. [53]

On note que des études récentes ont montré que L'utilisation à long terme de la Metformine peut aggraver la neuropathie diabétique par le biais d'une malabsorption de vitamine B12 [53'].

• ***Atteinte des nerfs crâniens :***

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

Il se manifeste généralement par une baisse progressive sur des mois voire des années de l'acuité visuelle, cette baisse est typiquement symétrique. Cependant, elle peut être asymétrique au début. Une dyschromatopsie bilatérale est le plus souvent présente lors de cette atteinte. L'examen des champs visuels peut révéler également un scotome central ou centrocecal bilatéral et tardivement un aspect atrophique de la papille. Le PE visuel est de grand intérêt dans le diagnostic précoce de la neuropathie optique même en absence de manifestation clinique [54].

Des modifications du goût ont été rapportées. L'atteinte du nerf olfactif, cochléo-vestibulaire et le nerf facial sont également rapportés dans la littérature, mais plus rares que l'atteinte optique [55].

• *Atteinte du système nerveux autonome :*

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

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

le système sympathique. Ces anomalies ont été corrigées par supplémentation vitaminique [56].

Des cas d'incontinence urinaire ou fécale sont également décrits [56'].

c) Autres :

D'autres manifestations neurologiques inhabituelles et mal caractérisées à type de ataxie cérébelleuse, leucoencéphalopathie, ophtalmoplégie, myoclonies, syndrome parkinsonien, épilepsie, paralysie des cordes vocales sont rapportées dans les carences en vitamine B12 [11][57][56].

1.3 Les signes hématologiques :

a) Syndrome anémique :

Comporte les signes cliniques classiques de l'anémie : pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, dyspnée, palpitations, cheveux et ongles cassants... ils sont de valeur diagnostique orientatrice très importante. Ils sont d'installation généralement progressive et insidieuse et bien tolérés au début par les patients. À noter qu'un subictère et ou une splénomégalie peuvent être associés orientant vers une hémolyse par catabolisme exagéré de l'hémoglobine consécutif à un excès d'érythropoïèse inefficace dans la moelle osseuse [58]. Cependant, si les anomalies hématologiques sont le plus souvent modestes (taux d'hémoglobine, Hb, moyen = 10,3 g/dl), il apparaît que plus de 10 % des patients ont des manifestations hématologiques mettant en jeu le pronostic vital : pancytopénie, anémie sévère ou hémolytique, et pseudomicroangiopathie thrombotique (ou pseudo-MAT) ou purpura thrombotique thrombocytopénique [59][60].

1.4 Les signes digestifs :

La glossite de Hunter constitue un signe classique et fréquent de la carence en vitamine B12. Elle peut se présenter sous deux aspects cliniques. La forme initiale, inflammatoire ou pré-atrophique caractérisée par l'apparition de zones vernissées et de plaques érythémateuses brillantes et sèches, intéressant la pointe et les bords de la langue (avec sensation de brûlure et inflammation). La phase atrophique fait suite à la phase précédente ou survient d'emblée, la langue devient lisse, et prend un aspect vernissé atrophie.

D'autres manifestations sont fréquentes, liées à l'atrophie et les anomalies de renouvellement des muqueuses digestives : sécheresse buccale, aphtes à répétition, diarrhée ou constipation, perte de poids en relation avec une malabsorption. On signale le risque majeur d'adénocarcinome gastrique à un stade avancé de la maladie de Biermer.

1.5 Autres :

a) Atteinte dermatologique :

Certaines lésions dermatologiques ont été décrites en rapport avec cette carence vitaminique : macules érythémateuses, érosions ou hyperpigmentations des zones découvertes.

L'atteinte dermatologique en rapport avec les maladies auto-immunes associées à la maladie de Biermer peut être également retrouvée comme le Pemphigoïde bulleuse ou le Vitiligo [52][61].

b) Atteinte immunitaire :

Les sujets carencés en vitamine B12 présentent également une diminution du taux des lymphocytes totaux, du taux des CD8, des taux des immunoglobulines sériques, et des troubles de l'activité des CD8 killer [28]. Entraînant ainsi des troubles immunitaires.

c) Atteinte stomatologique :

Les stomatodynies (sensations douloureuses intéressant la cavité buccale) constituent, après la glossite de Hunter, l'autre symptôme stomatologique classique de la carence en vitamine B12. Avec ses deux types classiques : le type I, ou stomatodynies psychogènes et le type II, ou stomatodynies organiques.

D'autres lésions sont fréquentes, polymorphes et parfois précoces : érosions ou macules siégeant sur la muqueuse labiale, jugale et linguale, évoluent initialement par poussées, de plus en plus douloureuses, séparées par des périodes de guérison clinique presque complète d'une ou deux semaines [62][63]. Et qui peuvent s'étendre à d'autres régions de la sphère bucco-pharyngée (voile du palais, pharynx) [64][65].

d) Atteinte gynécologique :

La carence en vitamine B12 peut associer des manifestations gynécologiques et urinaires : Une atrophie de la muqueuse vaginale et des infections chroniques vaginales (surtout mycoses) et/ou urinaires [57]. Hypofertilité et avortements à répétition (infertilité masculine) réversible après vitaminothérapie [58].

e) Atteinte vasculaire :

Des manifestations vasculaires par carence en vitamine B12 trouvent leur explication potentielle dans l'hyperhomocystéinémie occasionnée par cette carence : Manifestations thrombotiques artérielles (accident vasculaire et démence vasculaire) et veineuses (thrombose veineuse profonde) [57].

f) Les maladies associées :

La maladie de Biermer, étant parmi les principales étiologies de la carence en vitamine B12, est souvent associée à des maladies auto-immunes (thyroïdite auto-immune, hypoparathyroïdie idiopathique, diabète de type 1, maladie d'Addison, maladie de gougerot-sjögren) et comme élément d'une polyendocrinopathie auto-immune de type 2 et le vitiligo [57].

2. Paraclinique :

2.1 Biologie :

a) Hémogramme :

Classiquement la carence en vitamine B12 est décrite comme étant à l'origine d'un tableau d'anémie mégaloblastique [66][67]. Dont les principaux éléments qui figurent sur une numération formule sanguine sont : une anémie avec un taux d'hémoglobine bas ($<12\text{g/dL}$) parfois effondré (égale ou inférieur à 7g/dL), macrocytaire (volume globulaire moyen $\text{VGM} > 100\text{fL}$), normochrome arégénérative. Une leucopénie et thrombopénie modérées en général associées. Parfois une véritable pancytopenie est observée lorsque la maladie est avancée.

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

b) Frottis sanguin :

L'examen du frottis sanguin montre des anomalies morphologiques portant sur les trois lignées [68]:

- La lignée rouge présente le plus souvent les anomalies morphologiques suivantes : hématies de grande taille, une anisocytose une ovalocytose, une poikilocytose, une polychromasie des hématies en «poire» et souvent des corps de JOLLY dans de nombreuses hématies, témoin d'un trouble de division cellulaire [59].

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

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



Figure 6: polynucléaires hypersegmentés [69]

c) Myélogramme :

Le myélogramme est de réalisation systématique devant une anémie macrocytaire arégénérative pour l'élimination d'un syndrome myélodysplasique.

Les anomalies caractéristiques de la carence en vitamine B12 sur le myélogramme et le frottis médullaire sont : une moelle riche et Bleue (figure 7) [69] du fait de l'hyperbasophilie cytoplasmique, L'érythroblastose médullaire est accrue et les érythroblastes sont mégaloblastiques (figure 8) [69]. Tous les stades de maturation érythroblastique sont représentés mais l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique est marqué avec des noyaux jeunes et un cytoplasme déjà acidophile et le gigantisme cellulaire touche les autres lignées (myélocytes et métamyélocytes au noyau « rubanné » (figure 9) [70]).

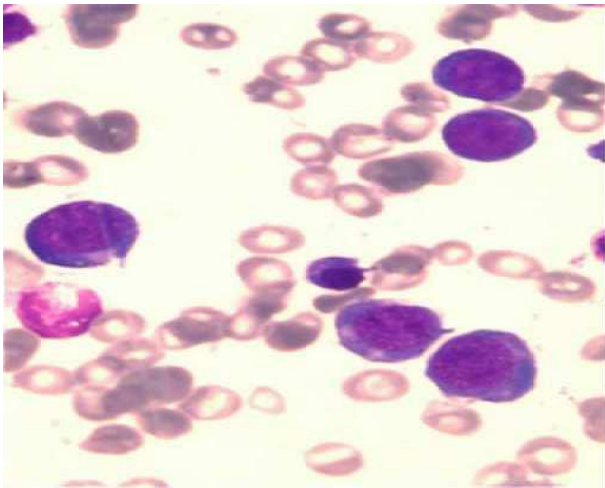


Figure 7: Moelle riche et bleue

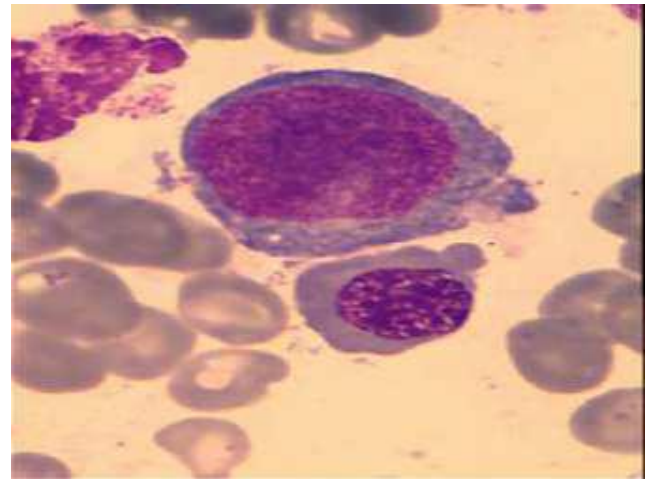


Figure 8: Mégaloblastose médullaire: Cellules de grande taille, cytoplasme basophile et bleuté

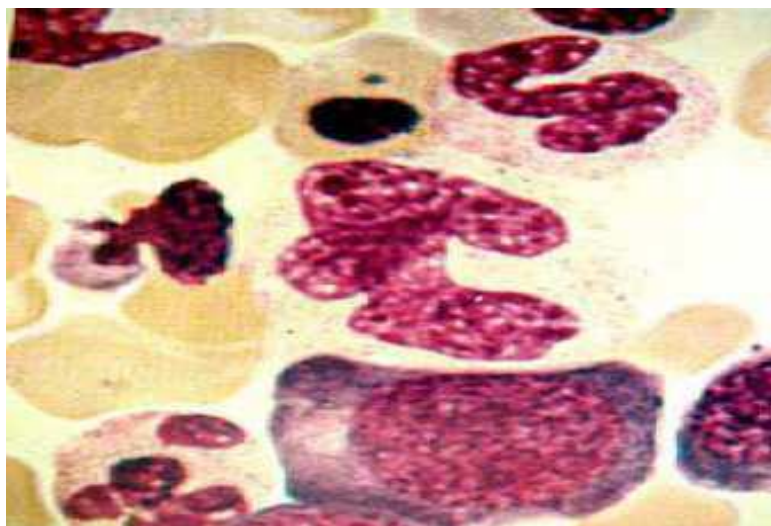


Figure 9: Dystrophie des autres lignées: la lignée blanche: myélocytes et métamyélocyte à noyaux « rubannés »

d) Dosage vitaminique :

Il s'effectue au niveau sanguin. Les techniques de références sont celles qui utilisent des méthodes microbiologiques ; les micro-organismes les plus utilisés sont *Euglena gracilis* et *Lactobacillus leichmanii*. D'autres utilisent la radiodilution isotopique au cobalt 57.

En l'absence d'un dosage biologique de la vitamine B12 standardisé et formellement reproductible et de normes bien établies [5]. Le Tableau ci dessous (Tableau 2) [6] reprend les principales définitions de la carence en B12 proposées dans la littérature en 2004. Notons d'emblée que leur pertinence est discutable, surtout chez le sujet âgé, notamment en raison de la prévalence élevée des manifestations neuropsychiatriques et de l'absence en pratique clinique de normes bien établies pour les marqueurs précoces ou de carence fonctionnelle en vitamine B12 qui sont l'homocystéine (HCY) et l'acide méthyl malonique (AMM) [71].

Définitions	Références
Vitamine B12 sérique à 2 reprises < 200 pg/mL (ou 150 pmol/L)	[72]
Vitamine B12 sérique < 160 pg/mL	[73]
Vitamine B12 sérique < 200 pg/mL + homocystéine totale sérique > 13 μ mol/L ou acide méthyl malonique > 0,4 μ mol/l (en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en folate et vitamine B6 et/ou de la présence d'un mutant thermolabile de la méthyl tétrahydrofolate réductase)	[74]
Vitamine B12 sérique < 200 pg/ml + signes cliniques (neurologiques) et/ou anomalies hématologiques compatibles avec une carence en vitamine B12	[5]

Tableau 2 : les principales définitions de la carence en B12 proposées

e) Dosage des métabolites de la vitamine B12 :

Le dosage sérique des deux métabolites qui sont l'homocystéine HCY et l'acide méthylmalonique AMM est utile à plusieurs égards ; ils précèdent la réduction des taux de Cbl et peuvent détecter ainsi les anomalies

hématologiques au stade de carence fonctionnelle, dans la mesure où ils permettent d'affirmer le déficit en vitamine B12 alors que le taux sérique de cette dernière est encore normale [22].

L'élévation de l'homocystéine sérique est un indice très précoce de la carence vitaminique; toutefois une augmentation de l'homocystéine sérique ne permet pas de discriminer entre la carence en vitamine B12 et la carence en folate.

La mesure du taux sérique de AMM (des valeurs de l'ordre de 2000000nM ont été observées alors que le taux sérique normal varie entre 53 et 367 nM) ou son excrétion urinaire est un test spécifique et sensible de carence en cobalamine (des taux jusqu'à 40 fois plus élevés). En effet, cet acide organique normalement non détecté est excrété en quantité importante dans les urines au cours des carences en cobalamines et des rares cas de méthylmalonylacidurie congénitale due à un déficit en méthylmalonylCo-A mutase [75].

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

f) Le test dU suppression :

Le test de dU suppression, effectué sur les cellules médullaires, est un indicateur fidèle et précoce des carences vitaminiques. Il explore la voie de biosynthèse du thymidylate via le déoxyuridylate, voie utilisant avec la thymidylate synthase le méthylène tétrahydrofolate et indirectement la

méthylcobalamine (voie de novo). Il consiste à mesurer l'incorporation de thymidine tritiée dans l'ADN via la voie de secours, ce qui correspond au 100% d'incorporation; parallèlement, les cellules sont incubées avec de la déoxyuridine non marquée, suivie d'une incorporation de thymidine tritiée. Dans les cellules normales, la déoxyuridine induit une suppression d'incorporation de thymidine tritiée dans l'ADN, d'où le terme de dU suppression. Par contre, cette suppression est incomplète dans les carences en folates ou en cobalamines et rétablie par addition de la vitamine déficitaire en même temps que la déoxyuridine froide [75].

Ce test permet le dépistage de la carence en vitamine B12 en moins de 24 heures, mais il n'est pas de pratique courante.

2.2 Radiologie :

a) IRM cérébrale et médullaire :

L'imagerie par résonance magnétique IRM occupe une place dans l'arbre diagnostique en complément de la clinique et de la biologie, surtout dans les présentations neurologiques pures sans modification hématologique ou sans baisse de la vitamine B12. Elle détecte précocement la démyélinisation, assure le suivi évolutif sous vitaminothérapie et permet le diagnostic différentiel surtout des autres affections pouvant être responsable cliniquement d'un tableau de SCM en particulier une « compression médullaire » [76][77]. Dix ans après les premières constatations radioclinique publiées par Joseph et al dans les années 1990. Plusieurs cas ont été publiés dans la littérature [78]. Elle montre typiquement des hypersignaux T2 non spécifiques, reflet de la démyélinisation, La topographie des lésions à prédominance postérieure et symétrique de la moelle cervicale et dorsale

haute et la contiguïté du signal sur plusieurs hauteurs de corps vertébraux sont autant de critères non spécifiques faisant suspecter le diagnostic. En effet, les signaux des autres affections démyélinisantes dépassent rarement 2 corps vertébraux et sont fréquemment multiples [79].

Les autres signes décrits sont un élargissement précoce médullaire évoluant tardivement vers une atrophie de la moelle (constatée après 20 mois d'évolution clinique) [80], une prise de contraste inconstante des lésions après injection [81] liée vraisemblablement à une accentuation de la perméabilité de la barrière hémato-médullaire. Il est également décrit un signal T1 parfois diminué. Les anomalies de signal peuvent également intéresser plus tardivement l'aire des faisceaux pyramidaux dans les cordons latéraux ou à l'étage cérébrale.

La réversibilité des images après traitement adapté et précoce confirme leur rapport avec la carence vitaminique. La régression des hypersignaux du cordon médullaire après traitement par vitamine B12 en intramusculaire ou même per os est habituelle si le traitement substitutif est instauré précocement. La réversibilité complète des images est d'ordinaire à une guérison sans séquelle. Cependant, à un stade trop tardif de dégénérescence axonale et de gliose, les lésions sont irréversibles: il persiste des anomalies en imagerie et des séquelles neurologiques [79][82].

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

Le diagnostic différentiel des hypersignaux T2 médullaires est large [83] incluant les myélopathies infectieuses, (myélopathie vacuolaire du VIH, herpès), dégénératives, inflammatoires (sarcoïdose), tumorales (astrocytomes, épendymomes, lymphomes, syndromes paranéoplasiques), toxique (n-hexane, hexanedione), métabolique et vasculaire (malformations, ischémies), radique, la sclérose en plaques, la myélite transverse aiguë [84][85].

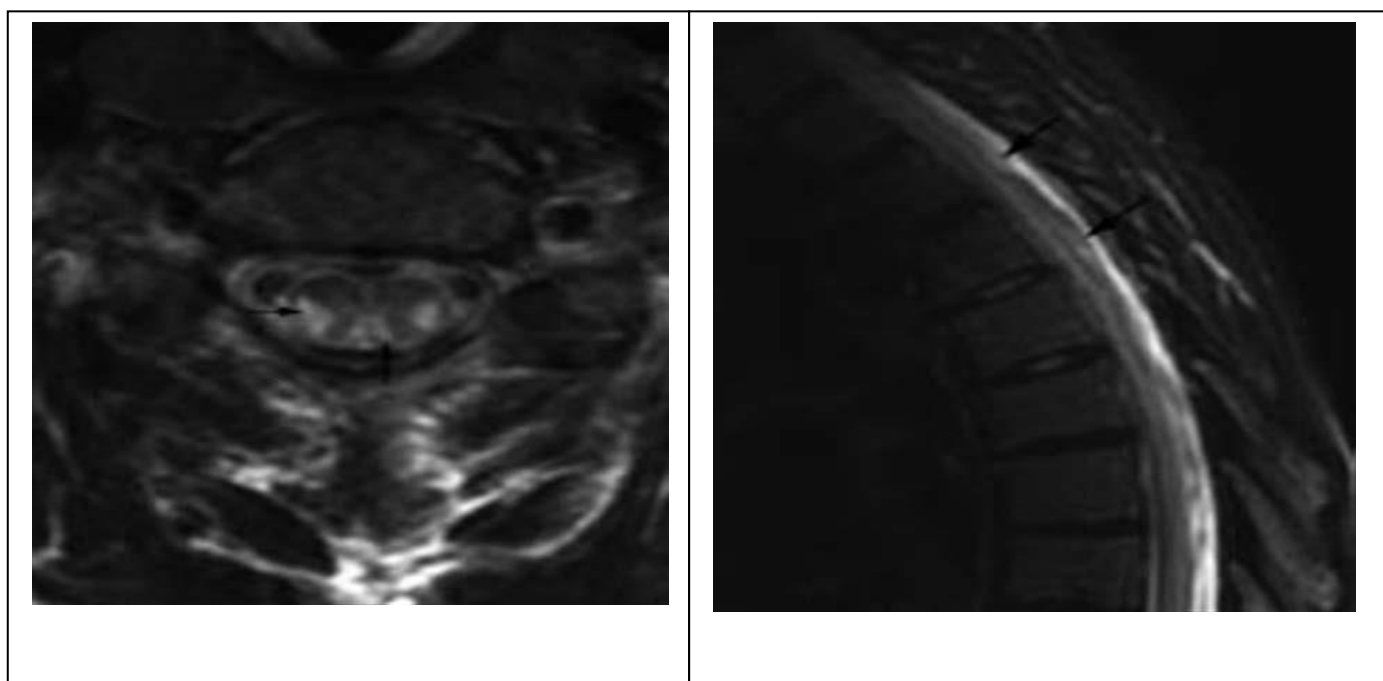


Figure 10 : IRM cervicothoracique

(a) coupe sagittale et (b) axiale à hauteur de C5 en T2 : hypersignaux intramédullaires symétriques bien limités intéressant les cordons postérieurs et latéraux (flèches) [85'].



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



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



Figure 13: (A)

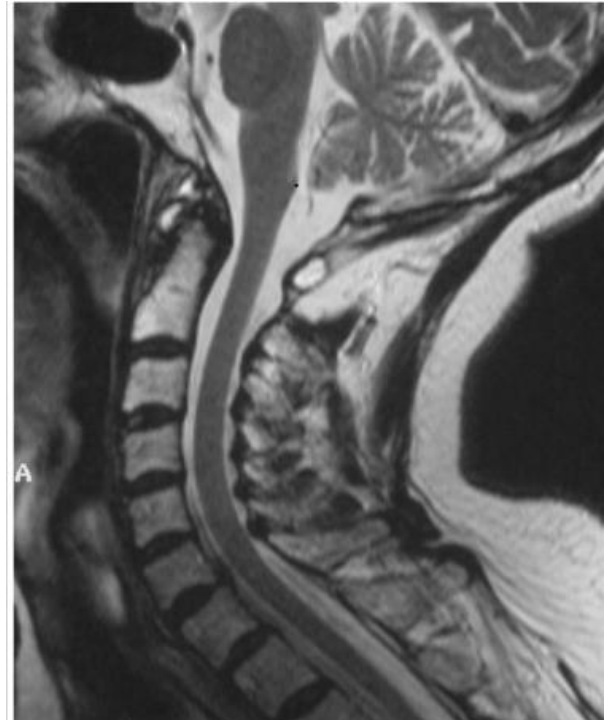


Figure 13: (B)

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



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

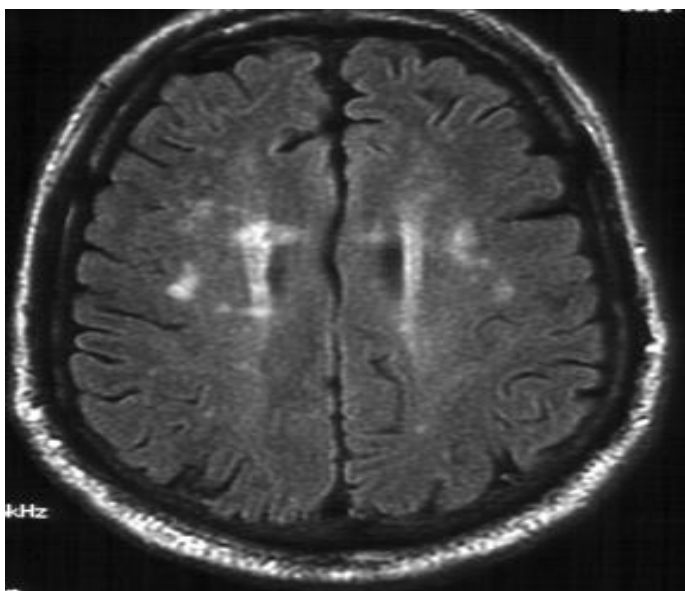


Figure 15: IRM cérébrale séquence FLAIR montrant des hypersignaux de la substance blanche chez un patient présentant des manifestations neuropsychiatriques en rapport avec une carence en vitamine B12



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

2.3 Autres :

a) L'électroneuromyographie (ENMG) :

En pratique, elle est peu utilisée sauf en cas de doute diagnostique, Dans la plupart des études, l'EMG permettait d'objectiver une neuropathie périphérique sensitivomotrice dont le mécanisme le plus souvent rapporté est une dégénérescence axonale, rarement myélinique. La coexistence des deux mécanismes est également rare.

b) Potentiels évoqués :

Si à la phase d'état, le diagnostic de carence en vitamine B 12 est facile, au début le tableau clinique n'est pas révélateur puisque il est souvent limité à des paresthésies ou dysesthésies des quatre membres. C'est à ce stade que l'électrophysiologie peut apporter des arguments diagnostiques. En effet, on peut décrire un « profil » des carences en vitamine B12 avec potentiels évoqués auditifs PEAP normaux, potentiels évoqués visuels PEV discrètement altérés, potentiels évoqués somesthésiques PES significativement altérés associés parfois à une atteinte périphérique sensitive de type axonale [86].

c) La ponction lombaire :

Le liquide céphalorachidien est en général normal. Il est siège parfois d'une hyperproteinorachie ce qui peut prêter à confusion avec une pathologie démyélinisante.

VII. Le diagnostic étiologique :

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

1. La maladie de Biermer :

La maladie de Biermer représente 20 à 50 % des étiologies des carences en B12 chez l'adulte [23]. L'âge moyen de survenue est de 60 ans. La prévalence au-dessus de 60 ans est de 4 %. Cependant, la maladie peut survenir aux alentours de la trentaine souvent alors en association avec d'autres affections réputées auto-immunes [87].

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

Sur le plan physiopathologique, au cours de la maladie de Biermer la carence en vitamine B12 résulte d'une atteinte auto-immune dirigée contre le Facteur Intrinsèque (FI) et l'épithélium gastrique. Les auto-anticorps anti-FI ont la propriété de bloquer la fixation de la vitamine B12 au FI ou de bloquer la fixation du complexe B12-FI sur les récepteurs iléaux. La 2^{ème} composante de la maladie est une gastrite atrophique, vraisemblablement secondaire à des lymphocytes T CD4 auto-réactifs dirigés contre la pompe ATPase H⁺-K⁺ dépendante (pompe qui libère les ions hydrogène dans la lumière gastrique en échange du potassium) [88][89].

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

Sur le plan paraclinique, la maladie est caractérisée par :

- **Fibroscopie gastrique:** permet une étude macroscopique (figure 18) et microscopique (figure 19) [69] de la muqueuse gastrique, elle met en évidence la destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique (classique gastrite atrophique auto-immune de type A épargnant l'antrum), par un processus d'auto-immunité à médiation principalement cellulaire, l'étude microscopique, lors de la biopsie, montre un infiltrat de cellules mononucléées s'étendant de la sous muqueuse à la lamina propria. L'infiltrat contient des lymphocytes T et des cellules non-T.
- **Tubage gastrique :** réalisé à l'occasion de la fibroscopie montre l'achlorhydrie histamino-résistante avec déficit en acide chlorhydrique libre et de pepsine [90].
- **Immunologie :** la gastrite auto-immune est caractérisée par la présence de divers anticorps (AC), notamment au niveau plasmatique et des sécrétions gastriques : AC anti facteur intrinsèque (FI) (sensibilité: 50 %, spécificité: > 98 %) avec ses deux types d'AC type 1 : bloquant la liaison VitB12-FI et type 2 : précipitant le complexe VitB12-FI, et AC anti cellules pariétales gastriques de type IgG spécifiquement dirigés contre la pompe à protons ATPase H⁺/K⁺ (sensibilité : > 90 %, spécificité : 50 %) [23][91]. Notons que ces derniers sont détectés chez 2 à 5 % des adultes sains, avec une

prévalence qui augmente avec l'âge, et sont souvent présents chez les parents du 1^{er} degré d'un sujet ayant une maladie de Biermer [6].

L'association avec d'autres auto-anticorps est possible : surtout AC anti thyroïde et anti-tubules rénaux.

- **Biologie** : hypergastrinémie en cas de respect de l'antré et due à l'hyperplasie des cellules G antrales réactionnelle à l'achlorhydrie (sensibilité : > 80 %, spécificité < 50 %) [87].
- **Test de shilling** : permet de mettre en évidence la malabsorption de la vitamine B12 corrigée par l'adjonction de FI (spécificité : > 99 %). Il n'est plus d'utilisation pratique actuellement [57].

➤ **Rôle d'*Helicobacter Pylori* (HP):**

- Prévalence de 58% d'infection HP chez des sujets asymptomatiques avec des anti-cellules pariétales versus 39% chez population témoin (p= 0,04) mais prévalence idem entre Biermer avéré et population générale : intervention d'HP à un stade précoce de la gastrite auto-immune puis éradication spontanée du fait de l'achlorhydrie.
- Mimétisme antigénique entre épitopes d'HP et des épitopes de la pompe H⁺/K⁺. Possible déclenchement de la gastrite auto-immune par l'infection HP chez des sujets génétiquement prédisposés [88].

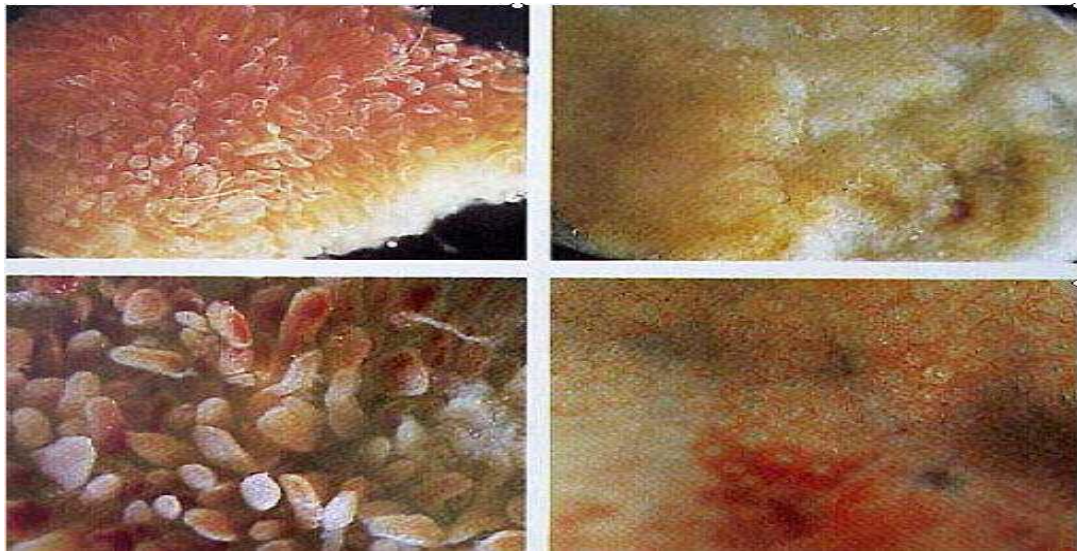


Figure 17 : Aspects endoscopiques de la gastrite atrophique en rapport avec la maladie de Biermer [69]

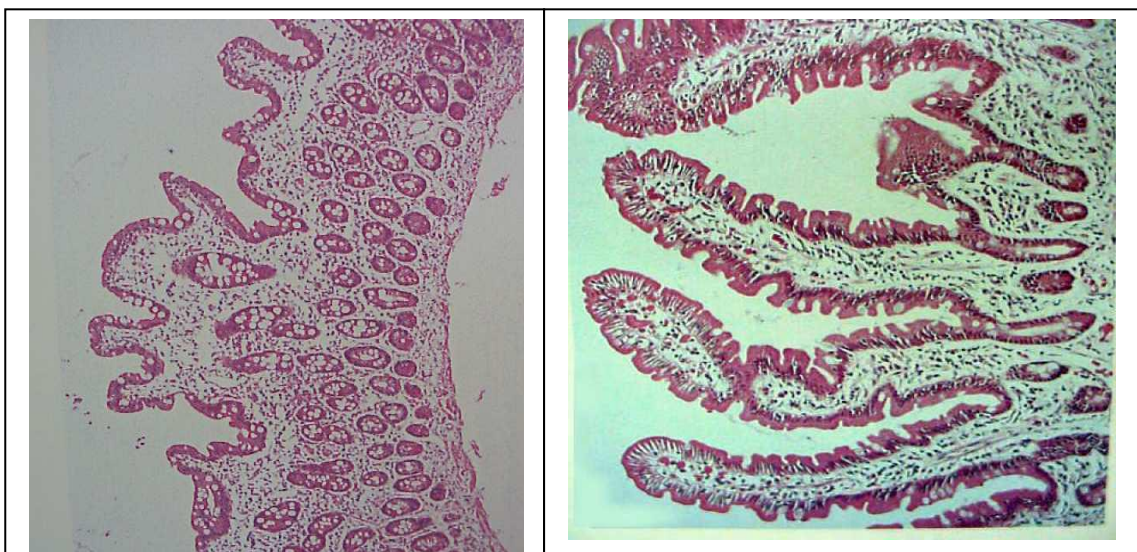


Figure 18 : Aspect histologique de l'atrophie gastrique au cours de la maladie de Biermer [69]

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

Jusqu'au début des années 1990, le profil étiologique des déficits en cobalamine était dominé chez l'adulte par la maladie de Biermer. Néanmoins et grâce aux progrès réalisés, depuis une quinzaine d'années, dans la compréhension du métabolisme de la vitamine B12, de nouveaux concepts physiopathologiques ont été mis en évidence avec, comme impact clinique principal, la description d'un nouveau cadre étiologique connu actuellement sous le nom de « syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses » (SNDB12PP). Cette entité, également appelée « mal digestion des cobalamines alimentaires », ce qui traduit plus fidèlement l'expression anglo-saxonne de « food-cobalamin malabsorption », occupe actuellement dans plusieurs séries récentes de la littérature le premier rang parmi les étiologies des carences en cobalamine et fait l'objet de recherches actives [5][92][93].

Au niveau gastrique, la vitamine B12 est véhiculée sous forme essentiellement liée aux protéines alimentaires et aux glycoprotéines salivaires et gastriques dont la plus importante est l'haptocorrine. Sa dissociation de ces différentes protéines et sa remise sous forme libre sont des préalables indispensables à sa liaison ultérieure au facteur intrinsèque et donc à son absorption iléale distale par la cubuline. Le syndrome de NDB12PP s'agit alors d'une entité, qui a été individualisée dans les années 1990 par Carmel, qui correspond à tout état pathologique faisant suite à un défaut au niveau de cette étape de dissociation [94].

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

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

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

Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses selon Andrès et al [95]

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

NDB12PP à savoir une maladie de Biermer. Au terme de ces 2 étapes, le diagnostic positif de NDB12PP peut être retenu [94].

3. Les malabsorptions de la vitamine B12 :

Chez l'adulte, les gastrectomies ainsi que les résections chirurgicales du grêle terminal sont des étiologies classiques mais finalement rares (inférieure à 5 %) de malabsorption de la vitamine B12. Parmi les autres causes de malabsorption ($\pm$ sélective) des cobalamines, plus rarement rencontrées (moins de 2 % dans notre pratique), nous citons : la maladie de Crohn, les lymphomes, la tuberculose, l'amylose, la sclérodermie, la maladie de Whipple voire la maladie cœliaque; la prise de colchicine ou de cholestyramine; l'agammaglobulinémie, le sida et les infections par le bothriocéphale. Actuellement, l'étiologie la plus fréquente est représentée probablement par les déficits de la fonction exocrine du pancréas suite à une pancréatite chronique (habituellement alcoolique) ou à une pancréatectomie [6].

4. Les carences d'apport en vitamine B12 :

La carence d'apport ou nutritionnelle est rare chez l'adulte « bien portant » dans les pays dits industrialisés ; moins de 5 % dans l'expérience strasbourgeoise [96]. Elle se limite à de rares cas de régime d'exclusion stricte de type végétalien, en particulier chez des sujets déjà dénutris, comme par exemple les personnes âgées ou institutionnalisées ou les personnes hospitalisées en hôpital psychiatrique [97][98][99]. En France le risque est surtout important pour les enfants de mère végétalienne et nourris au sein. En Afrique (Afrique sub-saharienne) et dans certains pays

d'Amérique Latine (Mexique), il faut noter que des prévalences de déficit en vitamine B12 de plus de 50 % ont été rapportées, tout spécialement dans des populations « isolées » souffrant en général de marasme (Kwashiorkor) [6].

En clinique, notons que l'appréciation des apports en vitamine B12 est extrêmement difficile à l'aide d'une enquête alimentaire, notamment en raison de la grande variabilité inter-investigateurs [72].

5. Les maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12 :

Se sont des anomalies généralement de révélation néonatale et ne concernent habituellement pas les adultes; leur recherche devant ainsi avant tout se concevoir en cas de déficits familiaux en vitamine B12 et/ou de manifestations neurologiques et hématologiques chez le nouveau-né [5].

Elles comprennent les déficits en FI (dans le cadre de formes juvéniles et familiales de la maladie de Biermer), en cubiline (comme dans la maladie d'Imerslund-Gräsbeck) ou en transcobalamine II, et exceptionnellement des déficits en enzymes intracellulaires participant à la biosynthèse des formes actives des cobalamines : adénosyl- et méthyl-cobalamine [6] . La maladie d'Imerslund-Gräsbeck (MMIM no : 261100), de transmission autosomale récessive, s'accompagne d'un défaut sélectif de l'absorption de la vitamine B12 et d'une protéinurie tubulaire par défaut d'expression du récepteur (cubuline) et d'un cofacteur produit du gène *AMN* à la surface de l'entérocyte et du tubule rénal par anomalie de structure [8][100]. En revanche, les déficits en transcobalamine II seraient liés à l'absence d'ARNm et de la protéine (le gène étant normal) pour les quelques cas étudiés [73].

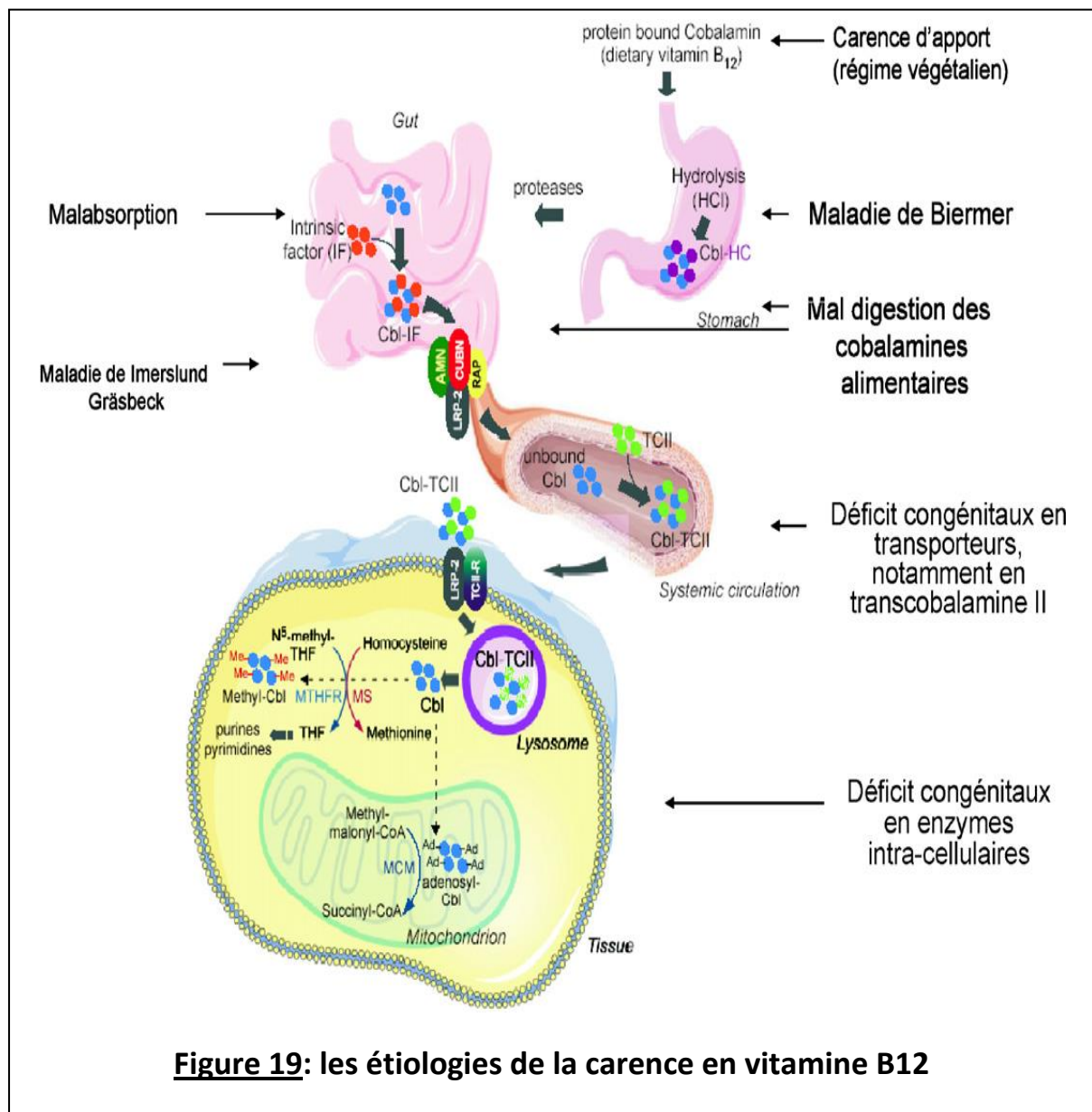


Figure 19: les étiologies de la carence en vitamine B12

VIII. Traitement :

1. La vitaminothérapie substitutive :

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

1.1 Voie, posologie et durée :

La voie parentérale (surtout intramusculaire) était depuis longtemps la voie préconisée, d'autres voies ont été récemment proposées dans la supplémentation vitaminique à savoir : la voie orale, sub-linguale et nasale.

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

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

à trois mois : une élévation de la concentration sérique de B12 de 72,9 à 213,8 pg/mL et de l'hémoglobine de 8,4 à 13,8 g/dL, une diminution du volume globulaire moyen de 112,3 à 86,6 fL et une amélioration ou une guérison des signes neuropsychiatriques chez 3/4 des patients avec une démence et 2/4 patients avec une polynévrite. Néanmoins, les modalités de ce traitement oral par vitamine B12 ne sont pas encore totalement validées. Ainsi, une supplémentation continue jusqu'à correction des désordres associés (arrêt des médicaments incriminés, traitement d'une infection par *H. pylori* ou d'une insuffisance pancréatique exocrine...), une administration à vie ou le cas échéant une administration séquentielle peuvent être envisagées et proposées.

Il faut noter que la voie orale est la voie la plus utilisée depuis des années en Suède et au Canada. Par rapport à la voie injectable, la voie orale pourrait permettre d'éviter les inconvénients et l'inconfort des injections et du coût plus élevé (liés aux soins infirmiers). La voie orale est utile chez les patients traités par anticoagulants ou antiagrégants pour qui les injections intramusculaires sont contre-indiquées. Néanmoins, il existe des cotés négatifs de ce traitement vu la nécessité d'une observance stricte ce qui peut faire défaut chez les patients âgés et en particulier chez les patients déments et en cas de diarrhée ou de vomissements qui contre indiquent la voie oral.

1.2 Effets secondaires :

Il existe des effets secondaires du traitement à type de diarrhées, réactions allergiques avec urticaire, rash cutané, des réactions anaphylactiques. Une hypokaliémie est observée également au début du traitement due à l'utilisation du potassium par les érythrocytes lors de la

reprise de l'érythropoïèse normale. Il est ainsi recommandé de surveiller la kaliémie les premiers jours de traitement et d'apporter du potassium le cas échéant.

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

Figure 20: Prise en charge thérapeutique d'une carence en vitamine B12

2. Le traitement étiologique :

Il consiste en l'éradication d'une éventuelle infection à HP, le traitement d'une insuffisance pancréatique exocrine, l'arrêt de médicament pouvant interférer avec le métabolisme des cobalamines, le traitement d'une tuberculose intestinale ou de bothriocéphale...

3. Autres thérapeutiques :

- Les transfusions sanguines peuvent s'avérer nécessaires si l'anémie est mal tolérée.
- Substitution d'une éventuelle carence martiale associée. Lors de la reprise de l'érythropoïèse normale, une supplémentation en fer est habituellement nécessaire à cause de l'utilisation accrue de ce dernier dans l'hématopoïèse.
- Rééducation motrice : occupe une place très importante dans la récupération du déficit moteur.

IX. Evolution & suivi :

Les troubles hématologiques régressent en premier avant les troubles neurologiques. De façon générale l'hémogramme redevient normal au bout de 6 à 8 semaines. Ainsi, on obtient la crise réticulocytaire dès le 5ème jour, le nombre des globules rouges s'élève, suivi par le taux de l'hémoglobine puis l'hématocrite. Le VGM redevient normale graduellement. La leucopénie et la thrombopénie souvent associée se corrigent à partir de la première semaine. Alors que le taux de HCY et AMM se normalisent en 2 mois du début de la supplémentation. Au niveau de la moelle, les corrections se font

également rapidement dès le 3^{ème} jour. Il faut signaler qu'une chute du taux du fer sérique est possible et sera perceptible à partir de la 3^{ème} semaine vue la reprise de l'érythropoïèse, un traitement martiale substitutif peut corriger cette carence. La réponse de l'atteinte neurologique au traitement de supplémentation est moins prévisible. Néanmoins, il prévient toujours une éventuelle aggravation et permet souvent d'obtenir une correction partielle voire complète s'il est instauré précocement. Des réponses peuvent être obtenues dans quelques jours mais peuvent prendre jusqu'à 12 à 18 mois pour être complètes ou maximales [58].

Selon Heaton, trois facteurs interviennent dans la récupération des troubles neurologiques : la gravité des symptômes, la durée de l'évolution de la maladie et le taux « élevé » de l'hématocrite. Dans sa série, 47 % des patients ayant des troubles neurologiques ont eu une récupération complète au bout de six mois [38]. En cas d'interruption du traitement, il y'a un risque de récurrence des symptômes le temps que le stock hépatique s'épuise de nouveau. Les formes neurologiques sont alors souvent prédominantes et plus sévères, avec parfois des lésions médullaires irréversibles.

A noter le risque de dégénérescence vers un cancer de l'estomac au cours de l'évolution de la maladie de Biermer. Le risque de développer un adénocarcinome est multiplié par 3 par rapport à la population générale et celui de développer une tumeur carcinoïde par 13 selon une étude cohorte suédoise. D'où la recommandation d'une surveillance endoscopique avec des biopsies multiples systématique. Le rythme de gastroscopie n'est pas établi de façon précise. Certains auteurs proposent une fibroscopie tous les 3 à 5 ans [6].

Quant au suivi, Il n'existe pas de consensus concernant le suivi dans les carences en vitamine B12, il est laissé à l'appréciation de chaque équipe d'organiser ses examens complémentaires en fonction de l'évolution des malades et de leur qualité de vie.

X. Pronostic :

La diversité et le polymorphisme des troubles neurologique et hématologiques dus à la carence en cobalamine, allant de polynévrites sensitives banales ou d'anomalies isolées de l'hémogramme à type de macrocytose ou d'hypersegmentation des neutrophiles, jusqu'à des tableaux gravissimes de sclérose combinée de la moelle ou d'anémie hémolytique voire de pancytopénie et de pseudomicroangiopathie thrombotique, rend le pronostic imprévisible.

Pour l'atteinte neurologique, il existe un risque de séquelles neurologiques qui dépend du diagnostic et la mise en route du traitement précoce. D'où l'intérêt d'un traitement d'épreuve devant toute suspicion de cette carence vitaminique sans pour autant laisser évoluer une autre maladie qui serait à l'origine du déficit en cobalamines et dont le pronostic pourrait être fâcheux.

PARTIE PRATIQUE

I. Introduction :

La carence en vitamine B12 est habituellement responsable d'anomalies hématologiques et de troubles digestifs. Les troubles neuropsychiatriques y sont également classiques, caractérisés par leur polymorphisme et leur gravité variables [101]. Ces manifestations neuropsychiatriques ont depuis toujours été liées à l'anémie (syndrome neuroanémique), néanmoins, on rapporte de plus en plus d'observations de troubles neurologiques révélant le déficit vitaminique [46].

Notre travail consiste en une étude rétrospective, portant sur 11 patients qui présentent des manifestations neurologiques révélant une carence en vitamine B12, recrutés au service de neurologie de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès entre janvier 1996 et juin 2013.

A travers cette étude nous analysons le profil épidémiologique, les aspects cliniques et paracliniques et les modalités évolutives sous traitement des atteintes neurologiques par carence en vitamine B12, nous rapportons les résultats de notre série et nous les comparons aux données de la littérature.

II. Matériel et méthodes :

1. Type et cadre de l'étude :

Nous avons analysé rétrospectivement 11 dossiers des patients hospitalisés au service de neurologie de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès et qui répondaient à nos critères d'inclusion.

La sélection des dossiers a été faite à partir des conclusions de sortie des malades.

2. Période de l'étude :

L'étude a été menée du janvier 1996 au juin 2013.

3. Echantillonnage :

- **Les critères d'inclusion :**

Les critères d'inclusion étaient la présence des troubles neurologiques associés à des anomalies hématologiques et/ou une carence en cobalamine documentée. Avec un taux d'acide folique normal.

La définition de la carence en cobalamine est représentée par un taux de cobalamine < 200pg/mL.

Le diagnostic de la maladie de Biermer, dans le cadre étiologique, a été retenu sur la présence de :

- Gastrite atrophique fundique à la gastroscopie.
- AC anti FI et/ou AC anti-cellules pariétales.
- Le test de schilling n'était disponible pour aucun patient.

Pour le diagnostic du syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses, tous les critères de Carmel n'étaient pas réunis.

4. Recueil des données :

Pour l'analyse des données nous avons établi une fiche d'exploitation commune :

Fiche d'exploitation
(Les atteintes neurologiques par carence en VitB12)

IDENTITE :

Date d'admission : Age : ans

Sexe : F ☐ M ☐

Niveau socio-économique : Mutualiste : Oui ☐ Non ☐

Origine: Profession :

Motif de consultation :

Les antécédents :

Personnels :

- Médicaux :
- Chirurgicaux :
- Toxique et prises médicamenteuses :

Familiaux:

Mode d'installation : aigu ☐ subaigu ☐ chronique ☐

Tableau clinique :

- Signes généraux :
 - Signes neurologiques :
- Regroupement syndromique :

- | | |
|---|--------------------------|
| ▪ Sclérose combinée de la moelle | ☐ |
| ▪ Syndrome pyramidal | ☐ |
| ▪ Syndrome cordonal post | ☐ |
| ▪ Tableau de compression médullaire | ☐ |
| ▪ Syndrome cérébelleux | ☐ |
| ▪ Neuropathie périphérique Sensitive et/ ou Motrice | ☐ |
| ▪ Neuropathie optique | ☐ |
| ▪ Atteinte d'autres Nerfs crâniens | ☐ |
| ▪ Syndrome démentiel | ☐ |
| ▪ Manifestations psychiatriques : (si oui) préciser : | ☐ |
| • Signes extra-neurologiques : | |
| ▪ Digestifs : | |
| ▪ Hématologiques : | |
| ▪ Autres : | |

- **Biologie :**

- Hémoglobine : g/dl

CCMH :

- GB : élé/mm3

- Plqt :élé/mm3

} Bicytopénie
 } Pancytopénie

- Taux de réticulocytes :

Fait ☐

non fait ☐

Anomalie morphologique (si fait) :.....

d) Taux de l'acide folique :.....ng/ml

Fait ☐Non fait ☐

Valeur du dosage (si fait) :.....

Fait ☐Non fait ☐

Valeur du dosage (si fait) :

Ac anti-FI ☐

Ac anti-CPG ☐

Ac antiTPO ☐

Ac anti-nucléaire ☐

Fait ☐

Non fait ☐

Resultat (si fait) :.....

- Glycémie :

- lonogramme :

- VS/CRP :

- TSH :

- Fer sérique :

- LDH :

- Haptoglobine :

- Bilirubine :

- **EMG :** Fait ☐ Non fait ☐

Sensitive ☐ Motrice ☐ Mixte ☐
 Axonale ☐ Démyélinisante ☐ Mixte ☐

- **IRM**

Interprétation :

- Cérébrale :
- Médullaire :

- **TDM cérébrale:** Faite ☐ Non faite ☐

interprétation :

- **Ponction sternale :**

- Mégaloblastose : Oui ☐ Non ☐
- Autres lésions :

- **Fibroscopie et biopsie gastrique :**

- Type de lésion : métaplasie ☐ Atrophie fundique ☐
- Helicobacter pylori : Oui ☐ Non ☐

TRAITEMENT :

- Supplémentation par la vitamine B12

- Voie orale ☐ Voie injectable ☐
- Dose :
- Durée :

- Autres traitements :

- Martiale : Oui ☐ Non ☐
- Traitement de la douleur neuropathique : Oui ☐ Non ☐
- Rééducation motrice : Oui ☐ Non ☐

EVOLUTION

Clinique :

- Amélioration ☐ (si oui) type :
- Stabilisation ☐
- Aggravation ☐ (si oui) type :

Biologique :

- Hb :
- VGM :
- Taux de réticulocyte :
- Dosage vitamine B12 :

Radiologique :

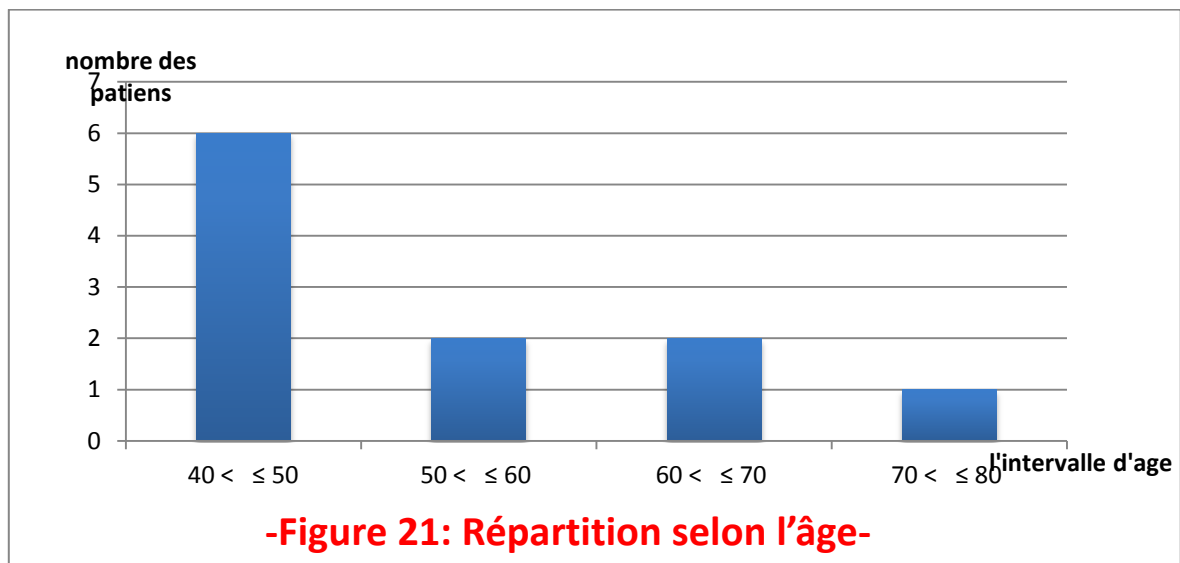
IRM: Refaite ☐ Non refaite ☐ Résultat (si refaite) :

III. Résultats :

1. Données épidémiologiques :

1.1 Age :

L'âge moyen de nos patients est de $54 \pm 9,7$ ans (42–72 ans). Ils sont classés par tranche d'âge ; de $40 < \leq 50$ ans ; $50 < \leq 60$ ans ; $60 < \leq 70$; $70 < \leq 80$ ans. (Voir figure 21) :



1.2 Sexe :

Parmi les 11 observations étudiées, il y a 03 femmes (27,3%) et 08 hommes (72,7%) soit un sexe ratio H/F = 2,66. (Voir figure 22) :

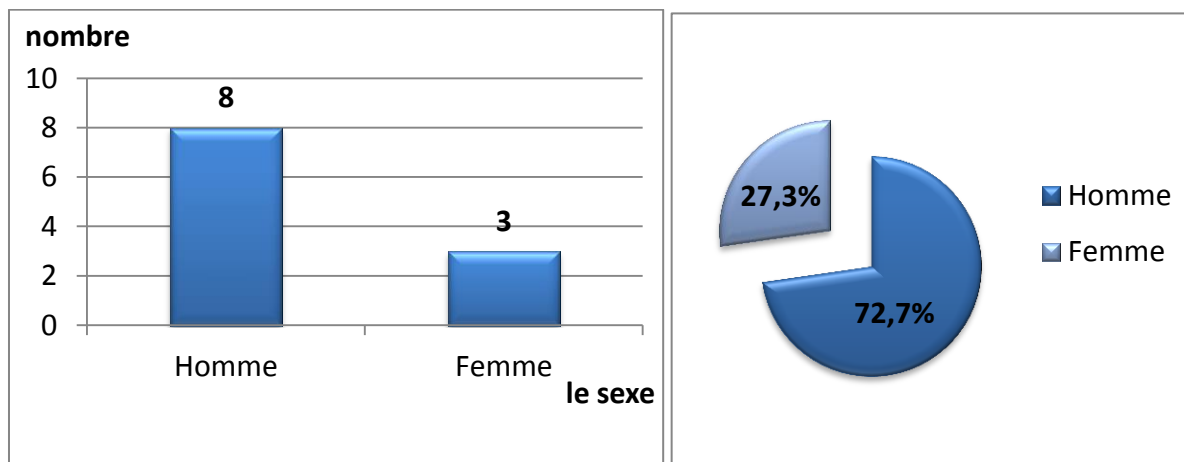
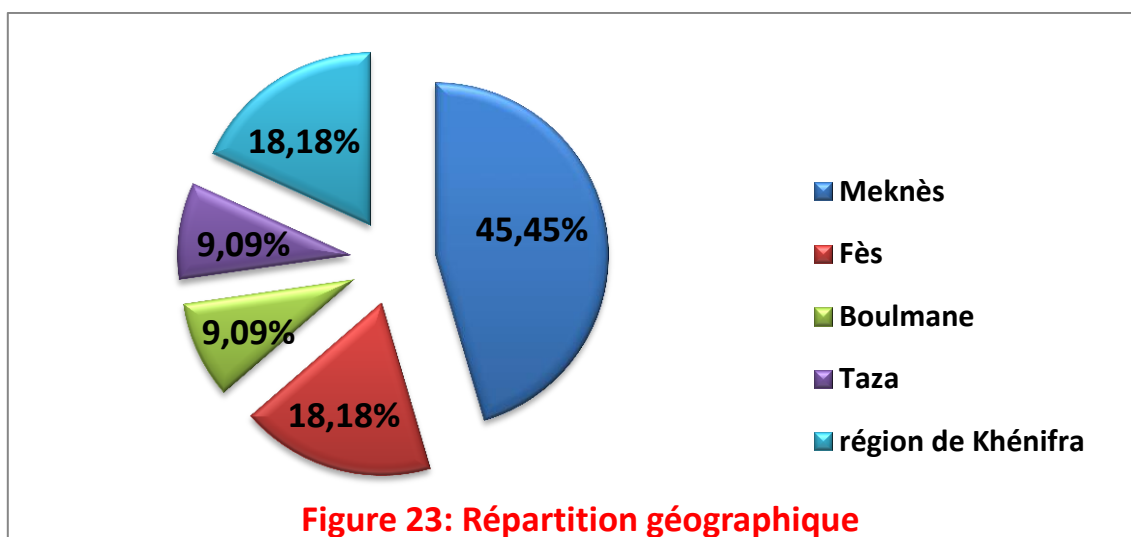


Figure 22: Répartition selon le sexe

1.3 L'origine géographique :

Concernant la répartition géographique des patients, 05 patients sont originaires de Meknès (45,45%), 02 de Fès (18,18%), 02 de la région de Khénifra (18,18%), 01 de Taza (9,09%) et 01 de la région de Boulmane (9,09%). (Voir figure 23) :



1.4 Niveau socioéconomique :

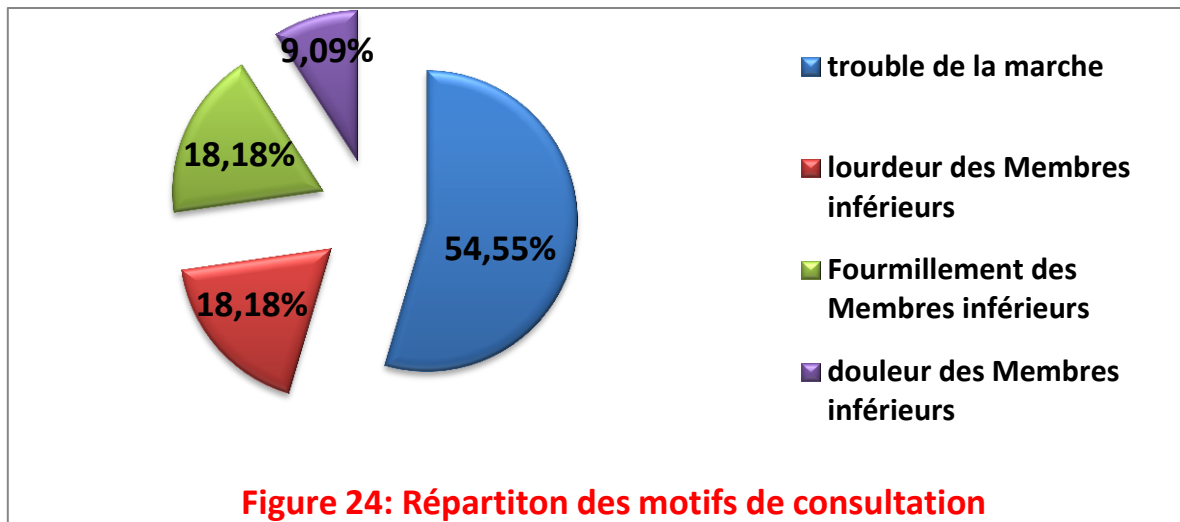
Tous les patients sont d'un niveau socioéconomique moyen et mutualistes.

2. Les données cliniques :

2.1 Le motif de consultation :

La symptomatologie neurologique a révélé la carence en vitamine B12 chez tous les patients, avec des motifs de consultation variables :

- 06 (56,55%) patients ont consulté pour trouble de la marche.
- 02 (18,18%) pour des fourmillements des membres inférieurs.
- 02 (18,18%) pour une lourdeur des membres inférieurs.
- un seul patient (9,09%) a consulté pour des douleurs des membres inférieurs (voir figure 24).



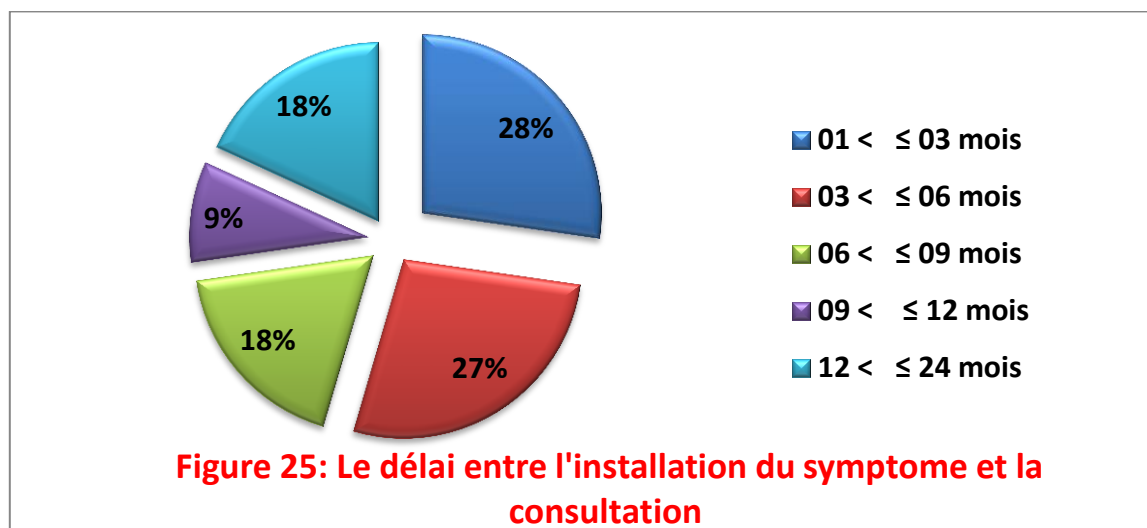
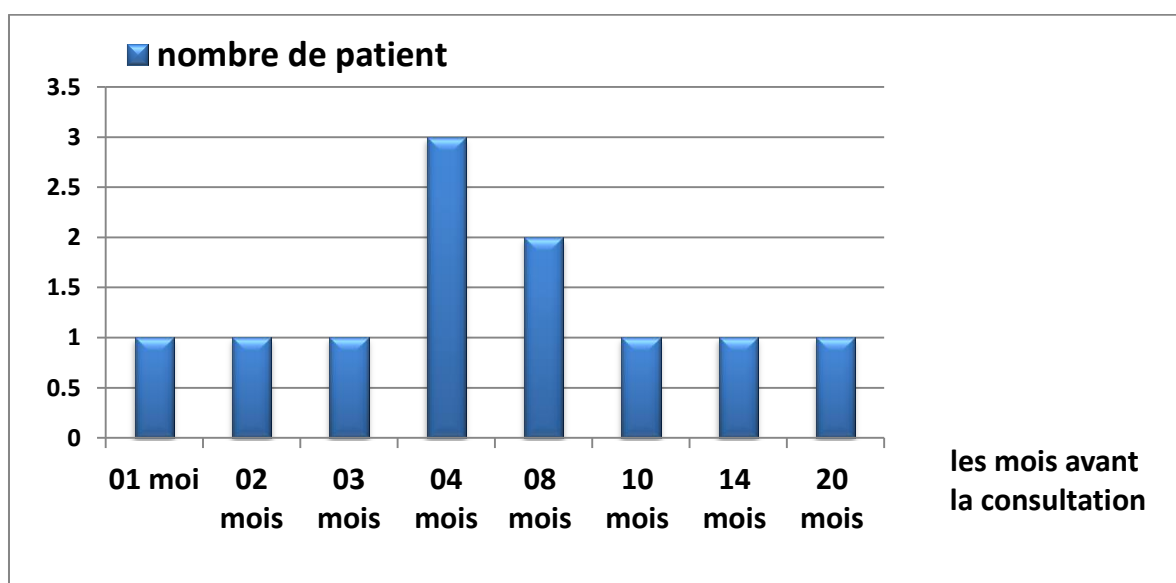
2.2 Les antécédents pathologiques :

- 03 patients ont eu un antécédent d'anesthésie générale pour : appendicectomie, cholécystectomie et chirurgie hémorroïdaire. Ils ont été opérés tous entre 10 et 14 ans avant l'installation des manifestations neurologiques.
- 01 patient a eu un antécédent de syndrome dépressif 4 ans avant la symptomatologie neurologique actuelle, mis sous traitement non précisé.
- 01 patient a présenté un antécédent de problème gastrique non documenté 2 ans avant la symptomatologie actuelle avec notion de prise d'IPP et anti H2 pour une longue durée.
- Les antécédents d'auto-immunité étaient représentés par un seul cas de diabète insulino-dépendant et un cas de vitiligo quasi généralisé.
- Pour les antécédents toxiques : 02 patients présentaient la notion de tabagisme et d'éthylisme chronique.
- Pas de cas similaire dans la famille de tous les patients.

2.3 Le délai de diagnostic :

Le délai moyen de diagnostic est de 07 mois (extrêmes de 01 moi et 20 mois). Nous avons choisi de classer le délai de diagnostic par des intervalles de temps:

01 < ≤ 03 mois ; 03 < ≤ 06 mois ; 06 < ≤ 09 mois ; 09 < ≤ 12 mois ; 12 < ≤ 24 mois. (Voire figures 25) :



2.4 Le tableau clinique :

Le tableau suivant (Tableau 3) résume les données cliniques des patients de notre série.

N°	Age (ans)	Sexe	Motif de consultation	Les renseignements cliniques
1	42	H	Lourdeur des MI	– <u>Signes généraux</u> : Asthénie – <u>Syndrome neurologique</u> : <i>*Neuropathie probablement périphérique sensitivomotrice</i> : Paraparésie flasque estimée à ¾ à prédominance distale, ROT des deux MI abolis + hypoesthésie thermo-algique des 2 MI en chaussette + fourmillement. – <u>Syndrome anémique</u> : Pâleur cutanéomuqueuse bien tolérée.
2	45	F	Douleur des MI	– <u>Signes généraux</u> : Asthénie, amaigrissement non chiffrée. – <u>Syndrome neurologique</u> : <i>*SCM</i> : ROT vifs, Babinski bilatéral + sensation de striction des deux MI, sens de position du gros orteil (SPGO) perturbé, hypoesthésie vibratoire des deux MI.
3	47	H	Trouble de la marche	– <u>Syndrome neurologique</u> : <i>*Syndrome cordonal postérieur</i> : Ataxie proprioceptive, hypoesthésie vibratoire des 2 MI, SPGO perturbé. <i>*Atteinte de la sensibilité superficielle</i> : Hypoesthésie épicrotique de topographie distale des 2 MI. – <u>Syndrome anémique</u> : Pâleur cutanéomuqueuse bien tolérée.

				muqueuse.
4	48	H	Trouble de la marche	– <u>Syndrome neurologique</u> isolé : * SCM : Paraparésie spastique, ROT vifs des 2 MI + ataxie proprioceptive (marche talonnante), anesthésie vibratoire des 2MI.
5	48	F	Trouble de la marche	– <u>Signes généraux</u> : Asthénie + amaigrissent non chiffré. – <u>Syndrome neurologique</u> : *SCM : Signe de Babinski bilatéral + ataxie proprioceptive (marche talonnante) + SPGO perturbé des 2 MI + anesthésie vibratoire des 2 MI. *Atteinte de la sensibilité superficielle : Hypoesthésie tactile des 2MI en chaussette des 2 MI. *Atteinte des nerfs crâniens : Baisse de l’acuité visuelle des 2 yeux. *Trouble psychiatrique : Syndrome dépressif. – <u>Autre</u> : Vitiligo quasi généralisé.
6	49	F	Lourdeur des MI	– <u>Syndrome neurologique</u> : isolé *SCM : Paraparésie spastique + ROT vifs polycinétiques des 2 MI + signe de Babinski bilatéral + SPGO perturbé + anesthésie vibratoire des 2 MI.
7	54	H	Trouble de la marche	– <u>Signes généraux</u> : Asthénie, amaigrissement non chiffré. – <u>Syndrome neurologique</u> : *SCM : ROT vifs polycinétiques + ébauche de signe de Babinski aux 2 MI, ataxie proprioceptive (marche largement talonnante) + hypoesthésie

				vibratoire des 2 MI plus accentuée à gauche, SPGO perturbé. *Atteinte de la sensibilité superficielle : Hypoesthésie tactile des 2 MI avec hypoesthésie algique des 2 MI. – <u>Syndrome anémique</u> : Pâleur cutanéomuqueuse bien tolérée + asthénie.
8	58	H	Trouble de la marche	– <u>Syndrome neurologique</u> : Marche impossible, *Syndrome cordonal postérieur : SPGO perturbé, hypoesthésie vibratoire des 2 MI. *Syndrome cérébelleux : Signe de Romberg positif + trouble de coordination à type de perturbation de la manœuvre talon-genou. * Atteinte des nerfs crâniens : Baisse de l'acuité visuelle des 2 yeux. – <u>Syndrome anémique</u> : Conjonctive légèrement décolorées.
9	62	H	Fourmillement des MI	– <u>Signes généraux</u> : Asthénie + amaigrissement chiffré à 8 Kg dans 6 mois – <u>Syndrome digestif</u> : Glossite de Hunter + épigastralgies. – <u>Syndrome neurologique</u> : *Syndrome cordonal postérieur: Ataxie proprioceptive (marche talonnante), SPGO perturbé + hypoesthésie vibratoire des 2 MI + paresthésie des 2 MI de type fourmillement. – <u>Syndrome anémique</u> : Pâleur cutanéomuqueuse bien tolérée.
10	67	H	Fourmillement	– <u>Signes généraux</u> : Asthénie, AEG

			des MI	– <u>Syndrome digestif</u> : Epigastralgies. – <u>Syndrome neurologique</u> : *SCM : Discrète paraparésie spastique des 2 MI + ROT vifs + SPGO perturbé + anesthésie vibratoire des 2 MI et paresthésie bilatérale des 2 MI de type fourmillement. * Syndrome cérébelleux : Signe de Romberg positif + troubles de coordination à type de perturbation de la manœuvre talon genou des 2MI. – <u>Syndrome anémique</u> : Pâleur cutanéomuqueuse bien tolérée.
11	72	H	Trouble de la marche	– <u>Signes généraux</u> : Asthénie, amaigrissement non chiffré. – <u>Syndrome neurologique</u> : *SCM : Paraparésie spastique + ROT vifs polycinétiques des 2 MI + ataxie proprioceptive (marche talonnante) + SPGO perturbé + anesthésie vibratoire des 2 MI. *Syndrome cérébelleux : Signe de Romberg positif + trouble de coordination à type de perturbation de la manœuvre talon-genou. – <u>Syndrome anémique</u> : Conjonctives légèrement décolorées.

Tableau 3 : les données cliniques des patients.

a) Signes neurologiques :

Tous les patients présentent une atteinte neurologique. Elle était inaugurale chez tous les patients (cf diagramme : répartition des motifs de consultation).

Le tableau de SCM a dominé l'ensemble des manifestations neurologiques avec **07 cas** soit 63,6% de l'ensemble des patients. Le tableau suivant (Tableau 4) détaille les éléments syndromiques de SCM (syndrome pyramidal + syndrome cordonal postérieur) retrouvé dans notre série :

Le syndrome de SCM	
Syndrome pyramidale	Syndrome cordonal postérieur
Babinski bilatérale isolé (01 cas)	hypo/anesthésie vibratoire + ataxie proprioceptive (01 cas)
Babinski bilatéral + ROT vifs des 2MI (02 cas)	hypo/anesthésie vibratoire + perturbation du SPGO (03 cas)
Babinski bilatéral + ROT vifs + déficit moteur des 2 MI (01 cas)	hypo/anesthésie vibratoire + perturbation du SPGO + ataxie proprioceptive (03 cas)
ROT vifs + déficit moteur des 2 MI (03 cas)	

Tableau 4 : les tableaux de SCM retrouvés.

Le syndrome de SCM a été la seule manifestation neurologique chez 03 patients, alors qu'il a été associé à d'autres manifestations neurologiques chez les 04 autres cas.

Des troubles de la sensibilité superficielle sont noté chez 04 patients soit 36,4% des cas.

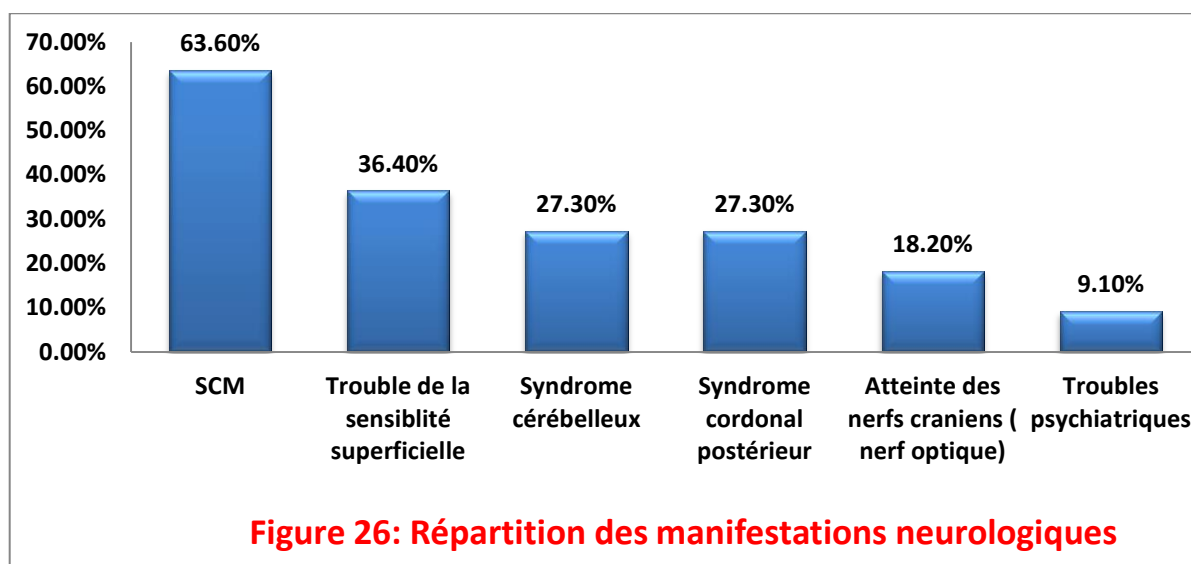
Le syndrome cérébelleux est noté chez 03 patients soit 27,3% des cas, il est fait d'un signe de Romberg associé un trouble de coordination à type de perturbation de la manœuvre talon–genou chez tous ces patients. Il est toujours associé à d'autres manifestations neurologiques.

Le syndrome cordonal postérieur est noté chez 03 patients soit 27,3% des cas. Il est la seule manifestation neurologique détectée chez 01 patient, alors qu'il est associé à d'autres manifestations neurologiques dans les 02 autres malades.

L'atteinte des nerfs crâniens est présente chez 02 patients soit 18,2% des cas, sous forme d'une baisse de l'acuité visuelle, associée toujours à d'autres manifestations neurologiques.

Les troubles psychiatriques sont notés chez 01 patient soit 9,1% des cas, sous forme d'un syndrome dépressif.

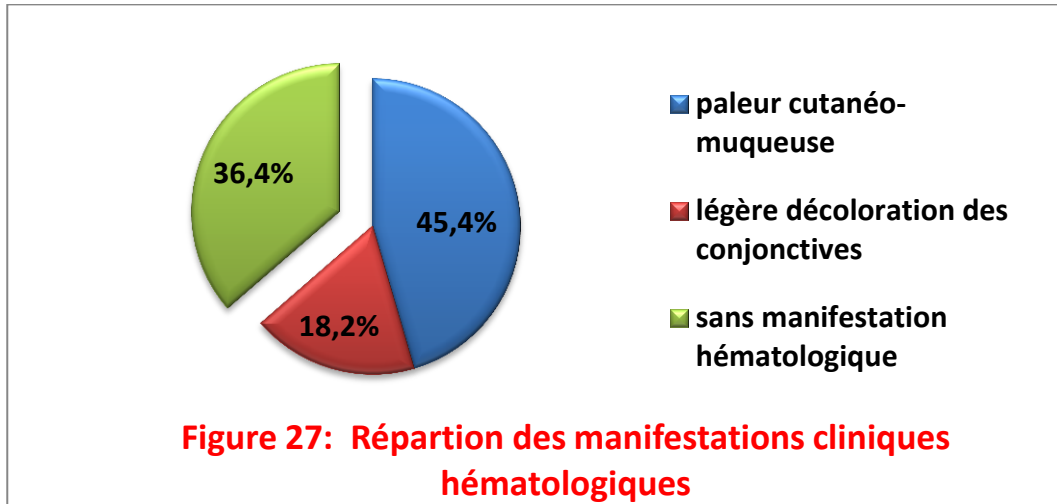
Aucun cas de syndrome pyramidal isolé, de compression médullaire, de troubles sphinctériens ou de troubles cognitifs n'est rencontré dans notre série. Le diagramme suivant résume la répartition des manifestations neurologiques retrouvées (Voir Figure 26) :



b) Signes hématologiques :

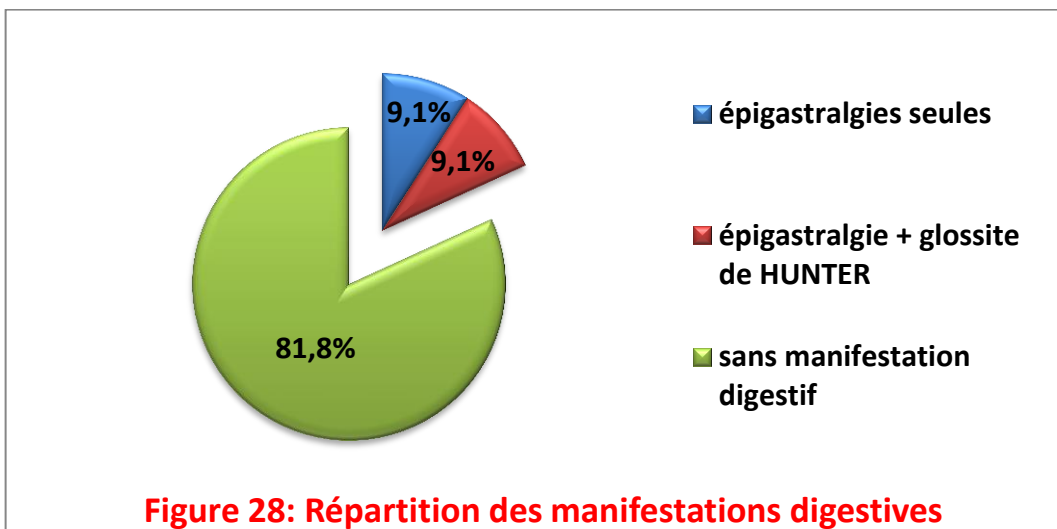
Les signes cliniques hématologiques sont représentés par un syndrome anémique chez 07 malades soit 63,6% des cas, fait d'une pâleur cutané-

muqueuse chez 05 patients (45,4%) et une légère décoloration des conjonctives chez 02 patients (18,2%). Ce syndrome anémique est bien toléré chez tous nos patients. (Voir Figure 27)



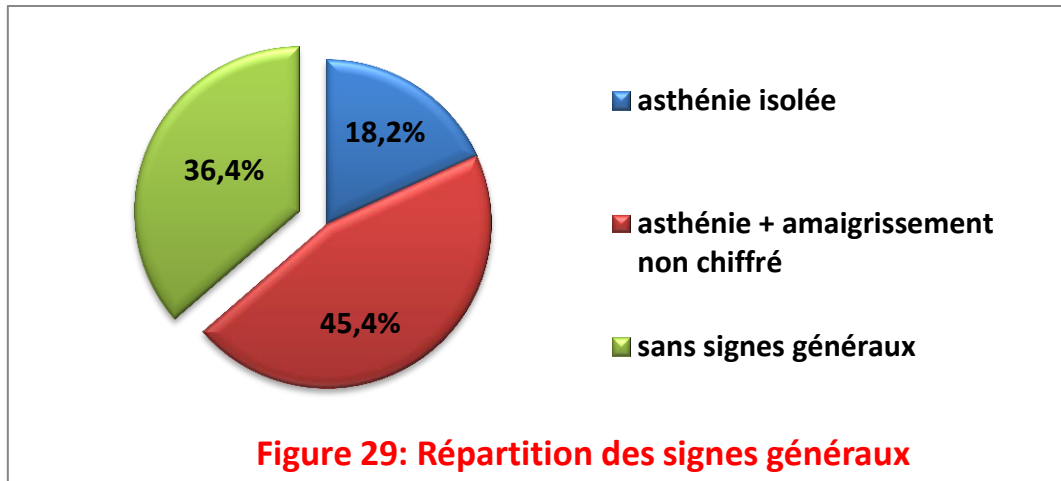
c) Signes digestifs :

Les signes digestifs sont représentés par des épigastralgies chez 02 patients (18,2%) associées à une glossite de HUNTER chez un seul patient (9,1%). (Voir Figure 28)



d) Signes généraux :

Les signes généraux sont présents chez 07 patients (63,6%), représentés essentiellement par une asthénie chez tous ces patients, associée à un amaigrissement non chiffré chez 05 d'entre eux (45,4%). (Voir Figure 29)



e) Autres :

Une seule patiente présente une atteinte dermatologique à type de vitiligo quasi généralisé.

Le tableau suivant (Tableau 5) résume les résultats des données cliniques :

Les signes cliniques	Effectifs (pourcentages)
Les signes neurologiques :	11 (100%)
SCM	07 (63,6%)
Neuropathie sensitive	04 (36,4%)
Syndrome cérébelleux	03 (27,3%)
Syndrome cordonal postérieur	03 (27,3%)
Trouble de la vision	02 (18,2%)
Syndrome dépressif	01 (09,1%)
Les signes généraux :	07 (63,6%)
asthénie	02 (18,2%)
asthénie + amaigrissement	05 (45,4%)
Les signes hématologiques :	07 (63,6%)
Pâleur cutanéomuqueuse	05 (45,4%)
Légère décoloration des conjonctives	02 (18,2%)
Les signes digestifs :	02 (18,2%)
Epigastralgies + Glossite de Hunter	01 (9,1%)
Epigastralgies isolées	01 (9,1%)

3. Les données paracliniques :

Le tableau suivant (Tableau 6) résume les données paracliniques ainsi que les étiologies retenues :

N°	Les données paracliniques	Les étiologies
1	_ NFS : *Hb : 6,3 g/dl *VGM : 119 fL *CCMH : 34,7% *Hématocrite : 20% *GB : 3000 é/mm³ (diminués) *Plq : 77000 é/mm³ (diminuées) -> <i>Pancytopenie</i> _ Frottis : Anisocytose + macrocytose _ Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose + dysplasie mégacaryocytaire. _ Fer sérique : Non fait _ Dosage sérique de la Vit B12 : 96 pg/mL. _ Dosage sérique des Folates : Normal (15 ng/mL). _ AC anti FI : positif AC anti cellules pariétales (CP) : Négatifs. _ Fibroscopie et biopsie gastrique : Gastrite atrophique fundique compatible avec une maladie de Biermer, HP - . _ EMG : Polyneuropathie axonamyélique prédominante aux 2 MI. _ PEV : Allongement de latence (P100) des 2 yeux. _ IRM : Non faite.	Maladie de Biermer
2	_ NFS : *Hb : 10,2 g/mL *VGM : 118 fL *CCMH : 24% *Hématocrite : 25% *GB : 6367 é/mm³	Syndrome de non dissociation de la

	*Plq : 360000 é/mm³. _ Frottis : Anisocytose, macrocytose. _ Myélogramme : Moelle riche + mégalo blastose. _ Fer sérique : Normal. _ Dosage sérique de la Vit B12 : 68 pg/mL. _ Dosage sérique des Folate : Normal (14,7 ng/mL). _ AC anti FI et anti CP : Non faits. _ Fibroscopie + biopsie gastrique : Gastrite chronique avec atrophie diffuse, HP+. _ EMG : Non fait. _ PEV : Normal. _ IRM : Non faite.	Vitamine B12 de ses protéines porteuses probable (gastrite atrophique, HP+, éthy lisme chronique)
3	_ NFS : *Hb : 7,3 g/dL *VGM : 107 fL *CCMH : 34% *Hématocrite : 21,4% *GB : 3100 é/mm³ (diminués) *Plq : 106000 é/mm³ (diminuées) -> Pancytopénie. _ Frottis : Anisocytose + Poikilocytose + Dacryocytes _ Myélogramme : Moelle riche réactionnelle + mégalo blastose. _ Fer sérique : Non fait. _ Dosage de la Vit B12 : 150 pg/mL _ Dosage des Folate : Normal (13,6 ng/mL) _ AC anti FI et anti cellules pariétales : Non fait _ Fibroscopie + biopsie gastrique : Gastrite atrophique fundique auto-immune compatible avec la maladie de Biermer, HP+. _ EMG : Polyneuropathie axonomyélique	Maladie de Biermer

	prédominante aux 2 MI sensitivomoteur. _ PEV : Léger allongement P100 des 2 yeux. _ IRM : Normale.	
4	_ NFS : *Hb : 12,4 g/dL *VGM : 117 fL *CCMH :41% *Hématocrite : 34,9% *GB : 4730 (normaux) *Plq : 130000 (diminuées) -> bicytopénie. _ Frottis : Macrocytose + Anisocytose. _ Myélogramme : Moelle riche + mégalo blastose. _ Fer sérique : Normal _ Dosage sérique de la Vit B12 : 43 ng/mL. _ Dosage sérique des folates : Normal (19 ng/mL). _ AC anti FI et anti cellules pariétales : Non fait. _ Fibroscopie + biopsie gastrique : Gastrite atrophique diffuse non active ne peut pas être précisée + HP positif. _ EMG : Non fait. _ PEV : Non fait. _ IRM : Non faite.	Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses probable. (Vit B12 < 200, gastrite atrophique diffuse, HP +, notion d'éthylisme chronique)
5	_ NFS : *Hb : 8,9 g/dL *VGM : 117,7 fL *CCMH : 32,6% *Hématocrite : 27,3% *GB : 5000 é/mm ³ (normaux) *Plq : 302000 é/mm ³ (normales) _ Frottis : Anisocytose + macrocytose. _ Myélogramme : Moelle riche réactionnelle + mégalo blastose. _ Fer sérique : Normal	Maladie de Biermer

	_ Dosage sérique de la Vit B12 : 30 pg/mL. _ Dosage sérique des Folates : Normal (19,6 ng/mL). _ AC anti FI : Positif AC anti CP : positif. _ AC anti TPO : positif. _ TSH : 7,07 MUI/L (hypothyroïdie) _ Fibroscopie + biopsie gastrique : Atrophie fundique compatible avec maladie de Biermer + foyer de métaplasie intestinal, HP - . _ EMG : Non fait. _ PEV : Allongement de latence au niveau des 2 yeux _ IRM : Non faite.	
6	_ NFS : *Hb : 11 g/dL *VGM : 124 fL *CCMH : 41% *Hématocrite : 36% *GB : 2800 é/mm3 *Plq : 300000 é/mm3. _ Frottis : Anisocytose + macrocytose. _ Myélogramme : Moelle riche + mégalo blastose. _ Fer sérique : Non fait. _ Dosage sérique de la Vit B12 : 48 pg/mL. _ dosage sérique des Folates : Normal (13,2 ng/mL). _ AC anti FI et anti CP : Non fait. _ Fibroscopie + biopsie gastrique : Atrophie fundique + métaplasie antrale et intestinale compatible avec la maladie de Biermer, HP+. _ EMG : non faite. _ PEV : Non fait. _ IRM : Non faite.	Maladie de Biermer
7	_ NFS : *Hb : 9,2 g/dL *VGM : 125 fL *CCMH : 32%	Non précise

	*Hématocrite : 28% *GB : 4000 é/mm³ (normaux) *Plq : 200000 (normal). _ Frottis : Anisocytose + macrocytose. _ Myélogramme : Moelle riche + mégalo blastose. _ Fer sérique : Non fait. _ Dosage sérique de la Vit B12 : 90 pg/mL. _ Dosage sérique des Folate : Normal (14 ng/mL). _ AC anti FI et anti CP : Non faits _ Fibroscopie + biopsie gastrique : Refusé par le patient. _ EMG : Non faite. _ PEV : Normal. _ IRM : Normale.	
8	_ NFS : *Hb : 8,3 g/dL *VGM : 127 fL *CCMH : 43,4% *Hématocrite : 24,3% *GB : 4000 é/mm³ *Plq : 117000 é/mm³. _ Frottis : Anisocytose + macrocytose. _ Myélogramme : Moelle riche + mégalo blastose. _ Fer sérique : Normal. _ Dosage sérique de la Vit B12 : 30 pg/mL. _ Dosage sérique des Folate : Normal (19,5 ng/mL). _ AC anti FI et AC anti CP : Non faits. _ Fibroscopie + biopsie gastrique : Atrophie fundique auto-immune compatible avec une maladie de Biermer, HP - . _ EMG : Normale.	Maladie de Biermer

	_ PEV : Allongement de latence au niveau des 2 yeux _ IRM : Non faite.	
9	_ NFS : *Hb : 8,5 g/dL *VGM : 119,5fL *CCMH : 32% *Hématocrite : 26% *GB : 1800 é/mm³ *Plq : 102000 é/mm³. -> Pancytopenie. _ Frottis : Anisocytose + macrocytose. _ Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose. _ Fer sérique : Non fait. _ Dosage sérique de la Vit B12 : 44,77 pg/mL. _ Dosage sérique des Folate : Normal (15 ng/mL). _ AC anti FI et anti CP : Négatifs. _ Fibroscopie + biopsie gastrique : Nastrite chronique diffuse. HP+ _ EMG : Normale _ PEV : Allongement de latence P100 au niveau des 2 yeux _ IRM : Normale.	Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses probable. (Vit B12 < 200 pg/mL, gastrite atrophique diffuse, HP+, notion de prise d'IPP pour une longue durée)
10	_ NFS : *Hb : 7,2 g/dL *VGM : 120 fL *CCMH : 30,8% *Hématocrite : 24% *GB : 2500 é/mm³ *Plq : 147000 é/mm³. -> Bicytopenie. _ Frottis : Anisocytose, Poikilocytose, macrocytose. _ Myélogramme : Moelle riche + mégaloblastose +	Maladie de Biermer

	dysérythropoïèse. _ Fer sérique : Normal. _ Dosage sérique de la Vit 12 : 45 pg/mL. _ Dosage sérique des Folates : Normal (18,3 ng/mL). _ AC anti FI : positifs AC anti CP : Négatifs. _ Fibroscopie + biopsie gastrique : Atrophie. fundique auto-immune compatible avec la maladie de Biermer, HP+. _ EMG : Non faite. _ PEV : Normal. _ TDM : Atrophie cortico sous corticale + dilat vent _ IRM : Non faite.	
11	_ NFS : *Hb : 10 g/dL *VGM : 125,3 fL*CCMH : 47,1% *Hématocrite : 27,7% *GB : 7000 é/mm³ *Plq : 193000 é/mm³. _ Frottis : Anisocytose, cellules en lyse. _ Myélogramme : Moelle riche + mégalo blastose. _ Fer sérique : Normal. _ Dosage sérique de la Vit B12 : 70 pg/mL. _ Dosage sérique des Folates : Normal (13,7 ng/mL). _ AC anti FI et anti CP : Non faits. _ Fibroscopie + biopsie gastrique : Atrophie fundique auto-immune + métaplasie antrale et intestinale compatible avec la maladie de Biermer, HP+. _ EMG : Non faite.	Maladie de Biermer

	_ PEV : non fait. _ IRM : normale.	
--	---	--

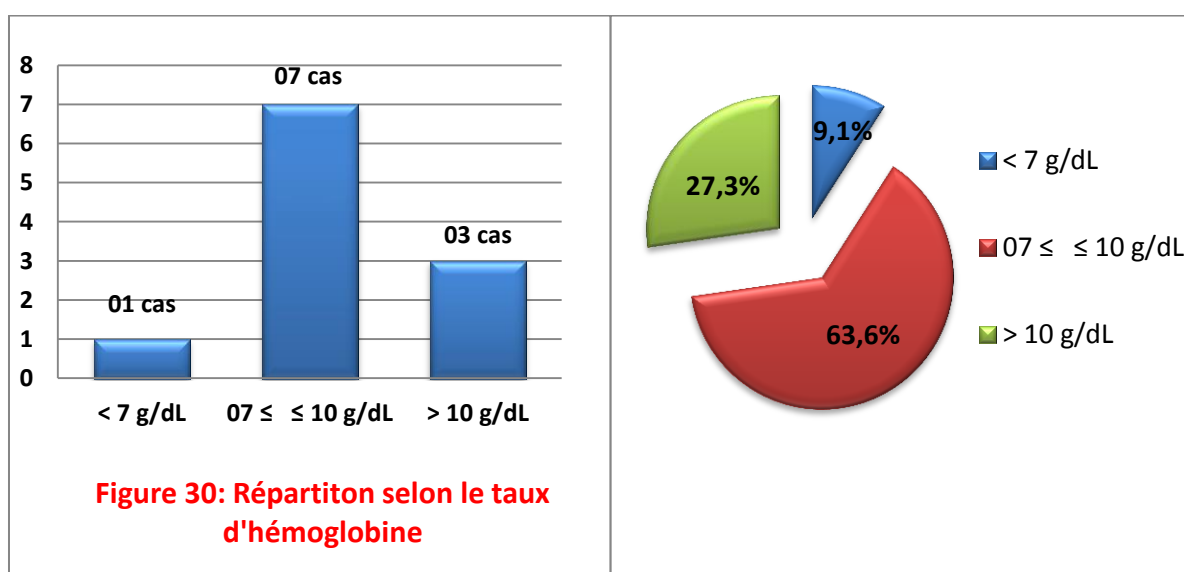
Tableau 6 : tableau paraclinique et étiologies retenues.

3.1 Biologie :

a) Hémogramme :

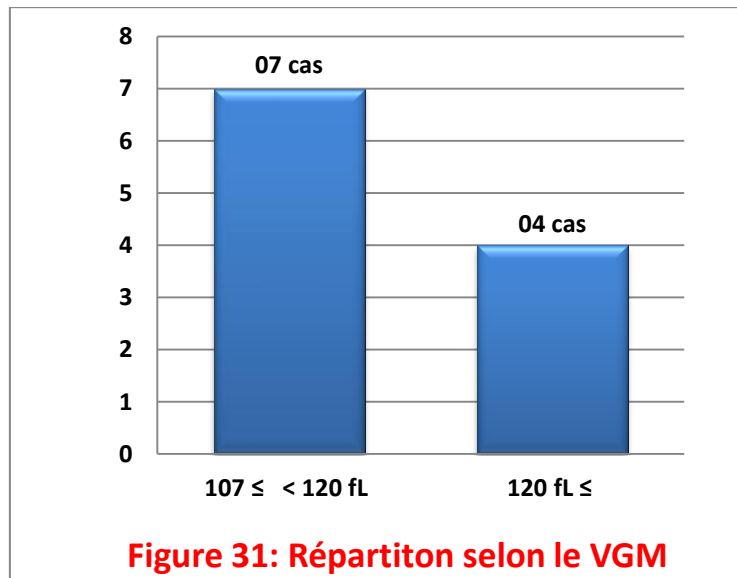
La numération formule sanguin (NFS) est réalisée chez tous les patients. L'anémie est retrouvée chez tous les patients, soit 100% des cas, avec un taux moyen d'hémoglobine (Hb) de 09 g/dL (les extrêmes : 06,3 – 12 g/dL). (Figure 30)

- L'anémie a été profonde (taux d'Hb < 07 g/dL) dans 01 cas (9,1%).
- Modérée (taux d'Hb entre $07 \leq \leq 10$ g/dL) dans 07 cas (63,6%).
- Légère (taux d'Hb > 10 g/dL) dans 03 cas (27,3%).



Le VGM est élevé (macrocytose) chez tous les patients soit 100% des cas. Avec un VGM moyen de 119,95 fL (les extrêmes : 107 – 127 fL). Nous avons choisi de répartir Les VGM par intervalles :

- Macrocytose modérée avec un VGM $107 \leq < 120$ fL est retrouvée dans 07 cas.
- Macrocytose importante avec un VGM supérieure à 120 fL est retrouvée dans les 04 autres cas.



Le taux moyen des Globules Blancs (GB) est de 4027 éléments /mm³. Une leucopénie est retrouvée chez 05 malades soit 45,4% des cas.

Le taux moyen des Plaquettes (Plq) est de 184909 éléments /mm³. Une thrombopénie est retrouvée chez 06 malades soit 54,5% des.

02 patients ont présenté donc une Bicytopénie soit 18,2% des cas, alors que 04 patients ont présenté une Pancytopénie soit 36,4% des cas.

Le taux moyen de l'hématocrite est de 26,78%.

b) Frottis :

Le Frottis sanguin est réalisé chez tous les patients. Une macrocytose associée à une Anisocytose est retrouvée dans tous les cas (100%), associées dans 01 cas à une Poikilocytose et dans 01 autre cas à une Poikilocytose avec Dacryocytose.

c) Myélogramme :

La ponction sternale est réalisée chez tous les patients. Dans tous les cas, une moelle riche associée à une mégaloblastose a été retrouvée. Une dysérythropoïèse associée est retrouvée dans 01 cas alors qu'une dysplasie mégacaryocytaire est associée dans 01 autre cas.

d) Dosage vitaminique :

Le dosage sérique de la Vitamine B12 est réalisé chez tous les patients. Il est bas dans tous les cas avec un taux sérique moyen de 64,97 pg/mL (les extrêmes : 30 – 150 pg/mL).

Le dosage sérique des Folates est normal chez tous les patients.

Le dosage des métabolites HCY et l'AMM n'est pratiqué chez aucun patient.

e) Dosage des anticorps :

Le dosage des anticorps anti facteur intrinsèque (AC anti FI) et anti cellules pariétales (AC anti CP) est réalisé chez 04 patients. Les AC anti FI ont été positifs dans 03 cas, associés à des AC anti CP et des AC anti TPO positifs dans 01 cas.

3.2 Autres :

a) Fibroscopie et biopsie gastriques :

La fibroscopie et la biopsie gastriques sont réalisées chez 10 patients, un seul patient a refusé de la réaliser.

Une gastrite atrophique fundique compatible avec une origine auto-immune est retrouvée dans 07 cas soit 63,6% des patients. Alors qu'une gastrite atrophique diffuse est retrouvée dans les 03 autres cas soit 27,3%.

L'Hélicobacter Pylori est positif dans 07 cas soit 63,6%.

Aucun cas de dégénérescence tumorale n'est rencontrée.

b) IRM cérébro-médullaire :

L'IRM cérébro-médullaire est réalisée chez 04 patients. Elle n'a objectivé aucune anomalie.

c) Electromyographie (EMG) et Potentiels évoqués visuels (PEV) :

L'EMG est réalisée chez 04 patients, elle a objectivé une Polyneuropathie axonmyélique sensitivomotrice dans 02 cas soit 18,2% alors qu'elle était normale dans les autres cas.

Les Potentiels évoqués visuels (PEV) sont réalisés également chez 08 cas, ils ont objectivé un allongement des latences (P100) au niveau des deux yeux dans 05 cas (45,4%), dont seulement 02 d'entre eux ont présenté cliniquement une baisse de l'acuité visuelle.

4. Données étiologiques :

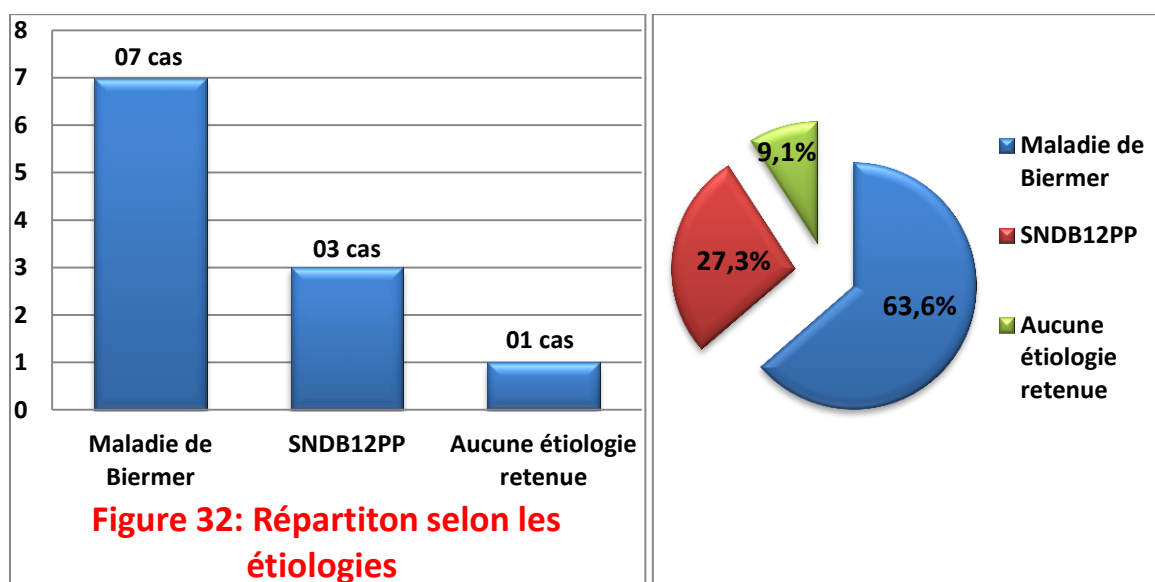
La maladie de Biermer a dominé les étiologies de la carence en vitamine B12 dans notre série avec 07 cas soit 63,6% de l'ensemble des patients. Elle est retenue sur l'existence d'une gastrite atrophique fundique compatible avec une origine auto-immune chez tous les cas, associée à la présence des AC anti FI dans 02 cas (dont 01 cas a présenté aussi des AC anti cellules pariétales positifs).

Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (SNDB12PP) est retenu comme l'étiologie la plus probable dans 03 cas soit 27,3%, présentant tous une gastrite atrophique diffuse avec HP+,

dont 02 cas présentent un antécédent d'éthylisme chronique, alors que le troisième cas présente un antécédent de prise d'IPP pour une longue durée.

Aucune étiologie n'est retenue dans 01 cas (refus de la fibroscopie).

Le schéma suivant résume les résultats trouvés :



5. Traitement :

5.1 La supplémentation vitaminique :

La supplémentation vitaminique consistait en l'administration de la vitamine B12 sous forme d'hydroxocobalamine en intramusculaire (IM) chez tous les patients, suivant un protocole de traitement d'attaque suivi d'un traitement d'entretien.

Le traitement d'attaque : 5000 µg/j d'hydroxocobalamine en IM pendant 1 semaine, puis 5000 µg/semaine pendant 1 mois.

Le traitement d'entretien : 5000 µg/moi à vie dans le cas de la maladie de Biermer et séquentielle pour les autres étiologies.

Aucun effet secondaire n'a été noté.

5.2 Autres traitements :

- Un traitement à visée antalgique pour la douleur neuropathique et les paresthésies est prescrit chez 03 patients (27,3%).
- La rééducation motrice est prescrite pour tous les patients ayant un déficit moteur : 03 patients (27,3%).
- Le traitement martial n'est prescrit pour aucun patient.

6. Evolution :

L'évolution clinique sous traitement est analysée chez 10 patients, alors que l'évolution biologique est analysée chez 09 patients.

6.1 Clinique :

- **Les signes généraux :**

Une régression totale des signes généraux est notée chez tous les patients qui ont présenté ces signes (07 patients) au bout de 07,7 semaines de traitement.

- **Les signes hématologiques :**

Une régression totale du syndrome anémique clinique est également notée chez tous les patients présentant ce syndrome (07 patients) au bout de 04 semaines de traitement.

- **Les signes digestifs :**

Le syndrome digestif est présent chez 02 patients (des épigastralgies dans 01 cas et une glossite de Hunter associée à des épigastralgies dans l'autre cas), l'évolution de la glossite de Hunter n'est pas précisé dans le premier cas, alors que les épigastralgies ont disparues dans le deuxième cas mais au bout d'une période non précise.

- **Les signes neurologiques :**

Les manifestations neurologiques sont améliorées chez tous les patients suivis (10 patients) dans un délai moyen de 13,8 semaines. Sous forme d'une récupération complète dans 01 cas, une amélioration du déficit moteur dans 04 cas, une amélioration des troubles de la sensibilité vibratoire dans 06 cas. Chez les patients présentant une ataxie proprioceptive (06 patients), 02 cas ont eu une récupération totale alors que 04 ont gardé une discrète ataxie.

6.2 Paraclinique :

Le suivi de l'évolution Paraclinique était possible chez 09 patients.

- **Hémogramme :**

Une régression de l'anémie et de la macrocytose est notée chez tous les patients suivis (100%) dans un délai moyen de 09 semaines. Le taux moyen d'Hémoglobine est de 12 g/dL au bout de 09 semaines de traitement en moyenne, alors que le VGM moyen est de 99 fL dans les mêmes délais.

Une amélioration des taux des GB et des Plq est également notée avec un taux moyen de GB de 5361 é/mm³ et un taux moyen de PLq de 328200 é/mm³ au bout de 09 semaines de traitement.

- **Autres :**

Le rythme de La fibroscopie gastrique n'a pas été précisé chez aucun patient.

Le tableau suivant (Tableau 7) résume les modalités thérapeutiques et évolutives :

N°	Traitement	Evolution
1	<u>Substitutif :</u> *d'Attaque : 5000 µg/jour pendant 1 semaine puis 5000 µg/semaine pendant 1 moi *d'entretien : 5000 µg/moi à vie. <u>Autres :</u> Rééducation motrice + Carbamazépine (Tegretol) pour les fourmillements.	<u>Clinique :</u> *Signes généraux : Disparition de l'asthénie après 4 semaines. *Syndrome neurologique : Amélioration de la paraparésie avec marche autonome et diminution des fourmillements après 4 semaines puis récupération complète après 24 semaines de traitement. *Syndrome hématologique : Disparition de la pâleur cutanéomuqueuse après 5 semaines. <u>Biologique :</u> *Hb : 13,7 g/dL après 6 semaines. *VGM : 83 fL après 6 semaines. *GB : 5000 é/mm³ après 6 semaines. *Plq : 136000 é/mm³ après 6 semaines.
2	<u>Substitutif :</u> *d'Attaque : 5000 µg/jour pendant 1 semaine puis 5000 µg/semaine pendant 1 moi *d'Entretien : 5000 µg/moi à réévaluer après 6 mois. <u>Autres :</u> Amitriptyline	Non précise.

	(Laroxyl) pour la douleur neuropathique.	
3	<u>Substitutif :</u> *d'Attaque : 5000 µg/jour pendant 1 semaine puis 5000 µg/semaine pendant 1 moi *d'Entretien : 5000 µg/moi à vie. <u>Autres :</u> Rééducation motrice.	<u>clinique :</u> *Syndrome neurologique : Amélioration de la symptomatologie, avec disparition de l'hypoesthésie vibratoire + marche autonome après 4 semaines de traitement. * Syndrome hématologique : Régression de la pâleur cutanéomuqueuse après 2 semaines de traitement. <u>Biologique :</u> *Hb : 11 après 2 semaines de traitement. *VGM : 98,9 fL après 2 semaines de traitement. *GB : 7000 é/mm³ après 2 semaines de traitement. *Plq : 254000 é/mm³ après 2 semaines de traitement.
4	<u>Substitutif :</u> *d'Attaque : 5000 µg/jour pendant 1 semaine puis 5000 µg/semaine pendant 1 moi *d'Entretien : 5000 µg/moi à réévaluer après 6 mois. <u>Autres :</u> Rééducation motrice.	<u>Clinique :</u> *Syndrome neurologique : Disparition de la paraparésie + sensibilité profonde normale après 12 semaines de traitement et garde une discrète ataxie. <u>Biologique :</u> *Hb : 13,6 g/dL après 4 semaines de traitement. *VGM : 100 fL après 4 semaines de

		traitement. *GB : 6998 é/mm³ après 4 semaines de traitement. *Plq : 456700 é/mm³ après 4 semaines de traitement.
5	<u>_ substitutif :</u> *d'Attaque : 5000 µg/jour pendant 1 semaine puis 5000 µg/semaine pendant 1 moi *d'Entretien : 5000 µg/moi à vie. <u>_ Autres</u> : Traitement antidépresseur + Lévothyroxine sodique (Lévothyrox) pour l'hypothyroïdie associée.	<u>_ Clinique :</u> *Signes généraux : Disparition de l'asthénie et amélioration de l'état général après 12 semaines de traitement. *Syndrome neurologique : Discrète ataxie + amélioration de la sensibilité vibratoire après 12 semaines de traitement. <u>_ Biologique :</u> *Hb : 11 g/dL après 4 semaines de traitement. *VGM : 98 fL après 4 semaines de traitement. *GB : 5348 é/mm³ après 4 semaines de traitement. *Plq : 345000 é/mm³ après 4 semaines de traitement.
6	<u>Substitutif :</u> *d'Attaque : 5000 µg/jour pendant 1 semaine puis 5000 µg/semaine pendant 1 moi *d'Entretien : 5000 µg/moi à	<u>Clinique :</u> *Syndrome neurologique : Spectaculaire, disparition du déficit avec marche autonome après 4 semaines de traitement, garde une hypoesthésie vibratoire aux 2 MI.

	vie. _ Autres : Rééducation motrice.	<u>Biologique</u> : Non précise
7	_ Substitutif : *d'Attaque : 5000 µg/jour pendant 1 semaine puis 5000 µg/semaine pendant 1 moi *d'Entretien : 5000 µg/moi, durée à préciser après réalisation de la fibroscopie et la biopsie gastrique. _ Autres : Non	_ clinique : *Signes généraux : Disparition de l'asthénie et amélioration de l'état général après 8 semaines de traitement. *Syndrome neurologique : Reprise de la marche garde hypoesthésie vibratoire des 2 MI et disparition des troubles de sensibilité superficielle après 4 semaines de traitement. * Syndrome hématologique : Disparition de la pâleur cutanéomuqueuse après 4 semaines de traitement. _ Biologique : *Hb : 12 g/dL après 4 semaines de traitement. *VGM : 100 fL après 4 semaines de traitement. *GB : 5770 é/mm³ après 4 semaines de traitement. *Plq : 407000 é/mm³ après 4 semaines de traitement.
8	_ Substitutif : *d'Attaque : 5000 µg/jour pendant 1 semaine puis	_ Clinique : *Syndrome neurologique : Marche autonome après 2 semaines de traitement.

	5000 µg/semaine pendant 1 moi *d'Entretien : 5000 µg/moi à vie. <u>Autres</u> : Non	* Syndrome hématologique : Disparition de la décoloration des conjonctives après 2 semaines de traitement. <u>Biologique</u> : *Hb : 8,9 g/dL après 1 semaine de traitements. *VGM : 124 fL après 1 semaine de traitements. *GB : 5000 é/mm³ après 1 semaine de traitements. *Plq : 277000 é/mm³ après 8 semaines de traitements.
9	<u>substitutif</u> : *d'Attaque : 5000 µg/jour pendant 1 semaine puis 5000 µg/semaine pendant 1 moi *d'Entretien : 5000 µg/moi à réévaluer après 6 mois. <u>Autres</u> : Non	<u>clinique</u> : *Signes généraux : Disparition de l'asthénie + reprise du poids après 12 semaines de traitement. *Syndrome neurologique : Discrète ataxie + sensibilité vibratoire normale avec disparition des fourmillements après 28 semaines de traitement. * Syndrome hématologique : Disparition de la pâleur cutanéomuqueuse après 8 semaines de traitement. *Syndrome digestif : Non précis. <u>Biologique</u> : *Hb : 14,5 g/dL après 24 semaines de traitement.

		*VGM : 100 fL après 24 semaines de traitement. *GB : 4670 é/mm³ après 24 semaines de traitement. *Plq : 476000 é/mm³ après 24 semaines de traitement.
10	<u>Substitutif</u> : *d'Attaque : 5000 µg/jour pendant 1 semaine puis 5000 µg/semaine pendant 1 moi *d'Entretien : 5000 µg/moi à vie. <u>Autres</u> : Rééducation motrice.	<u>clinique</u> : *Signes généraux : Amélioration de l'état général après 4 semaines de traitement. *Syndrome neurologique : Amélioration du déficit + sensibilité vibratoire normale + discret trouble de coordination après 24 semaines de traitement. *Syndrome hématologique : Disparition de la pâleur cutanéomuqueuse après 4 semaines de traitement. *Syndrome digestif : Disparition des épigastalgies après une période non précise. <u>Biologique</u> : *Hb : 10 g/dL après 12 semaines de traitement *VGM : 97,7 fL après 12 semaines de traitement. *GB : 3067 é/mm³ après 12 semaines de traitement

		*Plq : 257000 é/mm³ après 12 semaines de traitement.
11	<u>Substitutif</u> : *d'Attaque : 5000 µg/jour pendant 1 semaine puis 5000 µg/semaine pendant 1 moi *d'Entretien : 5000 µg/moi à vie. <u>Autres</u> : Rééducation motrice + Amitriptyline (Laroxyl) pour la douleur neuropathique.	<u>Clinique</u> : *Signes généraux : Amélioration de l'état général après 12 semaines de traitement. *Syndrome neurologique : Marche autonome + amélioration du déficit + garde une discrète ataxie sans trouble de la sensibilité vibratoire après 24 semaines de traitement. *Syndrome hématologique : Disparition de la décoloration des conjonctives après 4 semaines de traitement. <u>Biologique</u> : *Hb : 14 g/dL après 24 semaines de traitement. *VGM : 90 fL après 24 semaines de traitement. *GB : 5400 é/mm³ après 24 semaines de traitement. *Plq : 345000 é/mm³ après 24 semaines de traitement.

Tableau 7 : Les modalités thérapeutiques et évolutives.

IV. Discussion :

1. Discussion des résultats :

1.1 Données épidémiologiques :

Au fil de notre étude de 11 patients ayant une atteinte neurologique en rapport avec une carence en vitamine B12, l'âge moyen de survenue est de $54 \pm 9,7$ ans (42–72 ans). Cette moyennne d'âge est superposable à celle rapportée dans la majorité des publications. Ainsi, dans la série de Maamar et al (2006) [52], l'âge moyen des patients était de $50 \pm 14,5$ ans (24 à 80 ans).

Le sexe ratio retrouvé correspond également à celui retrouvé dans la littérature. Dans la série de Maamar et al à propos de 26 patients, il y avait une prédominance masculine avec 15 hommes pour 11 femmes ainsi que dans la série d'Andrès et al [57] avec un sexe ratio H/F de 2,3. Dans notre série, nous notons également cette prédominance masculine avec 08 hommes pour 03 femmes soit un sexe ratio H/F de 2,6.

Les antécédents pathologiques, rapportés par les auteurs, au cours des carences en vitamine B12 sont très riches à type de maladies auto-immunes qui sont réputées d'être fréquentes en particulier au cours de la maladie de Biermer. Elles sont estimées à 26,5% dans la série d'Andrès [57] qui comporte 49 observations de patients ayant une maladie de Biermer, sous forme de thyroïdite d'Hashimoto, maladie de Basedow, maladie d'Addison, diabète insulino-dépendant (DID). Dans notre série, nous avons trouvé 02 cas de maladies immunitaires associées soit 18,2%, sous forme de DID chez le premier cas, diagnostiqué depuis une période non précise, et une thyroïdite d'Hashimoto associée à un vitiligo quasi généralisé, dans le deuxième cas,

révélées lors des explorations.

Dans les 02 cas la maladie de Biermer est retenue comme diagnostic étiologique du déficit en vitamine B12.

La notion d'anesthésie générale est notée dans 03 cas (27,3%) de nos patients. Il a été rapporté par les auteurs que le protoxyde d'azote utilisé dans l'anesthésie générale est un facteur précipitant l'apparition ou l'aggravation des signes neurologiques (voire le mécanisme physiopathologique dans la partie théorique). Pour les 03 patients, l'anesthésie générale a précédé l'apparition des signes cliniques. Dans la série de Maamar et al 30,7% (08/26) ont eu un ATCD d'anesthésie générale précédant les signes cliniques.

La prise médicamenteuse à type d'anti H2 et d'IPP, de contraception orale ou d'antidiabétiques oraux (Biguanides), susceptible d'entraîner un syndrome SNDB12PP est estimée à 11,5% dans la série de Maamar et al [52]. Dans notre série elle est retrouvée dans 01 seul cas soit 09,1% sous forme de prise d'IPP pour un problème gastrique non précisé.

1.2 Atteinte neurologiques :

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 100% des cas contre 15,3% dans la série de Maamar (2006). Cette grande différence peut être expliquée par le fait que notre étude est réalisée dans un

service de neurologie et que celle de Maamar s'est déroulée dans un service de médecine interne.

Le syndrome de SCM a constitué le tableau neurologique dominant dans notre série avec 63,6% des cas, ainsi que la plupart des séries de la littérature comme dans celle d'El Otmani (2009) [103] avec un taux de 67% et de F.A. Cisse (guinée 2013) [102] avec un taux de 40,9%.

Les neuropathies périphériques surtout sensibles sont fréquemment rapportées dans la littérature. Dans notre série la neuropathie périphérique sensitive occupe le deuxième rang des manifestations neurologiques cliniques avec un taux de 36,4% (04 cas), proche de celui retrouvé dans la plupart des séries publiées, 30,7% dans la série de Maamar et al et 30% dans la série d'EL Otmani. Cependant le déficit moteur qui y était associé peut être attribué aussi bien à la neuropathie périphérique qu'au syndrome pyramidal dans le cadre du syndrome de SCM. L'EMG réalisée a objectivé une atteinte moteur de type axonmyélique associée dans 02 de ces 04 cas.

Quant au syndrome cérébelleux, il est dit rare [6]. Or, il occupe le troisième rang dans notre série avec un pourcentage de 27,3%.

Le syndrome cordonal postérieur occupe également le troisième rang des manifestations neurologique dans notre série avec un pourcentage de 27,3%.

L'atteinte des nerfs crâniens est rarement décrite dans la littérature, l'atteinte du nerf optique est la plus rapportée et la plus anciennement connue. Le nerf olfactif, le trijumeau et l'oculomoteur externe peuvent être également touchés. Dans notre série les PE visuels ont objectivé une atteinte

du nerf optique dans 45,4% (05/11) dont 02 seulement ont eu cliniquement une baisse clinique de l'acuité visuelle, alors que seulement 4,5% (1/22) de patients ont présenté une neuropathie optique dans la série de F.A. Cisse. Cette discordance de résultat peut être expliquée par la réalisation des PE visuels quasi systématique dans notre étude même en absence de manifestations cliniques.

Concernant l'atteinte psychique, nous avons rapporté 01 seul cas de syndrome dépressif soit 09,1%, nous rejoignons la série d'Andrès avec un pourcentage de 08,16% [57].

Le tableau suivant (Tableau 8) résume les résultats de l'atteinte neurologique en comparaison avec ceux de la série de Maamar et al (Rabat 2006) et la série de F.A. Cisse [102] (Guinée 2013).

L'atteinte neurologique	Notre série	Série de Maamar et al	Série de F.A. Cisse
SCM	07 (63,6%)	10 (38,4 %)	09 (40,9%)
Neuropathie optique (PEV pathologique)	05 (45,4%)		01 (04,5%)
Neuropathie périphérique (sensitive + sensitivomoteur)	04 (36,4%)	8 (30,7 %)	06 (27,2%)
Syndrome cérébelleux	03 (27,3%)		02 (09,0%)
Syndrome cordonal post	03 (27,3%)		
Syndrome dépressif	01 (09,1%)		

Tableau 8 : tableau comparatif des résultats de l'atteinte neurologique.

Nous notons dans notre série un polymorphisme ainsi qu'une certaine sévérité des manifestations neurologiques. Dès l'admission des patients, on note des troubles de la marche (soit par un déficit moteur des deux membres inférieurs ou une ataxie proprioceptive dans le cadre du syndrome de SCM ou du syndrome cordonal postérieur) ; un syndrome cérébelleux ; une atteinte des nerfs crâniens ou une atteinte psychique ; contrairement aux signes cliniques moins sévères, se limitant à des troubles sensitifs ou à une irritation

pyramidale, actuellement rapportés dans la littérature.

Ceci peut être expliqué par le délai de consultation tardif de nos patients (délai moyen de consultation était de: 07 mois avec des extrêmes de 01 moi et 20 mois). En plus, les signes cliniques de la carences en Vitamine B12, comme nous l'avons déjà précisé dans la partie théorique, sont polymorphes et ne sont pas spécifiques ce qui entraine un retard diagnostique et par conséquent une aggravation de l'atteinte neurologique.

Dans notre série, l'IRM cérébro-médullaire est réalisée dans 04 cas, dont 02 présentent un syndrome de SCM, alors que les 02 autres présentent un syndrome cordonal postérieur. Dans les 04 cas aucune anomalie n'est décelée.

Dans la littérature, il est rapporté des cas de SCM sans anomalies radiologiques à l'IRM, de même le délai d'apparition des anomalies radiologiques par rapport à l'apparition des signes cliniques n'est pas bien établi.

1.3 Atteinte hématologique :

Le syndrome anémique a été retrouvé chez 07 patients soit 63,6% de l'ensemble des patients. Il est fait de pâleur cutanéomuqueuse chez 05 patients (45,4%) et une légère décoloration des conjonctives chez 02 patients (18,2%).

L'atteinte hématologique clinique est diversement appréciée dans la littérature; la pâleur cutanéomuqueuse est retrouvée dans 92,3% de la série de Maamar [52], et dans seulement 10% de la série d'Andrès et al.

Le syndrome hémorragique est également rapporté dans la littérature.

Dans notre série, aucun cas de syndrome hémorragique n'a été retrouvé, sachant que 54,5% (06/11) des patients présentent une thrombopénie, isolée ou dans le cadre d'une Bicytopénie ou d'une Pancytopénie. Ceci peut être expliqué par le taux relativement modéré de la thrombopénie dans notre série avec un taux moyen de thrombopénie de 113000 é/mm³ (la thrombopénie la plus profonde à 77000 é/mm³).

Dans notre série le taux de Pancytopénie est estimé à 36,4% (04/11) proche de celui retrouvé dans la série de Maamar et al 40%, alors que la Bicytopénie a été estimée à 18,2% contre 35% dans la série d'El Otmani.

Les données de l'hémogramme que nous avons retrouvé correspondent à celles retrouvées dans la littérature. Le tableau suivant (Tableau 9) résume nos résultats et les compare avec la série de L.FEDERICI et al consacrée aux manifestations hématologiques par carence en vitamine B12.

Données de l'Hémogramme	Nos résultats N=11	série de L.FEDERICI et al N=201
Taux d'Hb moyen (g/dL)	09	10,3
VGM moyen (fL)	119,95	98,9
Taux moyen de GB (é/mm ³)	4027	6200
Taux moyen de Plq (é/mm ³)	184909	146000
Anémie (≤ 12 g/dL) %	100 %	37 %
Leucopénie (< 4000 é/mm ³)	45,4 %	14 %
Thrombopénie (< 150000 é/mm ³)	54,5 %	10 %
Pancytopénie	36,4 %	05 %

Mégaloblastose médullaire	100 %	60 %
Manifestation hématologiques cliniques	63,6 %	09 %
Hémogramme normal (pourcentage)	0 %	28 %

Tableau 9 : Tableau comparatif des résultats de l'hémogramme.

Le tableau classique d'anémie macrocytaire arégénérative avec mégaloblastose médullaire est de plus en plus moins fréquent dans les séries de la littérature. L'atteinte hématologique rapportée par les auteurs a tendance à être incomplète faite de macrocytose isolée, ou d'anémie sans macrocytose ni mégaloblastose ou bien d'un hémogramme tout à fait normal comme le montre la série de L.FEDERICI et al avec un pourcentage de 28 %, car le diagnostic est posé de plus en plus précocement avant l'achèvement du tableau hématologique classique. Ceci est attribué selon les auteurs à la facilité de réalisation du dosage de la vitamine B12 en pratique courante. Dans notre série on note une tendance vers le tableau classique avec une atteinte hématologique quasi complète. Ceci peut être expliqué par le délai diagnostique prolongé et le retard de consultation dans notre série.

1.4 Atteinte digestif :

Le pourcentage des épigastralgies retrouvé dans notre série est de 18,2% (02/11), correspond aux résultats de littérature avec 13,6 % dans la série de F.A. Cisse.

La glossite de Hunter retrouvée dans 09,1 % des cas dans notre série, correspond également aux résultats de littérature avec 10,5 % des cas dans la série d'Andrès.

1.5 Autres atteintes :

Plusieurs manifestations cliniques d'ordre neurologiques, vasculaires, gynécologiques et urinaires, comme décrites dans la partie théorique, ont été décrites dans des séries publiées récemment, ainsi dans la série d'Andrès et al concernant 49 cas ayant une anémie pernicieuse, 02 cas d'accidents vasculaires ischémiques et 01 cas de thrombose veineuse profonde ont été décrits. Deux cas d'infection urinaire récidivante ont été également rapportés. Dans notre série l'atteinte neurologique rapportée est classique et anciennement connue. Ceci peut être dû au nombre relativement diminué des cas colligés et probablement un à examen clinique non parfaitement détaillé.

1.6 Explorations paracliniques :

Les examens complémentaires réalisés dans notre série sont minimes par rapport à la panoplie d'examens décrits comme étant nécessaire au diagnostic, surtout précoce, de l'atteinte neurologique en rapport avec une carence en vitamine B12, tels le dosage de l'AMM et l'HCY sériques, le teste de dU suppression, le dosage du FI gastrique et le dosage de la gastrine. Ceux-ci est dû d'une part au niveau socio-économique relativement bas de nos patients par rapport au coût cher de ces examens, d'autre part à l'absence d'un consensus concernant le diagnostic biologique et paraclinique ce qui laisse aux praticiens le choix de leurs examens complémentaires en suivant les grandes lignes : anémie macrocytaire, dosage de la vitamine B12, recherche des auto-anticorps.

Dans notre série le dosage de la vitamine B12 est bas chez tous les patients avec un taux sérique moyen de 64,97 pg/mL avec des extrêmes

entre (30 – 150 pg/mL), d'où l'absence de grand intérêt des dosages de l'AMM et de l'HCY sériques qui trouvent toute leur place en cas d'un dosage normal de la vitamine B12.

Le test de Schilling est critiqué à cause de son coût, de la difficulté à utiliser des radio-isotopes, de la différence qui existe entre la cobalamine cristalline utilisée pour le test et celle trouvée dans l'alimentation et de la difficulté de recueil précis des urines de 24 heures surtout chez le sujet âgé.

Selon certains auteurs, ce test est peu fiable car il provoque beaucoup d'erreur diagnostique et doit être abandonné au profit du dosage de l'AMM, de l'HCY et de la gastrinémie en particulier dans la maladie de Biermer[9'].

1.7 Diagnostic étiologique :

La maladie de Biermer a dominé les étiologies de la carence en vitamine B12 dans notre série avec 07 cas soit 63,6% de l'ensemble des patients.

Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (SNDB12PP) a été retenu comme l'étiologie la plus probable dans 03 cas soit 27,3%. Dans 01 cas soit 09,1% aucune étiologie n'a été retenue, les anticorps n'ont pas été dosés, le test de shilling non fait, la gastroscopie non plus et qui a présenté une réponse au traitement avec bonne évolution clinique et paraclinique.

Certains auteurs proposent, vu la fréquence de la carence d'apport et de la gastrite atrophique chez le sujet âgé, de réaliser chez ce dernier un test thérapeutique systématique par de la vitamine B12 cristalline par voie orale devant toute atteinte neurologique suspecte [96][104].

Les résultats de notre série concernant le diagnostic étiologique correspondent aux données de la littérature, ainsi, dans la série de Maamar, parmi les causes de la carence en vitamine B12 retenues, la maladie de Biermer a été notée dans 57,7 % des cas et le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 dans 31 % des cas, bien que les critères de Carmel n'aient pas été également tous réunis.

Dans notre série, comme dans la série de Maamar, les patients ayant un syndrome de non dissociation de la vitamine B12 probable ne présentent pas de particularités quant à la sévérité des troubles neurologiques contrairement à ce qui a été noté par Andrès et al [96].

Le tableau suivant résume les étiologies retrouvées dans notre série en comparaison avec celles de la série de Maamar :

L'Etiologie	Notre série	Série de Maamar
La maladie de Biermer	63,6%	57,7 %
Le SNDB12PP	27,3%.	31 %
Aucune étiologie précise	09,1%	

Tableau 10 : tableau comparatif des étiologies retrouvées.

1.8 Traitement :

Le traitement de l'atteinte neurologique dans le cadre du déficit en vitamine B12 ne diffère pas du traitement des formes sans atteinte neurologique. La récupération neurologique semble essentiellement en rapport avec la précocité du traitement de supplémentation. Les doses de

vitamine B12 à administrer ne sont pas consensuelles. Certains auteurs pensent que des doses beaucoup plus basses de vitamines B12 allant de 205 à 500 µg [105] peuvent s'avérer aussi efficaces. De toute manière, le surplus de vitamine B12 sera éliminé physiologiquement.

Dans notre série tous les patients sont mis sous le protocole d'un traitement d'attaque de 5000 µg / jour pendant 01 semaine d'hydroxycobalamine en IM puis 5000 µg/ semaine pendant 01 moi, suivi d'un traitement d'entretien de 5000 µg/moi. La voie orale n'a pas été prescrite dans notre série car c'est une voie de traitement récente qui n'a pas assez de recul et aussi en raison du caractère rétrospectif de cette étude qui a concerné une longue période (18 ans) où le concept de non-dissociation de la vitamine B12 n'était pas encore bien connu.

Aucun cas de transfusion n'est noté dans notre série. Malgré l'importance de l'anémie. La bonne tolérance de cette anémie est expliquée par son installation progressive.

1.9 Evolution :

La régression des signes généraux et du syndrome anémique est noté chez tous nos patients avec des délais de régression qui concordaient avec ceux rapportés 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 (Hvas et al. 2001) et d'autres (Bolaman et al. 2003 ; Misra et Kalita, 2007) notent une amélioration clinique chez la majorité des patients traités. Dans notre série tous les patients suivis

soit 100% des cas, ont eu une réponse au traitement. Cette réponse était sous forme de régression des symptômes cliniques avec une récupération complète dans 01 cas. L'évolution en fonction du type de l'atteinte neurologique n'a pas été bien établie vue le caractère rétrospective de l'étude et non précision de paramètres objectifs d'évaluation de la réponse au traitement.

Une régression de l'anémie et de la macrocytose ainsi que l'atteinte des autres lignées est notée chez tous les patients suivis, avec un début de l'amélioration des anomalies (une élévation progressive du taux de l'hémoglobine, le VGM et les autres lignées sanguines) dès la première semaine du traitement. Ce qui concorde avec les données de la littérature, même si La plupart des études parle de la crise réticulocytaire comme critère informant le début de la réponse au traitement. Dans notre série on n'a pas eu d'idée sur la crise réticulocytaire.

2. Propositions :

Notre étude, associée à cette revue de littérature, a permis de laisser voir le caractère polymorphe et non spécifique des symptômes cliniques dus au déficit de la vitamine B12. Ce qui rend difficile à établir le diagnostic positif, d'autant plus que l'atteinte hématologique peut être absente ou atypique.

Nous proposons alors afin d'améliorer la démarche diagnostique et thérapeutique dans le but d'améliorer la prise en charge de nos patients que :

- 1– L'interrogatoire soit minutieux à la recherche de toute information pouvant évoquer ce déficit vitaminique et introduire le régime et les habitudes alimentaires dans l'enquête anamnestique surtout chez les sujets âgés vue la fréquence du déficit d'apport chez cette population.
- 2– L'examen clinique soit complet vue que l'atteinte est polymorphe, et d'introduire une mesure systématique de l'acuité visuelle. Avec une meilleure précision, en se basant sur des éléments cliniques plus objectifs, dans le suivi des patients.
- 3– Le dosage des cobalamines soit élargi à toute atteinte neurologique ou psychiatrique dont la cause n'a pas été mise en évidence. Surtout en absence d'anomalie ou présence d'atypies hématologiques, et proposer un traitement d'épreuve si nécessaire.
- 4– Accorder une place importante à l'AMM et HCY dans l'arsenal diagnostique si le dosage vitaminique n'a pas été concluant.

- 5– Accorder une place importante à l'IRM cérébro-médullaire vue son rôle primordiale dans le diagnostic différentiel.
- 6– Accorder une place importante aux examens électrophysiologiques, les PEV visuels en particulier, vue la fréquence des atteintes neurologiques périphériques sans révélation clinique.
- 7– S'ouvrir aux autres modalités thérapeutiques surtout la voie orale, et pour ce, réaliser une étude prospective en comparant 02 groupes de malades présentant une atteinte neurologique par carence en vitamine B12 : un reçoit l'hydroxycobalamine par voie orale et l'autre par voie injectable.
- 8-** Etablir un rythme de surveillance de gastroscopie dans le suivi des patients avec une maladie de Biermer diagnostiquée vue le risque de dégénérescence.

V. Conclusion :

L'atteinte neurologique par carence en vitamine B12 est une entité pathologique qui a suscité l'intérêt des praticiens depuis les premières descriptions de Osler et Gardner En 1887, concernant les signes neurologiques en rapport avec « l'anémie pernicieuse ».

Les manifestations cliniques par carence en vitamine B12 sont liées essentiellement à l'atteinte des tissus à haut renouvellement cellulaire tels que la muqueuse digestive, la moelle osseuse et le système nerveux. Ce qui explique les anomalies hématologiques, les troubles digestifs et neurologiques habituellement rencontrés.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques expliquant les manifestations neurologiques par cette carence vitaminique sont actuellement discutés, dont la plus récente est l'hypothèse physiopathologique immunologique élaborée des travaux de Scalabrino et al, impliquant un dérèglement de la balance cytokinique responsable d'une surproduction de facteurs myélinotoxiques et d'une diminution de facteurs myélinotrophique.

Le diagnostic de l'atteinte neurologique n'est pas toujours évident à cause du polymorphisme et la non spécificité des signes cliniques. Outre, l'atteinte hématologique associée peut être atypique voire absente. Le retard de la mise en route du traitement substitutif est cause des séquelles neurologiques parfois invalidantes.

L'étude que nous avons présenté à propos de 11 cas présentant des manifestations neurologiques par carence en vitamine B12 montre le

polymorphisme et la gravité du tableau neurologique réversible sous traitement.

Nous insistons, de ce fait, sur l'importance d'un interrogatoire minutieux et d'un examen clinique complet y compris la mesure systématique de l'acuité visuel, et nous proposons d'élargir le dosage des cobalamines à toute atteinte neurologique ou psychiatrique dont la cause n'a pas été mise en évidence, surtout en absence d'anomalie ou d'atypies hématologiques et de réaliser un traitement d'épreuve si nécessaire. Nous suggérons également d'inclure le dosage de l'AMM et HCY dans l'arsenal diagnostique si le dosage vitaminique n'a pas été concluant et de faire une étude prospective en comparant 02 groupes de malades présentant une atteinte neurologique par carence en vitamine B12 : un reçoit l'hydroxycobalamine par voie orale et l'autre par voie injectable, afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients.

ABBREVIATION

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

RESUME

Les atteintes neurologiques par carence en vitamine B12

(À propos d'une série de 11 cas)

Nom et Prénom de l'étudiant : AIT IDIR EL MOSTAFA

Rapporteur : Pr. REDDA RAFIK

La carence en vitamine B12 ou cobalamine est fréquente chez l'adulte notamment chez les sujets âgés. Les troubles neuropsychiatriques par carence en vitamine B12 sont multiples et polymorphes et peuvent être au premier plan en dehors de toute anomalie hématologique apparente ce qui rends le diagnostic parfois difficile à établir. Le syndrome de sclérose combinée de la moelle (très évocateur) et la neuropathie périphérique en particulier sensitive restent de loin les troubles neurologiques classiques. Les causes de la carence sont dominées par la maladie de Biermer et le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 fréquent chez le sujet âgé.

Nous visons, à travers cette étude rétrospective de 11 observations des patients présentant une atteinte neurologique en rapport avec une carence en vitamine B12 colligées dans le service de neurologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès entre janvier 1996 et juin 2013 à établir le profil épidémiologique, les aspects cliniques et paracliniques et les modalités évolutives sous traitement des atteintes neurologiques par carence en vitamine B12, nous rapportant les résultats de notre série et nous les comparons aux données de la littérature.

11 observations ont été analysées. Il s'agissait de 03 femmes et de 08 hommes (sexe ratio H/F = 2,66) avec un âge moyen de $54 \pm 9,7$ ans (42–72 ans).

L'atteinte neurologique était polymorphe et relativement sévère représentée par un tableau de sclérose combinée de la moelle dans 07 cas (63,6%), une neuropathie optique dans 05 cas (45,4%), une neuropathie périphérique dans 04 cas (36,4%), un syndrome cérébelleux dans 03 cas (27,3%), un syndrome cordonal postérieur dans 03 cas (27,3%) et un syndrome dépressif dans 01 cas (09,1%). Les signes neurologiques ont révélé la carence en vitamine B12 dans tous les cas.

Le taux moyen d'hémoglobine a été de 09 g/dL, le VGM moyen de 119,95fL. Le taux moyen de vitamine B12 sérique a été de 64,97 pg/mL. Tous les patients ont eu une anémie macrocytaire, 02 cas une Bicytopénie (18,2%) alors que 04 cas ont présenté une Pancytopénie (36,4%).

La maladie de Biermer a dominé les étiologies de la carence en vitamine B12 avec 07 cas (63,6%), puis un Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (SNDB12PP) a été retenu comme l'étiologie la plus probable dans 03 cas (27,3%), aucune étiologie n'a été retenue dans 01 cas (refus de la fibroscopie).

Tous nos patients ont été mis sous vitaminothérapie B12 sous forme d'hydroxocobalamine par voie injectable.

Concernant l'évolution clinique, une amélioration a été notée chez tous nos patients (100%). L'évolution paraclinique a été marquée par une normalisation de l'hémoграмme.

Dans cette optique, nous proposons à travers notre modeste travail :

- Que le dosage de cobalamines soit élargi à toute atteinte neuropsychiatrique dont la cause n'a pas été mise en évidence.
- D'accorder une place au dosage de l'AMM et de l'HCY dans l'arsenal diagnostique, en l'occurrence si le dosage de cobalamines n'a pas été concluant afin de faire un diagnostic précoce.
- D'accorder une place importante également à l'IRM cérébro-médullaire dans le diagnostic et le suivi de l'atteinte neurologique dans la MB.
- D'accorder une place importante aux examens électrophysiologiques, les PEV visuels en particulier, vue la fréquence des atteintes neurologiques périphériques sans révélation clinique.
- De faire une étude prospective en comparant 02 groupes de malades présentant une atteinte neurologique par carence en vitamine B12 : un reçoit l'hydroxocobalamine par voie orale et l'autre par voie injectable.
- Etablir un rythme de surveillance de gastroscopie dans le suivie des patients avec une maladie de Biermer diagnostiquée vue le risque de dégénérescence.

Summary :

Neurological manifestations of vitamin B12 deficiency

(about a serie of 11 cases)

Name of the student : AIT IDIR EL MOSTAFA

Supervisor : Pr.REDA RAFIK

The vitamin B12 or cobalamin deficiency is common in adults especially in the elderly. Neuropsychiatric disorders by vitamin B12 deficiency are multiple and polymorphic and can be at the forefront without any apparent haematological abnormalities which render the diagnosis difficult to establish. Combined medullar sclerosis, together with peripheral sensory neuropathies is the most classical neurological manifestation. Causes are dominated by Biermer's disease and B12 vitamin non dissociation that is frequent in the elderly.

We aim, through this retrospective study of 11 cases of patients with neurological impairment related to a vitamin B12 deficiency collected in the neurology department of the Military Hospital Moulay Ismail in Meknes between January 1996 and June 2013, to establish the epidemiological profile, clinical and laboratory aspects and the evolution after treatment of the neurological impairment by vitamin B12 deficiency, to expose the results of our series and compare them with results from literature.

11 cases were analyzed. Mean age was $54 \pm 9,7$ years (42–72 years) and there were 03 women and 08 men (sex ratio M / F= 2,66).

Neurological involvement was polymorphic and relatively severe included combined medullar sclerosis in 07 cases (63,6%), optic neuropathy in 05 cases (45,4%), peripheral neuropathy in 04 cases (36,4%), cerebellar syndrome in 03 cases (27.3%), posterior cord syndrome in 03 cases (27.3%) and a depressive syndrome in 01 cases (09.1%). Neurological signs revealed vitamin B12 deficiency in all cases.

Mean haemoglobin rate was 09 g/dL, mean MCV was 119,95fL, The average serum vitamin B12 was 64,97 pg/mL. All cases had macrocytic anaemia, 02 bicytopenia (18,2%) and 04 pancytopenia (36,4%).

Pernicious anemia has dominated the causes of vitamin B12 deficiency with 07 cases (63.6%), then non dissociation of B12 vitamin's syndrome (SNDB12PP) was selected as most probable etiology in 03 cases (27.3%), no aetiology was determineted in 01 cases (refuses endoscopy).

All patients were placed in B12 vitamin therapy as by injection of hydroxocobalamin.

On the clinical course, an improvement was noted in all patients (100%). The paraclinical evolution was marked by normalization of hematological disorders.

In this context, we propose through our modest work:

- As the dosage of cobalamins be extended to any neuropsychiatric whose cause has not been demonstrated.
- To give a place to the determination of MA and HCY in the diagnostic armamentarium, especially if the dosage of cobalamin was not conclusive to make an early diagnosis.

- To give an important place to the cerebro-spinal MRI in the diagnosis and monitoring of this neurological impairment. Due to its role in the differential diagnosis.
- To give a place to the electrophysiologic exams, due to the frequency of peripheral neurologic impairment, without a clinical revelation.
- Make a prospective study comparing 02 groups of patients with neurological disorders by vitamin B12 deficiency : a receiving hydroxocobalamin orally and the other by injection.
- Establish a rhythm of surveillance by gastroscopy in patients with Biermer's disease view the risk of degeneration.

الملخص :

الأعراض العصبية الناتجة عن نقص فيتامين ب 12

(حول 11 حالة بمصلحة الأمراض العصبية بمستشفى مولاي إسماعيل بمكناس)

اسم الطالب : أيت يدير المصطفى

المشرف : الأستاذ رضا رفيق

يعتبر نقص الفيتامين ب 12 شائعا عند البالغين خصوصا فئة المسنين منهم. وتتميز الأعراض العصبية والنفسية الناتجة عن هذا النقص بتعدد مظهراتها وإمكانية ظهورها كأعراض بدئية في غياب اضطرابات الدم مما يصعب عملية التشخيص. ويعتبر كل من تنكس النخاع المشترك تحت الحاد والإعتلالات العصبية الطرفية خصوصا الشعورية الأعراض العصبية الكلاسيكية لهذا النقص الفيتاميني. ويعتبر مرض بيرمير وكذا متلازمة عدم انفصال الفيتامين عن بروتيناته الحاملة أهم أسباب نقص فيتامين ب 12.

وتهدف هذه الدراسة الإستيعادية حول 11 حالة مصابة بأعراض عصبية ناتجة عن نقص فيتامين ب 12 والتي تم انجازها بمصلحة طب الأعصاب بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمدينة مكناس مابين يناير 1996 و يونيو 2013 إلى تحديد الجانب الوبائي، السريري، والعلاجي وكذا مقارنة نتائج دراستنا مع تلك الواردة في المقالات والمنشورات الطبية.

في هذا البحث تم تحليل حالة 11 مريضا، 03 منهم من الإناث و 08 من الذكور (مع نسبة الذكور إلى الإناث يساوي 2,66) مع متوسط أعمار $9,7 \pm 54$ سنة (42- 72 عاما).

وكانت الأعراض العصبية تتميز بالتنوع وتعدد التظاهرات وشدها، حيث احتل تنكس النخاع المشترك المرتبة الأولى ب 07 حالات (63,6%)، ثم اعتلال العصب البصري ب 05 حالات (45,4%)، الاعتلالات العصبية الطرفية ب 04 حالات (36,4%)، المتلازمة المخيخية ب 03 حالات (27,3%)، متلازمة الحبل الخلفي ب 03 حالات (27,3%)، وحالة اكتئاب واحدة (09,1%). وكانت الأعراض العصبية في كل الحالات هي الكاشفة عن النقص الفيتاميني.

وكان متوسط الهيموغلوبين هو 09 غ/دل، الحجم الكروي المتوسط هو 119,95fL، أما متوسط فيتامين ب 12 في الدم فقد كان 64,97 بغ/مل. وقد وجد فقر الدم صاحب الكريات العملاقة في جميع

الحالات، في حين وجد نقص الكريات الثنائي في حالتين (18,2%)، ونقص الكريات الشامل في 04 حالات (36,4%).

وقد طغى مرض بيرمير على أسباب النقص الفيتاميني ب 07 حالات (63,6%)، تلاه متلازمة عدم انفصال الفيتامين ب 12 عن بروتيناته الحاملة ب 03 حالات (27,3%)، في حين لم يتم تحديد أي سبب في حالة واحدة (لرفض تنضير المعدة).

وتم إخضاع جميع المرضى لعلاج عبر الحقن العضلي للفيتامين ب 12 عبارة عن هيدروكسوكوبالامين. وتميز التطور بتحسن ملحوظ وتدرجي للأعراض العصبية عند جميع المرضى (100%) وتحسن في اضطرابات الدم أيضا.

وفي هذا السياق، نقترح من خلال عملنا المتواضع:

- أن يعمم قياس كوبالامين لجميع الإصابات العصبية أو النفسية التي لم يثبت بعد سببها في التشخيص
- إعطاء مكانة لقياس HCY و AMM إذا لم يكن قياس كوبالامين قاطعا، وذلك لإجراء التشخيص في وقت مبكر.
- إعطاء مكانة مهمة أيضا للتصوير بالرنين المغناطيسي الدماغى الشوكي في تشخيص ورصد الآثار العصبية المرتبطة بنقص فيتامين ب 12.
- إعطاء مكانة مهمة، لوسائل التشخيص الالكتروفيزيولوجية ، نظرا لكثرة الاعتلالات العصبية الطرفية من دون مظاهرات سريرية.
- القيام بدراسة استطلاعية لمقارنة مجموعتين من المرضى الذين يعانون من أعراض عصبية ناتجة عن نقص فيتامين ب 12 : واحدة تأخذ هيدروكسوكوبالامين عن طريق الفم والأخرى عن طريق الحقن.
- تحديد إيقاع للملاحظة بالتنضير المعدي في الحالات التي ثبت فيها مرض بيرمير سببا لنقص الفيتامين ب 12 ولك لإمكانية التحول السرطاني.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Dr Manuel Esperanca.

The wonders of vitamin B12: keep sane and young. Library of congress. 2011

[2] William Col.

The neurological features of addison's anemia. California And Western Medicine. October,1924. Vol XXII, No. 10.

[3] ZITOUN J.

découverte de la vitamine B12. Rev du Prat 2000; 50: 473–475.

[4] BERNARD DREYFUS.

Les déficits en vitamine B12 physiopathologie, méthodes d'études– Progrès en hématologie 1976 ; 5–80.

[5] Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Perrin AE, et al.

Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CAMJ 2004;171:251–60.

[6] Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger L.

Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. La revue de médecine interne 26 (2005) 938–946.

[7] Pautas E, Chérin P, De Jaeger C, Godeau P.

Carence en vitamine B12 chez le sujet âgé. Presse Med 1999;28:1767–70.

[8] Carmel R.

Current concepts in cobalamin deficiency. Annu Rev Med 2000;51:357–75.

[9] ALLAIN P.

les médicaments. 3^{ème} édition.

[9'] IRHOUDANE HANANE, Rapporteur : Pr WAFAA BONO.

Thèse N° 54/07 : Atteinte neurologique au cours des carences en Vitamine B12. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès. 2007

[10] ZITTOUN J.

Anémies macrocytaires carentielle. EMC 13-001-A-10, 2002.

[11] ANDRES EMMANUEL, HENOUN LOUKILI NOUREDDINE, NOEL ESTHER, KALTENBACH GEORGES, BEN ABDELGHENI MAHER, ELISABETH PERRIN ANNE, NOBLET MARIE, MALOISEL FREDERIC, SCHLIENGER JEAN-LOUIS AND BLICKLE JEAN-FREDERIC.

Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ. August 3, 2004 ; 171.

[12] ALLAIN P.

les médicaments. 4^{ème} édition.

[13] Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger J.-L.
Carences en vitamine B12 chez. La revue de médecine interne (2005).

[14] Dr. Eveillard.

Métabolisme des vitamines B9 et B12. DFGSM2.

[15] Eslevier masson.

Hématologie. 10^{ème} édition.

[16] ZITTOUN R, Samma MM, Marie JP.

manuel d'hématologie. Edition Doin. Nutr. Diét., 36, hors série 1, 2001.

[17] Guéannt JL, Adjalla C, Lambert D, Nicolas JP.

Physiologie et pathologie de l'assimilation des cobalamines. Immunoanal Biol Spéc 1993 2, 89-96/ Elsevier, Paris.

[18] NEERAJ KUMAR.

Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. Chapter 60 Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.

[19] XVIIes Journées Francophones d'Électroneuromyographie. Lyon 10 juin 2006.

[20] Tredici G, Buccellato F.R, Braga M, Cavalletti G, Ciscato P, Moggio A, Scalabrino G.

Polyneuropathy due to cobalamin deficiency in the rat. *J. Neurol. Sci* 1998. 156, 18–29.

[20'] G. Scalabrino.

The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotrophism in adult central nervous system: Lessons learned from its deficiency. *Progress in Neurobiology* 88 (2009) 203–220

[21] Dreyfus B, Breton–Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP.

L'Hématologie de Bernard Dreyfus. Paris: Flammarion Médecine– Sciences; 1992. p. 524–5.

[22] Andrès E.

Carences en vitamine B12. *Rev Med Interne* 2005.

[23] Lee GR, Herbert V, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors Pernicious anemia. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10th Ed.

Philadelphia, PA: Williams & Wilkins; 1999. p. 941–78.

[24]Guéant JL, Adjalla C, Lambert D, Nicolas JP.

Physiologie et pathologie de l'assimilation des cobalamines (vitamine B12). *Immunoanal Biol Spéc* (1993) 2, 89–96 Elsevier, Paris.

[25] Koury MJ, Ponka P.

New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr* 2004;24:105–31.

[26] Chanarin I, Stephenson E.

Vegetarian diet and cobalamin deficiency: their association with tuberculosis. *J Clin Pathol* 1988;41:759–62. Kubota K, Arai T, Tamura J, et al. Restoration of decreased suppressor cells by vitamin B12 therapy in patients with pernicious anemia. *Am J Hematol* 1987;24:221–3.

[27] Kubota K, Kurabayashi H, Kawada E, et al.

Restoration of abnormally high CD4/CD8 ratio and low natural killer activity by vitamin B12 in a patient with post-gastrectomy megaloblastic anemia. *Int Med* 1992;31:125.

[28] Tamura J, Kubota K, Murakami H, et al.

Immunomodulation by vitamin B12: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clin Exp Immunol* 1999;116:28-32.

[29] Dhonukshe-Rutten RAM, Lips M, de Jong N, et al.

Vitamin B12 status is associated with bone mineral content and bone mineral density in frail elderly women but not in men. *J Nutr* 2003;133:801-7.

[30] Tucker KL, Hannan MT, Qiao N, et al.

Low plasma vitamin B12 is associated with lower BMD: the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2005;20:152-8.

[31] Carmel R, Lau K-HW, Baylink DJ, Saxena S, Singer FR.

Cobalamin and osteoblast specific proteins. *N Eng J Med* 1988;319:70-5.

[32] Kim GS, Kim C-H, Park JY, Lee K-U, Park CS.

Effects of vitamin B12 on cell proliferation and cellular alkaline phosphatase activity in human bone marrow stromal osteoprogenitor cells and UMR106 osteoblastic cells. *Metabolism* 1996;45:1443-6.

[33] Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K.

Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke – a randomized control trial. *JAMA* 2005;293: 1082-8.

[34] Carmel R.

Malabsorption of food cobalamin. *Clin Haematol* 1995 ; 8 : 639-55.

[35] Lichstein X.

Zur kenntniss der perniziösen anämie. Muench MedWochenschr 1887; 34 :1.

[36] Donnelly S, Callaghan N.

Subacute combined degeneration of the spinal cord due to folate deficiency in association with a psychotic illness. Ir Med J 1990;83(2):73–4.

[37] Katsuoka H, Watanabe C, MimoriY, Nakamura S.

A case of vitamin B12 deficiency with broad neurologic disorder and canities. No To Shinkei 1997;49(3):283–6.

[38] Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garret TJ, Lindenbaum J.

Neurologic aspects of cobalamin deficiency. Medicine 1991;70:229–45.

[39] Savage DJ, Lindenbaum J.

Neurological complications of aquired cobalamin deficiency: clinical aspects. Baillieres Clin Haematol 1995;8:657– 78.

[40] Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deuschl G, Lucking CH.

Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging finding. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;65:822–7.

[41] Bage H.

Un nouveau cas de sclérose combinée de la moelle révélatrice d'un déficit en vitamine B12 découverte à l'occasion de la rééducation. GHEM Simone–Veil. 2008. ELSEVIER MASSON.

[42] Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen H.

Neurologie. P 254–255.13^{ème} édition. Elsevier Masson.

[43] Spatz R.

Perniziöse Anämie—Funikuläre Spinalerkrankung—Perniciosa–Psychose [Pernicious anemia, funicular myelopathy, psychosis]. Nervenarzt 1969; 40:475—481.

[44] Martin DC.

B₁₂ and folate deficiency dementia. Clin Geriatr Med 1988; 4:841—852.

[45] van Goor L, Woiski MD, Lagaay AM, et al.

Review: cobalamin deficiency and mental impairment in elderly people. Age Aging 1995; 24:536—542.

[46] Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al.

Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 1988; 318:1720— 1728.

[47] Carmel R.

Pernicious anemia: the expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. Arch Intern Med 1988; 148:1712— 1714.

[48] Roos D, Willanger R.

Various degrees of dementia in a selected group of gastrectomized patients with low serum B₁₂. Acta Neurol Scand 1977; 55:363—376.

[49] Nagga AK, Marcusson J.

Associated physical disease in a demented population. Aging (Milano) 1998; 10:440—444.

[50] Karnaze DS, Carmel R.

Low serum cobalamin levels in primary degenerative dementia: do some patients harbor atypical cobalamin deficiency states. Arch Intern Med 1987; 147:429—431.

[51] Cole MG, Prehal JF.

Low serum vitamin B₁₂ in Alzheimer-type dementia. Age Aging 1984; 13:101—105.

[52] Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, Ammouri W, Zahlane M, Adnaoui M, Aouni M, Mohattane A, Maaouni A.

Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas. La Revue de médecine interne 27 (2006) 442–447.

[53] Sakly G, Hellara O, Trabelsi A, Dogui M.

Neuropathie périphérique réversible liée au déficit en vitamine B12.
Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology 35 (2005) 149–153.

[53'] Les actualités sur les polyneuropathies axonales en 2010. Volume 167, Issue 12, December 2011, Pages 951–954.

[54] Sai H. Chavala, Gregory S. Kosmorsky, Mina K. Lee, Michael S. Lee A .

Optic neuropathy in vitamin B12 deficiency.. European Journal of Internal Medicine 16 (2005) 447 – 448

[55] HENRY E. HAMILTON, PmLIP P. ELLIS AND RAYMOND F. SHEETS.

Visual impairment due to Optic neuropathy in Pernicious anemia: Report of a case and Review of the literature. Submitted June 17, 1958; accepted for publication Aug. 7, 1958.

[56] KUDRET AYTEMIR, SERDAR AKSOYEK, YAHYA BUYUKASIK,* IBRAHIM HAZNEDAROGLU, ENVER AT ALAR, NECLA OZER, KENAN OVUNG, FERHAN OZMEN, and ALI OTO.

Assessment of Autonomic Nervous System Functions in Patients with Vitamin B12 Deficiency by Power Spectral Analysis of Heart Rate Variability.. PACE, Vol. 23. Iuno 2000.

[56'] Eisenhofer et al., 1982; Kandler and Davies–Jones, 1988; Benito–Leon and Porta–Etessam, 2000; Berry et al., 2003; Celik et al., 2003; Morita et al., 2003; Ahn et al., 2004; Puri et al., 2004; Puri et al., 2006; Akdal et al., 2007).

[57] Loukili N.H, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M, Andrès E.

Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations. La revue de médecine interne (2004) 25 : 556–561.

[58] Jacqueline Zittoun.

Anémies macrocytaires carentielles. Encyclopédie
médioco chirurgicale **Hématologie**. 13-001-A-10.

[59] Federicia L, Loukili N. Henoun, Zimmer J, Affenberger S, Maloisel F, Andrès E.

Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données
personnelles et revue de la littérature. La Revue de médecine interne 28
(2007) 225-231.

[60] Andrès E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, Grosu D, Pistol G, et al.
Current hematological findings in cobalamin deficiency.

A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency.
Clin Lab Haematol 2006;28:50-6.

[61] Federicia L. et al.

Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données
personnelles et revue de la littérature. La Revue de médecine interne (2006),
doi : 10.1016/j. rev med.2006.10.319.

[62] Drummond JF, White DK, Damm DD.

Megaloblastic anemia with oral lesions: a consequence of gastric bypass
surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985;59:149-53.

[63] Greenberg MS.

Clinical and histologic changes of the oral mucosa in pernicious anemia. Oral
Surg Oral Med Oral Pathol 1981;52:38-42.

[64] Campana F, Sibaud V, Taieb A, Fricain JC.

Manifestations buccales révélatrices d'un déficit en vitamine B12: à propos
d'un cas. Med Buccale Chir Buccale 2007;13:213-7.

[65] Reygagne P, Kuffer R, Rybojad M, Dallot A, Vérola O, Brocheriou C.

Maladie de Biermer révélée par des manifestations buccales et génitales. Ann
Dermatol Venereol 1988;115:821-5.

[66] Zittoun J.

Cobalamines: actualisation des données métaboliques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. *Hématologie* 1996 ; 12 : 119–29.

[67] Carmel R.

Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000 ; 51 : 357–75.

[68] Nedellec G, Brocq F.X, Doghmi K, Fagot T, Samson T, Souleau B, De Revel T.

La maladie de Biermer en 2003 : propositions pour une démarche diagnostique économiquement raisonnée(2003).

[69] Masson et Piette cie.

Abrégé de cytologie et de physiologie hématologique; troubles du métabolisme de la vitamine B12 et de l'acide folique; 28–31.

[70] RASMUSSEN SA, FERNHOF PM, SCANLON KS.

Vitamin B12 deficiency in children and adolescents– *J Pediatr* 2001; 138 : 10–17.

[71] Klee GG.

Cobalamin and folate evaluation: measurements of methylmalonic acid and homocystein vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem* 2000;46:1277–83.

[72] Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demangeat C, Ruellan A, et al.

Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts. À propos de 20 observations. *Rev Med Interne* 2000;21:946–55.

[73] Zittoun J, Zittoun R.

Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Sem Haematol* 1999;36:35–46.

[74] Snow C.

Laboratory Diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. A guide for the primary care physician. Arch Intern Med 1999;159: 1289–98.

[75] Zittoun J.

Métabolisme des folates et des cobalamines. Méthodes d'exploration. Immunoanal Biol Spéc (1992) 32, 9–15 © Elsevier, Paris.

[76] Kumar A, Singh AK.

Teaching NeuroImage: inverted V sign in subacute combined degeneration of spinal cord. Neurology (2009) 72:e4.

[77] Nadich MJ, Ho SU.

Case 87. Subacute combined degeneration. Radiology (2005) 237:101–105.

[78] Beauchet O, Exbrayat V, Navez G et al.

Sclérose combinée médullaire révélatrice d'une carence en vitamine B12 : particularités gériatriques à propos d'un cas évalué par résonance magnétique nucléaire. Rev Méd Interne 2002; 23:322–7.

[79] Rimbot A, Juglard R, Stéphant E, Bernard C, Aczel F, Talarmin B, Paoletti B et Artéaga C.

Sclérose combinée médullaire : apport de l'IRM. J Radiol 2004;85:326–8 © Éditions Françaises de Radiologie, Paris, 2004.

[80] Bassi SS, Bulundwe KK, Gledhill RF.

MRI of the spinal cord in myelopathy complicating vitamin B12 deficiency: two additional cases and a review of the literature. Neuroradiology 1999;41:271–4.

[81] Locatelli ER, Laurenço R, Ballard P, Mark AS.

MRI in vitamin B12 deficiency myelopathy. Can J Neurol Sci 1999;26:60–3.

[82] UZAN R, DURAND F, BERTELOOT D.

Quel est votre diagnostic ?– Journal de Radiologie. Vol 85 – N° 11–Novembre 2004.

[82'] UZAN R, BERTELOOT D.

SEMILOGIE IRM DE LA SCLEROSE COMBINEE DE LA MOELLE CERVICALE.
Journal Français de Radiologie.

[83] Pittock SJ, Payne TA, Harper CM.

Reversible myelopathy in a 34-year-old man with vitamin B12 deficiency.
Mayo Clin Proc 2002;77:291–4.

[84] Ravina B, Loevner LA, Bank W.

MR findings in subacute combined degeneration of the spinal cord: a case of reversible cervical myelopathy. AJR Am J Roentgenol 2000;174:863–5.

[85] NG VW, Gross M, Clifton A.

Case report: MR appearances in vitamin B12 neuropathy. Clinical Radiology 1997;52: 394–6.

[85'] Rimbot A , Juglard R, Stéphant E, Bernard C, Acze FI, Talarmin B, Paoletti et Artéaga.

Sclérose combinée médullaire : apport de l'IRM. J Radiol 2004;85:326–8 ©
Éditions Françaises de Radiologie, Paris, 2004

[86] Chéliout–Héaut F, Durand MC, Desterbecq E, Dizien O, J de Lattre.

Apport des potentiels évoqués visuels, auditifs et somesthésiques dans le diagnostic d'une carence en vitamine B12. Neurophysiol Clin 1991;27:59_65.

[87] Cattan D.

Anémies d'origine digestive. EMC–Hépto–Gastroentérologie 2 (2005) 124–149.

[88] Lahner, Bruno Annibale.

Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view.
World J Gastroenterol (2009)15(41): 5121–5128.

[89] Faïda Ajili, Nadia Ben Abdelhafidh, Imen Gharsallah, Leïla Metoui, Janet Laabidi, Fahmi Msadak, Bassem Louzir, Riadh Battikh, Salah Othman.

Une anémie avec une parésie des membres Inférieurs. Presse Med (2011) 40: 781–783.

[90] MAUVIEUX L.

ANEMIES MACROCYTAIRES. Item N°297 Université Louis Pasteur. Faculté de Médecine – 2005/2006 – DCEM3 – Module 17 – Maladies du Sang et Transfusion.

[91] Toh BH, Van Driel IR, Gleeson PA.

Pernicious anemia. N Engl J Med 1997;337:1441–8.

[92] Andrès E, Vidal–Alaball J, Federici L, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G.

Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy. Eur J Intern Med 2007;18:456–62.

[93] Calabrino G, Peracchi M.

New insights into the pathophysiology of cobalamin deficiency. Trends Mol Med 2006;12:247–54.

[94] Khalid Serraj, Thomas Vogel, Laure Federici, Ecaterina Ciobanu, Mustapha Mecili, Georges Kaltenbach, Emmanuel Andrès.

Syndrome de non–dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines alimentaires.

[95] Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Kurtz JE, Noel E, Kaltenbach G et al.

Food–cobalamin. malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. Am J Med 2005;118:1154–9.

[96] Andrès E, Perrin AE, Demangeat C, Kurtz JE, Vinzio S, Grunenberger F, et al. JL.

The syndrome of food–cobalamin malabsorption revisited in a Department

of Internal Medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. Eur J Intern Med 2003;14:221–6.

[97] Russel RM.

Vitamin requirements in old age. Age Nutr 1992;3:20–3.

[98] Andrès E, Kaltenbach G, Perrin AE, Kurtz JE, Schlienger JL.

Food cobalamin malabsorption in the elderly. Am J Med 2002;113:351–2.

[99] Herbert V.

Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. Am J Clin Nutr 1994;59:1213S–1222S.

[100] Markle HV.

Cobalamin. Crit Rev Clin Lab Sci 1996;33:247–356.

[101] Holmes, 1956 ; Healton et al, 1991 ; Savage et Lindenbaum. 1995.

[102] Cisse F.A, Bah H, Konate F, Camara N, Camara M.I, Conde K, Kassory I. F. B, Sanogo A, Diakhate I, Cisse A.

Manifestations neurologiques associées à la carence en vitamine B12 en milieu carcéral en Guinée : étude de 22 observations. Bull. Soc. Pathol. Exot. (2013) 106:156–159 DOI 10.1007/s13149-013-0296-7.

[103] El Otmani H, Moutaouakil F, Midafi N, Moudden M, Gam I, Hakim K, Fadel H, Rafai M.A, El Moutawakkil B, Slassi I.

Carences en cobalamine : aspects neurologiques chez 27 patients. Revue neurologique 165 (2009) 263–267.

[104] Wickramasinghe SN. The wide spectrum and unresolved issues of megaloblastic anemia. Semin Hematol 1999;36:3–18.

[105] ANDRES E.

Treatment of vitamin B12 deficiency anemia: oral vs parenteral therapy– Ann of ppppppppharmacoter 2002; 36: 180

جامعة سيدي محمد بن عبد الله
كلية الطب و الصيدلة بفاس



أطروحة رقم : 74/14

سنة : 2014

الأعراض العصبية الناتجة عن نقص فيتامين ب 12
دراسة حول 11 حالة بمصلحة الأمراض العصبية
بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 06 يونيو 2014

من طرف

السيد: أيت يدير المصطفى

المزداد في: 28 أبريل 1988 ب: ميدلت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

الأعراض العصبية، فيتامين ب 12، مرض بيرمير، تنكس النخاع المشترك، متلازمة
الإضطراب العصبي فقر دموي

اللجنة

السيد : الرويمي عبد الهادي الرئيس

..... أستاذ في طب الأعصاب

السيد : رضا رفيق المشرف

..... أستاذ في طب الأعصاب

السيد : بلحسن محمد فوزي.....

..... أستاذ في طب الأعصاب

السيد : بالوش الحسين..... أعضاء

..... أستاذ في الكيمياء الإحيائية

