

Analyse étiologique des carences en vitamine B12. A propos de 99 cas

M. ESSAIDI¹,
M. A. YOUSFI¹,
F. JENENE¹,
E. GHAZOUANI²,
M. FADHEL NAJJAR³.

Résumé : La carence en vitamine B12 (ou cobalamine) est fréquente chez l'adulte, notamment chez les sujets âgés. Notre travail consiste à établir les étiologies de cette carence, et à évaluer leurs fréquences.

Il s'agit d'une étude prospective menée sur 99 patients, ayant consulté pour une anémie macrocytaire. Un dosage de la vitamine B12, des folates et de l'homocystéine, une exploration endoscopique ainsi qu'une enquête alimentaire ont été réalisés. L'âge moyen de nos patients était de $53,6 \pm 17,6$ ans (13-88 ans) avec un sexe ratio (H/F) de 0,83. Le syndrome anémique fonctionnel est retrouvé dans 89,9% des cas, le syndrome neurologique dans 67,7% des cas et les signes digestifs dans 88,8% des cas.

Sur le plan biologique, les anticorps anti-facteur intrinsèque étaient positifs chez 33,3% des malades et les anticorps anti-cellules pariétales gastriques chez 85,8% des malades. L'étude endoscopique (fibroscopie gastrique), a montré un aspect de gastrite atrophique chez 21,2% des patients explorés.

Le diagnostic de la maladie de Biermer a été retenu chez 78 patients (78,8%), en présence des anticorps anti-facteur intrinsèque pour 33 malades. Le syndrome de mal digestion de la vitamine B12 a été retrouvé chez 16 patients (16,2%) et une carence d'apport a été retenue chez 5 patients (5%), après une enquête alimentaire.

Le traitement par la vitamine B12 par voie parentérale a entraîné une bonne évolution des patients.

Mots clés : Carences en vitamine B12, Maladie de Biermer, Syndrome de mal digestion, Carence d'apport.

Etiological analysis of vitamin B12 deficiency. Study about 99 cases

Summary : Deficiency of vitamin B12 (or cobalamin) is common in adults, especially in the elderly. The aim of our study is to establish the etiology of this deficiency, and evaluate their frequency.

In this prospective study, 99 patients were referred to our hospital for evaluation of macrocytic anemia. Determination of vitamin B12, folate and homocysteine, an endoscopy and a dietary survey were performed for all patients. The average age of our patients was 53.6 ± 17.6 years (13-88 years) with a sex ratio (M/F) 0.83. Functional anemic syndrome was observed in 89.9% of cases, neurological syndrome in 67.7% of cases and gastrointestinal symptoms in 88.8% of cases. Antibodies anti-intrinsic factor (anti-IF) were positives in 33.3% of patients and anti-gastric parietal cells (anti-GPC) in 85.8% of patients. Endoscopy showed an atrophic gastritis aspect in 21.2% of investigated patients.

¹ Service de la pharmacie interne. Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis.

² Laboratoire d'immunologie. Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis.

³ laboratoire de Biochimie-Toxicologie. Hôpital Universitaire de Monastir.

The diagnosis of pernicious anemia was present in 78 patients (78,8%) with a positive anti-IF for 33 patients. Maldigestion syndrome of vitamin B12 was found in 16 patients (16.2%) and a deficiency was found in 5 patients (5%) according to dietary survey.

Treatment with parenteral vitamin B12 led to good patient outcomes.

Key words : vitamin B12 Deficiencies, pernicious disease, maldigestion syndrome, dietary deficiency.

Introduction

La vitamine B12 fait partie des vitamines hydrosolubles. Elle est représentée par un ensemble de composés de la famille des cobalamines, appelés aussi vitamères et appartenant à la famille des corrinoïdes. Elle est constituée d'un noyau corrine contenant un atome de Cobalt relié au complexe tétrapyrrolique (ce qui place la vitamine B12 dans la famille des cobalamines) et d'un ribonucleotide. La principale source pour l'homme est d'origine animale ; les fruits, les légumes et les céréales en sont presque dépourvus.

Les études épidémiologiques indiquent une prévalence des carences en cobalamine proche de 20% dans la population générale des pays industrialisés, et de 30-40% chez les sujets âgés. Cette carence est souvent méconnue en raison de manifestations frustes et banales (1) ; son diagnostic étiologique est actuellement dominé, par le syndrome de maldigestion de la vitamine B12 alimentaire ou Food Cobalamin Syndrome (FCS) (2), suivi de la maladie de Biermer et plus rarement par les carences nutritionnelles, les autres malabsorptions ou les autres causes rares (maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B12). Le syndrome de la maldigestion de la vitamine B12 constitue avant tout un diagnostic d'exclusion qui est caractérisé par une incapacité à libérer la vitamine B12 des protéines alimentaires et/ou des protéines intestinales de transport, notamment en cas d'hypochlorhydrie (gastrite atrophique) (2).

A travers cette étude prospective, nous nous sommes proposés, à partir d'un bilan biologique ciblé, d'aborder le diagnostic étiologique des carences en vitamine B12, d'évaluer la fréquence du syndrome de maldigestion de

la vitamine B12 alimentaire, et de suivre l'efficacité du traitement par voie parentérale.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, qui a concerné 100 malades ayant consulté pour prise en charge d'une anémie macrocytaire, à l'Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis (HMPIT).

Les informations ont été recueillies sur une fiche de renseignements et a concerné les données épidémiologiques, cliniques et biologiques, ainsi que le l'évolution sous traitement.

Tous les patients ont été prélevés à la première consultation à partir de la veine du pli du coude, sur tubes contenant l'EDTA/K3 (Hémogramme et Homocystéine), l'héparinate de lithium (autres examens biochimiques) et sans anticoagulant pour la détermination des anticorps antifacteur intrinsèque et anticellules pariétales. Après centrifugation, les plasmas et les sérums recueillis ont été aliquotés et congelés à -80°C jusqu'à la réalisation des dosages en série.

Une partie des dosages a été réalisée à l'hôpital La Rabta.

Les patients ont été traités par la vitamine B12 en intramusculaire à la dose 1000 µg/jour le premier mois, puis le rythme des injections est ajusté en fonction de l'évolution de l'hémogramme et l'état du patient, en général 1000 µg par mois.

Un myélogramme a été pratiqué dès l'inclusion dans l'étude à la recherche d'une mégalo blastose médullaire. Une coloration de Perls a été pratiquée pour éliminer une dysmyélopoïèse telle une anémie sidérolastique.

Une exploration endoscopique digestive avec recherche

d'*Helicobacter pylori* (HP) est faite, pour 80% de nos malades.

L'hémogramme était réalisé à l'aide d'un compteur automatisé (Coulter LH 780 Analyser™, Beckman Coulter, USA), avec numération des réticulocytes, et un test de Coombs direct est réalisé pour tous les patients à la recherche d'une anémie hémolytique.

Un bilan biologique rénal (urée, créatinine) et hépatique (ASAT, ALAT, LDH et Bilirubine totale) ont été réalisés sur l'automate DXC 800™ (Beckman Coulter, USA).

Le dosage de la vitamine B12 a été réalisé par radio immunologie (RIA), sur compteur gamma (medwov™). Les limites sont variables de 180 à 800 ng/L. Une hypovitaminémie B12 est retenue lorsque sa concentration est < 180 ng/L. Nous avons retenu le seuil critique de 160 ng/L dans notre travail (3), éliminant ainsi un patient dont la concentration était de 200 ng/L et ne gardant que 99 patients dans la suite de l'étude.

Le dosage de l'homocystéine et des folates a été réalisé par polarisation de fluorescence (FPIA) sur l'automate AxSym™. Les limites varient de 5 à 13 µmol/L pour l'homocystéine et de 4 à 18 µg/L pour les folates. La ferritinémie, la TSH et la FT4 ont été dosées par une méthode immuno-enzymatique sur l'analyseur Immulite 2000™ (Siemens, Allemagne).

Les anticorps anti-facteur intrinsèque (anti-FI) et anti-cellules pariétales gastriques (anti-CPG) ont été dosés sur l'automate Immulite™. Le principe repose sur la propriété des anticorps de bloquer la liaison de la vitamine B12 au FI et au CPG. Le seuil de positivité ≥ 20 RU/ml (RU : Randomized Unities) a été retenu pour les deux types d'anticorps.

Le diagnostic de l'anémie de Biermer était basé sur l'anémie, la macrocytose et le déficit en B12, la présence des anticorps conforte le diagnostic (orpha 120. orpha.net, 2011), celui de la carence d'apport par enquête alimentaire et celui du Food Cobalamin Syndrome (FCS) est un diagnostic d'exclusion après élimination au préalable de l'ensemble des autres causes de carence en cobalamine (2). Le traitement consiste en une dose initiale de 10 mg au rythme de 1 mg/j ou 3 fois/semaine puis 1 mg par mois en IM Stricte ou 1 mg tous les 10 jours par voie orale.

L'analyse statistique est réalisée sur le logiciel SPSS 18.0 par le test de Student et le test χ^2 . Une différence est considérée significative lorsque $p < 0,05$.

Résultats

99 patients, 45 hommes et de 54 femmes, âgés de 13 à 88 ans ($53,6 \pm 17,6$ ans) pour lesquels une carence en vitamine B12 est présente ont été retenus. Le sexe ratio (H/F) est de 0,83. La prédominance féminine est nette entre 40 et 79 ans.

L'interrogatoire révèle des antécédents médicaux variables chez 35 patients, essentiellement de type HTA (16,1%). Cinq patients étaient suivis pour hypothyroïdie et 5 autres pour diabète type 1. Un accident vasculaire cérébral (AVC) a été signalé chez 6 patients (tableau I).

Tableau I : Antécédents médicaux des patients

Pathologie		Nombre malades
HTA (Hypertension artérielle)		16
Diabète	Type 1	5
	Type 2	1
Hypothyroïdie		5
Basedow		2
AVC (Accident vasculaire cérébral)		6
Pas d'antécédents		64
Total		99

Le syndrome anémique fonctionnel était le principal motif de consultation, retrouvé chez 89 patients (89,9%) et de tolérance variable. L'asthénie est décrite dans 84,8% des cas, des céphalées sont rapportées dans 43,4% des cas, et une dyspnée dans 40,4% des cas. Une altération de l'état général est retrouvée chez 34 patients (34,3%).

Le syndrome digestif était aussi fréquent que le syndrome anémique. Il est retrouvé chez 88 patients (88,9%). Les manifestations digestives retrouvées sont multiples, à type d'anorexie, de troubles dyspeptiques (troubles de la digestion et digestion difficile), de diarrhées, de vomissements et d'épigastralgies. La glossite est retrouvée dans 78 cas (78,8%), avec une atrophie variable de la

muqueuse linguale (atrophie des bords de la langue et langue franchement dépapillée) (tableau II).

Tableau II : Fréquence des signes digestifs observés

Symptômes	Fréquence (%)*
Glossites	78,8
Epigastralgies	33,3
Vomissements	21,2
Nausées	12,1
Diarrhées	10,1
Dyspepsies	9,1

* un patient peut présenter plus d'un signe à la fois.

Le taux moyen de l'hémoglobine (Hb) au moment du diagnostic est de $7,2 \pm 2,3$ g/dL, avec des extrêmes de 3,5 à 12,3 g/dL, et dont 50% se situant entre 5 et 8 g/dL. Le nombre moyen de leucocytes est de 4809 ± 2435 éléments/ μ L (1800 à 9870). Une leucopénie < 4000 éléments/ μ L est documentée chez 40 malades, et associée à une neutropénie sévère (PNN $< 1500/\mu$ L) chez 17 patients. Le VGM moyen était de $111,8 \pm 7,4$ fL (100-129). Le nombre moyen des plaquettes est de 180 ± 219 G/L, avec des extrêmes allant de 30 à 860 G/L. Une thrombopénie < 150 G/L est trouvée chez 47 patients (47,5%) avec des valeurs < 50 G/L chez 5 patients. Toutes les thrombopénies étaient asymptomatiques.

La numération des réticulocytes au moment du diagnostic n'a pu être faite que chez 43 patients. L'anémie retrouvée est arégénérative (taux de réticulocytes $< 120.000/\mu$ L) chez 36/43 malades (84%). Chez les 7 autres malades, l'anémie est régénérative, les patients ont déjà entamé le traitement par la vitamine B12. Le test de Coombs direct était négatif pour tous les patients.

La vitamine B12 était abaissée chez tous nos patients (< 160 ng/L), et effondrée (< 60 ng/L) chez 32 patients (32,3%).

La concentration moyenne des folates est de $11,0 \pm 4,2$ μ g/L. Une carence en folates associée à la carence en vitamine B12 est retrouvée chez 7 patients.

Le dosage de l'homocystéine, réalisé pour 98 malades, a montré une concentration moyenne de $47,9 \pm 10,8$

μ mol/L. Une hyperhomocystéinémie est retrouvée chez 80 patients, soit 81,6 % de la population explorée. 50 patients (51%) ont présenté une hyperhomocystéinémie sévère. Les Ac anti-FI étaient présents chez 33 patients (33,3%), et les Ac anti-CPG chez 85 patients (85,8%) (Tableau III).

Tableau III : Répartition des Anticorps dans la population d'étude

Types d'anticorps	Nombre
Ac antiFI+/Ac antiCPG+	29
Ac antiFI+/Ac antiGPG-	4
Ac antiFI-/Ac antiGPG+	56
Ac antiFI-/Ac antiGPG-	10
Total	99

Quatre patients ont présenté des valeurs élevées de l'urée et de la créatinine plasmatiques, et une ferritinémie basse est retrouvée chez 33 patients (33,3%).

La recherche d'*Helicobacter pylori* (HP) a montré un résultat positif pour six des patients testés (7,5%).

La corrélation vitamine B12/Homocystéine montre une courbe linéaire décroissante dont l'équation est "Homocystéine = $-0,38$ B12 + 68,47" avec un coefficient de corrélation de $r = 0,7675$.

La classification étiologique nous a permis de retrouver 78 cas de maladie de Biermer (33 avec anti FI+ et 45 avec anti FI-), 16 cas de syndrome de maldigestion (FCS) et seulement cinq cas de carence d'apport. Les manifestations cliniques sont les mêmes pour les différentes classes étiologiques.

Le tableau IV résume les caractéristiques biologiques de l'anémie de Biermer et du syndrome de maldigestion. Ces deux groupes n'ont pas montré de différences significatives entre eux pour les concentrations, de la vitamine B12, des folates et de l'homocystéine, de même que pour le VGM, l'hémoglobine et les caractéristiques des myélogrammes. A l'inverse, une différence significative est notée pour l'examen fibroscopique, avec plus de gastrites atrophiques et de diminution des plis fundiques au cours des syndromes de maldigestion.

Tableau IV : Etude comparative entre l'anémie (maladie) de Biermer et le syndrome de maldigestion de la vitamine B12 alimentaire (FCS)

Paramètres étudiés		Anémie de Biermer (n=78)	Syndrome de maldigestion de la vitamine B12 (n=16)	
Âge (ans)		52,1 ± 15,3 (13-81)	61,0 ± 20,6 (27-88)*	
Ratio H/F		0,73	1,25	
Hb (g/dL)		7,1 ± 2,0	7,0 ± 2,3*	
VGM (fL)		114,0 ± 11,0	107,2 ± 23,6*	
Vitamine B12 (ng/L)		44,7 ± 21,6	33,0 ± 25,7*	
Folates (µg/L)		11,6 ± 5,8	11 ± 8,9*	
Homocystéine totale (µmol/L)		58,6 ± 31,2	50,9 ± 39,6*	
Myélogramme	Mégaloblastose médullaire	50 (64,1%)	8 (50%)	NS
	Mégaloblastose décapitée	20 (25,6%)	4 (25%)	
	Dysmyélopoïèse	8 (10,3%)	4 (25%)	
	Non concluant	1 (1,3%)	0 (0%)	
Anticorps	Anticorps anti-FI+	33 (42,3%)	0 (0,0%)	
	Anticorps anti CPG+	69 (88,5%)	14 (87,5%)	
Fibroscopie	Fibroscopie normale	39 (66,1%)	5 (31,25%)	P < 0,02
	Gastrite atrophique	15 (25,4%)	6 (37,5%)	
	Plis fundiques diminués	5 (8,5%)	5 (31,25%)	

* : différence non significative entre les deux groupes (test de Student) NS : différence non significative (test χ^2)

Un déficit en vitamine B12 par régime végétarien strict est décelé chez les cinq patients restants :

- Un homme de 57 ans et une femme de 70 ans, ayant une anémie macrocytaire (Hb = 6,4 g/dL, VGM = 100,5 fL & Hb = 7 g/dL, VGM = 100fL respectivement) avec une fibroscopie normale et des Ac anti-FI et anti-CPG négatifs.
- Une femme de 65 ans, avec une Hb à 9,9 g/dL, un VGM à 103,4 fL et des Ac anti-CPG positifs et dont la fibroscopie n'a pu être faite.
- Deux femmes de 76 ans, ayant une Hb à 4 g/dL, un VGM à 113,6 fL, un aspect de gastrite fundique atrophique à la fibroscopie, et des Ac anti-CPG positifs.

L'évolution sous traitement était favorable avec une amélioration très nette et significativement corrélée avec le temps ($p < 0,001$), pour la vitamine B12 ($r = 0,9915$), le VGM ($r = 0,9219$) et l'hémoglobine ($r = 0,9487$), après un mois de traitement et encore mieux après trois mois de traitement (tableau V). Ces trois paramètres ont aussi montré des différences hautement significatives entre les valeurs initiales et celles après un mois et après 3 mois de traitement.

Discussion et commentaires

Au cours des dernières décennies, le développement de

Tableau V : Evolution de la vitamine B12, de l'hémoglobine et du VGM en fonction du traitement (n = 99)

	T0 (avant)	T+1 (après 1 mois)	T+3 (après 3 mois)	p		
				T0/T+1	T0/T+3	T+1/T+3
Hémoglobine (g/dL)	7,2 ± 2,3	12,6 ± 0,5	14,1 ± 0,6	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Vitamine B12 (ng/L)	53,7 ± 21,5	171,8 ± 13,9	245,6 ± 23,5	< 0,001	< 0,001	< 0,001
VGM (fL)	111,8 ± 7,4	88,2 ± 5,2	84,6 ± 3,3	< 0,001	< 0,001	< 0,001

techniques de dosages automatisées et fiables a considérablement facilité le diagnostic de la carence en vitamine B12. Celle-ci est confirmée, dans notre étude, devant une concentration plasmatique < 160 ng/L sur un seul prélèvement. Seulement, la définition même d'un déficit en vitamine B12 est variable selon les différentes études ; Zittoun et al. (3) préconisent un taux plasmatique de vitamine B12 inférieur à 160 ng/L, alors que Andrès et al. (4) proposent un taux inférieur à 200 ng/L sur deux prélèvements différents. D'autres auteurs suggèrent une concentration inférieure à 200 ng/L avec des signes cliniques neurologiques et/ou des anomalies hématologiques compatibles avec cette carence (5), ou encore un taux de vitamine B12 inférieur à 200 ng/L associé à une homocystéine totale sérique dépassant 13 $\mu\text{mol/L}$ en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en folates et vitamine B6 et/ou de la présence d'un mutant de la méthylène tétra-hydrofolate réductase (MTHFR) (6,7). Nous avons trouvé des concentrations basses de vitamine B12, associées à une hyperhomocystéinémie qui dépasse 15 $\mu\text{mol/L}$ chez 80 patients, et à la présence de signes cliniques ou d'anomalies hématologiques évocateurs de la carence en vitamine B12 chez les patients restants. La concentration moyenne de la vitamine B12 chez les 99 malades était très basse, de 53,7 ± 21,5 ng/L (7,3 à 106,7 ng/L). Ces résultats confortent la relation négative que nous avons signalé entre la vitamine B12 et l'homocystéine, étant donné le lien métabolique étroit entre ces deux paramètres.

En l'absence de consensus bien établi et d'un dosage

standardisé et reproductible de la vitamine B12, le diagnostic biologique de sa carence pose parfois des problèmes, et des concentrations normales de vitamine B12 n'éliminent pas formellement l'existence d'une carence réelle (8-11).

De ce fait, certains auteurs préconisent le développement des méthodes de dosages de différents métabolites sériques ou urinaires : ainsi, l'élévation des taux d'homocystéine et de l'acide méthyl-malonique seraient des indicateurs plus fiables et plus précoces de la carence en vitamine B12, leur augmentation peut survenir avant même l'apparition des premiers symptômes, et ne se corrigent qu'après traitement ; de même, le dosage de la fraction active de la vitamine B12 (l'holotranscobalamine, holo-TC), constituerait un test futur intéressant pour le dépistage précoce de la carence en vitamine B12 (5,12,13).

En effet, en cas de suspicion de carence en vitamine B12, la mesure de l'acide méthylmalonique constitue un test très sensible pour le dépistage précoce ou la confirmation du diagnostic. Il permet en outre de vérifier la réponse au traitement. L'acide méthylmalonique s'élève dès les premiers stades de la carence d'un facteur supérieur à 100, en association à d'autres métabolites, l'acide 3-hydroxypropionique et l'acide méthylcitrique.

Contrairement à la vitaminémie B12, qui ne s'abaisse qu'en cas de carence alimentaire et de troubles de la résorption intestinale, l'acidémie méthylmalonique permet de déceler des troubles rares de son transport ou de la synthèse intracellulaire de l'adénylcobalamine, ainsi qu'un déficit en méthylmalonyl-CoA mutase. En outre, il

permet, et de manière sûre de vérifier le succès d'une supplémentation orale ou parentérale de vitamine B12 (14).

L'holo-TC a suscité beaucoup d'intérêt dans la littérature comme nouveau paramètre de diagnostic précoce d'hypovitaminose B12. Il offre l'avantage de mesurer le seul paramètre pour lequel le résultat est clairement pathologique dès la phase précoce de la carence, et ce de façon plus spécifique et sensible. C'est aussi le marqueur le plus utilisé en cas de carence en vitamine B12 chez les alcooliques, et sa concentration n'est pas influencée par une diminution de la fonction rénale. Le dépistage dans les populations à risque, en cas de suspicion d'une carence en vitamine B12, est variable selon les équipes, soit un dosage complémentaire de l'holo-TC en cas de valeurs basses de la vitamine B12, soit un dosage en première intention lors du dépistage, recommandé pour éviter un diagnostic en plusieurs étapes.

Pour confirmer la présence d'une réelle carence en vitamine B12, les dosages combinés de l'holo-TC, de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine peuvent contribuer à éclaircir les situations délicates. La diminution de l'holo-TC est abaissée et l'augmentation des deux autres métabolites confirment le diagnostic (15-18).

Six de nos patients (7,5%) ont montré la présence d'*helicobacter pylori*. Nafil et al. ont évalué la prévalence de cette infection chez 52 patients présentant une maladie de Biermer, et ont trouvé une prévalence de 73%. Le traitement par des injections intramusculaires de la vitamine B12, associé à un traitement d'éradication de l'HP a entraîné un taux de guérison de 90% (19).

La fréquence des manifestations cliniques retrouvées est plus importante par rapport à la littérature (20-23) et serait en rapport avec un diagnostic tardif de cette carence bien installée déjà. Elles sont d'une variabilité et d'un polymorphisme similaires à ce qui est décrit. L'asthénie domine le syndrome anémique fonctionnel, les paresthésies et l'hyper-réflexivité dominant le syndrome neurologique et les épigastralgies et la glossite dominant le syndrome digestif. D'autres manifestations cliniques sont actuellement décrites : des accidents thrombotiques vasculaires, et même des pertes fœtales à répétition. Ces signes sont très probablement dus à l'hyperhomocystéinémie, secon-

daire à la carence en vitamine B12, et connue comme étant un facteur de risque vasculaire bien établi (24-25). Dans notre travail, une hyperhomocystéinémie importante est retrouvée chez nos malades avec une moyenne de 47,8 $\mu\text{mol/L}$. Nous avons retrouvé dans les antécédents, un accident vasculaire cérébral chez 6 de nos malades, associé à une hyperhomocystéinémie dans 4 cas. En effet, les carences en vitamines du groupe B ont depuis longtemps été associées à des déficits neurologiques centraux ou périphériques plus ou moins réversibles.

L'hyperhomocystéinémie est considérée comme un facteur de risque des maladies thrombo-emboliques (21-26) et neuro-dégénératives (27). Toutefois, une hyperhomocystéinémie modérée, pouvant être liée à un déficit en vitamines B6, B12 et acide folique, serait responsable d'un effet toxique sur les neurones de l'hippocampe par activation des récepteurs N-Methyl-D-Aspartate (NMDA). De plus, un polymorphisme portant sur une protéine de transport de la vitamine B12, la transcobalamine, a été rapporté et peut également s'associer à une hyperhomocystéinémie modérée (28).

Dans une autre étude transversale hollandaise portant sur 2435 patients, De Bree et al. (29) rapportent que plus les régimes alimentaires sont déficients en vitamines B, plus l'homocystéinémie est élevée. L'étude observationnelle menée à New York (30) sur plus de 2148 sujets de 65 ans suivis pendant quatre ans, a évalué le lien entre habitudes de vie et risque de démence, et a montré que 253 personnes ont développé la maladie d'Alzheimer, et que la consommation d'aliments riches en acides gras ω -3 et ω -6 polyinsaturés, de vitamine E, d'acide folique et de vitamine B12 était associée à un risque plus faible d'apparition de cette maladie (30).

Le tableau hématologique classique associe une anémie macrocytaire franche (VGM > 110fL), normochrome et arégénérative, une leucopénie et une thrombopénie modérée. Sur le frottis sanguin, les anomalies sont caractéristiques avec des hématies de grande taille, une anisocytose, la présence de corps de Jolly, des déformations globulaires de type ovalocytes et des granulocytes avec des noyaux hypersegmentés et de grande taille (31-33). 49,5% de nos patients ont présenté une leucopénie et/ou

une thrombopénie associée à l'anémie macrocytaire. Des stigmates d'hémolyse (ictère, hyperbilirubinémie libre, élévation de LDH) sont présents chez 60,6% de nos patients.

L'examen du frottis médullaire montre une moelle riche et bleue par l'hyperbasophilie cytoplasmique présente, avec un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique marqué, des noyaux jeunes et des cytoplasmes déjà acidophiles et un aspect de métamyélocytes géants (31-33). Certains auteurs précisent que le tableau hématalogique peut être incomplet et que certains signes biologiques peuvent être absents (8,34,35) ; Andrès et al. (36) et Stabler et al. (37) signalent que l'anémie macrocytaire n'est retrouvée que dans moins de 50% des cas, la leucopénie et/ou la thrombopénie dans moins de 30% des cas, la mégaloblastose médullaire dans 60% des cas, et dans 21 à 28% des cas aucune anomalie hématologique n'est retrouvée. Nous avons retrouvé 58 cas de mégaloblastose médullaire (58,6%).

La distribution des différentes étiologies de la carence en vitamine B12 dans notre série a révélé, par ordre décroissant de fréquence, la présence d'une anémie de Biermer, d'un syndrome de maldigestion de la vitamine B12 alimentaire (FCS) et d'une carence d'apport.

La maladie de Biermer est une malabsorption de la vitamine B12 due à l'absence de sécrétion du facteur intrinsèque (9). Elle est de mécanisme auto-immun, et associée à une gastrite atrophique auto-immune, en présence des anticorps anti-FI et/ou anti-CPG (4, 38,39). Elle s'associe fréquemment à une thyroïdite d'Hashimoto, au diabète, au vitiligo et au lupus systémique.

Le diagnostic du syndrome de maldigestion de la vitamine B12 (FCS) est un diagnostic d'exclusion (mécanisme de la malabsorption, absence de manifestations spécifiques, fréquence des Ac anti-CPG et anti-FI, complexité de l'étude fibroscopique et de la biopsie gastrique...) et nécessite un raisonnement bien codifié afin de pouvoir éliminer au préalable l'ensemble des autres causes de carence (5,9).

La carence d'apport en vitamine B12 est retrouvée chez 5 de nos malades. Cette appréciation des apports est extrêmement difficile à évaluer par l'enquête alimentaire,

notamment en raison de la grande variabilité inter investigateurs, et constitue une étiologie rare chez les adultes bien portants dans les pays industrialisés (40,41). Sa prévalence est estimée à moins de 5% des carences dans la méta-analyse de Dali Youcef (42). Dans une étude tunisienne, cette étiologie représente 4% des cas de carence en cobalamine (3). Cette étiologie, avec la pratique de végétarisme strict, tend à augmenter, elle est aussi décrite chez les dénutris, en particulier les sujets âgés. En effet, l'importance des réserves en cobalamine, le cycle entéro-hépatique et l'épargne rénale participent à économiser la vitamine B12, et les réserves de l'organisme peuvent durer jusqu'à 5-6 ans.

Les Ac anti-FI sont retrouvés chez 33,3% de la population étudiée et dans 42,3% des anémies de Biermer.

Ces anticorps sont de deux types, bloquants et inhibant la fixation de la vitamine B12 au FI (type I), ou précipitant et empêchant la fixation du complexe FI-vitamine B12 au récepteur iléal (type II). Ils sont spécifiques de l'anémie de Biermer (de 90 à 97%), mais leur sensibilité est moindre (55% pour le type I, 39% pour le type II et 50-70% pour leur association) (10). Toutefois, des Ac anti-FI ont été décrits dans d'autres situations pathologiques comme le myxœdème, la maladie de Basedow ou encore le diabète type 1, mais dans la plupart des cas, ces malades ont développé à plus ou moins long terme, une authentique maladie de Biermer.

Nous avons aussi retrouvé les Ac anti-CPG chez 86% des patients déficients et chez 88,6% des cas de Biermer. Ces anticorps seraient dirigés contre la pompe à protons ATPase H⁺/K⁺. Les premières études signalent une fréquence élevée d'environ 90% chez les malades ayant une anémie de Biermer (10). Leur sensibilité est inférieure à 75%, et leur spécificité dépasse 50% dans la maladie de Biermer. Leur intérêt diagnostique dans l'anémie de Biermer n'est reconnu qu'en association avec une gastrite atrophique fundique.

Le traitement instauré par les injections parentérales régulières de la vitamine B12 (Vitamine B12® 1000 µg) a montré une très bonne réponse de la part des patients. L'amélioration du statut vitaminique et la normalisation du VGM et de l'hémoglobine confirme la réussite de la

prise en charge et de l'observance des patients d'une part, et de l'efficacité du traitement d'autre part.

Conclusion

Nos patients déficitaires en vitamine B12 ont présenté plusieurs symptômes : un syndrome anémique dans 89,9% des cas, un syndrome neurologique dans 67,7% des cas et de signes digestifs dans 88,8% des cas. Le diagnostic de la maladie de Biermer a été retenu chez 78 patients (78,8%), en présence des anticorps anti-FI pour 33 malades. Le syndrome de maldigestion de la vitamine B12 (FCS ou syndrome de non dissociation de vitamine B12 de ses protéines porteuses), a été porté chez 16 patients (16,2%) et une carence d'apport a été retenue chez 5 patients (5%), après une enquête alimentaire.

L'introduction de nouveaux marqueurs plus sensibles de diagnostic biologique de cette carence, en particulier l'acide méthyl-malonique et la fraction active de la vitamine B12 (holotranscobalamine) (15-18), constitueront les paramètres d'exploration future. Le dépistage systématique et la supplémentation vitaminique de certaines formes restent toujours discutés.

Le dosage de la vitamine B12 serait obligatoire devant des troubles cognitifs à la recherche d'une cause éventuellement curable de démence (43), puisque un déficit en vitamine B12 ou en folates engendre une élévation de l'homocystéine, molécule toxique pour les cellules nerveuses (44).

Notre étude a permis de clarifier le cadre nosologique des carences en vitamine B12. Devant la sévérité des manifestations retrouvées, l'attention est attirée pour un diagnostic plus précoce basé sur le dosage de la vitamine B12 et de l'homocystéine, actuellement disponibles dans les laboratoires de biologie médicale, en attendant la généralisation des dosages plus spécifiques.

Conflit d'intérêt : aucun.

Références

1. Aimone-Gastin I, Guevant JL, Ilardo C, Nicolas JP. Vitamine B12, In : le Moël G, Saverot - Dauvegne A, Gousson T Guéant JL. Le Statut vitaminique. Editions Médicales Internationales, Paris, 1998.p.303-316.
2. Serraj K, Vogel T, Federici L, Ciobanu E, Mecili M, Kaltenbach G, Andrès E. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines alimentaires. *Presse Med* 2009;38:55-62.
3. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. *Semin Hematol* 1999;36:35-46.
4. Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP. Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts. A propos de 20 observations. *Rev Med Interne* 2000;21:946-54.
5. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger JL. Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *Rev Med Interne* 2005;26:938-46.
6. Henoun Loukili N, Andrès E. Vitamine B 12 chez l'adulte : du métabolisme aux carences. *Ann Endocrinol* 2003;64:376-82.
7. Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP. Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts. A propos de 20 observations. *Rev Med Interne* 2000;21:946-54.
8. Pautas E, Chérin P, DeJager C, Godeau P. Carence en Vitamine B12 chez le sujet âgé. *Presse Med* 1999; 28:1767-70.
9. Andrès E, Loukili NH, Noel E. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *Can Assoc Med J* 2004;171:251-60.
10. Cattan D. Anémies d'origine digestive. *Encycl Méd Chir Hépatogastroentérol* 2005;2:124-49.
11. Watine J, Berteau P et Hacini J. Diagnostiquer ou exclure une carence en vitamine B12. *Ann Biol Clin* 2002;60:238-40.
12. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate and homocysteine. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2003;33:62-79.

13. Zittoun J. Métabolisme des folates et des cobalamines. Méthodes d'exploration. *Immunoanal Biol Spec* 1992;32:9-15.
14. Troxler H, Hersberger M, Baumgartner M. L'acide méthylmalonique et le diagnostic de la carence en vitamine B12. *Forum Med Suisse* 2008;8(43):823-5.
15. Al Aisari F, Al-Hashmi H, Mula-Abed WA. Comparison between serum holotranscobalamin and total vitamin B12 as indicators of vitamin B12 status. *Oman Med J* 2010;25(1):9-12.
16. Fragasso A, Mannarella C, Ciancio A, Scarciolla O, Nuzzolese N, Clemente R, et al. Holotranscobalamin Is a Useful Marker of Vitamin B12 Deficiency in Alcoholics. *The Scientific World Journal* 2012, Article ID 128182, 4 pages (in press).
17. Hermann W, Obeid R. Cobalamin deficiency. *Subcell Biochem* 2012;56:301-22.
18. Heil SG, De Jonge R, De Rotte MC, Van Wijnen M, Heiner-Fokkema RM, Kobold AC. Screening for metabolic vitamin B12 deficiency by holotranscobalamin in patients suspected of vitamin B12 deficiency: a multi-centre study. *Ann Clin Biochem* 2012;49(Pt 2):184-9.
19. Nafil H, Tazi I, Sifessam M, Bouchtia M, Lahmal L. Prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* au cours de la Maladie de Biermer dans la région de Marrakech(Maroc). *Medecine du Maghreb* 2012;195:34-38.
20. Sakly G, Hellara O, Trabelsi A, Dogui M. Neuropathie périphérique réversible liée au déficit en vitamine B12. *Neurophysiol Clin* 2005;35:149-53.
21. Maamar M, TaziMezalek Z, Harmouche H. Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12: étude rétrospective de 26 cas. *Rev Med Interne* 2006; 27:442-7.
22. ElOtmami H, Meutaouakil F, Midafi N. Carences en cobalamine : aspects neurologiques chez 27 patients. *Rev Neurol* 2008;35:8-9.
23. Thauvin-Robinet C, Roze E. Troubles du métabolisme des cobalamines chez l'adulte. *Rev Neurol* 2007;163:911-18.
24. Sadeghian S, Fallahi F, Salarifar M . Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in premature coronary artery disease. *BMC Cardiovas Dis* 2006;6:38.
25. Karchafi A, Oualim Z, Amezyane T. Maladie de Biermer et thrombose veineuse. À propos de deux observations. *Rev Med Interne* 2002;23:563-6.
26. LeGal G, Delluc A. Faut-il encore se préoccuper de l'homocystéinémie des patients atteints de maladie veineuse thromboembolique ? *Rev Med Interne* 2007;28:517-9.
27. Smach M A, Naffeti S, Charfeddine B, BenAbdallah J, Othmen L, B, Letaef A et al. Homocystéine, vitamine B12 et acide folique dans le déclin cognitif chez les personnes âgées. *Pathol Biol (Paris)* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.Patbio.2012.04.003>.(in press).
28. Namour F, Olivier J, Abdelmouttaleb I, Adjalla C, Debard R, Salvat C, et al. Transcobalamin codon 259 polymorphism in HT-29 and Caco-2 cells and in Caucasians : relation to transcobalamin and homocysteine concentration in blood. *Blood* 2001;97:1092-8.
29. De Bree A, Verschuren WM, Blom HJ, Kromhout D. Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65 y. *Am J Clin Nutr* 2001;731:1027-33.
30. Gu Y, Nieves JW, Stern Y. Food combination and Alzheimer disease risk. A protective diet. *Arch Neurol* 2010;67:699-706.
31. Fossat C. Anémie macrocytaire de l'adulte. In : Sebahoun G. *Hématologie clinique et biologique*. Marseille : Arnette, 2003.p.87-91.
32. Federici L, Loukili NH, Affenberger S, Zimmer J, Wirtz G, Andrès E. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données actuelles. *Feuillet de Biologie* 2007;48:5-9.
33. Federici L, Loukili NH, Zimmer J, Affenberger S, Maloïsel F, Andrès E. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2007;28:225-31.
34. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Ann Rev Med* 2000;51:357-75.
35. Nafil H, Tazi I, Sifessalam M, Bouchtia M, Mahmal L. Clinical, biological and therapeutic profile of anemia by vitamin B12 deficiency in the department of hematology of Marrakech (Morocco). *Bull Soc Pathol Exot.* 2013;106(2):83-8.
36. Andrès E, Affenberger S, Federici L, Korganow AS. Pseudo-thrombotic Microangiopathy Related to Cobalamin Deficiency. *Am J Med* 2006;119:23.
37. Stabler SO, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990;76:871-79.

38. Andrès E, Noel E, Kaltenbach G, Perrin AE, Vinzio S, Goichot B, et al. Carences en vitamine B12 avec test de Schilling normal ou syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses chez le sujet âgé. Etude de 60 patients. *Rev Med Interne* 2003;24:218-23.
39. Wolfgang H, Rima O. Cause and early diagnosis of Vitamin B12 Deficiency 2008. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105(40):680-5.
40. Chatthanawaree W. Biomarkers of cobalamin (Vitamine B12) deficiency and its application. *J Nutr Health Aging* 2011;15(3):227-31.
41. Andrès E, Vogel T, Federici L, Zimmer J, Ciobanu E, Kaltenbach G. Cobalamin deficiency in elderly patients: a personal view. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2008;84:82-87.
42. Dali Youcef N, Andrès E. An update and cobalamin deficiency in adults. *Q J Med* 2009;102:17-28.
43. Raynaud-Simon A. Nutrition, démences vasculaires et maladie d'Alzheimer. *Nutr clin Metabol* 2004;18:181-8.
44. Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of (homocystéine) neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS letters* 2006;580:2994-3005.