



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج

Université Mohammed El Bachir El Ibrahimi B.B.A

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Toxicologie

Intitulé :

Rôle de la vitamine B12 et survenue de l'anémie de Biermer

Présenté par :

BOUMEZBEUR Asma & YAKOUBI Maissa

Date de soutenance : 30/06/2020

Devant le Jury :

	Nom & Prénom	Grade	Affiliation / institution
Président :	MOUMENI Ouissem	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj
Encadrant :	DIAFAT Abdelouahab	Pr	Université de Bordj Bou Arreridj
Examineur :	LOUKIL Bachir	MAB	Université de Bordj Bou Arreridj

Année universitaire : 2023/2024

Nous tenons à exprimer notre plus profonde gratitude à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire. Tout d'abord, Nous adressons nos sincères remerciements à notre encadrant, Diafat Abdelouahab, pour son expertise, sa rigueur et son soutien indéfectible. Ses conseils avisés et sa disponibilité ont été essentiels à l'aboutissement de ce travail. Nous remercions également les membres du jury, [Moumeni], [Loukil], pour avoir accepté d'évaluer notre mémoire. Leurs commentaires constructifs et leurs suggestions ont grandement contribué à l'amélioration de la qualité de notre travail.

Je dédie ce mémoire à mes chers parents qui ont été toujours à mes côtés et m'ont soutenu tout au long de ces longues années. En signe de reconnaissance, qu'ils trouvent ici, l'expression de ma profonde gratitude pour tout ce qu'ils ont consenti d'efforts et de moyens pour me voir réussir dans mes études.

A mon frère, mes sœurs, mon cher mari pour leur soutien moral et leur encouragement.

A mon binôme Maissa,

Asma.

A mes parents, Messaoud et Fadila chers parents bien-aimés, vous m'avez donné le plus beau des cadeaux : la vie. Votre amour inconditionnel, votre sagesse et vos sacrifices ont façonné la personne que je suis aujourd'hui. Je vous serai éternellement reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A ma sœur Ahlem, ma confidente, mon alliée, ton soutien indéfectible et ton affection sans faille m'ont toujours réconforté dans les moments les plus difficiles.

Ensemble, nous avons traversé les joies et les épreuves de la vie, créant des souvenirs inoubliables.

A mon binôme Asma.

Maissa.

Liste des tableaux :

Tableau 1 Les valeurs de la formule de numération sanguine selon l’OMS.....	6
Tableau 2 les valeurs des analyses.....	32

Liste des figures

Figure 1Globules rouges.....	4
Figure 2 Globules blancs	5
Figure 3 Plaquettes	5
Figure 4 Structure chimique de la vitamine B12.....	10
Figure 5 Représentation schématique des voies de biosynthèse aérobie et anaérobie de la Cobalamine.....	12
Figure 6 Mécanisme d’absorption de la vitamine B12.....	14
Figure 7 principale étape de métabolisme de vitamine B12	17
Figure 8 Rôle de l’acide folique et la vitamine B12	18
Figure 9 Coupe sagittale d’une IRM cérébro-médullaire : hypersignal T2 intra médullaire cervico-dorsal du cordon postérieur sans prise de contraste après injection de Gadolinium étendu de C2 à C6 cadrant par un syndrome cordonal postérieur par carence en vitamine	29

ADN	Acide désoxyribonucléique
AP	Anémie pernicieuse
Ac anti CPG	Anti corps anti cellules pariétale gastrique.
ATP	Adénosine triphosphate
Ac anti facteur FI	Anti corps anti facteur intrinsèque.
Cbl	Cobalamine
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CpAg	Cellule présentatrice d'antigène
FI	Facteur intrinsèque
GDP	Guanosine Di-Phosphate
GMP	Guanosine Mono-Phosphate
H⁺, k⁺Atpase	H⁺, k⁺ adénosyl triphosphatase
INFa	Interféron gamma
MS	Méthionine synthétase
MUT	Méthylmalnyle-CoA mutase
TNFa	Tumor necrosis factor alpha

Remerciement

Dédicace

Liste

d'abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction.....1

Chapitre 01 : La composition du sang

1. Le rôle du sang dans l'organisme.....4

1.1. Les différentes cellules du sang.....4

1.1.1. Les globules rouges.....4

1.1.2. Les leucocytes.....5

1.1.3. Les plaquettes.....5

2. Généralités sur l'anémie6

2.2. Les types de l'anémie.....6

2.2.1. Anémie microcytaire.....6

2.2.1.1 Anémie Ferriprive.....7

2.2.1.2A
némie inflammatoire.....7

2.2.2. Anémie normocytaire7

2.2.3 Anémie macrocytaire.....8

2.2.3.1 Carence en acide folique.....8

2.2.3.2 Carence en vitamine B12.....8

Chapitre 02 : La vitamine B 12 (Cobalamine)

1. Vitamine B1210

2. Structure de vitamine B1210

3. Sources de la vitamine B1210

4. Biosynthèse de la vitamine B1211

5. Pharmacocinétique de Vitamine B12.....13

5.1 Absorption.....13

5.2. Transport14

5.3. Stockage et Elimination.....15

5.4. Métabolisme15

6. Le rôle de vitamine b 12.....	17
6.1. Au niveau des cellules hématopoïétique.....	18
6.2. Le rôle de vitamine B 12 sur le system nerveux	19
6.3. Autre rôle de vitamine B12	20

Chapitre 03 : L'anémie de biermer

1. Manque de la vitamine B12	24
1.1. Carence d'apport.....	24
1.2. Malabsorption (Anémie de biermer)	24
2. Maladie de Biermer.....	24
2.1. Mécanisme immunitaire	26
3. Les signe neurologiques et hématologiques	28
3.1. Les signes hématologiques	28
3.2. Signes neuropsychiques.....	29
3.2.2. Atteinte périphérique	29
3.2.2.1. Neuropathie périphérique	30
3.2.2.2. Atteinte des nerfs crâniens	30
3.3. Autres manifestations	31
4. Diagnostique	31
4.1. Les symptômes cliniques	31
4.2. Les analyses.....	31
4.2.1. Dosages des métabolites.....	31
4.2.2. Dosage vitaminique.....	32
4.2.3. Dosage hématologique	32
4.2.4. Fibroscopie	32
4.2.5. Anatomopathologie	32
5. Dosage de vitamine B12	32
5.1. Les méthodes immunoenzymatiques (ELISA).....	32
6. Traitement	33
6.1. Dose de charge	33
6.2. Dose d'entretien.....	33
Conclusion	36
Références bibliographiques.....	37

Introduction

L'anémie est l'un des problèmes de santé publique les plus courants à l'échelle mondiale. **(Dunn et al., 2003)**. Elle affecte une grande partie de la population à divers âges, mais elle est particulièrement fréquente chez les femmes en âge de procréer et les enfants. Selon l'OMS, 38 % des femmes enceintes dans le monde souffrent d'anémie. Ce taux varie entre 20 et 25 % dans les pays développés et atteint 56 % dans les pays en développement **(DE BENOIST, 2008)**.

Selon l'OMS, l'anémie se caractérise par une diminution du nombre et de la taille des globules rouges, ou par une baisse de la concentration d'hémoglobine en dessous d'un seuil minimal, ce qui réduit la capacité du sang à transporter l'oxygène dans l'organisme **(OMS, 2017)**.

L'anémie, ou plutôt les anémies, résultent de divers mécanismes physiopathologiques complexes. On peut distinguer deux grands types d'anémies : les anémies centrales, causées par un défaut de production médullaire, et les anémies périphériques, dues à la destruction des globules rouges **(Ouzennou et al., 2019)**. La déficience en vitamine B12, est une pathologie courante **(Andrès et al., 2004)**. Elle peut entraîner des anomalies hématologiques, des troubles digestifs ou des problèmes neurologiques **(Loukili et al., 2004)**. Chez l'adulte, deux causes prédominent : carence d'apport et la maladie de Biermer **(Federici et al., 2007)**.

La maladie de Biermer est une pathologie spécifique de l'estomac, dont la prévalence est estimée à 0,1 % dans la population générale, et qui augmente à 1,9 % chez les personnes de plus de 60 ans **(Andres et Serraj ; 2012)**.

La maladie de Biermer (MB), ou anémie pernicieuse, est une gastrite atrophique auto-immune causée par des autoanticorps dirigés contre le facteur intrinsèque et/ou les cellules pariétales gastriques, ce qui entraîne un défaut d'absorption de la vitamine B12 **(Toure et al., 2020)**.

Un déficit en facteur intrinsèque entraîne une malabsorption de la vitamine B12, essentielle à la synthèse de l'ADN et à la stabilité de la myéline nerveuse. Cette carence provoque l'accumulation de métabolites neurotoxiques et thrombotiques, conduisant à des complications hématologiques, digestives et neuropsychiatriques, potentiellement graves et irréversibles **(Vannella et al., 2013)**. Les maladies auto-immunes affectent un large éventail de personnes qui présentent une susceptibilité génétique et une tendance à produire des anticorps contre certains organes. Elle peut s'accompagner d'autres maladies auto-immunes, ce qui triple ou quintuple sa prévalence en présence d'une thyroïdite auto-immune ou d'un diabète de type 1 **(Mtiret al., 2023)**.

L'objectif principal de cette étude est d'établir le profil épidémiologique de la maladie de Biermer. Les objectifs secondaires visent identifier les facteurs qui déclenchent et favorisent cette maladie ; Un autre enjeu à plus long terme, est de mettre en avant la nécessité d'une reconnaissance précoce des signes d'une maladie de Biermer afin d'éviter les conséquences plus graves, telles que l'atteinte neurologique potentiellement irréversible. Celle-ci peut occasionner une dépendance, une prolongation des soins et au final un coût plus important pour les organismes de santé.

Cette étude est subdivisée en trois chapitres

- **Chapitre 01** : La composition du sang
- **Chapitre 02** : La vitamine B 12
- **Chapitre03** : L'anémie de biermer

Chapitre 01 :

La composition du

sang

1. Le rôle du sang dans l'organisme

Le sang est un fluide biologique, rouge vif qui circule dans les artères et les veines grâce à la pompe cardiaque (le cœur). Grâce à sa composition complexe et à sa circulation rapide, le sang remplit de nombreuses fonctions en irriguant tous les tissus (**Brannyk et al., 2020**). Son rôle de transport des nutriments, de l'oxygène, des déchets, du gaz carbonique, des hormones, des cellules et d'autres substances est parfaitement rempli. Environ 8 % de la masse corporelle est composée de sang. Le volume moyen chez l'adulte sain est de 5 à 6 litres (**hanfer et al., 2018**).

1.1. Les différentes cellules du sang

Il existe 3 types de cellules sanguines

1.1.1. Les globules rouges

(Érythrocytes) se forment en quatre ou cinq jours à partir de cellules de la lignée érythroblastique de la moelle osseuse, par divisions successives, puis élimination du noyau, ce qui donne naissance au réticulocyte. Il circule dans le sang et se transforme en environ deux jours en un globule rouge mûr (**Valensi, 2006**). Le globule rouge possède une membrane composée de phospholipides. L'étude du contenu cellulaire met en évidence la présence des molécules d'hémoglobine, qui représentent environ 25% du volume disponible. Les hématies sont détruites à la fin de leur vie de cent vingt jours dans le système réticulo-endothélial, qui détruit également l'hémoglobine (**Cosson et Rouffy, 2023**). Les globules rouges survivent environ 120 jours. Ils perdent alors leurs membranes cellulaires et sont en grande partie éliminés de la circulation par les cellules phagocytaires de la rate et du foie (**Braunstien, 2022**).

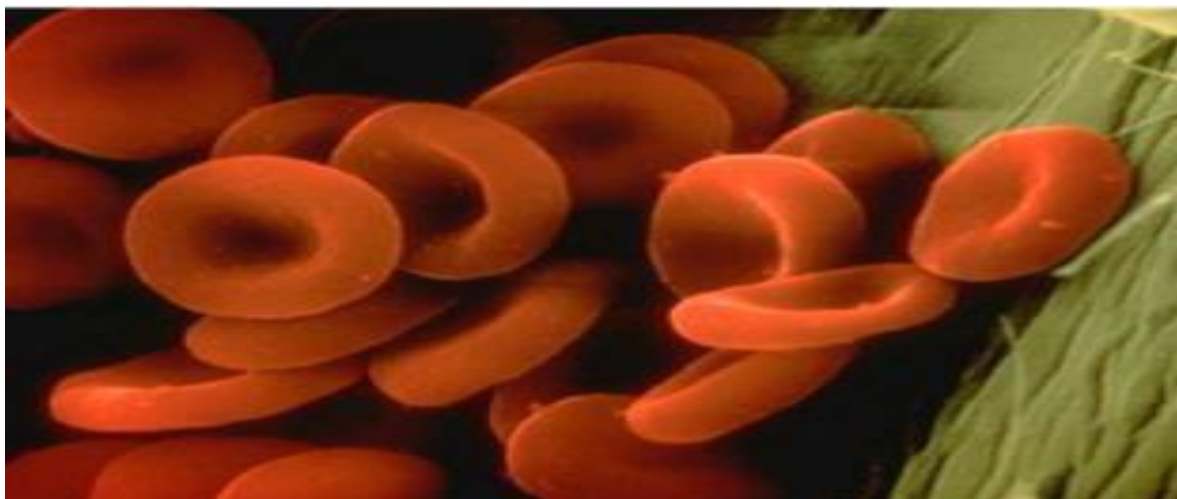


Figure1 : Globules rouges (**Simione ,2013**)

1.1.2. Les leucocytes

Également nommés globules blancs, sont également un type de cellules sanguines et forment une partie du système immunitaire. Les leucocytes sont produits par la moelle osseuse et existent sous des types différents en fonction de leurs fonctions de protection de l'organisme des agents infectieux et des maladies (Valensi, 2006).

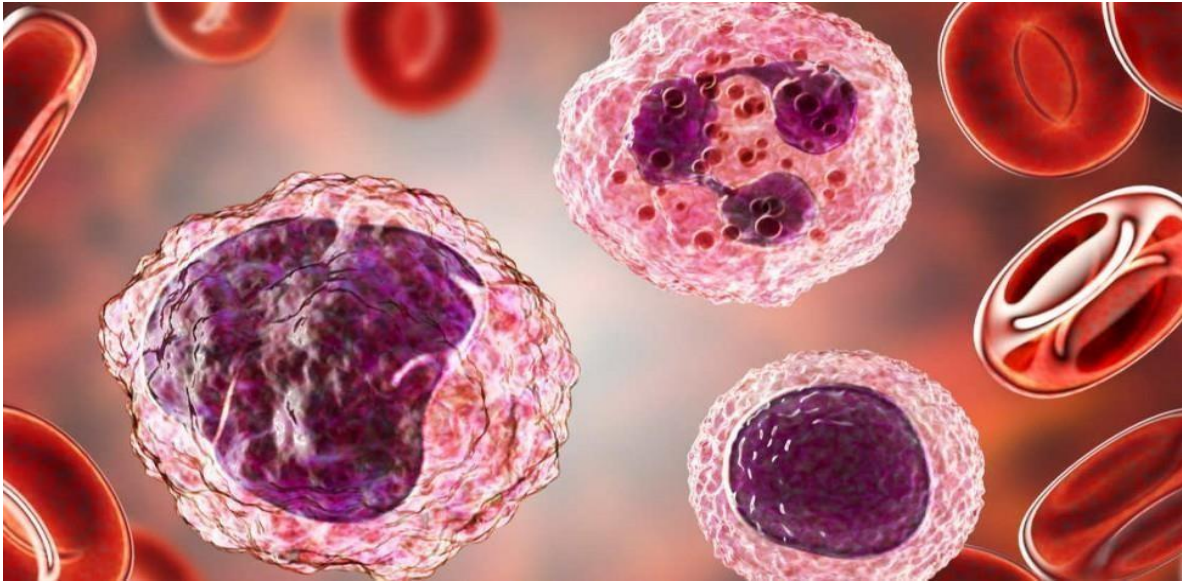


Figure 2 : Globules blancs (Barrlet, 1952)

1.1.3. Les plaquettes

Ou thrombocytes, sont des cellules fragmentées de petites tailles qui se trouvent dans le sang. Elles sont essentielles pour la coagulation sanguine, qui consiste à créer des caillots dans le sang afin d'arrêter les saignements lorsque les vaisseaux sanguins sont endommagés (Le français et al., 2017).

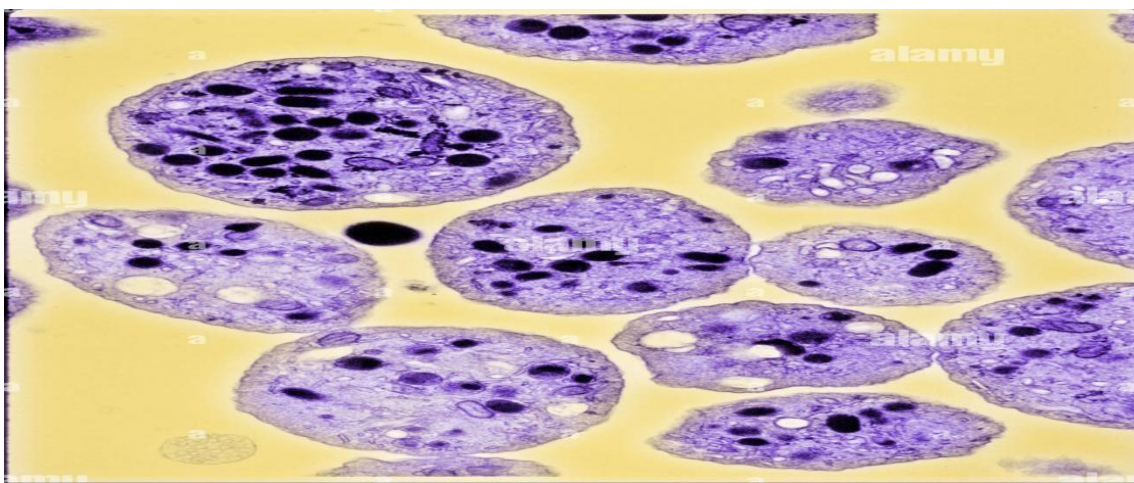


Figure 3 : Plaquettes (Barrelet, 1952)

Tableau 1 : Les valeurs de la formule de numération sanguine selon l’OMS (2017).

	Homme	Femme	Enfant	Nouveau-né
Globule rouge	4,8-5,6	3,8-5,9	3.9-5,5	3,6-6,2
Globule blanc	3800-10000	3800-10000	4000-10000	5000-15400
Plaquette	150000-450000	150000-450000	150000-450000	150000-450000

2. Généralités sur l’anémie

Selon l'OMS, l'anémie se caractérise par une concentration d'hémoglobine inférieure à 130 g/L chez l'homme adulte et une concentration inférieure à 120 g/L chez les femmes adultes. L'anémie est une maladie courante, même si elle est légère, elle représente un défi de santé majeur dans la population humaine, elle est liée à une diminution de la fonction et éventuellement à une augmentation de la mortalité (**Lépine et Mariette, 2006**).

2.2. Les types de l’anémie

Il existe plusieurs types d'anémie, chacun étant caractérisé par différentes causes:

2.2.1. Anémie microcytaire

L'anémie microcytaire est un type spécifique d'anémie caractérisée par des globules rouges plus petits que la normale, ce qui conduit à une diminution de la quantité d'hémoglobine transportée dans le sang (**Puy et al., 2016**). Elle peut être causée par plusieurs facteurs, notamment :

- Anomalies de synthèse de l'hème dues à un défaut d'apport alimentaire en fer, entraînant une anémie ferriprive, ou Anomalies de synthèse des globines, telles que la thalassémie et la drépanocytose (**De Montalembert et al., 2012**).
- Défaut de biodisponibilité du fer, souvent observé dans les cas d'anémie inflammatoire (**Beyne-Rauzy, 2009**).
- Défaut d'activité enzymatique, caractéristique de l'anémie sidéroblastique (**Allain et al., 2019**).

Parmi les types d'anémie microcytaire nous pouvons citer :

2.2.1.1 . Anémie Ferriprive

Une anémie ferriprive chronique non inflammatoire se manifeste typiquement par une diminution du taux d'hémoglobine plasmatique, du volume globulaire moyen, et de la concentration de fer plasmatique, accompagnée d'une baisse de la saturation de la transferrine

et souvent d'un taux de ferritine plasmatique bas (**Brissot et al., 2022**). Cette carence en fer peut se développer à travers deux mécanismes principaux, le premier est une insuffisance en fer dans l'alimentation. Cette insuffisance peut être « absolue » en raison d'un régime pauvre en fer, qu'il soit causé par une carence alimentaire générale (**Zimmermann et Hurrell, 2007**). Le second mécanisme est un défaut d'absorption du fer au niveau du duodénum, bien que ce fer soit présent dans l'alimentation. Ce défaut peut être dû à plusieurs facteurs :

- Une hypo- ou achlorhydrie, se manifestant notamment dans le cadre d'une gastrite atrophique auto-immune, qui entraîne un défaut de conversion du fer ferrique en fer ferreux, ce qui entrave l'absorption du fer au niveau du duodénum (le fer étant absorbé sous forme ferreuse) (**Bergamaschi et al., 2018**).
- Une inhibition de l'absorption du fer due à des facteurs alimentaires (comme la consommation excessive de thé ou de café) (**Layrisse et al., 2000**). Ou à des médicaments (tels que l'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons) (**Tran et al., 2019**).

2.2.1.2 . Anémie inflammatoire

L'anémie due à maladies inflammatoires chroniques est généralement légère à modérée et se développe dans le contexte de troubles inflammatoires chroniques, comme les maladies auto- immunes, les infections ou les cancers (**Ganz et Nemeth, 2009**) ; L'inflammation provoque de nombreux changements au niveau des cytokines, entraînant une augmentation de la synthèse de la ferritine et une diminution de celle de la transferrine (**Weiss et Goodnough, 2005**).

L'augmentation de la production d'IL-6 élève les niveaux d'hepcidine, une molécule clé dans l'homéostasie du fer. En effet, l'hepcidine se lie à la partie extracellulaire de la ferroportine, agissant comme un « bouchon » qui empêche le fer de passer dans le sang et bloque la libération de fer par les macrophages et les hépatocytes (**Celi et al., 2011**). Les principaux mécanismes de régulation de l'hepcidine incluent l'érythropoïèse, les réserves de fer, le fer sérique, l'hypoxie et l'inflammation, principalement médiée par l'interleukine 6 (**Ganz, 2011**).

2.2.2. Anémie normocytaire

L'anémie normocytaire est une condition médicale caractérisée par une quantité normale de globules rouges dans le sang, mais avec une concentration insuffisante d'hémoglobine dans ces Globules rouges (**Dewulf et al., 2015**). Sa concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine est inférieure à 31g/dl (**Babics et Sanchez, 2015**). Les causes de l'anémie

normocytaire sont variées et peuvent inclure des pertes sanguines importantes, des problèmes de production de globules rouges dans la moelle osseuse, des maladies chroniques, des troubles hématologiques, des maladies auto-immunes, des carences nutritionnelles, des problèmes de thyroïde (**Chassagne et al., 2004**).

2.2. 3. Anémie macrocytaire

La macrocytose est le signe d'une présence accrue de globules rouges immatures dans la circulation sanguine de certains patients souffrant d'anémie (**Cooper, 1994**) ; Elles peuvent être soit d'une régénération consécutive à une hémorragie importante ou à une hyperhémolyse (**Zittoun et al., 1982**). La régénération souligne le caractère périphérique de l'anémie (**Berrah, 2002**) ; Si elles sont arégénératives, elles sont généralement liées à une mégalo blastose médullaire (**Zittoun et al., 1982**). Le caractère arégénératif souligne l'origine centrale de l'anémie (**Berrah, 2002**).

Les déficiences en folates et/ou en vitamine B12 les principales causes d'anémie macrocytaire (**Salem et al., 2014**).

2.2.3.1 Carence en acide folique

Le folate, ou vitamine B9, est un nutriment essentiel que les humains doivent obtenir de leur alimentation, principalement à partir de fruits, légumes et céréales, car ils ne peuvent pas le produire eux-mêmes. (**JAVon, 2019**) ; L'acide folique est un précurseur du coenzyme tétrahydrofolate, nécessaire à la synthèse des purines et des pyrimidines, éléments essentiels à la production de l'ADN (**Salgues et al., 2017**).

Les principales causes de cette carence sont d'ordre nutritionnel, notamment une alimentation pauvre en aliments riches en acide folique tels que les légumes verts, les fruits, les légumineuses et les céréales enrichies (**Merlo, 2017**).

2.2.3.2 Carence en vitamine B12

L'anémie macrocytaire mégalo blastique est une forme courante d'anémie qui peut résulter d'une carence en vitamine B12. Cette vitamine joue un rôle crucial dans une série de réactions biochimiques complexes essentielles à la synthèse de l'ADN et à la production des globules rouges (**Andrès et Serraj, 2011**).

La carence en vitamine B12, fréquente chez l'adulte, doit être recherchée en cas d'anomalies de l'hémogramme ou de symptômes neurologiques inexplicables (**Loup-Leuciuc et al., 2011**). Elle est particulièrement préoccupante chez les personnes âgées, les alcooliques, les végétariens et les individus dénutris (**Le Guenno et Quilliot, 2014**).

Chapitre 02 :

La vitamine B 12

(Cobalamine)

1. Vitamine B12

La vitamine B12 ou cobalamine, est un membre de la famille des vitamines B (Aydin *et al.*, 2021). Elle est indispensable à tous les organismes vivants, mais seuls certains micro-organismes peuvent la synthétiser. Les eucaryotes, comme les humains, doivent donc l'acquérir par l'alimentation (Infante *et al.*, 2021). Les principales formes biologiquement actives sont l'adénosylcobalamine, la méthylcobalamine, la cyanocobalamine et l'hydroxocobalamine (Rout *et al.*, 2021).

2. Structure de vitamine B12

La vitamine B12, ou cobalamine, possède un noyau corrinoïde tétrapyrrolique avec un atome de cobalt au centre, connu sous le nom d'acide cobyrique, ce qui lui confère sa teinte rouge-rosée en solution (Halczuk *et al.*, 2023). Autour de ce noyau de cobalt central sont liés différents ligands axiaux. Ces variations dans les ligands axiaux donnent lieu à différentes formes chimiques de la vitamine B12 (Raux *et al.*, 2000). Dont le ligand axial supérieur peut être soit adénosylé, formant l'adénosylcobalamine (AdoCbl), soit méthylé, formant la méthylcobalamine (Froese *et al.*, 2019).

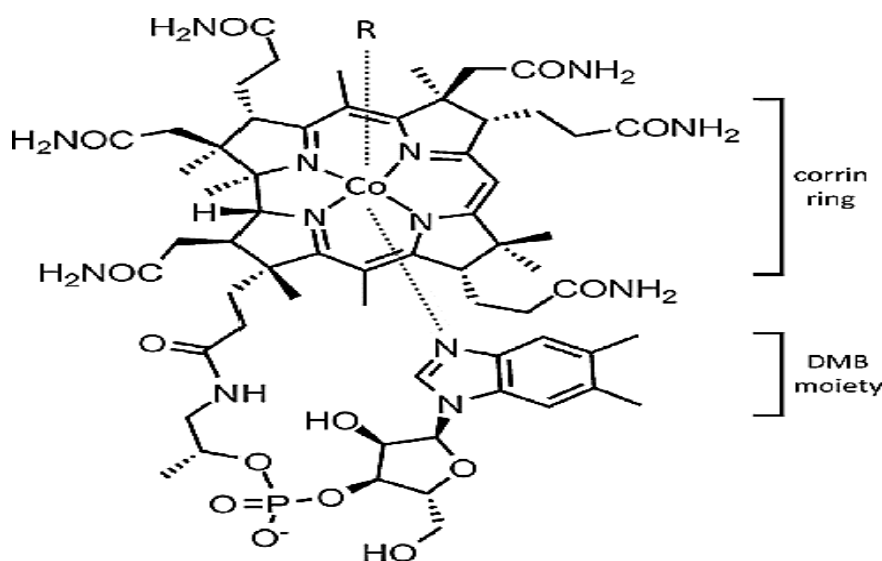


Figure 4 : Structure chimique de la vitamine B12 (Kozyraki *et al.*, 2012).

3. Sources de la vitamine B12

La vitamine B12 est exclusivement produite par certaines bactéries (*Streptomyces*, *Pseudomonas denitrificans* ...) et se concentre principalement dans les tissus des prédateurs en haut de la chaîne alimentaire. Contrairement à d'autres vitamines, elle est absente des sources alimentaires d'origine végétale. Ainsi, les aliments d'origine animale tel que la viande, le lait,

les œufs, le poisson et les crustacés constituent les principales sources alimentaires de vitamine B12 (**Watanabe et al., 2014**).

4. Biosynthèse de la vitamine B12

En raison de la nature chimique complexe de la vitamine B12, plus de 30 gènes sont requis pour la biosynthèse de novo de la cobalamine, représentant environ 1 % du génome typique (**Martens et al., 2002**). Il existe deux voies de biosynthèse distinctes pour la vitamine B12 dans la nature. La première est une voie aérobie, ou plus précisément dépendante de l'oxygène, que l'on retrouve chez des micro-organismes tels que *Pseudomonas denitrificans*. La seconde est une voie anaérobie indépendante de l'oxygène, chez des micro-organismes comme *Pseudomonas shermanii*, *Salmonella typhimurium* et *Bacillus megaterium* (**Moore et Warren, 2012**). Les gènes impliqués dans la biosynthèse de la cobalamine dépendante de l'oxygène sont généralement désignés par le préfixe « cob », tandis que ceux associés à la voie indépendante de l'oxygène sont souvent nommés avec le préfixe « cbi » (**Martens et al., 2002**).

La biosynthèse des dérivés du tétrapyrrole débute avec le glutamate, qui est transformé en glutamate-1-semialdéhyde, puis en acide 5-aminolévulinique. Deux molécules d'acide 5-aminolévulinique se condensent pour former du porphobilinogène, et quatre de ces molécules sont polymérisées pour produire de l'uroporphyrinogène III. La décarboxylation de l'uroporphyrinogène III mène à la formation des hèmes et des chlorophylles, tandis que la méthylation de l'uroporphyrinogène III donne la précorrène-2. C'est à ce stade que les voies de biosynthèse de la cobalamine se séparent (**Fang et al., 2017**).

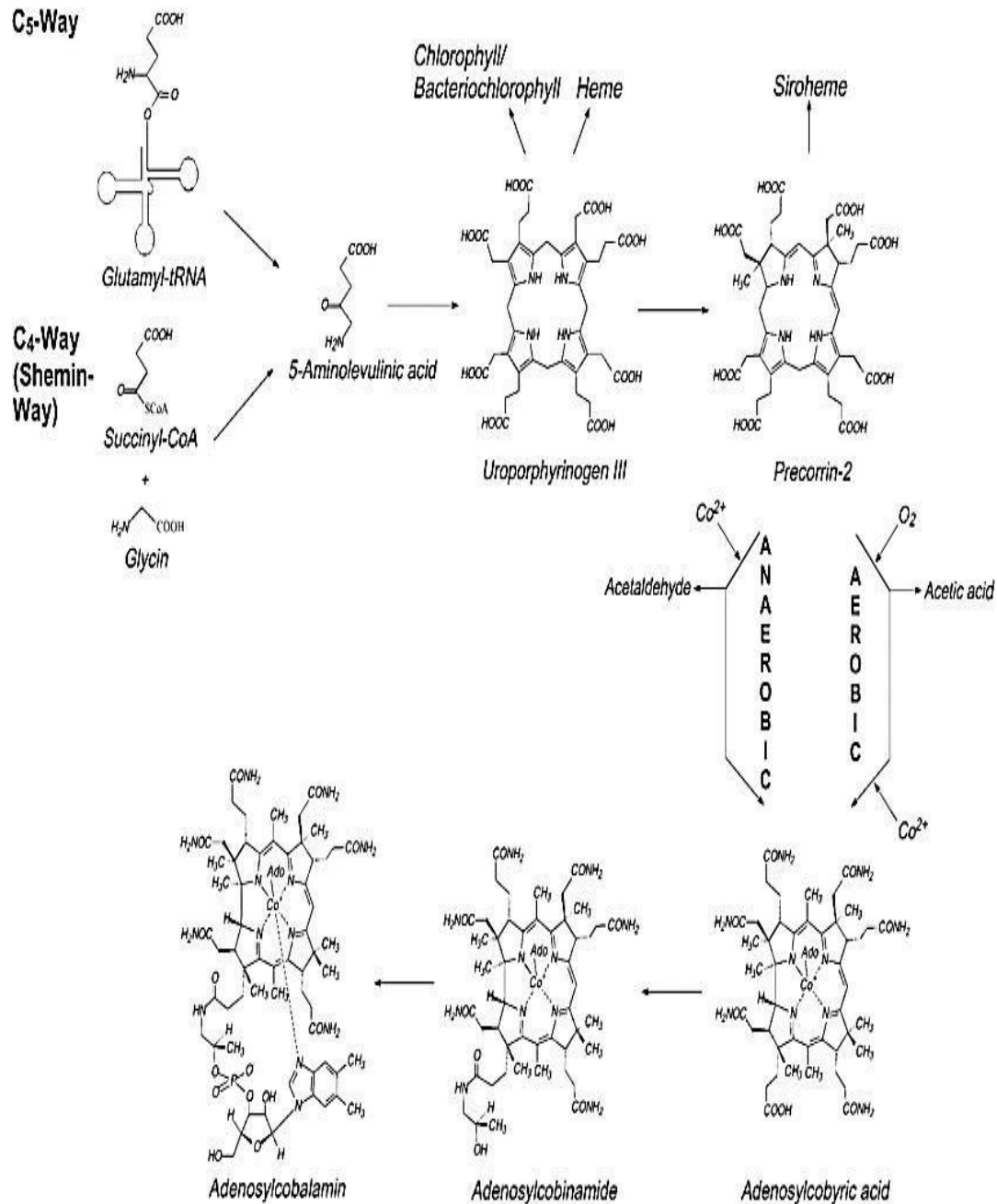


Figure 5 : Représentation schématique des voies de biosynthèse aérobie et anaérobie de la Cobalamine (Martens *et al.*, 2002).

Les voies de biosynthèse de la vitamine B12, dépendantes ou indépendantes de l'oxygène, se distinguent nettement. Dans la voie indépendante de l'oxygène, le processus démarre avec l'insertion du cobalt dans la précorrène-2. En revanche, dans la voie dépendante de l'oxygène, cette réaction de chélation ne se produit qu'après neuf étapes de réaction préliminaires. De plus, la voie dépendante de l'oxygène nécessite de l'ATP, tandis que son homologue anaérobie ne nécessite pas d'équivalents à haute énergie (Survase *et al.*, 2006).

Les voies de biosynthèse de la vitamine B12 divergent au niveau de la précorrène-2, mais elles se rejoignent à nouveau au niveau de l'acide adénosylcobyrrique. À ce stade, l'acide adénosylcobyrrique est transformé en cobinamide par l'addition d'un bras aminopropanol à la chaîne latérale propionique de son cycle D. Ensuite, la boucle nucléotidique inférieure est fixée en transférant le résidu phosphoribosyle d'un mononucléotide d'acide nicotinique à la diméthylbenzimidazole (DMBI). La résultante, l'a-ribozole, est enfin liée de manière covalente au GDP activée de l'adénosylcobinamide, libérant ainsi du GMP et formant ainsi la molécule de coenzyme B12 entièrement fabriquée (**Survase et al., 2006**).

5. Pharmacocinétique de Vitamine B12

5.1 Absorption

La vitamine B12 consommée est attachée à des protéines alimentaires. Dans l'estomac, elle se sépare de ces protéines sous l'action du suc gastrique, principalement de l'acide chlorhydrique et de la pepsine. Ensuite, elle se lie à des glycoprotéines porteuses appelées haptocorrines, qui sont présentes dans les sécrétions salivaires et gastriques (**Andrès et al., 2004**). Dans le duodénum, la vitamine B12 libre se lie au facteur intrinsèque (FI), produit par les cellules de la muqueuse gastrique (**Rufenacht et al., 2008**). Lorsqu'il se lie à la vitamine B12, le facteur intrinsèque (FI) se dimérise, ce qui lui confère une meilleure résistance à la protéolyse et simultanément protège la vitamine B12 du catabolisme par les bactéries intestinales. Le complexe FI-vitamine B12 se fixe ensuite sur un récepteur spécifique de la bordure en brosse des cellules épithéliales de l'iléon appelé cubam. Le complexe vitamine B12 – facteur intrinsèque (FI) atteint l'iléon terminal, où la vitamine B12 est absorbée par un mécanisme actif et saturable, impliquant des récepteurs spécifiques comme la cubiline (**Serraj et al., 2011**). Dans la circulation sanguine, la vitamine B12 est principalement associée à deux protéines : la transcobalamine II (TCII) et l'haptocorrine. Environ 10 à 30 % de la cobalamine se lie à la TCII, tandis que la majorité se lie à l'haptocorrine (**Fernandes-Costa et al., 1982**).

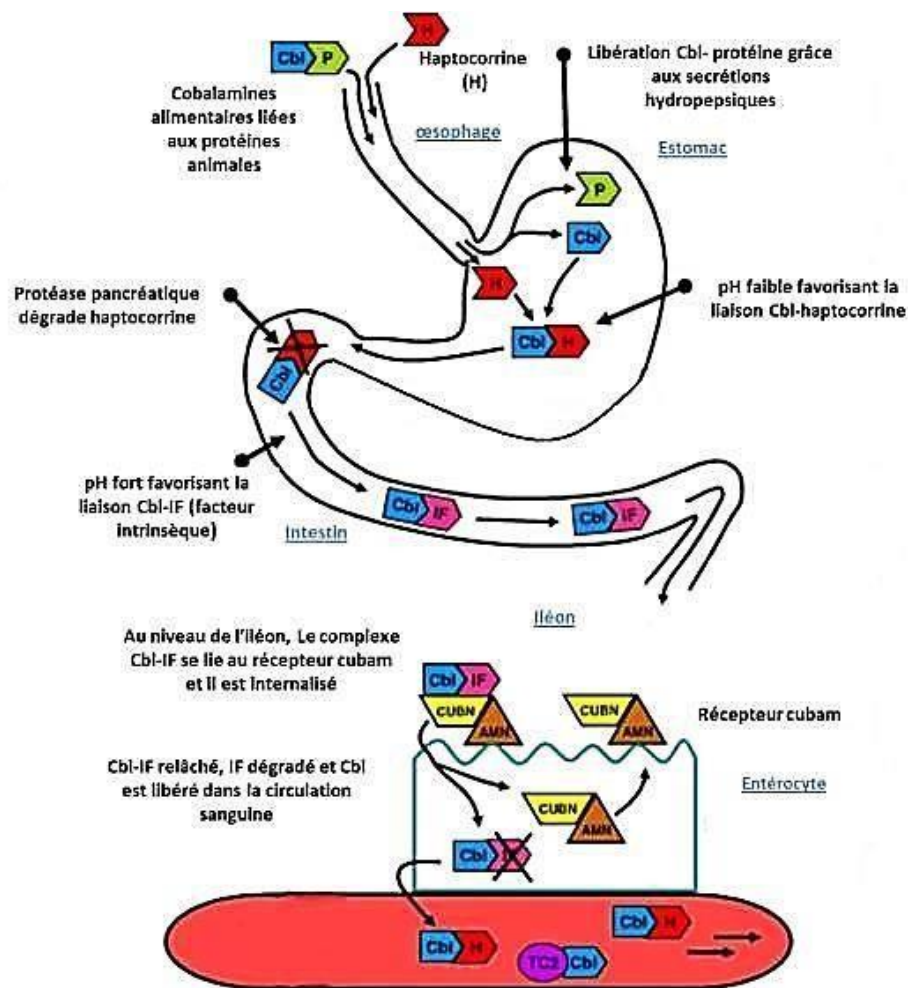


Figure 6 : Mécanisme d'absorption de la vitamine B12 (*Tanner et al., 2012*).

5.3. Transport

Dans le sang, la plus grande proportion de cobalamine est liée à l'haptocorrine plasmatique (ou transcobalamine I, TCI), tandis que son affinité est plus importante pour la transcobalamine

II (TCII) (*Nielsen et al., 2012*). La vitamine B12 est liée à deux protéines différentes, influençant son adressage et son fonctionnement. La vitamine B12 fixée à l'haptocorrine est principalement dirigée vers les hépatocytes, où elle est stockée, tandis que le complexe de vitamine B12 et de transcobalamine II (TC-II) se fixe sur des récepteurs spécifiques, ubiquitaires, mais différents selon les tissus, comme le récepteur mégalin au niveau rénal, jouant un rôle important dans le stockage et l'élimination de la vitamine B12 (*Birn et al., 2002*).

Dans les autres tissus de l'organisme, le complexe Cbl-TCII se fixe sur le récepteur CD320. Ce complexe pénètre dans la cellule par endocytose, et le lysosome est la première étape du métabolisme intracellulaire (*Quadros et al., 2009*).

5.4. Stockage et Élimination

Les réserves en vitamine B12 sont principalement hépatiques, représentant environ 50% des réserves totales (**Ermens et al., 2003**). Les réserves totales de vitamine B12 chez l'adulte sont estimées entre 2 et 4 mg, principalement stockées dans le foie, mais également dans le cœur et la rate. Ces réserves suffisent à couvrir les besoins pendant 5 à 10 ans, ce délai est également dû à l'existence d'un cycle entérohépatique et à l'action de la mégaline, un récepteur du tubule contourné proximal, qui permet une réabsorption presque complète de la B12 excrétée dans les urines (**Andrès et al., 2005**). Les besoins quotidiens sont modestes, estimés à 4 µg/j, et la vitamine non utilisée est éliminée par voie biliaire ou urinaire (**Nielsen et al., 2016**).

5.5. Métabolisme

Le métabolisme intracellulaire de la vitamine B12 conduit à la formation de deux formes bioactives : la méthylcobalamine (MeCbl) et l'adénosylcobalamine (AdoCbl). Après son entrée dans la cellule, la vitamine B12 se dissocie de la transcobalamine II (TCII) grâce à l'acidification de la vésicule d'endocytose, qui dégrade la TCII. Ensuite, le processus métabolique se divise en une voie cytosolique pour la synthèse de MeCbl et une voie mitochondriale pour celle d'AdoCbl (**utsch et al., 2009**).

La cobalamine quitte le lysosome grâce à deux transporteurs : LMBD1 (récepteur membranaire contenant un domaine d'interaction avec la lipocaline-1) et ABCD4 (membre de la sous-famille D de la cassette de liaison à l'adénosine triphosphate) (**Coelho et al., 2012**). Dans le cytosol, la cobalamine se lie à la protéine MMACHC (methylmalonic aciduria cblC type with homocystinuria) (**Froese et al., 2012**). Cette protéine catalyse la désalkylation des alkylcobalamines (AdoCbl et MeCbl) ainsi que la décyanation de la cyanocobalamine (CNCbl), retirant ainsi le groupement situé en position supérieure du noyau corrine (**Annibal et al., 2009**). La vitamine B12, sous sa forme réduite cob (II)alamin, liée à la protéine MMACHC, interagit avec la protéine MMADHC (methylmalonic aciduria cblD type with homocystinuria) (**Kim et al., 2009**).

Les mécanismes par lesquels le complexe cobalamine-protéine traverse la membrane mitochondriale restent à ce jour non élucidés. Des études récentes sur une population de *Caenorhabditis elegans* ont révélé le rôle potentiel des transporteurs de type ATP-binding cassette G (ABCG) dans ce processus (**Froese et al., 2015**).

Dans la mitochondrie, la cobalamine se lie à la protéine MMAB (methylmalonic aciduria cblB type), facilitant ainsi la synthèse d'AdoCbl, une réaction qui nécessite de l'ATP (**Mah et al., 2013**).

L'AdoCbl est le cofacteur de la méthylmalonyl Co-mutase (MUT). Son transfert de MMAB vers MUT s'effectue directement par l'association des deux protéines (**tucki et al., 2012**).

Ce transfert nécessite une troisième protéine, la methylmalonic aciduria cblA type (MMAA). Cette protéine joue un rôle crucial en protégeant l'AdoCbl de l'oxydation. Ainsi, la protéine MUT peut catalyser la transformation de L-méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, une étape essentielle du catabolisme du propionate et indispensable au bon fonctionnement du cycle de Krebs (**Cdonald et al., 2017**).

La voie cytoplasmique permet la formation de MeCbl, cofacteur de la MS, grâce aux interactions entre le complexe Cbl-MMACHC-MMADHC et la MS (**Padovani et al., 2008**).

La Cbl, sous sa forme cob(I) alamin, se lie à la MS et fixe un groupement méthyle provenant d'une molécule de 5Me-THF. Ce méthyle est ensuite transféré à une homocystéine, produisant une méthionine et du tétrahydrofolate (THF). La MS est réactivée par la méthionine synthase réductase (MSR). La méthionine, via le cycle de la méthionine, est essentielle pour de nombreuses réactions de méthylation (**Bassila et al., 2017**).

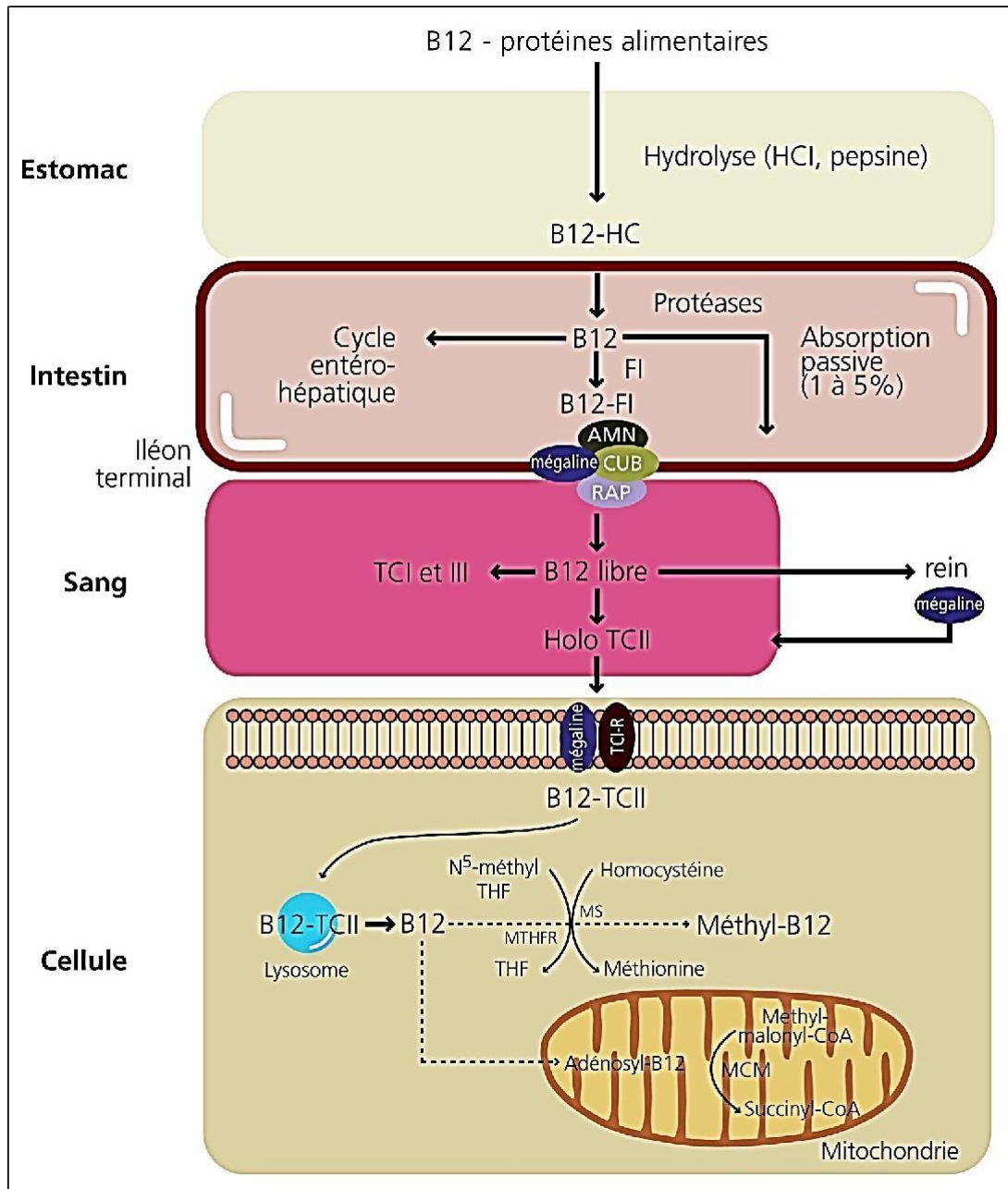


Figure 7 : Principale étape de métabolisme de vitamine B12 (*Loup-Leuciuc et al., 2011*).

6. Le rôle de vitamine B 12

La vitamine B 12 joue un rôle crucial dans l'organisme, Elle est essentielle pour la santé globale. Elle entre dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique de l'organisme, la minéralisation osseuse, l'absorption du calcium, la neuroprotection, l'immunité, la différenciation et la prolifération cellulaires.

Parmi les rôles les plus importants :

6.1. Au niveau des cellules hématopoïétiques

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes aboutissant à la production et au remplacement continu et régulier des cellules sanguines. C'est un phénomène permanent permettant de compenser les cellules qui arrivent au terme de leur vie normale. Il aboutit à la formation de 28 g de sang nouveau par jour. L'hématopoïèse se déroule pendant la vie intra-utérine au niveau du sac vitellin jusqu'au deuxième mois, du foie et de la rate fœtale à partir du deuxième mois, de la moelle osseuse à partir du quatrième mois et après la naissance elle se déroule exclusivement dans la moelle osseuse (**Baker et al., 2005**).

La vitamine B12 est essentielle pour la santé des cellules hématopoïétiques, la cobalamine entre dans la formation et le fonctionnement des cellules hématopoïétiques, qui sont responsables de la production des cellules sanguines dans la moelle osseuse (**hanfer et al., 2019**).

La vitamine B12 joue un rôle crucial en tant que cofacteur d'enzymes dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, favorisant ainsi la prolifération cellulaire. Elle est essentielle pour le métabolisme des acides nucléiques et des protéines, contribuant à la croissance et au développement cellulaires. Son action régule les processus métaboliques liés à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, assurant le bon fonctionnement de l'organisme. En tant que coenzyme impliquée dans de nombreuses réactions enzymatiques intracellulaires, la vitamine B12 est indispensable à la synthèse de l'ADN, agissant en collaboration avec l'acide folique (vitamine B9) pour métaboliser les bases puriques et pyrimidiques. Tout dysfonctionnement de la synthèse de l'ADN entraîne un retard dans la division cellulaire et un ralentissement du renouvellement des tissus (**Angelica, 21**).

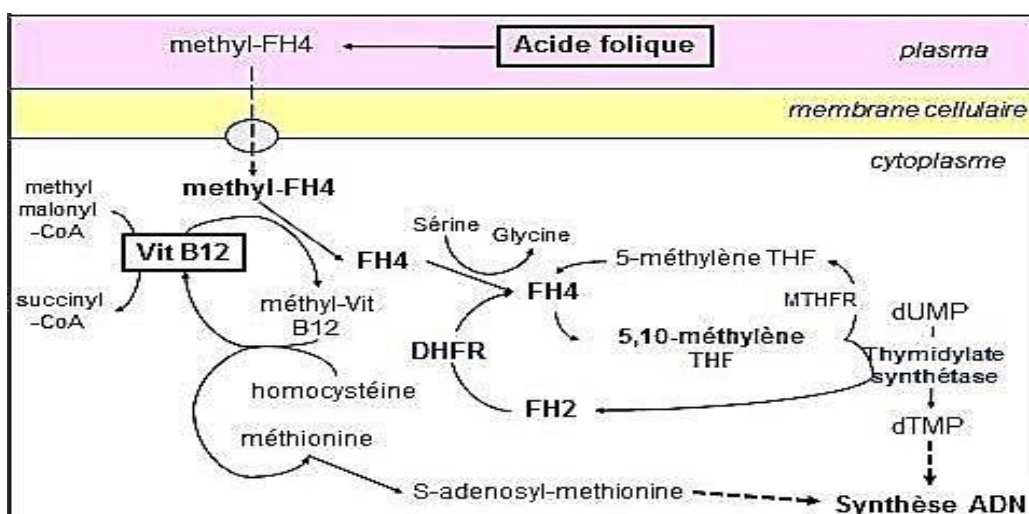


Figure 8 : Rôle de l'acide folique et la vitamine B12 (Angoulvant et al.,2023)

La vitamine B12 est une coenzyme de la méthionine synthetase qui permet la méthylation de l'homocystéine en méthionine, étape d'un cycle plus vaste de méthylation de nombreux substrats, notamment des lipides et des protéines dont la protéine basique de la myéline. La carence en vitamine B12 entraîne un arrêt de ces réactions de méthylation avec accumulation de S-adénosylméthionine et d'homocystéine (**Carmel et al., 2003**). Mais la carence en vitamine B12 entraîne aussi l'accumulation d'un autre substrat de la méthionine synthétase, le 5 méthyltétrahydrofolate (MTHF) dans un véritable piège métabolique, car sa synthèse se fait sous l'action d'une réductase par une réaction irréversible et qu'il ne peut plus être déméthylé en sa forme biologiquement active (THF : tétrahydrofolate) (**Ammar et al., 2005**). Ce blocage explique les anomalies hématologiques communes aux carences en vitamine B12 et en folates. L'accumulation cellulaire du MTHF et les mécanismes de régulation de l'homéostasie font que les taux d'acide folique augmentent dans le plasma. L'apparition ou l'aggravation explosive de manifestations neurologiques médullaires (sclérose combinée de la moelle) ou encéphaliques (troubles intellectuels, confusion mentale) s'expliquerait par la rupture, lors de l'administration intempestive d'acide folique, de l'équilibre précaire entre les deux voies métaboliques principales impliquant la vitamine B12. L'apport isolé d'acide folique dans un contexte de carence en vitamine B12 pourrait entraîner une surconsommation de la vitamine B12 au profit d'une réparation hématologique, mais aux dépens des faibles réserves neuronales et des voies de la méthylation. (**Ammar et al., 2005**). D'autres hypothèses avancées impliquent notamment l'accumulation de MTHF et d'homocystéine due au dysfonctionnement de la méthionine synthétase. L'accumulation de MTHF serait majorée par l'administration d'acide folique. Les effets délétères de la dose et de la durée du traitement par acide folique seraient un argument pour l'implication de cette accumulation dans les effets neurotoxiques observés (**Reynolds, 2002**). Enfin, la différence entre une efficacité relative sur le désordre hématologique et un effet délétère neurologique de l'administration d'acide folique pourrait être due en partie au fait que l'acide folique synthétique ne nécessiterait pas sa métabolisation par la méthionine synthétase pour son utilisation dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques (**Scott, 1997**). Le cas paradigmatique que nous rapportons est une nouvelle illustration de l'effet délétère de l'administration d'acide folique en cas de carence en vitamine B12

6.2. Le rôle de vitamine B 12 sur le système nerveux

La vitamine B12 joue un rôle crucial dans le fonctionnement du système nerveux, elle entre dans la production de la gaine de myéline, qui constitue une barrière protectrice qui entoure les fibres nerveuses.

La vitamine B12 est convertie en une forme active appelée méthylcobalamine. Cette forme active est essentielle pour la synthèse des acides gras à longue chaîne, qui sont des composants importants de la myéline (**Leucuis et al., 2011**). Ces acides gras sont nécessaires pour la formation et la maintenance de la myéline. Les acides gras à longue chaîne produits par la vitamine B12 sont utilisés pour la synthèse des phospholipides, qui sont les principaux constituants des membranes cellulaires, y compris celles des cellules formant la myéline (**Rufenacht et al., 2008**).

6.3. Autres rôles de vitamine B12

Le rôle de cobalamine dans les cellules buccales

La vitamine B12 est indispensable pour les cellules buccales, même si ce rôle est souvent moins connu que son rôle pour les globules rouges. L'importance de la vitamine B12 c'est maintenir l'intégrité des muqueuses buccales. La vitamine B12 insuffisante peut entraîner des modifications dans la muqueuse buccale. Des ulcérations, des inflammations (stomatite) ou des fissures aux commissures des lèvres (chéilite angulaire). La vitamine B12 joue un rôle dans la prévention des glossites, qui sont des inflammations de la langue. Une carence en vitamine B12 peut causer une glossite, caractérisée par une langue rouge, douloureuse et lisse. (**Angelica, 2011**)

Le rôle de cobalamine Dans l'estomac :

L'absorption de la vitamine B12 contenue dans les aliments nécessite plusieurs étapes, dont la libération des protéines animales dans l'estomac. Le facteur intrinsèque, nécessaire à l'absorption de la vitamine B12, est produit dans l'estomac. Les personnes ayant subi une opération de l'estomac peuvent être plus susceptibles de présenter une carence en vitamine B12. Une carence en vitamine B12 peut résulter de diverses conditions affectant l'intestin ou l'estomac, telles que la maladie de Crohn, la gastrite ou la maladie de Biermer (**Andrés et al., 2004**).

Le rôle de cobalamine pour les cheveux :

La vitamine B12 est indispensable pour la synthèse des cellules sanguines et au maintien des cellules nerveuses au sein de notre organisme. Les globules rouges sont les principaux vecteurs d'oxygénation de nos organes, et notamment de nos cheveux. La vitamine B12 est donc indirectement liée à la santé de notre cuir chevelu et de son apport suffisant en oxygène. Cela permet alors à nos cheveux de pousser plus vite et de rester en bonne santé.

Chapitre 03 :

L'anémie de Biermer

1. Manque de la vitamine B12

La vitamine b12 joue un rôle crucial dans le bon fonctionnement des plusieurs cellules de l'organisme mais, La carence en vitamine B12, aussi connue sous le nom de déficience en vitamine B12, représente un problème grave qui peut entraîner différentes répercussions sur la santé humaine **(Gureant, 2022)**.

Le manque de la vitamine B12 peut être causé par plusieurs facteurs.

1.1. Carence d'apport

Une alimentation pauvre en aliments contenant de la vitamine B12 peut entraîner un manque en cette vitamine. Une carence en vitamine B12 se développe chez les personnes qui ne consomment pas du tout de produits animaux (végétaliens), à moins qu'ils ne prennent des suppléments **(Johanson, 2022)**. Un manque de vitamine B12 est observé chez 6% des personnes dans le monde, ce qui peut entraîner une carence en vitamine B12. Si une mère végétalienne allaite son bébé, il risque de développer une carence en vitamine B12 **(Angelica, 2011)**.

1.2. Malabsorption (Anémie de Biermer)

C'est une maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire attaque les cellules de l'estomac responsables de la production du facteur intrinsèque, (une protéine nécessaire à l'absorption de la vitamine B12.) **(Loukili et al., 2004)**.

2. Maladie de Biermer

La maladie de Biermer est une pathologie spécifique de l'estomac, dont la prévalence est estimée à 0,1 % dans la population générale, et qui augmente à 1,9 % chez les personnes de plus de 60 ans **(Andres et Serraj ; 2012)**.

La maladie de Biermer, ou anémie pernicieuse, une gastrite auto-immune, entraîne une carence en vitamine B12 par malabsorption, due à un déficit en facteur intrinsèque **(Koulidiati, 2015)**. Les cellules pariétales de la muqueuse gastrique, situées dans la région fundique, jouent un rôle crucial dans l'absorption des nutriments essentiels. Elles sécrètent le facteur intrinsèque (FI) et l'acide chlorhydrique (HCl) **(Conn, 1986)**. Le FI, une glycoprotéine, se lie à la vitamine B12 dans l'estomac, formant le complexe FI+B12. Ce complexe est libéré dans l'intestin grêle où il se fixe aux récepteurs des cellules intestinales.

La vitamine B12 est alors absorbée et transportée par la transcobalamine II (TC II) vers les tissus et le foie pour divers processus métaboliques. Ce mécanisme est crucial pour l'assimilation efficace de la vitamine B12 dans l'organisme **(Zulfiqar et al., 2012)**.

Elle est responsable de 20 à 50 % des causes de carences en vitamine B12 chez l'adulte **(Andres et al., 2004)**. Elle affecte principalement les personnes de plus de soixante ans, avec une prévalence chez les femmes. Elle peut également apparaître autour de la trentaine, souvent en association avec d'autres maladies auto-immunes telles que l'hypothyroïdie, la maladie d'Addison, le vitiligo, le diabète insulino-dépendant et l'hypogammaglobulinémie acquise **(Kozyraki, 2012)**. Chez les adultes, l'anémie pernicieuse est plus courante parmi les personnes d'origine celtique (anglaise, irlandaise, écossaise) ou scandinave, avec une fréquence de 10 à 20 cas par an pour 100 000 personnes dans ces populations, Cette pathologie est le plus souvent observée chez les personnes de race blanche, originaires du nord de l'Europe, aux yeux bleus, de groupe sanguin A, et ayant présenté une canitie précoce **(Zittoun, 2001)**.

L'anémie pernicieuse chez les personnes âgées est souvent causée par une surcroissance de bactéries dans l'intestin grêle qui consomment la vitamine B12 avant qu'elle ne puisse être absorbée. Des conditions telles que la maladie cœliaque, la maladie de Crohn et le VIH, ainsi que l'utilisation de certains médicaments comme les antibiotiques et la metformine, peuvent également entraver l'absorption de la vitamine B12. De plus, des interventions chirurgicales sur l'intestin grêle et des infections parasitaires, comme celles causées par le ténia, peuvent aggraver cette déficience en vitamine B12 **(Andrès et al., 2003)**.

L'anémie pernicieuse est signalée moins fréquemment chez les personnes d'autres origines raciales. Autrefois considérée comme rare chez les Amérindiens et peu fréquente chez les Noirs, son incidence dans ces groupes semble aujourd'hui plus élevée que les estimations antérieures ne le laissaient supposer. En fait, il est désormais reconnu que l'anémie pernicieuse est plus courante dans tous les groupes raciaux et ethniques qu'on ne le pensait auparavant **(Yousaf et al., 2017)**.

L'anémie pernicieuse chez l'adulte se manifeste généralement entre 40 et 70 ans. Pour les Blancs, l'âge moyen d'apparition est de 60 ans, tandis que chez les Noirs, elle survient à un âge moyen de 50 ans, avec une distribution bimodale due à une occurrence accrue chez les jeunes femmes noires. L'anémie pernicieuse congénitale se manifeste habituellement chez les enfants de moins de 2 ans **(Andrès et al., 2008)**.

La prédisposition à l'anémie pernicieuse peut avoir une origine génétique, mais ni le mode de transmission, ni les événements déclencheurs, ni le mécanisme primaire ne sont connus.

Des antécédents familiaux positifs sont présents chez environ 30 % des patients. Le risque de développer une anémie pernicieuse est 20 fois plus élevé dans ces familles que dans la population générale. Environ 20 % des frères et sœurs des patients développeront cette maladie avant l'âge de 90 ans. De plus, l'anémie pernicieuse a été observée de manière concordante chez des jumeaux identiques (**Silberstein et al., 2022**).

La maladie de Biermer est fréquemment associée à des affections telles que le diabète de Type 1, la thyroïdite auto-immune et le vitiligo. Elle est également souvent liée à des Conditions comme le syndrome de Sjögren, la maladie cœliaque et l'insuffisance surrénalienned'Addison (**Andrès et al., 2005**).

Mécanisme immunitaire :

La gastrite chronique atrophique auto-immune entraîne un déficit et/ou une inhibition du facteur intrinsèque en raison de la destruction ciblée des cellules pariétales. L'épuisement du facteur intrinsèque provoque une carence en vitamine B12 due à une malabsorption, ce qui génère les principaux symptômes.

La gastrite chronique liée à la maladie de Biermer est classée comme une gastrite chronique atrophique de type A selon le "Sydney system". Cette forme de gastrite se limite au fundus, épargnant l'antre, ce qui la différencie de la gastrite chronique de type B, associée à *Helicobacter pylori* (**Toh et al., 1997**).

La gastrite auto-immune se caractérise par un mécanisme d'apparition immunologique impliquant une médiation cellulaire dirigée contre des auto-antigènes gastriques. L'infiltrat inflammatoire cible et détruit progressivement la muqueuse fundique, où se trouvent les cellules principales, qui sécrètent les enzymes zymogènes, et les cellules pariétales, responsables de la production de l'acide chlorhydrique et du facteur intrinsèque. Cet infiltrat est composé de lymphocytes et d'anticorps spécifiquement dirigés contre les cellules pariétales, ainsi que d'anticorps anti-facteur intrinsèque, qui sont également présents dans le sérum (**D'elpios et al., 2001**).

L'antigène déclenchant le processus inflammatoire est la pompe à protons H⁺/K⁺ adénosine triphosphatase, située sur le pôle luminal des cellules pariétales. Chez les individus

Génétiquement prédisposés, la tolérance immunitaire est compromise. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPAg) exposent des épitopes de la pompe à protons associés aux molécules de CMH de type II aux lymphocytes T. Les lymphocytes T activés (Th1 CD4⁺), ciblant spécifiquement la pompe à protons, se déplacent de la sous-muqueuse vers la muqueuse fundique. Ils libèrent des molécules pro-inflammatoires, notamment l'INF gamma et le TNF

alpha, qui favorisent l'augmentation de l'expression du CMH de type II à la surface des cellules épithéliales et pariétales gastriques (**D'Elíos et al., 2004**).

Ces cellules gastriques acquièrent des capacités de cellules présentatrices d'antigènes (CPAg) et deviennent des cibles pour l'activité cytotoxique et pro-apoptotique des lymphocytes T. Ce mécanisme entraîne la destruction des cellules pariétales et la formation de l'atrophie glandulaire (**D'elíos et al., 2001**).

Pour le développement de la gastrite, le rôle pathogénique des anticorps anti-facteurs intrinsèques n'est pas clairement défini. En revanche, il est bien établi qu'ils jouent un rôle significatif dans l'apparition de l'anémie pernicieuse en induisant une carence en vitamine B12 (**Zulfiqar et al., 2012**).

Les IFA (auto-anticorps contre le facteur intrinsèque) se trouvent à la fois dans le liquide gastrique et dans le sérum des patients atteints d'anémie pernicieuse (AP). Ces auto-anticorps appartiennent à la classe des immunoglobulines G et se divisent en deux sous-types distincts (**Conn, 1986**).

Les auto-anticorps bloquants de type I ciblent le site de liaison de la cobalamine, inhibant ainsi la liaison de la vitamine B12 au facteur intrinsèque et empêchant la formation de la complexe vitamine B12/facteur intrinsèque. Les auto-anticorps liants de type II, quant à eux, interfèrent avec la liaison du facteur intrinsèque à l'épithélium de la muqueuse iléale. Les auto-anticorps se fixent au complexe facteur intrinsèque-vitamine B12, empêchant ainsi leur absorption à travers la muqueuse intestinale. Ils sont présents dans un tiers des cas, exclusivement chez des patients ayant déjà des anticorps de type I. Une petite quantité de cobalamine peut néanmoins être absorbée indépendamment de l'IFA chez les adultes (**Zulfiqar et al., 2012**).

Rôle de l'*Helicobacter pylori* :

L'*Helicobacter pylori* colonise principalement l'estomac humain, où elle est reconnue comme le principal agent responsable de la gastrite chronique de type B, surtout localisée dans la région de l'antrum gastrique. Cependant, son rôle exact dans le déclenchement de l'auto-immunité au niveau gastrique et son potentiel initiateur de la maladie de Biermer restent sujets à controverse (**Appelmelk et al., 1998**). Certaines études suggèrent qu'*Helicobacter pylori* pourrait jouer un rôle dans l'induction d'une réponse auto-immune gastrique, mais cette corrélation nécessite encore une exploration approfondie pour être pleinement établie (**Claeys et al., 1998**).

Le mécanisme impliqué consiste en un mimétisme moléculaire entre les antigènes microbiens et certains antigènes de la pompe à protons. La reconnaissance croisée entre les antigènes du soi et les peptides bactériens par les lymphocytes T conduit à l'activation d'une réponse immunitaire spécifique à médiation cellulaire et à la production d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques. Par la suite, les cellules pariétales sont détruites par des mécanismes cytotoxiques et

apoptotiques, conduisant à une gastrite atrophique auto-immune dépendante d'*Helicobacter pylori*. Cela peut finalement mener au développement de la maladie de Biermer (**Appelmelk et al., 1998**).

La réponse immunitaire et les résultats histologiques qui en découlent sont similaires à ceux observés dans la gastrite auto-immune associée à la maladie de Biermer, tous deux résultant de l'attaque du même auto-antigène, la pompe à protons (**Appelmelk et al., 1998**). Les signes histologiques de la présence de la bactérie disparaissent à mesure que l'atrophie gastrique progresse, laissant uniquement une sérologie positive comme trace de l'interaction de l'hôte avec le micro-organisme. D'autres études remettent en question l'existence d'un lien significatif entre l'infection bactérienne, l'auto-réactivité gastrique et la maladie de Biermer (**Saito et al., 2012**).

3. Les signes neurologiques et hématologiques

Les manifestations cliniques de la carence en vitamine B12 (cobalamine) sont multiples et très polymorphes. Les troubles hématologiques, neurologiques et digestifs sont généralement au premier plan.

3.1. Les signes hématologiques

La carence en vitamine B12 est classiquement responsable d'une anémie mégaloblastique caractérisée par une anémie macrocytaire, c'est-à-dire que les globules rouges sont de grande taille, avec un volume globulaire moyen (VGM) supérieur à 110 μm . Cette anémie est également normochrome, ce qui signifie que la quantité d'hémoglobine dans les globules rouges est normale (**Andrès et al., 2005**). Ceux-ci inclure des symptômes comme l'asthénie, la faiblesse, la dyspnée, les palpitations, les vertiges, les étourdissements...

L'apparence pâle ou désinvolte, le rythme cardiaque rapide, l'hypertrophie du cœur avec une fréquence cardiaque anormalement élevée, les douleurs thoraciques et les douleurs corporelles qui sont fréquemment présentes. (**Shah, 2004**).

3.2. Signes Neuropsychiques

Le déficit en vitamine B12 est un trouble métabolique qui provoque une variété de manifestations systémiques, touchant fréquemment le système nerveux.

Trois types d'atteintes ont été retrouvés : atteinte centrale, atteinte périphérique et atteinte cognitive.

3.2.1. Atteinte Centrale

Parmi les complications neuropsychiatriques qui témoignent d'une carence avérée, la sclérose ombinée médullaire est observée dans 10 % des cas (**Healton et al., 1991**). Il s'agit d'une myélopathie subaiguë à prédominance sensitive cordonale postérieure, réversible sous vitamine supplémentation, est souvent causée par une carence en vitamine B12. Cette carence peut entraîner une atteinte cordonale postérieure, caractérisée par des

troubles de l'équilibre, des douleurs électriques fulgurantes, et des signes de Lhermitte (**Rimbot *et al.*, 2004**). Ce SCP en extension est caractérisé par l'apparition d'un syndrome pyramidal qui se manifeste sous forme de tétraparésie ou paraparésie, avec une hypertonie spastique prédominant aux membres inférieurs et des réflexes ostéotendineux vifs. Il est également associé à une ataxie proprioceptive à la marche, une altération du sens vibratoire ou de la position, et des signes spastiques qui peuvent être réduits à un simple signe de Babinski (**Samuels, 2003**).

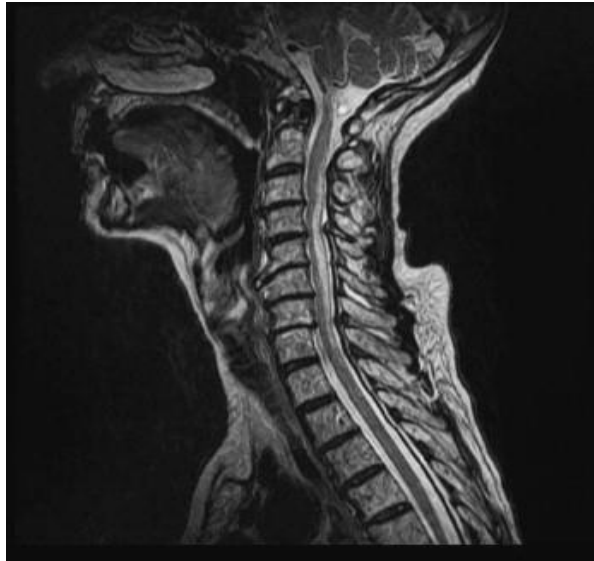


Figure 9 : Coupe sagittale d'une IRM cérébro-médullaire (**Charrada *et al.*, 2020**).

3.2.2. Atteinte périphérique

3.2.2.1. 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 (**Tomczyk *et al.*, 2001**). 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 (**Sakly *et al.*, 2005**).

Les symptômes de la neuropathie périphérique liée à une carence en vitamine B12 peuvent varier en intensité et en durée. Ils peuvent inclure des douleurs, des paresthésies, des sensations de brûlure ou de fourmillement dans les membres inférieurs, ainsi que des troubles de la sensibilité et de la motricité (**Ajili *et al.*, 2011**).

3.2.2.2 Atteinte des nerfs crâniens

La neuropathie optique constitue la forme la plus fréquente des atteintes des nerfs crâniens résultant d'une carence en vitamine B12 (**Cisse et al., 2013**). La neuropathie optique se manifeste par une diminution progressive et souvent symétrique de l'acuité visuelle, accompagnée d'une dyschromatopsie bilatérale et parfois d'un scotome central ou caeco-central. Une atrophie de la papille peut apparaître tardivement. Le potentiel évoqué visuel (PEV) permet un diagnostic précoce même en l'absence de symptômes cliniques (**Chavala et al., 2005**).

Des changements de perception gustative ont été remarqués, et bien que des atteintes des nerfs olfactif, cochléo-vestibulaire et facial soient également documentées dans la littérature, elles demeurent plus rares que les atteintes optiques (**Hamilton et al., 1959**).

3.3. Autres manifestations

Manifestation Digestive Le signe clinique buccal le plus classiquement décrit au cours de la carence en vitamine B12 est :

-la glossite de Hunter

Elle constitue le signe classique et fréquent de la carence en vitamine B12 (**Itoh et al., 2002**). La glossite de Hunter présente deux phases cliniques : une phase inflammatoire ou pré-atrophique, caractérisée par la perte de l'aspect velouté de la langue et l'apparition de zones vernissées ou ulcérées, suivie d'une phase atrophique où la langue devient lisse, dépapillée, et varie en couleur du rouge vif au rouge violacé (**Reygagne et al., 1988**).

La carence en vitamine B12 peut se manifester de différentes façons, et la stomatodynie en est une. Elle se caractérise par des sensations douloureuses dans la bouche. Les patients peuvent également éprouver des troubles du goût, appelés dysgueusies, où certains aliments peuvent provoquer une sensation de brûlure (**Delannoy et al., 2020**).

3.3.1. Manifestation dermatologique

La carence en vitamine B12 peut également conduire à diverses manifestations cutanées, notamment l'hyperpigmentation de la peau, des éruptions cutanées comme les érythèmes noueux, des ulcères buccaux (stomatites aphthoïdes), une inflammation de la langue (glossite de Hunter), voire le vitiligo. Ces manifestations cutanées sont souvent plus fréquentes chez les personnes ayant une pigmentation plus foncée (**Brescoll et Daveluy, 2015**).

4. Diagnostique

Le dépistage de carence de cobalamine est recommandé chez les patients en raison du risque accru de carence en vitamine B12 sur la santé de l'être humain. Il est essentiel de diagnostiquer et de traiter rapidement la carence pour éviter des complications neurologiques et neuropsychiatriques et autre potentiellement graves.

Les 2 critères de diagnostics habituellement reconnus de la carence en vitamine B12 Sont :

4.1. Les symptômes cliniques

Les symptômes de carence en vitamine B12 (maladie de Biermer) peuvent être variés et inclure des troubles hématologiques, neurologiques, digestifs, des ulcères cutanéomuqueux, des thromboses veineuses, et des avortements à répétition (**Federici et al., 2007**).

Les troubles hématologiques : La fatigue, La faiblesse, Les étourdissements, Les maux de tête, pâleur (**Federici et al., 2007**).

Les troubles neurologiques : problèmes de mémoire et de concentration, Les engourdissements et picotements dans les mains et les pieds et Des problèmes gastro-intestinaux (**Federici et al., 2007**).

4.2. Les analyses

Une concentration sérique de vitamine B12 (cobalamine) basse associée soit à des signes cliniques et/ou hématologiques de carence en vitamine B12 soit à une concentration sérique élevée d'homocystéine ou d'acide méthylmalonique. Même si ces seuils restent débattus, ce sont ceux qu'il faut utiliser en pratique (**De Lau et al., 2009**).

4.2.1. Dosages des métabolites

Le sérum présente une augmentation de l'homocystéine et de la cystathionine dans les carences en vitamine B12. Les carences en vitamine B12 entraînent une augmentation de la cystathionine (**Vidailhet et Touati, 1998**). Un signe précoce de la carence en adocobalamine est l'augmentation des taux d'acide méthylmalonique et d'acide 2-méthylcitrique dans le sang, mais elle est également observée dans les cas exceptionnels. Par défaut de méthylmalonyl-CoA mutase ou par défaut de synthèse de l'adénosylcobalamine, il peut y avoir des méthylmalonylaciduries congénitales (**Rosenblatt et Fenton, 1999**).

4.2.2. Dosage vitaminique

Lorsqu'il y a une macrocytose d'origine inconnue ou une anémie mégaloblastique, il est nécessaire de mesurer les niveaux de vitamine B12 sérique et de érythrocytaires par dosage biochimique. On considère comme anormal un taux de vitamine B12 inférieur à

100 pmol/l et il y a un intervalle intermédiaire, entre 100 et 150 pmol/l, où se trouvent les populations de patients carencés et de sujets âgées. La bilirubine non conjuguée est élevée, Fer sérique et de la ferritine est élevé (**Bedossa, 2007**).

4.2.3. Dosage hématologique

La première analyse qu'il faut faire c'est FNS (formule de numération sanguine) Pour vérifier les paramètres suivants : VGM et CCMH Avec un frottis sanguin manuel pour vérifier le volume des globules rouges.

Tableau 2 : les valeurs des analyses (OMS, 2017).

Paramètre	Carence en vitamine b12
Bilirubine sérique libre	<130,00mg /L
cystathionine	↑
Ferritine sérique	<13,90 umol/l
Homocystéine sérique	< 13 pmol.L ⁻¹
Vitamine B12	<197.00 pg\ml

4.2.4. Fibroscopie

La maladie de Biermer est généralement associée à une gastrite atrophique qui peut être liée à une infection par *Helicobacter pylori*. Cette Situation peut constituer un facteur déclenchant auto-immunité contre les cellules pariétales chez les patients prédisposés qui est détecté par la fibroscopie ou le test respiratoire (Helikit). (**Kassama et Bouasria, 2020**)

4.2.5. Anatomopathologie

La biopsie endoscopique confirme le diagnostic, pour voir la présence de l'helicobacter, et vérifier le type de l'inflammation si aiguë ou chronique (**Guéant et al., 1996**).

5. Dosage de vitamine B12

Plusieurs techniques de dosage sont couramment utilisées en laboratoire pour mesurer les niveaux de vitamine B12, parmi ces techniques sont :

5.1. Les méthodes immunoenzymatiques (ELISA)

La technique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) est une méthode très utilisée pour mesurer les niveaux de vitamine B12 dans divers échantillons biologiques (**Nexo et al., 2002**).

Dans les tests ELISA (immuno-adsorption par enzyme liée), fait appel à des anticorps anti- vitamine pour mesurer la concentration de vitamine à l'aide de vitamines couplées à une enzyme. La quantité de substrat converti par l'enzyme permet de déterminer la concentration de l'échantillon. Cette méthode, bien que facile à mettre en œuvre, ne permet pas de distinguer les vitamines bioactives des formes inactives (**Absalon *et al.* , 1994**). Le dosage de la vitamine B12 a été réalisé à l'aide d'un kit immuno-enzymatique ELISA (Immunolab). Dans ce test, des anticorps anti-vitamine B12 sont greffés sur des plaques. La vitamine B12 présente dans l'échantillon entre en compétition avec la vitamine B12 couplée à une enzyme (peroxydase) pour se lier aux anticorps (**Chamlagain *et al.*, 2015**). Ensuite, un substrat chromogène de l'enzyme est ajouté. La concentration de vitamine B12 dans les puits est inversement proportionnelle à l'absorbance mesurée à 450 nm, signifiant qu'une concentration élevée de vitamine B12 dans l'échantillon correspond à une absorbance plus faible (**Marley *et al.*, 2009**).

6. Traitement

Le traitement de carence de vitamine de b 12 dans le cas de malabsorption est basé sur l'administration de vitamine b 12 intramusculaire.

6.1. Dose de charge

C'est une dose élevée ou concentrée d'un médicament, administrée au début d'un traitement en vue d'obtenir rapidement un effet efficace. Administrer une injection 1000µg tous les 2 jours 3fois par semaine pour corriger tous les signes cliniques (hématologique ou neurologique) et reconstitué les réserves (**Le Guenno *et al.*, 2014**).

6.2. Dose d'entretien

Dose minimale d'un médicament qui permet le maintien de l'effet souhaité. Une administration d'une injection (IM) de 1000µg tous les mois (**Andres *et al.*, 2005**).

Conclusion

Le sang est un fluide essentiel qui se déplace dans notre organisme et joue de nombreuses fonctions cruciales. Le cœur pompe le sang par le biais d'un réseau de vaisseaux sanguins, tels que les artères, les veines et les capillaires. Il se déplace à travers le corps afin de garantir la répartition des nutriments et de l'oxygène. En cas d'un manque des substances du sang se crée la maladie de l'anémie. C'est une maladie où le nombre de globules rouges ou d'hémoglobine dans le sang diminue, ce qui diminue la capacité du sang à transporter l'oxygène vers les tissus du corps. Parmi ces types c'est l'anémie macrocytaire qui est une forme d'anémie où les globules rouges sont exagérément volumineux. Plusieurs éléments peuvent être responsables de cette condition, comme une insuffisance en vitamine B12. Un manque de vitamine B12 est l'une des causes les plus courantes de l'anémie macrocytaire. La cobalamine est essentielle pour la production de globules rouges sains dans le corps. Lorsqu'il y a une carence en vitamine B12, la production de globules rouges peut être altérée, ce qui peut entraîner une augmentation de la taille des globules rouges (anémie macrocytaire). Les symptômes d'une carence en vitamine B12 peuvent inclure la fatigue, la faiblesse, des étourdissements, des problèmes de mémoire, des engourdissements et des picotements dans les mains et les pieds. Tous sa drège sous la maladie de Biermer, également connue sous le nom d'anémie pernicieuse, est une maladie auto-immune dans laquelle le corps attaque les cellules de l'estomac responsables de la production d'un facteur intrinsèque nécessaire à l'absorption de la vitamine B12. Cette condition entraîne une carence en vitamine B12, ce qui peut conduire à une anémie macrocytaire et à d'autres complications.

Les recommandations pour la maladie de Biermer ne sont pas directement mentionnées dans les résultats de recherche fournis. Cependant, il est important de noter que la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients atteints de maladies chroniques, nécessite une approche individualisée et une meilleure communication entre les patients et les professionnels de la santé. Les compétences d'adaptation à la maladie, telles que définies par l'OMS, jouent un rôle crucial dans l'éducation thérapeutique des patients. Il est essentiel de reconnaître les besoins spécifiques des patients et de mettre en œuvre des programmes éducatifs adaptés pour améliorer leur qualité de vie et limiter leur errance médicale. Il faut faire un suivi annuel pour rétablir l'état de santé et pour éviter les complications graves de cette maladie.

A

Absalon Y. B., Dubel L. & Johanet C. (1994). Dosage des anticorps anti-facteur intrinsèque :

étude comparative RIA-ELISA. Immuno-analyse & biologie specialisee, 9(4), 246-249.

Ajili F., Ben Abdelhafidh N., Gharsallah I., Metoui L., Laabidi Janet Msadak Fahmi L., Battikh B., Riadh Salah O. (2011). Une anémie avec une parésie des membres inférieurs. Presse Med ; 40: 781– 783

Alain Cosson & Jacques Rouffy. (2009). « Sang, composition et propriétés », sur UNIVERSALIS.

Allain J. S., Belhomme N., Henriot B., Haas M., Le Gall-Godard M., Pastoret, C., & Jegu, P. (2019). Une anémie microcytaire sidérolastique carencielle traitée efficacement par de la vitamine B6. La Revue de Médecine Interne, 40(7), 462-465.

Allain J. S., Belhomme N., Henriot B., Haas, M., Le Gall-Godard, M., Pastoret, C., & Jegu, P. (2019). Une anémie microcytaire sidérolastique carencielle traitée efficacement par de la vitamine B6. La Revue de Médecine Interne, 40(7), 462-465.

Amedei A., Bergman M.P., Appelmelk B. J., Azzurri A., Benagiano M., Tamburini C, et al. (2003). Molecular Mimicry between Helicobacter pylori Antigens and H⁺,K⁺– Adenosine Triphosphatase in Human Gastric Autoimmunity ,198(8):1147 56.

and Acquired and Inherited Disorders.” Biochimie 95, no. 5 (May 2013): 1002–7. doi: 10.1016/j.biochi. .11.004

Andrès E., Perrin A.E., Demangeat C., Kurtz J.E., Vinzio S., Grunenberger F., et al. (2003). The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine.

Andrès E., Serraj K., (2011). Anémies macrocytaires carencielles de l’adulte et du sujet âgé, Encyclopédie Médicochirurgicale (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie. 13 : 1- 10.

Andrès E., Affenberger S., Vinzio S., Noel E., Kaltenbach G. et Schlienger J.L. (2005). Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. La revue de médecine interne, 26 (12), 938-946.

Andrès E., Affenberger S., Vinzio S., Noël E., Kaltenbach G., Schlienger J.L. (2005). Carences en vitamine B12 chez L’adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. Rev Med Interne ; 26 :938-46.

Andrès E., Loukili N.H., Noël E., Kaltenbach G., Abdelgheni M. B, Perrin A.E. (2004). Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ; 171:251-9.

Andrès E., Loukili N.H., Noel E., Kaltenbach G., Abdelgheni M.B., Perrin A. E, et al. (2004). Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CAMJ ;171 :251–9.

Andrès E et Serraj K. (2011). Anémies macrocytaires carencielles de l’adulte et du sujet âgé, Encyclopédie Médicochirurgicale (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie. ; 13 : 1- 10.

Andres E et Serraj K. (2012). Optimal management of pernicious anmia. J Blood Med 10sep 2; 3:97-103.

Andrès, E., Loukili, N. H., Noel, E., Kaltenbach, G., Abdelgheni, M. B., Perrin, A. E., ... & Blicklé, J. F. (2004). Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. Cmaj, 171(3), 251-259.

Annibal L., Kim J., Brasch N.E., Wang S., Rosenblatt D.S., Banerjee R., et al. (2009). Processing of alkylcobalamins in mammalian cells: A role for the MMACHC (cblC) gene product. *Molecular Genetics and Metabolism* ;97(4):260-6.

Appelmek B.J., Faller G., Claeys D., Kirchner T., Vandenbroucke-Grauls CMJ. (1998). Bugs on trial: the case of *Helicobacter pylori* and autoimmunity. *Immunol Today*. 19(7):296

Aydin H., Bucak I.H., Geyik M. (2021). Vitamin B12 and folic acid levels in pediatric migraine patients. *Acta Neurol Belg* ; 121 :1741–4. <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01491-3>.

B

Berrah, A (2002). Les anémies. SidalSanté N°4. Groupe Sidal p 60-64. ABCD4 cause a new inborn error of vitamin B12 metabolism. *Nature Genetics*.

Babics A & Sanchez C. (2015). Anomalie de la numération sanguine par interférence. *Feuillets de biologie*, 326, 1-4.

Babics A., & Sanchez, C. (2015). Anomalie de la numération sanguine par interférence. *Feuillets de biologie*, 326, 1-4.

Barannyk, S., Chukhrienko, A., & Lyachenko, P. (2020). Possibilités compensatoires constitutionnellement déterminées de l'organisme en réponse au saignement gastro-intestinal. In the IVth International scientific and practical conference «Integration of scientific bases into practice» (October 12-16, 2020) (pp. 203-206).

Barrelet M. T. (1952). A propos d'une plaquette trouvée à Mari (AO. 18 962). *Syria*, 285-293.

Bassila C., Ghemrawi R., Flayac J., Froese D.S., Baumgartner M.R., Guéant J-L, et al. (2017). Methionine synthase and methionine synthase reductase interact with MMACHC and with MMADHC. *Biochimica Et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease*. 1863(1):103-12.

Bergamaschi G., Di Sabatino A., Corazza GR. (2018). Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. *Br J Haematol* 182 :319-2. Beyne-Rauzy, O. (2009). Anémie inflammatoire : physiopathologie et prise en charge. *La Revue de médecine interne*, 30, S311-S314.

Bergamaschi G., Di Sabatino A., Corazza G.R. (2018). Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. *Br J Haematol* 182 :319-2. Beyne-Rauzy, O. (2009). Anémie inflammatoire : physiopathologie et prise en charge. *La Revue de médecine interne*, 30, S311-S314.

Birn H., Willnow T.E., Nielsen R., Norden AGW., Bönsch C., Moestrup S.K, et al. (2002). Megalin is essential for renal proximal tubule reabsorption and accumulation of transcobalamin B (12). *American Journal of Physiology Renal Physiology*. ;282(3): F408-16.

Brescoll J., and Daveluy S. (2015). “A Review of Vitamin B12 in Dermatology.” *American Journal of Clinical Dermatology* 16, : 27–33. doi:10.1007/s40257-014-0107-3.

Brissot P., Kunz J., Brissot E., Troadec M. B., Loréal O., & Ropert M. (2022). Une anémie ferriprive génétique rare : le syndrome IRIDA. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 206(3), 317-322.

Brissot P., Kunz J., Brissot E., Troadec M. B., Loréal O., & Ropert M. (2022). Une anémie ferriprive génétique rare : le syndrome IRIDA. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 206(3), 317-322

C

Carmel R. (2001). Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues. Blood Rev; 15:9-18
Morere JF. Role of epoetin in the management of anaemia in patients with lung cancer. Lung Cancer 2004; 46:149—56.

Celi J., Samii K., Perrier A., & Reny J. L. (2011). Anémie ferriprive, inflammatoire. Rev Med Suisse, 7, 2011-23.

Celi J., Samii K., Perrier, A., & Reny, J. L. (2011). Anémie ferriprive, inflammatoire. Rev Med Suisse, 7, 2018-23.

Chamlagain B., Edelmann M., Kariluoto S., Ollilainen V., and Piironen V. (2015). Ultra

Charrada I., Arfa S. B., Berriche O., & Sfar, M. H. (2020). Une sclérose combinée de la moelle révélant une anémie de Biermer : à propos un cas Combined sclerosis of the spinal cord revealing Biermer's anemia: about a case. La Tunisie medicale, 98(12), 1042-1045.

Chassagne P., Verdonck A., Druet L., Landrin-Dutot I., Ménard J. F., Doucet J., & Bercoff E. (2004). La cause d'une anémie normocytaire chez les sujets âgés doit-elle être systématiquement recherchée quelle que soit la valeur de la concentration d'hémoglobine ? La Revue de médecine interne, 25(3), 189-194.

Chassagne P., Verdonck A., Druet L., Landrin-Dutot I., Ménard, J. F., Doucet, J., & Bercoff, E. (2004). La cause d'une anémie normocytaire chez les sujets âgés doit-elle être systématiquement recherchée quelle que soit la valeur de la concentration d'hémoglobine ? La Revue de médecine interne, 25(3), 189-194.

Chavala S.H, Kosmorsky G.S, Lee M.K, Lee M.S. (2005). Optic neuropathy in vitamin B12 deficiency. Eur J Intern ; 16 :447–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim. .01.021>.

Cisse F. A., Bah H., Konate F., Camara N., Camara M. I., Conde K., ... & Cisse, A. (2013). Manifestations neurologiques associées à la carence en vitamine B12 en milieu carcéral en Guinée : étude de 22 observations. Bull Soc Pathol Exot, 106(3), 156-9.

Claeys D., Faller G., Appelmelk B.J., Negrini R., Kirchner T. (1998). The gastric H⁺, K⁺-ATPase is a major autoantigen in chronic Helicobacter pylori gastritis with body mucosa atrophy. Gastroenterology. août 1998;115(2):340-7.

Coelho D., Kim J.C, Miousse I.R, Fung S., du Moulin M., Buers I, et al. (2012). Mutations in Conn D.A. (1986). Detection of type I and type II antibodies to intrinsic factor.

Cooper B. (1994). Les anémies macrocytaires mégalo-blastiques. In: Longpré B. Les anémies. 2^{ème} ed. Montréal. Canada. Masson. PP : 69-70, 75.

Cooper B. (1994). Les anémies macrocytaires mégalo-blastiques. In: Longpré B. Les anémies. 2^{ème} ed. Montréal. Canada. Masson. PP : 69-70, 75.

Coutière-Collignon I., Folate. (1996). Vitamine B12, Cahier de Formation Biochimie, tome III, Bioforma, Paris : 147-154.

D

- D'Elíos M.M., Appelmelk B.J., Amedei A., Bergman M. P, Prete G. D (2004).** Gastric autoimmunity: the role of *Helicobacter pylori* and molecular mimicry. *Trends Mol Med.* 10(7):316-23.
- D'elios M.M., Bergman M.P., Azzurri A., Amedei A., Benagiano M., De Pont J.J., et al. (2001).** H⁺, K⁺-ATPase (proton pump) is the target autoantigen of Th1-type cytotoxic T cells in autoimmune gastritis. *Gastroenterology.* ;120(2):377-86.
- De Benoist B., et al. (2008).** eds. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO Global Database on Anaemia Geneva, World Health Organization, 2008.
; https://www.who.int/vmnis/database/anaemia/anaemia_status_summary/fr/ ; consulté le : 04/06/2021.
- De Montalembert M., Bresson J. L., Brouzes C., Ruemmele F. M., Puy H., & Beaumont C. (2012).** Exploration d'une anémie microcytaire chez l'enfant. *Archives de pédiatrie*, 19(3), 295-304.
- De Montalembert M., Bresson J. L., Brouzes C., Ruemmele F. M., Puy H., & Beaumont, C. (2012).** Exploration d'une anémie microcytaire chez l'enfant. *Archives de pédiatrie*, 19(3), 295-304.
- Delannoy P., Vranken L., Cavalier E., Valdes Socin H.G. (2020).** Carence en vitamine B12: diagnostic et prise en charge. *Tempo Méd* :24-8.
- Dewulf J., Dermine A., Defour J. P., & Vekemans M. C. (2015).** Une anémie de Biermer se dissimulant sous les traits d'une anémie normocytaire. *Louvain médical*, 134(7), 381.
- Dewulf J., Dermine A., Defour J. P., & Vekemans M. C. (2015).** Une anémie de Biermer se dissimulant sous les traits d'une anémie normocytaire. *Louvain médical*, 134(7), 381.
- De Lau L. M. L., Smith A. D., Refsum H., Johnston C., & Breteler M. M. B. (2009).** Plasma vitamin B12 status and cerebral white-matter lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(2), 149-157.
- Donald M.K., Fritz J-A., Jia D., Scheuchner D., Snyder F, Stanislaus A., et al. (2017).** Identification of ABC transporters acting in vitamin B12 metabolism in *Caenorhabditis elegans*. *Molecular Genetics and Metabolism*.122(4):160-71.
- Dunn A., Carter J., Carter H. (2003).** Anemia at the end of life: prevalence, significance, and causes in patients receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage.* ;26(6) :1132-9. R
- Ermens A.M., Vlasveld L.T., Lindemans J. (2003).** Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clinical Biochemistry.* ;36(8):585-90.

F

- Fang H., Kang J., Zhang D. (2017).** Microbial production of vitamin B12: a review and future perspective. *Microb Cell Fact.* ;16(1):15.
- Federici L., Henoun Loukili N., Zimmer J., Affenberger S., Maloisel F., Andrès E. (2007).** Update of clinical findings in cobalamin deficiency: personal data and review of the literature. *Rev Med Interne*; 28:225-31.
- Fernandes-Costa F., Metz J., Hall CA. (1982).** Vitamin B12 binders (transcobalamins) in serum. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci*; 18 :1-30.

Froese D.S., Fowler B., Baumgartner., M.R. (2019). Vitamine B12, folate et cycle de reméthylation de la méthionine - Biochimie, voies et régulation. J. Hériter. Métab. Dis, 42, 673- 685.

Froese D.S., Krojer T., Wu X., Shrestha R., Kiyani W., von Delft F., et al. (2012). Structure of MMACHC reveals an arginine-rich pocket and a domain-swapped dimer for its B12 processing function. *Biochemistry*.51(25):5083-90.

G

Ganz T.(2011). Hepcidin and iron regulation, ten years later. *Blood*; 117:4425-33

Ganz T., & Nemeth E. (2009). Iron sequestration and anemia of inflammation. In *Seminars in hematology* (Vol. 46, No. 4, pp. 387-393). WB Saunders.

Ganz T., & Nemeth, E. (2009). Iron sequestration and anemia of inflammation. In *Seminars in hematology* (Vol. 46, No. 4, pp. 387-393). WB Saunders.

Gueant J., Gerard A., Monin B,Champigneulle B.,Gerard H., Nicolas J.P.(1988).Radioautographic ocalisation of iodinated human intrinsic factor in the guinea pig ileum using electron microscopy. *Gut* ; 29 :1370–8

Gochard A., Mondon K., De Toffol, B., & Autret, A. (2009). Carence en vitamine B12, ataxie cérébelleuse et troubles cognitifs. *Revue Neurologique*, 165(12), 1095-1098.

Guéant J. L., Safi, A., Rabesona H., Morali , A., Vidailhet M., & Haertlé M. (1996). Identification de l'épitope des autoanticorps anti-facteur intrinsèque de type I des gastrites chroniques de type A de l'anémie pernicieuse juvénile et de l'adulte. *Archives de pediatrie*, 11(3), 1168-1169.

Guillain J. (2013). Vitamines hydrosolubles) II (. Vitamines B9, B12 et C, EMC-Endocrinologie- Nutrition :1-18.

H

Halczuk K., Kaźmierczak-Barańska J., Karwowski B. T., Karmańska A., & Cieślak M. (2023). Vitamin B12—Multifaceted in vivo functions and in vitro applications. *Nutrients*, 15(12), 2734.

Halpern J. (1985). Mechanisms of coenzyme B12-dependent rearrangements. *Science*, 227(4689), 869-875.

Hamilton H.E., Ellis P.P., Sheets R.F. (1959). Visual Impairment due to Optic Neuropathy in Pernicious Anemia: Report of a Case and Review of the Literature. *Blood*; 14:378–85. <https://doi.org/10.1182/blood.V14.4.378.378>.

HANFER M., MENIA H., DJEBABRA H., & DRIS G. (2019). Retentissement de la Vitamine B12 sur l'anémie macrocytaire (anémie mégaloblastique). Effect of vitamin B12 on macrocytic anemia (megaloblastic anemia), Département de Biologie des Organismes, Faculté des Sciences de, la Nature et de la Vie, Université Batna 2-Algérie.

Healton E.B., Savage D.G., John C.M., Brust J.C et al. (1991). Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine*; 70: 229-45.

-high performance liquid chromatographic and mass spectrometric analysis of active vitamin B12 in cells of *Propionibacterium* and fermented cereal matrices. *Food Chemistry*, 166, 630–638.

I

Incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 févr ; 2012 37(4):375-82

Infante M., Leoni M., Caprio M. et Fabbri A. (2021). Traitement à long terme par metformine et carence en vitamine B12 : une association à garder à l'esprit. *Journal mondial du diabète*, 12 (7), 916.

K

Kassama Z., & Bouasria H. (2020). Etude de l'association maladie cœliaque et maladies auto- immunes chez l'adulte (Doctoral dissertation, Université Constantine 3 Salah Boubnider, Faculté de médecine).

Kim J., Gherasim C., Banerjee R. (2008). Decyanation of vitamin B12 by a trafficking chaperone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 105(38):14551-4.

Koulidiati J., Sawadogo S., Sagna Y., Somda K. S., Tieno H., Kafando E., & Drabo Y. J. (2015). Maladie de Biermer : aspects diagnostiques et évolutifs au Burkina Faso. *Médecine et Santé Tropicales*, 25(4), 428-31.

Kozyraki R., and Cases O. (2012). “Vitamin B12 Absorption : Mammalian Physiology

Külkey O., Reusz G., Sallay P., & Miltenyi M. (1992). Selective vitamin B12 absorption disorder (Imerslund-Gräsbeck syndrome). *Orvosi Hetilap*, 133(52), 3311-3313.

L

Layrisse M., Garcia-Casal MN., Solano L., Baron MA., Arguello F., Llovera D., et al. (2019). Iron bioavailability in humans from breakfasts enriched with iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med* 2019;285:205-14.

Layrisse M., Garcia-Casal MN., Solano L., Baron MA., Arguello F., Llovera D., et al. (2019). Iron bioavailability in humans from breakfasts enriched with iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med* ;285:205-14.

Le Guenno G., & Quilliot D. (2014). Conduite à tenir devant une carence en vitamine B12 (cobalamine). *Nutrition clinique et métabolisme*, 28(2), 130-134.

Lefrançois E., Ortiz-Muñoz G., Caudrillier A., Mallavia B., Liu F., Sayah D. M., ... & Looney, M. R. (2017). The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*, 544(7648), 105-109.

LÉPINE et Mariette. (2006) L'anémie.

Loukili N.H., Noel E., Blaison G., Goichot B., Kaltenbach G., Rondeau M., et al. (2004). Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 patients. *Rev Med Interne* ;25 :556–61.]

Loup-Leuciuc A., Loup P-J, Lombardi T., Samson J. (2011). Carence en vitamine B12 (1 repartie) : mise au point. *Médecine Buccale Chir Buccale* ;17 :211–24. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2011127>.

M

Mah W., Deme J.C, Watkins D., Fung S., Janer A., Shoubridge E.A, et al. (2013). Subcellular location of MMACHC and MMADHC, two human proteins central to intracellular vitamin B (12) metabolism. *Molecular Genetics and Metabolism*. 108(2):112-8.

Marley E.C., Mackay E., and Young G. (2009). Characterisation of vitamin B12 immunoaffinity columns and method development for determination of vitamin B12 in a range of foods, juices and pharmaceutical products using immunoaffinity clean-up and high-performance liquid chromatography with UV detection. *Food Additives Contaminants Part - Chemistry Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment*, 26, 282–288.

Martens J.H., Barg H., Warren M.J., Jahn D. (2002). Microbial production of vitamin B12. *Appl Microbiol Biotechnol.* ;58(3) :275-285.

Matthieu SIMEONI 2013 Modélisation numérique des formes d'équilibre d'un globule rouge.

Med Lab Sci ;43 :148–51. Investigation pratique de l'anémie. *Prim Hosp Care*, 17(16), 314-8.

Moore S.J., Warren M. J. (2012). The anaerobic biosynthesis of vitamin B12. *Biochem Soc Trans.*;40(3):581-586.

Mtir M., Ayari M., Bourguiba R., Chehaider A., Boudokhane M., Abdelaali I., & Douggum. H. (2023). La maladie de Biermer et les maladies auto-immunes : prévalence et aspects cliniques. *La Revue de Médecine Interne*, 44, A248-A249.

N

Nexo E., Christensen A. L., Hvas A. M., Petersen T. E., & Fedosov S. N. (2002). Quantification of holotranscobalamin, a marker of vitamin B12 deficiency. *Clinical chemistry*, 48(3), 561- 562.

Nielsen M.J., Rasmussen M.R., Andersen C.B.F, Nexø E., Moestrup S.K. (2012). Vitamin B12 transport from food to the body's cells--a sophisticated, multistep pathway. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. ;9(6):345-54

Nielsen R., Christensen E.I, Birn H. (2016). Megalin and cubilin in proximal tubule protein

O

OMS (2017). Cibles mondiales de nutrition 2025 : Note d'orientation sur l'anémie. Avenue Appia 20, CH-1211 Genève 27, Suisse.

Ouzennou N., Amor H., Baali A. (2019). Socio-economic, cultural and demographic profile of a group of Moroccan anaemic pregnant women. *Afr Health Sci.* ;19(3):2654 9.

P

Padovani D., Labunska T., Palfey B.A., Ballou D.P., Banerjee R. (2008). Adenosyltransferase

Pallares I. G. (2015). Characterization of the enzyme-bound forms of cobalamins using spectroscopy and computations (Doctoral dissertation, The University of Wisconsin-Madison).

Puy H., Manceau H., Karim Z., & Kannengiesser, C. (2016). Anémies microcytaires rares. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 200(2), 335-347.

Q

Quadros E.V., Nakayama Y., Sequeira J.M. (2009). The protein and the gene encoding the receptor for the cellular uptake of transcobalamin-bound cobalamin. Blood. ;113(1):186-92.

R

Raux E., Schubert H. L., and Warren M. J. (2000). Biosynthesis of cobalamin (vitaminB12): a bacterial conundrum. Cellular and Molecular Life Sciences, 57 :1880–1893.

reabsorption: from experimental models to human disease. Kidney International.

Reygagne P., Kuffer R., Rybojad M., Dallot A., Vérola O, Brocheriou C. (1988). Maladie de Biermer révélée par des manifestations buccales et génitales. Ann Dermatol Venereol ;115 :821-5.

Rimbot A., Juglard R., Stéphant E., Bernard C et al. (2004). Sclérose combinée médullaire : apport de l'IRM.J Radiol ; 85 :326-8

Roese D.S., Kopec J., Fitzpatrick F., Schuller M., McCorvie T.J, Chalk R., et al. (2015). Structural Insights into the MMACHC-MMADHC Protein Complex Involved in Vitamin B12 Trafficking. The Journal of Biological Chemistry. 290(49):29167-77.

Rout. , Janmejaya., Swain., Bikash Chandra., Subadini., Suchismita ., Mishra., Padmaja Prasad., Sahoo., Harekru.shna., Tripathy., Umakanta .(2021). Conformational dynamics of myoglobin in the presence of vitamin B12: A spectroscopic and in silico investigation. Int J Biol Macromol :564–73.

Rufenacht P., Mach-Pascual S., Iten A. (2008). Hypovitaminose B12 : challenge diagnostique et thérapeutique. Rev Med Suisse; 4:2212-7.

S

Saito M., Morioka M., Wakasa K., Izumiyama K., Mori A., Irie T., et al. (2012). In Japanesepatients with type A gastritis with pernicious anemia the condition is very poorlyassociated with Helicobacter pylori infection. J Infect Chemother. ;19(2):208 10.

Sakly G., Hellara O., Trabelsi A., Dogui M. (2005). Neuropathie périphérique réversible liée au déficit en vitamine B12. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology 35 149–153.

Salem T. B., Lajmi M., Laanani A., Said F., Hamzaoui A., Khanfir M., ... & Houman, M. H. (2014). Anémie macrocytaire : profil étiologique et évolutif. La Revue de médecine interne, (35), A93-A94.

Samili F. (2005). Abrégé d'hématologie, Ed. Office des publications universitaires, p (07-63).

Samuels M.A. (2003). The Neurology of Anaemia. Pract Neurol; :132–41. <https://doi.org/10.1046/j.1474-7766.02129.x>.

Serraj K., Mecili M., Housni I., & Andrès E. (2011). Hypervitaminémie B12 : physiopathologie et intérêt en pratique clinique. La Presse Médicale, 40(12), 1120-1127.

Shah A. (2004). MEGALOBlastic ANEMIA -PART II. INDIAN J Med Sci 2004 ; 58 :2.
Silberstein., Leslie., Anastasi., John. (2022). Hematology -7th Edition n.d.
<https://www.elsevier.com/books/hematology/978032337623>

Survase S.A, Bajaj I.B, Singhal R.S. (2006). Biotechnological Production of Vitamins. Food Technol Biotechnol, 44.

T

Tanner S.M, Sturm A.C, Baack E.C, Liyanarachchi S, de la Chapelle A.(2012). Inherited cobalamin malabsorption. Mutations in three genes reveal functional and ethnic patterns. Orphan et J Rare Dis; 7:1–15.

Toh B.H., van Driel I. R, Gleeson P.A. (1997). Pernicious Anemia. N Engl J Med. 337(20):1441 8.

Toure P. S., Sarr M.M., Kane H. D., Berthe A., Diouf C., Dela-dem Law son A. T., ... & DiopM. M.). (2020). La maladie de Biermer : aspects diagnostiques et évolutifs à l'hôpital de Tivaouane, Sénégal. Revue Africaine de Médecine Interne, 7(1-2), 31-36.

tucki M., Coelho D., Suormala T., Burda P, Fowler B, Baumgartner M.R.(2012). Molecular mechanisms leading to three different phenotypes in the cblD defect of intracellular cobalamin metabolism. Human Molecular Genetics.21(6):1410-8.

V

vutsch F., Gailus S., Miousse I.R, Suormala T., Sagné C., Toliat M.R, et al. (2009). Identification of a putative lysosomal cobalamin exporter altered in the cblF defect of vitamin B12 metabolism. Nature Genetics.;41(2):234-9.

Vannella L., Lahner E., Osborn J., Annibale B. (2013). Systematic review: gastric cancer

W

Watanabe F., Yabuta Y., Bito T. et Teng F. (2014). Sources alimentaires végétales contenant de la vitamine B12 pour les végétariens. Nutriment, 6 (5), 1861-187.

Weiss G., Goodnough L.T. (2005). Anemia of chronic disease. N Engl J Med; 352 :1011-23.

Y

Yousaf F., Spinowitz B., Charytan C., Galler M. (2017). Pernicious Anemia Associated

Z

Zimmermann M.B, Hurrell R.F. (2007). Nutritional iron deficiency. 370(9586) :511-20. Zittoun J. [Biermer's disease]. Rev Prat 2001 ;51 :1542–6.

Zittoun R., Samama M., et A. (1982). Bemardon, Manuel d'hématologie. Dion éditeur. Paris
 ~p 23, 56-64.

Zulfiqar A.A, Serraj K, Pennaforte J.L, Andrès E. (2012). Maladie de Biermer : de la physiopathologie à la clinique. Médecine Thérapeutique 2012 ;18 :21–9.

L'anémie pernicieuse (AP) est une forme spécifique d'anémie mégaloblastique résultant d'une déficience dans l'absorption de la vitamine B12, conduisant à une carence de cette vitamine. Elle se caractérise par la présence de mégalo blastes, des précurseurs nucléés de globules rouges agrandis, dans la moelle osseuse, accompagnés de neutrophiles hypersegmentés. Ces anomalies résultent de l'importance cruciale de la vitamine B12 dans la synthèse de l'ADN.

Ce travail vise à examiner les données épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques actuelles de la maladie de Biermer.

L'anémie pernicieuse se développe à un stade avancé de la gastrite atrophique auto-immune, caractérisée par une carence en facteur intrinsèque gastrique et en vitamine B12. Les symptômes variés de cette condition sont dus à l'importance critique de la cobalamine, dont la déficience peut entraîner divers dysfonctionnements cliniques. Les complications à long terme comprennent des carences sévères en micronutriments, un risque accru de cancer gastrique et de tumeurs neuroendocrines gastriques de type 1. Un diagnostic tardif peut rendre ces complications potentiellement mortelles et parfois irréversibles. La gestion de l'anémie pernicieuse nécessite un traitement substitutif à vie avec de la cobalamine et une surveillance continue pour détecter précocement toute carence en fer éventuelle.

Mots clés : l'anémie pernicieuse, vitamine B12, gastrite atrophique auto-immune, facteur intrinsèque.

ملخص:

فقر الدم الخبيث هو شكل محدد من فقر الدم الضخم الأرومات الناتج عن نقص امتصاص فيتامين ب 12، مما يؤدي إلى نقص هذا الفيتامين. ويتميز بوجود الخلايا الأرومية الضخمة، وهي سلائف نووية لخلايا الدم الحمراء المتضخمة، في نخاع العظم، مصحوبة بالعدلات المفرطة التجزؤ. تنتج هذه التشوهات عن الأهمية الحاسمة لفيتامين ب 12 في تخليق الحمض النووي.

يهدف هذا العمل إلى مراجعة البيانات الوبائية والتشخيصية والعلاجية الحالية لمرض بيرمر. يتطور فقر الدم الخبيث في مرحلة متقدمة من التهاب المعدة الضموري المناعي الذاتي، والذي يتميز بنقص العامل الداخلي المعدي وفيتامين ب 12. ترجع الأعراض المتنوعة لهذه الحالة إلى الأهمية الحاسمة للكوبالامين، حيث يمكن أن يؤدي نقصه إلى اختلالات سريرية مختلفة. تشمل المضاعفات طويلة المدى النقص الحاد في المغذيات الدقيقة، وزيادة خطر الإصابة بسرطان المعدة وأورام الغدد الصم العصبية في المعدة من النوع الأول. وقد يؤدي التشخيص المتأخر إلى جعل هذه المضاعفات مهددة للحياة وغير قابلة للشفاء في بعض الأحيان. تتطلب إدارة فقر الدم الخبيث علاج بديلاً مدى الحياة بالكوبالامين ومراقبة مستمرة لاكتشاف أي نقص محتمل في الحديد مبكراً.

الكلمات المفتاحية: فقر الدم الخبيث، فيتامين ب 12، التهاب المعدة الضموري المناعي الذاتي، العامل الداخلي المعدي.

Abstract :

Pernicious anemia (PA) is a specific form of megaloblastic anemia resulting from a deficiency in the absorption of vitamin B12, leading to a deficiency of this vitamin. It is characterized by the presence of megaloblasts, enlarged nucleated red blood cell precursors, in the bone marrow, accompanied by hypersegmented neutrophils. These abnormalities result from the crucial importance of vitamin B12 in DNA synthesis. This work aims to examine the current epidemiological, diagnostic, and therapeutic data of Biermer's disease. Pernicious anemia develops at an advanced stage of autoimmune atrophic gastritis, characterized by a deficiency in gastric intrinsic factor and vitamin B12. The varied symptoms of this condition are due to the critical importance of cobalamin, whose deficiency can lead to various clinical dysfunctions. Long-term complications include severe micronutrient deficiencies, an increased risk of gastric cancer, and type 1 gastric neuroendocrine tumors. Late diagnosis can make these complications potentially life-threatening and sometimes irreversible. The management of pernicious anemia requires lifelong replacement therapy with cobalamin and continuous monitoring to detect any possible iron deficiency early.

Keywords: Pernicious anemia, vitamin B12, autoimmune atrophic gastritis, intrinsic factor.