

## Retentissement de la vitamine B12 sur l'anémie macrocytaire (anémie mégaloblastique)

*Effect of vitamin B12 on macrocytic anemia (megaloblastic anemia)*Mourad HANFER<sup>1</sup>, Hassiba MENIA<sup>2</sup>, Hedda DJEBABRA<sup>1</sup>, Ghania DRIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Département de Biologie des Organismes, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Batna 2 - Algérie

<sup>2</sup> Etablissement Publique Hospitalière Ali N'Mer Merouana, Batna - Algérie

Correspondance à :

Mourad HANFER

[hanfer.mourad@umc.edu.dz](mailto:hanfer.mourad@umc.edu.dz)DOI: <https://doi.org/10.48087/BIMScra.2019.6107>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

**RÉSUMÉ**

Les anémies mégaloblastiques sont des anémies macrocytaires arégénératives résultant d'un blocage de la synthèse de la thymine, des altérations portant sur tous les tissus à renouvellement rapide. Elles sont liées à un défaut de synthèse de l'ADN, responsable d'une réduction des divisions cellulaires et d'une prolongation du cycle. Les signes cliniques sont dominés par les atteintes digestives à type de gastrite atrophique et de signes neurologiques. Les manifestations biologiques sont variées à type d'anémie seule ou associée à une atteinte des autres lignées réalisant une pancytopenie. L'anémie macrocytaire mégaloblastique est une forme fréquente d'anémie qui pourrait être relevée d'une carence en vitamine B12. Cette dernière est impliquée dans une série des réactions biochimiques complexes responsables de la synthèse de l'ADN et des globules rouges.

**Mots-clés :** hématopoïèse, vitamine B12, anémie mégaloblastique, anémie macrocytaire.

**ABSTRACT**

Megaloblastic anemias are aregenerative macrocytic anemias resulting from a blocking of thymine synthesis, alterations affecting all fast-renewal tissues. They are linked to a lack of DNA synthesis, which is responsible for reducing cell division and prolonging the cycle. Clinical signs are dominated by digestive disorders such as atrophic gastritis and neurological signs. Biological manifestations are varied with anemia alone or associated with an involvement of other lineages, resulting in pancytopenia. Megaloblastic macrocytic anemia is a common form of anemia that could be identified by vitamin B12 deficiency. The latter is involved in a series of complex biochemical reactions responsible for the synthesis of DNA and red blood cells.

**Keywords:** hematopoiesis, vitamin B12, megaloblastic anemia, macrocytic anemia.

**Abréviations :**

AC : Anticorps

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AEG : Altération à l'Etat Général

ATPase : Adénosine Triphosphatase

BFU : Blast Forming Unit

CFU : Colony Forming Unit

CFU-L : Colony Forming Unit-L

COA : Coenzyme A

dATP : désoxy Adénosine Triphosphate

dCTP : désoxy Cytosine Triphosphate

dGTP : désoxy Guanosine Triphosphate

dITP : désoxy Inosine Triphosphate

dTTP : désoxy Tyrosine Monophosphate

dTTP : désoxy Tyrosine Triphosphate

dUTP : désoxy Uridine Triphosphate

FI : Facteur Intrinsèque

GB : Globule Blanc

GR : Globule Rouge

Hb : Hémoglobine

OH : Hydroxyde

PLQ : Plaquettes

TCII : Transcobalamine II

THF : Tetrahydrofolate

**Introduction**

Le sang est un tissu composé d'un liquide jaunâtre appelé plasma dans lequel on trouve les éléments figurés (globules rouges, globules blancs et plaquettes), dont les globules rouges sont les éléments les plus nombreux ; ce sont des cellules anucléées qui ont pour rôle essentiel le transport de l'O<sub>2</sub> grâce à un pigment respiratoire l'hémoglobine. Dans les conditions normales, le taux d'hémoglobine sanguin est maintenu selon un équilibre strict, entre la production et la destruction des globules rouges, c'est ainsi que s'il rompu, l'hémoglobine baisse et l'anémie s'installe [1].

L'anémie se produit en cas de réduction du nombre des globules rouges ou de concentration de l'hémoglobine. Il existe plusieurs types d'anémie, chacune ayant une cause différente. Plusieurs facteurs interviennent dans la régulation de l'hématopoïèse en particulier la vitamine B12. La carence de cette dernière provoque une anémie nommée anémie mégaloblastique [2].

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble qui existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées par le terme de cobalamine. La structure de base, comprend un noyau tétrapyrrolique, un atome de cobalt et un nucléotide relié à cet atome. Chez l'homme, l'origine des cobalamines utilisés est exclusivement alimentaire, elle est apportée par la consommation de produits d'origine animale. La diminution de cette vitamine c'est la cause principale d'une anémie appelé mégaloblastique [3].

**Le sang**

Le sang est un liquide biologique ; sa couleur est rouge circulant dans les artères et dans les veines sous l'action de la pompe cardiaque (le cœur), grâce à sa composition complexe et à sa circulation rapide, le sang en irriguant tous les tissus assure de multiples fonctions. Il est parfaitement adapté à ses fonctions de transport des nutriments, de l'oxygène, des déchets, du gaz carbonique, des hormones, des cellules et des autres substances [4,5]. Le sang représente environ 8 % de la masse corporelle. Chez l'adulte sain, son volume moyen est de 5 à 6 L chez l'homme et de 4 à 5 L chez la femme [6]. Il est composé des cellules et de fragments cellulaires dans une solution aqueuse, le plasma. La proportion des éléments cellulaires par rapport au volume total, l'hématocrite, est d'environ 45 % [7].

**L'origine des cellules sanguines (l'hématopoïèse)**

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 [8].

Sous l'influence des facteurs de croissance, une cellule totipotente se divise et se différencie de façon irréversible. Elle perd sa totipotence pour devenir une cellule souche engagée ou un progéniteur, une première différenciation permet de donner :

- Une lignée lymphoïde qui donnera naissance aux lymphocytes.
- Une lignée myéloïde qui donnera naissance aux érythrocytes, plaquettes, monocytes, polynucléaires basophiles, polynucléaires éosinophiles, et polynucléaires neutrophiles [8].

Pour la lignée lymphoïde, il s'agit de CFU-L (*Colony Forming Unit Lymphocyte*) et des lymphocytes pré-T et pré-B qui poursuivront leur maturation à l'extérieur de la moelle osseuse, dans les organes lymphoïdes secondaires. Pour la lignée myéloïde il s'agit des BFU (*Blast Forming Unit*) et des CFU [8]. Après maturation et multiplication, les progéniteurs myéloïdes aboutissent à la formation des précurseurs : érythroblastes, myéloblastes, monoblastes et mégacaryoblastes, et les progéniteurs lymphoïdes donnent des lymphoblastes. La maturation terminale des précurseurs aboutit à la formation des cellules matures fonctionnelles qui passent dans le sang. Les monocytes et les lymphocytes peuvent encore se différencier en d'autres types cellulaires tels que :

- Les monocytes circulants en macrophages résidents.
- Les lymphocytes T effecteurs en lymphocytes T mémoires.
- Les lymphocytes B sécrétant des anticorps en lymphocytes B mémoires.

## La vitamine B12

La vitamine B12 (vit B12) existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées par le terme cobalamine. Elle est considérée comme vitamine et coenzyme à la fois et elle est impliquée dans une série de réactions biochimiques complexes.

### Structure

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble et son poids moléculaire est de 1335 daltons. La structure de base comprend quatre parties dont les trois premières sont communes à toutes les cobalamines :

- un noyau tétrapyrolique.
- un atome de cobalt qui possède deux valences libres.
- un nucléotide relié à l'atome de cobalt et dont la base est spécifique de la vit B12.
- une partie variable reliée à l'atome de cobalt et définissant la cobalamine : il s'agit d'un groupement OH caractérisant l'hydroxy-cobalamine qui est la forme utilisée en thérapeutique [9].
- un atome de cobalt qui possède deux valences libres.
- un nucléotide relié à l'atome de cobalt et dont la base est spécifique du vit B12.
- une partie variable reliée à l'atome de cobalt et définissant la cobalamine: il s'agit d'un groupement OH caractérisant l'hydroxy-cobalamine qui est la forme utilisée en thérapeutique [9].

### Apports, Besoins et Réserves

Toutes les formes naturelles du vit B12 proviennent d'une synthèse par certains micro-organismes. Le foie est l'aliment le plus riche en cette vitamine de même que les reins, les fruits de mer et les légumes, les céréales et les fruits en sont presque dépourvus [10].

### Pharmacocinétique

La cobalamine dans les aliments n'est pas à l'état libre mais combinée à des transporteurs protéiques. Au niveau buccal, ces cobalamines entrent en contact avec une glycoprotéine sécrétée par les glandes salivaires : l'haptocorrine salivaire, qui lie la fraction libre des cobalamines alimentaires [11].

*Absorption* : l'absorption intestinale de la vit B12 se fait essentiellement selon un mécanisme saturable et actif, nécessitant la présence du facteur intrinsèque (FI)1 et de la protéine R1 [12]. Le facteur intrinsèque (FI) est indispensable pour l'absorption de la vitamine B12 qui ne peut être absorbée que combinée à lui. Le complexe FI-vit B12 se lie à un récepteur spécifique de l'iléon terminal, le dernier segment de l'intestin grêle, ce qui déclenche son endocytose [13].

*Au niveau de l'estomac*, la vitamine B12 est dissociée de son complexe protéique sous l'influence de l'acidité gastrique (HCL, pepsine) puis captée par les protéines R [13].

*Au niveau du duodénum*, la vitamine B12 liée aux protéines R est libérée sous l'action des protéases pancréatique et transférée sur le FI [13].

*Au niveau de l'iléon terminal*, le complexe vit B12-FI arrivé à la partie distale de l'iléon se fixe sur un récepteur spécifique de la bordure en brosse de l'entérocyte, et est rapidement internalisé par un phénomène d'endocytose [13] (voir aussi figure 1).

### Transport

Dans le sang, la vitamine B12 est toujours liée à des protéines de transports spécifiques, les transcobalamines ou l'haptocorrine sérique, qui assurent son internalisation dans les cellules grâce à un phénomène d'endocytose qui s'opère au niveau des récepteurs membranaires [15].

- *La transcobalamine II* : elle est considérée comme la plus importante car elle fixe plus de 80 % de la vitamine B12 absorbée. C'est une glycoprotéine synthétisée par divers tissus (hépatocyte, entérocyte, macrophage, cellules médullaires). Elle délivre la vitamine B12 aux cellules utilisatrices (moelle osseuse, foie, glandes endocrines) [13].

- *Les transcobalamines I et III* : ce sont des glycoprotéines ubiquitaires produites essentiellement par les granulocytes, surtout les promyélocytes et les myélocytes. Elles transportent la vit B12 sans la distribuer aux cellules utilisatrices, mais en la véhiculant aux organes de réserves (foie) [13].

### Entrée et distribution tissulaire

Le complexe vit B12 transcobalamine II présent dans le sang portal se combine aux récepteurs spécifiques présents dans les membranes cellulaires de nombreux tissus. Ce récepteur existe sous deux configurations : monomérique forme minoritaire et inactive ou dimérique qui

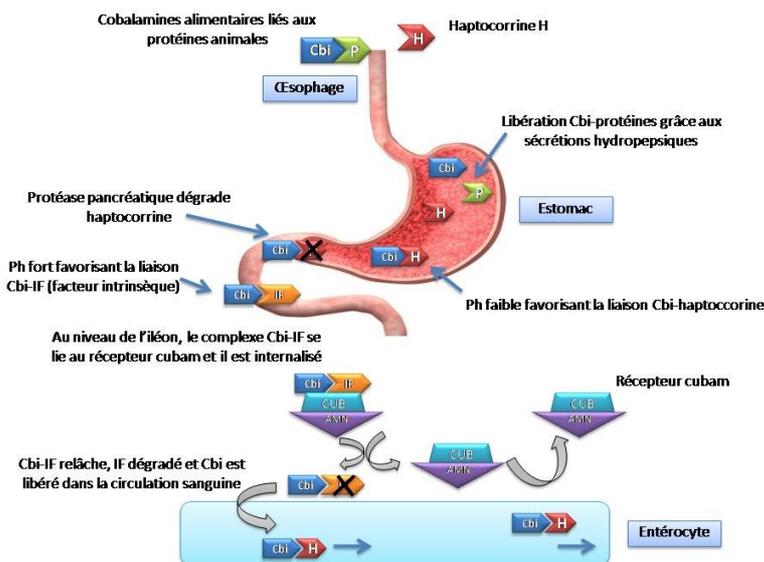


Figure 1. Mécanisme d'absorption de la vitamine B12 selon [14].

prédomine et permettrait d'assurer sa fonction d'importation de la vit B12 dans la cellule. Cette dimérisation du récepteur nécessite la présence de cholestérol présent dans la bicouche lipidique constituant la membrane cellulaire, sinon il reste sous forme de monomère. L'entrée de la vit B12 dans la cellule et dans le cytoplasme se fait par endocytose, puis les vésicules d'endocytose fusionnent avec des lysosomes. Après la dégradation lysosomale de la protéine de transport, la cobalamine libre est essentielle soit pour sa rétention intracellulaire ou son utilisation en tant que coenzyme [15].

### Stockage

La vit B12 est stockée en quantité significative dans les différents organes dont approximativement 60 % dans le foie humain. Les reins, le cœur, la rate et le cerveau n'en contiennent chacun que 20-30 mg [16].

### Excrétion

Au total, l'élimination quotidienne de la vitamine B12 est de 2 à 5 µg chez l'homme. La cobalamine, non utilisée par l'organisme, est principalement éliminée dans la bile, par voie fécale ou dans les urines mais cette dernière est minimale (0,25 µg/jour) [16]. La majorité de la vitamine B12 excrétée par la bile dans l'intestin est réabsorbée au niveau iléal (environ 6 à 75 %) selon le mécanisme d'absorption actif impliquant le FI. Ce cycle entérohépatique constitue un moyen très efficace de conservation du vit B12 [17].

### Interaction et pharmacodynamique

Au sein des cellules, la vitamine B12 est convertie en ces deux coenzymes actifs :

*La méthylcobalamine* : un cofacteur qui intervient, avec la vitamine B6 et les folates, dans les deux réactions combinées suivantes : la conversion de l'homocystéine en méthionine et la conversion du méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate (THF) qui pourrait être utilisée dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Ces deux réactions sont de première importance car le THF est utilisé pour la synthèse d'AND, et la méthionine intervient dans le cycle des méthylation pour la synthèse et la stabilité de la myéline nerveuse [18, 19].

*La 5'adenosylcobalamine* : intervient comme cofacteur au niveau mitochondrial pour la conversion du méthylmalonyl coenzyme-A en succinyl coenzyme-A. Ce rôle physiologique explique la plupart des manifestations cliniques liées au déficit en vit B12 [18, 19].

## Retentissement de la carence en vitamine B12 sur l'hématopoïèse

La carence en vit B12 aboutit à un défaut de réplication de l'ADN : allongement du cycle cellulaire (dans les phases G1 et S). Le défaut de synthèse de thymidylate ne suffit pas à expliquer l'anémie, car la mégalo blastose est identique à celle liée au traitement par analogues des purines ou la carence en thiamine (B1), qui toutes deux ne sont pas associées à un déficit en vitamine B12. Il est possible que l'excès de déoxyuridylate non transformé s'incorpore à l'ADN en cours de synthèse, avec dépassement des mécanismes d'excision, provoquant le ralentissement ou l'arrêt du cycle cellulaire [20]. L'ensemble des tissus de l'organisme sont affectés par ces carences, mais les tissus à très fort index mitotique seront perturbés les premiers : le tissu hématopoïétique (et en premier lieu l'érythropoïèse) et l'ensemble des tissus du tractus digestif [20].

Dans la moelle osseuse, la vitamine B12 intervient dans la maturation et la multiplication des globules rouges. Sa carence entraîne une érythropoïèse anormale, ou dysérythropoïèse, caractérisée par des érythroblastes dystrophiques, les mégalo blastes. Il a été signalé une insuffisance de la multiplication cellulaire qui indique une diminution du nombre des mitoses. Elle donne naissance à des globules rouges plus grosses que normalement, les macrocytes, et en trop petite quantité, d'où l'anémie dite mégalo blastique. Les anémies mégalo blastiques sont définies par une anomalie de la synthèse de l'ADN, due dans la majorité des cas à une carence en cobalamines. Elles sont caractérisées par un gigantisme cellulaire identifié au niveau des érythroblastes médullaires appelés ainsi mégalo blastes, mais aussi au niveau de toutes les cellules à renouvellement rapide (épithélium buccal, intestinal, vaginal, etc.) [21].

Comme la vitamine B12 intervient dans la synthèse de l'ADN, ce défaut de synthèse de l'ADN entraîne une diminution des divisions cellulaires des précurseurs médullaires, expliquant la grande taille des cellules. L'ADN est formé par polymérisation des quatre désoxynucléotides triphosphates : dGTP, dATP, dCTP et dTTP. Une carence en cobalamine « piégeant » les folates inhibe la synthèse du thymidilate (dTTP) qui après deux phosphorylations génère du dTTP [14].

En revanche, l'anomalie de synthèse du dTMP induit alors une phosphorylation du dUMP en dUTP (U : uridyl) et une incorporation fautive du dUTP dans l'ADN à la place du dTTP. Cette incorporation entraîne une instabilité de l'ADN responsable de cassures chromatidiennes et chromosomiques. Cela entraîne des phénomènes de morts cellulaires, responsables de l'hématopoïèse inefficace dans les anémies mégaloblastiques. De façon générale, les cellules à renouvellement rapide sont très concernées par ces carences, notamment les lignées granulocytaires neutrophiles et mégacaryocytaires et les cellules épithéliales sont également concernées [14].

### Etiologie de la carence en vitamine B12

*Carence d'apport.* La carence d'apport ou nutritionnelle est rare chez l'adulte « bien portant ». Elle se limite à de rares cas de régime d'exclusion stricte de type végétalien, en particulier chez des sujets déjà dénutris, comme par exemple les personnes âgées ou institutionnalisées [11].

*Malabsorption.* Elle est due soit à un défaut de production de FI en raison d'une gastrite atrophique ou d'une gastrectomie, soit à une lésion de l'iléon distal, siège de l'absorption de la vitamine B12 [8].

*Maladie de Biermer.* La maladie de Biermer représente 20 à 50 % des étiologies des carences en vit B12 chez l'adulte, avec une fréquence plus importante chez les femmes par rapport aux hommes. Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par la destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique (classique gastrite atrophique auto-immune de type A), par un processus d'auto-immunité à médiation principalement cellulaire, et la présence de divers anticorps (AC), notamment au niveau plasmatique et des sécrétions gastriques : AC anti-facteur intrinsèque (FI) et AC anti-cellules pariétales gastriques spécifiquement dirigés contre la pompe à proton ATPase H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>.

Cette maladie se caractérise en outre par la présence d'une malabsorption de la vitamine B12 corrigée par l'adjonction de FI lors du test de Scilling, critère qui n'est plus valide en l'absence de test de Schilling disponible. Sur le plan clinique, l'une des particularités de la maladie de Biermer est d'être associée à de nombreux désordres auto-immuns (vitiligo, dysthyroïdies, maladie d'Addison, syndrome de Sjögren), d'exceptionnelles associations avec des hépatites chroniques C et des déficits immunitaires communs variables ont également été rapportées. Soulignons que l'évolution de cette maladie est souvent marquée au long cours par l'apparition de néoplasmes gastriques : adénocarcinome, lymphomes et tumeurs carcinoïdes [22].

*Maladies congénitales affectant le métabolisme de la vitamine B12 :* le déficit congénital en FI est responsable de malabsorption sélective de la vitamine B12, sans autre signe de malabsorption, la muqueuse gastrique étant normale à la fibroscopie et à la biopsie. Elle serait due à une mutation du gène codant pour le FI entraînant, soit un défaut de sécrétion de FI, soit une sécrétion de FI anormalement sensible à la protéolyse. Ce déficit congénital en FI est associé à une anémie macrocytaire mégaloblastique apparaissant entre la première année de la vie et l'adolescence, voir chez le jeune adulte. La maladie d'Imerslund est une malabsorption élective de la vit B12 au niveau de l'iléon distal, associée habituellement à une protéinurie. Des mutations du gène de la cubiline ont été récemment identifiées. Les signes hématologiques et l'âge d'apparition sont les mêmes que ceux du déficit en FI. Le déficit en TCII, protéine nécessaire au transfert intracellulaire de la vit B12, se manifeste aussi par une anémie macrocytaire mégaloblastique dès les premiers jours ou les premières semaines de la vie [23].

## Conclusion

En conclusion, l'anémie macrocytaire mégaloblastique est une forme fréquente d'anémie qui pourrait être relevé d'une carence en vitamine B12. Elle résulte d'une anomalie de synthèse de l'ADN et est diagnostiquée sur le myélogramme par un gigantisme cellulaire des érythroblastes médullaires appelés ainsi mégalo blastes mais aussi au niveau de toutes les cellules à renouvellement rapide (épithélium buccal, intestinal, vaginal...). Les anémies mégalo blastiques sont prédominantes particulièrement chez les sujets âgés de plus de 60 ans avec une prédominance masculine. Les signes cliniques sont dominés par des atteintes digestives et neurologiques. Le diagnostic des anémies mégalo blastiques, orienté par l'hémogramme, est classiquement confirmé par les dosages vitaminiques et le myélogramme qui met en évidence une mégalo blastose médullaire. Cependant pour certains auteurs le myélogramme n'est plus systématique lorsque les données épidémiologiques, anamnestiques et cliniques permettent d'éliminer les autres causes d'anémies macrocytaires et de retenir une carence vitaminique. La confirmation de cette carence se fait par les dosages vitaminiques. Les anémies mégalo blastiques sont généralement d'origine carencielle de la vitamine B12, dans ce cas leur prise en charge repose sur une supplémentation vitaminique à visée curative ou préventive.

**Déclaration d'intérêts :** les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

## Références

1. Gorius JB, Rochant H, Rosa J, Vernant JP. Hématologie. Paris : Flammarion Médecine ; 1992 : 52-53.
2. Bernard L. Les anémies deuxièmes. Edition Masson. Juin ; 1994 : 80-82.
3. Elloumi M. Anémies mégalo blastiques et carences en vitamine B12 en Tunisie. Congrè Maghrébin d'Hématologie, Alger ; 2009.
4. Smaili F. Abréger d'hématologie. Edition : office des publications universitaires : Alger ; 1999.
5. Wajzman H. Les maladies du globule rouge. Edition Bay Eusaine ; 1992 : 556.
6. Elaine M. Petit Larousse de la médecine. Paris ; 1999 : 1033-1034.
7. Elaine NM. Anatomie et physiologie humaine. 2ème édition ; 1993 : 597-608.
8. Levy JP, Varet B, Clauvel JP, Lefrere F, Bezeaud A, Guillin MC. Hématologie et transfusion. 2ème édition: Elsevier masson; 2008.
9. Loup-Leuciuc A, Loup PJ, Lombardi T, Samson J. Carence en vitamine B12 (1re partie) : mise au point. Med Buccale Chir Buccale 2011 ; 17 : 211-224.
10. Guillain J. Vitamines hydrosolubles (II). Vitamines B9, B12 et C. EMC-Endocrinologie-Nutrition ; 2013 : 1-18.
11. Thomas J. Anémie de Biermer. 1978 : 361-364.
12. Zittoun J. Cobalamines : Actualisation des données métaboliques ; Hématologie. 1996 ; 2 : 119-129.

13. Thauvin C, Rose E. Troubles du métabolisme des cobalamines chez l'adulte. *Revue neurale*. 2007 ; 163 (10) : 911- 918.
14. Zittoun J. Anémies macrocytaires carencielles, en cyclopédie médico-chirurgicale, Paris, Elsevier ; 2002.
15. Seetharam B. Cellular import of cobalamin (vitamin B12). 1999; 129 : 1761- 1764.
16. Le Grusse B, Watier J. Les vitamines : Données biochimiques, nutritionnelles et cliniques. Centre d'étude et d'information sur les vitamines ROCHE, France ; 1993.
17. McDowell L. R. Vitamins in animal and human nutrition. Second edition, Iowa state university Press, Ames, Iowa ; 2000.
18. Amrani R, Es-seddiki A, Messaoudi S, Tazi N. La maladie de Biermer: une entité rare en pédiatrie. *Revue marocaine de santé publique* 2014 ; 1 (1) : 35-7.
19. Serraj K, Mecili M, Andrès E. Signes et symptômes de la carence en vitamine B12: revue critique de la littérature. *Mt*, 2010 ; 16 (1) : 13-20.
20. Andrès E, Serraj K. Anémies macrocytaires carencielles de l'adulte et du sujet âgé, *Encyclopédie Médicochirurgicale (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie*. 2011 ; 13 : 1-10.
21. Abdalla SH, Corrah PT, Marbey DC. Severe megaloblastic anaemia due to vitamin B12 deficiency in the Gambia *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1986; 80 (4) : 557 -562.
22. Girardet J. Les macrocytoses de causes nutritionnelles ou digestives. *Archives de pédiatrie*, 2013 ; 5(20) : 178-179.
23. Solomon L. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood reviews*. 2007; 21(3) : 113-130.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « *l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna* »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter [BatnaJMS@gmail.com](mailto:BatnaJMS@gmail.com) ou connectez-vous sur le site de la revue : [www.batnajms.net](http://www.batnajms.net)

