

## Section F : Hématologie

### Apport de la cytologie hématologique dans le diagnostic des déficits en vitamine B12 : A propos de trois observations dans le laboratoire de l'hôpital de la paix de Ziguinchor.

### Hematological cytological aspects of vitamin B12 deficiency: About three observations in the laboratory of the peace hospital of Ziguinchor.

Coly MN<sup>1,2</sup>, Makalou D<sup>3,4</sup>, Dramé A<sup>5</sup>, Samb D<sup>5</sup>, Faye BF<sup>6</sup>, Seck M<sup>6</sup>, Sall A<sup>5</sup>, Gadji M<sup>6</sup>, Fall AOT<sup>7</sup> et Diop S<sup>6</sup>.

1. Unité d'hématologie du Laboratoire d'analyse médicale de l'Hôpital de la paix de Ziguinchor.
2. Département de biologie et d'explorations fonctionnelles de l'unité de formation et de recherches (UFRSS), université Assane Seck de Ziguinchor.
3. Département de biologie et d'explorations fonctionnelles de l'unité de formation et de recherches des sciences de la santé (UFRSS), université Gaston Berger de Saint -Louis.
4. Laboratoire d'hématologie du Centre de lutte contre la drépanocytose de Saint louis.
5. Laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Dalal Diamm de Dakar/ Laboratoire d'immunohématologie de l'université Cheikh Anta Diop de Dakar.
6. Centre national de transfusion sanguine de Dakar, Sénégal/ Laboratoire d'immunohématologie, UCAD
7. Laboratoire d'hématologie de l'hôpital Aristide le Dantec/ Laboratoire d'immunohématologie de l'UCAD

Section F : Hématologie

Rubrique : Cas Biologiques

Tiré à part

Résumé	Summary
<p><b>Introduction :</b> Les déficits en vitamine B12 chez l'adulte se manifestent généralement sur l'hémogramme par une anémie macrocytaire avec bi ou pancytopenie arégénérative. Nous rapportons ici trois cas de déficits en vitamine B12 dont les deux premiers sont révélés par une anémie macrocytaire et le dernier par une anémie normocytaire. Notre objectif est de montrer l'intérêt de la cytologie dans le diagnostic des déficits en vitamine B12.</p> <p><b>Méthode :</b> Nous avons colligé trois cas de patients dont l'hémogramme a montré une bi ou pancytopenie arégénérative et des anomalies du myélogramme.</p> <p><b>Résultats :</b> Tous les patients présentaient une anémie profonde macrocytaire ou normocytaire avec bi ou pancytopenie et un nombre de réticulocytes bas. Le frottis sanguin a montré une discrète myélémie faite de précurseurs granulocytaires. Le frottis sanguin a aussi montré des neutrophiles hypersegmentés. Au médullogramme, les patients présentaient une Dysérythropoïèse avec asynchronisme de maturation cytoplasmique, une dysgranulopoïèse avec gigantisme cellulaire, une dysmégacaryopoïèse. Les taux de vitamines B12 étaient effondrés. Un des patients présentait des images de syndrome myélodysplasique avec cytopénies réfractaires sans excès de blastes.</p> <p><b>Conclusion :</b> L'examen hématologique de l'hémogramme complet et du médullogramme présentent un intérêt dans le diagnostic des déficits en vitamine B12.</p> <p><b>Mots clefs :</b> Pancytopenies, dysgranulopoïèse, dysérythropoïèse, dysmégacaryopoïèse, vitamine B12.</p>	<p><b>Introduction :</b> Vitamin B12 deficiencies in adults are typically manifested in the complete blood count as macrocytic anemia with either bi- or pancytopenia and an absence of regeneration. Here, we report three cases of vitamin B12 deficiencies, with the first two presenting as macrocytic anemia and the last as normocytic anemia. Our objective is to highlight the importance of cytology in the diagnosis of vitamin B12 deficiencies.</p> <p><b>Method:</b> We collected three cases of patients whose complete blood count revealed bi- or pancytopenia with no regeneration and abnormalities in their bone marrow smears.</p> <p><b>Results :</b> All patients exhibited profound macrocytic or normocytic anemia with bi- or pancytopenia and low reticulocyte counts. The peripheral blood smear showed mild myelemia with granulocytic precursors. It also revealed hypersegmented neutrophils. Bone marrow examination showed dyserythropoiesis with cytoplasmic maturation asynchrony, dysgranulopoiesis with cellular gigantism, and dysmegakaryopoiesis. Vitamin B12 levels were significantly decreased. One patient displayed signs of a myelodysplastic syndrome with refractory cytopenia without excess blasts.</p> <p><b>Conclusion:</b> The hematological examination of the complete blood count and bone marrow smears is valuable in diagnosing vitamin B12 deficiencies.</p> <p><b>Keywords:</b> Pancytopenia, dysgranulopoiesis, dyserythropoiesis, dysmegakaryopoiesis, vitamin B12.</p>

Correspondance : Dr Mame Ngoné Coly, UFR santé, Université Assane Seck de Ziguinchor, Sénégal  
Tél. 00221 77 656 62 71, E-mail : m.coly@univ-zig.sn.

## **INTRODUCTION :**

Les déficits en vitamine B12 constituent un véritable problème de santé publique dans le monde et surtout en Afrique [1-3]. Plusieurs étiologies ont été rapportées comme responsables des déficits [4,5]. Parmi les étiologies, nous pouvons citer certaines parasitoses comme la bothriocéphalose, la maladie de Biermer qui se traduit par une anémie profondément macrocytaire sur l'hémogramme, les déficits dus à certains traitements antidiabétiques [1, 5,6]. Sur le plan clinique, les signes diffèrent selon la nature de la maladie accompagnant le déficit et la profondeur du déficit lui-même [7,8]. Sur le plan biologique, nous notons un taux effondré de vitamine B12 avec des retentissements sur le tissu hématopoïétique [9]. Les anomalies de la numération sanguine peuvent aller de l'anémie à la pancytopenie [9]. Les anomalies cytologiques les plus connues sont la macrocytose sur hémogramme avec ou sans myélémie

périphérique et la mégalo-blastose observée sur frottis de moelle osseuse assez riche contrastant avec la pancytopenie [10,11]. Nous rapportons ici trois cas de déficit en vitamine B12 dont l'orientation diagnostique a été objectivée après la réalisation d'un hémogramme complet suivi d'un médullogramme.

L'objectif principal est de décrire les anomalies de l'hémogramme et du médullogramme dans les déficits en vitamine B12 chez trois patients. Notre objectif spécifique est de faire une revue de la littérature sur les étiologies et aspects clinicobiologiques des déficits en vitamines B12.

## **METHODE**

Nous avons colligé les résultats hématologiques de trois patients dont l'hémogramme avait montré une bi ou Pancytopenie arégénérative pour lesquels le médecin traitant avait demandé un médullogramme au laboratoire.

**Numération sanguine :** Toutes les numérations ont été réalisées sur automate ABX Yumizen 500<sup>®</sup>. A la vue des alarmes notées par l'appareil, nous avons tirés des frottis sanguins.

**Frottis sanguin :** Les frottis ont été colorés au May Grunwald Giemsa (MGG) et lues au microscope optique.

**Numération des réticulocytes :** La recherche des réticulocytes a été réalisée par la méthode au bleu de crésyl brillant.

**Analyse cytologique de la moelle osseuse :** L'aspiration médullaire est réalisée chez chacun des patients au niveau sternal. Nous avons confectionné des frottis médullaires colorées au MGG et lues au microscope optique.

**Dosage de la vitamine B12 sérique :** Nous avons procédé à un dosage par méthode radio immunologique (RIA) et avons considéré comme déficit un taux inférieur à 180pg/mL.

## **RESULTATS**

Tous les patients présentaient une anémie profonde macrocytaire ou

normocytaire avec bi ou pancytopenie et un nombre de réticulocytes bas. Le frottis sanguin a montré une discrète myélémie périphérique. Au médullogramme, les patients présentaient une dysérythropoïèse avec asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, une dysgranulopoïèse avec gigantisme cellulaire, une dysmégacaryopoïèse. Les taux de vitamines B12 étaient effondrés après suggestion du dosage par le biologiste. Un des patients présentait des images de syndrome myélodysplasique avec cytopénies sans excès de blastes.

### **Observation numéro un :**

Il s'agit d'un homme de 47 ans reçu au laboratoire pour un myélogramme dont le motif de prescription était une pancytopenie avec anémie normocytaire arégénérative (Figure 1).

### **Observation numéro deux :**

Il s'agit d'un patient de 48 ans référé au laboratoire pour un médullogramme. Le motif de prescription était : anémie macrocytaire arégénérative (Figure 2).

**Observation numéro trois :**

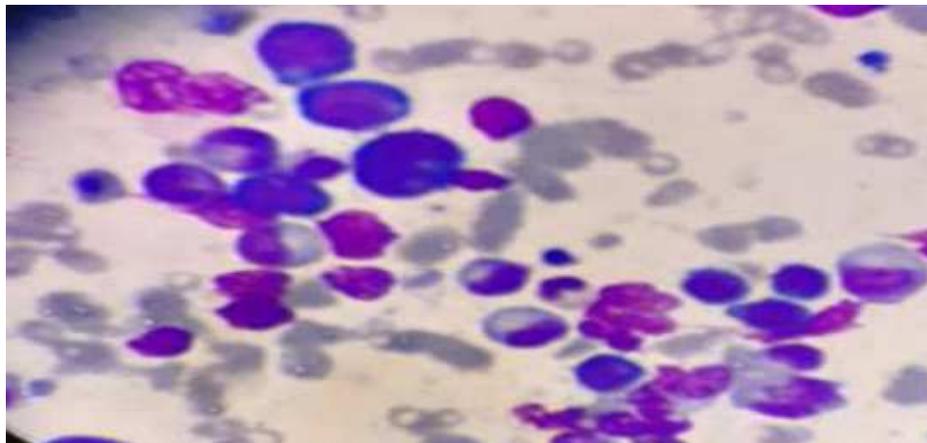
Il s'agit d'un patient de 54 ans hospitalisé pour altération de l'état général. L'hémogramme avait montré une profonde anémie très macrocytaire arégénérative sans étiologie retrouvée. Le médullogramme était alors justifié (Figure 3).

**Résultats globaux des hémogrammes**

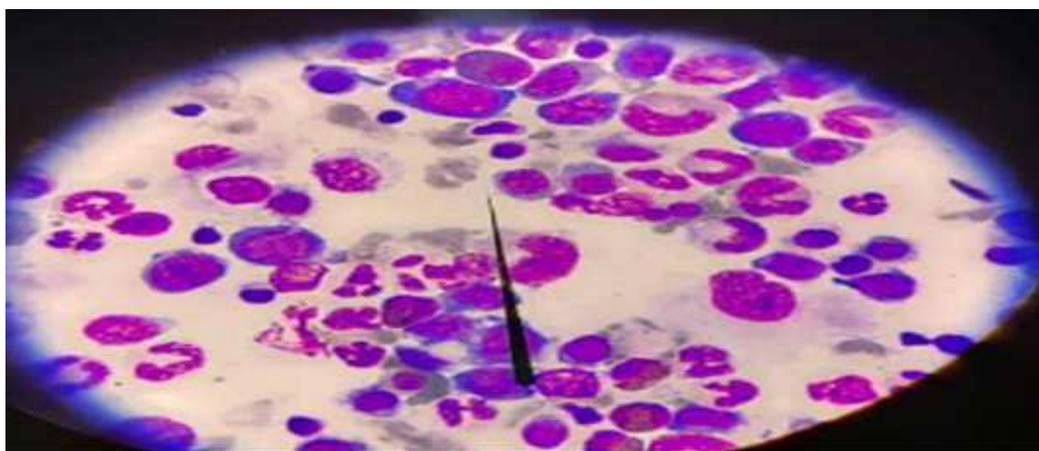
Ils sont présentés sur les Tableau I et II.

**DISCUSSION**

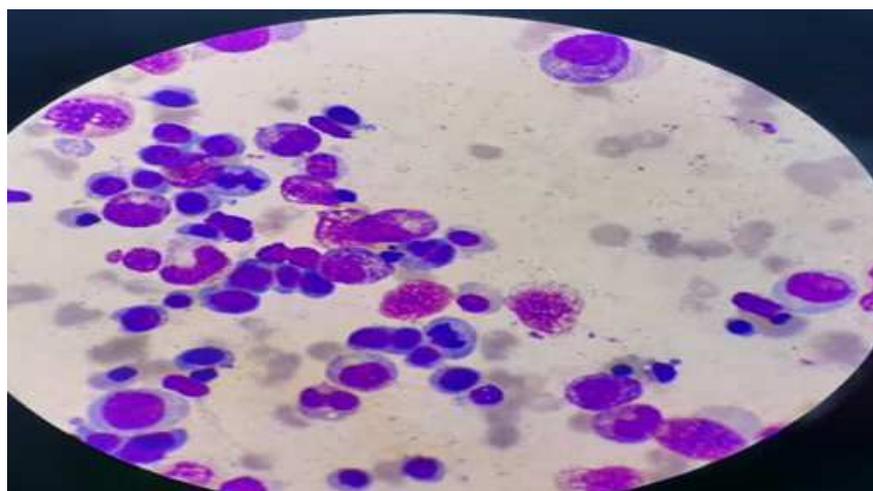
Le déficit en vitamine B12 est une affection relativement fréquente dans la population générale, avec des manifestations cliniques et biologiques très variées.



**Figure 1 :** Aspects cytologiques du médullogramme chez le 1<sup>er</sup> patient. Notons l'aspect de moelle très bleue avec asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique. Les myélocytes paraissent dégranulés et les polynucléaires neutrophiles polylobés.



**Figure 2 :** Aspects cytologiques du médullogramme chez le 2<sup>ème</sup> patient. Il existe une dysmyélopoïèse avec moelle très bleue et gigantisme cellulaire.



**Figure 3 :** Aspects cytologiques du médullogramme chez le 3<sup>er</sup> patient; Nous notons une dysérythropoïèse notoire sur moelle très bleue. La cellule à 10h fait penser à un métamyélocyte géant.

**Tableau I :** Profil global des paramètres de l'hémogramme chez les trois patients

	GB (G/L)	GR (T/L)	Hb (g/dl)	HT (%)	VGM (fl)	TCMH (pg)	CCMH (%)	PLQ (G/L)	NEU (G/L)	Lympho (G/L)	Eosino (G/L)	RETICULOCYTES (G/L)
Patient 1	2	2.	7,9	20,9	86,9	32,8	37,8	41	0.74	0.97	0.2	20.68
Patient 2	3.73	1.22	5,4	13,8	113,2	44	38,9	156	1.3	1.83	0.11	23.54
Patient 3	1.8	2.62	4,2	12,7	137	48,7	35,4	121	0.74	0.502	0.69	20.64
Moyenne	2.51	2.08	5,83	15,8	112,36	38,4	37,36	106	0.927	1.101	0.67	21.62

**Tableau II :** Résultats globaux des taux de vitamine B12 sérique

<b>Patients</b>				
	<b>Patient 1</b>	<b>Patient 2</b>	<b>Patient 3</b>	<b>Moyenne</b>
	VGM = 86,9 fl	VGM = 113,2fl	VGM = 137 fl	
Taux en pg/ml	84	89	77	83.33

Nos observations issues des patients diagnostiqués avec un déficit en vitamine B12 rejoignent les données de la littérature dans plusieurs domaines clés, notamment les anomalies cytologiques observées dans l'hémo-gramme et le myélogramme, ainsi que l'impact sur l'hématopoïèse. Afin d'enrichir notre discussion, nous allons examiner en détail ces aspects et les comparer avec les résultats d'études antérieures sur la carence en vitamine B12, en insistant sur les différences et les similitudes des données disponibles.

#### **Cytologie de l'hémogramme :**

Sur le plan cytologique, notre étude a mis en évidence une macrocytose et une pancytopénie chez nos trois patients, résultats qui sont en adéquation avec la majorité des études sur la carence en vitamine B12. Des recherches antérieures confirment que la macrocytose est une caractéristique diagnostique clé de l'anémie mégalo-blastique, avec un VGM

(volume globulaire moyen) dépassant fréquemment les 100 fL [16]. Cette macrocytose, combinée à une pancytopénie, souligne la nature avancée du déficit en B12 chez ces individus.

Néanmoins, il est important de souligner que certains patients présentant un déficit en vitamine B12 peuvent ne pas montrer de macrocytose évidente. Par exemple, une étude a révélé que jusqu'à 28 % des patients présentant une carence en B12 avaient un VGM normal [17]. Dans notre échantillon, un de nos patients avait une anémie normocytaire, sans macrocytose apparente, ce qui confirme que la présence d'une macrocytose n'est pas une condition sine qua non du diagnostic d'un déficit en B12. Ces observations s'accordent avec la littérature selon laquelle des formes normocytaires peuvent se produire, surtout chez les patients présentant des conditions concomitantes comme des carences en fer ou des syndromes inflammatoires chroniques [18].

### **Cytologie du myélogramme :**

#### **éléments de distinction**

Le myélogramme, dans nos cas, a révélé une hyperplasie érythroïde avec des anomalies typiques des mégalo blasts, notamment un asynchronisme nucléocytoplasmique marqué et une apoptose accrue. Ces caractéristiques sont en ligne avec les résultats rapportés dans des études antérieures sur le déficit en B12, qui montrent également une moelle riche contrastant avec une pancytopenie périphérique [19].

Dans certaines études, il a été observé que les altérations cytologiques du myélogramme peuvent parfois être confondues avec des syndromes myélodysplasiques, ce qui souligne l'importance de la corrélation clinique et biologique dans le diagnostic [20]. Nos résultats montrent des similitudes frappantes avec ces études, où des signes de dysplasie granulocytaire et de mégalo blastose sont systématiquement retrouvés chez les patients présentant un déficit en B12 avancé [21]. Cela renforce

l'idée que la myélodysplasie induite par un déficit en B12 peut imiter d'autres pathologies hématologiques, d'où l'importance de confirmer la carence en vitamine B12 à l'aide de dosages biologiques précis.

Il convient également de noter que dans certains cas, le myélogramme peut montrer des mégalo blasts sans signes évidents de pancytopenie, surtout dans les premiers stades de la carence. Des recherches antérieures ont montré que la moelle osseuse peut commencer à présenter des anomalies bien avant que les anomalies périphériques ne deviennent manifestes, ce qui peut compliquer la reconnaissance précoce du déficit [22]. Chez nos patients, toutefois, la présentation clinique était déjà avancée, avec une pancytopenie clairement visible à l'hémogramme, ce qui est en accord avec les cas les plus graves rapportés dans la littérature [23].

#### **Implications biologiques de la carence en vitamine B12 :**

Nos résultats, comme ceux de

nombreuses études, confirment que la vitamine B12 joue un rôle fondamental dans l'hématopoïèse. En particulier, son implication dans la synthèse de l'ADN, par le biais de la méthylation de l'acide folique, est cruciale pour la maturation correcte des lignées érythroblastiques et granulocytaires [24]. Le déficit en vitamine B12 entraîne une altération de cette synthèse, entraînant des anomalies nucléocytoplasmiques observées tant dans le myélogramme que dans l'hémogramme.

L'impact du déficit en B12 sur la lignée plaquettaire a également été documenté dans plusieurs études, et nos résultats confirment cette observation. Tous nos patients ont présenté une thrombopénie, ce qui est en accord avec des recherches antérieures montrant que la carence en B12 peut affecter la production plaquettaire, bien que les mécanismes sous-jacents soient encore débattus [25]. Dans certains cas, il a été suggéré que la thrombopénie

pourrait résulter d'une destruction périphérique accrue plutôt que d'une simple production réduite, mais d'autres études sont nécessaires pour clarifier ce point [26,27].

#### **Importance du diagnostic précoce :**

Le diagnostic précoce d'un déficit en vitamine B12 est crucial, car les manifestations cliniques, notamment neurologiques, peuvent devenir irréversibles en l'absence de traitement rapide [9,14]. Nos résultats soulignent l'importance de la mise en place d'un diagnostic basé à la fois sur les données cliniques et biologiques. L'hémogramme reste un outil fondamental pour orienter le diagnostic, mais dans les cas complexes, le recours au myélogramme permet d'obtenir des informations cytologiques détaillées, nécessaires à une prise en charge optimale [17,20].

Dans les situations où les taux de vitamine B12 ne peuvent être dosés rapidement, l'analyse cytologique peut offrir des

indices précieux pour orienter le diagnostic, en particulier lorsqu'une pancytopenie est présente [4,9].

Toutefois, le dosage de la vitamine B12 reste indispensable pour confirmer le diagnostic et évaluer la gravité du déficit [25]. Un suivi régulier des patients à risque, notamment ceux ayant des troubles d'absorption ou des régimes alimentaires stricts, permettrait de réduire les cas de carence avancée et de prévenir les complications graves [1,26].

Dans l'ensemble, nos résultats concordent largement avec la littérature disponible sur le déficit en vitamine B12, en particulier en ce qui concerne les manifestations cliniques, les caractéristiques cytologiques de l'hémogramme et du myélogramme, ainsi que l'impact biologique de la carence. Toutefois, nos observations mettent également en lumière des variations importantes dans la présentation des patients, notamment en ce qui concerne l'absence de macrocytose dans certains

cas, soulignant la nécessité d'une approche diagnostique flexible et attentive. Ces données renforcent l'importance d'un diagnostic précoce et d'une gestion rapide pour éviter les complications irréversibles du déficit en vitamine B12.

### **CONCLUSION**

Les déficits en vitamines B12 peuvent avoir plusieurs origines. La maladie de Biermer est une des causes les plus fréquentes. Certaines parasitoses peuvent aussi être incriminées. Le traitement antidiabétique peut aussi être source de déficits. Le médullogramme ne peut que confirmer le déficit. La recherche d'étiologie doit donc compléter le bilan. Cette revue de la littérature avec observation de trois cas cytologiques a montré que l'examen hématologique de l'hémogramme complet et du médullogramme présentent un intérêt dans le diagnostic des déficits en vitamine B12.

**Coly MN et coll.** Apport de la cytologie hématologique dans le diagnostic des déficits en vitamine B12 : A propos de trois observations dans le laboratoire de l'hôpital de la paix de Ziguinchor

**Coly MN et al.** Hematological cytological aspects of vitamin B12 deficiency: About three observations in the laboratory of the peace hospital of Ziguinchor

### Remerciements :

Nous adressons nos vifs remerciements au personnel des laboratoires d'hématologie de l'hôpital Dalal Dalal Diamm, de l'hôpital Aristide le Dantec, du centre national de transfusion sanguine du Sénégal et de l'hôpital de la paix.

### Déclaration de conflit d'intérêt :

Nous déclarons qu'il n'y a aucun conflit d'intérêt avec cet article.

### REFERENCES

**1. Obeid R, Andrès E, Èška R, Hooshmand B, Guéant-Rodriguez RM, Prada GI, S<sup>3</sup>awek J, Traykov L, Ta Van B, Várkonyi T and al.** The Vitamin B Consensus Panelists Group. Diagnosis, Treatment and Long-Term Management of Vitamin B12 Deficiency in Adults: A Delphi Expert Consensus. *J Clin Med.* 2024 Apr 10;13(8):2176. doi: 10.3390/jcm13082176. PMID: 38673453; PMCID: PMC11050313.

**2. Baklouti M, Ayed HB, Ketata N, Maamri H, Yaich S, Karray R, Didi JJ, Kassis M, Fekki H, Dammak J.** Caractéristiques et profil évolutif des hospitalisations pour anémie carencielle. *Rev épidémiol Santé Publique.* 2022;70:S223 4. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2022.06.224>

**3. Toure PS, Sarr MM, Kane HD, Berthe A, Diouf C, Dela-dem Lawson AT, Faye A.F, Diop M.M.** La maladie de Biermer: aspects diagnostiques et évolutifs à l'hôpital de Tivaouane, Sénégal. *Rev Afr Méd Interne.* 2020;7(1 2):31-6.

**4. Belghith A, Mahjoub S, Romdhane B.** Causes of vitamin B12 deficiency. *Tunis Med.* 2015;93(11):678 82.

**5. Stabler SP.** Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *The New England Journal of Medicine,* 2013;368(2)149-160.

**6. Clerc O, Chapuis-Taillard C.** Parasitoses digestives autochtones. *Revue Medicale Suisse.* 2013;9(383):867-871. PMID: 23697080.

**7. Green R & Allen LH.** Vitamin B12 deficiency is a world-wide problem. *Annual Review of Nutrition.*2014;34:299-326.

**8. Serin HM, Kara AO, Ođuz B.** West syndrome due to vitamin B12 deficiency. *Turk Arch Pediatr Pediatr Ar<sup>o</sup>.*2015;50(4):251. Doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2015.1492

**9. Langan RC, Goodbred AJ.** Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician.* 2017;96(6):384-389.PMID: 28925645

**10. Cappello S, Castagna A, Barone C et al.** Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Vitamin B12 Deficiency in Adults: A Delphi Expert Consensus. *Journal of Clinical Medicine.* 2024;13(8):2176. DOI: 10.3390/jcm13082176 (MDPI).

**11. Snow CF.** Vitamin B12 Deficiency and Its Impact on Hematopoiesis. *Current Opinion in Hematology.*2016;23(3):229-234. DOI: 10.1097/MOH.230.

**12. Delannoy P, Vranken L, Cavalier E, Valdes socin HG.** Carence en vitamine B12: diagnostic et prise en charge. *Tempo Méd.* 2020;24:8.

**13. Gutierrez M, Franques J, Faivre A, Koric L, Chiche L, Attarian S, Pouget J.** Diagnostic d'une carence en vitamine B12 ou le signe de l'ordonnance. *Rev Neurol.*2010;166(2):242-7. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2009.05.002>.

**14. Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T. et al.** Vitamin B12 Deficiency in the Elderly: A Population-Based Study of Hematological, Cognitive, and Psychological Effects. *Aging Research Reviews.*2023;81:101791. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101791.

**15. Selhub J, Miller JW, Troen AM, Mason JB, Jacques PF.** Perspective: The High-Folate–Low-Vitamin B-12 Interaction Is a Novel Cause of Vitamin B-12 Depletion with a Specific Etiology. A Hypothesis. *Adv Nutr.* 2021; <https://doi.org/10.1093/advances/nmab106>

**16. Singh A, Kumar A, Sharma V et al.** Cobalamin Deficiency and Its Hematological Manifestations: A Clinical Study in a Tertiary Care Hospital. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion.*2021;37:112–117.DOI: 10.1007/s12288-020-01377-3.

**17. Sameer MA, Galat S, Deshpande SA, Ahuja M.** To Evaluate the Role of Bone Marrow Aspiration Cytology in Megaloblastic Anaemia. *JMSCR Volume 05 Issue 11 November 2017*DOI: <https://dx.doi.org/10.18535/jmscr/v5i11.146>

**18. O’Leary F & Samman S.** Vitamin B12 in Health and Disease. *Nutrients.*2013;2(3):299-316. DOI: 10.3390/nu2030299.

**19. Langan RC, Zawistoski KJ.** Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* American Family Physician. 2011;83(12):1425-1430. [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp)

**20. Ray JG, Laskin CA, Mamdani MM et al.** The Role of Serum Methylmalonic Acid in the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *The American Journal of Clinical Nutrition.*2019;110(3):661-667. DOI: 10.1093/ajcn/nqz122.

**21. Niazi A & Bashir F.** Bone Marrow Examination in Megaloblastic Anemia: A Diagnostic Perspective. *Journal of Clinical Pathology.*2013;66(11):1021-1025. DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201498.

**22. Quadros EV.** Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. *Br J Haematol.* 2010;148(2):195-204. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07937>.

**23. Carmel R.** The Clinical Spectrum of Vitamin B12 Deficiency: A Tertiary Care Experience. *Blood.*2014;123(15):2319-2326. DOI: 10.1182/blood-2013-10-538975.

**24. De Benoist B, McLean E, Egli I & Cogswell M.** Worldwide Prevalence of Anemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutrition.*2013; 11(6):780-784. DOI:10.1017/S1368980008002401.

**25. Mishra P & Pandey S.** Megakaryocytes in Vitamin B12 Deficiency: A Case Series and Review of the Literature. *Blood Research.*2017;52(4):285-290. DOI: 10.5045/br.2017.52.4.285.

**26. Green R.** Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist | *Blood | American Society of Hematology.* *Blood.*2017;129(19): 2603–2611. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-569186>.

**27. Nafil H, Tazi I, Sifessalam M, Mahmal L.** Profil clinique, biologique, et thérapeutique de l’anémie par carence en vitamine B12 dans le service d’hématologie de Marrakech (Maroc). *Bull Soc Pathol Exot.*2013;106:83–88. <https://doi.org/10.1007/s13149-013-0282-4>