

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique

Université Abou-Bakr Blekaïd

Faculté de Médecine
Dr. B. BENZERDJEB - Tlemcen



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة ابي بكر بلقايد

كلية الطب
د.ب. بن زرجب - تلمسان

Département de Pharmacie

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme **de Pharmacien**

Thème :

Les Anémies Mégalo-blastiques

Présenté par :
Mlle. DIB Asma
Mlle. CHERIF BENMOUSSA Imene

Deposé le **xx/04/2014**:

Encadré par :

Pr. Merad Boudia N

Professeur

Année universitaire: 2013-2014

Remerciements

Avant tout, nous remercions notre seigneur d'avoir donné à l'homme le pouvoir de raisonner et d'explorer les vérités de l'univers.

Et parce que rien n'aurait pu se faire sans le soutien de ceux qui nous ont aidés, nous profitons de cet espace pour leur témoigner toute notre reconnaissance et nos plus sincères remerciements.

Que nos remerciements les plus sincères s'adressent à notre encadreur, Madame Merad Boudia N, qui a permis la mise en œuvre de ce mémoire ainsi que pour son soutien, sa disponibilité, son expérience, ses conseils et son pragmatisme exemplaire qui ont donné un véritable sens à notre travail. Nous lui sommes reconnaissantes pour le temps conséquent qu'elle nous a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise et sa sympathie. Nous avons beaucoup appris à ses côtés et nous lui adressons notre gratitude pour tout cela.

Un grand merci s'adresse aux résidents du laboratoire d'hémobiologie, médecins et pharmaciens, particulièrement Dr. Bouali S, Dr. Kadri N et Dr. Brixi R pour leur implication dans ce travail et leur grande aide, nous avons apprécié leur enthousiasme et sympathie.

Enfin, nous désirons remercier aussi tout le corps enseignant de la faculté de médecine Abou Bekr Belkaid, sous la direction de Monsieur le Doyen Pr. Berber N, Monsieur le chef de département de pharmacie Pr. Baba Ahmed et son adjoint Dr. Abou Redjal N pour les efforts qu'ils ont bien voulu déployer afin de dispenser un enseignement de qualité.

Que nos chers parents respectifs, trouvent dans ce travail notre profonde reconnaissance et notre gratitude pour leur patience avec nous, leurs soutiens et leurs encouragements.

Dédicaces

D'un profond amour et d'une immense gratitude et reconnaissance, je dédie ce travail aux deux personnes qui me sont les plus chères dans le monde, mes parents pour leur amour, leur patience, leur présence et encouragements qu'ils m'ont offerts durant toute ma vie. Mes chers parents qui m'ont aidée à concrétiser mon rêve sans ne jamais manquer de rien. Ils m'ont transmis les valeurs de la vie, l'amour du travail et l'honnêteté qui ont éclairé mon chemin

Qu'Allah Le Tout Puissant me les garde

A ma chère grande sœur Fadia, je suis très reconnaissante pour le bonheur qu'elle m'apporte, pour son amour, aide et encouragement.

A mon grand frère Mahfoud, je dédie ce travail pour ton soutien et la fierté que tu me portes depuis toutes ces années, et pour tous les bons souvenirs.

A ma belle-sœur Yassamine, je suis très reconnaissante pour le bonheur qu'elle m'apporte, pour son amour, aide et encouragement.

A mes grands-parents qui n'ont jamais douté de moi, pour leur présence, affection et tendresse.

A tous les membres de ma famille, grands et petits.

A ma très chère amie et collègue Dib Asma, avec qui j'ai passé les meilleurs moments de ma vie.

A tous mes amis, particulièrement ceux de la promotion 2009/2014.

A toutes les personnes qui m'ont aimée et respectée tout au long de ma vie.

Cherif Benmoussa Imene

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers et qui ont toujours été là pour m'épauler et me voir réussir :

À mes très chers parents en priorité ;

À mon cher grand frère Ahmed Chakib ;

À mon cher petit frère Anes ;

À mon cher mari Yacine et sa famille ;

À ma très chère grand-mère que dieu lui accorde santé et longévité ;

À toute ma famille ;

À tous mes amis et cousins qui sont toujours présents ;

Dib Asma

Table des matières

Remerciements.....	i
Dédicaces.....	ii
Table des matières.....	iv
Liste des figures.....	vi
Liste des abréviations.....	vii
Introduction.....	1
PARTIE THEORIQUE	
I- Définition.....	2
II- Epidémiologie.....	2
III- Physiopathologie.....	3
1- Cycle cellulaire.....	3
2- Métabolisme des folates.....	4
3- Métabolisme de la vitamine B12.....	6
4- Mégaloblastose médullaire.....	9
5- Conséquences des troubles de métabolisme des folates et de la vitamine B12.....	9
IV- MANIFESTATIONS CLINIQUES.....	11
1- Signes généraux.....	11
2- Signes spécifiques.....	11
V- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	13
1- Hémogramme.....	13
2- Frottis du sang peripherique.....	13
3- Réticulocytes.....	13
4- Myélogramme.....	13
5- Examens à visée étiologique.....	14
a- Dosage vitaminique.....	14
b- Tests thérapeutiques.....	15
c- Dosages biochimiques.....	16
VI- Diagnostic différentiel.....	16
VII- Diagnostic étiologique.....	17
VIII- Traitement.....	21

PARTIE PRATIQUE

I-	Patients et méthodes.....	25
1-	cadre et durée de l'étude.....	25
2-	critères d'inclusion.....	25
3-	critères d'exclusion.....	25
4-	méthodologie.....	25
II-	RESULTATS	
	A-Résultats épidémiologiques.....	27
1-	Nombre total de cas avec répartition entre adulte et enfant	27
2-	Répartition annuelle de l'anémie mégaloblastique.....	28
3-	Répartition en fonction des services d'hospitalisation chez l'adulte.....	29
4-	Répartition en fonction du sexe chez l'adulte.....	31
5-	Répartition en fonction du sexe chez l'enfant.....	32
6-	Répartition en fonction de l'âge chez l'adulte.....	33
7-	Répartition en fonction de l'âge chez l'enfant.....	34
	B-Résultats cliniques.....	36
1-	Répartition en fonction des données cliniques.....	36
	C-Résultats biologiques.....	38
1-	Répartition en fonction des données de l'héogramme.....	38
2-	Répartition en fonction du type d'anémie.....	39
3-	Répartition en fonction de la sévérité de l'anémie.....	40
III-	Discussion.....	41
IV-	CONCLUSION.....	44
	BIBLIOGRAPHIE.....	45
	ANNEXES.....	48

Liste des figures

Figure N°01 : Cycle cellulaire.....	4
Figure N°02 : Structure de l'acide folique.....	5
Figure N°03 : Cycle des folates.....	6
Figure N°04 : Structure de la vitamine B12.....	7
Figure N°05 : Schéma d'absorption de la vitamine B12.....	8
Figure N°06 : Interrelation VitB12-folates.....	10
Figure N°07 : Image montrant une langue brillante.....	12
Figure N°08 : Répartition selon la catégorie des patients.....	27
Figure N°09 : Répartition annuelle des anémies mégaloblastiques.....	28
Figure N°10 : Répartition des patients adultes selon les services d'hospitalisation.....	30
Figure N°11 : Répartition des patients adultes selon le sexe.....	31
Figure N°12 : Répartition des patients enfants selon le sexe.....	32
Figure N°13 : Répartition des patients adultes selon l'âge.....	33
Figure N°14 : Répartition des patients adultes selon l'âge et le sexe.....	33
Figure N°15 : Répartition des patients enfants selon l'âge.....	34
Figure N°16 : Répartition des patients enfants selon l'âge et le sexe.....	35
Figure N°17 : Répartition des patients selon les signes cliniques.....	36
Figure N°18 : Résultats de l'hémogramme.....	38
Figure N°19 : Répartition en fonction du type d'anémie.....	39
Figure N°20 : Répartition en fonction de la sévérité de l'anémie.....	40

Liste des abréviations

Ac : Anticorps.

AZT : Azidothymidine.

DHF : Dihydrofolate.

EPH : Etablissement de proximité hospitalière

FI : Facteur intrinsèque.

FSP : Frotti sanguin périphérique.

Hb : Hémoglobine.

IM : Intramusculaire.

MGG : May-Grünwald-Giemsa.

PABA : Acide para amino benzoïque

PPHT : Pneumo phtisiologie

SPM : Splénomégalie.

THF : Tetrahydrofolate.

TMP : Thymidine monophosphate

TTP : Thymidine triphosphate

UMC : Urgences médico-chirurgicales.

UMP : Uridine monophosphate

Vit : Vitamine.

VGM : Volume globulaire moyen.

Introduction

L'anémie est définie par la diminution du taux d'hémoglobine (Hb) en dessous de :

- 13g/dl chez l'homme.
- 12g/dl chez la femme et l'enfant.
- 10.5g/dl chez la femme enceinte.
- 11g/dl chez le nourrisson.
- 16g/dl chez le nouveau-né (de 3 à 7 jours.) [1]

Elle est dite macrocytaire lorsque le volume globulaire moyen (VGM) est supérieur à 100 fl. Les anémies macrocytaires correspondent à des situations cliniques très différentes et peuvent être soit régénératives dans les suites d'une hémolyse, d'une hémorragie aigue, ou lors de la réparation d'une anémie centrale, soit arégénératives. Dans ce dernier cas, elles peuvent être mégalo-blastiques ou non mégalo-blastiques.

L'anémie macrocytaire mégalo-blastique est très fréquente en milieu hospitalier. Elle peut relever de plusieurs mécanismes, parmi lesquels nous citerons les principales causes, carencielles et non carencielles.

Les objectifs de ce présent travail est :

- D'évaluer la prévalence des anémies mégalo-blastiques en milieu hospitalier au niveau du service d'hémo-biologie du CHU de Tlemcen.
- D'établir les paramètres descriptifs, clinico-biologiques.

Partie théorique

I- DEFINITION :

L'anémie macrocytaire mégaloblastique résulte d'une anomalie de synthèse de l'ADN. Elle 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...).

Dans la grande majorité des cas, elle est liée à une carence en facteurs antipernicieux (Vit B12 et folates). Cependant certaines mégalo blastoses macrocytaires, notamment toxiques ou congénitales, ne s'accompagnent pas d'anomalies des folates ou de la vitamine B12.

II- EPIDEMIOLOGIE :

Beaucoup d'études ont été effectuées dans les pays développés sur les anémies mégalo blastiques d'origine carencielle.

Elles existent aussi bien chez l'homme que chez la femme, chez l'enfant et chez l'adulte à une fréquence diversement appréciée.

Elles relèvent le plus souvent d'une cause carencielle, il peut s'agir des :

1- Carences en folates :

Elles sont les plus fréquentes ; elles relèvent des carences d'apport. Les personnes victimes de ces carences sont les personnes âgées qui s'alimentent mal, les alcooliques chroniques mais aussi les femmes enceintes ou allaitantes et les enfants en bas âge de croissance.

Elles sont aussi décrites chez la femme enceinte avec une fréquence de 0.01 à 5% dans les pays développés de la zone tempérée (États-Unis, Europe du nord, Grande-Bretagne, France).

La fréquence est beaucoup plus élevée en Amérique centrale et du sud, Asie et proche orient.

2- Carences en vitamine B12 :

Plusieurs études ont montré que les carences en vitamine B12 par malabsorption sont plus fréquentes que les carences d'apport et touchent surtout les personnes âgées.

Par contre, d'autres études menées aux USA ont montré que les carences d'apport sont plus rencontrées et touchent plus de 50% des sujets âgés [2].

L'étiologie la plus fréquente des carences par malabsorption de la vitamine B12 est la maladie de BIERMER .Elle est le plus souvent rencontrée chez les nord Européens et les noirs américains. Elle est aussi fréquente en France.

Cette affection atteint surtout les sujets âgés aux alentours de 60 ans avec une prédisposition féminine. [3].

En Algérie avant 1970, la carence en folates était de loin la cause la plus fréquente. Actuellement, du fait de la supplémentation en acide folique des femmes enceintes, sa fréquence a nettement diminué [3].

Par contre, la carence en vit B12 semble plus fréquente. Probablement en rapport avec l'absence de prescription de cette vitamine comme fortifiant. Ainsi, la carence en vit B12 représente environ 3% des causes d'anémies chez l'adulte et est donc moins fréquente que la carence en fer, évaluée à 25%.

III- PHYSIOPATHOLOGIE DES ANEMIES

MEGALOBLASTIQUES :

1- Cycle cellulaire :

Le cycle cellulaire est divisé en 4 phases dénommées G1 ,S, G2,M. Au cours de la phase S s'effectue une synthèse d'ADN, le contenu d'ADN double témoignant du passage de l'état diploïde (2N chromosomes) à l'état tétraploïde(4N). C'est au cours de la phase M, ou phase mitotique que l'ADN se répartit à parts égales dans chaque nouvelle cellule.

Les folates et la vitamine B12 jouent un rôle important au cours de ce cycle, la carence en l'une de ces deux vitamines entrave donc la synthèse de l'ADN.

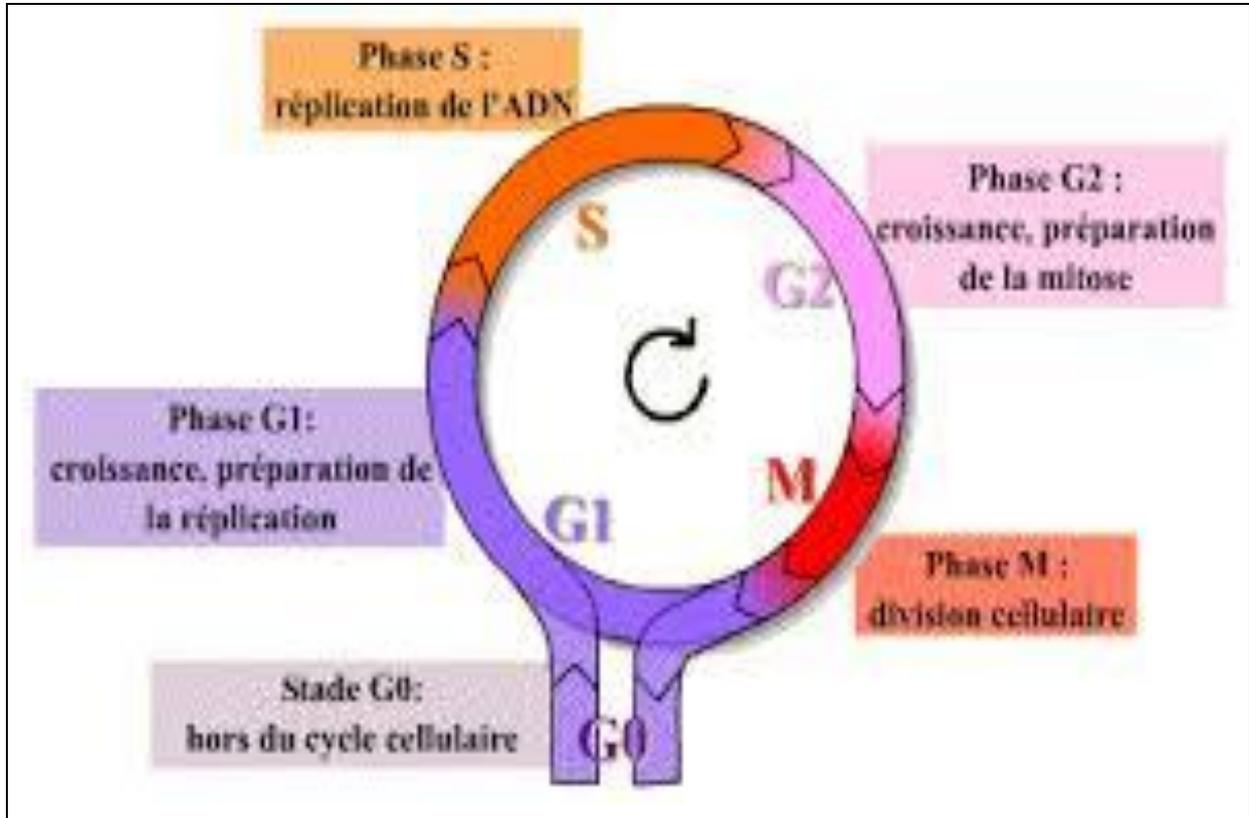


Figure N° 01 : Cycle cellulaire

2- Métabolisme des folates :

Le terme de folates désigne l'acide folique et ses dérivés. L'acide folique devient biologiquement actif après réduction en dihydrofolate (DHF) et en tetrahydrofolate (THF) par la dihydrofolate réductase, il y a ensuite formation de dérivés glutaminiques après fixations de résidus d'acide glutamique.

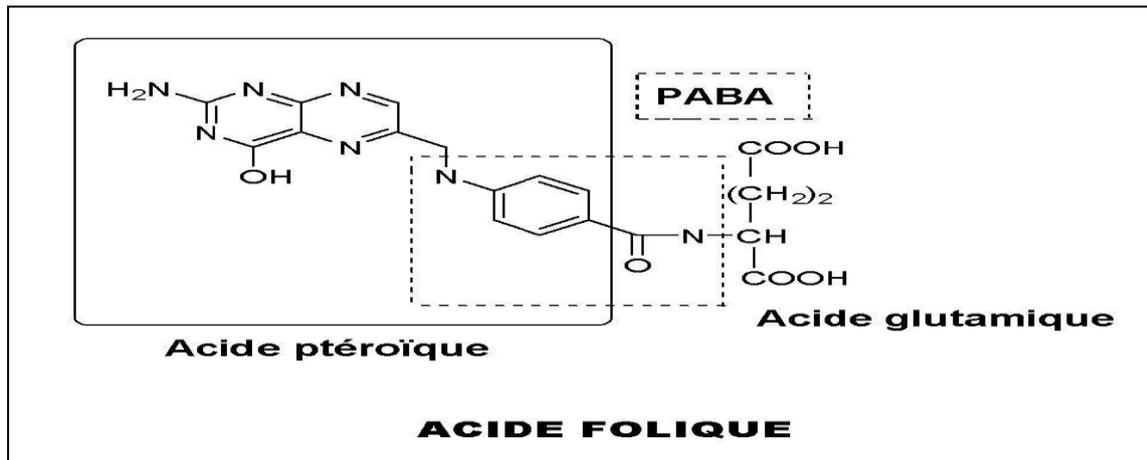


Figure N°02: Structure de l'acide folique

Les folates ou vitamine B9 sont apportés par l'alimentation. Ils sont présents dans de nombreux aliments (légumes verts, fruits, foie) et sont détruits par la cuisson. Les besoins quotidiens sont de l'ordre de 200 à 300 μg et sont largement couverts par un régime équilibré. Cependant, ils augmentent au cours de la croissance et de la grossesse.

Leur absorption se fait par un mécanisme actif au niveau du duodénum et du jéjunum proximal. Ils circulent sous forme de 5-méthyl-THF et sont utilisés par les cellules sous forme de poly glutamates.

Les réserves principalement hépatiques sont faibles ; de l'ordre de 7 à 12 mg et correspondent à une autonomie de 3 à 4 mois environ.

Les folates en transportant des radicaux mono carbonés, sont nécessaires à plusieurs réactions biochimiques : synthèse des purines, synthèse du thymidilate mono phosphate qui est incorporé à l'ADN, synthèse de méthionine, catabolisme de l'histidine, synthèse de l'acide glutamique.

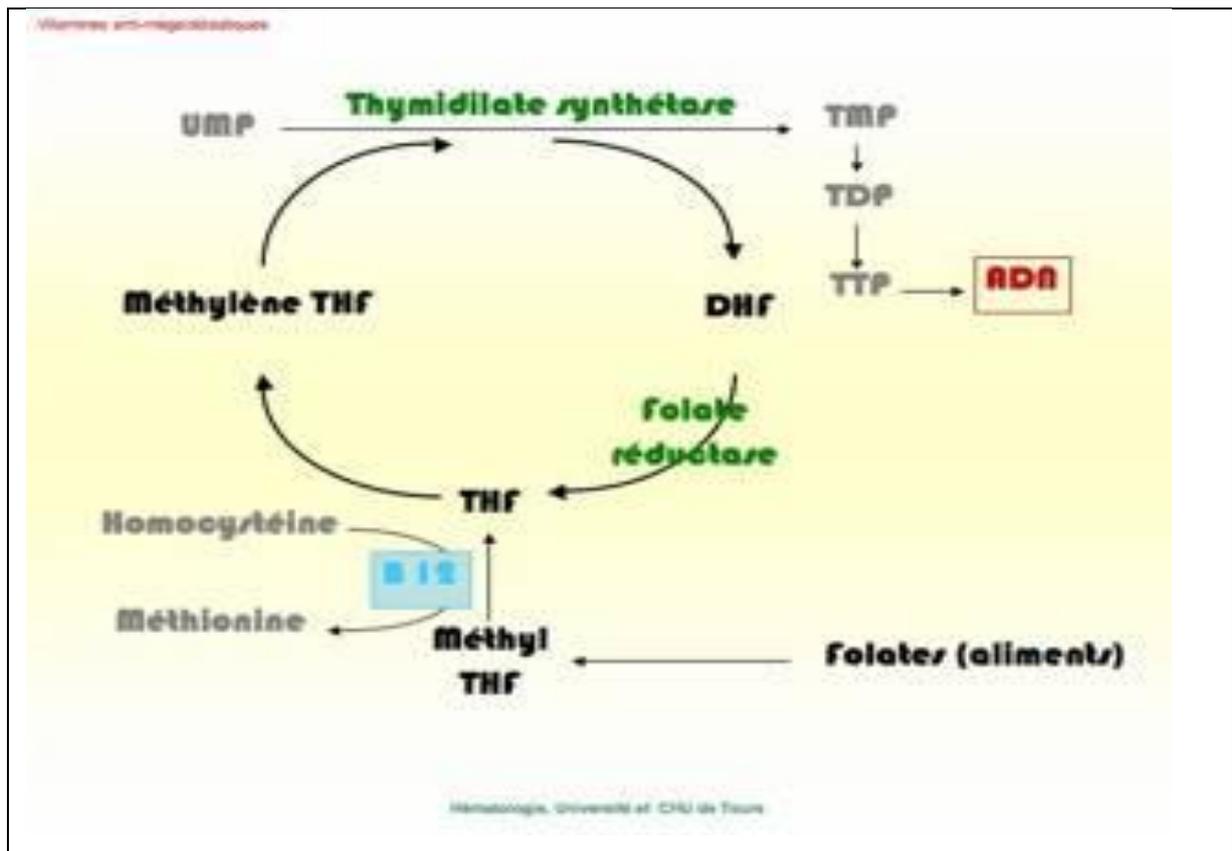


Figure N°03 : Cycle des folates

3- Métabolisme de la vitamine B12 :

La vitamine B12 ou cobalamines sont des molécules de structure porphyrinique. Les deux formes physiologiques actives sont la méthyl cobalamine et la 5'-desoxyadénosylcobalamine.

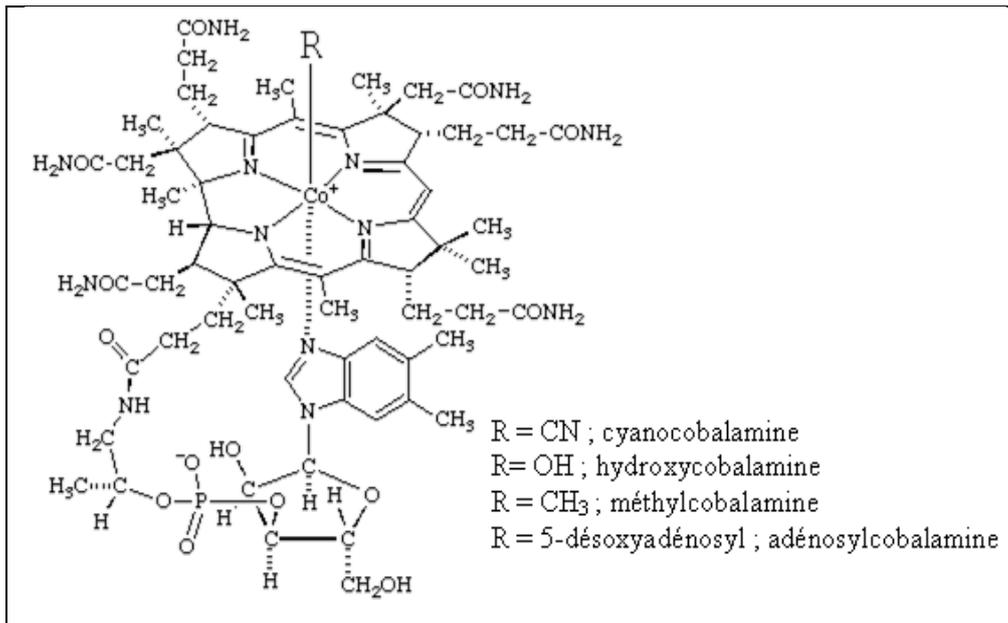


Figure N°04 : Structure de la vitamine B12

Les besoins quotidiens sont estimés entre 2 et 5µg. Ils sont largement couverts par une alimentation équilibrée. Le foie est l'aliment le plus riche en cette vitamine de même que les reins et les fruits de mer alors que les légumes, les céréales et les fruits en sont presque dépourvus.

Le facteur intrinsèque (FI) est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales du corps et du fundus de l'estomac. Il se lie avec la vitamine B12 dans l'intestin et est indispensable à son absorption. Celle-ci s'effectue au niveau de l'iléon terminal grâce à un récepteur spécifique sous la forme du complexe B12-FI, seule la vitamine B12 est absorbée, le FI est dégradé.

Une autre protéine peut transporter la vitamine B12 jusqu'au duodénum, c'est la protéine R qui est une protéine ubiquitaire se trouvant dans les larmes, la salive et l'estomac.

Une fois absorbée, la vitamine B12 se retrouve dans la circulation et le transport plasmatique est assuré par trois protéines appelées les transcobalamines (TCI, TCII, TCIII). La TCII est la plus importante car elle délivre la vitamine B12 aux cellules utilisatrices (moelle osseuse, foie...) par un mécanisme d'endocytose récepteur dépendant. Tandis que la TCI la transporte mais sans la délivrer aux cellules utilisatrices (forme de stockage).

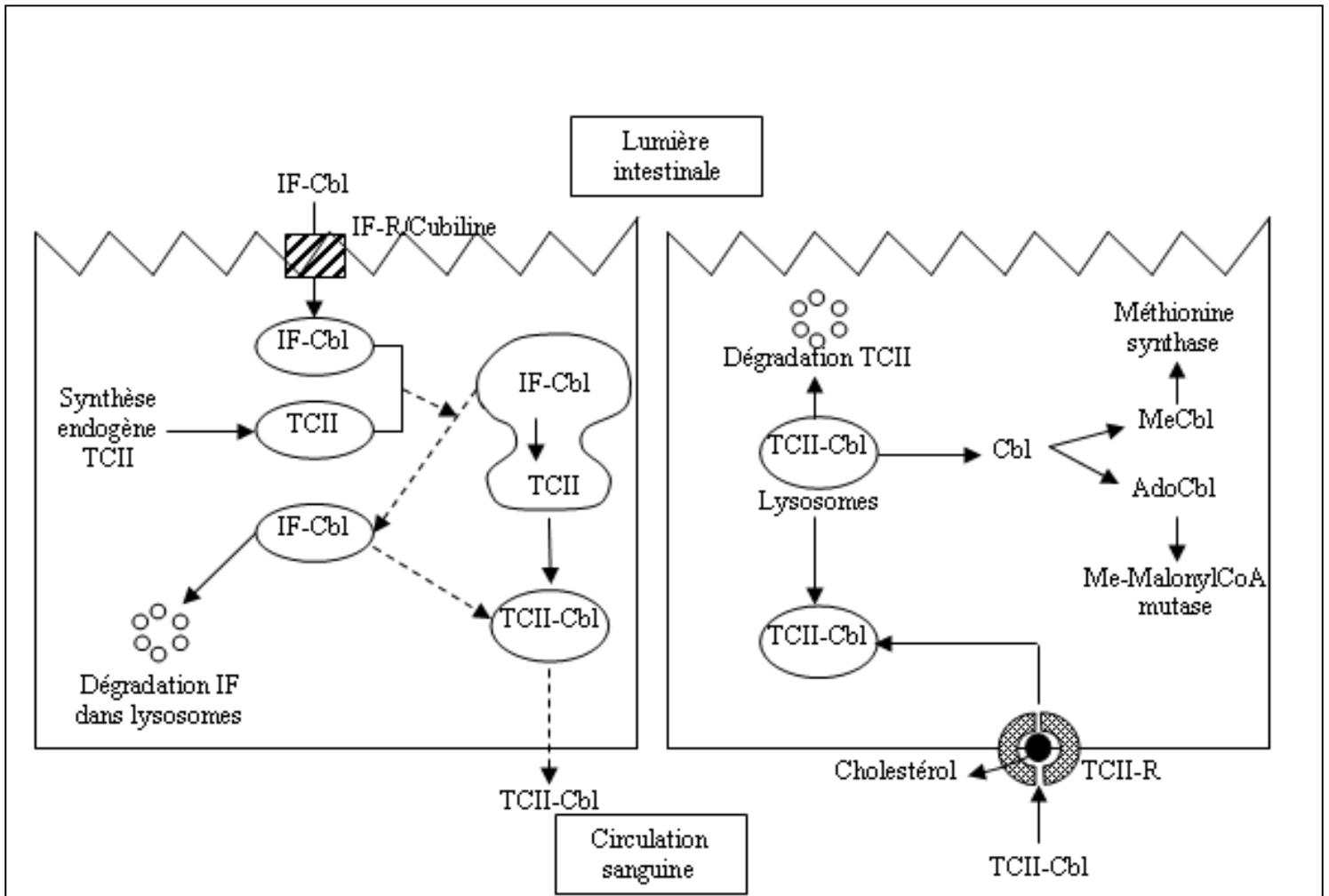


Figure N° 05: Mécanisme d'absorption de la vitamine B12.

L'organisme possède d'importantes réserves en vitamine B12, principalement hépatiques. Elles sont de 3 à 5 mg et permettent une autonomie de 3 à 4 ans, ce qui explique le caractère retardé des manifestations de la carence en vitamine B12.

Celle-ci intervient comme coenzyme dans la réaction de conversion de l'homocystéine en méthionine, dans la conversion de l'acide propionique en acide succinique, Elle est aussi nécessaire dans la transformation de l'acide glutamique en acide beta méthylaspartique.

4- Mégaloblastose médullaire :

La mégaloblastose médullaire se définit par une augmentation cellulaire de la taille des érythroblastes. Elle est visible sur le myélogramme après coloration au MGG, et se caractérise par un retard de maturation nucléo cytoplasmique. En d'autres termes, la maturation du noyau prend du retard sur la maturation du cytoplasme. Les cellules se chargent en ARN et ont un cytoplasme fortement basophile. Elles acquièrent un contenu sensiblement normal en hémoglobine. Le défaut de maturation nucléaire résulte d'une anomalie de la synthèse d'ADN qui nécessite la présence de folates et de vitamine B12 pour s'effectuer correctement. De nombreuses cellules entrent dans leur cycle mais sont incapables d'achever leur phase S normale. Il en résulte un aspect morphologique de retard de maturation du noyau qui reste jeune par rapport au cytoplasme qui mûrit normalement, avec insuffisance de mitoses d'où une inefficacité de l'érythropoïèse accompagnée d'une moelle riche en éléments érythroblastiques de grande dimension, il s'agit du gigantisme cellulaire.

De nombreuses anomalies morphologiques du noyau (chromosomes anormalement longs et fragiles) se développent au sein de chaque cellule. Ces anomalies intéressent toutes les lignées cellulaires à développement rapide et non pas uniquement la lignée érythroblastique. Ainsi, non seulement les lignées granuleuses et mégacaryocytaires sont également impliquées, mais aussi les autres lignées cellulaires à renouvellement rapide : cellules gonadiques, cellules muqueuses notamment buccales et digestives.

5- Conséquences des troubles des folates et de la vitamine B12 :

Les troubles de métabolisme des folates prédominent du fait des faibles réserves de l'organisme.

Les troubles de transport et de l'utilisation intracellulaire sont beaucoup plus rares.

Ces troubles vont entraîner des anomalies de la division cellulaire avec allongement de la phase de la mitose et induire des perturbations au niveau de tous les tissus à renouvellement rapide (cellules de la moelle osseuse, de l'épithélium buccal, cellules intestinales et vaginales) et sont responsables de signes cliniques à type de glossites, douleurs abdominales, stérilité.

Cette diminution de la méthionine entrainerait un trouble des réactions de méthylation et notamment de la synthèse de certains dérivés méthylés (phosphatidylcholine) entrant dans la constitution de la gaine de myéline.

IV- MANIFESTATIONS CLINIQUES :

1- Signes généraux :

Les signes cliniques sont avant tout des signes généraux en rapport avec la baisse du taux d'hémoglobine réalisant un syndrome anémique plus ou moins sévère. La première description, faite par Addison en 1855, reste jusqu'à l'heure actuelle valable. Outre la pâleur, l'asthénie et la survenue de dyspnée et de palpitations, cet auteur a insisté sur le teint cireux, et l'absence d'amaigrissement. On peut voir parfois un léger œdème malléolaire.

Avant l'apparition de la vitaminothérapie, ces anémies étaient qualifiées de pernicieuses car du fait de l'asthénie extrême, ces malades étaient confinés au lit. Ils pouvaient présenter quelques troubles psychiques et, finalement décédaient dans un état de prostration.

2- Signes spécifiques de la carence :

a) Manifestations neurologiques :

Le syndrome neuro anémique survient électivement dans les déficits en vitamine B12. Il peut même précéder l'anémie. Il réalise typiquement le tableau d'une sclérose combinée de la moelle : Elle associe une atteinte des fibres longues se traduisant par des paresthésies, des douleurs, des troubles de la marche, un signe de Ronberg, une perte du sens de position des orteils et de la sensibilité au diapason, et d'autre part, un syndrome pyramidal. Ce dernier peut se limiter à un signe de Babinski, ou à une hyper réflexivité tendineuse remplaçant l'aréflexie de l'atteinte des fibres longues et parfois une diminution de la force musculaire. Depuis l'apparition de la vitaminothérapie, ce syndrome neuro-anémique reste la conséquence clinique la plus grave de l'avitaminose B12. Il est lent à apparaître et ne régressera que lentement et incomplètement sous traitement vitaminique. L'administration d'acide folique n'empêche pas son développement ou peut même l'aggraver.

Les conséquences neurologiques de la carence en folates sont encore mal connues. On les a surtout signalées en milieu psychiatrique et chez les alcooliques. Elles comporteraient des troubles psychiques, des syndromes cérébelleux ou poly névritiques. [4]

b) Atteinte des tissus à renouvellement rapide :

-**Signes digestifs** : la glossite atrophique se traduit par des troubles subjectifs (brûlures surtout pour les mets chauds et épicés) et objectivée par une langue lisse, dépapillée, d'abord sur la pointe et les bords. A un stade tardif de la carence, la langue apparaît abrasée, polie, brillante et la réparation sera plus difficile sous traitement. En fait, toute la muqueuse digestive est intéressée, les malades se plaignent souvent des douleurs abdominales, de troubles dyspeptiques divers, de constipation ou même de diarrhées. L'exploration du tractus digestif peut montrer l'existence d'une malabsorption généralement discrète et d'un gigantisme des cellules muqueuses, le tout régressant rapidement sous traitement substitutif.



Figure N°07 : Image montrant une langue brillante

-**Signes génitaux** : Les muqueuses vaginales sont touchées mais sans conséquences cliniques. Il a été démontré récemment que la stérilité est fréquente chez la femme en période d'activité génitale, et parallèlement l'asthénospermie chez l'homme, en cas de carence en vitamine B12. La vitaminothérapie fait alors réapparaître une fertilité. Enfin, un état subfertile est assez fréquemment noté dans les anémies sévères, avec augmentation du métabolisme basal.

-**Signes cutanés** : Dans les carences en vitamine B12, une hyperpigmentation cutanée, notamment au niveau des régions palmaires peut se voir chez les sujets noirs.

L'examen clinique montre assez souvent, un subictère conjonctival, parfois une splénomégalie modérée. Par ailleurs, il n'y a ni adénopathies, ni hépatomégalie.

V- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

1- Hémogramme :

- anémie modérée (Hb : 7-10 gr/dl) à sévère (Hb <7 gr/dl) macrocytaire (souvent VGM supérieur à 120 fl), normochrome. Elle est souvent associée à : une leucopénie et/ou thrombopénie (modérées) réalisant un tableau de pancytopénie.

2- Frottis sanguin périphérique (FSP):

- Anomalies des GR : Anisocytose avec hématies de grande taille ou macrocytes, anisochromie, polychromatophilie, ponctuations basophiles, corps de Jolly, anneaux de cabot, ovalocytose.
- Anomalies des polynucléaires : polynucléaires de grande taille avec noyaux hyper segmentés.
- Anomalies des plaquettes : plaquettes géantes.

3- Taux de réticulocytes :

Normaux ou bas, en dessous de 120 g/l témoignant du caractère central de cette anémie.

4- Myélogramme :

C'est l'examen de base qui permet de porter le diagnostic cytologique d'une anémie mégalo-blastique. Le prélèvement de moelle osseuse se fait par ponction sternale ou au niveau de la crête iliaque. Le patient doit rester allongé, le prélèvement se fait après désinfection locale et éventuellement légère anesthésie locale à l'aide d'un trocart ou le plus souvent d'une fine aiguille à ponction. Une petite quantité de moelle est aspirée, et l'aiguille est aussitôt retirée. Le prélèvement est alors rapidement réparti sur des lames pour réaliser des frottis qui seront ensuite colorés au May-Grünwald-Giemsa(MGG) et observés au microscope optique.

L'examen microscopique des frottis médullaires montre :

- Au niveau de la lignée érythroblastique :

- Une moelle très riche apparaissant intensément bleue (basophilie due à la synthèse d'ARN).
- Une augmentation du pourcentage des érythroblastes : hyperplasie érythroblastique.
- Une mégaloblastose : augmentation de la taille des érythroblastes.
- Un asynchronisme de maturation nucléo cytoplasmique aux noyaux «jeunes » (chromatine fine) et cytoplasme acidophile.
- Les autres signes de dysérythropoïèse se résument en des:
 - Mitoses anormales.
 - Polyploïdie.
 - Corps de Jolly et ponctuations basophiles.

- Au niveau de la lignée granuleuse et plaquettaire :

- Une augmentation de la taille des myélocytes et des métamyélocytes et des mégacaryoblastes hyper segmentés.

5- Examens à visée étiologique :

Une fois le diagnostic de l'anémie mégaloblastique est posé sur le myélogramme, la 2eme étape consiste à rechercher l'origine de cette anémie .Celle ci relève le plus souvent de carence et pour cela, le dosage des vitamines correspondantes est indispensable.

a- Dosages vitaminiques :

Ils ont un intérêt considérable puisqu'ils permettent a eux seuls de confirmer une carence vitaminique.

Les premières techniques de référence sont les techniques microbiologiques. Elles sont longues et minutieuses et actuellement abandonnées. Elles consistent à étudier la croissance d'un micro-organisme dépendante du facteur vitaminique à doser. On mesure cette croissance soit par l'opacification du milieu, soit par l'abaissement du pH secondaire à la production d'acide lactique. Les germes les plus couramment utilisés sont : pour la vitamine B12 :Euglenagracilis, Lactobacillusleichmannii et pour les folates : Lactobacillus casei.

L'activité folique des hématies est environ 30 fois plus grande que celle du sérum. Les échanges entre hématies et sérum sont faibles. Une baisse du taux des folates érythrocytaires traduit donc une déplétion des réserves assez importante et déjà ancienne. Alors qu'une baisse des taux sériques peut indiquer un déficit plus récent de la balance métabolique.

Il existe d'autres techniques pour le dosage de ces vitamines. Il s'agit des techniques de radio dilution isotopique qui ont pour principe la fixation de vitamine marquée (folates ou vit B12) sur un accepteur spécifique (FI pour la B12, protéine lactée pour les folates). Ces techniques sont plus rapides que les précédentes mais surestiment légèrement les taux sériques car elles dosent également des analogues inactifs, donc leur sensibilité est diminuée et restent moins fiables.

Les valeurs de référence :

La carence en folates se traduit par : (Normale : < 4 ng /ml)

- Folates érythrocytaires < 150 µg/l.
- Folates sériques < 4 µg/l.
- Vitamine B12 normale ou discrètement abaissée.

La carence en vitamine B12 se traduit par :(Normale : > 200 pg/ml).

- B12 fortement diminuée < 100 µg/l.
- Folates sériques normaux ou augmentés.
- Folates érythrocytaires diminués.

Des carences mixtes sont possibles.

b- Tests thérapeutiques :

Ils peuvent être utiles quand les dosages sont impossibles ou en attendant les résultats.

Ils consistent à injecter, quotidiennement pendant 6 jours en IM des doses physiologiques de la vitamine suspectée :

- 1 µg de B12.
- 50 µg d'acide folique, il peut être administré par voie orale ou parentérale.

En cas de carence en l'une de ces deux vitamines, on voit apparaître entre le 3ème et le 8ème jour la crise réticulocytaire : réticulocytes $> 200000/\text{mm}^3$.

Une absence totale de réponse au traitement permet pratiquement d'exclure une origine carencielle.

c- Dosages biochimiques :

Peuvent révéler des signes témoignant de l'hémolyse intramédullaire à savoir :

- Augmentation de la bilirubine libre sérique (Normes : 0.3 - 1.9 mg/dl).
- Augmentation des LDH (Normes : 190-430 UI/l si dosage à 37°C).

VI- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

La définition de l'anémie mégaloblastique étant essentiellement morphologique, le diagnostic différentiel pose généralement peu de problèmes. Quelques difficultés doivent cependant être soulignées.

1- Une macrocytose modérée (de l'ordre de 100 Fl) est couramment observée dans les anémies fortement régénératives secondaires à des hémorragies massives ou surtout à de grandes hémolyses. La moelle riche en macro blastes peut prêter à confusion avec certaines mégaloblastoses intermédiaires. Le diagnostic est habituellement aisé car le taux de réticulocytes est très élevé.

2- Certaines insuffisances médullaires peuvent entraîner une anémie macrocytaire avec moelle mégaloblastoïde. Le diagnostic doit être facilement redressé devant l'importance de la pancytopenie, grâce à la biopsie médullaire.

3- Les anémies réfractaires, et notamment l'anémie sidéroblastique idiopathique acquise réalisent plus couramment un tel tableau hématologique. L'attention doit être attirée par la normalité des taux vitaminiques. Le diagnostic est confirmé par la recherche de sidéroblastes en couronnes après coloration de Perls des frottis médullaires et/ou d'un excès de myéloblastes.

4- Les affections malignes : érythrémiées malignes et érythroleucémies. Le diagnostic repose classiquement sur les nombreuses anomalies morphologiques associées à la

mégalo-blastose, polyploïdie, mitoses anormales, caryorrhéxie, etc. une grande prudence est cependant nécessaire car ces anomalies peuvent être rencontrées dans de profondes carences vitaminiques et la certitude repose sur l'existence d'une myéloblastose.

VII- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

A-Causes carencielles :

1- Déficits en folates :

a- Carence relative par augmentation des besoins :

- Grossesse chez la multipare ou grossesse gémellaire, prématuré.
- Anémies chroniques, notamment anémies hémolytiques congénitales, anémies réfractaires.
- Croissance, cancers, dermatoses exfoliantes.
- La carence aiguë en folates (anémie et thrombopénie) s'observe en milieu de réanimation : infections sévères, insuffisance rénale, nutrition parentérale, hémodialyse.

b- Carences d'apport alimentaire :

Elles sont fréquentes, les principales causes sont :

- Diminution de la teneur en folates des aliments par ébullition prolongée, congélation, lyophilisation, stérilisation...
- Régime déséquilibré (sans légumes verts, fruits ou laitage).
- Malnutrition.
- Alcoolisme.
- Modification de l'alimentation chez le sujet âgé.
- Les malades souffrant des troubles psychiatriques.

c- Malabsorption digestive :

- Résection chirurgicale du grêle proximal. Autres atteintes : lymphomes, sclérodermies.
- Entéropathies : maladie cœliaque, maladie de Whipple.
- Sprue tropicale.
- Déficit congénital sélectif.

d- Médicaments :

- Anti foliques : méthotrexate, triméthoprim, triamterène.
- Hydantoïne, barbituriques, salazopyrine, pyriméthamine.

e- Ethylisme chronique et cirrhose : Plusieurs mécanismes sont impliqués :

- Malnutrition.
- Besoins accrus.
- Anomalies de l'utilisation.

f- Les exceptionnels déficits congénitaux du métabolisme des folates.

2- Déficits en vitamine B12 :

a- Malabsorption digestive d'origine gastrique : par déficit en FI. Elle est dominée par :

α . Maladie de Biermer

Autrefois appelée anémie pernicieuse, est le prototype des anémies mégalo-blastiques carencielles en vitamine B12.

C'est une maladie auto-immune affectant principalement la femme après 40ans. Elle est caractérisée par une malabsorption sélective de la vitamine B12 par tarissement de la sécrétion du FI.

Elle est parfois associée à un diabète, vitiligo ou à une pathologie thyroïdienne auto-immune. Le diagnostic de la maladie de Biermer repose sur l'association d'un ensemble d'arguments.

❖ *Arguments de présomption car non spécifiques :*

- Diminution importante de la vitamine B12 sérique
- Syndrome neurologique
- Aspect atrophique à la fibroscopie (avec des biopsies qui révèlent une atrophie gastrique et une infiltration lymphoplasmocytaire) elle est définitive et s'accompagnera d'une augmentation du risque de cancer gastrique ce qui justifiera une surveillance par fibroscopie tous les ans.

- Au tubage gastrique, on trouve une achylie avec chlorhydrate (également définitive) persistante après stimulation par la penta gastrine (histamino résistante).
- Présence d'auto AC sériques, anti cellules pariétales de l'estomac.
- Tests de la traversée digestive : ont un intérêt diagnostique pour comprendre le mécanisme d'une carence, le plus utilisé est le test de schilling, sans adjonction de FI, pathologique. Ce test étudie l'absorption intestinale de la vitamine B12. Technique :
 - Ingestion peros de B12 marquée.
 - Injection de 1000µg de B12 non marquée, en IM pratiquée 2h après l'ingestion orale. Elle permet de chasser la B12 marquée dans les urines.
 - Mesure de la radioactivité urinaire des 24h suivant l'ingestion.
 - Normalement la radioactivité urinaire dépasse 10% de la dose ingérée au-dessous de 10%, cela signifie une malabsorption de la B12.

❖ Arguments de certitude :

- Absence totale de FI dans le liquide gastrique.
- Présence d'auto AC sériques anti FI (bloquants spécifiques de la maladie de Biermer ou précipitants de moindre intérêt diagnostique).
- La normalisation du test de schilling après adjonction peros de FI. Le test de schilling complet ou FI, avec ingestion simultanée de la vitamine B12 et FI radiomarqués par un isotope différent : B12 libre et B12+FI.

Ces différents tests diagnostiques sont particulièrement utiles dans les formes décapitées, par une vitaminothérapie intempestive (à rechercher soigneusement par l'interrogatoire).

❖ Evolution et pronostic :

La maladie de Biermer est une maladie à vie nécessitant un traitement continu, en sachant le risque :

- De cancer gastrique : De pronostic sombre, révélé par des douleurs épigastriques et altération de l'état général.
- De sclérose latérale amyotrophique : apparaissant en cas d'interruption du traitement, régressant peu à peu à la reprise de la vitaminothérapie.

β. Déficit congénital en FI.

b- Malabsorption digestive d'origine intestinale :

- Résection distale du grêle.
- Entéropathies : maladie de crohn.
- Pullulation microbienne (par captation ou dégradation de la B12).
- Bothriocéphale (parasite intestinal consommant la B12).
- Malabsorption congénitale digestive (maladie d'Imerslund).

c- Insuffisance pancréatique externe .

d- Médicaments pouvant inhiber l'absorption (rares) : colchicine, néomycine, phénytoïne.

e- La carence d'apport est exceptionnelle (végétarien strict, kwashiorkor).

f- Déficits congénitaux pouvant toucher le transport ou l'utilisation :

Le déficit en transcobalamine TC II se traduit par une anémie mégaloblastique précoce dès les premières semaines de la vie, souvent associé à un déficit immunitaire. Le taux de la vitamine B12 est généralement normal. Le traitement consiste en injections rapprochées de fortes doses d'hydroxocobalamine.

B-Causes non carentielles :

1. Causes toxique :

- Ces toxiques sont médicamenteux et correspondent à la classe des antibiotiques (exemples : diphénylhydantoïne, méthotrexate, pyriméthamine, triamterène, etc...).
- Le méthotrexate interfère avec la réplication de l'ADN en inhibant la thymidilate synthétase ; la pyriméthamine bloque cette même enzyme mais plus faiblement.
- D'autres agents antimétaboliques ont également un mécanisme d'action antifolique (exp : azathioparine, hydroxyurée...) ainsi qu'à un médicament. Antiviral, l'azidothymidine (AZT), utilisé dans le traitement du SIDA.

2. Causes génétiques :

Des anomalies enzymatiques du métabolisme des folates et des cobalamines sont responsables d'anémie mégaloblastique. Une anémie de ce type a ainsi été décrite chez des

enfants ayant un déficit en méthionine synthétase. L'acidurie orotique est également un déficit enzymatique du métabolisme des bases pyrimidiques associé à une mégaloblastose.

3. Problèmes diagnostiques des carences mixtes :

L'association d'une carence vitaminique à une carence martiale est de diagnostic plus délicat. L'anémie semble normocytaire et le frottis sanguin ne montre pas toujours de dimorphisme érythrocytaire.

Rappelons que le dosage du fer sérique n'est pas un témoin du métabolisme martial chez les patients atteints d'anémie mégaloblastique. Le terrain sur lequel survient l'anémie (ex : grossesse, gastrectomie, hémodialyse...) oriente le plus souvent le diagnostic. L'anémie ne devient franchement macrocytaire ou microcytaire qu'avec la correction d'une des carences.

les anémies par carence vitaminique sans grande macrocytose ni mégaloblastose franche. Ces formes sont surtout le fait des carences multiples intéressant, en plus des déficits vitaminiques, le fer et aussi les protéines.

VIII-TRAITEMENT :

1- But du traitement :

- Ramener l'hémoglobine à un taux normal.
- Permettre la reconstitution des stocks de vitamine déficitaire de l'organisme afin de corriger les anomalies cliniques et biologiques
- Traiter la cause de la carence
- Prévenir les carences (états de malabsorption et grossesse).

2- Moyens :

a- Transfusion de concentrés globulaires :

Elle est rarement utilisée puisque l'anémie se constitue lentement et est souvent bien tolérée. Parfois notamment en cas d'angor, il peut être utile de transfuser lorsque les taux d'hémoglobine atteignent 8g/dl.

b- Traitements vitaminiques :

- Acide folique et ses dérivés :

Il existe 2 formes thérapeutiques correspondant à l'acide folique (spéciafodine) en comprimé de 5mg donné par voie buccale et à une forme parentérale correspondant à l'acide folique (léderfoline) en ampoule de 5mg.

Les carences en folates doivent être traitées avec 4 comprimés par jour pendant un minimum de 2 mois. Une dose identique sera prescrite préventivement dans les derniers mois de la grossesse, au cours des anémies hémolytiques chroniques, et dans les pathologies intestinales chroniques.

La voie parentérale est réservée aux grandes malabsorptions digestives. La surveillance de l'efficacité du traitement curatif est effectuée à l'aide d'une numération globulaire hebdomadaire et du contrôle de la crise réticulocytaire au 8^{ème} jour.

- Vitamine B12 :

Il existe 2 formes thérapeutiques correspondant à des ampoules de 1000 µg pour injection IM, cyanocobalamine et hydroxocobalamine. Cette dernière forme est à préférer en raison de son meilleur stockage hépatique.

Le traitement curatif comporte une dose de charge de 1000 µg par jour par voie IM pendant quelques jours pour reconstituer les réserves, suivi d'un traitement d'entretien par des injections intramusculaires, d'abord mensuelles puis trimestrielles, lorsque la cause de la carence ne peut être guérie.

L'exemple typique en est la maladie de Biermer ou le traitement par la vitamine B12 doit être donné à vie. La vitaminothérapie peut être associée, à son début, à un traitement martial pour prévenir la carence en fer.

Le traitement préventif, en cas de terrain prédisposé à une carence consiste en une injection IM de 1000 µg par mois, puis trimestriellement, tout en surveillant l'hémogramme.

c- Traitement étiologique :

Le traitement de la cause s'impose quand il est possible .Il consiste à traiter l'origine de la carence : arrêt de la prescription médicamenteuse responsable, traitement de la malabsorption, correction du régime alimentaire, adaptation des apports aux besoins vitaminiques...etc.

Partie pratique

Cette présente étude a pour objectifs suivants :

- ❖ D'évaluer la prévalence des anémies mégaloblastiques en milieu hospitalier au niveau du service d'hémodiologie du CHU de Tlemcen.

- ❖ D'établir les paramètres descriptifs, clinico-biologiques.

I- Patients et méthodes :

1- Cadre et durée de l'étude :

L'étude que nous avons menée au laboratoire d'hémiobiologie est une étude rétrospective s'étalant de janvier 2004 à décembre 2013.

Le nombre total de cas recensé est de 95 patients.

2- Critères d'inclusion :

A été inclus tout patient adulte ou enfant hospitalisé au CHU de Tlemcen et ayant bénéficié d'un myélogramme avec comme conclusion : anémie mégalo-blastique.

La catégorie des enfants englobe les nourrissons et les enfants de 6 mois jusqu'à 15 ans.

La catégorie des adultes englobe tous les adultes à partir de 18 ans.

3- Critères d'exclusion :

Sur les 95 dossiers répertoriés, nous n'avons retenu que 82 dossiers vu l'absence de l'âge et du service d'hospitalisation.

4- Méthodologie :

A partir des myélogrammes des patients, nous avons cherché leurs dossiers respectifs dans le but de recueillir toutes les informations nécessaires à l'étude. Nous nous sommes basés sur la fiche des renseignements clinico-biologique envoyée en même temps que le myélogramme si nécessaire complétée au niveau du service d'hospitalisation.

Nous nous sommes intéressées particulièrement à :

- Etat civil du patient : Age sexe.
- Service d'hospitalisation.
- Antécédents médico-chirurgicaux personnels.
- Mode de découverte des symptômes et histoire du malade.
- Traitement reçu.
- Examen clinique complet.

Toutes ces données sont par la suite saisies sur Excel 2010 puis analysées. Les variables retenues sont représentées en termes d'effectif et ou/ pourcentage qui a été calculé pour un certains nombre de paramètres comme : sexe, type d'anémie, service d'hospitalisation... Par ailleurs, nous avons établi aussi des histogrammes pour un certains nombre de paramètres comme l'âge, les signes cliniques, et les types d'anémie.

II- Résultats :

A. Résultats épidémiologiques :

1- Nombre total de cas avec répartition selon la catégorie de patients :

- Sur 2240 myélogrammes effectués de Janvier 2004 à Décembre 2013, 95 anémies mégaloblastiques ont été répertoriées soit une fréquence de 4,24%.
- Sur les 95 myélogrammes d'anémie mégaloblastique, 13 patients chez lesquels nous n'avons pas eu d'informations concernant l'âge.
- Sur un total de 82 patients anémiques mégaloblastiques, nous comptons 69 adultes soit 84% et 13 enfants soit 16%.

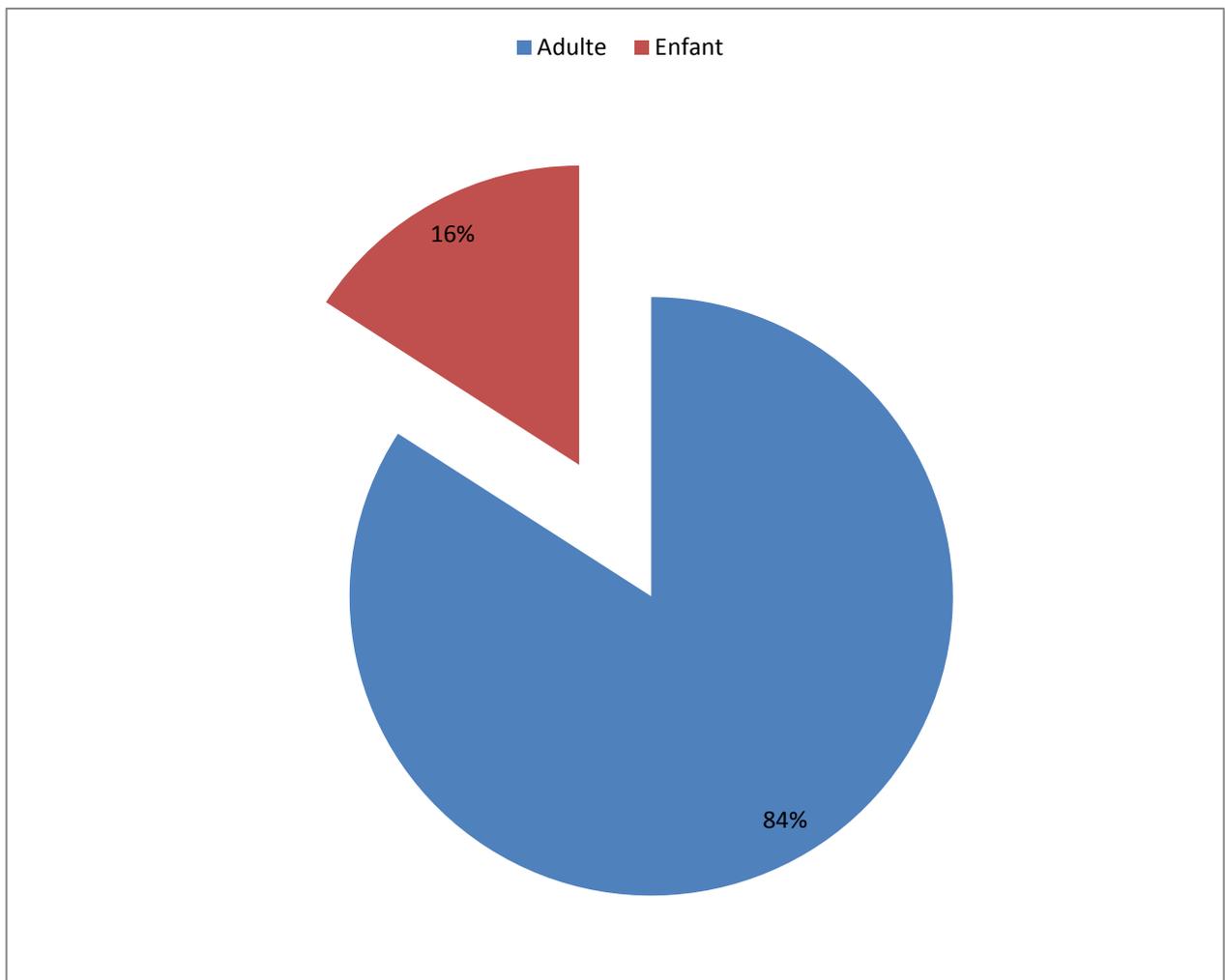


Figure N°08 : Répartition de l'anémie selon la catégorie des patients

2- Répartition annuelle de l'anémie mégaloblastique :

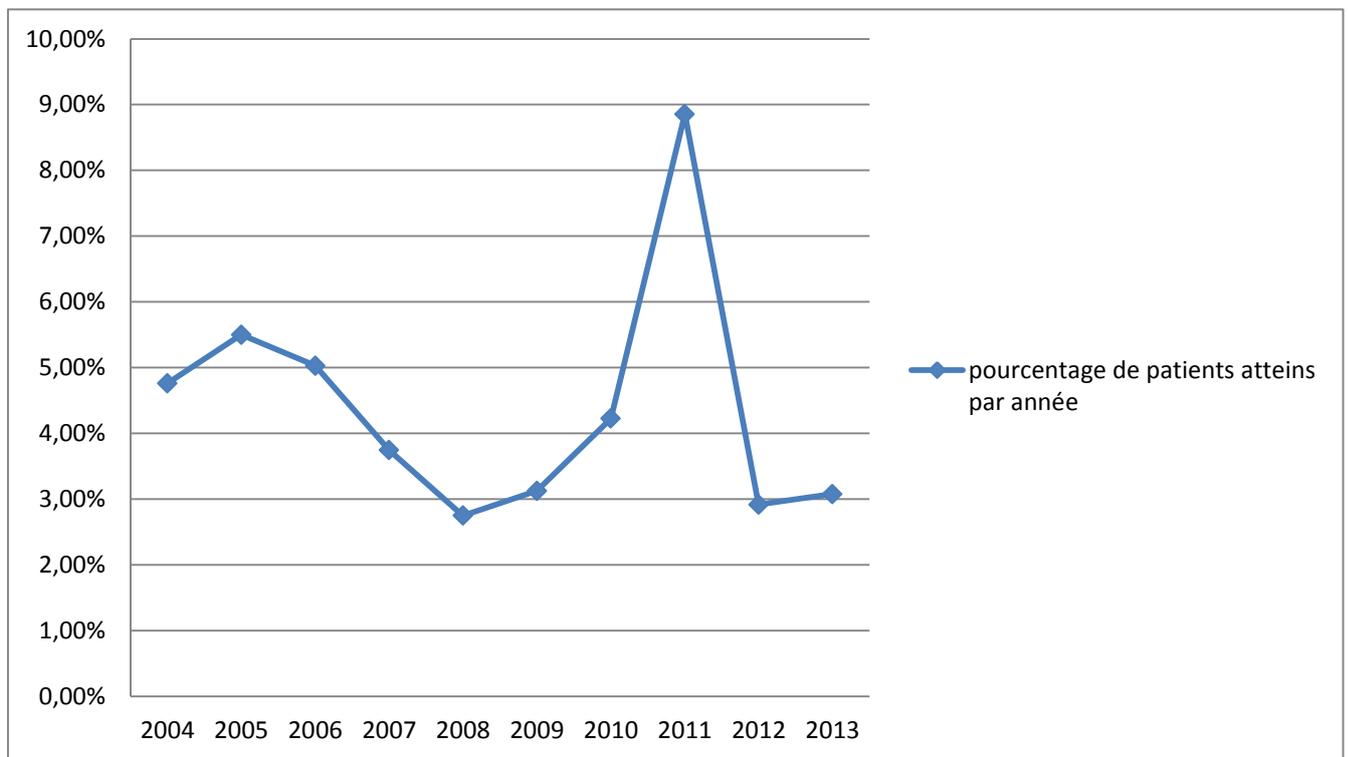


Figure N° 09 : Répartition annuelle des anémies mégaloblastiques

- Le nombre de patients pris par année présentant une anémie mégaloblastique est compris entre 5 et 17 avec une moyenne de 9,5 patients et une médiane de 9 patients par an.
- Toutefois il existe un pic au courant de l'année 2011 avec un nombre maximal de 17 cas.

3- Répartition de l'anémie en fonction des services d'hospitalisation chez l'adulte :

Sur la totalité des dossiers retenus avec pour diagnostic anémie mégaloblastique, 75 patients proviennent des services suivants :

- 27 Hématologie clinique.
- 6 Néphrologie.
- 3 Neurologie.
- 1 maladie infectieuse.
- 8 Maternité.
- 5 Médecine interne.
- 5 Gastro-entérologie.
- 1 Rééducation.
- 1 Réanimation.
- 13 UMC.
- 1 Chirurgie A.
- 1 Chirurgie B.
- 2 PPHT.
- 1 EPH Maghnia

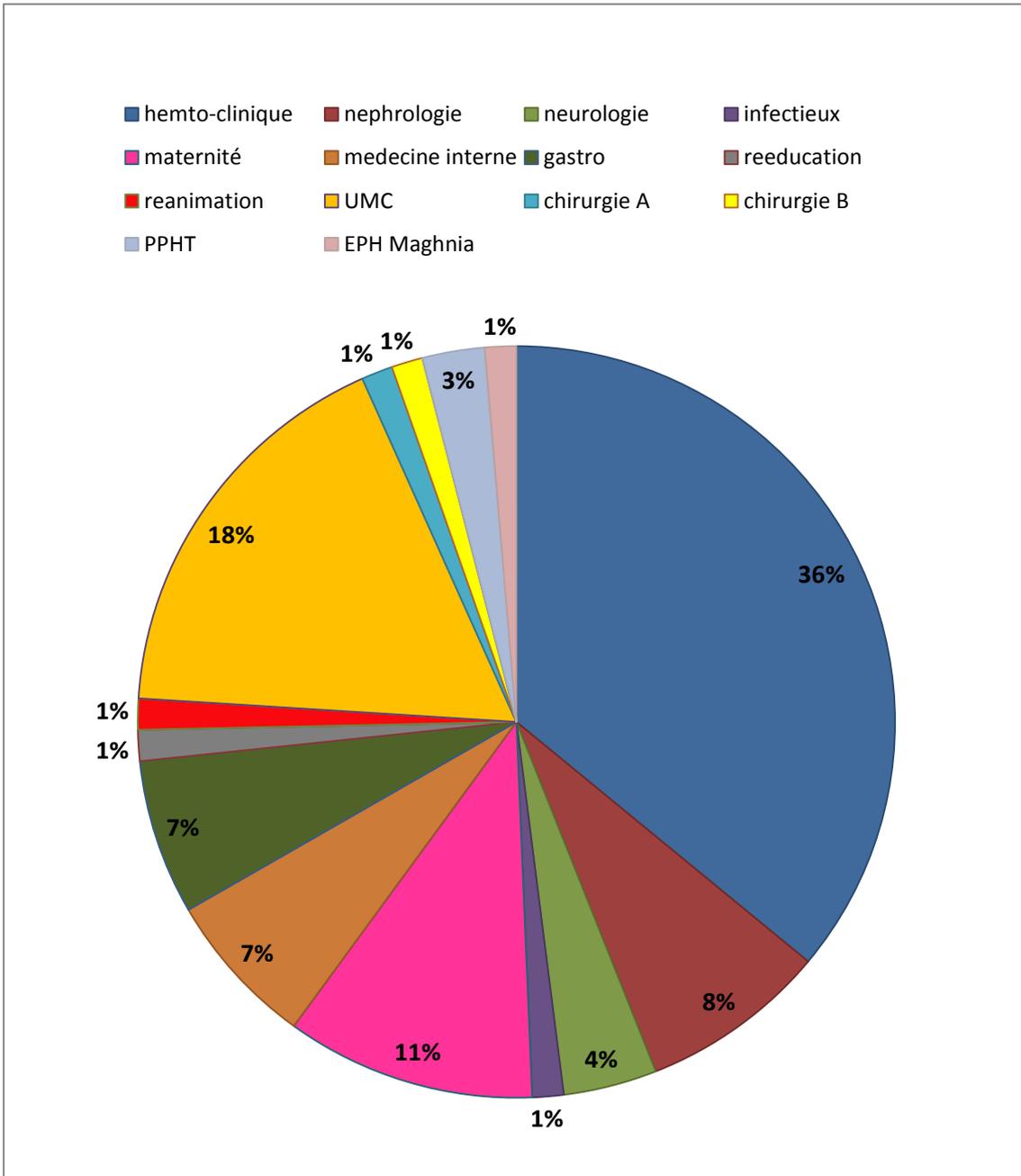


Figure N°10 : Répartition des patients adultes selon le service d'hospitalisation

4- Répartition des patients adultes en fonction du sexe :

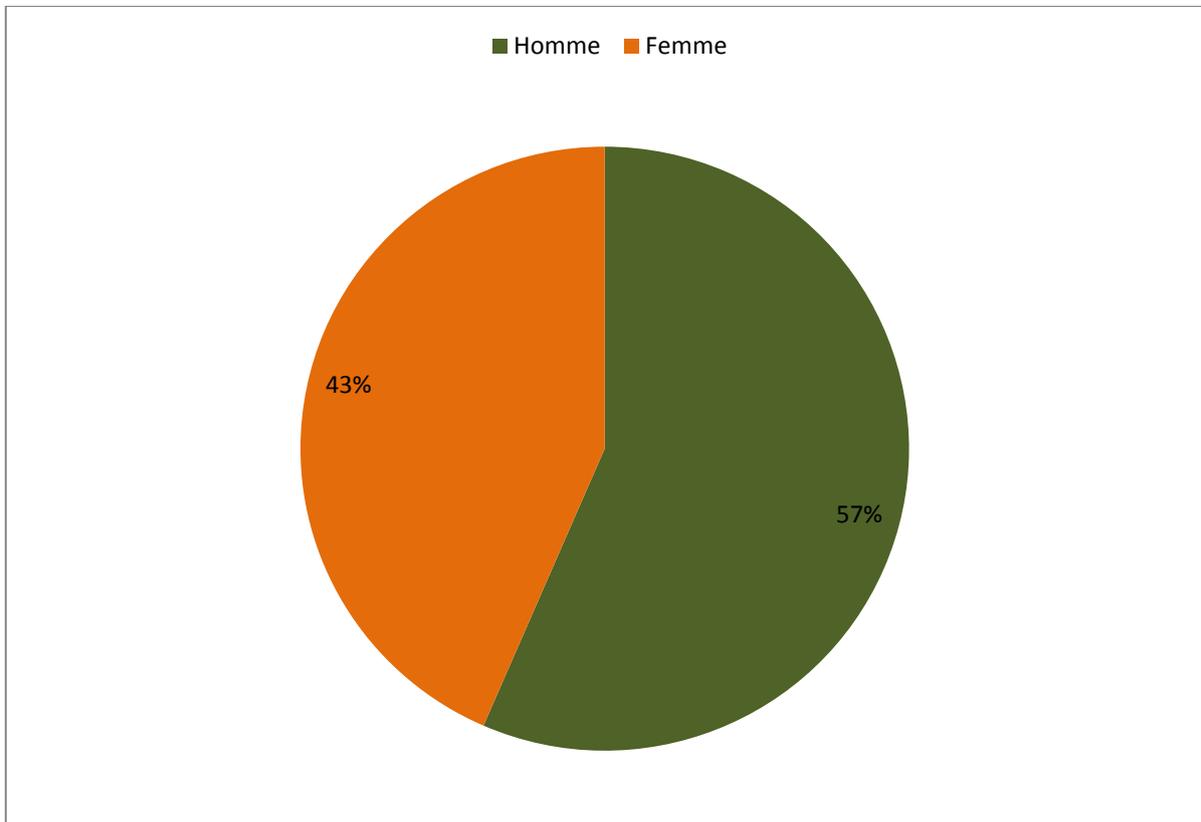


Figure N° 11: Répartition des patients adultes selon le sexe

Sur les 82 patients recrutés, 69 adultes sont repartis comme suite :

- 30 femmes soit 43%.
- 39 hommes soit 57%.

Nous notons donc une prédominance masculine franche avec un sex-ratio de 1.73.

5- Répartition des patients enfants en fonction du sexe :

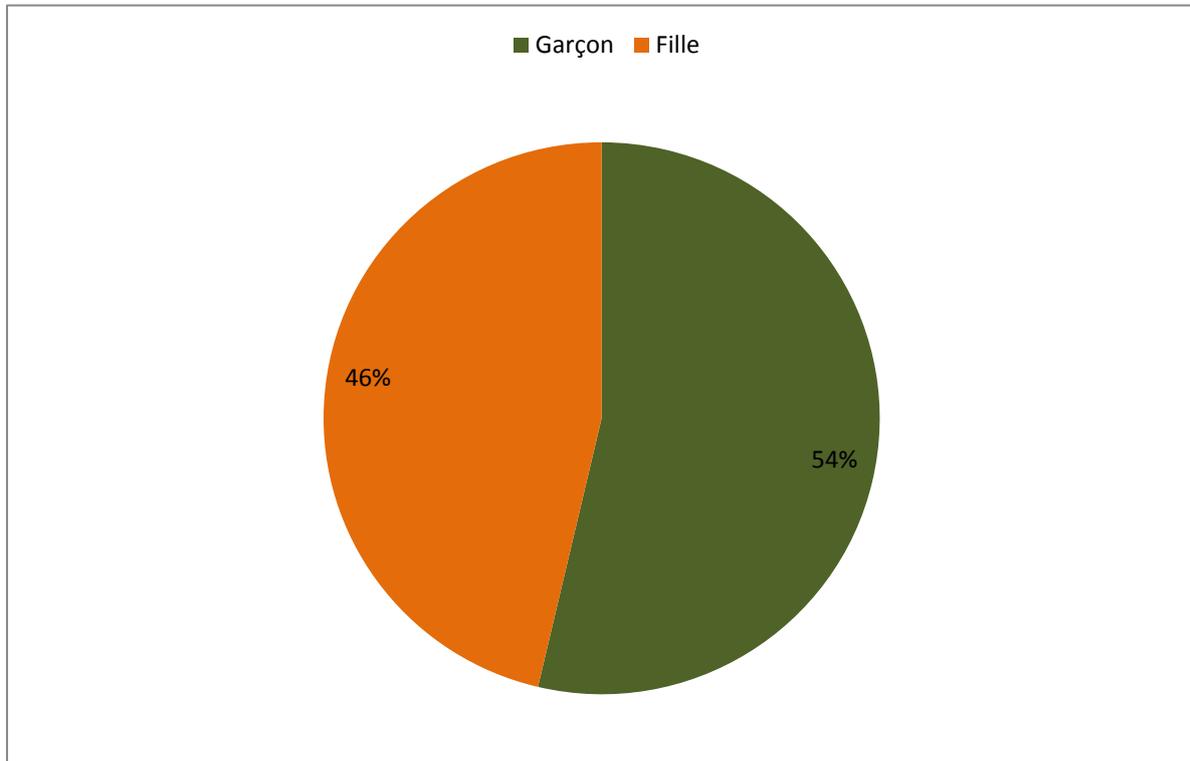


Figure N° 12: Répartition des patients enfants selon le sexe

Dans la catégorie des enfants, nous comptons 13 cas repartis comme suite :

- 05 filles soit 46,32%.
- 08 garçons soit 53,68%.

Comme pour la catégorie des adultes nous constatons une nette prédominance masculine de l'anémie mégaloblastique avec un sex-ratio de 1.6.

6- Répartition des patients adultes en fonction de l'âge :

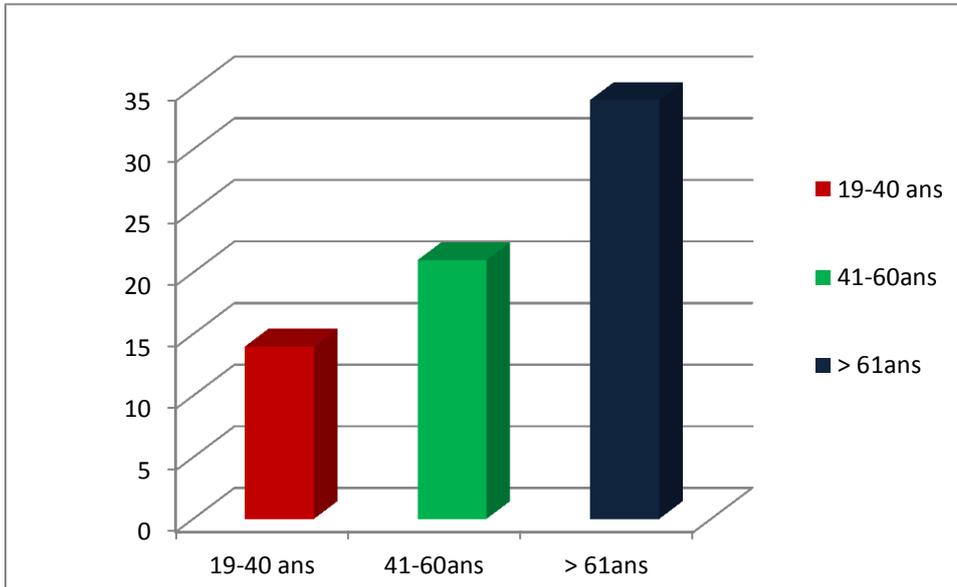


Figure N°13 : Répartition des patients adultes selon l'âge

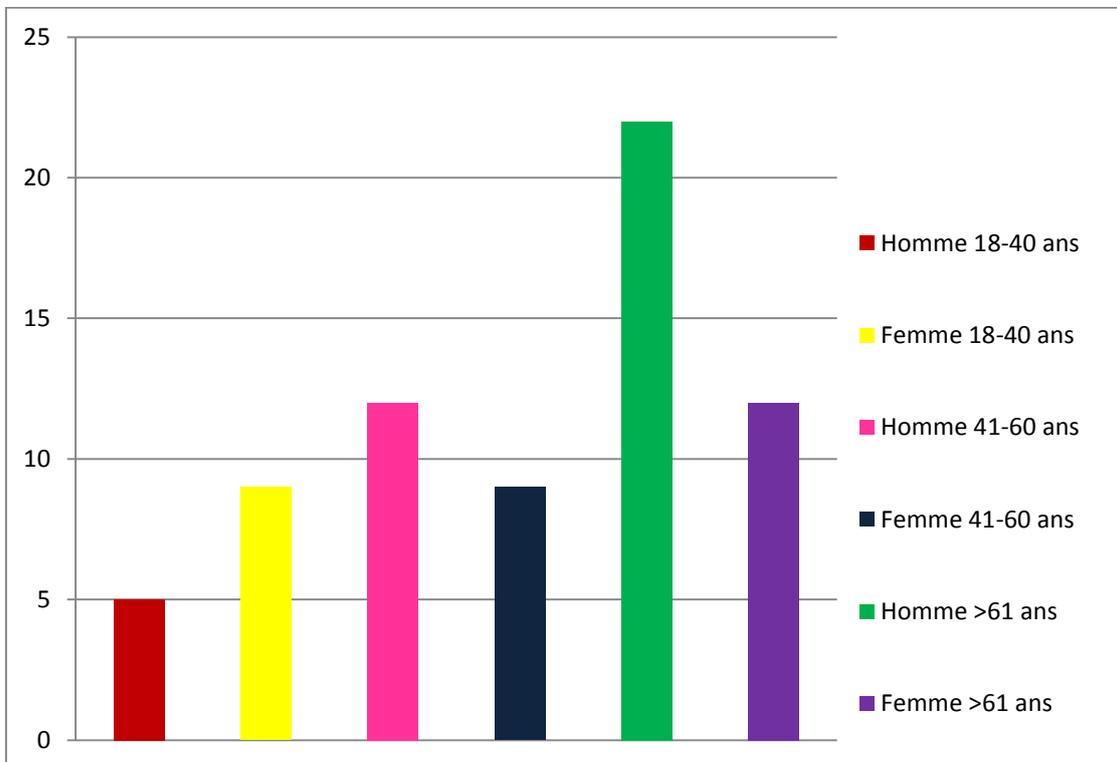


Figure N°14: Répartition des patients adultes selon l'âge et le sexe

- L'âge des patients a été précisé chez seulement 82 patients .Nous comptons parmi eux 69 adultes chez lesquels les extrêmes varient de 18 à 85 ans.
- En fonction de l'âge, nous remarquons que la catégorie des patients âgés de plus de 60 ans est la plus touchée, suivie de la catégorie âgée entre 41-60 ans.
- En fonction de l'âge et du sexe, nous remarquons d'abord une prédominance féminine chez les patients âgés de 18 à 40 ans puis masculine chez les patients âgés à partir de 41ans plus de 60 ans.

7- Répartition des patients enfants en fonction de l'âge :

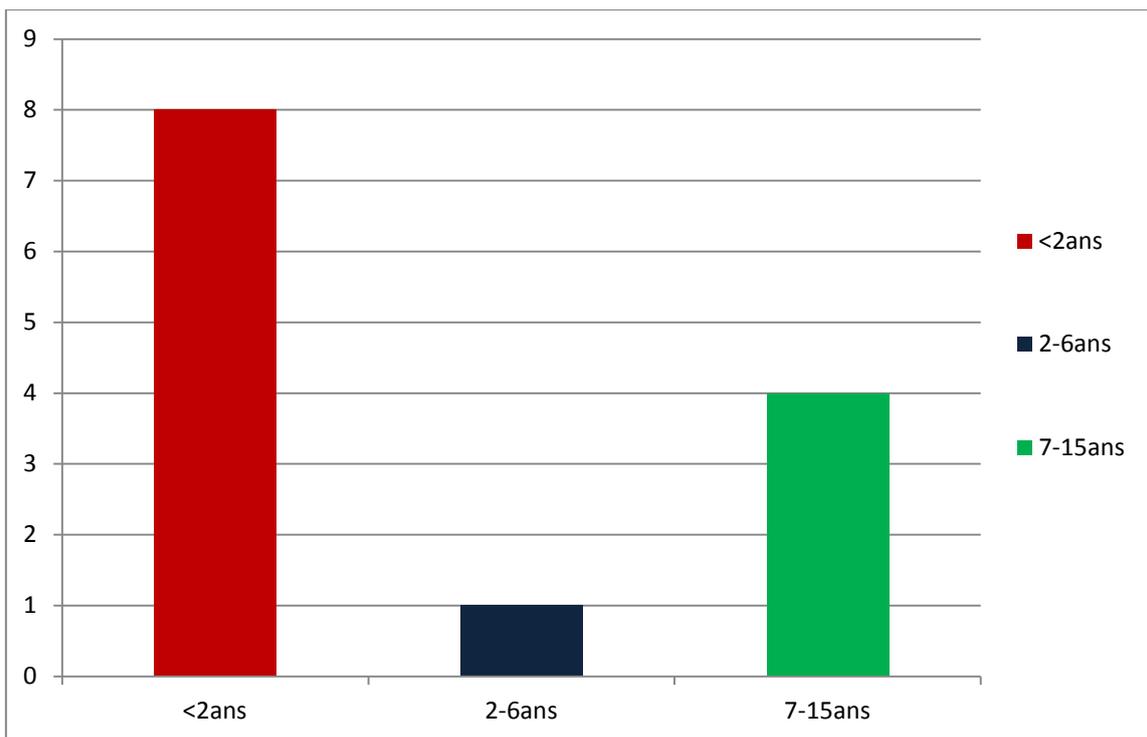


Figure N°15 : Répartition des patients enfant selon l'âge

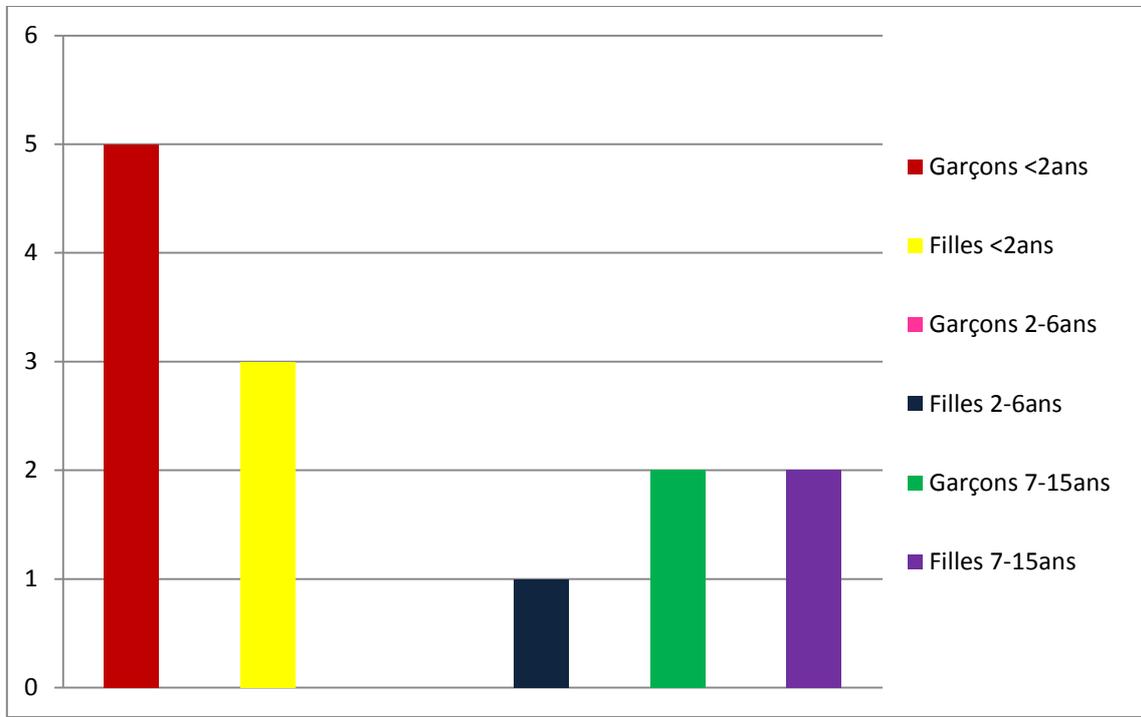


Figure N° 16 : Répartition des patients enfants selon l'âge et le sexe

- Parmi la catégorie des enfants, nous comptons 13 cas avec des extrêmes allant de 6 mois à 15 ans.
- Nous remarquons que la catégorie des nourrissons est la plus touchée puisqu'elle comporte à elle seule 8 cas.
- En fonction de l'âge et du sexe, nous remarquons une prédominance masculine chez les nourrissons et les petits enfants âgés de 2 à 6 ans, alors que la répartition entre les deux sexes est équivalente chez le grand enfant âgé de 7 à 15 ans.

B. Résultats cliniques :

1- Répartition des patients en fonction des données cliniques :

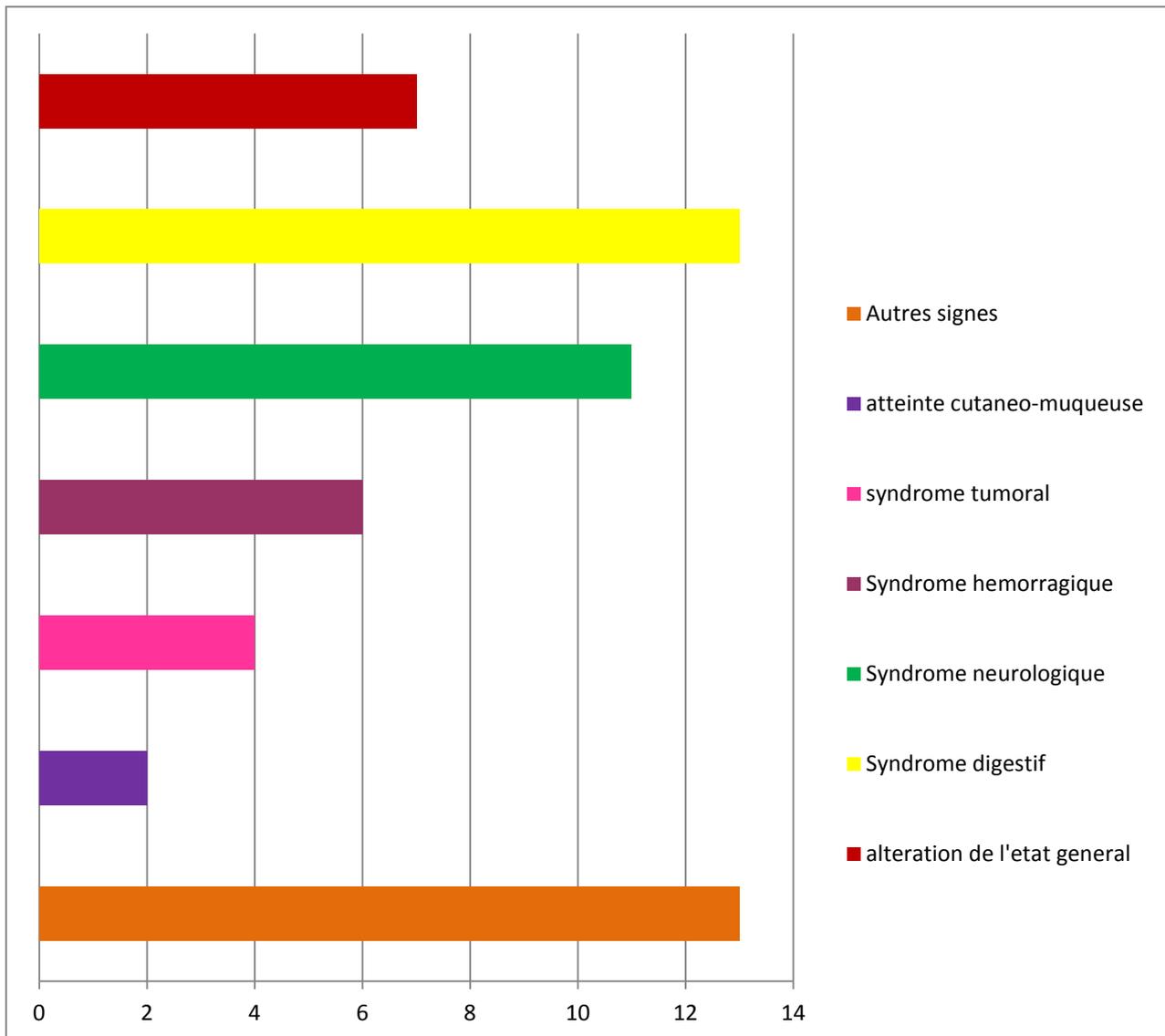


Figure N° 17 : Répartition des patients selon les signes cliniques

- Les signes cliniques ont été précisés seulement chez 56 patients.
- Les manifestations cliniques sont dominées par les signes généraux d'anémie qui sont présents chez 13% des patients.
- Parmi les signes cliniques, vient au premier plan le syndrome digestif avec un taux de 23% dominé par l'atteinte du tube digestif, suivi du syndrome neurologique avec un taux de 20% dominé par le syndrome neuro-anémique, puis le syndrome hémorragique de type pétéchial beaucoup plus avec un taux de 11%.l'atteinte cutaneo-muqueuse n'est retrouvée seulement que dans 3%.
- Les autres signes cliniques sont non spécifiques tels que cardiopathie, œdèmes, pneumopathie, insuffisance rénale...

C. Résultats biologiques :

1- Résultat en fonction de l'hémogramme :

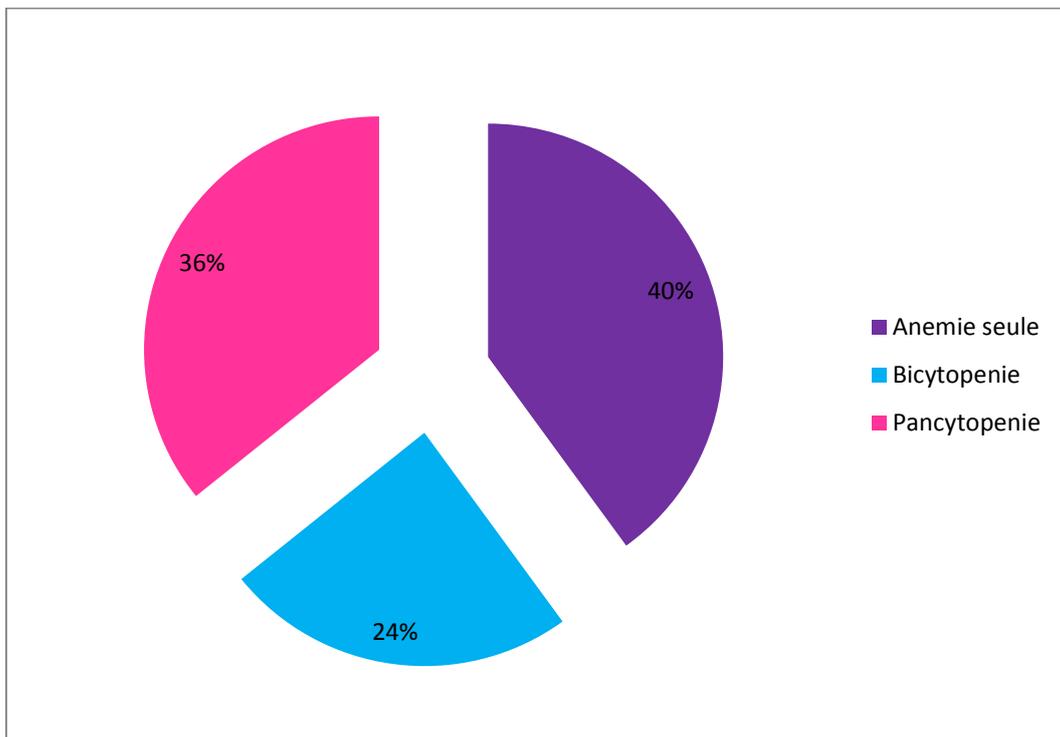


Figure N°18 : Résultats de l'hémogramme

L'étude de l'hémogramme révèle :

- 38 cas d'anémie isolée,
- 34 cas de pancytopenie.
- 23 cas de bicytopenie dont 18 où l'anémie est associée à une thrombopénie et 5 où l'anémie est associée à une leucopénie.

2- Répartition en fonction du type d'anémie :

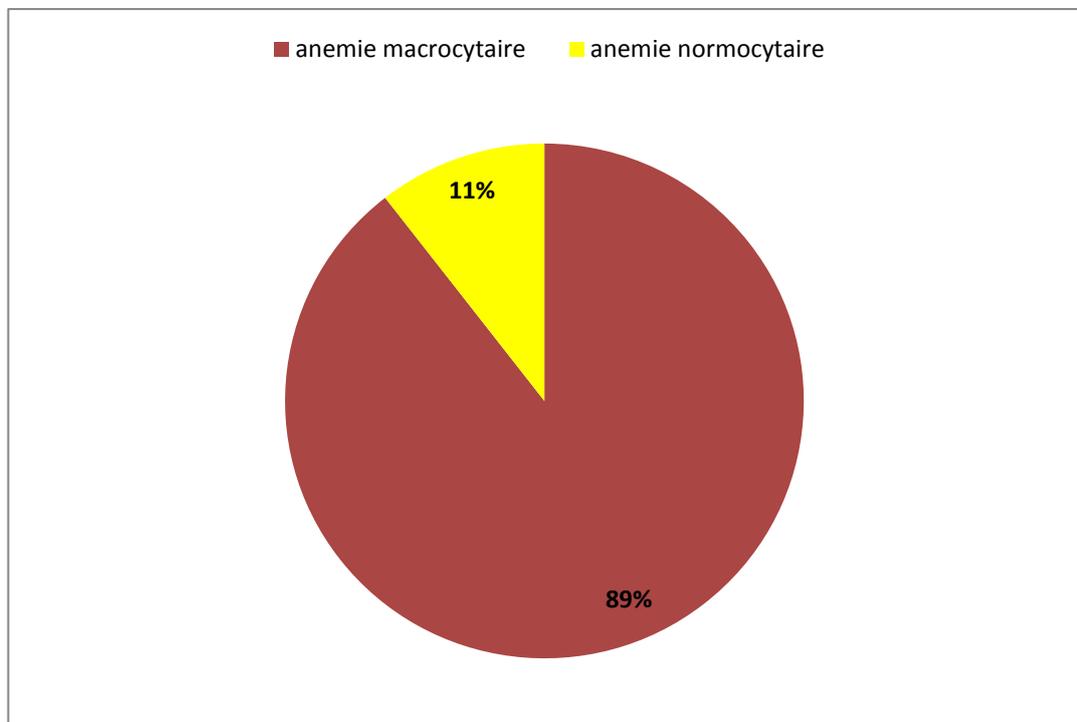


Figure N°19: Répartition en fonction du type d'anémie

- Parmi les patients qui présentaient une anémie sur l'hémogramme, 78 présentaient une anémie macrocytaire normochrome avec un VGM au dessus de 100fl soit une fréquence de 89%.
- Le reste des patients présentaient une anémie normocytaire normochrome, probablement secondaire à une association de carence vitaminique (B12-Fer ou folate-Fer).

3- Répartition en fonction de la sévérité de l'anémie :

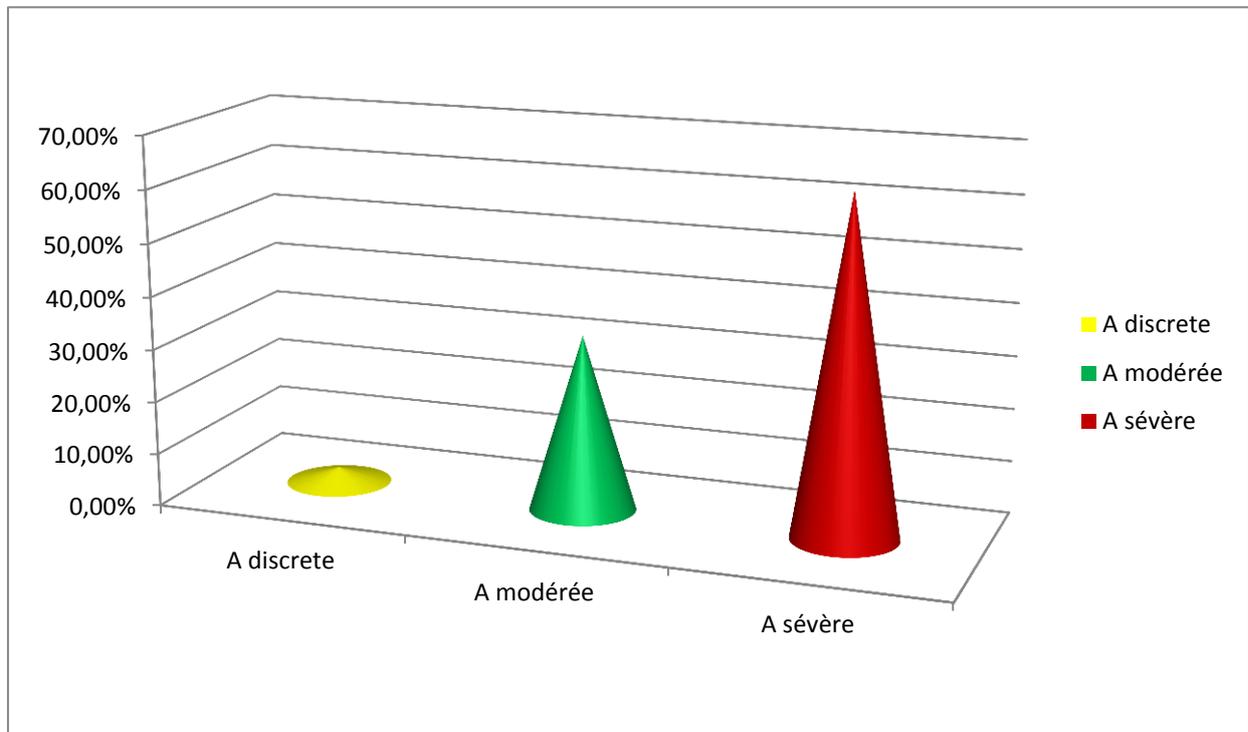


Figure N° 20 : Répartition en fonction de la sévérité de l'anémie

- L'hémogramme a été complet seulement chez 36 patients, chez lesquels nous constatons que plus de 2/3 présentent une anémie sévère avec un taux d'hémoglobine en dessous de 7gr/dl.
- Pour le 1/3 restant, l'anémie est modérée avec un taux compris entre 7 et 10g/dl d'Hb.

III. Discussion :

Dans notre série d'étude, la prévalence des anémies mégaloblastiques est de 4,24% au niveau du CHU de Tlemcen.

La catégorie des patients la plus touchée est celle des adultes avec un taux de 84% ce qui concorde avec les différentes études. Par contre dans la catégorie des enfants, c'est plutôt la carence martiale qui prédomine. [3]

Les données épidémiologiques américaines du programme Third National Health And Nutrition Examination Survery montrent que 34% des anémies du sujet âgé sont d'origine carentielle, dont 40% sont en rapport avec une carence en vitamine B12 et/ou en acide folique. [6,7]

L'âge moyen des adultes est de 52 ans avec des extrêmes allant de 18 à 85 ans et un pic de fréquence pour les sujets âgés plus de 60 ans.

Plusieurs études réalisées tant au niveau national que maghrébin s'accordent avec nos résultats. A titre d'exemple, l'étude nationale faite à Alger et à Sétif [8] sur une période de 5 ans de 2004-2008 a trouvé un âge moyen de 57 ans. Trois autres études récentes nationales l'une réalisée à Alger [11], Tizi-Ouzou [13], et Annaba [10] ont montré des âges moyens respectifs de 46 ans, 54 ans et 50 ans. Les données tunisiennes [7] et marocaines [11] montrent quant à elles des âges respectifs de 53 et 62 ans.

L'âge moyen des enfants est de 8 ans avec des extrêmes allant de 6 mois à 15 ans et un pic particulièrement important dans la catégorie des nourrissons. Dans la littérature, l'atteinte de l'enfant est rarissime. [3]

Dans la catégorie des adultes, la prédominance masculine est particulièrement évidente chez les patients de plus de 40 ans avec un sex-ratio de 1.73. Pour les patients plus jeunes, c'est plutôt une prédominance féminine. Ceci pourrait être expliqué par le faible échantillonnage mais aussi par les cas d'hématologie clinique qui sont le plus souvent traités sur place, ce qui sous estime le nombre de cas réel.

Différentes études nationales et maghrébines trouvent des résultats inverses. A titre d'exemples les études menées à Alger et à Sétif [8] réalisées entre 2004 et 2008 ont montré un

sex-ratio de 0.85 et il en est de même pour les autres études faite à Tizi-Ouzou [13] et Annaba [10] où le sex-ratio était respectivement de 0.86 et moins de 1. A Tunis [7] et à Marrakech [11] le sex-ratio est toujours inférieur 1.

Dans la catégorie des enfants, nous notons une prédominance masculine franche chez les nourrissons alors que la répartition entre les deux sexes est équivalente chez le grand enfant.

La majorité des patients adultes proviennent des services d'hématologie-clinique, la maternité et des urgences médico-chirurgicales couvrant ainsi 69% de notre échantillonnage.

Les symptômes digestifs et neurologiques prédominent dans notre série avec des fréquences respectives de 23% et de 20%. Ceci concorde avec les données de la littérature [5]. Par ailleurs, nous retrouvons 11% d'hémorragies et 7% de syndrome tumoral à type SPM, l'atteinte cutaneo-muqueuse n'est retrouvée que dans 3% seulement. Les signes non spécifiques sont retrouvés avec une fréquence de 23% regroupant l'œdème, cardiopathie, pneumopathie, insuffisance rénale, infections, syndrome inflammatoire. Ceci pourrait être expliqué par la prédominance de l'anémie du sujet âgé qui présente éventuellement des tares associées. [6,7]

Les données de l'hémogramme étaient présentes chez seulement 36 patients ce qui pourrait influencer nos résultats.

En ce qui concerne les données de l'hémogramme, l'anémie isolée était retrouvée dans 40% des cas, celle ci est souvent macrocytaire normochrome. Il peut s'agir par ailleurs d'une pancytopenie. [14,15,16]

Nous n'avons pas pu malheureusement réaliser les dosages respectifs des cobalamines et des folates afin de préciser l'étiologie des anémies mégaloblastiques carencielles, néanmoins dans certains cas particulièrement ceux où le syndrome neurologique est présent, l'étiologie carencielle en cobalamines paraît évidente.

Dans la cohorte de Framingham, la prévalence du déficit en cobalamine est estimé à 15%. Dans la littérature, des chiffres variables ont été rapportés, selon la population étudiée et selon les critères et normes utilisées pour définir la carence en vitamine B12.

Tous les travaux s'accordent, néanmoins pour montrer que cette prévalence augmente chez les sujets âgés. Elle dépasserait 60% chez les patients âgés de plus de 50 ans. [5]

A l'issue de cette étude rétrospective, beaucoup d'insuffisances ont certainement influencé nos résultats. Elles concernent essentiellement l'origine des patients qui n'a pas été souvent précisée, l'hémogramme qui n'était pas complet pour tous les patients et enfin les dosages vitaminiques n'était réalisés dans aucun cas. Seul le test thérapeutique était pratiqué. D'autres études ultérieures plus élargies et plus étendues seraient souhaitables afin de compléter les insuffisances et de répondre clairement aux objectifs préétablis.

Conclusion

IV. CONCLUSION

Les anémies mégaloblastiques sont assez fréquentes en milieu hospitalier, avec une fréquence de 4,24%, elle relève une cause de carence en acide folique et / ou vitamine B12.

L'étude rétrospective que nous avons menée a permis de mieux cerner les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de l'anémie mégaloblastique.

Les anémies mégaloblastiques prédominent particulièrement chez le sujet âgé de plus de 60 ans avec une prédominance masculine ce qui est contradictoire avec les différentes données de la littérature et pourrait être expliquée par notre faible échantillonnage.

Les signes cliniques sont dominés par les atteintes digestive et neurologique.

Sur le plan biologique l'anémie isolée est prédominante. Elle est souvent sévère comme dans la plupart des études.

Il aurait été souhaitable de réaliser les dosages vitaminiques afin de connaître les étiologies des anémies.

Les anémies mégaloblastiques restent encore à l'étude. D'autres études prospectives plus élargies avec recueil de données plus exhaustif et une prise en charge plus rationnelle, étendue à d'autres structures sanitaires du pays permettraient d'avoir des données plus fiables pour mieux cerner le type d'anémie mégaloblastique carencielle.

BIBLIOGRAPHIE

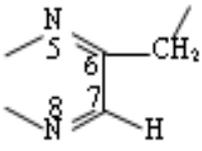
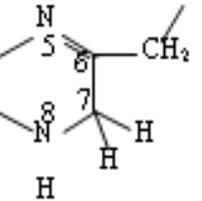
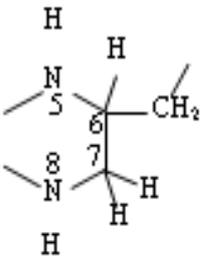
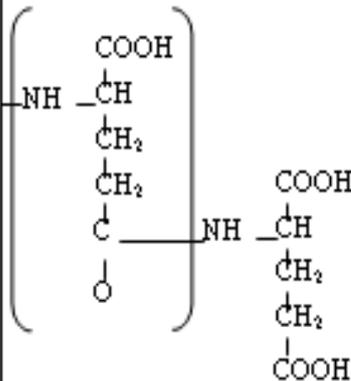
- [1] **Bernard LONGPRE.**
Les anémies deuxième Edition Masson. juin 1994. Pages 80-82.
- [2] **SOW Kowry épouse NDIAYE,**
Anémies mégaloblastiques carencielle, Decembre 2002 ,Pages 17-30.
- [3] [www.medspace.fr/faculte_medecine_virtuelle/anemie mégaloblastique.](http://www.medspace.fr/faculte_medecine_virtuelle/anemie_megaloblastique)
- [4] **Edouart PERTUISET, Pascal TURLURE.**
Hématologie tome 2.1995 . pages 197-203.
- [5] **Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH.**
Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. Am J Clin Nutr 1994;60:2-11. Anémies macrocytaires carencielles de l'adulte et du sujet agé-EMC- page 2.
- [6] National health and nutrition examination survey. Anthropometric reference data, United States. 1988-1994. www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/anthropometric%20measures. June 7, 2007.
- [7] **Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC.**
Prevalence of anemia in pers 65 years and older in the united states: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood 2004;104:2263-8.
- [8] **FZ. Touil, I. Bentahar, A. Achici, S. Hamdi.**
Etude de la par carence en vitamine B12 :395 cas. 6eme congres maghrébin d'hématologie-2009-Alger ;page 16.
- [9] <http://www.jle.com/e-docs/00/04/2C/29/article.phtml>. Le spectre clinique des déficits en cobalamines en Tunisie.
- [10] **S. Bougherira, W. Naamane, A. Sid, F. Grifi.**
Evaluation de la prise en charge des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 au niveau d'hématologie du CHU Annaba. 6eme congres maghrébin d'hématologie-2009-Alger ; page 61.
- [11] **H. Nafil, A. Jlaïdi, S. Aïmededdine, M. Sifessalam, M. Bouchtia, L. Mahmal.**
Anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 dans la région de Marrakech : à propos de 121 cas. 6eme congres maghrébin d'hématologie-2009-Alger ; page 60.
- [12] **F. Belhadri, M. Saidi, H. Moussaoui, N. Abdennebi, F. Boukhamia, F. Hariech, L. Kouici, S. Belattaf, R. M. Hamladji.**

Les anémies par carence en vitamine B12 observées sur une période de 9 années.6eme congres maghrébin d'hematologie-2009-Alger ; page60.

- [13] **S.Gherras, O.Ouanes, N.Dali, M.Allouda, H.Aftisse, H.Ait Ali.**
Les anémies par carence en vitamine B12 en consultation d'hématologie .6eme congres maghrébin d'hematologie-2009-Alger ; page61.
- [14] Carmel R.Nutritional anemias and the elderly.Semin Hematol 2008;45:225-34.
- [15] **AndresE ,ViDAL Allabal J,Federici L,Lokili NH,Zimer J ,Kaltenbach G.**
Clinical aspect of cobalamin deficiency in elderly patients.Epidemiology ,causs,clinical manifestations,treatment with special focus on oral cobalamin therapy.Eur J Intern Med 2007;18:456-62.
- [16] **Carmel R,Green R,Rosenblatt DS, Watkins D.**
Update on cobalamin folate ,and homocysteine.Hematology (Am soc hematol educ program)2003:62-81.
- [17] **Henri WAJCMAN. Brigitte LANTZ. ROBERTGIROT.**
Les maladies du globule rouge-Janvier-1992 ; Pages 129-143.
- [18] <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemacell/297b/lecon297b.htm>.
- [19] **Bernard DREYFUS, Janine BRETON, GORIUS Félix, REYES Henri Rochant, Jean ROSA, Jean paul VERNANT.**
Hématologie-mars-1991 ;Pages 525-528.
- [20] **Albert NAJMAN, Verdy G PORTRON, F ISNARD.**
Hematologie tome 1. Edition ellipses-Novembre 1994;Page 82.
- [21] **F DREYFUS.S HORLAI. P RONCO .**
DCEM médecine hématologie.Edition heure de France ;Page 57.
- [22] **MALOINESa. Editeur Fgj HAYHOE et Rj FLEMANS.**
Atlas en couleur de cytologie hématologique-1979 ;Page 51.
- [23] http://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/sa_1051_myelogramme.htm.
- [24] <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/26047/ch02.html#d0e2233>.
- [25] <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hemato/hemacell/297b/image1.jpg>.
- [26] <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/A7-folates-2010.htm>.
- [27] **L KARLIN. T COMAN.**
Hématologie-Edition Masson-2009 ;Page 156.

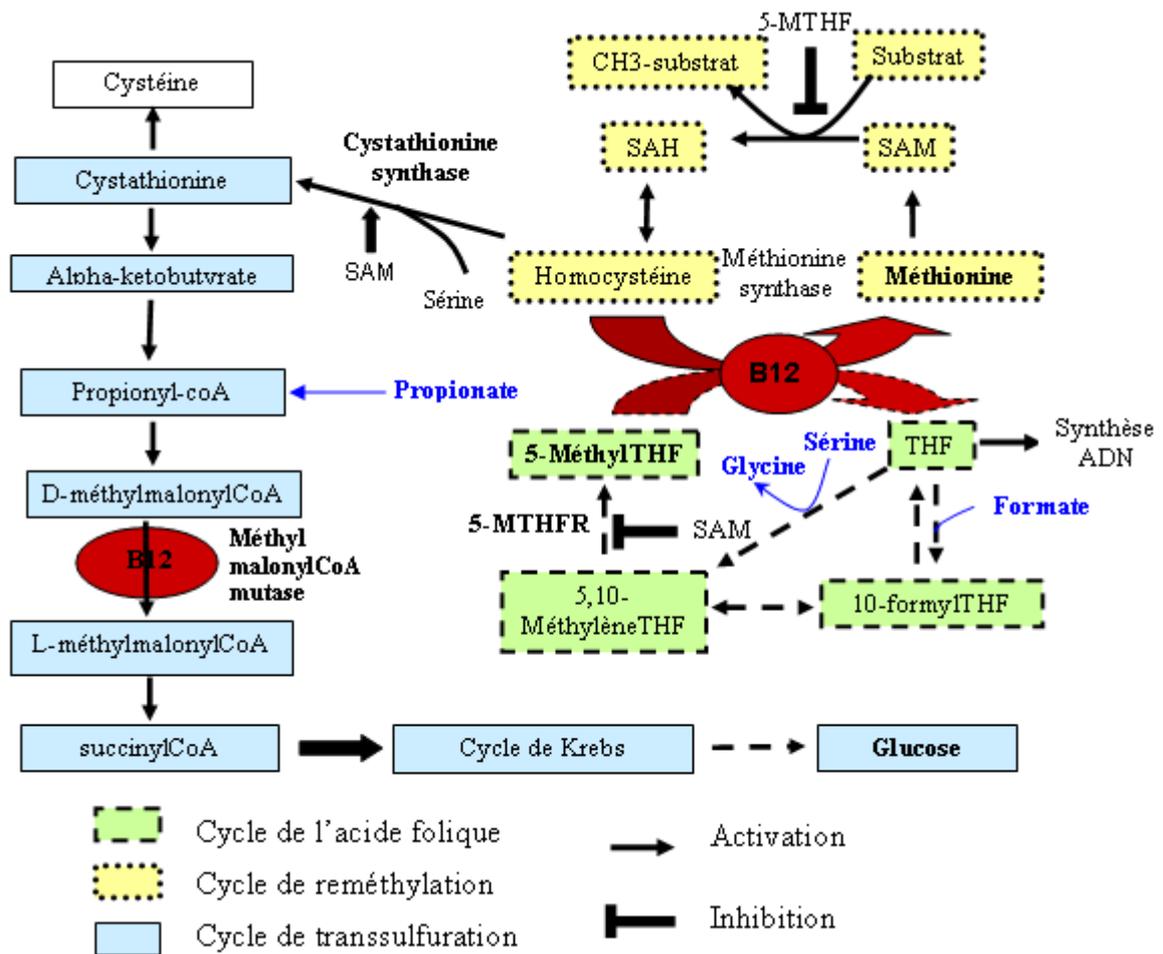
- [28] **Atul B mehta. A Victor HOFFBRAND.**
Hématologie Traduction de la 1ere Edition anglaise par Michel Rocour.Sciences
médicales.Série Claude BERNARD -2003 ; Page 55.
- [29] **Robert S.HILLMAN, Kenneth A.Atul, Henry M.Rinder.**
Hematologie en pratique clinique.2007;page 103

ANNEXE 01

X	R	Nom	Y
	-H sur N ¹⁰ -CH ₃ sur N ¹⁰ -CHO sur N ¹⁰	Acide folique (AF) 10-méthyl-AF (10-CH ₃ -AF) 10-formyl-AF (10-CHO-AF)	-OH monoglutamate
	-H sur N ¹⁰ -CH ₃ sur N ⁵	Acide 7,8-dihydro- folique (DHF) Acide 5-méthyl-DHF (5-CH ₃ -DHF)	COOH -NH-CH CH ₂ CH ₂ COOH diglutamate
	-H sur N ¹⁰ -CH ₃ sur N ⁵ -CHO sur N ⁵ -CHO sur N ¹⁰ =CH- sur N ⁵ - N ¹⁰ -CH ₂ - sur N ⁵ - N ¹⁰	5,6,7,8-tétrahydrofolate (THF) 5-méthyl-THF (5-CH ₃ -THF) 5-formyl-THF (5-CHO-THF) 10-formyl-THF (10- CHO-THF) 5,10-méthényl-THF (5,10-CH ⁺ -THF) 5,10-méthylène-THF (5,10-CH ₂ -THF)	 polyglutamate (non diglutamate) 1 < m < 6

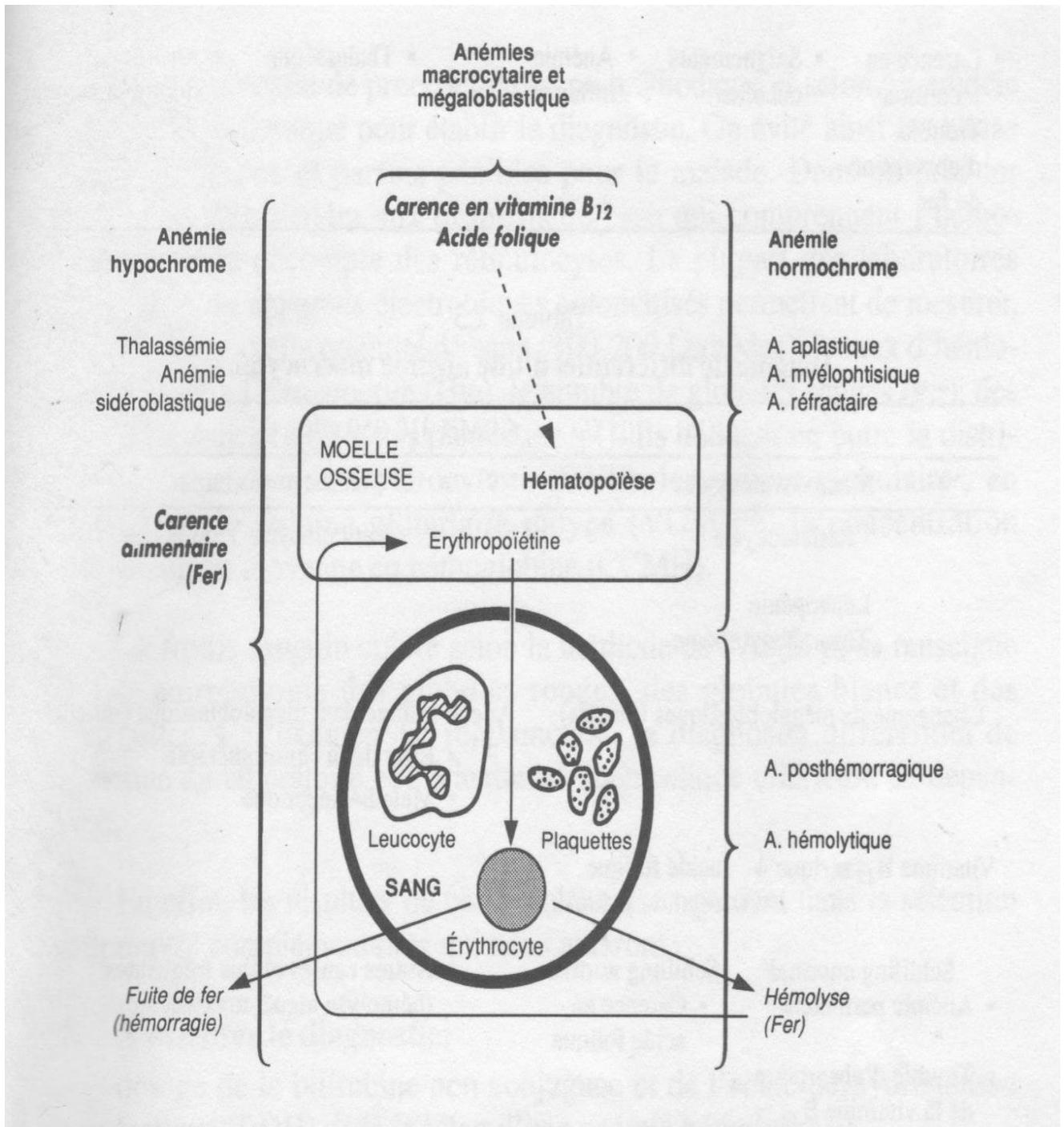
Structure des folates

ANNEXE 02



Rôles biologiques de la vitamine B12

ANNEXE 03



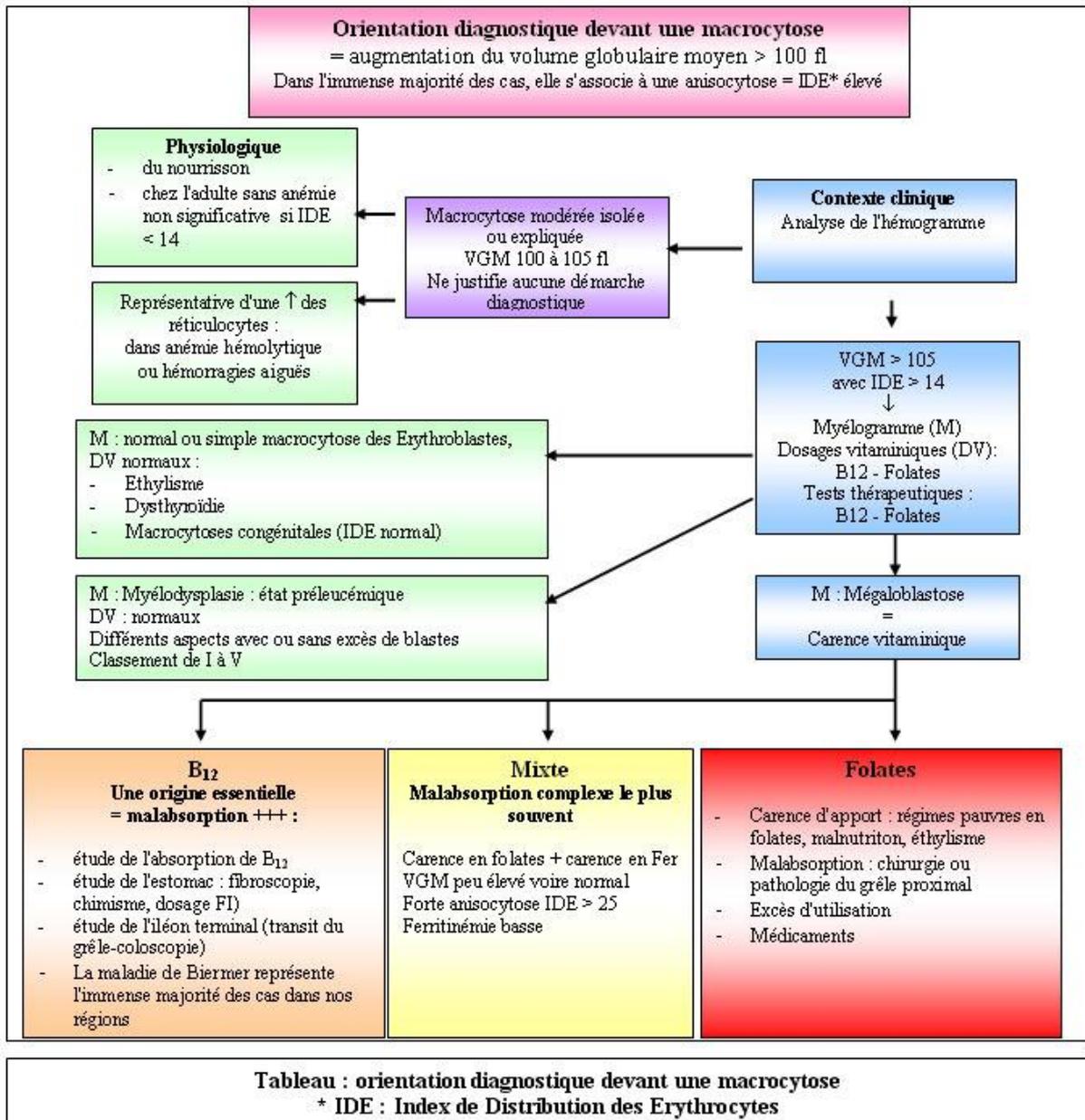
Représentation schématique des principales causes d'anémie et des caractéristiques morphologiques correspondantes

ANNEXE 04

Causes	Carence en vitamine B ₁₂	Carence en folates
Insuffisance d'apport		
Végétaliens	+	
Malnutrition ou « surcuisson » des aliments		+
Besoins accrus		
Gestation, croissance		+
Cancers, infections aiguës		+
Éthylisme chronique		+
Anémies hémolytiques		+
Dermatoses exfoliatives		+
Excrétions accrus		
Hémodialyse périodique, cirrhoses		+
Anomalies de la vitamine B₁₂ ou des folates		
Troubles du transport des folates		+
Déficits congénitaux	+	+
Malabsorptions digestives		
<i>Gastrique</i>		
Anémie de Biermer	+	
Sécrétion du facteur intrinsèque ↓	+	
Gastrectomies totales ou subtotaux	+	+
<i>Intestinale</i>		
Anses borgnes, résections, fistules...		+
Bothriocéphale, parasites...	+	
Maladie de Crohn	+	
Insuffisance pancréatique	+	+
Maladie coeliaque, sprue		+
Lymphomes intestinaux	+	+
Malabsorptions congénitales	+	+
Toxicité médicamenteuse		
<i>Antimétaboliques</i>		
Azathioprine, méthotrexate, 5-fluorouracil...		+
<i>Anticancéreux : diphénylhydantoïne</i>		+
<i>Antibiotiques et antiviraux</i>		
Néomycine, PAS, AZT...		+

Principales causes de carence en vitamine B12 et en folates

ANNEXE 05

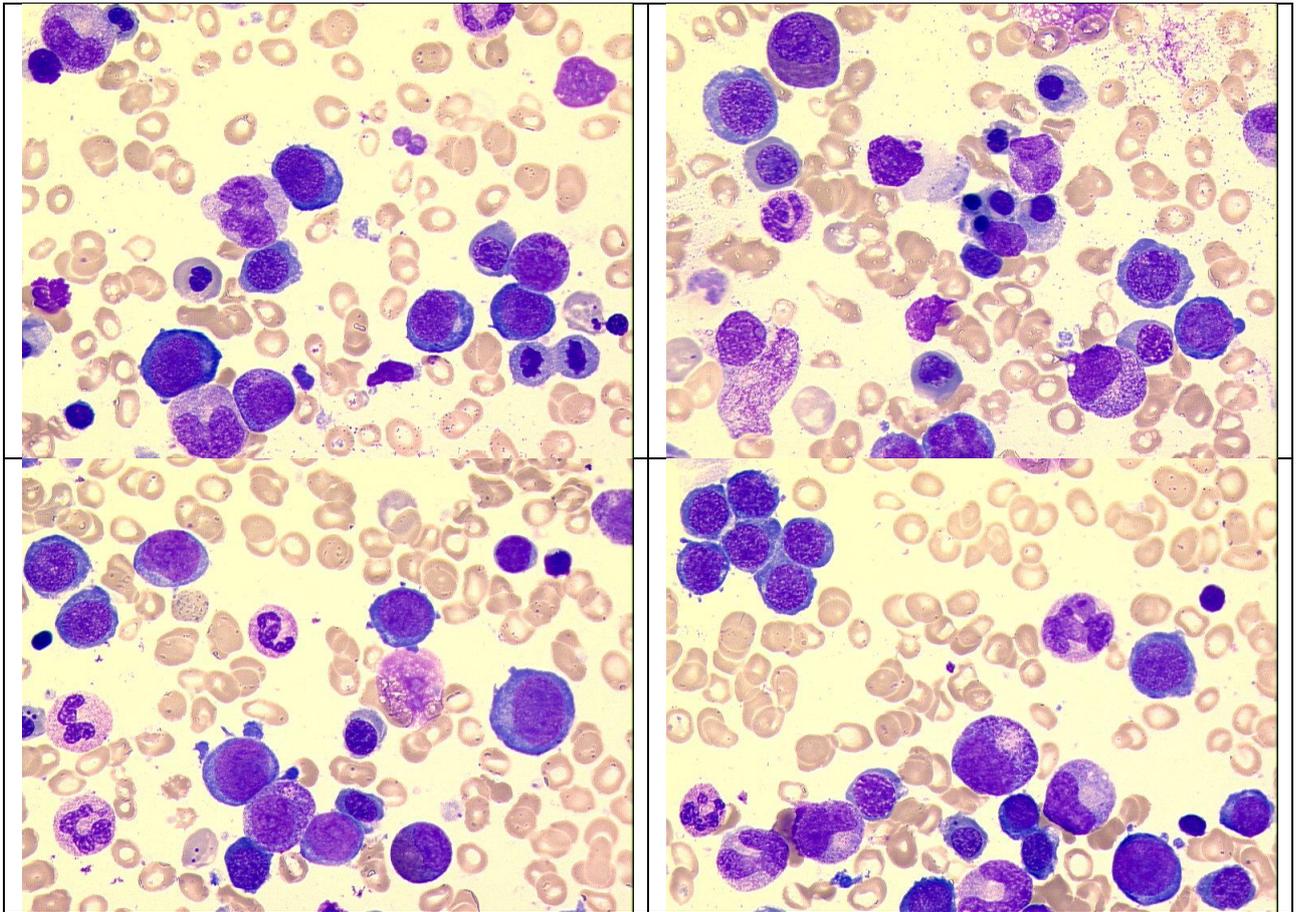
*Orientation diagnostique devant une macrocytose*

ANNEXE 06

Hémogramme	Anémie macrocytaire franche, normochrome et arégénérative ; leucopénie et thrombopénie modérées, en général associées. Rarement pancytopénie et exceptionnellement tableau de pseudomicroangiopathie thrombotique (associant anémie, thrombopénie et schizocytose)
Frottis sanguin	Hématies de grande taille, anisocytose, poïkilocytose, corps de Jolly, déformations globulaires sous forme d'ovalocytes (macro-ovalocytose), hématies en « poire », polychromasie ; granulocytes de grande taille avec noyaux hypersegmentés (déviation vers la droite de la formule d'Arneeth)
Biologie	Élévation du taux de LDH et de bilirubine libre et diminution du taux d'haptoglobine (hémolyse par avortement intramédullaire)
Frottis médullaire	Moelle riche et bleue du fait de l'hyperbasophilie cytoplasmique ; érythroblastose médullaire accrue avec érythroblastes mégalo-blastiques. Tous les stades de maturation érythroblastique sont représentés mais l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique est marqué avec des noyaux jeunes et un cytoplasme déjà acidophile

Eléments diagnostiques hématologiques de carence en vitamine B9 et B12

ANNEXE 07



Images d'anémie mégalo-blastique sur le myélogramme

Résumé :

Le diagnostic des anémies mégalo-blastiques est simple et repose sur le myélogramme.

Elles sont liées à un défaut de synthèse de l'ADN, responsable d'une réduction des divisions cellulaires et d'une prolongation du cycle.

Elles sont la plupart du temps d'origine carencielle (vitamine B12 et/ou folates), rarement non carencielle (toxique, autres...).

La prévalence des anémies mégalo-blastiques est de 4,24% au niveau du CHU de Tlemcen. Elle prédomine particulièrement chez le sujet âgé de plus de 60 ans.

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.

Les dosages vitaminiques permettent de porter le diagnostic avec précision, leur traitement repose sur le traitement de la carence et surtout le traitement étiologique en fonction de l'étiologie.

Mots clés : anémie, mégalo-blastose, folates, vitamine B12, facteur intrinsèque, maladie de Biermer.

Abstract :

The diagnosis of megaloblastic anemia is simple and based on the myelogram.

They are related to a defect in DNA synthesis, causing a reduction in cell division and extension cycle.

They are mostly due to deficiency (vitamin B12 and / or folate), seldom due to not deficiency (toxic , others ...).

Megaloblastic anemia prevalence is 4.24% at the University Hospital of Tlemcen. It is particularly dominant in the age of about 60 years .

The clinical signs are dominated by digestive violations type atrophic gastritis and neurological signs.

Biological manifestations are varied in type of anemia only or associated with damage of other lines, carrying pancytopenia.

Vitamin dosages allow the diagnosis accurately; their treatment is based on the treatment of deficiency and especially the etiological treatment depending on the etiology.

Keywords: anemia, megaloblastosis, folate, vitamin B12, intrinsic factor, pernicious anemia.