



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N° 24

Les anémies mégalo-blastiques : à propos de 24 cas et revue de littérature

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07 / 03 / 2016

PAR

Mme. LAGRINE Mariam

Née Le 06 Mars 1990 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Anémie – Macrocytose – Mégalo-blastose – Vitamine B12 – Vitamine B9

JURY

M ^{me} .	L. ESSAADOUNI	PRESIDENTE
	Professeur de Médecine Interne	
Mr.	M. CHAKOUR	RAPPORTEUR
	Professeur en Hématologie	
M ^{me} .	L. ARSALANE	} JUGES
	Professeur agrégé de Microbiologie Virologie	
Mr.	M. AIT AMEUR	
	Professeur agrégé en Hématologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سورة النمل الآية 19



Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique

: Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie

DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAKMICH I Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrahbi rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- reanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie – virology
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie

EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique



DÉDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que



*Je dédie cette
thèse ...*

*A Allah Le Tout puissant,
le miséricordieux et le très miséricordieux,*
qui m'a guidé dans le bon chemin. Louange et remerciements pour votre clémence
et miséricorde.

*A mes très chers parents,
Zahra BENMIR et Ahmed LAGRINE,*

Aux deux êtres qui m'ont prodigué tant d'amour, d'affection et de bonheur,
qui ont fait tant de sacrifice pour mon éducation, mes études et mon bien être, qui
m'ont comblé par leur soutien et leur générosité durant toute mon existence et qui
continuent toujours à m'entourer par leur ample affection.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de patience et de persévérance.
Vous m'avez toujours guidée, soutenue, conseillée avec la plus grande des sagesses.

Seul dieu tout puissant pourra vous récompenser.

Mon plus vif espoir est de vous voir à mes côtés le plus longtemps possible
inchaalah.

Que ce modeste travail puisse être le résultat de vos efforts et de vos
sacrifices et un début de mes récompenses envers vous.

Que Dieu le tout puissant vous procure une longue vie et bonne santé, et
vous accorde le Paradis inchaalah.

Vous êtes les meilleurs parents qu'un enfant puisse espérer !

Je t'aime énormément MAMA Lahbiba !

Je t'aime beaucoup BABA !

A ma très chère sœur Amal LAGRINE,

Ma grande et unique sœur adorée ! Merci d'avoir pris soin de moi durant
toutes ces années, pour ton soutien, tes conseils et ton amour. Je ne te remercierai
jamais assez pour tout ce que tu fais pour moi depuis toujours !

Je suis très reconnaissante pour le bonheur que tu m'apportes, pour ton aide
et encouragement. Tu as toujours rêvé de ce jour si important, car c'est toi qui m'a
inscrit, accompagné au concours d'accès et durant mes examens !

Ce travail est le fruit de ton soutien, ton amour et tes encouragements.

Je te souhaite un grand bonheur dans ta vie conjugale ainsi que dans ton
lien maternel.

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et
bonheur inchaalah.

Je t'aime énormément ma chère grande sœur Amal !

*A mon cher grand frère Mohammed LAGRINE, son épouse
Fadwa et leur petit enfant Ziad,*

Merci pour votre soutien inconditionnel et votre affection. Je prie Dieu le tout puissant de vous accorder santé et beaucoup de bonheur. Je t'aime Zizou !!

A mon cher petit frère Yassine LAGRINE,

Je te souhaite tout le bonheur, la bonne santé et la réussite dans tes études.

A mon très cher mari Youness LABANI,

Tu es toujours présent pour me soutenir et m'encourager ! Tu as beaucoup participé à ce travail avec le mérite de me supporter dans mes moments de doutes et de stress.

Reçois par ce travail le témoignage de l'amour et la profonde affection que j'ai pour toi.

Que Dieu puisse bénir notre union inchaalah et m'aide à t'apporter tout le bonheur et l'amour que tu mérites.

A mon beau-frère Omar MAKBOULI,

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profonde gratitude et respect que je porte pour vous. Merci pour votre gentillesse et vos bienfaits.

A mon petit cher adorable neveu Mohammed Jad,

Tu donnes à notre grande famille et à moi, tant de bonheur et de joie par ton beau sourire et tes éclats de rire ! Que Dieu tout puissant te protège inchaalah.

Je t'adore beaucoup mon petit Jadou !

A ma chère grand-mère maternelle, Muma Fatima,

Tu es à mes yeux le symbole de l'extrême tendresse ; tes encouragements et tes prières ont été pour moi source de réussite. Que Dieu tout puissant te protège inchaalah.

*A ma chère tante Khadija BENMIR, son mari Jamal et ma
petite cousine Chamsse Doha,*

C'est avec joie que je vous dédie ce travail, témoignage de mon amour et de ma reconnaissance pour le soutien et la confiance que vous m'avez accordé pendant les durs moments de mes études.

Merci tout simplement ! Je t'aime beaucoup ma chérie Doha !

A mes chers Beaux-parents,

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération.
Que dieu le tout puissant vous garde et vous procure santé et bonheur inchaalah.

A ma chère belle-sœur Loubna LABANI,

Merci pour ta gentillesse, ta générosité et tes magnifiques plats et recettes !
Je te souhaite bonheur, bonne santé et réussite dans tes études.

*A toute ma grande famille, à tous mes oncles et leurs femmes, à
mes cousins et cousines, Avec toute mon affection.*

*A La Famille MOUITI, A Aami Lhaj LHOUCINE, vous m'est très
très cher, que Dieu vous garde inchaalah.*

La famille BENMIR, LABANI et MAKBOULI.

A mes chers amis Mounia Moukchani et Issam CHERKAOUI,
Je suis contente de vous avoir à mes côtés, merci pour votre soutien. J'espère que
du bonheur pour vous !

A ma chère Ghita LAOUSY et toute sa famille,

Tu es pour moi une amie et une sœur !

Les années médecines, on les a vécues ensemble., tu étais toujours présente à mes
côtés quoi qu'il arrive ! Merci pour les encouragements et le soutien que sans cesse
tu m'as apporté, pour les bons moments passés ensemble, et toutes nos discussions
qui sont pour moi de vraies bouffés d'oxygène.

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour toi
mon amie. Je te dédie mon travail et à toute ta famille, ma 2^{ème} famille, et je te
remercie pour ta présence à mes côtés !

A Mes Très chers amis, KHAYATI Siham, L.Fatimezzahra, ADAM, AMINE,
Merci pour votre amitié ! Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de
ma profonde reconnaissance.

Toutes mes excuses *à toutes personnes que je n'aurai pas citées
nommément*, qu'elles soient rassurées de ma reconnaissance pour tous leurs
bienfaits.

A la mémoire de mes grands parents



*A notre maître, Présidente de Jury :
Madame le Professeur Lamia ESSAADOUNI
Professeur de Médecine interne
Chef de service de Médecine interne au CHU
Mohammed VI-Marrakech*

Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

En présidant ce jury, vous nous faites un grand honneur, nous vous remercions énormément.

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.

*A notre maître, et Rapporteur de thèse:
Monsieur le Professeur Mohammed CHAKOUR
Professeur d'hématologie
Chef de pôle des laboratoires et de pharmacie à
l'HMA-Marrakech.*

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail auquel vous avez grandement contribué en nous guidant, en nous conseillant et en nous consacrant une grande partie de votre temps précieux.

Votre bureau nous était toujours ouvert avec toute la gentillesse et la modestie qui vous caractérisent.

J'espère que ce travail est à votre goût, tout l'honneur vous revient.

Veillez accepter ici, l'assurance de notre estime et de nos sincères remerciements.

*A notre maître, et juge de thèse:
Madame le Professeur Lamiae ARSALANE
Professeur de Microbiologie Virologie au Laboratoire
de Microbiologie à l'HMA-Marrakech.*

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi les membres de notre respectable jury de thèse.

Vous nous avez accueillis avec modestie et beaucoup de simplicité.

Puisse ce travail être pour nous l'occasion de vous exprimer notre respect et notre grande estime.

*A notre maître, et juge de thèse:
Monsieur le Professeur Mustapha AIT AMEUR
Professeur d'Hématologie
Chef de laboratoire d'Hématologie à l'HMA-
Marrakech.*

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en
acceptant de siéger parmi ce jury.

Votre sympathie, votre gentillesse ne peuvent que solliciter de
notre part sincère reconnaissance et admiration.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond
estime et respect.



*LISTE DES
TABLEAUX &
FIGURES*

Liste des tableaux

- **Tableau I** : Répartition des patients selon l'âge
- **Tableau II** : Répartition selon l'âge et le sexe des patients
- **Tableau III** : Répartition selon le service
- **Tableau IV** : Les principaux motifs de consultation et/ou d'hospitalisation
- **Tableau V** : Répartition selon la valeur d'hémoglobine
- **Tableau VI** : Répartition des patients selon le VGM
- **Tableau VII** : Répartition selon la valeur de plaquettes
- **Tableau VIII** : Répartition selon la valeur de leucocytes
- **Tableau IX** : La moyenne d'âge rapportée par différentes études
- **Tableau X** : Le sex-ratio rapporté par différentes études
- **Tableau XI** : Répartition des principaux motifs de consultation et/ou d'hospitalisation
- **Tableau XII** : La valeur moyenne de l'Hb rapportée par différentes études
- **Tableau XIII** : La répartition des malades en fonction du VGM selon l'étude Nigérienne
- **Tableau XIV** : Le VGM rapporté par différentes études
- **Tableau XV** : La valeur de réticulocytes rapportée par différentes études
- **Tableau XVI** : La valeur de plaquettes et le pourcentage de thrombopénie rapportés par différentes études
- **Tableau XVII** : Les leucocytes et le pourcentage de leucopénie rapportés par différentes études
- **Tableau XVIII** : Distribution selon : anémie isolée, bicytopenie et pancytopenie
- **Tableau XIX** : Résultats du frottis sanguin selon l'étude Algérienne

Liste des figures

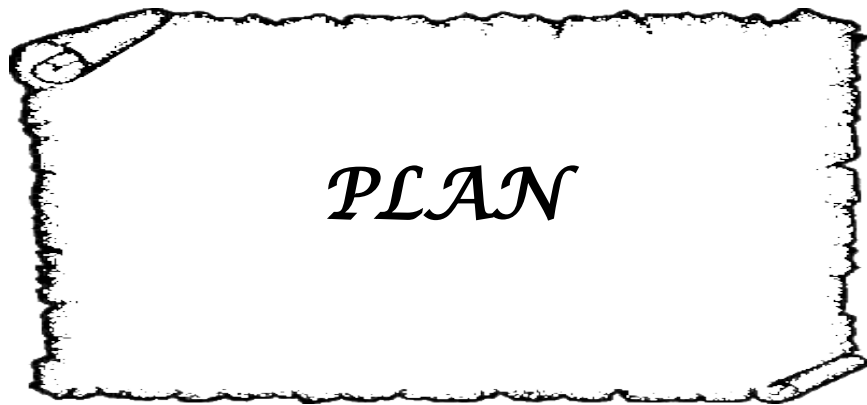
- **Figure 1** : Automate Coulter utilisé pour analyser la NFS
- **Figure 2** : Moelle pauvre (Laboratoire d'Hématologie HMA)
- **Figure 3** : Moelle de richesse moyenne (Laboratoire d'Hématologie HMA)
- **Figure 4** : Moelle riche (Laboratoire d'Hématologie HMA)
- **Figure 5** : Mégacaryocyte (Laboratoire d'Hématologie HMA)
- **Figure 6** : Cellules graisseuses
- **Figure 7** : Amas de cellules métastatiques
- **Figure 8** : Représentation selon l'âge des patients ayant une anémie mégaloblastique
- **Figure 9** : Représentation selon le sexe des patients
- **Figure 10** : Représentation des patients selon la valeur de l'hémoglobine
- **Figure 11** : Représentation des patients selon le VGM
- **Figure 12** : Représentation des patients selon la valeur de plaquettes
- **Figure 13** : Représentation des patients selon la valeur de leucocytes
- **Figure 14** : Anémie isolée, bicytopenie ou pancytopenie chez nos patients
- **Figure 15** : Les étapes d'absorption de la vitamine B12
- **Figure 16** : L'absorption digestive de l'acide folique au niveau du grêle proximal (jéjunum)
quant à la vit B12 se fait au niveau de l'iléon terminal
- **Figure 17** : Moelle osseuse au cours d'une anémie mégaloblastique : mégalo blastes
(Laboratoire d'Hématologie HMA)
- **Figure 18** : Moelle osseuse au cours d'une anémie mégaloblastique. Un métamyélocyte géant
à côté d'un métamyélocyte normal
- **Figure 19** : Sang de carence en vitamine B12: macrocytose, polychromasie, corps de Jolly
- **Figure 20** : Moelle osseuse au cours d'une anémie mégaloblastique : observer
l'asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique
- **Figure 21** : Sang de carence en vitamine B12 polynucléaire hyper segmenté



ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

AC	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AVCI	: Accident vasculaire cérébral ischémique
AZT	: Zidovudine
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine
DHF	: Acide dihydrofolique
DU	: Désoxyuridine
EDTA	: Ethylène diamine tétra-acétique
FI	: Facteur intrinsèque
Hb	: Hémoglobine
Hcl	: Acide chlorhydrique
HMA	: Hôpital Militaire Avicenne
HP	: Hélicobacter pylori
IRA	: Insuffisance rénale aigue
MGG	: May Grunwald Giemsa
NFS	: Numération formule sanguine
NHANES III	: Third national health and examination survey
SMD	: Syndrome myélodysplasique
TCMH	: Taux corpusculaire moyen d'hémoglobine
THF	: Acide tétrahydrofolique
UV	: Ultraviolet
USI	: Unité de soin intensif
VGM	: Volume globulaire moyen
Vit	: Vitamine



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	3
I. Patients	4
II. Méthodes	4
1. Critères d'inclusion	4
2. Critères d'exclusion	4
3. Collecte des données	4
4. Fiche d'exploitation	5
5. Analyse des données	5
III. Cadre d'étude	5
1. La Numération formule sanguine	6
2. Le Myélogramme	7
RÉSULTATS	16
I. Données épidémiologiques	17
1. Répartition des patients selon l'âge	17
2. Répartition des patients selon le sexe	18
3. Répartition selon le service	19
II. Données cliniques	19
1. Les antécédents	19
2. Les motifs de consultation et/ou d'hospitalisation	19
III. Données hématologiques	20
1. Hémogramme	20
2. Myélogramme	26
DISCUSSION	27
I. Rappels	28
1. Epidémiologie	28
2. Physiologie	30
3. Physiopathologie	35
4. Circonstances de découverte	37
5. Diagnostic	38
6. Traitement	54
II. Discussion des résultats	57
1. Données épidémiologiques	57
2. Données cliniques	60
3. Données hématologiques	62
CONCLUSION	74
ANNEXES	76
RÉSUMÉS	81
BIBLIOGRAPHIE	85



INTRODUCTION

L'anémie est définie par la diminution de la valeur d'hémoglobine en dessous de [1, 2] :

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

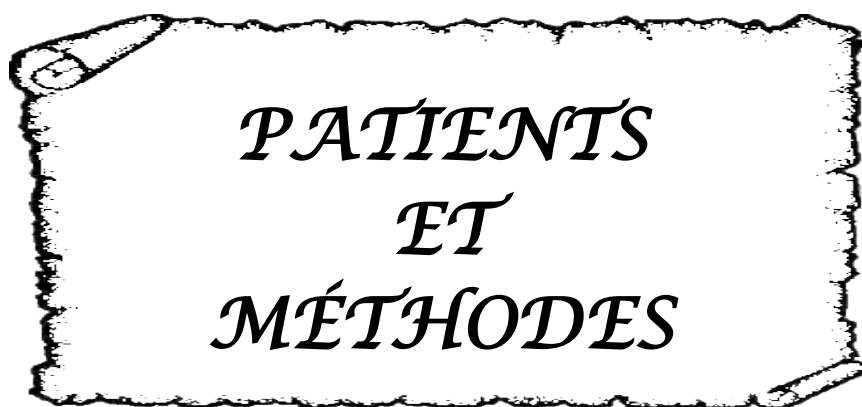
Elle est dite macrocytaire lorsque le volume globulaire moyen est supérieur à 100 fl. Les anémies macrocytaires correspondent à des situations cliniques très différentes et peuvent être soit régénératives dans les suites d'une hémolyse, d'une hémorragie aiguë, ou lors de la réparation d'une anémie centrale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

Les anémies mégalo­blastiques sont définies par une anomalie de la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) due dans la majorité des cas à une carence en folates et/ou en vitamine B12 (indispensable à la réduction de l'acide folique), ce qui bloque les possibilités de synthèse de l'une des bases (thymine) de l'ADN [1].

Ils existent également de rares anémies mégalo­blastiques non carencielles notamment congénitales ou toxiques.

Les anémies mégalo­blastiques sont caractérisées par un gigantisme cellulaire identifié au niveau des érythroblastes médullaires appelés ainsi mégalo­blastés, lignée granuleuse et mégacaryocytaire, mais aussi au niveau de toutes les cellules à renouvellement rapide (épithélium buccal, intestinal, vaginal, etc).

L'objectif de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique des anémies mégalo­blastiques au Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, de préciser leurs particularités clinico-biologiques, étiologiques et thérapeutiques ; en se basant surtout sur les données hématologiques.



*PATIENTS
ET
MÉTHODES*

I. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 2 ans, entre 2011 et 2013, à propos de 24 cas d'anémies mégaloblastiques, réalisée au Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA) de Marrakech.

II. Méthodes

1. Critères d'inclusion

Notre étude a inclus les patients qui ont bénéficié d'un myélogramme avec comme conclusion : une anémie mégaloblastique.

Le diagnostic a été orienté par :

La clinique : Les signes cliniques sont avant tout des signes généraux en rapport avec la baisse de la valeur d'hémoglobine réalisant un syndrome anémique plus ou moins sévère.

Et biologiquement par les bilans hématologiques [3, 4]:

- L'hémogramme qui permet de détecter une anémie macrocytaire (VGM élevé) isolée, bicytopenie ou pancytopenie.
- Le myélogramme, l'examen de base, qui permet de porter le diagnostic cytologique d'une anémie mégaloblastique.

2. Critères d'exclusion

Les autres types d'anémie ont été exclus de notre étude.

3. Collecte des données

Nous nous sommes basés sur les fiches des renseignements clinico-biologiques envoyées en même temps que les myélogrammes au Laboratoire d'Hématologie de l'HMA de Marrakech et les registres du laboratoire.

4. Fiche d'exploitation

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation qui comportait les rubriques suivantes :

- ✓ Les données épidémiologiques
- ✓ Les circonstances de découverte de la maladie
- ✓ Le bilan biologique : Hémogramme et myélogramme [Annexe 1]

5. Analyse des données

La saisie des textes et des données a été faite sur le logiciel Word XP et celles des graphiques sur le logiciel Excel XP.

L'analyse statistique des données a été faite à l'aide du logiciel Excel XP.

III. Cadre d'étude

Le laboratoire d'hématologie se situe au sein du bloc des laboratoires.

Il se compose de trois unités : une de cytologie, une d'hémostase et une d'immuno-hématologie.

Dans les locaux du laboratoire, nous distinguons :

- Une salle dans laquelle sont installée deux automates de cytologie.
- Une salle d'hémostase équipée de deux automates et une centrifugeuse.
- Une salle d'immuno-hématologie équipée de deux automates de sérologie.

Le personnel se composait de deux Professeurs, trois spécialistes en biologie, des résidents et neuf techniciens.

L'activité démarrait à 8 heures du matin. Les techniciens procédaient à la réception des tubes de numération et des lames de myélogramme. Avant la réalisation des numérations, un contrôle de qualité interne est obligatoire pour s'assurer de la bonne fiabilité des résultats.

Un examen de biologie médicale se déroule en trois phases :

- 1- La phase pré-analytique, qui comprend le recueil des éléments cliniques pertinents, le prélèvement d'un échantillon biologique sur le patient, l'étiquetage, le transport et la conservation de l'échantillon biologique jusqu'à l'endroit où il est analysé.
- 2- La phase analytique, qui est le processus technique permettant l'obtention d'un résultat d'analyse biologique ; qui est précédé par des contrôles de qualité internes.
- 3- La phase post-analytique de validation : elle permet l'interprétation contextuelle du résultat ainsi que sa communication appropriée au prescripteur, dans un délai compatible avec l'état de l'art.

1. La Numération formule sanguine (NFS) [5-7]



Figure 1 : Automate Coulter utilisé pour analyser la NFS

- Phase pré-analytique : Prélèvements sur tube contenant l'Éthylène Diamine Tétracétique (EDTA), bien rempli, non coagulé et accompagné d'une fiche de renseignement.

- Phase analytique : Les tubes passent ensuite sur les différents automates où les analyses seront effectuées, après validation des contrôles de qualité internes. Les résultats sont validés ou vérifiés selon des critères techniques.
- Phase post-analytique : Les résultats sont ensuite validés par les biologistes, les comptes-rendus sont édités.

Les tubes sont conservés trois jours à température ambiante afin d'assurer une vérification en cas de nécessité, ou des compléments de bilan.

2. Le Myélogramme [2, 8, 9]

2.1. Matériel de prélèvement

- Trocarts à usage unique : différents modèles sont proposés sur le marché
- Seringues de 20 ml
- Lames de verre pour effectuer les étalements
- Tubes avec anticoagulants (EDTA / Héparine) pour les prélèvements complémentaires (cytogénétique ; biologie moléculaire ; cultures)

2.2. Lieux de prélèvement

Os plats (Sternum ; os iliaque), ou exceptionnellement sur épiphyse des os longs (bosse tibiale chez le petit enfant).

2.3. Méthode

a. Repérage du lieu de ponction :

Le sternum, est le lieu de ponction le plus fréquemment utilisé : au niveau du manubrium sternal, juste au-dessus de l'angle de Louis, au centre, sur un patient en décubitus dorsal.

La ponction peut aussi être effectuée en crête iliaque postérieure, en particulier chez les enfants.

Désinfection cutanée en utilisant par exemple de l'alcool iodé, pour éviter tout risque infectieux.

b. L'anesthésie locale :

Quand elle est indiquée, peut utiliser :

- Lidocaine « Xylocaine 1% ». Son injection permet une anesthésie des plans cutanés et de la table externe du sternum.
- Crème « Emla ». Elle doit être posée entre une demi-heure et une heure avant la ponction.

c. La ponction

Elle se fait en 4 temps :

- Le trocart traverse la peau, prend appui perpendiculairement sur le sternum puis traverse la table externe.
- Le mandrin est retiré de l'aiguille creuse.
- Une seringue de 20 ml est solidement adaptée à l'embout du trocart.
- L'aspiration de la moelle osseuse doit être brève.

d. Le prélèvement

Quantité suffisante, dont une partie pour examen cytologique, et le reste pour les examens complémentaires.

e. L'étalement pour examen cytologique

C'est une étape importante pour une bonne analyse morphologique. La meilleure technique d'étalement est celle des frottis. Des gouttes de moelle osseuse sont déposées sur des lames de verre, et sont étalées selon la technique des frottis. Une autre technique consiste à écraser les grumeaux de moelle, pour tenter d'obtenir une meilleure concentration cellulaire.

Plusieurs frottis doivent être effectués pour un même patient : des lames pour les colorations standard avec la technique de May–Grunwald–Giemsa (MGG), et d'autres lames pour des éventuelles réactions cyto–chimiques.

f. Les examens complémentaires

Ils seront effectués sur des échantillons de moelle, répartis dans des tubes contenant l'anticoagulant nécessaire à chacune de ces techniques.

2.4. Techniques de lecture au microscope

Elle se fait en deux temps : une première lecture, rapide, à un faible grossissement (x10), une seconde lecture approfondie à l'immersion (x100) pour établir le pourcentage des cellules médullaires.

a. La première lecture au faible grossissement

Apprécie la richesse de la moelle, permet d'apprécier et éventuellement compter les mégacaryocytes, recherche d'éventuels amas de cellules, enfin choisit le meilleur endroit, bien étalé, pour faire le décompte des cellules médullaires.

a-1 La richesse de la moelle :

L'appréciation de la richesse de la moelle est essentielle pour interpréter le myélogramme, même si cette appréciation est grossière et imprécise. Elle comporte une cotation en 5 grades : de 0 (moelle désertique, quasi vide de cellules) à 4 (moelle hyperplasique où les cellules sont tassées les unes contre les autres), avec les intermédiaires de 1 (moelle pauvre), 2 (moelle normale) et 3 (moelle riche). La richesse de la moelle doit toujours être donnée sur la feuille de résultat.

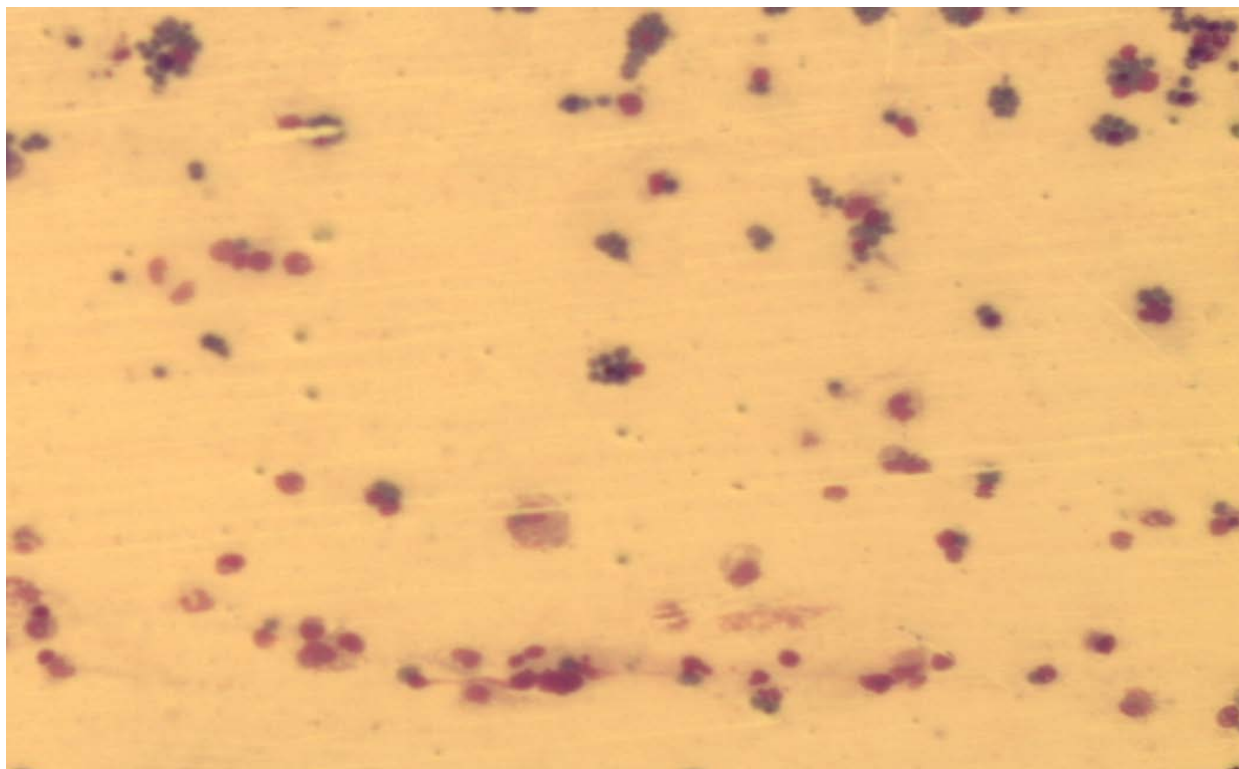


Figure 2 : Moelle pauvre (Laboratoire d'Hématologie HMA)

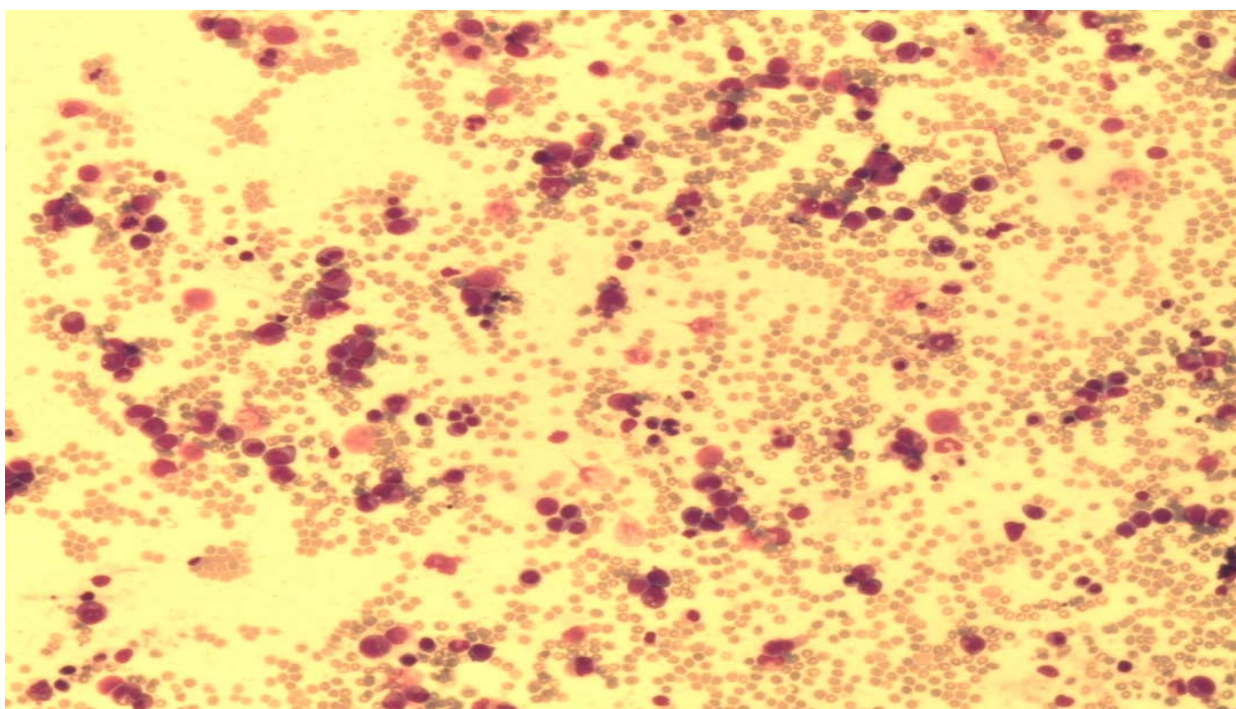


Figure 3 : Moelle de richesse moyenne (Laboratoire d'Hématologie HMA)

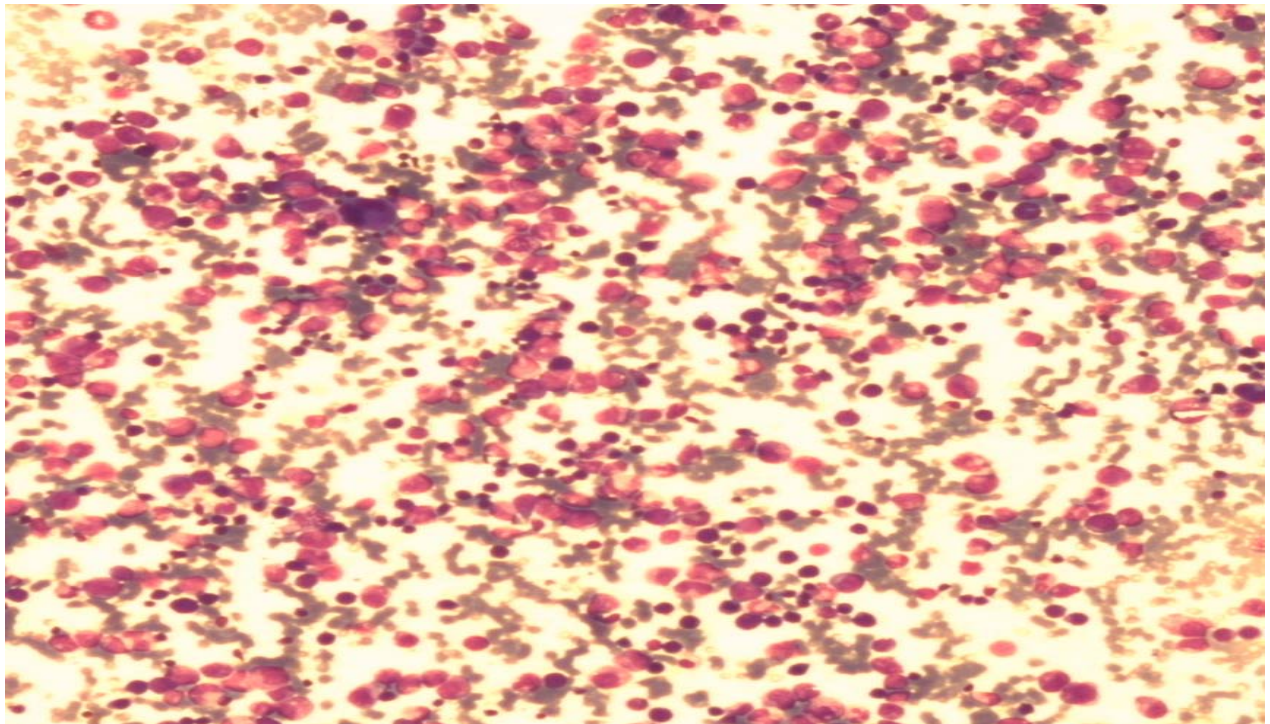


Figure 4 : Moelle riche (Laboratoire d'Hématologie HMA)

a-2 Le comptage des mégacaryocytes :

Les mégacaryocytes étant en faible nombre par rapport au reste des cellules médullaires, ils ne peuvent pas être inclus dans les pourcentages du myélogramme, ils représentent moins de 0,001% de ceux-ci. Cependant leur présence doit être attestée pour affirmer que la lignée mégacaryocytaire est normale. Ils doivent être comptés sur l'ensemble de la lame, au faible grossissement (x10 ou x20) où ils apparaissent nettement comme de très grosses cellules. Leur nombre absolu dépend de la longueur du frottis, en général il se situe aux alentours de 50. Au dessous de 10 à 15 la moelle est pauvre en mégacaryocytes, au dessus de 100 elle est anormalement riche en mégacaryocytes.

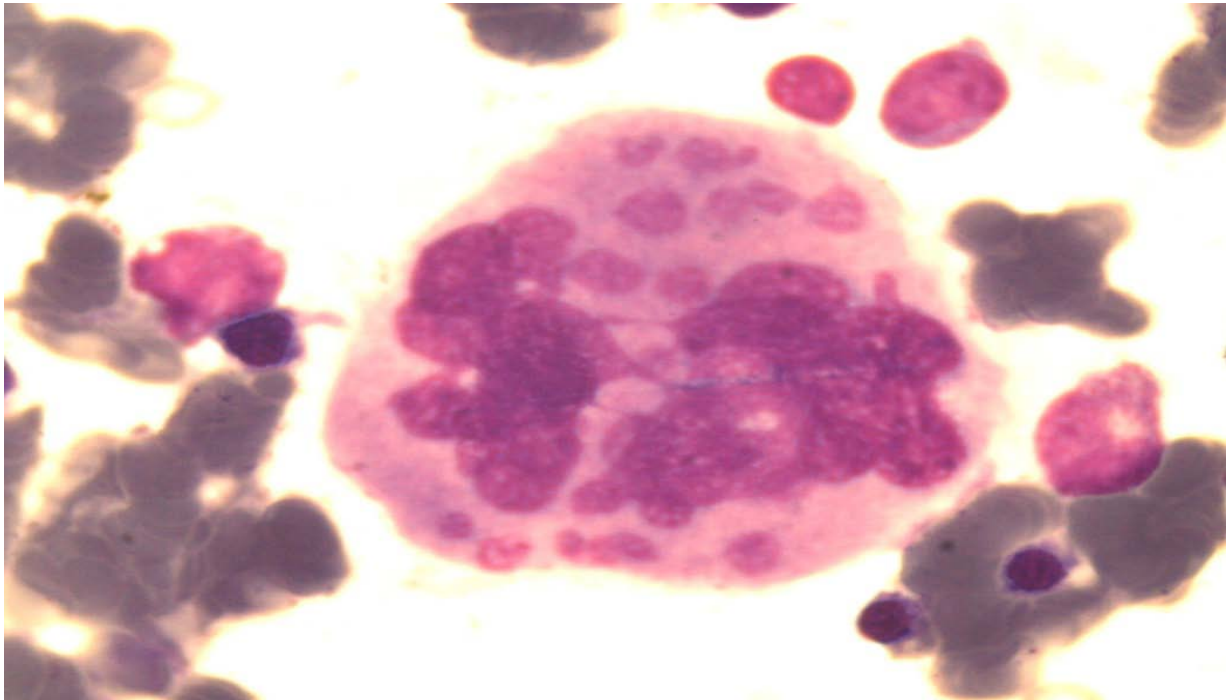


Figure 5 : Mégacaryocyte (Laboratoire d'Hématologie HMA)

a-3 La recherche des amas de cellules :

Elle se fait elle aussi à un faible grossissement. Recherche des inégalités de répartition des lignées, notamment les amas d'érythroblastes qui ont tendance à former des îlots (attention au risque de fausser les pourcentages).

Recherche de cellules non hématopoïétiques ou étrangères à la moelle : cellules non hématopoïétiques mais constitutives de la moelle normale (cellules graisseuses, ostéoblastes, ostéoclastes), cellules extra médullaires, souvent en amas, ramenées fortuitement lors du prélèvement (cellules de la peau).

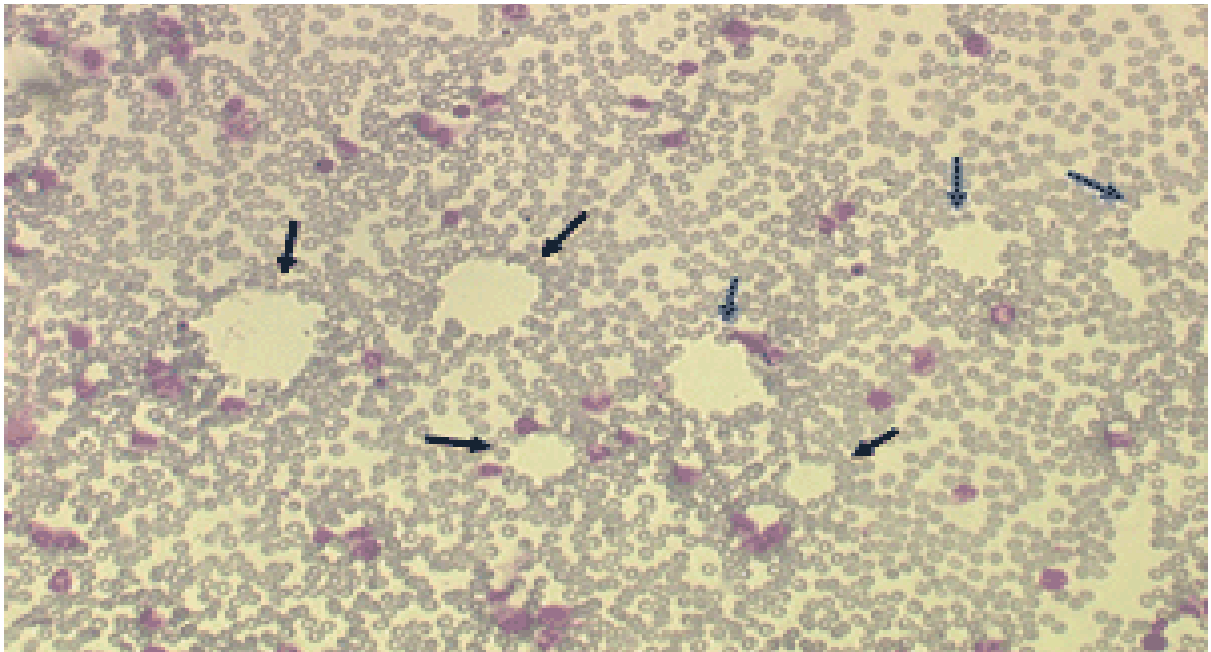


Figure 6 : Cellules graisseuses [10]

Recherche de cellules métastatiques, le plus souvent en amas, dans une moelle généralement pauvre.

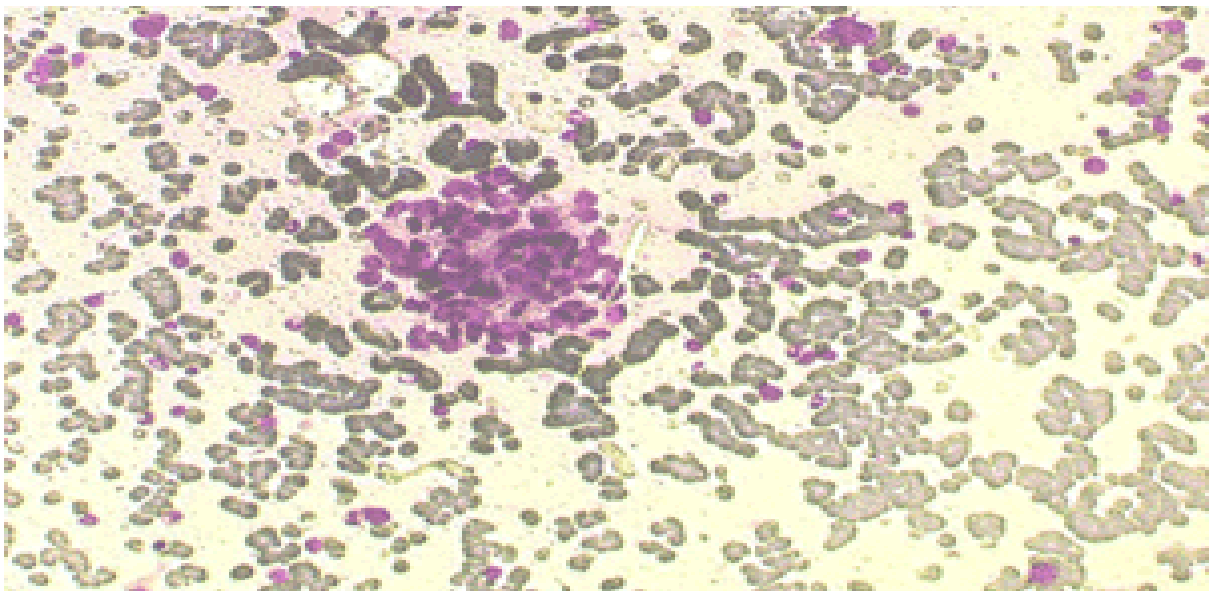


Figure 7 : Amas de cellules métastatiques [10]

Recherche de cellules pathologiques diverses : cellules des maladies par surcharge, macrophages, parasites.

a-4 Le choix de l'endroit de comptage :

Il est nécessaire pour établir le pourcentage des cellules médullaires de choisir un endroit de la lame qui ne comporte aucun artefact ou difficulté de lecture : cellularité ni trop faible ni trop forte, coloration normale et homogène, absence de rayures ou taches de colorant, hématies ni lysées ni tassées, cellules médullaires bien détachées et bien étalées, à bords nets.

b. La seconde lecture à l'immersion

Permet d'établir le pourcentage des cellules médullaires. Pour cela il faut : reconnaître toutes les cellules observées, compter au moins 200 cellules, rendre le résultat sous forme du pourcentage de chaque catégorie cellulaire, rédiger un commentaire sur les éventuelles anomalies constatées, et une conclusion.

- La feuille de résultat doit comporter : outre les mentions d'identification (nom, date...), l'indication du siège de la ponction, l'appréciation de la dureté de l'os ponctionné, la cotation de la richesse médullaire, le nombre absolu des mégacaryocytes sur l'ensemble de la lame, le pourcentage des diverses cellules des lignées, le pourcentage d'ensemble de chaque lignée médullaire, un commentaire sur d'éventuelles anomalies morphologiques ou sur la présence de cellules étrangères, une conclusion. [Annexe 2]

✓ **Le myélogramme normal**

- Est réalisé sans difficulté
- Est de richesse 2 ou 3
- Comporte un nombre de mégacaryocytes égal ou supérieur à 50 pour un étalement occupant les 2/3 de la surface de la lame,

- Montre un équilibre entre les différentes lignées cellulaires :
 - Lignée granuleuse : 50–70%
 - Lignée érythroblastique : 10–30%
 - Lignée non granuleuse : 10–20%

- Pour la lignée érythroblastique :
 - Étape de prolifération : peu ou pas de proérythroblastes, un peu plus d'érythroblastes basophiles (coefficient de prolifération x 2) et beaucoup d'érythroblastes polychromatophiles (car plusieurs mitoses successives).
 - Étape de maturation : pourcentage très proche d'érythroblastes polychromatophiles et acidophiles.

- Exemple de pourcentages pour la lignée érythroblastique: 1% de proérythroblastes, 3% de basophiles, 8% de polychromatophiles et 10% d'acidophiles (total des érythroblastes : 10–30%).



RÉSULTATS

I. Données épidémiologiques

Les anémies mégaloblastiques diagnostiquées durant la période de notre étude se répartissent comme suit :

1. Répartition des patients selon l'âge

L'âge moyen des patients inclus dans notre étude était de 55,08 ans avec des extrêmes allant de 30 à 90 ans, sachant que l'âge n'était pas noté dans 03 dossiers des malades (tableau I, figure 8).

Tableau I : Répartition des patients selon l'âge

Classe d'âge (ans)	Nombre de cas
<35	1
[35-44]	3
[45-54]	3
[55-64]	3
[65-74]	5
[75-84]	3
>84	3
-	3

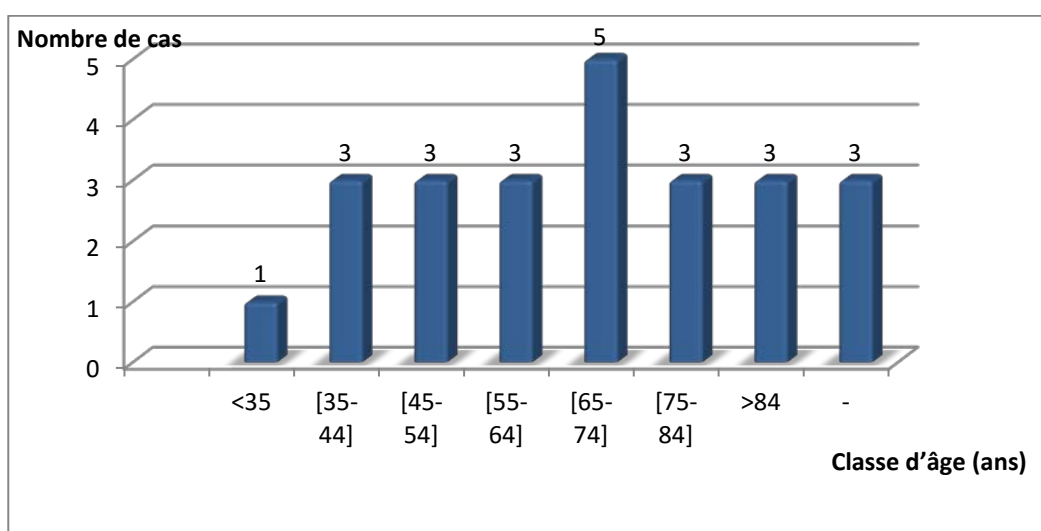


Figure 8 : Représentation selon l'âge des patients ayant une anémie mégaloblastique

2. Répartition des patients selon le sexe

L'étude de la répartition par sexe retrouvait que 16 patients étaient de sexe masculin, soit 66,67 % des cas, contre 08 patients de sexe féminin soit 33,33 %. Le sex-ratio était de 2.

Chez les malades âgés de 50 ans et moins, il y avait une faible prédominance féminine avec 04 femmes soit 16,66 % contre 03 hommes soit 12,5 %.

Par contre pour les malades qui avaient plus de 50 ans, il y avait une nette prédominance masculine avec 13 hommes soit 54,16 % contre 04 femmes soit 16,66 %.

La répartition selon l'âge et le sexe des patients est représentée sur le tableau II et la figure 9 ci-dessous :

Tableau II : Répartition selon l'âge et le sexe des patients

Classe d'âge	Sexe		Total
	Femme	Homme	
<35	1	0	1
[35-44]	1	2	3
[45-54]	2	1	3
[55-64]	0	3	3
[65-74]	1	4	5
[75-84]	1	2	3
>84	0	3	3
-	2	1	3

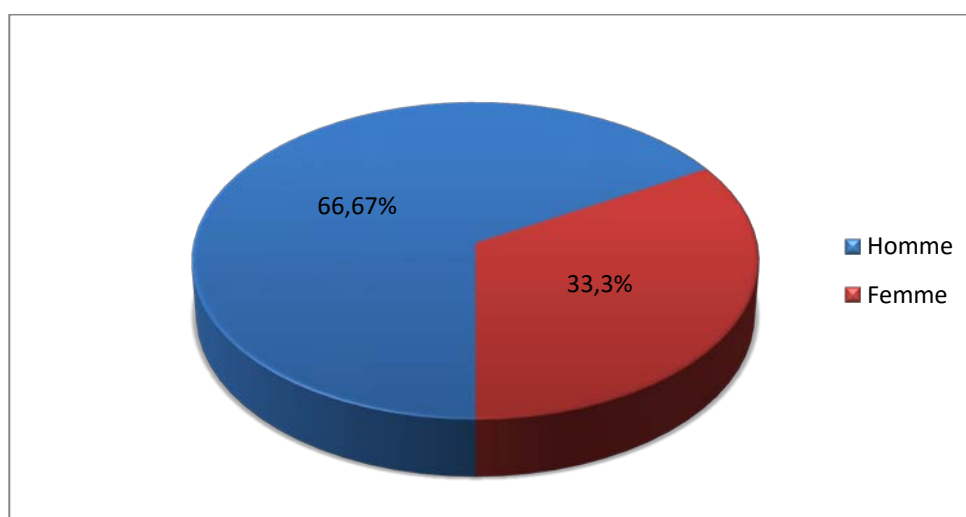


Figure 9 : Représentation selon le sexe des patients

3. Répartition selon le service

Dans notre série nous avons trouvé que 4 patients soit 16,66 % étaient hospitalisés au service de Médecine interne HMA ; 2 patients étaient adressés par les urgences soit 8,33 %, contre 18 malades externes qui présentaient 75 %.

Le tableau ci-dessous montre le pourcentage des patients selon le service d'origine.

Tableau III : Répartition selon le service

Services	Pourcentage (%)
Externes	75
Médecine interne	16,66
Urgences	8,33

II. Données cliniques

1. Les antécédents

Les antécédents médicaux étaient précisés dans 04 dossiers : un diabète insulino-dépendant chez une patiente, un purpura rhumatoïde chez une patiente, une cardiopathie chez une patiente et un accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) avec thrombose de la veine porte chez un patient.

2. Les motifs de consultation et/ou d'hospitalisation

Le principal motif était le syndrome anémique dans 79,16 %. Les autres motifs sont représentés dans le tableau IV.

Tableau IV : Les principaux motifs de consultation et/ou d'hospitalisation

Motifs de consultation et/ou d'hospitalisation	Nombre	Pourcentage (%)
Syndrome anémique	19	79,16
Syndrome hémorragique	2	8,33
Syndrome infectieux	1	4,16
Dyspnée stade IV	1	4,16
Amaigrissement	1	4,16

III. Données hématologiques

1. Hémogramme

1.1. NFS

a. Répartition selon la valeur d'hémoglobine (Hb)

Dans notre série l'hémoglobine variait entre 4,7 g/dl et 11,9 g/dl avec une valeur moyenne de 8,09 g/dl et une médiane de 8,35 g/dl (tableau V, figure 10).

Tableau V : Répartition selon la valeur d'hémoglobine

Hb (g/dl)	Nombre	Pourcentage (%)
[3-5]	2	8,33
[5,1-7]	4	16,66
[7,1-9]	10	41,66
[9,1-11]	7	29,16
> 11	1	4,16

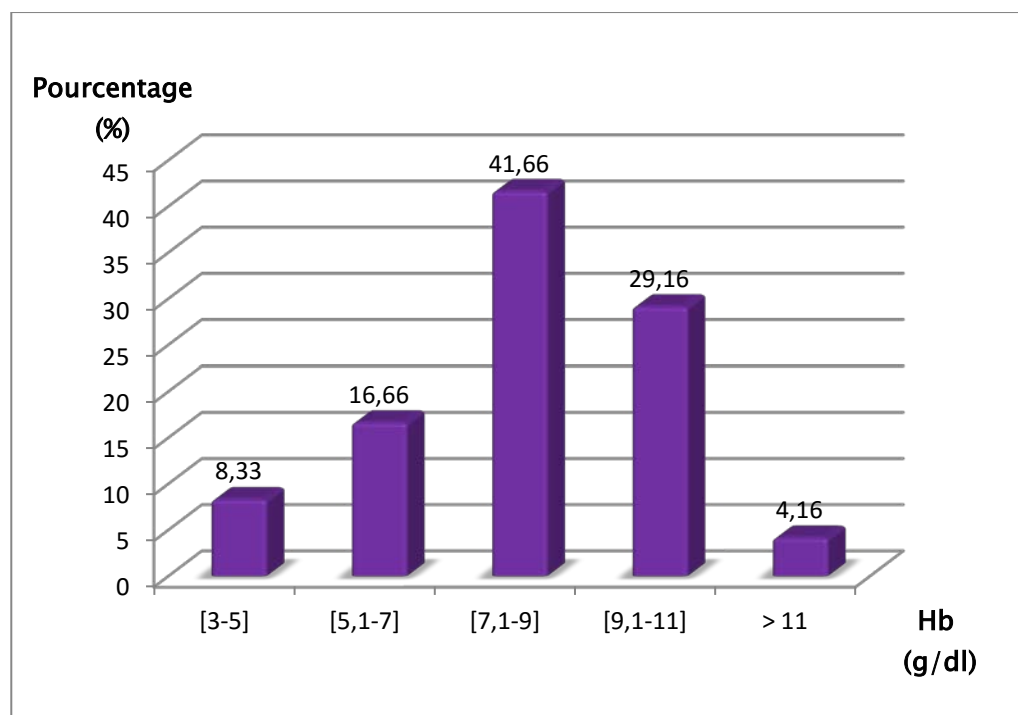


Figure 10 : Représentation des patients selon la valeur de l'hémoglobine

b. Répartition selon le volume globulaire moyen (VGM)

Le VGM variait dans notre série entre 89,8 fl et 133,6 fl avec une moyenne de 117,03 fl et une médiane de 114,2 fl.

Parmi les 24 cas de cette série, un seul patient avait une anémie normocytaire (4,16 %) avec un VGM égal à 89,8 fl, les 23 autres patients avaient une anémie macrocytaire (95,83 %).

Le tableau VI et la figure 11 montrent la répartition des patients selon le VGM.

Tableau VI : Répartition des patients selon le VGM

VGM (fl)	Nombre	Pourcentage (%)
[80-90]	1	4,16
[90-100]	0	0
[100-110]	5	20,83
[110-120]	8	33,33
[120-130]	7	29,16
[130-140]	3	12,5

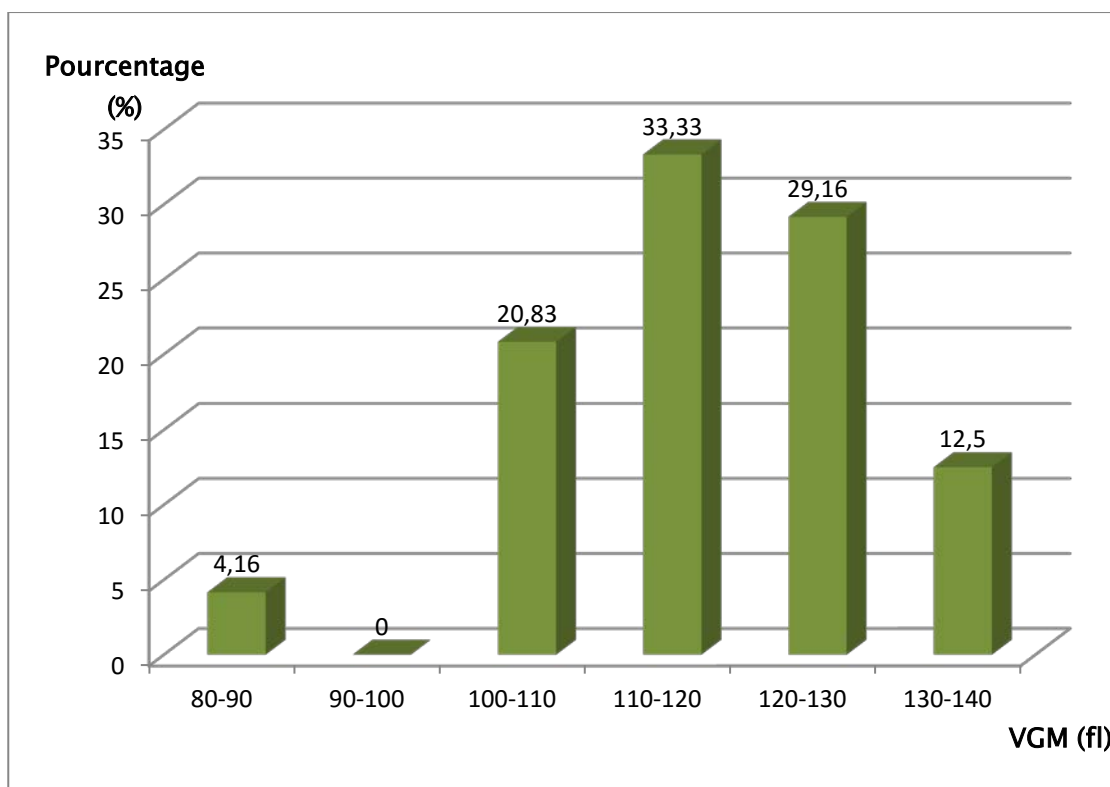


Figure 11 : Représentation des patients selon le VGM

c. Répartition selon la valeur de réticulocytes

La valeur de réticulocytes était demandée chez tous les patients. Elle était inférieure à 120 000 éléments/mm³ montrant que l'anémie était arégénérative.

d. Répartition selon la valeur de plaquettes

La valeur de plaquettes variait entre 10 G/l et 432 G/l avec une moyenne de 118,29 G/l et une médiane de 229 G/l.

Neuf patients (37,5 %) de notre série avaient une thrombopénie avec des plaquettes inférieures à 150 G/l, et 5 patients (20,83 %) avaient des plaquettes qui dépassaient 400 G/l (tableau VII, figure 12).

Tableau VII : Répartition selon la valeur de plaquettes

Valeur de plaquettes (G/l)	Nombre	Pourcentage (%)
<50	2	8,33
[50-100]	5	20,83
[100-150]	2	8,33
[150-200]	2	8,33
[200-250]	4	16,66
[250-300]	2	8,33
[300-350]	2	8,33
[350-400]	0	0
[400-450]	5	20,83

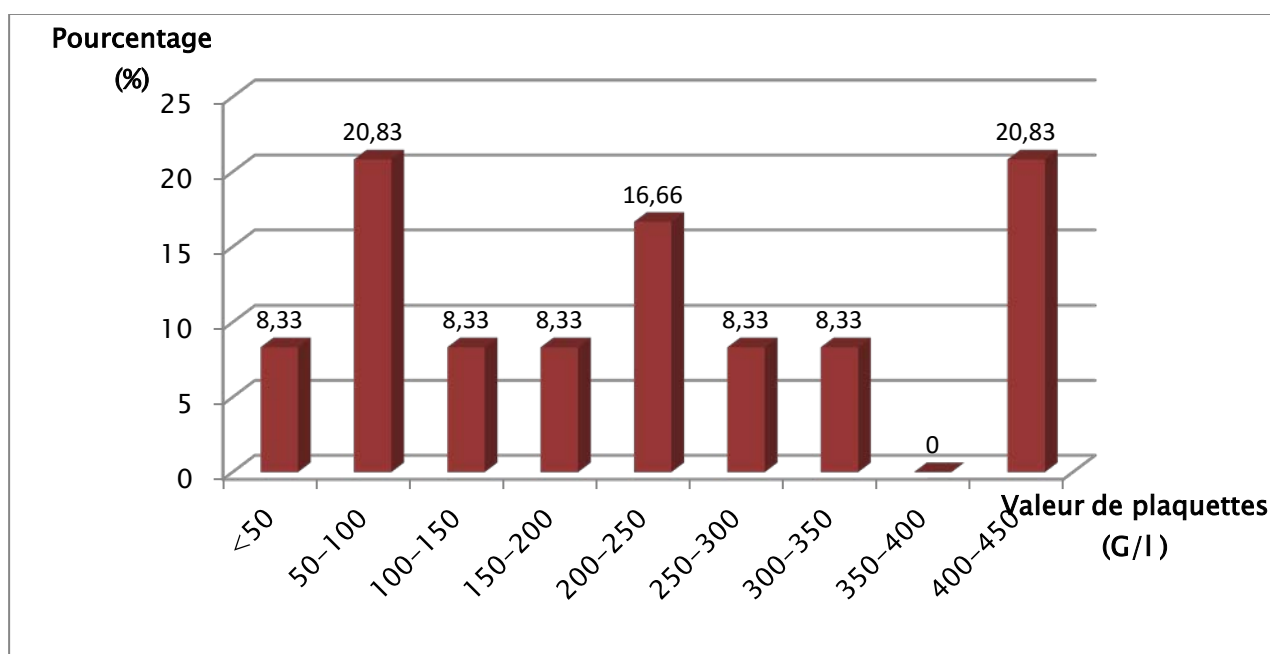


Figure 12 : Représentation des patients selon la valeur de plaquettes

e. Répartition selon la valeur de leucocytes

Les leucocytes variaient de 1,9 G/l à 13,5 G/l avec une moyenne de 5,47 G/l et une médiane de 4,7 G/l.

Parmi les 24 patients de notre série, six patients (25 %) avaient une leucopénie avec des leucocytes inférieurs à 4 G/l.

Le tableau VIII et la figure 13 ci-dessous montrent la répartition des patients selon la valeur de leucocytes.

Tableau VIII : Répartition selon la valeur de leucocytes

Valeur de leucocytes (G/l)	Nombre	Pourcentage (%)
[1-3]	5	20,83
[3-6]	11	45,83
[6-9]	5	20,83
[9-12]	2	8,33
>12	1	4,16

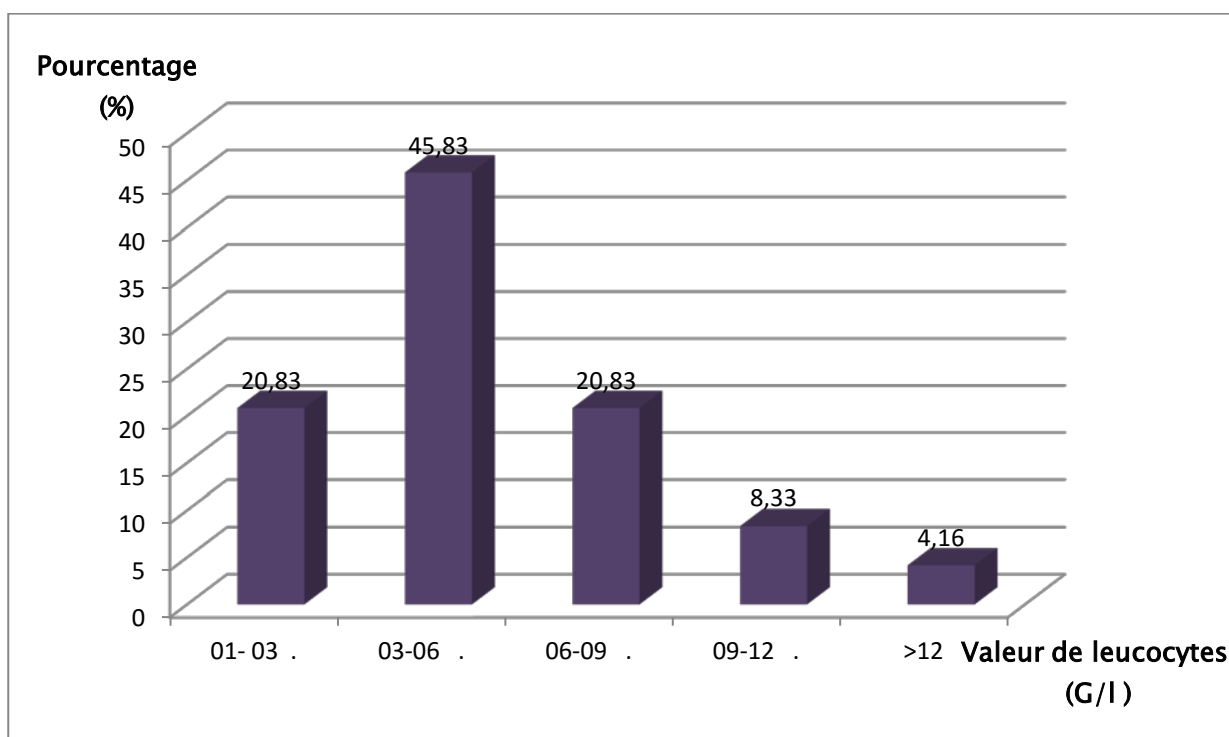


Figure 13 : Représentation des patients selon la valeur de leucocytes

f. Anémie isolée, bicytopénie ou pancytopénie

L'étude de l'hémogramme a révélé : (figure 14)

- Quinze cas d'anémie isolée soit 62,5 %.
- Trois cas d'anémie avec thrombopénie seule soit 12,5 %.
- Six cas de pancytopénie soit 25 %.

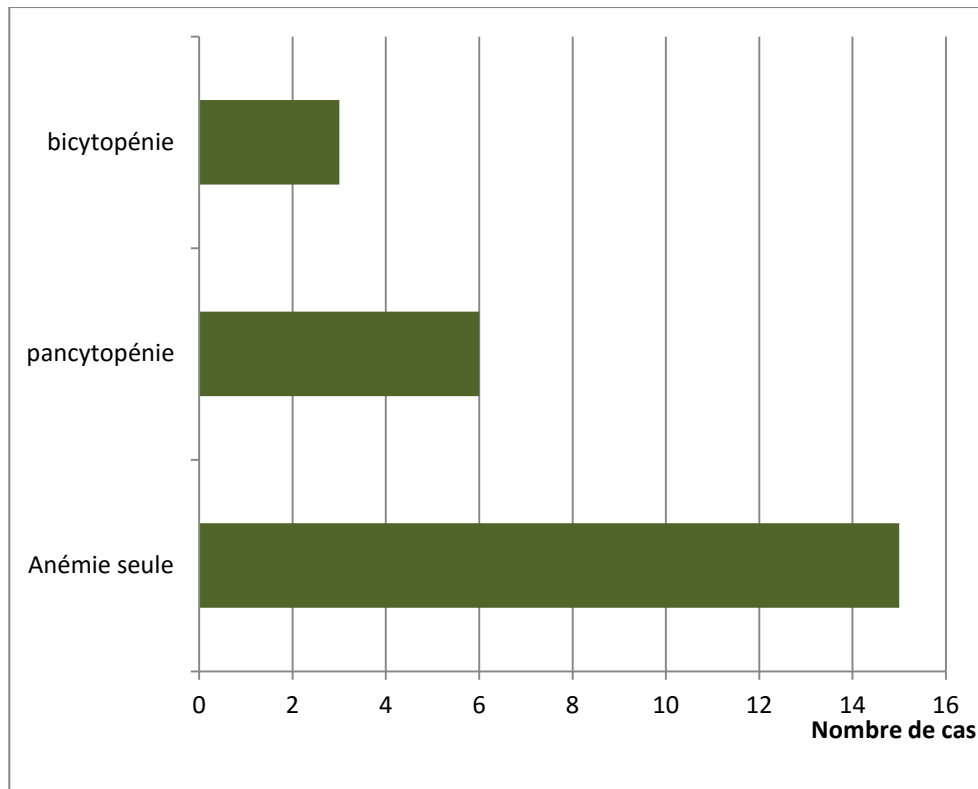


Figure 14 : Anémie isolée, bicytopénie ou pancytopénie chez nos patients

1.2. Frottis sanguin

Le frottis a révélé chez tous nos patients :

- Au niveau de la lignée rouge :
 - Macrocytose
 - Anisocytose
 - Corps de Jolly.
- Au niveau de la lignée blanche :
 - Polysegmentation des polynucléaires
 - Formule d'arnet.
- Au niveau de la lignée plaquettaire : Macroplaquette chez 05 cas.

2. Myélogramme

Le myélogramme montrait :

- Une moelle très riche, avec présence de peu de mégacaryocytes souvent dystrophiques.
- L'aspect de moelle était très riche avec souvent un aspect de moelle bleue chez 21 de nos patients, chez les 3 autres patients elle était de richesse légèrement augmentée.

Elle était envahie à 60% en moyenne par la lignée érythroblastique, qui était mégaloblastique et dysérythropoïtique (corps de Jolly, asynchronisme nucléo-cytoplasmique, mégaloblastes).

- La présence de métamyélocytes géants était notée chez tous nos patients.



DISCUSSION

I. Rappels

1. Épidémiologie

Plusieurs études effectuées sur les anémies carencielles montrent que les anémies mégaloblastiques occupent une place importante et touchent toutes les couches de population, les hommes comme les femmes, les enfants comme les adultes et sujets âgés [11–13].

La prévalence de l'anémie mégaloblastique dans la population adulte en « bonne santé » est mal documentée. Néanmoins certaines données permettent d'avancer des chiffres de quelques pour cent dans les pays industrialisés (0,5 % à 5 %) [14–23].

Chez le sujet âgé, il a été clairement montré que la prévalence de l'anémie macrocytaire augmente après l'âge de 65 ans surtout chez les hommes, pouvant atteindre 20 % dans la population des sujets de plus de 85 ans [24, 25].

Les données épidémiologiques américaines du programme Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) montrent que 34 % des anémies du sujet âgé sont d'origine carencielle, 60 % étant liés à un déficit martial et 40 % en rapport avec une carence en vitamine B12 et/ou en acide folique [20, 26].

Une prévalence de l'anémie mégaloblastique de l'ordre de 28 % a également été rapportée dans une population de 300 patients anémiques, âgés de plus de 65 ans, hospitalisés en médecine dans un hôpital universitaire [9, 13, 27–31].

1.1. 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 Etats Unis ont montré que les carences d'apport sont plus rencontrées et touchent plus de 50 % des sujets âgés [13, 28–30].

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 [26, 32–34].

Au Maghreb 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 [15, 35–37].

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 %.

1.2. Carences en acide folique [38, 39]:

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) [26, 40].

La fréquence est beaucoup plus élevée en Amérique centrale et du sud, Asie et proche orient [28].

2. Physiologie

2.1. Physiologie de la vitamine B12 [41-43]

a. Structure

La vitamine B12 est hydrosoluble. Elle existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées par le terme de cobalamines. La structure de base comprend un noyau tétrapyrrolique, un atome de cobalt et un nucléotide relié à cet atome.

Une partie variable reliée à l'atome de cobalt et définissant la cobalamine : il s'agit par exemple d'un groupement cyanure caractérisant l'hydroxocobalamine. Cette dernière est la forme naturelle de la vitamine B12, produite par de nombreuses bactéries. Les deux formes actives sont la méthylcobalamine (cytoplasme) et la 5'deoxy-adenosylcobalamine (mitochondries).

b. Apports

Chez l'homme l'origine des cobalamines utilisées est exclusivement alimentaire. Elle est apportée par la consommation de produits d'origine animale. Les végétaliens stricts sont alors sujets à des carences à cette vitamine. Les aliments courants les plus riches sont la viande, le foie, les œufs et le lait. Les apports sont de 2 à 5 mg/j chez l'adulte, couvrant largement les besoins qui sont de l'ordre de 2,4 microgramme /jour.

c. Propriétés physiques

Les cobalamines sont solubles dans l'eau et dans l'acétone et sont photosensibles.

Chaque cobalamine a un spectre d'absorption ultraviolet (UV) caractéristique avec un maximum d'absorption entre 340-361 nm et 550 nm.

d. Absorption

Les cobalamines alimentaires sont libérées des complexes protéiques par la sécrétion gastrique de l'acide chlorhydrique (HCL) et pepsine ; une fois libérée, la vitamine B12 doit se lier à des R-Protéines salivaires dont elle se libère dans le duodénum sous l'effet des protéases

pancréatiques. Elle peut alors s'associer au Facteur Intrinsèque (FI). Le FI est une glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales du corps et du fundus de l'estomac. Cette étape est indispensable à l'absorption ultérieure. (Figure 15)

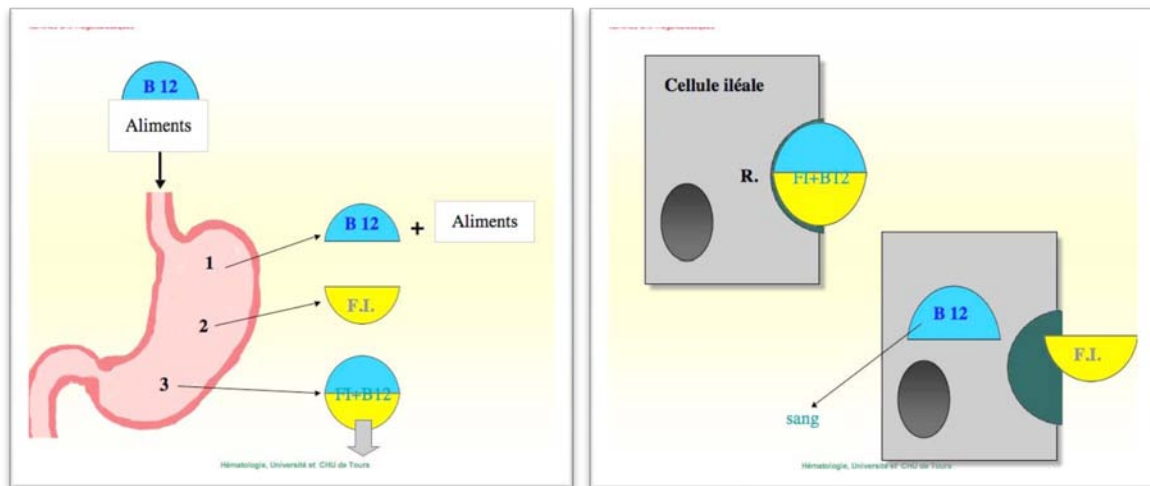


Figure 15 : Les étapes d'absorption de la vitamine B12 [41]

e. Transport

La vitamine B12 liée au FI, protégée des dégradations enzymatiques, est transportée jusqu'à l'iléon terminal. A ce niveau le complexe FI-vit B12 est reconnu par des récepteurs spécifiques.

La vitamine B12 traverse la muqueuse et arrive dans la circulation portale. Dans le plasma, trois protéines porteuses, les transcobalamines véhiculent la vitamine B12.

Les transcobalamines I et III sont synthétisés par le granulocyte neutrophile et véhiculent la vitamine B12 aux organes de réserves (foie). La transcobalamine II est synthétisée par l'hépatocyte et transporte la majorité de la vit B12 aux cellules utilisatrices (moelle osseuse) [44].

La vitamine B12 excédentaire est excrétée dans la bile. Elle subit un cycle entéro-hépatique avec réabsorption au niveau de l'iléon. L'élimination est double, urinaire et digestive.

f. Réserves et besoins

Les réserves de vitamine B12 sont essentiellement hépatiques. Le foie contient environ 1,5 mg de cobalamines.

Physiologiquement, les besoins en vitamine B12 sont largement assurés car : les apports quotidiens sont importants (100 mg) ; les besoins quotidiens (2 à 5 mg) sont largement couverts ; les pertes sont très faibles et les réserves totales (2 à 4 mg) sont très importantes.

Les besoins sont augmentés lors de la grossesse et de la croissance. En pathologie, toutes les situations d'érythropoïèse accélérées (hémolyse, hémorragie ...) entraîneront également une consommation plus importante de vitamine B12.

Dans tous les cas, compte tenu des réserves importantes (2 à 4 ans), une carence en vitamine B12 n'aura de retentissement sur l'hématopoïèse que plusieurs mois ou années après son installation.

Des besoins augmentés de façon temporaire ne nécessitent donc pas de supplémentation systématique (grossesse par exemple).

g. Rôle physiologique de la vitamine B12

La méthylcobalamine (vitamine B12 active) est le coenzyme permettant la conversion du méthyltétrahydrofolate en tétrahydrofolate. Le tétrahydrofolate sera utilisé dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Elle permet également la conversion de l'homocystéine en méthionine, qui joue un rôle important dans le processus de myélinisation. Ainsi la vitamine B12 est nécessaire aux cellules à renouvellement rapide comme les cellules hématopoiétiques. Elle est également nécessaire au développement, la myélinisation et maintien de la fonction du système nerveux central et périphérique. [Annexe 3]

2.2. Physiologie de la vitamine B9 [38, 41, 42, 45]

a. Structure

Les folates ou vitamine **B9** sont des vitamines hydrosolubles.

L'acide folique est formé par la liaison d'une molécule d'acide pteróique à une molécule d'acide glutamique : l'acide pteróylmonoglutamique, de poids moléculaire égal à 441 (monoglutamate).

Les précurseurs apportés par l'alimentation sont sous forme de polyglutamates. Les monoglutamates sont les formes biologiquement actives et les formes thérapeutiques stables : Les monoglutamates agissent in vivo sous forme non oxydée, réduite avec 2 atomes d'hydrogène (DHF : acide dihydrofolique) ou 4 atomes d'hydrogène (THF : acide tétrahydrofolique). L'ajout de radicaux monocarbonés donne différentes formes dont N5 formyl THF (acide folique), N5 méthyl THF, N5 N10 méthylène THF (les folates sont des « transporteurs d'unités monocarbonées »).

b. Apport

Les apports sont exclusivement d'origine alimentaire. Les aliments les plus riches sont les légumes à feuilles vertes (folate : folium = feuille en latin) et les salades, puis le foie, les fruits, les graines, les fromages et les œufs. Les folates étant très labiles, il faut tenir compte de la décroissance de la teneur des aliments avec le stockage et surtout la cuisson.

c. Propriétés physiques

De couleur jaune clair, l'acide folique est peu soluble dans l'eau et insoluble dans l'éthanol et l'éther. Tous les folates sont sensibles à la lumière.

d. Absorption

L'absorption digestive a lieu au niveau du grêle proximal. Après déconjugaison des polyglutamates, les monoglutamates sont réduits en tétrahydrofolates (THF) puis convertis en N5-méthyl-THF qui est la forme unique d'absorption.

Des conjugases, dont une présente au niveau de la bordure en brosse des entérocytes de l'intestin grêle, permettent son absorption sous forme de monoglutamate. Il existe un système de transport intestinal spécifique, cotransport activé par les gradients d'ion H⁺. Comme de plus il existe un cycle entéro-hépatique, les quantités qui sont absorbées chaque jour sont

supérieures aux quantités ingérées. Ainsi même si l'apport quotidien n'est que de 50 mg, c'est un minimum de 150 mg qui devra être réabsorbé. Le fait qu'il existe plusieurs étapes mettant en jeu l'entérocyte et l'existence de ce cycle explique qu'une maladie digestive avec lésion du grêle comme la maladie cœliaque entraînera plus rapidement une déficience qu'une simple carence d'apport. (Figure 16)

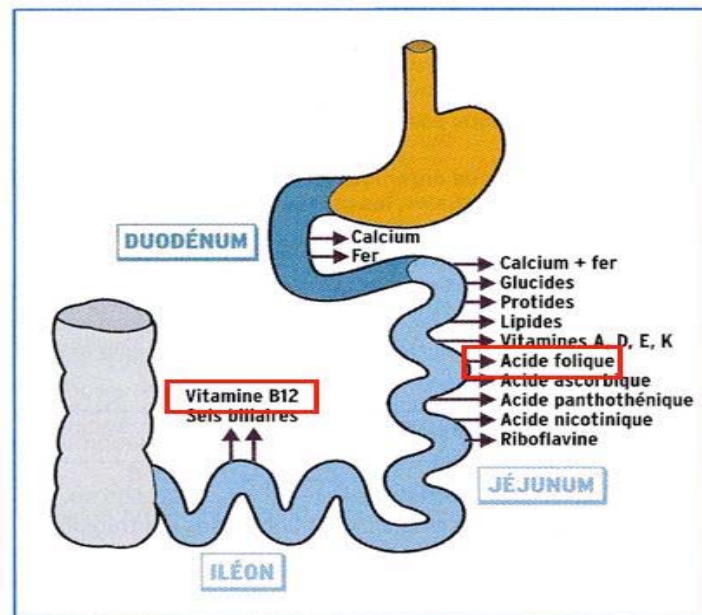


Figure 16 : L'absorption digestive de l'acide folique au niveau du grêle proximal (jéjunum) quant à la vit B12 se fait au niveau de l'iléon terminal [45]

e. Transport

Dans le sang la forme circulante principale est le N5 méthyl THF, les folates sont à un taux 20 fois plus élevés dans les hématies que dans le plasma.

f. Réserves

Les réserves sont peu importantes, inférieurs à 100 jours des besoins normaux.

g. Bilan des apports et besoins

Le bilan des folates est en équilibre fragile : les apports quotidiens sont largement suffisants pour satisfaire aux besoins ; les besoins quotidiens sont de 100 à 400 µg ; les pertes sont très faibles ; les réserves totales sont peu importantes.

Les besoins augmentés (grossesse, croissance, hyperérythroïèse) nécessiteront donc souvent une thérapeutique de supplémentation.

Les réserves étant faibles, les carences sont multiples (malnutris, éthyliques, vieillards, cancéreux, grossesses multiples, anémies hémolytiques chroniques).

h. Rôle physiologique

Le rôle physiologique général des folates est celui de transporteurs d'unités monocarbonés nécessaires à un grand nombre de réactions métaboliques. Ils ont une action dans :

- La conversion de l'homocystéine en méthionine : une augmentation de l'homocystéinémie est considérée actuellement comme un facteur de risque cardiovasculaire. Plusieurs études ont mis en évidence une forte corrélation inverse entre le niveau de folates circulants (ou même des folates ingérés) et l'homocystéinémie. Cette action permet également la transformation du méthyl THF qui vient d'être absorbé en THF, permettant ainsi les autres actions des folates. La vitamine B12 est nécessaire à cette réaction.
- La synthèse de l'ADN : La synthèse de l'acide thymidilique (thymidine monophosphate) à partir de l'uridine monophosphate se fait grâce à l'action de la thymidilate synthétase qui est sous la dépendance des folates.

3. Physiopathologie [24, 41, 46-48]

La carence en vitamine B12 ou en vitamine B9 aboutit à un défaut de réplication de l'ADN : allongement du cycle cellulaire (G1 et S). Le défaut de synthèse de thymidylate ne suffit pas à expliquer l'anémie, car la mégaloblastose est identique à celle liée au traitement par analogues des purines ou la carence en thiamine (B1), qui toutes deux ne sont pas associées à un déficit en B12 ou en folate.

Il est possible que l'excès de déoxyuridylate non transformé s'incorpore à l'ADN en cours de synthèse, avec dépassement des mécanismes d'excision réparation, provoquant le ralentissement ou l'arrêt du cycle cellulaire.

L'ensemble des tissus de l'organisme est affecté par ces carences, mais les tissus à très fort index mitotique seront perturbés les premiers : le tissu hématopoïétique (et en premier lieu l'érythropoïèse) et l'ensemble des tissus du tractus digestif.

3.1. Conséquences de la carence sur les diverses lignées cellulaires [49, 50]

a. Sur la lignée érythroblastique

L'érythropoïèse est caractérisée par deux phénomènes synchronisés: synthèse d'ADN qui précède chaque mitose (Il y a 4 mitoses entre le proérythroblaste et l'érythroblaste acidophile) et synthèse parallèle d'hémoglobine dans le cytoplasme.

L'allongement excessif de la phase S du cycle cellulaire aboutit à la formation de cellules au noyau d'apparence « immature » (chromatine non compactée) alors que le cytoplasme continue sa différenciation à un rythme normal et devient géant avec un contenu riche en hémoglobine (= mature). C'est l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique (noyau « immature » et cytoplasme mature, qui définit les mégalo blastes.

Ces cellules sont fragiles : un faible nombre arrive à maturité et de nombreuses meurent : avortement intramédullaire ou apoptose, qui correspond à une hémolyse intramédullaire et fragmentation du cytoplasme qui produit de nombreux fragments (aspect de schizocytes). Pour compenser le défaut de production de globule rouge (GR) et la destruction excessive la moelle osseuse devient hyperplasique.

b. Sur les autres lignées cellulaires

Augmentation de taille des éléments de la lignée granulocytaire, particulièrement visible sur les métamyélocytes (géants avec noyau rubané). La lignée mégacaryocytaire est également atteinte, à l'origine des anomalies morphologiques difficiles à voir.

Apparition de cellules géantes au niveau du tube digestif et atrophie des cordons postérieurs des fibres de la moelle épinière (spécificité du rôle trophique de la vit B12).

4. Circonstances de découverte [1, 4, 19, 26, 27, 29, 30]

Le signe le plus fréquent est le syndrome anémique, il est de sévérité variable, souvent bien toléré paradoxalement par rapport à la profondeur de l'anémie et occasionnant : une pâleur et souvent un subictère, fatigue généralisée, dyspnée, céphalée, amaigrissement et parfois hépato-splénomégalie.

Les troubles digestifs sont soit liés à une affection digestive connue et souvent causale : résection gastro-intestinale ; syndrome clinique de malabsorption ; cirrhose du foie etc, soit directement liés à une carence vitaminique surtout par la vitamine B12 : Glossite de Hunter : caractérisée par une langue rouge vif, lisse et atrophique ; dyspepsie ; diarrhée ou constipation ; douleurs abdominales ; vomissement

Les symptômes neurologiques (syndrome neuro-anémique) sont classiques au cours des carences en vitamine B12. Ces troubles sont polymorphes et on distingue : sclérose combinée de la moelle osseuse : c'est une démyélinisation des cordons latéraux et postérieurs de la moelle épinière ; neuropathies périphériques ; manifestations psychiatriques à type de : instabilité de l'humeur, hallucination, agressivité, manie, démence, syndrome démentiel. Les valeurs basses de la vitamine B12 et des folates sont accompagnées d'un risque d'Alzheimer doublé.

L'anémie est souvent découverte par un hémogramme systématique.

5. Diagnostic

5.1. Diagnostic biologique [32, 51-55]

a. Hématologique

a-1 Hémogramme [5, 6, 54]

✓ NFS :

C'est un examen automatisé, standardisé et peu couteux, il doit être réalisé avant tout traitement.

La manifestation la plus classique d'une carence ou d'un trouble du métabolisme des folates et des cobalamines est une anémie macrocytaire normochrome arégénérative. L'anémie est une expression tardive de la carence et témoigne des réserves tissulaires effondrées, et elle est souvent associé à une thrombopénie, leuco neutropénie et même à une lymphopénie réalisant une bicytopénie ou une pancytopénie [56].

Elle objective :

- Un taux d'hémoglobine bas : Hb < 13 g/dl chez l'homme ; 12 g/dl chez la femme ; 16 g /dl chez le nouveau-né.
- Un volume globulaire moyen généralement élevé : VGM > 100 fl.
- Une concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine (CCMH) normale : comprise entre 30 et 36 %
- Un taux corpusculaire moyen d'hémoglobine (TCMH) généralement élevé : > 35 pg/l
- Un taux de réticulocyte bas : < 75000 ou taux de réticulocytes corrigées < 1%
- Un taux de granulocytes normale ou bas
- Un taux de plaquettes normale ou bas

Cependant l'anémie macrocytaire peut être absente notamment chez les personnes âgées ou les patients en soins intensifs, l'anémie peut être normochrome normocytaire surtout si une carence en fer est associée.

✓ **Frottis sanguin :**

C'est l'étalement d'une goutte de sang sur une lame de verre, colorée par le MGG et lue au microscope optique.

Les anomalies morphologiques sont multiples et caractéristiques :

- Les anomalies des globules rouges : associent couramment une anisocytose, une macro-ovalocytose, une poïkilocytose, une polychromasie, des hématies en « poire » et souvent des corps de Jolly dans de nombreuses hématies témoignant d'un trouble de division cellulaire.
- Une schizocytose est souvent présente, notamment dans les carences sévères en vitamine B12. L'intensité de ces anomalies dépend du degré de l'anémie, et le VGM peut être parfois normal en raison de l'importante schizocytose.
- La lignée blanche n'est pas épargnée : les polynucléaires sont souvent hypersegmentés, avec un noyau de cinq lobes ou plus. Cette hypersegmentation des polynucléaires est un signe très précoce de carence vitaminique, apparaissant avant l'anémie et même la macrocytose, et pouvant persister plusieurs semaines, voire plusieurs mois après traitement vitaminique.

a-2 Myélogramme [2, 3, 10, 14, 46, 51]

C'est un examen de la moelle réalisé sous anesthésie locale par ponction sternale, permettant d'extraire de la moelle osseuse. Il peut être aussi réalisé au niveau de l'épine iliaque supérieure chez l'enfant ou en cas de contre indication pour la zone sternale.

Le prélèvement est alors rapidement réparti sur des lames, colorées au MGG et observées au microscope.

L'analyse du myélogramme, est habituellement suffisante à l'établissement du diagnostic de l'anémie mégaloblastique, qui montre :

- Une moelle riche, bleue, hyper-cellulaire avec un excès d'érythroblastes immatures, la plupart de grande taille, d'où le nom de mégaloblastes.

Les mégaloblastes se caractérisent par asynchronisme entre la maturation du cytoplasme et celle du noyau. En effet, le noyau garde une apparence immature avec chromatine fine et peu condensée à tous les stades de maturation, tandis que la maturation du cytoplasme est normale.

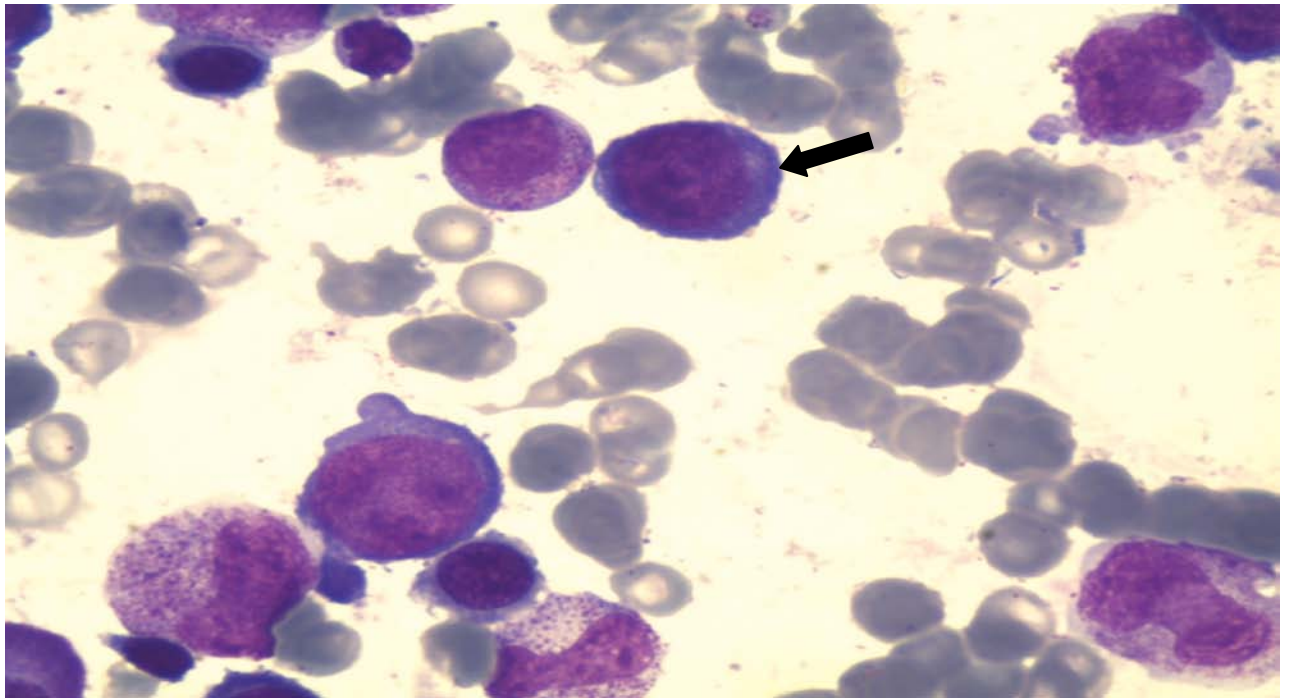


Figure 17 : Moelle osseuse au cours d'une anémie mégaloblastique.
Mégaloblastes (Laboratoire d'Hématologie HMA)

- La présence d'érythroblastes binucléés ou multinucléés n'est pas rare et un excès de mitoses est aussi observé.

Ces caractères cytologiques, témoignant d'une dysérythropoïèse, sont les conséquences morphologiques de l'anomalie de synthèse de l'ADN, responsable de l'érythropoïèse inefficace et entraînant une mort intra-médullaire des érythroblastes.

- Il existe un excès de fer non hémoglobinique dans le cytoplasme des érythroblastes, dénommés alors sidéroblastes. Ces grains de fer sont, soit dispersés dans le cytoplasme, soit regroupés en couronne autour du noyau.

- Les précurseurs de la lignée granuleuse sont aussi de grande taille, notamment les métamyélocytes et les myélocytes. (Le terme de métamyélocytes géants est habituellement utilisé).

Chez les patients peu ou non anémiques, les modifications morphologiques sont plus discrètes, voire absentes, la moelle montrant alors quelques mégaloblastes de taille intermédiaire dénommés macroblastes, mais les métamyélocytes géants et les polynucléaires hypersegmentés sont habituellement présents.



Figure 18 : Moelle osseuse au cours d'une anémie mégaloblastique.
Un métamyélocyte géant à côté d'un métamyélocyte normal [1]

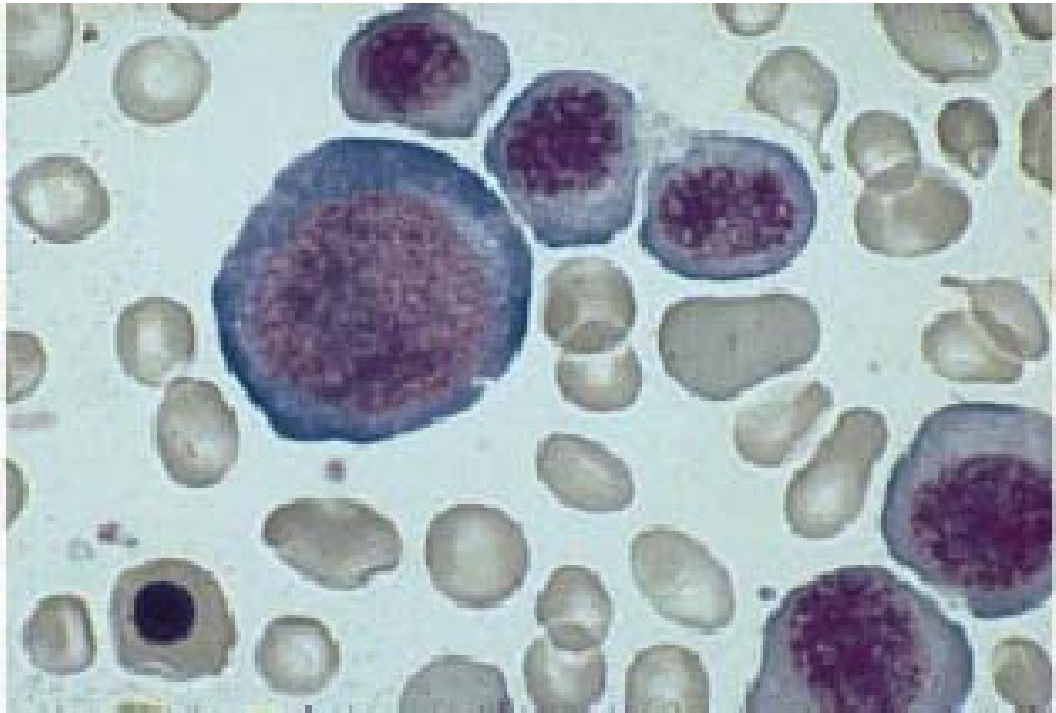


Figure 19 : Moelle osseuse de carence en vitamine B12:
macrocytose, polychromasie, corps de Jolly [1]

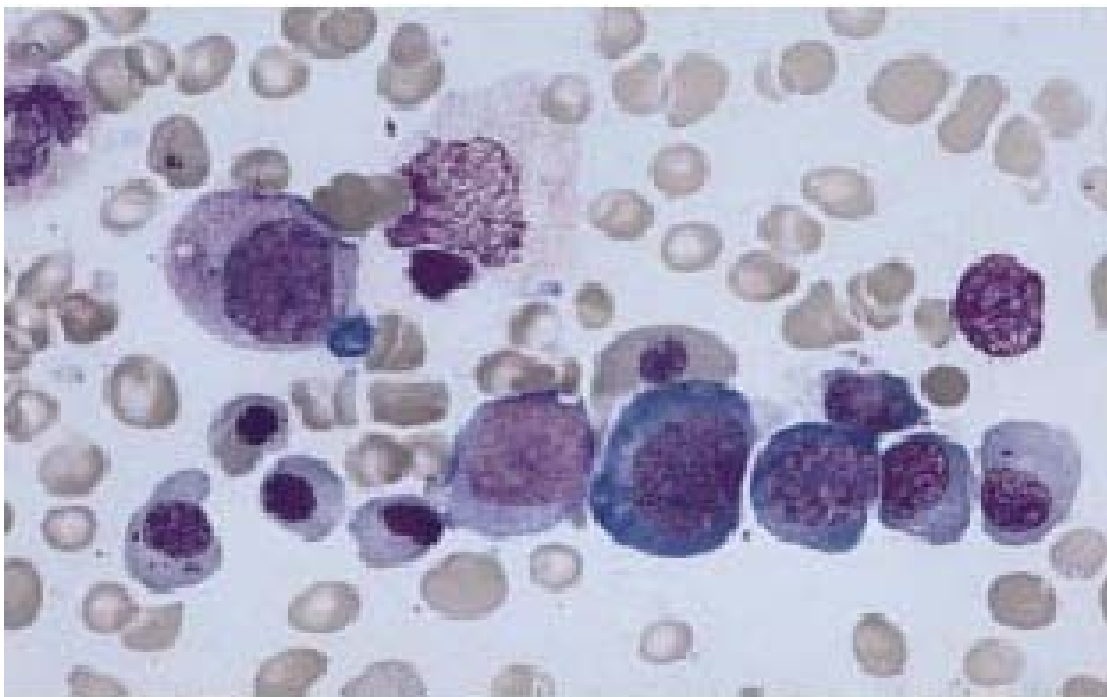


Figure 20 : Moelle osseuse au cours d'une anémie mégaloblastique.
Observer l'asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique [1]



Figure 21 : Sang de carence en vitamine B12 polynucléaire hyper segmenté [11]

a-3 Autres bilans biologiques [14, 38, 57-63]

✓ **Dosages vitaminiques**

Ils sont réalisés dans le sérum pour la vitamine B12 et les folates, mais aussi dans les érythrocytes pour les folates.

En effet, le taux de folates érythrocytaires est un reflet plus fidèle des réserves de l'organisme en folates que les folates sériques soumis à des fluctuations rapides sous l'effet des variations de régime, ou de la prise de certains médicaments.

Plus rarement est pratiqué un dosage de folates dans le liquide céphalorachidien, où les concentrations sont trois à quatre fois supérieures à celles du sérum.

Le taux des folates intrarachidiens a un intérêt dans le diagnostic et le suivi d'anomalies congénitales des folates, un taux abaissé étant associé à des troubles neurologiques ; il peut avoir aussi un intérêt dans le diagnostic de toxicité liée au méthotrexate, leuco-encéphalopathie notamment.

Dans les carences en folates, le taux des folates dans le sérum et dans les hématies est diminué, tandis que le taux de vitamine B12 sérique est normal.

Dans les carences en vitamine B12, le taux de vitamine B12 dans le sérum est diminué, tandis que le taux de folates sériques est normal ou augmenté en raison du piège des méthylfolates.

Au contraire, le taux de folates érythrocytaires est diminué en raison d'un défaut de synthèse des polyglutamates dans les carences en vitamine B12 [64].

Les valeurs de référence dépendent des laboratoires, Pour les folates :

- Entre 5 et 20 ug /l pour les folates sériques
- Entre 120 et 500 ug /l pour les folates érythrocytaires

Pour la vitamine B12 :

- > 220 pmol /l : carence rare
- Entre 150pmol/l et 220 pmol/l : carence possible
- < 150 pmol/l : carence

Le taux de bilirubine non conjuguée est élevé, ainsi que celui du fer sérique et de la ferritine. Il en est de même du taux de lactico-déshydrogénase (LDH) sérique qui atteint des valeurs excessivement élevées, surtout dans les carences profondes en vitamine B12.

✓ **Dosage de deux métabolites : homocystéine et acide méthylmalonique [65]**

Il tend à être inclus dans le bilan diagnostique d'une carence vitaminique.

Le taux d'homocystéine est modérément élevé dans les carences en folates et franchement élevé dans les carences en vitamine B12, alors que l'acide méthylmalonique n'est élevé que dans les carences en vitamine B12.

Ces tests métaboliques sont utiles à plusieurs égards. Ils permettent une détection précoce de carence vitaminique tissulaire, notamment dans des situations sans anémie ni macrocytose, avec seulement quelques anomalies morphologiques discrètes ; à l'inverse, des taux normaux de métabolites permettent souvent d'exclure une carence vitaminique dans les cas inexplicables d'hypovitaminémie B12 sérique, comme c'est souvent le cas dans quelques

pathologies hématologiques, lymphoïdes et notamment dans le myélome ou encore dans les cas d'hypofolatémies non carencielles, fréquemment observées dans les syndromes myélodysplasiques.

✓ **Test de désoxyuridine suppression**

Ce test de suppression d'incorporation de thymidine tritiée (3HTdR) par la désoxyuridine (dU) froide dans l'ADN n'est réalisé que dans des laboratoires spécialisés.

Il s'effectue sur des cellules médullaires obtenues lors de ponction de moelle osseuse en vue de l'examen morphologique. Il explore la synthèse de l'ADN via la synthèse du thymidylate à partir du désoxyuridylate.

Dans les cellules médullaires normales, la dU froide, transformée en thymidylate, supprime presque totalement l'incorporation dans l'ADN de 3HTdR ajouté secondairement.

Au contraire, dans les cellules de patients souffrant de carences vitaminiques, la dU suppression est incomplète en raison du blocage de la conversion du désoxyuridylate en thymidylate, voie directement folate-dépendante et indirectement cobalamine-dépendante ; de ce fait, l'incorporation de 3HTdR dans l'ADN est élevée.

Cette anomalie est corrigée par l'addition de dérivés foliques en même temps que la dU dans les cas de carence en folates et par addition de vitamine B12 ou d'acide folinique dans les cas de carences en vitamine B12.

Ce test a l'avantage d'identifier la carence en cause en moins de 24 heures. Il est normal dans les syndromes myélodysplasiques malgré des taux fréquemment bas de folates, ou encore dans les cas de taux bas de vitamine ne correspondant pas à une carence tissulaire vraie.

5.2. Diagnostic étiologique [11, 19, 27, 29, 43, 66-70]

Une fois la carence vitaminique identifiée, il est important de compléter le bilan en vue d'aboutir au diagnostic étiologique.

a. Enquête étiologique [71]

a-1 L'interrogatoire

Doit préciser :

- Le régime alimentaire
- Le terrain : femme enceinte ou allaitante, sujet âgé,
- Les antécédents médico-chirurgicaux : pathologie du grêle distale et /ou proximale, prise médicamenteuse, chirurgie du grêle,

a-2 Bilan étiologique

✓ **Carence en vitamine B12**

- **Test de schilling**

Test de schilling en simple marquage avec et sans FI : Mesure l'absorption de la vitamine B12 radioactive administrée per os, par mesure de la radioactivité des urines dès 48 h suivant l'ingestion. Ce test doit être renouvelé après 15 jours avec ingestion des FI en excès. Une normalisation des résultats de cette seconde épreuve est en faveur d'une malabsorption par carence en FI.

Test de schilling simultané en double marquage utilisant de la cobalamine liée aux FI et marquée par le cobalt 57 (co57) et de la cobalamine libre et marquée par le cobalt 58 (co58). Le diagnostic de la malabsorption est affirmé après avoir calculé la valeur du rapport urinaire co57/co58.

Le test de schilling utilisant des cyanocobalamines liées à des protéines alimentaires permet de mettre en évidence les défauts de libération des cobalamines de ses supports protidiques alimentaires.

Actuellement, le test de schilling n'est plus guère réalisable. Seule est envisageable la mesure de l'excrétion urinaire libre de la vitamine B12.

- **Exploration gastrique**

Tubage gastrique : utile pour doser l'acidité gastrique et le débit des FI.

Fibroscopie avec biopsie gastrique : à la recherche d'une atrophie gastrique.

- **Exploration du grêle**

Par entéroscopie, capsule vidéoendoscopique, entéroscanner, entéro-IRM (imagerie par résonance magnétique), et le diagnostic minute de la maladie coeliaque par endoscope grossissant ou/et examen immédiat à la loupe binoculaire de plusieurs biopsies de duodénum distale.

- **Tests actuellement recommandés**

Recherche d'hypergastrinémie, d'anticorps anti-FI sériques I et II et des anticorps anti-cellules pariétales ; Endoscopie gastroduodénale avec biopsies gastriques, fundiques, antrales et duodénales ; Recherche des anticorps antiendomysium et antitransglutaminases tissulaires pour confirmer le diagnostic de la maladie coeliaque.

✓ **Carence en folates**

- **Test au D-xylose**

Il permet de mettre en évidence une malabsorption au niveau du grêle proximal et d'identifier une entéropathie proximale, il consiste à mesurer la xylosémie, deux heures après l'ingestion orale de 25 g de D-xylose.

- **Test de charge en acide folique**

Il consiste à administrer une dose orale de l'acide folique (40 µg/kg) et à mesurer la concentration sérique des folates entre la 1ère et la 2ème heure après l'ingestion. Une concentration sérique inférieure à 30 µg/l évoque une malabsorption au niveau du grêle proximal.

- **Biopsie jéjunale**

À la recherche d'une atrophie villositaire.

b. Causes de carence en vit B12 [33, 43, 60, 62, 72]

b-1 Carence d'apport

La carence d'apport ou nutritionnelle est rare chez l'adulte «bien portant» dans les pays dits industrialisés ; Elle se limite à de rares cas de régime d'exclusion stricte de type végétalien,

en particulier chez des sujets déjà dénutris, comme par exemple les personnes âgées ou institutionnalisées.

b-2 Malabsorption de la vit B12

Chez l'adulte, les gastrectomies ainsi que les résections chirurgicales du grêle terminal sont des étiologies classiques mais finalement rares (inférieure à 5 %) de malabsorption de la vitamine B12. Parmi les autres causes de malabsorption (\pm sélective) des cobalamines, plus rarement rencontrées, la maladie de Crohn, les lymphomes, la tuberculose, l'amylose, la sclérodermie, la maladie cœliaque ; la prise de colchicine ou de cholestyramine ; Et pour être complet, l'agammaglobulinémie, le sida et les infections par le bothriocéphale [28].

Actuellement, l'étiologie la plus fréquente est représentée probablement par les déficits de la fonction exocrine du pancréas suite à une pancréatite chronique (habituellement alcoolique) ou à une pancréatectomie.

b-3 Maladie de Biermer [67, 73]

La maladie de Biermer représente 20 à 50 % des étiologies des carences en vit B12 chez l'adulte ; avec une fréquence plus importante chez les femmes par rapport aux hommes. Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par :

- La destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique (classique gastrite atrophique auto-immune de type A), par un processus d'auto-immunité à médiation principalement cellulaire.
- Et la présence de divers anticorps (AC), notamment au niveau plasmatique et des sécrétions gastriques : AC anti-facteur intrinsèque (FI) et AC anti-cellules pariétales gastriques spécifiquement dirigés contre la pompe à proton ATPase H⁺/K⁺.

Cette maladie se caractérise en outre par la présence d'une malabsorption de la vitamine B12 corrigée par l'adjonction de FI lors du test de Scilling, critère qui n'est plus valide en l'absence de test de Schilling disponible.

Sur le plan clinique, l'une des particularités de la maladie de Biermer est d'être associée à de nombreux désordres auto-immuns : vitiligo, dysthyroïdies, maladie d'Addison, syndrome de Sjogren. D'exceptionnelles associations avec des hépatites chroniques C, des déficits immunitaires communs variables ont également été rapportées. Soulignons que l'évolution de cette maladie est souvent marquée au long cours par l'apparition de néoplasmes gastriques : adénocarcinome, lymphomes et tumeurs carcinoïdes.

Une étude Suédoise de cohorte a ainsi montré que le risque de développer un adénocarcinome est multiplié par 3 par rapport à la population générale et celui de développer une tumeur carcinoïde par 13. Il est ainsi recommandé, de façon consensuelle, d'effectuer une surveillance endoscopique avec des biopsies multiples systématiques tous les trois à cinq ans. Notons la quasi-absence d'*Helicobacter pylori* (HP) des muqueuses de patient atteint d'une maladie de Biermer.

b-4 Syndrome de non-dissociation de la vit B12 de ses protéines porteuses[59, 60, 66, 74, 75]

Ce syndrome (ou « food cobalamine malabsorption ») est caractérisé par une incapacité à libérer la vitamine B12 des protéines alimentaires et /ou des protéines intestinales de transport, notamment en cas d'hypochlorhydrie alors que l'absorption de la vit B12 « non liée » est normale. Il s'agit de la principale étiologie des carences en vit B12 chez l'adulte.

Il occupe actuellement dans plusieurs séries récentes de la littérature le premier rang parmi les étiologies des carences en cobalamine et fait l'objet de recherche actives.

b-5 Maladies héréditaires du métabolisme de la vit B12 [57]

Elles comprennent les déficits en FI (dans le cadre de formes juvéniles et familiales de la maladie de Biermer), en cubiline (comme dans la maladie d'Imerslund-Grasbeck) ou en transcobalamine II, et exceptionnellement des déficits en enzymes intracellulaires participant à la biosynthèse des formes actives des cobalamines : adénosyl- et méthyl-cobalamine.

La maladie d'Imerslund-Grasbeck, de transmission autosomale récessive, s'accompagne d'un défaut sélectif de l'absorption du vit B12 et d'une protéinurie tubulaire par défaut

d'expression du récepteur (cubuline) et d'un cofacteur produit du gène AMN à la surface de l'entérocyte et du tubule rénal par anomalie de structure.

Notons que ces déficits sont de révélation néonatale et ne concernent habituellement pas les adultes ; leur recherche devant ainsi avant tout se concevoir en cas de déficits familiaux en vit B12 et/ou de manifestations neurologiques et hématologiques chez le nouveau-né. [Annexe 4]

c. Causes de carence en vit B9

c-1 Carence d'apport

La carence d'apport reste la cause la plus fréquente du déficit en folates en raison des besoins augmentés et des réserves qui s'épuisent rapidement.

- Par malnutrition : pauvreté, sujet âgé, alcoolisme chronique, nourrissons nourris au lait de chèvre et au régime lacté exclusif prolongé (association carence en fer)
- Par accroissement des besoins : grossesses surtout la multipare et les grossesses gémellaire, s'observe souvent au 3^{ème} trimestre.

c-2 Excès d'utilisation

L'excès de consommation physiologique des folates peut être observé en cas de grossesse et d'allaitement (les besoins augmentent de 3 à 5 fois pendant la période de grossesse), chez les prématurés et les adolescents.

L'excès de consommation pathologique, en cas d'anémie hémolytique chronique, dermatose exfoliatrice, prolifération maligne, maladies inflammatoires chroniques (purpura rhumatoïde,...)

c-3 Pertes excessives

Une élimination journalière de 100 pg peut s'observer :

- Chez l'hémodialysé ou les pertes ne sont pas compensées à cause de l'anorexie, d'une hémolyse plus ou moins importante et d'infection.
- Au cours d'insuffisance cardiaque et hépatique.

c-4 Défaut d'absorption

Le défaut d'absorption s'observe dans les malabsorptions d'origine gastrique type gastrectomie partielle, en cas d'affection intestinale : maladie coeliaque, sprue tropicale.

En cas d'autres situations : lymphome, sclérodermie, résection jéjunale, maladie de Whipple, maladie de Crohn, ou s'associe souvent des carences multiples (fer, protides, vit B12)

La malabsorption congénitale : correspond à une malabsorption élective des folates au niveau de l'intestin proximal, associée à un défaut de transfert des folates à travers la barrière hémato-encéphalique.

c-5 Défaut d'utilisation par action sur le métabolisme des folates

Il se voit en cas de prise des anti-foliques comme : méthotrexate, triméthoprine et triamterène, des anticonvulsivants : phénobarbital et diphénylhydantoïne, et les tuberculo-statiques.

c-6 Autres

Carence aigue observée en cas d'infection sévère en unité de soin intensif (USI), insuffisance rénale aigue (IRA) et alimentation parentérale.

Alcoolisme, l'alcool inhibe l'absorption de la vitamine B9 par l'inactivation de la conjugase intestinale, il interfère en freinant le cycle entérohépatique de la vitamine B9 et il peut provoquer des troubles d'utilisation, des troubles de stockage au niveau hépatique et des excréctions accrues des folates.

5.3. Diagnostic différentiel [9, 19, 27, 69]

a. Anémie macrocytaire de l'alcoolisme et des insuffisances hépatiques ou thyroïdiennes

L'alcoolisme est la cause la plus fréquente de macrocytose, généralement en l'absence d'anémie. Cette macrocytose est modérée, dépassant rarement 105 fl.

Le mécanisme de cette macrocytose est peu clair, quoique dans quelques cas il pourrait s'agir d'un excès de dépôts lipidiques sur la membrane de l'érythrocyte. Parfois s'ajoute une composante carencielle, carence en folates par malnutrition. Dans ce cas, la macrocytose se corrige partiellement mais non totalement. Seul l'arrêt de l'exogénose améliore la macrocytose.

La macrocytose de l'alcoolisme doit être confirmée par un bilan hépatique qui est perturbé, avec notamment élévation des gammas GT.

Les hépatopathies s'accompagnent souvent d'une anémie macrocytaire dont le mécanisme est multifactoriel : une carence en folates est fréquente par défaut de stockage hépatique et excès de pertes urinaires.

Une anémie macrocytaire isolée sans atteinte des lignées leucocytaires et plaquettaires doit faire évoquer systématiquement une insuffisance thyroïdienne, qui est confirmée par des examens évaluant la fonction thyroïdienne.

Elle est corrigée après traitement substitutif.

b. Anémies macrocytaires médicamenteuses

Tous les médicaments qui bloquent la biosynthèse de l'ADN induisent une anémie macrocytaire. Outre les antifoliques, il faut citer les médicaments qui bloquent la synthèse de pyrimidines ou des purines tels que l'hydroxyurée, la cytosine arabinosine, la 6 mercaptopurine, le 5-fluorouracile et la zidovudine (AZT).

c. Anémie macrocytaire des hémopathies malignes

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe de maladies dues à une atteinte de la cellule souche myéloïde et affectant surtout le sujet âgé. Elles surviennent habituellement de novo mais sont parfois secondaires à une chimiothérapie et/ou une radiothérapie.

Elles sont caractérisées par une moelle riche, hypercellulaire, contrastant avec une cytopénie périphérique en raison de l'hématopoïèse inefficace.

Une anémie macrocytaire est très fréquente au cours de syndromes myélodysplasiques, anémie réfractaire avec ou sans excès de blastes, anémie sidéroblastique idiopathique acquise, leucémie myélomonocytaire chronique, souvent associée à une thrombopénie et/ou une leucopénie.

Le diagnostic est rapidement fait sur l'aspect du frottis de sang et de moelle.

Les érythrocytes sont macrocytaires et non macrovalocytaires, les polynucléaires neutrophiles sont souvent hyposegmentés et dégranulés.

Sur le myélogramme, la dysmyélopoïèse est évidente : dysgranulopoïèse avec précurseurs granuleux souvent dégranulés, voire excès de blastes, dysmégacaryocytopoïèse avec mégacaryocytes hypolobés, micromégacaryocytes et dysérythropoïèse avec excès de sidéroblastes en couronne.

L'anémie sidéroblastique idiopathique acquise présente plus de 10 à 15 % de sidéroblastes en couronne, une mégaloblastose fréquente, et comporte un risque important d'hémochromatose post-transfusionnelle.

Les taux de vitamine B12 et de folates sont normaux. Des anomalies cytogénétiques sont fréquemment retrouvées, surtout dans les SMD secondaires telles qu'une perte partielle ou totale du chromosome 5, 7 ou une trisomie 8.

La perte d'une bande sur le chromosome 5, associée à une anémie macrocytaire, un taux de plaquettes normal et la présence de micromégacaryocytes, appelée syndrome 5q-, est de bon pronostic.

Une anémie macrocytaire s'intégrant dans le cadre d'une aplasie médullaire, d'une leucémie aiguë ou d'un myélome est confirmée sur les données de l'hémogramme, du frottis sanguin et du myélogramme, voire de la biopsie médullaire en cas de suspicion d'aplasie médullaire.

d. Macrocytoses inexpliquées

Il existe enfin quelques cas de macrocytoses qui restent inexpliquées au terme d'un bilan biologique exhaustif. Elles sont en général bénignes. Une surveillance de l'hémogramme doit être pratiquée tous les ans pour s'assurer qu'il n'y a aucune modification.

6. Traitement [1, 11, 17, 27, 28, 57, 66, 74]

6.1. Buts

- Corriger l'anémie et les autres anomalies hématologiques.
- Restituer les réserves vitaminiques.
- Traiter l'affection causale.

6.2. Moyens

La vitamine B12 est prescrite sous forme de l'hydroxocobalamine car elle est mieux retenue par les tissus que la cyanocobalamine et plus active.

La voie d'administration peut être orale ou parentérale (en intramusculaire ou sous cutanée en cas de contre indication) [39, 76].

La vitamine B12 administrée par voie orale, est efficace pour traiter la carence en vitamine B12.

➤ En cas de maladie de Biermer [73]

Une injection intra-musculaire, de 1000 ug /semaine d'hydroxocobalamines pendant deux mois. Par la suite, une injection mensuelle ou même trimestrielle est suffisante.

Ce traitement doit réparer l'anémie et reconstituer les réserves. Il doit être administré par voie parentérale. Il doit entraîner entre le 4^e et 7^e jour une "crise réticulocytaire" (réticulocytes: 400 à 500 G/l). L'hémogramme se normalise en 2 mois environ.

La maladie de Biermer impose un traitement à vie par la vitamine B12 et une surveillance gastrique (fibroscopie) tous les 3 à 4 ans.

En cas d'arrêt de la substitution en vit B12 parentérale, la rechute survient 2 à 3 ans plus tard avec des troubles neurologiques qui peuvent être irréversibles. Dans les pays anglosaxons, des posologies de 100 à 1000 ug par jour sont utilisées selon des schémas sensiblement identiques, avec la même efficacité.

En dehors des carences d'apport, il faut noter que d'autres voies d'administration de la vitamine B12 ont été récemment proposées : voie orale, sublinguale, et nasale. Ainsi une

efficacité de la vit B12 a été démontrée sous forme de cyanocobalamine administré par voie orale dans le cadre du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses et de la maladie de Biermer.

L'acide folique est la forme la plus utilisée en thérapeutique. Il peut être administré soit par voie orale, soit par voie intramusculaire. L'acide folinique par contre ne peut être utilisé que par voie parentérale.

La posologie est de 5 à 10 mg /jour per os pendant trois mois dans les carences d'apport.

En cas de malabsorption [77] ou de toxicité induite par un antifolinique notamment le méthotrexate il est préférable d'administrer de l'acide folinique à la dose de 10 à 50 mg/jours.

Les transfusions sont rarement indiquées.

6.3. Indications

a. Mesures thérapeutiques

Il faut préciser la nature du déficit pour pouvoir administrer la vitamine adéquate aux doses nécessaires et pendant une durée suffisamment longue.

L'administration d'une vitamine non déficitaire ou d'un mélange de substances n'est pas seulement inutile mais peut aussi être dangereuse. Ainsi des doses thérapeutiques d'acide folique peuvent entraîner une amélioration hématologique sensible chez les malades atteints de déficit en vitamine B12, mais la réponse n'est jamais optimale et de plus les manifestations neurologiques du déficit en vitamine B12 peuvent apparaître. De même on peut noter chez des malades atteints de déficit en acide folique une réponse partielle à l'administration de vitamine B12 [78].

b. Traitement symptomatique

L'usage des culots globulaires doit être réservé aux manifestations d'insuffisance coronaire ou d'antécédents coronariens si l'anémie est intense. Ils sont administrés prudemment pour éviter une surcharge vasculaire.

c. Traitement étiologique

Le traitement de la cause de la carence vitaminique est très important pour prévenir les rechutes, mais il n'est pas toujours possible :

- Administration des antibiotiques dans les sprues tropicales.
- Eradication des agents pathogènes qui peuvent causer une carence type : bothriocéphale.
- Arrêt des médicaments responsables d'une malabsorption vitaminique.
- Traitement des lésions responsables d'une pullulation bactérienne de l'intestin grêle.

d. Traitement préventif [17, 27]

La prévention des carences vitaminiques repose sur l'administration des doses thérapeutiques ou des doses plus faibles en acide folique, en particulier dans les situations qui favorisent l'apparition d'une carence : grossesse, cirrhose, allaitement, anémie hémolytique....

II. Discussion des résultats

1. Données épidémiologiques

1.1. Répartition des patients selon l'âge

a. Au niveau Maghrébin :

Au Maroc, une étude faite à Marrakech [79], par H Nafil et al sur une période de cinq ans de 2005 à 2010, a trouvé un âge moyen de 62 ans.

En Algérie, deux études récentes, l'une réalisée à Tlemcen [46], et l'autre en Alger [52], ont retrouvé des âges moyens respectifs de 52 ans et 54,08 ans.

En Tunisie, une étude prospective réalisée à l'institut Pasteur de Tunis [33], sur deux ans de 1999 à 2000, à propos de 478 cas d'anémies mégaloblastiques, a montré un âge moyen de 49 ans.

b. Au niveau international :

En Chine, une étude faite par JCW Chan et al [80], sur une période de trois ans, de 1994 à 1997, a retrouvé un âge moyen de 73,5 ans.

Au Sénégal, l'étude faite par Sow Kowry [28], a montré un âge moyen de 49,5 ans, avec des extrêmes de 25 à 85 ans.

La moyenne d'âge de notre série était de 55,08 ans, avec des extrêmes allant de 30 à 90 ans et un pic de fréquence pour les sujets âgés de 65 à 74 ans, ce qui concorde avec les résultats des autres études, sauf pour les données chinoises qui ont montré un âge moyen élevé (73,5 ans), ceci pourrait être expliqué par la tendance au vieillissement de la population chinoise.

On peut conclure que l'anémie mégaloblastique est une pathologie qui touche tous les âges, avec une prédilection chez la population âgée.

Le tableau ci-dessous (IX) montre une comparaison de la moyenne d'âge de notre série avec celle des autres études.

Tableau IX : La moyenne d'âge rapportée par différentes études

Auteurs et pays	Age moyen (ans)
Moez Elloumi et al, Tunisie [33]	49
Sow Kowry, Sénégal [28]	49,5
Bel Bachir El Hadj, Algérie (Alger) [52]	54,08
Dib Assma, Algérie (Tlemcen) [46]	52
JCW Chan et al, Chine [80]	73,5
H Nafil et al, Maroc [79]	62
Notre série	55,08

1.2. Répartition des patients selon le sexe

Une étude épidémiologique faite aux Etats Unis [20] par Jack M. Guralnik et al, sur une période de six ans allant de 1988 à 1994, a trouvé que pour le groupe d'âge de 17 à 49 ans, l'anémie mégaloblastique touche les femmes plus que les hommes avec une prévalence de 12 %, quant au groupe d'âge de 50 à 64 ans, le pourcentage diminue de moitié chez les femmes et augmente chez les hommes.

Selon une étude rétrospective de deux ans, allant de 2000 à 2002, réalisée à Dakar [28] incluant 45 malades, représentés par 24 femmes et 21 hommes, a retrouvé un sex-ratio (H/F) égal à 0,84. Pour les personnes âgées de moins de 45 ans, il y avait une nette prédominance féminine, par contre pour les malades qui avaient plus de 45ans, il y avait une faible prédominance masculine.

L'étude réalisée par Touil FZ, en Algérie [81], sur une période de quatre ans, allant de 2004 à 2008, a retrouvé une prédominance féminine dans la tranche d'âge de 16 à 60 ans avec un pic de fréquence entre 40 à 50 ans, et un sex-ratio égal à 0,85.

Dans une étude multicentrique réalisée en Tunisie [33], faite pour 478 cas d'anémies mégaloblastiques, le sex-ratio était de 1,06.

Une étude chinoise [80], réalisée par JCW Chan sur une période de trois ans, allant de 1994 à 1997, faite pour 52 cas d'anémies mégaloblastiques, a montré un sex-ratio de 1,08.

L'étude réalisée en France par E. Andrès et al [66], sur 20 observations d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé un sex-ratio égal à 0,83.

Au CHU de Marrakech [79], l'étude réalisée par H Nafil et al, faite pour 121 cas dont 69 femmes et 52 hommes ayant une anémie mégaloblastique, a trouvé un sex-ratio de 0,76,

Dans notre série, il y avait une prédominance masculine avec un sex-ratio de 2, ce qui ne concorde pas avec les données des études citées ci-dessus.

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que notre étude était réalisée en milieu militaire où le personnel est majoritairement masculin. Il pourrait s'agir donc d'un biais de recrutement.

Le pourcentage d'homme est plus important chez les sujets de plus de 50 ans. A partir de 50 ans et moins, il y a une légère prédominance féminine, ce résultat est relativement similaire à celui rapporté par les autres études [4, 48].

On peut conclure que les anémies mégaloblastiques touchent surtout les femmes jeunes et les hommes les plus âgés.

Cette différence pourrait être en rapport avec l'étiologie ; cette prédominance chez le sexe féminin jeune est probablement due à des facteurs environnementaux propres au statut féminin : grossesses multiples, allaitement [82]. L'anémie mégaloblastique est un problème de santé publique dans les pays en voie de développement où les conditions socioéconomiques sont défavorables. Des études faites en Afrique [44], soulignent cette fréquence qui peut être majorée par des pratiques culinaires liées à certaines habitudes notamment l'ébullition prolongée, et la rareté de la consommation de crudités, principale source d'acide folique.

Les principales étiologies chez l'homme âgé sont : les carences nutritionnelles présumées, les hémoglobinopathies, les hémopathies malignes, le paludisme, les causes toxiques et les hépatopathies.

Le tableau X montre le sex-ratio de notre série comparé à celui des différentes études.

Tableau X : Le sex-ratio rapporté par différentes études

Auteur et pays	Sex-ratio
Sow Kowry, Sénégal [28]	0,84
Touil FZ, Algérie [81]	0,85
Moez Elloumi et al, Tunisie [33]	1,06
JCW Chan et al, Chine [80]	1,08
E Andrès et al, France [66]	0,83
H Nafil et al, Maroc [79]	0,76
Notre série	2

1.3. Répartition selon le service

La majorité des malades (75%) était externe contre 16% hospitalisés en médecine interne et 8,33 % adressés par les urgences.

2. Données cliniques

2.1 Les antécédents

Plusieurs antécédents médico-chirurgicaux pouvant être en rapport avec une anémie mégaloblastique sont retrouvés dans la littérature [14, 16, 28, 83, 84], à titre d'exemple : l'anémie chronique, les maladies auto-immunes, les hémoglobinopathies dont la plus fréquente est la drépanocytose, l'ulcère gastroduodéal et la prise d'antiacides au long cours, la prise de biguanide en cas de diabète non insulino-dépendant, l'éthylisme chronique, et la chirurgie digestive.

Parmi les antécédents à l'origine d'une anémie mégaloblastique dans notre série, nous avons noté un diabète insulino-dépendant chez une patiente, un purpura rhumatoïde chez une malade, une cardiopathie chez une patiente, un accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) avec thrombose de la veine porte chez un autre.

Aucun de nos patients n'avait d'antécédent de chirurgie digestive, en particulier de l'estomac ou de l'iléon terminal.

2.2 Les motifs de consultation et/ou d'hospitalisation

L'étude faite à Dakar [28] par Sow Kowry, à propos de 45 malades a retrouvé : un syndrome anémique dans 68,8 %, un syndrome infectieux dans 40 %, un syndrome hémorragique dans 11,1 %, un amaigrissement dans 28,8 %, des signes cardiovasculaires dans 4,4 % et des signes neurologiques dans 6,6 %.

Dans une étude nationale faite à Marrakech [79], sur une période de cinq ans, incluant 121 patients ayant une anémie mégaloblastique, les motifs d'hospitalisation étaient : un syndrome anémique chez 118 patients (97,5 %), les signes cardiovasculaires chez 56 patients (46 %) et les signes digestifs chez 42 patients (37,7 %). Des signes neurologiques étaient notés chez 21 cas (17,3 %).

Une autre étude rétrospective qui s'étendait sur une période de cinq ans, réalisée au service d'Hématologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat [19], à propos de 34 cas, a retrouvé que le syndrome anémique était le principal motif d'hospitalisation et qui a été noté chez 15 patients (44,12 %).

Dans la même étude le syndrome infectieux était noté chez 2 patients (5,88 %), l'amaigrissement était signalé chez un seul patient (2,94 %), les troubles neurologiques étaient retrouvés chez un patient (2,94 %) et l'hémorragie cutanéomuqueuse était signalée chez un patient (2,94%).

Dans notre série le syndrome anémique représentait le principal motif de consultation et/ou d'hospitalisation chez 19 patients soit 79,16 %, ce qui est relativement similaire aux données des autres études. Le syndrome hémorragique était noté chez deux malades soit 8,33 %, le syndrome infectieux était signalé chez un malade soit 4,16 %, l'amaigrissement était retrouvé chez un seul malade soit 4,16 % Il pourrait s'expliquer par les troubles digestifs qui peuvent être en rapport avec une malabsorption et la dyspnée stade IV était noté chez un seul patient soit 4,16 %.

Les principaux motifs de consultation et/ou d'hospitalisation sont représentés dans le tableau XI.

Tableau XI : Répartition des principaux motifs de consultation et/ou d'hospitalisation

	Sow Kowry, Sénégal (Dakar) [28]	H Nafil et al, Maroc (Marrakech) [79]	F El Haquaoui, Maroc (Rabat) [19]	Notre série
Syndrome anémique	68,8 %	97,5 %	44,12 %	79,16 %
Syndrome infectieux	40 %	-	5,88 %	4,16 %
Syndrome hémorragique	11,1 %	-	-	8,33 %
Amaigrissement	28,8 %	-	2,94 %	4,16 %
Dyspnée et signes cardiovasculaires	4,4 %	34,7 %	-	4,16 %
Signes neurologiques	6,6 %	17,3 %	2,94 %	-

3. Données hématologiques

3.1. Hémogramme

a. NFS

a.1. Répartition selon la valeur d'Hb

Selon l'étude rétrospective réalisée en France [66] par E. Andrès et al, sur une période de cinq ans, l'hémogramme de 20 patients a révélé une hémoglobine moyenne à $7,9 \pm 2,4$ g/dl avec des extrêmes allant de 3,2 à 11g/dl.

L'étude prospective faite à Niamey (Niger) [84], à propos de 85 cas, réalisée par A. Djibo et al couvrant une période qui s'étalait d'avril à Novembre 1997, a retrouvé une valeur d'hémoglobine inférieure à 9g/dl. La classification de la sévérité des anémies en fonction de la valeur d'hémoglobine a mis en évidence une anémie très marquée ($Hb < 6$ g/dl) dans 44,6 % des cas.

D'après une étude réalisée à Dakar [28] sur une période de deux ans, à propos de 45 cas d'anémies mégaloblastiques, il a été noté que la majorité des patients (62,2 %) avaient une

valeur d'Hb inférieur à 6 g/dl et entrainé dans le cadre des anémies sévères. Huit malades (17,7 %) avaient une valeur d'Hb inférieur à 4 g/dl et présentaient donc une anémie grave. Ainsi en comparant ces valeurs d'Hb à la clinique les auteurs se sont rendu compte que tous les malades qui avaient eu une valeur d'Hb basse n'avaient pas toujours un syndrome anémique sévère. Ce qui traduit la bonne tolérance de ces anémies.

Dans l'étude rétrospective réalisée au CHU de Sétif en Algérie [81], à propos de 395 cas sur une période de quatre ans, la valeur moyenne d'Hb était égale à 5,8 g/dl.

L'étude faite au CHU Mohammed VI de Marrakech [79], sur une période de cinq ans, à propos de 121 cas d'anémies mégaloblastiques, avaient objectivé une valeur moyenne d'hémoglobine égale à 6,9 g/dl.

En Chine, l'étude prospective réalisée par JCW Chan et al [80], à propos de 52 cas, sur une période de trois ans, a montré une hémoglobine moyenne de 8,1 g/dl avec des extrêmes de 4,7 à 13 g/dl.

Une autre étude prospective réalisée par Moez Elloumi et al [33], à l'institut Pasteur de Tunis, à propos de 478 patients, a retrouvé une valeur d'Hb moyenne de 6,25 g/dl.

Dans notre série, la valeur moyenne d'Hb était de 8,09 g/dl, ce qui concorde avec les résultats des autres études, surtout ceux rapportés par la Chine et le Niger, ceci peut être expliqués par la consultation précoce des malades.

L'anémie était souvent sévère avec une valeur d'Hb inférieur à 8 g/dl dans 41,66 % des cas, alors que 58,33 % des malades avaient une valeur d'Hb supérieur à 8 g/dl. Ces résultats peuvent être expliqués par le retard de consultation des malades.

En comparant ces valeurs d'Hb à la clinique nous nous sommes rendu compte que la majorité des malades qui ont eu une valeur d'Hb basse avaient un syndrome anémique mineur, ce qui traduit l'installation lente et bien tolérée des anémies mégaloblastiques.

Le tableau XII montre la valeur moyenne d'Hb rapportée par les différentes études.

Tableau XII : La valeur moyenne d'Hb rapportée par différentes études

Auteurs	Pays	Valeur moyenne d'Hb (g/dl)
A. Jha et al [85]	Népal	6,2
M. Elloumi et al [33]	Tunisie	6,25
H. Nafil et al [79]	Maroc	6,9
JCW Chan et al [80]	Chine	8,1
A. Djibo et al [84]	Niger	<9
Notre série	Maroc	8,09

a.2. Répartition selon le VGM

Une étude prospective faite au Niger [84], réalisée par A. Djibo, a retrouvé que la majorité des patients (56,4 %) avait un VGM qui variait entre 111-120 fl avec des extrêmes de 101 à >120 fl (tableau XIII).

Tableau XIII : la répartition des malades en fonction du VGM selon l'étude Nigérienne [44]

Valeur VGM (fl)	Nombre de malades
101-110	27 (31,7 %)
111-120	48 (56,4 %)
>120	10 (11,7 %)

Une étude faite au Sud Afrique [28], réalisée par Sow Kowry à propos de 45 dossiers, allant de 2000 à 2002, a montré que l'anémie était macrocytaire dans la majorité des cas. La valeur moyenne de VGM était de 107,4 fl avec des extrêmes de 77,6 à 133,3 fl.

Une autre étude maghrébine réalisée en Tunisie, à propos de 478 patients, le VGM moyen était de 113 fl avec des extrêmes variant de 71 à 150 fl.

Dans ces deux études les auteurs ont expliqué ces résultats par l'association fréquente de la carence en fer avec l'anémie mégaloblastique [86].

D'après l'étude rétrospective réalisée par E. Andrès et al [66], sur cinq ans à propos de 20 observations, le VGM moyen était de 104±28,5 fl, avec des extrêmes allant de 91 à 135 fl.

L'étude réalisée par FZ. Touil et al en Algérie [81], à propos de 395 cas d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé que le VGM moyen était de 107,19 fl (84–133).

Dans L'étude chinoise réalisée par JCW Chan et al [80], à propos de 52 cas sur une période de trois ans, tous les malades avaient une anémie macrocytaire VGM \geq 100 fl, et 48,1 % des patients avaient un VGM \geq 120 fl.

Dans notre série, la majorité des patients 95,83 % avaient une anémie macrocytaire avec un VGM moyen égal à 117,03, ce qui concorde avec les données de la littérature.

Un seul malade de notre série a présenté une anémie normocytaire, ceci pourrait s'expliquer soit par une carence en fer associée, soit par la prise d'un traitement vitaminique qui a pu décapiter l'anémie mégaloblastique.

Le tableau XIV montre une comparaison du VGM de notre série avec celui des différentes études.

Tableau XIV : Le VGM rapporté par différentes études

Auteurs	Pays	Valeur moyenne de VGM (fl)
E. Andrès et al [66]	France	104±28,5
FZ. Touil et al [81]	Algérie	107,19
H. Nafil et al [79]	Maroc	109
A. Djibo et al [84]	Niger	>110
M. Elloumi et al [33]	Tunisie	113
Notre série	Maroc	117,03

a.3. Répartition selon la valeur de réticulocytes

Dans l'étude réalisée par E. Andrès et al sur cinq ans [66], à propos de 20 observations d'anémies mégaloblastiques, le nombre moyen de réticulocytes était de 20±5G/l.

Une étude réalisée au Sénégal par Sow Kowry [28], a propos de 45 cas, a montré que la valeur de réticulocytes variait entre 2,48 et 89G/l, avec une moyenne de 44,61G/l.

Une autre étude réalisée en Algérie par FZ. Touil et al [81] , a retrouvé que le nombre moyen des réticulocytes était de 19,28G/l.

Dans notre série, tous les patients avaient des réticulocytes inférieurs à 120 G/l, ce qui concorde avec les résultats des autres études.

Tous nos malades avaient une anémie arégénérative donc d'origine centrale.

La valeur de réticulocytes rapportée par les différentes études est montrée dans le tableau XV.

Tableau XV : Valeur de réticulocytes rapportée par différentes études

Auteur	Pays	Valeur de réticulocytes (G/l)
E. Andrès et al [66]	France	<120
FZ. Touil et al [81]	Algérie	<120
Sow Kowry [28]	Sénégal	<120
Notre série	Maroc	< 120

a.4. Répartition selon la valeur de plaquettes

D'après une étude rétrospective de deux ans faite à Dakar [28], à propos de 45 cas, le nombre de plaquettes variait entre 7 et 349 G/l, avec une valeur moyenne de 140 G/l. Dans cette étude 53,3 % des cas avaient une thrombopénie.

L'étude réalisée par FZ. Touil et al [81] en Algérie au CHU de Sétif, à propos de 395 cas d'anémies mégaloblastiques, a montré une valeur moyenne de plaquettes de 235 G/l, avec des extrêmes de 23 à 320 G/l.

L'étude prospective réalisée en Chine par JCW Chan [80], à propos de 52 cas, sur une période de trois ans, a retrouvé une valeur moyenne de plaquette égale à 157 G/l.

Dans une étude Nigérienne, réalisée par A. Djibo et al [84] sur une période allant d'Avril à Novembre 1997, à propos de 85 cas, il a été noté que 44,7 % soit 38 patients avaient une thrombopénie.

Selon une étude réalisée en France par E. Andrès et al [66], sur cinq ans à propos de 20 cas, la thrombopénie sévère (plaquettes inférieur à 30 G/l) était décrite chez quatre patients.

Dans notre série les plaquettes variaient entre 10 et 432 G/l, avec une moyenne de 118,3 G/l, ce qui est un peu similaire aux résultats des autres études.

La thrombopénie était assez fréquente (35,5 %) ce qui est également décrit dans la littérature.

Une thrombopénie importante inférieure à 50 G/l était retrouvée chez deux patients. La valeur d'Hb chez ces deux patients était de 6,2 et 8,1 g/dl.

Ces résultats montrent qu'il n'y a pas de rapport entre l'importance de la thrombopénie et la profondeur de l'anémie [28, 79].

Le tableau XVI montre la valeur de plaquettes rapportée par les différentes études et le pourcentage de la thrombopénie.

Tableau XVI : La valeur de plaquettes et le pourcentage de thrombopénie rapportés par différentes études

Auteur	Pays	Pourcentage de thrombopénie (%)	Valeur moyenne de Plaquettes (G/l)
FZ. Touil et al [81]	Algérie	-	235
JCW Chan et al [80]	Chine	25	157
Sow Kowry [28]	Sénégal	53,3	140
A. Djibo [84]	Niger	44,7	-
Notre série	Maroc	35,5	118,3

a.5. Répartition selon la valeur de leucocytes

Selon l'étude réalisée par Sow Kowry à Dakar [28], sur une période allant de 2000 à 2002, à propos de 45 patients, il a été noté que 19 malades soit 42,2 % des cas avaient une leucopénie. Un seul malade avait présenté une hyperleucocytose à 113 G/l, expliquée par un syndrome infectieux.

Le nombre de leucocytes variait entre 0,9 et 113 G/l, avec une valeur moyenne de 4,4 G/l.

Une étude réalisée en Algérie par FZ. Touil et al [81], a montré que les leucocytes variaient entre 0,9 et 17 G/l, avec une moyenne de 4,4 G/l.

L'étude réalisée par E. Andrès et al en France [66], à propos de 20 cas, a retrouvé que neuf patients présentaient une leucopénie (moins de 4 G/l).

Dans une autre étude faite au Niger par A. Djibo [84] couvrant la période d'Avril à Novembre 1997, à propos de 85 cas, il a été noté que 16 patients, soit 18,2 %, avaient une leucopénie.

Une étude prospective réalisée en Chine par JCW Chan et al [80], à propos de 52 cas, sur une période de trois ans, a montré que la valeur moyenne de leucocytes était de 5 G/l et variait de 1,3 à 16,7 G/l.

Dans notre série, les leucocytes variaient de 1,9 à 13,5 G/l, avec un taux moyen de 5,47 G/l, ce qui est relativement similaire aux résultats de la littérature.

Six patients, soit 25 %, avaient une leucopénie avec des leucocytes inférieur à 4 G/l, ce qui traduit que la leucopénie est assez fréquente dans notre série comme dans les autres études.

Le tableau ci-dessous (XVII) montre les leucocytes et le pourcentage de leucopénie rapportés par les différentes études.

Tableau XVII : Les leucocytes et le pourcentage de leucopénie rapportés par différentes études

Auteurs	Pays	Pourcentage de leucopénie (%)	Valeur moyenne de leucocytes (G/l)
Sow Kowry [28]	Sénégal	42,2	4,4
FZ. Touil et al [81]	Algérie	-	4,6
JCW Chan et al [80]	Chine	30,8	5
A. Andrès et al [66]	France	45	-
Notre série	Maroc	25	5,47

a.6. Anémie isolée, bicytopénie et pancytopenie

Au CHU Mohammed VI de Marrakech [79], l'étude réalisée à propos de 121 cas d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé que 19,5 % des patients avaient une anémie isolée, 41 % avaient une bicytopénie et 39,5 % avaient une pancytopenie.

A l'Institut Pasteur de Tunis [33], l'étude réalisée par Moez Elloumi et al, à propos de 478 cas, l'analyse de l'hémogramme a montré que 36 % des patients avaient une anémie isolée, 20 % avaient une bicytopénie et 38 % avaient une pancytopenie.

En France, l'étude faite à l'Hôpital de Hautepierre par E. Andrès et al [66], à propos de 20 observations d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé que 43,33% des malades avaient une anémie mégaloblastique isolée, 43,33% avaient une bicytopénie et 13,33 % avaient une pancytopenie.

Dans l'étude réalisée par JCW Chan et al en Chine [80], il a été noté que 23,1 % des patients avaient une pancytopenie.

Dans notre série, l'étude de l'hémogramme a révélé : quinze cas d'anémie seule soit 62,5 %, trois cas de bicytopénie soit 12,5 % et six cas de pancytopenie soit 25 %. Ce qui concorde avec les résultats de la littérature concernant la fréquence des pancytopenies.

On peut conclure que même si l'anémie macrocytaire est souvent le signe révélateur, les autres lignées peuvent aussi être touchées, ce qui se traduit par des bicytopénies ou pancytopenies [87, 88].

Le tableau XVIII montre la comparaison de nos résultats avec ceux des autres études.

Tableau XVIII : Distribution selon : anémie isolée, bicytopénie et pancytopenie

Etude	Pays	Anémie isolée	Bicytopénie	Pancytopenie
Institut Pasteur de Tunis [33]	Tunisie	36%	20%	38%
CHU Mohammed VI de Marrakech [79]	Maroc	19,5%	41%	39,5%
Hôpital de Hautepierre [66]	France	43,33%	43,33%	13,33%
Hôpital de Pamela Youde Nethersole de Hong Kong [80]	Chine	-	-	23,1%
HMA Marrakech	Maroc	62,5%	12,5%	25%

b. Frottis sanguin

Une étude réalisée en Algérie par [81] FZ. Touil et al, à propos de 395 cas d'anémies mégaloblastiques, a retrouvé que seul sur 351 hémogrammes les résultats du frottis sanguin ont été notés et se sont schématisés sur le tableau ci-dessous.

Tableau XIX : Résultats du frottis sanguin selon l'étude Algérienne [81]

Frottis de sang	Nombre 388	%
Macrocytose +++	15	4
Macrocytose ++	272	70
Macrocytose +	64	16
Double population (M+m)	37	10
PN polysegmentés	Mentionnés chez 56 patients	

Selon une étude réalisée à Dakar par Sow Kowry [28] à propos de 45 cas, il a été noté que sur 27 frottis l'anisocytose était toujours présente, la poikilocytose était notée seulement sur 6 frottis. Les polynucléaires neutrophiles hypersegmentés et les corps de Jolly étaient retrouvés sur 10 frottis.

Dans notre série, les résultats du frottis sanguin ont révélé la présence de macrocytose, anisocytose et corps de Jolly au niveau de la lignée rouge ; la présence de polynucléaires polysegmentés au niveau de la lignée blanche ; et de macroplaquette chez cinq patients.

Nos résultats des frottis sanguins concordent avec les données de la littérature surtout avec ceux rapportés par l'étude réalisée par Sow Kowry [28], et aussi avec ceux de l'étude Algérienne [81] réalisée par FZ. Touil concernant surtout la présence de macrocytose et de polynucléaires neutrophiles polysegmentés.

3.2. Myélogramme

Au Maroc, dans l'étude réalisée par H Nafil et al [14], à propos de 121 cas, le myélogramme a été réalisé chez les patients ayant une pancytopenie par contre le dosage de la vitamine B12 a été réalisé chez tous les malades. Les auteurs ont remarqué que les étiologies de carence en vitamine B12 chez les patients étaient dominées par la maladie de Biermer (43 % des cas), et dans la littérature la maladie de Biermer représente 20 à 50 % des étiologies des carences en vitamine B12 [73, 75].

Le syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses représentait 43 % des causes retenues dans leur série. Ce syndrome occupe actuellement la première place parmi les étiologies des carences en cobalamine chez le sujet âgé, sa principale cause est l'atrophie gastrique en rapport ou non avec une infection à HP [35, 89, 90].

Les auteurs ont conclu que l'infection à HP est plus élevée dans les pays en voie de développement (Maroc, Algérie, Cote d'Ivoire) ce qui peut expliquer que la carence en vit B12 soit importante [91], d'où la nécessité de réaliser un dosage de la vitamine B12 et de prendre les précautions nécessaires pour éviter les conséquences graves de la carence vitaminique [70, 92].

Au Sénégal, dans l'étude réalisée par Sow Kowry [28] à propos de 45 cas, le myélogramme a été réalisé chez tous les malades et la moelle était riche avec présence de métamyélocytes géants et de polynucléaires neutrophiles hypersegmentés chez 95,5 % ; les auteurs ont remarqué que lors de la réalisation de la coloration de Perls, cette dernière a mis en évidence des stigmates de réserves martiales effondrées chez six malades, ce qui traduit une carence martiale associée. Ces malades avaient un VGM égal à 100,2 ; 86,3 ; 108,4 ; 99,9 ; 92 ; 99,7.

Ils ont constaté que deux de ces malades avaient une normocytose et les autres malades avaient une légère macrocytose, ce qui est toujours en rapport avec la carence martiale associée.

Les auteurs ont conclu que devant une anémie macrocytaire, un myélogramme est conseillé. Sauf si les données épidémiologiques, anamnestiques et cliniques permettent d'éliminer les autres causes d'anémies macrocytaires et de retenir une carence vitaminique. Ensuite confirmer la carence soit par des dosages vitaminiques, soit par des tests thérapeutiques [93]. Dans le doute, il faut commencer par la vit B12 mais si une carence en folates est plus probable faire un traitement par l'acide folique [94].

En Chine, l'étude réalisée par JCW Chan et al [80] à propos de 52 cas, le myélogramme a montré les caractéristiques de l'anémie mégaloblastique chez 39 patients, et chez les autres le myélogramme n'a pas été effectué vu la présence d'autres éléments au niveau du sang

orientant vers l'anémie mégalo­blastique, tels que la macrocytose et les polynucléaires hypersegmentés. Le dosage de la vitamine B12 et des folates a été réalisé chez tous les patients.

Les auteurs ont rapporté que lors d'une cohorte faite à un hôpital régional à Hong Kong sur les anémies mégalo­blastiques, il a été démontré que la carence en cobalamine reste la principale cause de l'anémie mégalo­blastique, confirmé par le dosage sérique de la vit B12 et B9 ; 88,5 % des patients ont été identifié comme ayant une carence en cobalamine, 1,9 % comme ayant une carence en folate et 9,6 comme présentant une carence combinée de cobalamine et folate.

Les auteurs ont conclu que la carence en cobalamine est la principale cause de l'anémie mégalo­blastique et la principale étiologie de l'anémie chronique est la carence vitaminique [95].

En France, dans l'étude réalisée par E. Andrès et al [66], à propos de 20 observations, le myélogramme a été effectué chez 16 patients et mettait en évidence des mégalo­blastes dans 11 cas, une augmentation modérée de la richesse cellulaire dans 3 cas et était interprété comme normal dans 2 cas.

La vitamine B12 sérique était basse chez tous les patients, l'acide folique et le bilan martial étaient normaux chez tous les patients.

Les auteurs ont remarqué qu'il y a une fréquence élevée des carences en vitamine B12 liées à une non-dissociation de la vit B12 de sa protéine porteuse chez la personne âgée, mais également des carences d'apport en cobalamine.

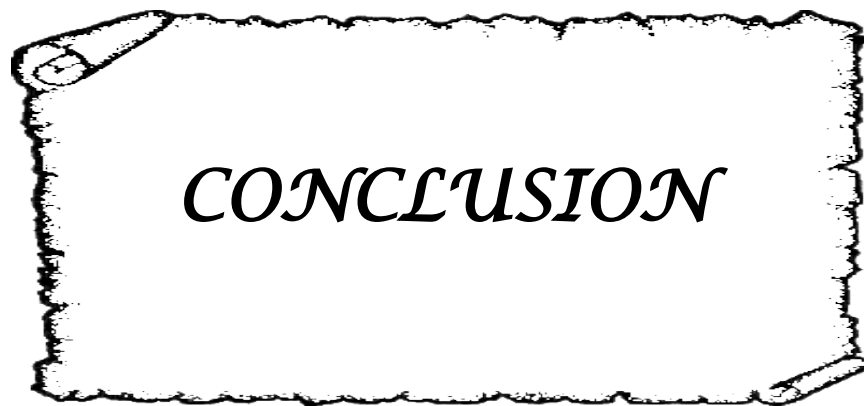
L'étude a permis d'envisager une nouvelle stratégie diagnostique fondée sur un traitement d'épreuve par la vit B12 cristalline chez la personne âgée.

En l'absence d'Ac antifacteur intrinsèque et d'arguments pour une carence d'apport (enquête alimentaire) et avant la réalisation d'exploration invasives et coûteuses (myélogramme, gastroscopie, test de Schilling avec souvent la nécessité d'une hospitalisation), un traitement par la vit B12 per os pourrait consolider le diagnostic de non-dissociation de la vitamine B12 de sa protéine porteuse en cas de correction de la carence en cobalamine.

Dans notre série, nos conclusions rejoignent celles de la littérature qui indiquent la présence de moelle très riche, envahie à plus de 60 % en moyenne par la lignée érythroblastique, mégaloblastique et dysérythropoïtique et la présence de métamyélocytes géants.

Dans notre étude la moelle était très riche avec souvent un aspect de moelle bleue chez la majorité de nos patients (87,5 %), contre trois patients qui avaient une richesse légèrement augmentée, ces résultats peuvent être expliqués soit par la présence d'une autre carence associée telle une carence martiale, soit par la prise d'un traitement vitaminique qui a décapité l'anémie, comme il peut s'agir d'une anémie mégaloblastique débutante.

Dans la littérature, il a été décrit que le myélogramme montre en cas d'anémie mégaloblastique une mégaloblastose donnant à la moelle un aspect bleuté en rapport avec l'hypercellularité et l'hyperbasophilie [92]. Il est néanmoins à souligner que cet examen ne doit plus être systématique [24, 70, 96–98], lorsque les données épidémiologiques, anamnestiques et cliniques permettent d'éliminer les autres causes d'anémies macrocytaires et de retenir une carence vitaminique, ensuite il faut confirmer cette carence soit par des dosages vitaminiques, soit par des tests thérapeutiques.



CONCLUSION

Au terme de notre étude portant sur 24 malades, l'anémie mégalo-blastique est une forme fréquente d'anémie au Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, elle relève d'une 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 mégalo-blastique.

Sur le plan épidémiologique : Les anémies mégalo-blastiques sont diagnostiquées généralement chez les sujets de plus de 45 ans. Il y avait une prédominance masculine, ce qui est contradictoire avec les différentes données de la littérature et pourrait être expliquée par le fait que le personnel en milieu militaire est majoritairement masculin, il s'agit d'un biais de recrutement. Cette prédominance masculine est surtout nette chez les sujets âgés de plus de 50 ans, chez les sujets moins de 50 ans il y a une légère prédominance féminine.

Sur le plan clinique : Le syndrome anémique était au premier plan.

Sur le plan biologique : 41,66 % des malades avaient une anémie très sévère avec une hémoglobine inférieure à 8 g /dl, contre 58,33 % qui avaient une valeur supérieure à 8 g/dl. L'anémie était macrocytaire chez 23 malades (95,83 % des cas), et normocytaire chez un seul malade (4,16 % des cas). Elle était arégénérative chez tous les malades. L'atteinte des autres lignées était également retrouvée dans notre étude : thrombopénie 37,5 %, leucopénie 25 %, pancytopénie 25 %. Le myélogramme a mis en évidence une moelle très riche chez la majorité des patients (87,5 %).

Les anémies mégalo-blastiques constituent encore un véritable problème de santé publique.



Annexe I :

Fiche d'exploitation

- Identité :
 - Nom-prénom :
 - Age :
 - Sexe :
 - Services demandeurs :
- Antécédents pathologiques :
 - Pathologie du grêle distale et/ou proximal :
 - Dialyse, cirrhose :
 - Prise médicamenteuse :
 - Chirurgie du grêle :
 - Autres :
- Circonstances de découverte :
 - Syndrome anémique :
 - Troubles digestifs :
 - Signes neurologiques :
 - Bilans systématiques :
 - Autres :
- Examens Hématologiques :
 - Hémogramme :
 - NFS :
 - Hémoglobine :g/dl
 - VGM : fl
 - CCMH :.....
 - Hématocrite :.....%
 - GB :..... éléments/mm³
 - Plaquette : éléments/mm³
 - Valeur de réticulocytes :.....
- Bicytopénie : - Pancytopenie:
 - Frottis sanguin :.....
 - Myélogramme :.....

Annexe II :

Fiche de Myélogramme du Laboratoire d'hématologie HMA

22/08/14

ROYAUME DU MAROC
FORCES ARMEES ROYALES
HOPITAL MILITAIRE AVICENNE
Laboratoire d'hématologie

Compte rendu du MYELOGRAMME

Identité du patient :

Service d'origine :

Indication et Renseignements cliniques : Richesse médullaire

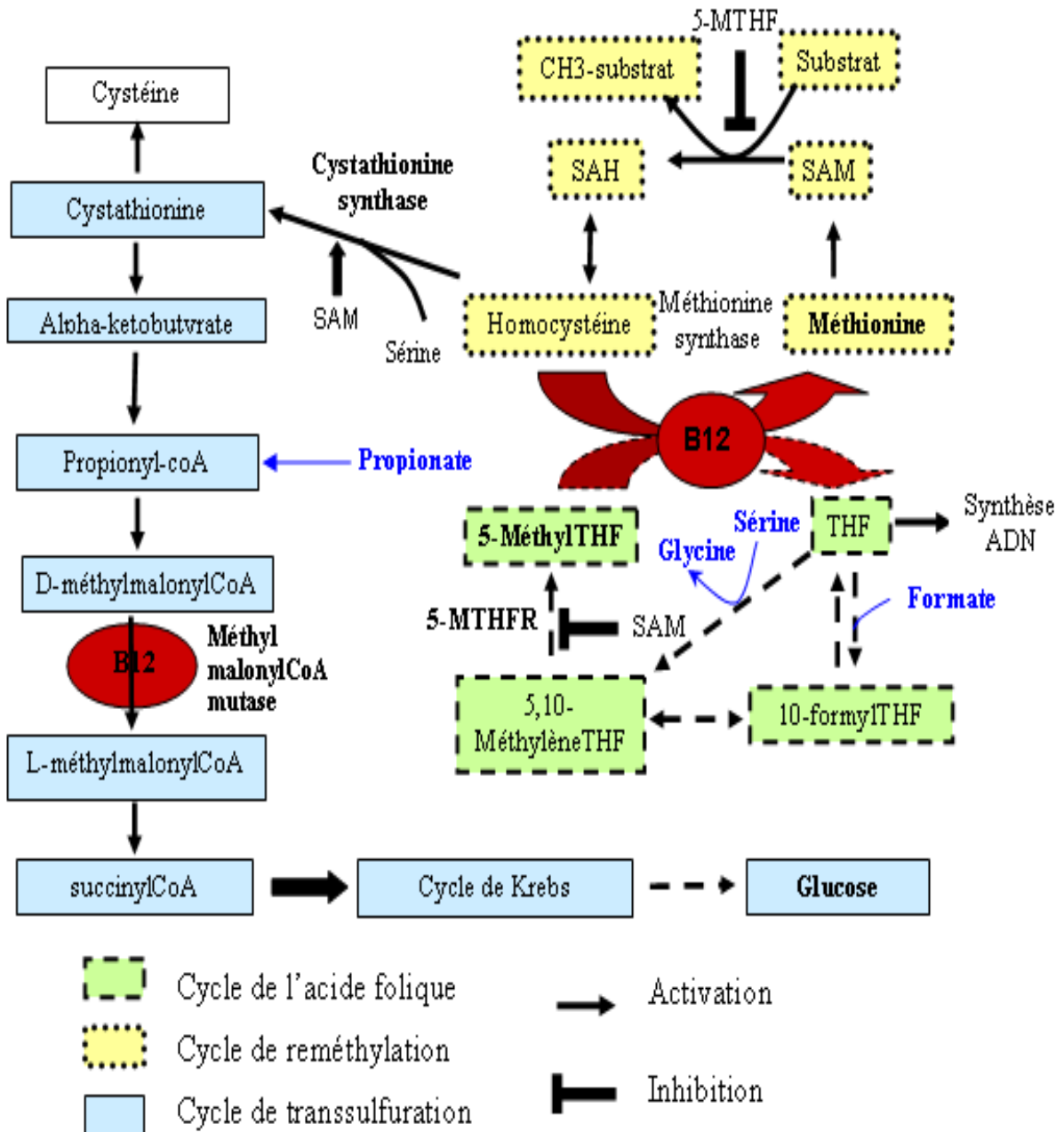
Lignée mégacaryocytaire

REPARTITION CELLULAIRE	POURCENTAGE (%)	VALEURS NORMALES (%)
LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE		10-30
Proérythroblastes		
Erythroblastes basophiles		
Erythroblastes polychromatophiles		
Erythroblastes acidophiles		
LIGNEE GRANULOCYTAIRE		50-70
Myéloblastes +blastes		
Promyélocytes		
Myélocytes		
Métamyélocytes		
Granulocytes neutrophiles		
Granulocytes éosinophile		
Granulocytes basophiles		
MONOCYTES		1 -3
LIGNEE LYMPHOIDE		10-20
Lymphocytes		
Plasmocytes		
Lymphoplasmocytes		
CELLULES ANORMALES (étrangères, métastatiques...)		

CONCLUSION :

Annexe III :

Rôle biologique de la vitamine B12 [46]



Annexe IV :

Métabolisme et principales causes de carence en vitamine B12 [24]

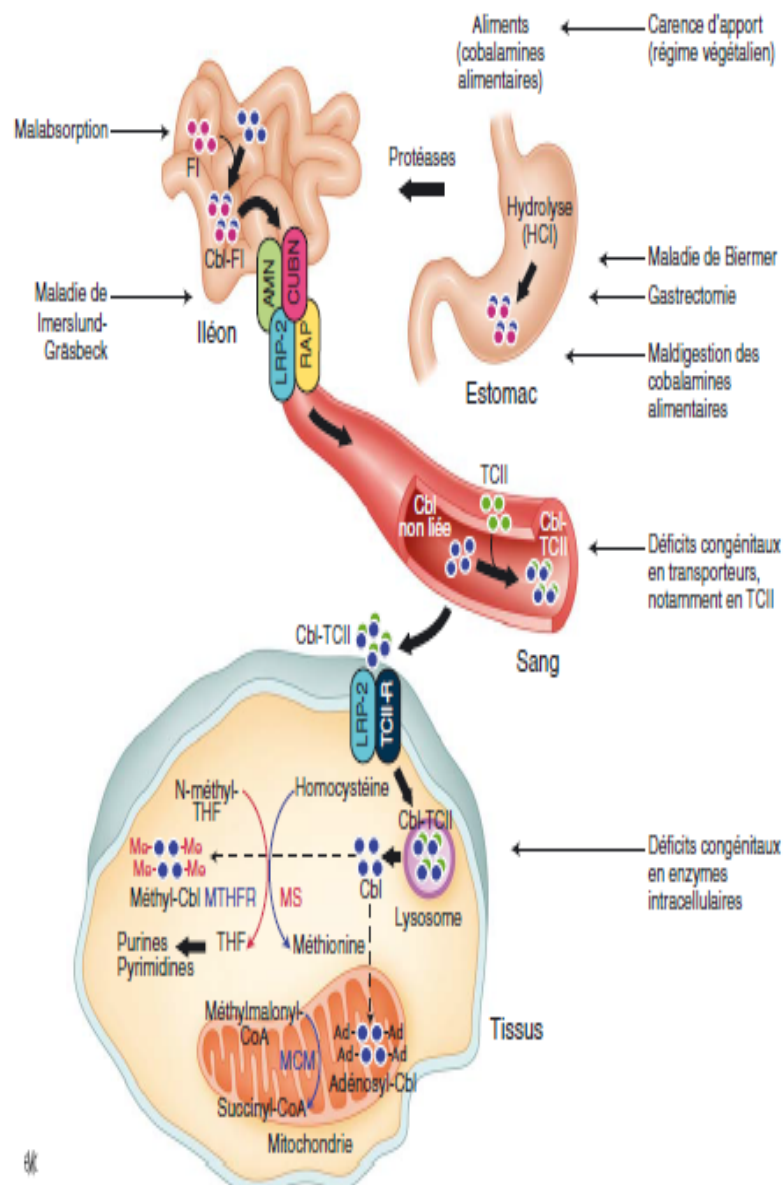


Figure 1. Métabolisme de la vitamine B₁₂ et principales étiologies des carences en vitamine B₁₂ chez l'adulte (d'après [30]). Cbl : cobalamine ; TCII : transcobalamine de type II ; THF : tétrahydrofolate ; MTHFR : méthyltétrahydrofolate réductase ; MS : méthionine synthase ; LRP : *low density lipoprotein-receptor related protein* ; MCM : méthylmalonyl-CoA mutase ; RAP : *receptor-associated protein* ; CUBN : cubiline ; AMN : *amionless* ; FI : facteur intrinsèque.



RÉSUMÉ

Ce travail concerne une étude rétrospective portant sur 24 cas d'anémies mégaloblastiques réalisé entre 2011 et 2013 au Laboratoire d'Hématologie de l'HMA de Marrakech.

L'âge des patients dans notre série se situait entre 30 à 90 ans, avec un sex-ratio de 2 au profit du sexe masculin.

Les motifs de consultation et/ou d'hospitalisation étaient dominés par le syndrome anémique dans 79,16 % des cas, ensuite le syndrome hémorragique dans 8,33 % des cas, puis le syndrome infectieux, l'amaigrissement et la dyspnée dans 4,16 % des cas.

Les manifestations hématologiques étaient variées à type d'anémie macrocytaire arégénérative isolée ou associée à une atteinte des autres lignées réalisant des bicytopénies ou des pancytopénies.

Le diagnostic des anémies mégaloblastique, orienté par l'hémogramme, est classiquement confirmé par les dosages vitaminiques et le myélogramme qui met en évidence une mégaloblastose médullaire.

Cependant pour certains auteurs le myélogramme n'est plus systématique lorsque les données épidémiologiques, anamnestiques et cliniques permettent d'éliminer les autres causes d'anémies macrocytaires et de retenir une carence vitaminique. La confirmation de cette carence se fait par les dosages vitaminiques.

Les anémies mégaloblastiques sont généralement d'origine carencielle (vitamine B12 et/ou folates), dans ce cas leur prise en charge repose sur une supplémentation vitaminique à visée curative ou préventive.

ABSTRACT

This work concerns a retrospective study of 24 cases of megaloblastic anemias carried out between 2011 and 2013 in the laboratory of Hematology at Military Hospital Avicenne of Marrakech.

The age of the patients in our series was ranged from 30 to 90 years, with a sex ratio equal 2 in favor of the male.

The main reasons for consultation or hospitalization were dominated by anemic syndrome in 79.16% of cases, then the hemorrhagic syndrome in 8.33% of cases, and the infectious syndrome, weight loss and dyspnea in 4.16% of cases.

Hematological abnormalities were varied in type of anemia only or associated with damage of other lines, carrying bicytopenia or pancytopenia.

The diagnosis of megaloblastic anemia, guided by the CBC, is confirmed by bone marrow aspiration that puts in evidence spinal megaloblastosis, and with the determination of the quantity of vitamins.

However for some authors bone marrow aspiration is not more systematic when epidemiological, anamnesis and clinical data can help to eliminate other causes of macrocytic anemia and retain vitamin deficiency. The confirmation of this deficiency is done by the determination of the quantity of vitamins.

Megaloblastic anemias are usually due to deficiency (vitamin B12 and / or folate), in this case their treatment is based on a vitamin supplementation for curative or preventive aim.

ملخص

يتعلق هذا العمل بدراسة استرجاعية ل 24 حالة فقر الدم الضخم الأرومات أجريت بين عامي 2011 و 2013 في مختبر أمراض الدم بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش.

تراوحت أعمار المرضى في سلسلتنا ما بين 30 الى 90 سنة، وبلغ معدل الجنس الى 2 لصالح الذكور.

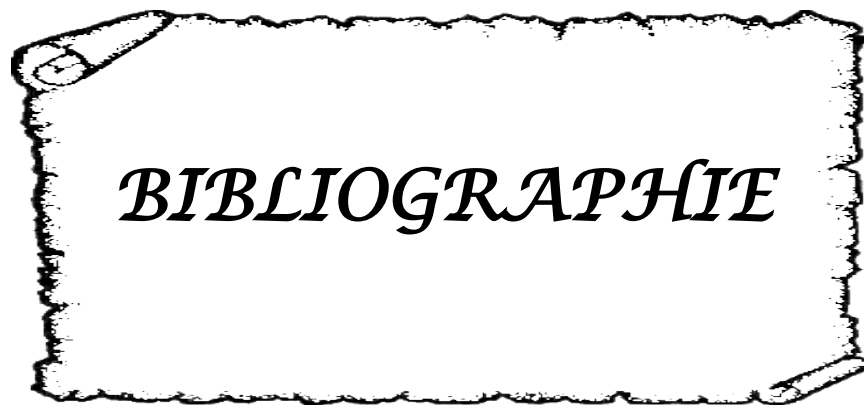
دواعي الإستشارة أوالإستشفاء كانت في اغلب الأحيان عبارة عن اعراض فقر الدم في 79.16% من الحالات، اعراض نزفية في 8.33% من الحالات، اعراض معدية، فقدان الوزن وضيق التنفس في 4.16% من الحالات.

وقد اختلفت اضطرابات الدم ما بين فقرالدم كبير الكريات اللاتجدي معزول او مرتبط باصابة خطوط أخرى محدثا قلة الكريات الثنائية او الشاملة.

تشخيص فقر الدم الضخم الأرومات، يكون مسترشدا بعد الدم، و مؤكدا بقياس الفيتامينات و بتصوير النخاع العظمي الذي يظهر الأرومات الضخمة. لكن في نظر بعض الكتاب أن تصوير النخاع هو ليس ضروريا عندما تكون البيانات الوبائية و السريرية تمكن من حذف الأسباب الأخرى لفقر الدم كبير الكريات وتحتفظ بنقص الفيتامين.التأكد من هذا النقص يكون عن طريق قياس نسبة الفيتامين.

فقر الدم الضخم الأرومات يكون عموما ناتج عن نقص (فيتامين ب 12 و / أو حمض الفوليك)، في هذه

الحالة مكملات الفيتامين يكون لها دور علاجي أو وقائي.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Zittoun J.**
Anémies macrocytaires carencielle.
2002, EMC 13-001-A-10.
2. **La collection Hippocrate. Hématologie, Anémies III-297.**
www.Laconferencehippocrate.com. (Consulté le 09/10/2015)
3. **Herbert V.**
Megaloblastic anemia.
New England Journal of Medicine, 1963. 268(7): p. 368-371.
4. **Wickramasinghe S.**
Diagnosis of megaloblastic anaemias.
Blood reviews, 2006. 20(6): p. 299-318.
5. **Université Pierre et Marie Curie.**
Hémogramme : Indications et interprétation.
Hématologie, Chapitre 12, niveau DCEM3, 2006.
6. **Berthélémy S.**
L'hémogramme ou numération-formule sanguine.
Actualités Pharmaceutiques, 2014. 53(538): p. 53-55.
7. **Cheze S, Leporrier M.**
Hémogramme: indications et interprétation orientation diagnostique.
La Revue du praticien, 2003. 53(2): p. 177-185.
8. **Longpre B.**
Les anémies.
Deuxième édition Masson. Juin 1994. Pages 80-82.
9. **Hermine O, Lefrère O.**
Anémie macrocytaire.
Encyclopédie Médicochirurgicale (Elsevier, Paris). Pratique de Médecine. 1998. p. 2p.
10. **Zittoun R, Samama M, Arie J.**
Manuel d'hématologie.
Paris;Doin,1992.
11. **Ghannouchi N, et al.**
Profil épidémiologique, clinique et évolutif des anémies par carence en vitamineB12.
La Revue de médecine interne, 2009. 30: p. S478.

12. **Carmel R.**
Nutritional anemias and the elderly.
Seminars in hematology. Elsevier.2008.45(4):p225–234
13. **Chatelier A.**
Macrocytose et carence en acide folique et en vitamine B12.Savez-vous toujours bien les distinguer?
Le medecin du Québec 2003.38(10):p62–71
14. **Shah A.**
Megaloblastic anemia– part II.
Indian J Med Sci July 2004.58(7) p. 309–312.
15. **Antony A, Asok C.**
Prevalence of cobalamin (vitamin B-12) and folate deficiency in India—audi alteram partem.
The American journal of clinical nutrition, 2001. 74(2): p. 157–159.
16. **Aslinia F, Mazza J, Yale S.**
Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis
Clinical Medicine & Research, 2006. 4(3): p. 236–241.
17. **Depaz R, Hernández–Navarro F.**
[Management, prevention and control of megaloblastic anemia, secondary to folic acid deficiency].
Nutricion hospitalaria, 2005. 21(1): p. 113–119.
18. **Desideri C, et al.**
Anémies macrocytaires et carences vitaminiques.
L'Eurobiologiste, 1999. 33(243): p. 23–28.
19. **EL Haquaoui F.**
Les pancytopenies carentielles: étude rétrospective de 34 cas.
Thèse n°38:2012. Université Mohammed V–Sousssi. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
20. **Guralnik J, et al.**
Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia.
Blood, 2004. 104(8): p. 2263–2268.

21. **Kumar R, et al.**
Pancytopenia—a six year study.
The Journal of the Association of Physicians of India, 2001. 49: p. 1078–1081.
22. **Toh B, Driel V, Gleeson P.**
Pernicious anemia.
N Engl J Med, 1997. 337(20): p. 1441–1448.
23. **Patel K.**
Epidemiology of anemia in older adults.
Seminars in hematology.
Elsevier.2008.45(4):p210–217.
24. **Andrès E, Serraj K.**
Anémies macrocytaires carencielles de l'adulte et du sujet âgé,
Encyclopédie Médicochirurgicale (Elsevier Masson SAS, Paris),
Hématologie. 2011.13–001–A–10
25. **Clarke R, et al.**
Vitamin B12 and folate deficiency in later life.
Age and ageing, 2004. 33(1): p. 34–41.
26. **Serraj K, et al.**
Anémies carencielles du sujet âgé.
La Presse Medicale, 2008. 37(9): p. 1319–1326.
27. **Casassus P.**
Anémies macrocytaires de l'adulte: physiopathologie, étiologie, diagnostic, traitement.
La Revue du praticien, 1995. 45(1): p. 101–106.
28. **kowry S.**
Les anémies mégaloblastiques par carence en acide folique et/ou en
vitamine B12, Faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie.
2002, Université Cheikh anta diop de Dakar.
29. **Mauvieux L.**
ANEMIES MACROCYTAIRES. 2005/2006
Université Louis Pasteur–Faculté de Medecine – Modules 17–Maladies
du sang et Transfusion.

30. **Maktouf C, et al.**
Megaloblastic anemia in North Africa.
haematologica, 2006. 91(7): p. 990–991.
31. **Gaskell H, et al.**
Prevalence of anaemia in older persons: systematic review.
BMC geriatrics, 2008. 8(1): p. 1.
32. **Federici L, et al.**
Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12: données
personnelles et revue de la littérature.
La revue de médecine interne, 2007. 28(4): p. 225–231.
33. **Elloumi M, et al.**
Anémies mégaloblastiques et carences en vitamine B12 en Tunisie.
Congrès maghrébin d'Hématologie, Alger 2009.
34. **Pays S, Djibo A, Halidou D, Granic H.**
Anémie macrocytaire
Médecine d'Afrique Noire–n 4702–Février 2000–pages 79–82. Mars, 2003.
35. **Carmel R, et al.**
Update on cobalamin, folate, and homocysteine.
ASH Education Program Book, 2003. 2003(1): p. 62–81.
36. **Lindenbaum J, et al.**
Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population.
The American Journal of Clinical Nutrition, 1994. 60(1): p. 2–11.
37. **Lowenstein L, Brunton L, Y Hsieh.**
Nutritional anemia and megaloblastosis in pregnancy.
Canadian Medical Association Journal, 1966. 94(13): p. 636.
38. **Donnelly J.**
Folic acid.
Critical reviews in clinical laboratory sciences, 2001. 38(3): p. 183–223.
39. **Malouf R, Grimley E.**
Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment
of healthy elderly and demented people.
The Cochrane Library, 2008.

40. **Mukiibi F, Makumbi F, Gwanzura C.**
Megaloblastic anaemia in Zimbabwe: spectrum of clinical and haematological manifestations.
East African medical journal, 1992. 69(2): p. 83–87.
41. **Métabolisme de la vitamine B12 et de l'acide folique.**
Laboratoires d'hématologie du CHU d'Angers. www.hematocell.fr.
(Consulté le 03/07/2015)
42. **Guillain J.**
Vitamines hydrosolubles (II). Vitamines B9, B12 et C.
2013. 10-546-A-11(EMC-Endocrinologie-Nutrition): p. 1–18.
43. **Loukili N, Andrès E.**
Vitamine B12 chez l'adulte: du métabolisme aux carences.
Annales d'endocrinologie. 2003.
44. **Seligman P, Steiner L, Allen R.**
Studies of a patient with megaloblastic anemia and an abnormal transcobalamin II.
New England Journal of Medicine, 1980. 303(21): p. 1209–1212.
45. **Métabolisme des folates.**
Faculté de Médecine de Tours. Hématologie. 2010. Folates : 1–6(A7-folates).
46. **Dib A, Benmoussa C.**
Les Anémies Mégaloblastiques. 2014.
Université Abou-Bakr Blkaid, Faculté de Médecine Dr. Benzertjed. Tlemecen.
47. **Gross R, et al.**
Depressed cell-mediated immunity in megaloblastic anemia due to folic acid deficiency.
The American journal of clinical nutrition, 1975. 28(3): p. 225–232.
48. **Taheri M, et al.**
The effect of folate analogues and vitamin B12 on provision of thymine nucleosides for DNA synthesis in megaloblastic anemia.
Blood, 1982. 59(3).
49. **Blount B, Ames N.**
2 DNA damage in folate deficiency.
Baillière's clinical haematology, 1995. 8(3): p. 461–478.

50. **Duthie S, et al.**
Impact of folate deficiency on DNA stability.
The Journal of nutrition, 2002. 132(8): p. 2444S–2449S.
51. **Alaoui S, et al.**
Anémies par carence en vitamine B12.
Espérance médicale, 2011. 18(181): p. 498–501.
52. **Belbachir E.**
Les anémies mégaloblastiques par carence en acide folique et ou vit b12.2013.
Université Abou–Bakr Blkaid, Faculté de Médecine Dr.Benzertjed. Tlemecen.
53. **Fouyssac F.**
Exploration d'une macrocytose: le point de vue de l'hématologiste.
Archives de Pédiatrie, 2013. 20(5): p. H175–H177.
54. **Carmel R.**
Pernicious anemia: the expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking.
Archives of internal medicine, 1988. 148(8): p. 1712–1714.
55. **Stabler S, et al.**
Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency
Blood, 1990. 76(5): p. 871–881.
56. **Osterhuis W, et al.**
Diagnostic value of the mean corpuscular volume in the detection of vitamin B12 deficiency.
Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, 2000. 60(1): p. 9–18.
57. **Bergeron L, Pouliot F.**
La carence en vitamine B12.
58. **Green R, Miller J.**
Folate deficiency beyond megaloblastic anemia: hyperhomocysteinemia and other manifestations of dysfunctional folate status.
Seminars in hematology. 1999. [Sheboygan, Wis.]: Grune & Stratton,c1964.
59. **Hvas A, Nexø E.**
Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update.
haematologica, 2006. 91(11): p. 1506–1512.

60. **Killen J, Brenninger L.**
Vitamin B12 deficiency.
N. Engl. J. Med, 2013. 368: p. 2040–2041.
61. **Snow C.**
Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician.
Archives of internal medicine, 1999. 159(12): p. 1289–1298.
62. **Solomon L.**
Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment.
Blood reviews, 2007. 21(3): p. 113–130.
63. **Zittoun J, Zittoun R.**
Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency.
Seminars in hematology. 1999.
64. **Colombier A, et al.**
Évaluation analytique du dosage de la vitamine B 12 et des folates sur Immulite 2000.
Immuno-analyse & Biologie spécialisée, 2002. 17(1): p. 40–47.
65. **Fayol V.**
Actualités sur la vitamine B12 et les folates: dosage et interprétation.
Spectre biologie, 1996. 15(82): p. 25–30.
66. **Andrès E, et al.**
Anémies par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans: nouveaux concepts. A propos de 20 observations.
La Revue de médecine interne, 2000. 21(11): p. 946–954.
67. **Girardet J.**
Les macrocytoses de causes nutritionnelles ou digestives.
Archives de pediatrie, 2013. 5(20): p. H178–H179.
68. **Médaoud S, et al.**
Profils clinicobiologiques et étiologies des anémies mégalo-blastiques.
La Revue de médecine interne, 2009. 30: p. S109.
69. **Planche V, et al.**
Étiologies des macrocytoses extrêmes caractérisées par un VGM supérieur ou égal à 130fL, avec ou sans anémie: étude monocentrique rétrospective de 109 cas.
La Revue de medecine interne, 2013(34): p. A49–A50.

70. **Savage D, et al.**
Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis.
The American journal of the medical sciences, 2000. 319(6): p. 343–352.
71. **Lavigne C, et al.**
Place des étiologies carencielles dans les pancytopénies à Djibouti.
A propos de 81 patients consécutifs. Médecine tropicale, 2005. 65(1): p. 59–62.
72. **Dali N, Andrès E.**
An update on cobalamin deficiency in adults.
QJM: An International Journal of Medicine, 2009. 102(1): p. 17–28.
73. **Loukili N, et al.**
Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations.
La revue de médecine interne, 2004. 25(8): p. 556–561.
74. **Andrès E, et al.**
Carences en vitamine B12 chez l'adulte: étiologies, manifestations cliniques et traitement.
La revue de médecine interne, 2005. 26(12): p. 938–946.
75. **Andrès E, et al.**
Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients.
Canadian Medical Association Journal, 2004. 171(3): p. 251–259.
76. **Troilo A, et al.**
Efficacité et tolérance de la vitamine B12 par voie orale chez 31 patients avec une maladie de Biermer ou une maldigestion des cobalamines alimentaires.
La Presse Médicale, 2010. 39(12): p. e273–e279.
77. **Cras A, et al.**
Prise en charge thérapeutique d'une malabsorption congénitale en folates.
Journal de Pharmacie Clinique, 2004. 23(3): p. 175–179.
78. **Herbert V.**
Current concepts in therapy. Megaloblastic anemia.
The New England journal of medicine, 1963. 268: p. 368–71 concl.
79. **Nafil H, et al.**
L'anémie par carence en vitamine B12 dans la région de Marrakech (Maroc).
Revue d'épidémiologie et de santé publique, 2013. 61(1): p. 78–81.

- 80. Chan J, et al.**
Megaloblastic anaemia in Chinese patients: a review of 52 cases.
Hong kong medical journal, 1998. 4: p. 269–274.
- 81. Touil F, Achici A, Hamdi S.**
Etude de la par carence en vitamine B12 :395 cas.
6^{ème} congrès maghrébin d'hématologie. 2006: Alger. p. page 16.
- 82. Lawrence C, Klipstein F.**
Megaloblastic anemia of pregnancy in New York City.
Annals of internal medicine, 1967. 66(1): p. 25–34.
- 83. Beck W.**
Diagnosis of megaloblastic anemia.
Annual review of medicine, 1991. 42(1): p. 311–322.
- 84. Djibo A.**
Anémies macrocytaires :
Enquête diagnostique à Niamey (Niger) : A propos de 85 cas.
Medecine d'Afrique Noire, 2000. 47(6).
- 85. Jha A, et al.**
Bone marrow examination in cases of pancytopenia.
Journal of Nepal Medical Association, 2008. 47(169).
- 86. Christian B, et al.**
Carence familiale combinée en fer et en vitamine B12.
Annales médicales de Nancy et de l'Est. 1994. Annales Médicales.
- 87. Hansen P, Jørgensen L.**
Pancytopenia—a rare manifestation of folic acid deficiency.
Journal of internal medicine, 1989. 225(2): p. 143–144.
- 88. Nafil H, et al.**
Profil étiologique des pancytopénies chez l'adulte à Marrakech (Maroc).
EMHJ, 2012. 18(5).
- 89. Amedei A, et al.**
Molecular mimicry between Helicobacter pylori antigens and H+,
K+-adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity.
The Journal of experimental medicine, 2003. 198(8): p. 1147–1156.

90. **Haruma K, et al.**
Pernicious anemia and Helicobacter pylori infection in Japan: evaluation in a country with a high prevalence of infection.
The American journal of gastroenterology, 1995. 90(7): p. 1107–1110.
91. **Annibale B, et al.**
Role of Helicobacter pylori infection in pernicious anaemia.
Digestive and Liver Disease, 2000. 32(9): p. 756–762.
92. **Andrès E, et al.**
Current hematological findings in cobalamin deficiency. A study of 201 consecutive patients with documented cobalamin deficiency.
Clinical & Laboratory Haematology, 2006. 28(1): p. 50–56.
93. **Andrès E, et al.**
Mise au point sur la vitamine B12 administrée par voie orale.
Annales d'Endocrinologie. 2009. Elsevier.
94. **Dewolf J.**
Folate intake of older adults before and after fortification of grain products.
Canadian Journal of Dietetic Practice and Research, 2007. 68(4): p. 218–220.
95. **Castle W.**
Current concepts of pernicious anemia.
The American journal of medicine, 1970. 48(5): p. 541–548.
96. **Kaferle J, Strzoda E.**
Evaluation of macrocytosis.
American family physician, 2009. 79(3): p. 203–208.
97. **Peabody F.**
The pathology of the bone marrow in pernicious anemia.
The American journal of pathology, 1927. 3(3): p. 179.
98. **Sanz–Cuesta T, et al.**
Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency: a pragmatic, randomised, multicentre, non–inferiority clinical trial undertaken in the primary healthcare setting (Project OB12).
BMC public health, 2012. 12(1): p. 394.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال بآذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بآذلاً رعائتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يُشِينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

فقر الدم الضخم الأرومات بصدد 24 حالة و معطيات المراجع الطبية.

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 07 / 03 / 2016

من طرف

السيدة مريم لكرين

المزداة في 6 مارس 1990 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

فقر الدم - كبر الكريات - الأرومات الضخمة - فيتامين ب12 - فيتامين ب9

اللجنة

الرئيسة	السيدة	ل. السعدوني
		أستاذة في الطب الباطني
المشرف	السيد	م. شكور
		أستاذ في أمراض الدم
الحكام	السيدة	ل. أرسلان
		أستاذة مبرزة في علم الأحياء الدقيقة
	السيد	م. ايت عمرو
		أستاذ مبرز في أمراض الدم