

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique



BC, 10/06

Université de Jijel
Faculté des Sciences

Mémoire

De fin d'étude en vue de l'obtention du Diplôme des études
Supérieures en Biologie Cellulaire et Moléculaire

Option : Biochimie

Anémie macrocytaire
étude descriptive et rétrospective

Jury :

- * Présidente : M^{elle} GHORAB Ismahane
- * Examinatrice : M^{me} BOUTALBA Nadia
- * Encadreur : M^r ALYANE Mohamed



Présenté par :

- * AMIRA Samiya
- * BENSAM Moufida
- * LAFIOUNE Nouria

*** Promotion 2005-2006 ***

Remerciement

*Nous commençons par remercier le Dieu pour nous avoir donné
Le courage et la volonté pour mener ce travail a terme,
nos Remerciements aussi adressés à :*

*M^r Alyane Mohamed encadreur, nous tenons à lui exprimer notre
profonde gratitude, pour l'assistance pleine et entière qu'il
n'a cessé de nous apporter tout au long de l'élaboration
de ce projet de fin d'études.*

*Nous portons ici le témoignage de notre reconnaissance envers,
sa modestie, sa compétence, son dévouement et son souci
de travail bien fait. Nous tenons aussi à le remercier pour
sa disponibilité et ses conseils précieux,*

*Nous tenons à remercier M^{me} Boutalba Nadia qui nous fait
l'honneur d'examiner et de juger ce travail*

*Nous tenons également à remercier vivement
M^{elle} Ghorab Ismahen d'avoir accepter de présider ce jury.*

*Nous remercions vivement l'ensemble des enseignants
qui ont suivi durant notre formation*

*Nous remercions tous ceux et celles qui ont aidé
de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

Nouria, Samiya, Moufida.

Abréviations utilisées dans la thèse

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

ATP : Adénosine triphosphate

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CFU-S: Colony forming unit spleen

DHF: Dihydrofolate

dTMP: Désoxythymidine monophosphate ou Acide désoxythymidylique

dUMP : Désoxyuridine monophosphate ou Acide désoxyuridylique

FI : Facteur intrinsèque

FI Glu : Acide formimino-glutamique

Fl : Femtolitre (10^{-15} m)

FNS : Formule de numération sanguine

GR : Globule rouge

Hb : Hémoglobine

HC : Haptocorrine

HT : Hématocrite

IC : Intervalle de confiance

OMS : Organisation mondiale de la santé

PABA : Acide para-amino-benzoïque

pg : Picogramme (10^{-12} g)

PLT : Plaquettes

S-FBP : Folate binding proteins solubles

TC : Transcobalamine

TCMH : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

TGO: Transférase glutamo-oxaloacétate

TGP: Transférase glutamo-pyruvate

THF : Tétrahydrofolate

VGM : Volume globulaire moyen

VS : Vitesse de sédimentation

Liste des figures

Figure N° page

Partie bibliographique

Fig.1 : Classification des anémies	03
Fig.2 : Modèle physiopathologique de l'érythropoïèse en cas d'anémie mégalo-blastique	07
Fig.3 : Structure chimique de la vitamine B ₁₂	15
Fig.4 : Transport digestif de la vitamine B ₁₂	18
Fig.5 : Conversion de l'acide méthylmalonique en acide succinique	20
Fig.6 : Conversion combinée de l'homocysteine et du méthyl-THF	20
Fig.7 : Formule développée de l'acide folique.....	22
Fig.8 : L'assimilation des folates dans les conditions physiologiques	26
Fig.9 : Interconversion Sérine - Glycine.....	27
Fig.10 : Synthèse de thymidylate	27
Fig.11 : Catabolisme de l'histidine.....	27
Fig.12 : Interrelation entre les métabolismes de la cobalamine, des folates et de l'ADN	30

Partie pratique

Fig.1 : Fréquence des anémies dans le service de médecine interne.....	33
Fig.2 : Fréquence des anémies selon le sexe parmi les malades	34
Fig.3 : Fréquence de l'anémie macrocytaire selon le sexe	35
Fig.4 : Répartition de l'anémie macrocytaire selon les années d'étude	36
Fig.5 : Prévalence de l'anémie macrocytaire selon l'âge	37
Fig.6 : Fréquence des signes cliniques parmi les malades.....	38
Fig.7 : Type de signes cliniques et leurs fréquences parmi les malades.....	39
Fig.8 : Sévérité de l'anémie macrocytaire parmi les malades.....	40
Fig.9 : Distribution des malades selon le degré de la macrocytose.....	42
Fig.10: Relation entre la macrocytose et le CCMH.....	43
Fig.11: Fréquence de l'anémie macrocytaire en fonction de l'atteinte hépatique	44
Fig.11' : Relation entre anémie macrocytaire et atteinte hépatique	44
Fig.12 : Relation entre inflammation et anémie macrocytaire	45

Liste des tableaux

Tableau N ^o	page
------------------------	------

Partie bibliographique

Tab.1 : Richesse de divers aliments en vitamine B ₁₂	17
Tab.2 : Apports journaliers recommandés de B ₁₂	17
Tab.3 : Nombre d'oxydation du carbone dans les unités monocarbonées transportées par le tétrahydrofolate.....	23
Tab.4 : Teneur en vitamine B ₉ pour 100g d'aliments.....	24
Tab.5 : Rations diététiques quotidiennes recommandés de l'acide folique.....	24

Partie pratique

Tab.1 : Fréquence des anémies dans le service de médecine interne.....	33
Tab.2 : Fréquence des anémies selon le sexe parmi les maladies.....	34
Tab.3 : Fréquence de l'anémie macrocytaire selon le sexe.....	35
Tab.4 : prévalence de l'anémie macrocytaire selon les années d'étude.....	36
Tab.5 : Fréquence de l'anémie macrocytaire selon l'âge.....	36
Tab.6 : Fréquence des signes cliniques parmi les malades.....	38
Tab.7 : Type de signes cliniques et leurs fréquences parmi les malades.....	39
Tab.8 : Sévérité de l'anémie macrocytaire parmi les malades.....	40
Tab.9 : Distribution des malades selon le degré de la macrocytose.....	41
Tab.10 : Relation entre la macrocytose et le CCMH.....	43
Tab.11 : Dosage de transaminases.....	44
Tab.12 : Relation entre inflammation et anémie macrocytaire.....	45

Sommaire

Introduction générale.....	1
-----------------------------------	----------

Partie bibliographique

Chapitre I : anémie macrocytaire	3
1. Anémie	3
1.1. Définition.....	3
1.2. Classification.....	3
2. Anémie macrocytaire	4
2.1. Définition.....	4
2.2. Classification.....	4
2.2.1. Les anémies mégalo-blastiques carencielles	4
2.2.1.1. La maladie de Biermer	4
2.2.2. Les anémies macrocytaires ou mégalo-blastiques non carencielles.....	5
2.2.2.1. Anémie macrocytaire de l'alcoolisme et des insuffisances thyroïdiennes	5
2.2.2.2. Anémie macrocytaire des insuffisances hépatiques	5
2.2.2.3. Anémie macrocytaire des insuffisances rénales.....	5
2.2.2.4. Anémie macrocytaire des hémopathies graves	5
2.2.2.5. Anémie macrocytaire médicamenteuse.....	6
2.3. Physiopathologie	6
2.3.1. Érythropoïèse normale	6
2.3.2. Physiopathologie des carences en vitamine B ₁₂ et en folates.....	6
2.3.2.1. Les carences foliques.....	6
2.3.2.2. Les carences en vitamines B ₁₂	6
2.3.3. Physiopathologie de la mégalo-blastose médullaire et de l'anémie macrocytaire	8
2.3.4. Physiopathologie de la maladie de Biermer	8
2.4. Circonstances de découvertes (symptômes cliniques)	9
2.4.1. Syndrome anémique.....	9
2.4.2. Troubles digestifs	9
2.4.3. Syndrome neurologique (syndrome neuroanémique)	9
2.5. Diagnostic biologique.....	10
2.5.1. Hémogramme	10
2.5.2. Frottis sanguin.....	10

2.5.3. Myélogramme	10
2.5.4. Diagnostic de la carence vitaminique	11
2.5.4.1. Dosage des vitamines	11
2.5.4.2. Test de Schilling.....	11
2.5.4.3. Dosage de deux métabolites : homocysteine et acide méthylmalonique	11
2.5.5. Fibroscopie.....	11
2.6. Etiologie	11
2.6.1. Carence en folates	11
2.6.1.1. Carence d'apport	11
2.6.1.2. Malabsorption	12
2.6.1.3. Excès d'utilisation.....	12
2.6.1.4. Carences d'origine médicamenteuses	12
2.6.1.5. Carences en folates par des affections congénitales	13
2.6.2. Carences en vitamine B ₁₂	13
2.6.2.1. Carence d'apport.....	13
2.6.2.2. Malabsorption	13
2.7. Traitement	13
2.7.1. Traitement des carences en acide folique	14
2.7.2. Traitement des carences en vitamine B ₁₂	14
Chapitre II : vitamine B₁₂ et folates	15
1. Vitamine B ₁₂ (cobalamine)	16
1.1. Structure chimique	16
1.2. Sources, besoins recommandés en vitamine B ₁₂ et réserves.....	16
1.2.1. Sources	16
1.2.2. Besoins et réserves	16
1.3. Métabolisme.....	19
1.3.1. Etape salivaire	19
1.3.2. Etape gastrique.....	19
1.3.3. Etape intestinale	19
1.3.4. Etape plasmatique	21
1.4. Excrétion de la vitamine B ₁₂	21
1.5. Rôle métabolique des cobalamines	21
2. Vitamine B ₉ (acide folique)	23
2.1. Structure chimiques.....	23
2.2. Sources, besoins recommandés en vitamine B ₉ et réserves	25

2.2.1. Source.....	25
2.2.2. Besoins et réserves	25
2.3. Métabolisme.....	25
2.3.1. Etape gastrique.....	25
2.3.2. Etape intestinale	25
2.3.3. Etape plasmatique	28
2.4. Excrétion de l'acide foliques.....	28
2.5. Rôle métabolique des folates	28
3. Interrelation entre les cobalamines et les folates	28

Partie pratique

Chapitre I : matériels et méthodes	31
1. Introduction.....	31
2. Cadre d'étude	31
3. Population étudiée.....	31
4. Matériels et méthodes	31
4.1. Type d'étude	31
4.2. Matériels de travail.....	31
4.3. Paramètres utilisés pour la classification des anémies.....	32
5. Traitement statistique.....	32
Chapitre II : résultats et interprétations.....	33
1. Epidémiologie	33
1.1. Etude de la fréquence des anémies dans le service de médecine interne.....	33
1.2. Etude du sexe dans la population générale	34
2. Etude des caractères sociodémographiques	35
2.1. Répartition de la population selon le sexe	35
2.2. Répartition de la population selon les années d'études.....	36
2.3. Etude de l'anémie macrocytaire en fonction de l'âge des patients.....	36
3. Modalités de diagnostic	38
3.1. Diagnostic clinique	38
3.1.1. Circonstance de découverte	38
3.1.2. Indice des signes cliniques.....	39
3.2. Diagnostic paraclinique.....	40
3.2.1. F.N.S	40
3.2.1.1. Hémoglobine.....	40

3.2.1.1.1. Effet du sexe sur le taux d'hémoglobine en cas d'anémie macrocytaire	41
3.2.1.1.2. Effet de l'âge sur le taux d'hémoglobine en cas d'anémie macrocytaire	41
3.2.1.2. VGM	41
3.2.1.2.1. Etude de l'effet du sexe sur le VGM.....	42
3.2.1.2.2. Etude de l'effet de l'âge sur le VGM.....	42
3.2.1.3. CCMH.....	43
3.2.2. Autres examens paracliniques.....	43
3.2.2.1. Dosage de transaminases	43
3.2.2.2. Mesure de la vitesse de sédimentation "VS"	45
3.2.2.3. Etude de l'effet de vitesse de sédimentation sur le VGM.....	46
Chapitre III : Discussion	47
Conclusion générale.....	50

Introduction générale

L'anémie est par définition un état dans lequel la quantité d'hémoglobine circulante est abaissée au dessous des limites fixées par l'OMS (organisation mondiale de la santé). La carence en fer reste la cause principale de cette maladie dans le monde, cependant, les carences en folates, en vitamine B₁₂, en vitamine A, en divers minéraux peuvent contribuer à l'anémie [54].

Par ailleurs, l'anémie est perçue comme une exclusivité des pays pauvres, elle affecte deux milliards de personnes dans le monde [53,54] ; neuf personnes sur dix souffrant d'anémie vivent dans les pays en voie de développement [54].

Bien que la prévalence de l'anémie varie considérablement selon les régions et les groupes de population et que les données fiables sur les prévalences manquent encore, il est vraisemblable que dans les régions où les ressources sont limitées [53], l'anémie se voit à tout âge; cependant, les personnes les plus exposées sont les nourrissons, les enfants d'âge préscolaire qui représentent (50% à 60%), les femmes en âge de procréer (20% à 40%), les femmes enceintes et allaitantes (35% à 75%) et les personnes âgées [15,52].

Une anémie est dite macrocytaire lorsque le volume globulaire moyen (VGM) est supérieur à 100 μ^3 ou à 100 femtolitres (fl) [16].

Selon les estimations de l'organisation mondiale de la santé, l'anémie macrocytaire occupe la deuxième place des anémies nutritionnelles en milieu tropical après les anémies par carence martiale [46,49] qui représentent 50% des cas [53].

En Algérie peu de place est accordée aux enquêtes épidémiologiques dans la politique de santé publique, les données sur les anémies sont peu nombreuses voire rares dans la littérature nationale, étant donné que l'objectif de l'heure actuelle est l'amélioration des conditions de vie du plus grand nombre de la population , aussi bien en milieu urbain que rural grâce aux soins de santé primaire. De nos jours l'expérience du terrain appelle à une révision de cette politique étant donné que malgré, l'amélioration remarquable des conditions et du niveau de vie, des prestations médicales, l'anémie reste largement répandue dans notre pays notamment parmi les femmes en âge de procréer et les jeunes enfants [1].

De nombreuses études réalisées en Afrique [3,15,52] ont fait le point sur l'importance des enquêtes épidémiologiques comme moyen permettant d'attirer l'attention sur ce fléau. À l'instar de ces études, l'enquête sur l'anémie macrocytaire à Jijel a pour objectif principal de contribuer à la collecte de données sur cette maladie afin d'accroître la connaissance de l'anémie (définition , symptômes, origine, risque encourus).

En effet les services de santé publique ainsi que la population ne semblent pas être conscients de l'ampleur du problème étant donné l'absence de structures de recueil des informations, d'un service d'hématologie, de médecins spécialistes, etc.....

Même si notre enquête est parfois critiquable sur le plan méthodologique et si les résultats ne peuvent être extrapolés à l'échelle nationale voire régionale, elle montre l'importance du problème.

Partie I

Etude Bibliographique

- *Anémie macrocytaire*
- *Vitamine B₁₂ et folates*

Chapitre I

Anémie macrocytaire

- *Anémie*
- *Anémie macrocytaire*

1. Anémie

1.1. Définition

L'anémie se définit par la diminution de la quantité d'hémoglobine circulante au dessous de la limite inférieure de la normalité qui est définie en fonction de l'âge, du sexe et des conditions physiologiques particulières comme la grossesse (12 g/dl chez la femme, 11 g/dl chez l'enfant, 13 g/dl chez l'homme et 14 g/dl chez le nouveau-né [46]) avec ou sans diminution du nombre de globules rouges [43].

1.2. Classification des anémies

➤ Suivant la taille des globules rouges et leur contenu en hémoglobine (coloration) qui seront déterminés par les indices hématimétriques (VGM, TCMH, CCMH) [16], on peut classer les anémies en :

- ❖ Microcytaires (petits globules rouges).
- ❖ Macrocytaires (grands globules rouges).
- ❖ Normocytaires, normochromes (indices normaux) [21].

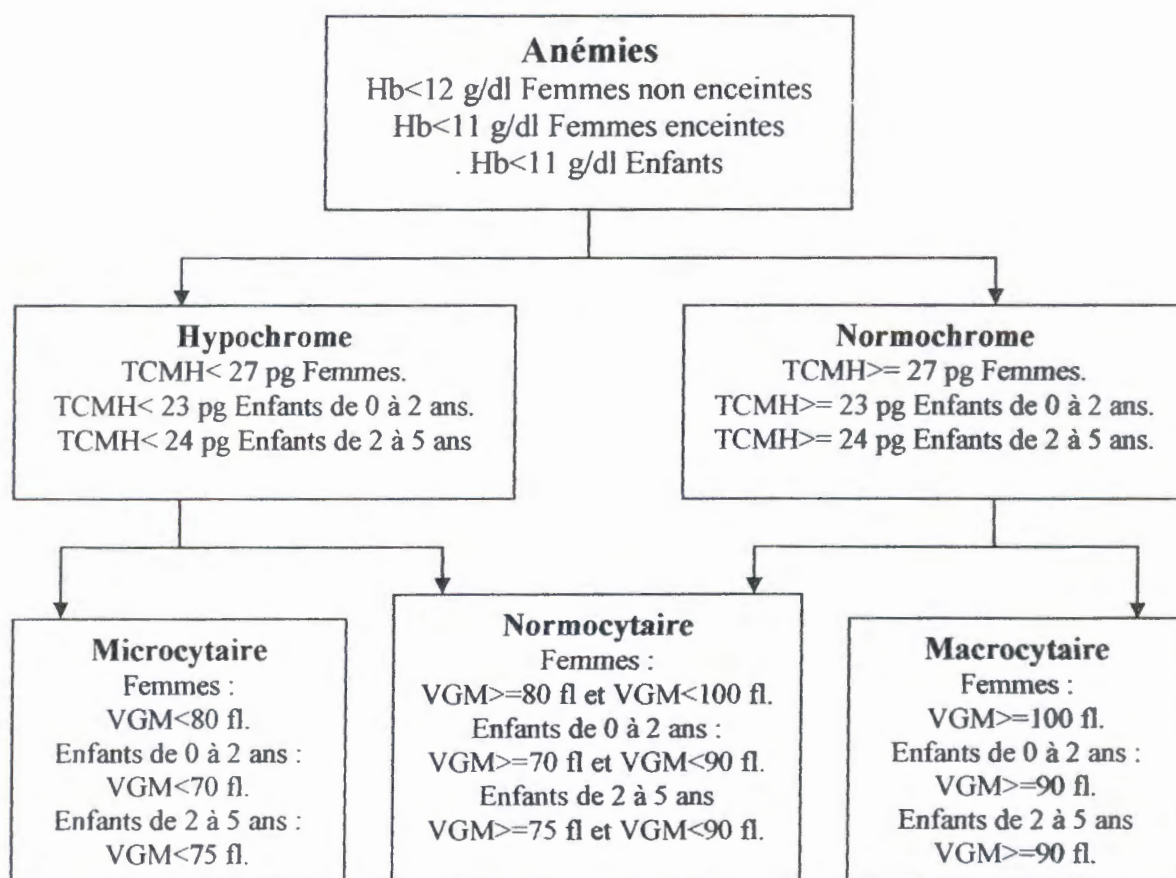


Figure.1 : Classification des anémies [53].

➤ Suivant le taux de réticulocytes on peut déterminer si l'anémie est [1] :

❖ *Régénérative (ou périphérique)* : ces anémies sont liées au raccourcissement du temps de vie des globules rouges dans la circulation dans les suites d'une hémorragie aigue, ou d'une hémolyse, ou lors de la réparation d'une anémie centrale [44, 51].

❖ *Arégénérative (ou centrale)* : ces anémies traduisent l'insuffisance de la production de la moelle osseuse. La baisse ou la non augmentation de certaines formes de globules rouges dites formes jeunes (réticulocytes) en sont les témoins [44].

2. Anémie macrocytaire

2.1. Définition

La macrocytose témoigne de l'immaturité des globules rouges retrouvés dans la circulation sanguine de certains malades atteints d'anémie [14].

Les anémies macrocytaires caractérisées par un volume globulaire moyen (VGM) supérieur à 100 fl ou μ^3 [46, 50,51]. Elles peuvent être soit régénératives à la suite d'une hémorragie massive ou d'une hyperhémolyse [50,51]; le caractère régénératif affirme la nature périphérique de l'anémie [9], soit arégénératives et alors souvent associée à une mégaloblastose médullaire [45,51]; le caractère arégénératif témoigne de l'origine centrale de l'anémie [9].

2.2. Classification

Les anémies macrocytaires avec ou sans mégaloblastose médullaire sont volontiers liées à un trouble du métabolisme de l'acide folique et/ou de la vitamine B₁₂. Cependant, certaines mégaloblastoses ou macrocytoses notamment toxiques ou congénitales, ne s'accompagnent pas d'anomalies des folates ou de la vitamine B₁₂ [44]. Elles renferment deux grands groupes étiologiques [40] :

2.2.1. Les anémies mégaloblastiques carencielles

Les anémies mégaloblastiques sont des anémies macrocytaires [41]. Elles sont liées à une carence vitaminique B₁₂ ou folates responsable d'un défaut de synthèse du DNA lui-même responsable d'une diminution des mitoses, de la prolongation du cycle cellulaire, de la présence dans la moelle osseuse d'érythroblastes particuliers " les mégaloblastes" : la grande taille est liée au maintien des capacités de synthèse de l'ARN et des protéines [40].

2.2.1.1. La maladie de Biermer

Identifiée pour la première fois par **Biermer** en 1868 [14], et survenant chez

l'adulte de race blanche à partir de 40 ans [11], l'anémie de Biermer autrefois appelée " Anémie pernicieuse" est le prototype des anémies mégalo-blastiques carencielles en vitamine B₁₂ [44]. Elle se définit comme une malabsorption de la vitamine B₁₂, due à un tarissement de la sécrétion de facteur intrinsèque. Elle est souvent associée à des affections auto-immunes (exemple : diabète, maladie d'Addison, myxoedème, thyroïdite de Hashimoto, vitiligo) [44,49]

Des auto- anticorps sont parfois mis en évidence dans le sérum, le suc gastrique, voire la salive. Certains anticorps sont dirigés contre les cellules pariétales de l'estomac, et d'autres contre le facteur intrinsèque empêchant la formation du couple facteur intrinsèque- vitamine B₁₂ [44].

2.2.2. Les anémies macrocytaires ou mégalo-blastiques non carencielles

Elles sont dues à diverses causes essentiellement toxiques, congénitales ou néoplasiques qui bloquent la synthèse de l'ADN soit en interférant avec le métabolisme des folates ou de la vitamine B₁₂, soit en inhibant directement cette synthèse au niveau des étapes enzymatiques nécessaires [50].

2.2.2.1. Anémie macrocytaire de l'alcoolisme et des insuffisances thyroïdiennes

a. L'alcoolisme

Il y a quasiment toujours une macrocytose chronique (souvent sans anémie nette), par dysérythropoïèse directement provoquée par l'alcool [15]. C'est une macrocytose modérée dépassant 105fl [45,46] et due à des anomalies des lipides membranaires et érythrocytaires.

b. Insuffisance thyroïdienne (hypothyroïdie)

Par ralentissement des mitoses [13] sans atteinte des lignées leucocytaires et plaquettaires [45,46].

2.2.2.2. Anémie macrocytaire des insuffisances hépatiques

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 [45,46].

2.2.2.3. Anémie macrocytaire des insuffisances rénales

L'anémie est secondaire à la diminution du taux d'érythropoïétine, son intensité est corrélée à la gravité des insuffisances rénales [9].

2.2.2.4. Anémie macrocytaire des hémopathies graves

Il s'agit soit d'anémies chroniques d'aggravation progressive conduisant à des transfusions itératives, soit d'états préleucémiques " les myélodysplasies "ou anémies réfractaires [13], dues à une atteinte de la cellule souche myéloïde [46].

2.2.2.5. Anémie macrocytaire médicamenteuse

Tous les médicaments qui bloquent la biosynthèse de l'ADN induisent une anémie macrocytaire ; outre les antifoliques [46], qui inhibent la dihydrofolate réductase [50], la nature exacte du point d'impact métabolique des médicaments est souvent mal connue et les mécanismes retenus comportent encore souvent une part importante d'hypothèse [49].

2.3. Physiopathologie

2.3.1. Érythropoïèse normale

Durant l'érythropoïèse normale, le globule rouge est issu d'une cellule multipotente de la moelle (CFU-S : Colony Forming Unit-Spleen), comme les autres cellules sanguines [13,41]. En présence de l'érythropoïétine, la multiplication de la cellule souche est stimulée, conduisant à l'apparition de cellules souches "prédifférenciées" (déterminées) vers la lignée érythrocytaire, aboutissant finalement à la plus immature des cellules : les proérythroblastes.

A ce stade, se déclenche la phase de maturation érythrocytaire (érythropoïèse proprement dite), d'où deux phénomènes co-existent [13] :

- ❖ *La synthèse protéinique* : dans le cytoplasme, l'hémoglobine étant la principale protéine synthétisée [8].
- ❖ *Activité mitotique*: la synthèse de l'ADN du noyau est suivie de mitoses lorsque l'ADN a doublé [8,13].

Il est important de comprendre que ces deux phénomènes sont étroitement liés. En outre, le maintien d'un taux physiologique d'érythropoïétine résulte d'une apoptose physiologique de quelques érythroblastes immatures (2% à 3%) qui entraîne une hypoxie et en conséquence la libération d'érythropoïétine [12] (Fig.2).

2.3.2. Physiopathologie des carences en vitamines B₁₂ et en folates

2.3.2.1. Les carences foliques

Sont très souvent dues à des apports insuffisants [50,51], elles se manifestent surtout au cours des malnutritions [1] et au cours des déséquilibres apports- besoins ; ces derniers étant accrus lors de la grossesse [50,51], au cours des anémies hémolytiques[1,50] ou des proliférations cellulaires malignes ou bénignes [50,51].

2.3.2.2. Les carences en vitamines B₁₂

Sont dues à des maladies gastriques affectant la production de facteur intrinsèque, à des affections intestinales [50,51] telle que l'atteinte iléale [1]. Les carences d'apport en vitamine B₁₂ sont exceptionnelles, elles peuvent s'observer chez les végétariens stricts (végétaliens); excluant les protéines animales, ainsi que chez les nouveaux-nés de femmes allaitant leurs enfants et suivant de tels régimes [44,49].

2.3.3. Physiopathologie de la mégaloblastose médullaire et de l'anémie macrocytaire

La mégaloblastose médullaire et la macrocytose sanguine sont des anomalies morphologiques consécutives à un trouble de synthèse de l'ADN. Le défaut de réplication de l'ADN entraîne une diminution des divisions cellulaires des précurseurs médullaires expliquant la grande taille des cellules [45].

Outre la grande taille des cellules, la chromatine est fine [45, 50,51] décondensée [45] avec un retard de maturation nucléaire [50,51] alors que le cytoplasme subit une maturation normale [1, 50,51] : les cellules se chargent en ARN, et ont un cytoplasme fortement basophile [44, 50,51]. Elles acquièrent une charge normale en hémoglobine [1,44] contrastant avec le retard de maturation nucléaire [50,51]. En d'autres termes, la maturation du noyau prend du retard sur la maturation du cytoplasme.

En effet, Le défaut de maturation nucléaire résulte d'une anomalie de la synthèse d'ADN qui nécessite la présence de folates et de vitamines B₁₂ pour s'effectuer correctement [44]. Ainsi de nombreuses cellules entrent dans leur cycle mais sont incapables d'achever leur phase S normale [1, 45,51]. Il en résulte une érythropoïèse inefficace par " avortement " intramédullaire d'éléments immatures [50,51] responsables de l'anémie [1].

Il importe de savoir que ces anomalies intéressent toutes les lignées cellulaires à renouvellement rapide : cellules gonadiques, cellules des muqueuses notamment buccales et digestives, ainsi que les lignées granulocytaires et plaquettaires [44, 50,51] (Fig.2).

2.3.4. Physiopathologie de la maladie de Biermer

Cette affection d'origine carencielle est due à une avitaminose B₁₂ [11] secondaire à la non absorption de cette dernière du fait d'une part de l'absence plus ou moins complète de sécrétion de facteur intrinsèque (FI) [50], et de la diminution voire abolition de la sécrétion d'acide chlorhydrique par l'estomac (achlorhydrie totale), d'autre part le tarissement du facteur intrinsèque (FI) et de la diminution de l'acidité libérée de l'estomac résultent de la conjonction de deux anomalies [50,51] :

- ❖ **La gastrite atrophique** : précède l'anémie de Biermer et persiste indéfiniment. Elle entraîne une réduction parallèle de la sécrétion d'acide chlorhydrique et de facteur intrinsèque, elle est favorisée par l'âge mais comporte des anomalies histologiques spécifiques [50,51]. Elle est due à des auto- anticorps dirigés contre les cellules pariétales de l'estomac [44,49].
- ❖ **Des auto- anticorps spécifiques** : anti-facteurs intrinsèques [40] il en existe deux types :

- Anticorps de type I : ou bloquants, empêchent la formation du complexe FI-B₁₂ en bloquant le site de fixation de la vitamine sur le FI
- Anticorps de type II : ou précipitants, empêchent la liaison du complexe FI-B₁₂ à son récepteur iléal (la cubiline).

La présence d'anticorps anti-estomac est non spécifique de l'affection alors que les anticorps anti- facteurs intrinsèques sont spécifiques [44,49].

2.4. Circonstances de découvertes (symptômes cliniques)

Les signes cliniques se développent progressivement liés au début au cortège fonctionnel de l'anémie [1], du même la symptomatologie dépend de :

- ❖ L'intensité de l'anémie.
- ❖ La rapidité de son installation.
- ❖ De l'âge et de l'état cardiovasculaire du sujet.

Ces signes sont répartis en :

2.4.1. Syndrome anémique

Les signes cliniques des anémies macrocytaires et mégalo-blastiques peuvent être frustes au début de l'affection. L'anémie ne se développe qu'après certain délai avec ses signes fonctionnels et physiques propres : asthénie sans amaigrissement, pâleur cireuse accompagnée parfois d'un subictère conjonctival, dyspnée d'effort, souffle mésocardiaque systolique, voire angor d'effort dans les formes les plus sévères [44,49].

2.4.2. Troubles digestifs

L'atteinte des muqueuses buccales et gastriques peut donner naissance à la glossite de **Hunter** avec une langue vernissée et dépapillée et des troubles digestifs peuvent comporter une diarrhée [44,49].

Il est important de savoir que l'anémie mégalo-blastique par carence vitaminique s'accompagne généralement d'une stérilité chez les deux sexes [50,51] mais la vitaminothérapie fait alors réapparaître une fertilité [49].

2.4.3. Syndrome neurologique (syndrome neuroanémique)

Les signes neurologiques, regroupés sous le terme de syndrome neuro-anémique, sont caractéristiques des carences en vitamine B₁₂ quoique inconstantes. Ils sont responsables de fourmillement des extrémités, d'ataxie, d'aréflexie, des troubles de la sensibilité profonde réalisants, parfois, un véritable syndrome pyramidal [44,49]. Ce dernier peut se limiter à un signe de **Babinski** ; ailleurs, il comporte une hyperréflexivité tendineuse remplaçant l'aréflexie de l'atteinte des fibres longues et, parfois, une diminution de la force musculaire [49].

La carence en vitamine B₁₂ peut même déterminer une sclérose combinée de la moelle, une neuropathie périphérique, une névrite optique, voire un syndrome démentiel.

Le syndrome neuro-anémique constitué ne régresse pas ou peu sous vitaminothérapie [44,49]. L'administration d'acide folique n'empêche pas son développement et peut même l'aggraver [49].

2.5. Diagnostic biologique

2.5.1. Hémogramme

Au laboratoire, l'examen de l'hémogramme montre que l'anémie mégalo-blastique se présente sous forme d'une anémie macrocytaire [26, 27,44] normochrome et arégénérative [23,44]. La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine est augmentée [51] supérieure à 35 picogramme [1], la concentration corpusculaire moyenne (CCMH) est légèrement élevée [29] : 32-35 g/dl, le taux des réticulocytes est relativement bas [51].

La numération montre aussi, en règle, une baisse modérée des leucocytes (autour de $3 \times 10^3/L$) et des plaquettes (autour de $100 \times 10^9/L$). Cette baisse peut être plus rarement très accentuée, surtout dans les carences en folates, mais les complications infectieuses et hémorragiques sont exceptionnelles [49].

2.5.2. Frottis sanguin

L'examen de frottis sanguin montre des anomalies variées : anomalies morphologiques des globules rouges associant couramment une anisocytose, une macro-ovalocytose, une polychromasie, une poïkilocytose, des hématies en poire et souvent des corps de Jolly témoignant d'un trouble de division cellulaire [45]. Les polynucléaires sont de grandes tailles avec un fort pourcentage de noyaux hypersegmentés à 5 lobes ou plus (>30%) [51], les plaquettes sont grosses, isolées et parfois géantes [1].

2.5.3. Myélogramme

Le myélogramme est le seul examen permettant le diagnostic cytologique d'anémie mégalo-blastique [44], il confirme l'atteinte des trois lignées myéloïdes [23, 27] avec rareté des mégacaryocytes dont les noyaux sont polysegmentés [23].

La moelle osseuse est habituellement hypercellulaire avec un excès des érythrocytes immatures [45], elle est intensément bleue du fait de la basophilie du cytoplasme des érythroblastes qui sont en pourcentage accru (30% - 50%) [1, 50,51] : la synthèse d'ARN se poursuit en effet normalement alors que la synthèse d'ADN est plus ou moins bloquée [49].

D'autres anomalies morphologiques sont fréquentes, comme une fragmentation des noyaux avec présence de corps de Jolly, ou des mitoses anormales avec polyploïdie.

Des élongations ou cassures de chromosomes sont visibles à l'examen du caryotype effectué à partir de ces érythroblastes pathologiques [44].

2.5.4. Diagnostic de la carence vitaminique

2.5.4.1. Dosage des vitamines

Les valeurs normales de la vitamine B₁₂ sont situées entre 200 et 400 ng/l et pour les folates sériques entre 5 et 10 µg/l, alors que le taux des folates globulaires peuvent dépasser 200 µg/l.

En cas de carence en folates, les taux sériques et érythrocytaires sont diminués. Les folates érythrocytaires donnent cependant une meilleure estimation des réserves réelles de l'organisme en raison des fluctuations rapides des folates sériques.

En cas de déficit en vitamine B₁₂, son taux sérique est diminué, mais du fait de l'interconnection de son métabolisme avec celui des folates, les folates érythrocytaires sont volontiers abaissés même si les folates sériques sont normaux, voire élevés [44].

2.5.4.2. Test de Schilling

Les tests de traversée digestive ont un intérêt diagnostique pour comprendre le mécanisme d'une carence, et ne sont à pratiquer qu'après les dosages vitaminiques.

Le plus utilisé est le test de Schilling qui informe sur l'existence d'une malabsorption de la vitamine B₁₂ [44].

2.5.4.3. Dosage de deux métabolites : homocysteine et acide méthylmalonique

Le taux d'homocysteine est modérément élevé dans les carences en folates et franchement élevé dans les carences en vitamines B₁₂ alors que l'acide méthylmalonique n'est élevé que dans les carences en vitamine B₁₂ [45].

2.5.5. Fibroscopie

En cas de carence en vitamine B₁₂, la fibroscopie peut révéler :

- ❖ Une gastrite atrophique [25,37].
- ❖ Dépister un état précancéreux : carcinome gastrique, polype gastrique [25].
- ❖ Achylie : diminution de sécrétion gastrique [37].
- ❖ Achlorhydrie : diminution de l'acidité gastrique [25 ,37].

2.6. Etiologie

Les mécanismes de constitution des carences en vitamines B₁₂ ou folates sont multiples :

2.6.1. Carence en folate

2.6.1.1. Carence d'apport

Cause la plus fréquente des carences en folate [41,45], elle toucherait près de 10% de

la population mondiale [30], elle est fréquente chez les sujets ayant une alimentation déséquilibrée ou dans les pays en voie de développement [44].

La carence est le fait de la pauvreté, de certaines habitudes alimentaires, notamment l'ébullition prolongée et l'absence de crudités dans l'alimentation [30,49]. Elles sont également le fait des sujets alcooliques [45,46] et des femmes enceintes [42].

2.6.1.2. Malabsorption

Liée à une infection intestinale [45, 50,51], maladie coeliaque, gastrectomie [42, 45,50], maladie de Whipple, lymphome malin, sclérodermie, malabsorption congénitale élective avec troubles de transfert hémoméningé [41, 45, 50,51] et à l'éthylisme [30].

2.6.1.3. Excès d'utilisation

Les besoins accrus concernant les folates plutôt que la vitamine B₁₂. Les situations les plus fréquemment responsables d'augmentation des besoins en cette vitamine sont les suivantes : grossesse pendant la deuxième partie de la gestation , anémie hémolytique chronique , en particulier , hémoglobinopathies, mais aussi dermatoses exfoliatives et certaines affections néoplasiques [44].

2.6.1.4. Carences d'origines médicamenteuses

De nombreux médicaments peuvent engendrer une anémie mégaloblastique [1,45] avec pancytopenie [45] surtout par action sur le métabolisme des folates [1] :

❖ **Antifoliques** : il s'agit de composés structurellement analogues de l'acide folique, qui bloquent le métabolisme de celui-ci, le plus souvent en empêchant la réduction du dihydrofolate par inhibition de la dihydrofolate réductase. Leur utilisation thérapeutique découle cette propriété [49].

❖ **Antiépileptiques** : l'anémie mégaloblastique peut survenir chez les malades traités depuis longtemps, souvent des années, pour une épilepsie grave .La baisse de taux des folates sériques pourrait être liée à une malabsorption intestinale par inactivation de la conjugase ou à un catabolisme accru des folates [44 ,49]

❖ **Tuberculostatiques** : on a observé des carences en folates pouvant conduire à la mégaloblastose au cours de traitements antituberculeux. Le mécanisme en est inconnu .De son côté, le PAS peut induire une avitaminose B₁₂ par malabsorption intestinale [1,49].

2.6.1.5. Carences en folates par Des affections congénitales

Révélées le plus souvent par des manifestations neurologiques diverses, convulsions, retard psychomoteur, voire encéphalopathie ainsi que de manifestations hématologiques [45].

2.6.2. Carences en vitamine B₁₂

2.6.2.1. Carence d'apport (rare) s'observe :

- En pays sous développés : dans les malnutritions globales [50].
- En pays développés : chez les gens âgés et chez les végétariens strictes [1, 16,50].

Ces carences sont surtout graves chez les nouveau-nés de mères végétariennes [45].

2.6.2.2. Malabsorption

Est la cause la plus fréquente de la carence en vitamine B₁₂ [1], elle peut être intestinale ou gastrique [17] :

❖ **Maladie congénitale affectant le métabolisme de la vitamine B₁₂** : synthèse défectueuse constitutionnelle quantitative du facteur intrinsèque [41]. Par ailleurs, des anémies mégalo-blastiques ont été décrites chez des enfants âgés de moins d'un mois et rapportées à un déficit congénital en transcobalamine II, protéine essentielle au transport de la vitamine B₁₂ absorbée vers les tissus [49].

❖ **Prolifération bactérienne** : des lésions d'ordre anatomique (sténose, anse borgne, diverticulose) entraînant une pullulation microbienne qui va soit capter à son profit la vitamine B₁₂ ingérée soit dégrader les cobalamines actives en formes inactives non absorbées. L'infestation par le bothriocéphale (*Diphyllobotrium latum*) surtout fréquente dans les régions de lacs, en pays nordiques, aboutit au même résultat par parasitisme [22,49].

❖ **Insuffisance pancréatique** : la malabsorption iléale de la cobalamine cristalline (mesurée par le test de Schilling) est observée dans 50% [2], 30% à 70% [22] de cas d'IPE (Insuffisance Pancréatique Exocrine), mais l'appariation d'anémie est exceptionnelle [26,32].

La malabsorption de vitamine B₁₂ en cas de désordres pancréatiques est expliquée par le rôle des enzymes pancréatiques dans la libération de la vitamine B₁₂ de ses protéines transporteuses pour se lier au FI (facteur intrinsèque) [20].

2.7. Traitement

Le traitement de l'anémie macrocytaire vise deux objectifs : corriger la carence, recharger des réserves et traiter si possible la cause [45,46]. Les préparations utilisables pour le traitement carenciel sont :

2.7.1. Traitement des carences en acide folique

- ❖ **Acide folique (Foldine*)** : présente sous forme de comprimés dosés à 5 mg

[1,16] administré per os, 15 mg, 3 fois par semaine pendant environ 3 mois [1, 18,41]. La voie parentérale n'est utilisée que s'il existe une malabsorption importante [41].

❖ **Acide folinique (Derfoline*)** : ampoules injectables dosées à 5 et à 50 mg [1] administré en 5 mg par jour par voie intramusculaire [16].

2.7.2. *Traitement des carences en vitamine B₁₂*

Il existe deux formes thérapeutiques : cyanocobalamine et hydroxocobalamine. Cette dernière forme est mieux retenue et mieux active en raison de son meilleur stockage hépatique [44]. Ces deux formes présentées sous forme d'ampoules injectables dosées à 100 et à 1000µg [15,26], l'administration est par voie intramusculaire [40] ou sous cutané [20] hebdomadaire puis mensuelle.

Ce traitement doit être poursuivi à vie en cas de déficit en facteur intrinsèque d'origine auto-immune [1].

2.7.3. *Transfusion sanguine*

Sont inutiles, elles ne sont indiquées qu'en cas d'anémie maltolérée, mettant en jeu le pronostic vital. Si le taux d'hémoglobine ne se corrige que partiellement pensé à une carence en fer associée [41]. Le traitement martial devra être poursuivie pendant 4 mois après l'arrêt de la foline [1].

Chapitre II

Vitamine B₁₂ et folates

- *Vitamine B₁₂ (cobalamine)*
- *Vitamine B₉ (acide folique)*
- *Interrelation entre les folates
et les cobalamines*



La vitamine B₁₂, nom commun désignant les cobalamines, et les folates sont deux vitamines hydrosolubles, interdépendantes [40], appartiennent au groupe B [7, 45, 46] et indispensables au maintien d'une hématopoïèse normale.

Ces deux vitamines constituent des cofacteurs essentiels dans un certain nombre de séquences métaboliques chez l'homme [30]. Elles doivent être apportées à l'organisme par l'alimentation [20] ; les carences en folates et/ou en vitamine B₁₂ sont parmi les causes les plus fréquentes d'anémie macrocytaire [45].

1. Vitamine B₁₂ (cobalamine)

La vitamine B₁₂ fut isolée pour la première fois en 1948 par **Rikes** et ses collaborateurs aux USA et par **Smith** et **Coll** en Angleterre la même année. Sa structure a été déterminée en 1961 par **Hodgkin** et collaborateurs par diffraction des rayons X [30].

C'est une vitamine relativement stable à la chaleur et à l'air, mais sensible à la lumière et aux rayons ultraviolets ainsi qu'aux acides et aux bases.

1.1. Structure chimique

Les cobalamines ont en commun la même structure de base, le noyau corrine ; structure tétrapyrrolique centré sur un atome de "cobalt" (CO) [41, 43,44], d'où le nom de "corrinoïdes" [42]. La spécificité des cobalamines est due à un ribonucléotide avec une base spécifique la 5-6-diméthyl-benzimidazole.

L'atome de cobalt central relié à 4 noyaux pyrroles [30] fortement substitués par des groupements méthyls, acétamides et propionamides [20], ainsi qu'à un ligand anionique ou radical R variable [30,42] définissant la cobalamine : un 5-désoxyadénosyl : adénosylcobalamine, nitrile (CN) : cyanocobalamine, hydroxyle (OH) : hydroxycobalamine, méthyl (CH₃) : méthylcobalamine (Fig.3) [50,51].

1.2. Sources, besoins recommandés en vitamine B₁₂ et réserves

1.2.1. Sources

La vitamine B₁₂ n'est synthétisée ni par les plantes ni par les animaux. Seules quelques espèces bactériennes synthétisent cette molécule complexe. Les animaux carnivores obtiennent aisément la vitamine B₁₂ par la viande de leur alimentation, chez les herbivores, elle est synthétisée par leur flore intestinale. Cette synthèse est parfois insuffisante, et certains animaux, y compris les lapins mangent leurs matières fécales pour accumuler les quantités nécessaires en vitamine B₁₂ (Tableau 1) [19].

1.2.2. Besoins et réserves

Les réserves de l'organisme en cobalamines sont élevées de l'ordre de 2 à 5 mg [7,41, 50]

Aliments	Vitamine B ₁₂ en µg/100g
Foie	22 à 110
Rognons	14 à 55
Poissons	0,4 à 14
Viande	0,1 à 10
Œufs	0,4 à 3
Lait de vache	1 à 4
Lait de femme	1 à 1,5
Formage	0,2 à 2,8
Laitages	0,08 à 0,8

Tableau. 1 : richesse de divers aliments en vitamines B₁₂ [26].

Groupes d'âge (année)	Apports nutritionnels recommandés (µg/j)
Nourrissons	
0.0 - 0.5	0.3 [48]
0.5 - 1.0	0.5 [48]
Enfants et adultes	
1.0 - 3.0	0.7 [48]
3.0 - 6.0	1.0 [48]
6.0 - 10.0	1.4 [48]
10.0 - 11.0	3.0 [48]
Adultes	
≥ 19	3.0 [62]
Femmes enceintes	
Tout âge	4.0 [62]
Femmes allaitantes	
Tout âge	4.0 [62]

Tableau. 2 : apports journaliers recommandés de B₁₂ [5].

ou 2 à 3 mg, localisées essentiellement dans le foie [40, 45]. Elles sont suffisantes pour 3 à 4 ans, compte tenu des besoins quotidiens qui sont faibles de 1 à 2µg [20,45] ou 3 à 4 µg [42].

Le besoin en vitamine B₁₂ est fonction de l'âge chez l'enfant [44] et devient indépendant de ce facteur à partir de 11 ans (Tableau 2). Généralement les besoins des différents coenzymes sont accrus pendant la croissance [30,32], la grossesse et la lactation [30, 32,44].

1.3. Métabolisme

1.3.1. Etape salivaire

Les cobalamines alimentaires sont essentiellement apportées par les protéines animales et ne se trouvent jamais à l'état libre [45]. Au niveau de la bouche, la digestion met ces cobalamines en contact avec les protéines R ou haptocorrines salivaires (HC) et l'activité enzymatique de la salive [32]. Les cobalamines libérées sont immédiatement prises en charge par l'haptocorrine salivaire.

1.3.2. Etape gastrique

Au niveau de l'estomac, la libération de la vitamine B₁₂ se poursuit sous l'action de la pepsine et de l'activité du chyme gastrique (acidité) [23]. Les cobalamines libérées de leurs complexes protéiques peuvent être captées par deux types de protéines au niveau de l'estomac (Fig.4) [30] :

- ❖ **Facteur intrinsèque "FI"** : glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales du corps et du fundus gastrique sous la stimulation de la gastrine [8, 30,51], l'histamine et la méthacholine. Le facteur intrinsèque possède une affinité plus faible pour la vitamine B₁₂ mais il est indispensable à son absorption [50].
- ❖ **Les protéines R : haptocorrines : transcobalamines I ou III** : sont présentées dans de nombreuses sécrétions telles que la salive, le suc gastrique, les larmes, les granulocytes et le plasma [34]. Elles lient fortement la vitamine B₁₂ [50,51].

1.3.3. Etape intestinale

La sécrétion pancréatique dissocie le complexe : protéine R- vitamine B₁₂ et celle-ci se complexe alors à de nouvelles molécules de facteur intrinsèque (FI) [46, 50,51]. Les complexes B₁₂-FI traversent le tube digestif sans modifications pour se fixer sur des récepteurs spécifiques [12, 46], présentes sur les entérocytes de l'iléon distal [46, 50,51] dénommés " les cubulines" [45], reconnaissant le facteur intrinsèque porteur de la vitamine B₁₂ et le captent [12,45]. La fixation du facteur intrinsèque sur son récepteur nécessite l'intervention de l'ion de Ca²⁺ (en cas de carence calcique, une anémie par trouble d'absorption de la vitamine B₁₂ peut se produire) [12].

Ce récepteur permet l'internalisation dans l'iléon distal du complexe FI- cobalamine [12,45]. Seule la vitamine B₁₂ passe dans le sang portal liée à une protéine "la transcobalamine II", alors que le facteur intrinsèque n'est pas absorbé [45]

1.3.4. Etape plasmatique

La vitamine B₁₂ au sortie de l'entérocyte est liée à une protéine : TCII "Transcobalamine II" (une β -globuline d'origine hépatique, macrophagique, fibroblastique, endothéliale) [20,42,46] qui libère et délivre la vitamine B₁₂ à la moelle osseuse [45, 50,51] et aux autres tissus à renouvellement rapide et préférentiellement aux cellules du parenchyme hépatique [12] par un processus d'endocytose [45].

Dans les cellules la TCII est protéolysée et les cobalamines se lient aux enzymes spécifiques : méthionine synthase et méthylmalonyl coenzyme A mutase [51] afin d'être convertie en forme active réduite la méthylcobalamine et l'adenosylcobalamine respectivement [45,46].

En fin, La majeure partie de la vitamine B₁₂ dans le plasma est liée à deux autres protéines TCI et III [10, 50, 51] synthétisées en grande partie par la lignée granuleuse [20, 46], et véhiculent la vitamine B₁₂ aux organes de réserves tel que le foie (Fig.4).

1.4. Excrétion de la vitamine B₁₂

Le foie est un lieu de stockage, contient jusqu'à 80% des réserves de la vitamine B₁₂ de l'organisme [20], la vitamine B₁₂ excédentaire, approximativement 0.5 à 5 μ g de cobalamine est excrétée dans la bile [42], elle subit un cycle entérohépatique avec réabsorption au niveau de l'iléon, son élimination est principalement biliaire, l'excrétion urinaire est faible [26].

1.5. Rôle métabolique des cobalamines

Après leur transport plasmatique les cobalamines sont relarguées dans le cytoplasme des cellules sous forme d'hydroxycobalamine. Elles y seront ensuite converties en méthylcobalamine (cytoplasmique) ou 5'-désoxyadenosylcobalamine (dans la mitochondrie) pour jouer un rôle de coenzyme dans le transfert de radicaux monocarbonés.

Les cobalamines sont impliquées dans plusieurs réactions métaboliques :

- Conversion de l'acide méthylmalonique (à partir de l'acide propionique) en acide succinique : la désoxyadenosylcobalamine est le coenzyme qui intervient dans la conversion du méthylmalonyl CoA en succinyl CoA (fig.5) [30,41].
- Conversion combinée de l'homocystéine en méthionine et du méthyl-THF en THF (fig.6) [30,41].
- Conversion de leucine en β -leucine [28].

2. Vitamine B₉ (acide folique)

Fut isolée pour la première fois en 1941 à partir des feuilles des épinards [30] par Mitchell et al [26,28, 37]. C'est une vitamine très labile [45; 50,51], très sensible à l'oxydation et à l'ébullition prolongée [34,45], l'est également à la chaleur et à la lumière [34]. Détruite à la température ambiante [54], la congélation ne l'altère pas [18].

La vitamine B₉ est un coenzyme indispensable à la synthèse d'ADN, jouant ainsi un rôle capital dans la production de nouvelles cellules dans l'organisme en particulier, la formation des globules rouges du sang par la moelle osseuse [31].

2.1. Structure chimique

L'acide folique est le composé mère d'un grand groupe de composés naturels structurellement similaires est appelé ; les folates [45].

La vitamine B₉ est constituée par un noyau ptéridine lié à l'acide para-amino-benzoïque (PABA) [30,36,44] pour former l'acide ptéroïque, lui-même se lie à un acide glutamique, il devient actif après réduction de la liaison en 5-6 acide dihydrofolate (DHF) et en 5-6-7-8 acide tétrahydrofolique (THF) du noyau ptéridine (Fig.7) [36]. l'acide tétrahydrofolique et ses dérivés permettent le transfert d'unités monocarbonées quelque soit leur niveau d'oxydation , à l'exception de Co₂ transféré par un autre cofacteur, la biotine (Tab. 3) [19].

Tab.3. Nombre d'oxydation du carbone dans les unités monocarbonées transportées par le tétrahydrofolate [19].

Nombre d'oxydation	Molécule correspondante	Groupe monocarbonée	Dérivé tétrahydrofolate
-2	Méthanol (le plus réduit)	-CH ₃	N ⁵ -Méthyli-THF
0	Formaldéhyde	-CH ₂ -	N ⁵ , N ¹⁰ -Méthylène-THF
2	Formate (le plus oxydé)	-CH=O	N ⁵ -Formyl-THF
		-CH=NH	N ¹⁰ -Formyl-THF
		-CH=	N ⁵ -Formimino-THF
			N ⁵ , N ¹⁰ -Méthényl-THF

2.2. Sources, besoins recommandés en vitamine B₉ et réserves

2.2.1. Source

Chez l'homme la plus grande partie des folates alimentaires est apportée par les légumes verts et frais : salade, épinard, petit pois, endives, haricots, choux et avocat [34, 42,45], les fruits secs : orange, fruits rouges, banane, melon, citron et dattes [20, 36,45], mais aussi tous les fromages (surtout affinés de type bleu ou camembert) en sont une bonne source, ainsi que les œufs, le foie, grains complets (maïs, châtaigne, noix) et leur dérivés (farine, semoule, pâtes, pain et riz complet), les champignons, la levure de bière, les viandes (Tab.4) [8,42,45].

2.3.1. Besoins et réserves

L'organisme ne tient à peu près pas de folates en réserves [14], donc les capacités de réserves sont nettement plus faibles que pour la vitamine B₁₂ [36] et sont essentiellement hépatique (50%) estimées entre 10 à 15 mg [30, 41,45], ou de 10 à 12 mg [27] alors que le cerveau et les reins n'ont que des réserves faibles (5 à 10 mg) [42]. Elles s'épuisent en 4 à 5 mois [42,46] ou en 3 mois environ, en absence de tout apport alimentaire [36].

Compte tenu de besoins quotidiens estimés : 100 à 200µg [20], ou 50 à 100µg [36,41], ou 200 à 400µg [50,51], selon l'âge et l'état physiologique du sujet [31] ; ils sont accrus lors de la croissance [41, 50,51] ou de la grossesse [41, 51, 26,44] durant laquelle ces besoins augmentent 2 fois en raison du transfert de la vitamine B₉ au fœtus (Tab.5) [4].

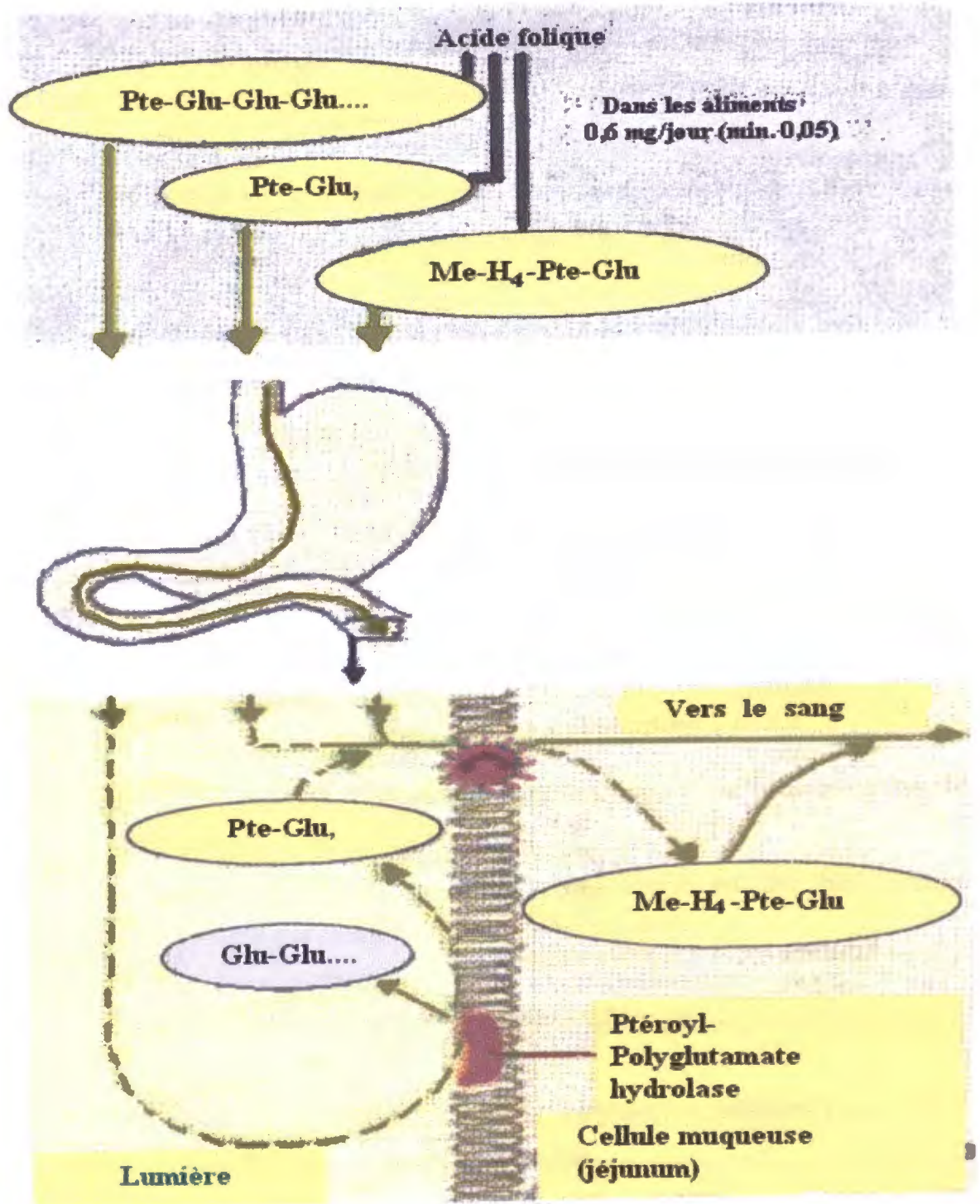
2.3. Métabolisme

2.3.1. Etape gastrique

D'après les recueils bibliographiques consultés les soient sous forme de mono ou poly-glutamates ne subissent aucune folates qu'ils modification au niveau gastrique sauf que l'acidité de l'estomac augmente leur instabilité [38].

2.3.2. Etape intestinale

L'acide folique ou vitamine B₉ est apporté par l'alimentation sous forme de poly-glutamates scindés au niveau du jéjunum proximal en monoglutamates [45,46], puis convertis en une forme réduite, N₅ méthyl-tétrahydrofolate. Cette coenzyme folique est la forme circulante et intracellulaire prépondérante et la forme de stockage hépatique [46]. L'absorption se fait au niveau du jéjunum proximal par un système de transport actif, saturable, sensible au pH et par un transport passif à la surface de l'épithélium en cas d'excès (Fig.8) [30].



PTE-Glu : acide ptéroyl glutamique, Me : méthyl.

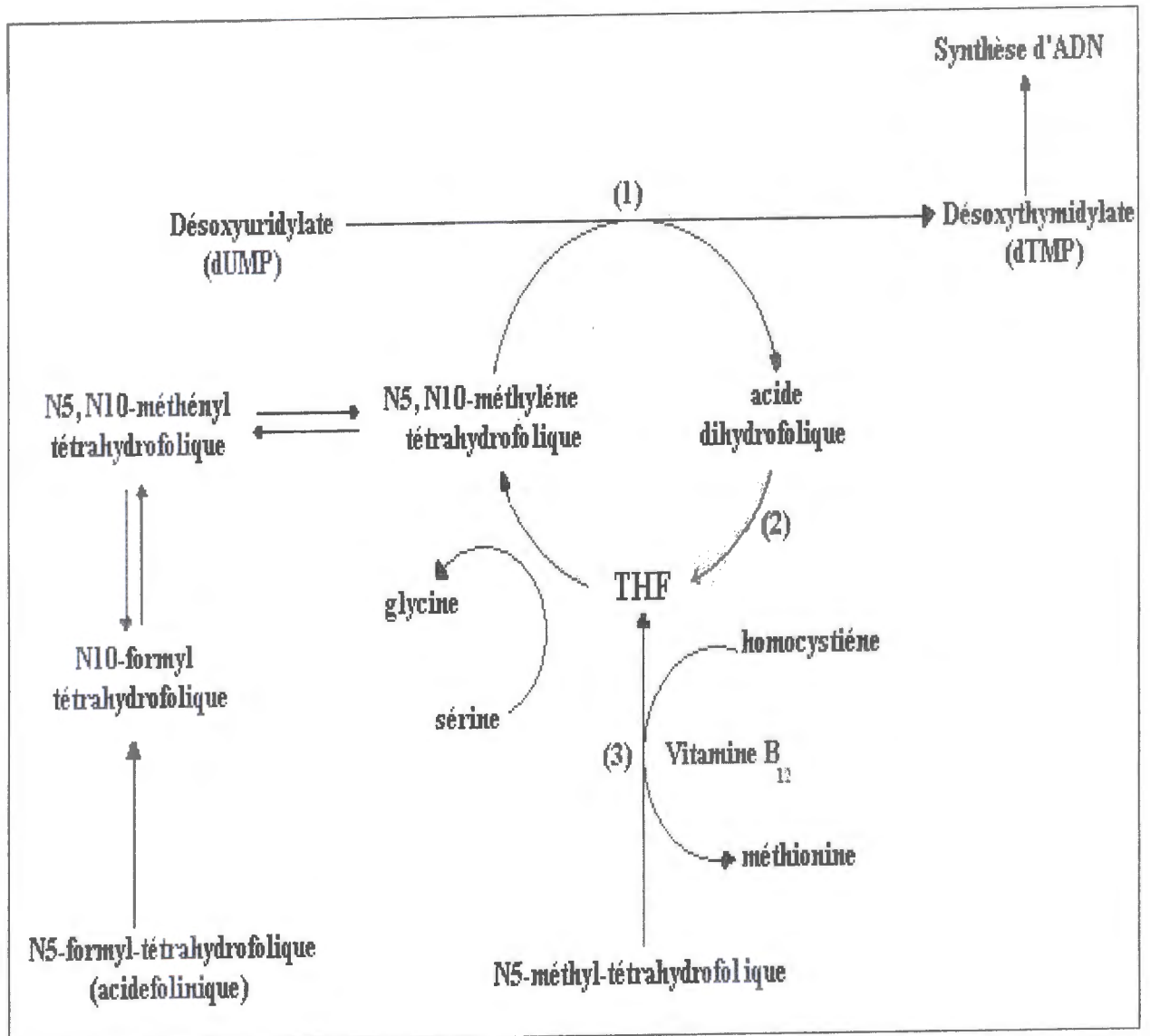
Figure.8 : l'assimilation des folates dans les conditions physiologiques [39].

les synthèses de bases puriques et pyrimidiques à incorporer dans les acides nucléiques [12]. Plusieurs arguments sont en faveur d'une éventuelle interaction entre les vitamines B₁₂ et les folates, une carence en vitamine B₁₂ induit les mêmes anomalies morphologiques et biochimique que la carence en folates [48]. En effet un déficit en B₁₂ entraîne une diminution de toutes les formes coenzymatiques de tétrahydrofolate, exception pour la forme méthylée qui est piégée telle quelle [24]. La diminution concerne les folates intracellulaires [48] notamment érythrocytaires, elle porte surtout sur les polyglutamates [24,48], formes intracellulaires prépondérantes et actives [24].

La vitamine B₁₂ intracellulaire est présente sous forme de coenzymes actifs : la méthylcobalamine et la désoxyadénylcobalamine [45,46], cette dernière intervient à la fois dans le métabolisme des sucres et des lipides et donc n'a pas de lien direct avec les voies métaboliques des folates, au contraire la méthylcobalamine (CH₃ B₁₂) participe à la réaction de la méthionine synthase qui est essentielle pour le métabolisme normal des folates [20]. La cobalamine intervient comme coenzyme dans la conversion de l'homocystéine en méthionine, réaction couplée à la transformation de l'acide N₅ tétraméthylfolique en acide tétrahydrofolique (Fig.12) [44].

L'interaction cobalamine - folates est essentielle à la synthèse normale des purines et pyrimidines, de la conversion de la sérine en glycine, la formation de la 5-10 méthylène tétrahydrofolate se génère, responsable de la méthylation de désoxyuridylate (dUMP) en thymidylate (dTMP) [20, 30,45]. La thymidylate synthétase est l'enzyme clef de la réaction qui conduit à la synthèse du désoxythymidine triphosphate nécessaire à la réplication de l'ADN (Fig.12) [44].

Un défaut en B₁₂ s'accompagnera d'une accumulation de méthyl-THF au dépend des autres coenzymes foliques, il en résulte une carence relative en THF et un ralentissement des réactions folates dépendantes [30]. Ce mécanisme expliquera le développement de l'anémie mégaloblastique par carence en vitamine B₁₂ ou en acide folique [20].



Enzymes : (1) : thymidylate- synthétase.
 (2) : dihydrofolate- réductase.
 (3) : méthionine- synthase.

Figure. 12 : interrelations entre les métabolismes de la cobalamine, des folates et de l'ADN [36].

Chapitre I

Matériels et méthodes

- *Introduction*
- *Cadre d'étude*
- *Population étudiée*
- *Matériels et méthodes*
- *Traitement statistique*

1. Introduction

Devenues rares dans les pays développés, les anémies constituent encore un véritable problème de santé publique dans les pays pauvres s'intriquant souvent aux malnutritions proteino- caloriques et aux autres maladies carencielles.

En Algérie par rapport à d'autres pays, peu de données sont disponibles ce qui rend difficile voire impossible la surveillance de la propagation de ce fléau aussi bien en milieu rural qu'en milieu urbain.

2. Cadre d'étude

Ce travail a été réalisé dans le service de médecine interne de l'hôpital Mohamed essaddik Ben Yahia wilaya de Jijel.

D'une manière générale, l'équipement y est simple et insuffisant pour assurer correctement les prestations exigées d'un Hôpital d'une aussi importante wilaya.

3. population étudiée

Notre étude a porté sur 50 malades âgés entre 19 et 90 ans hospitalisés au sein du service de médecine interne pour anémie macrocytaire, il s'agit des citoyens algériens venant des zones rurales et urbaines de la wilaya de Jijel.

4. Matériels et méthodes

4.1. Type d'étude

L'étude est descriptive, déductive et rétrospective de 3 années allant de Janvier 2004 à Février 2006. Elle prend en compte tous les dossiers médicaux d'anémie macrocytaire de la période d'étude sans préjuger de l'âge et du sexe des malades du service de médecine interne.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

❖ Taux d'hémoglobine :

- Hb <12g /dl pour les malades de sexe féminin
- Hb <13g /dl pour les malades de sexe masculin

❖ Le VGM : VGM > 100 fl., quelque soit le sexe de malade.

Sont exclus de l'étude, les dossiers médicaux incomplets.

4.2. Matériel de travail

Le matériel de travail est constitué de dossiers médicaux gardés dans la salle des archives du service sus-cité. Pour chaque malade une fiche technique a été établie afin de faciliter la collecte des données (annexe 1).

Chapitre II

Résultats et interprétations

- *Epidémiologie*
- *Etude des caractères
sociodémographiques*
- *Modalités de diagnostic*

Partie II

Partie pratique

- *Matériels et méthodes*
- *Résultats et interprétations*
- *discussion*

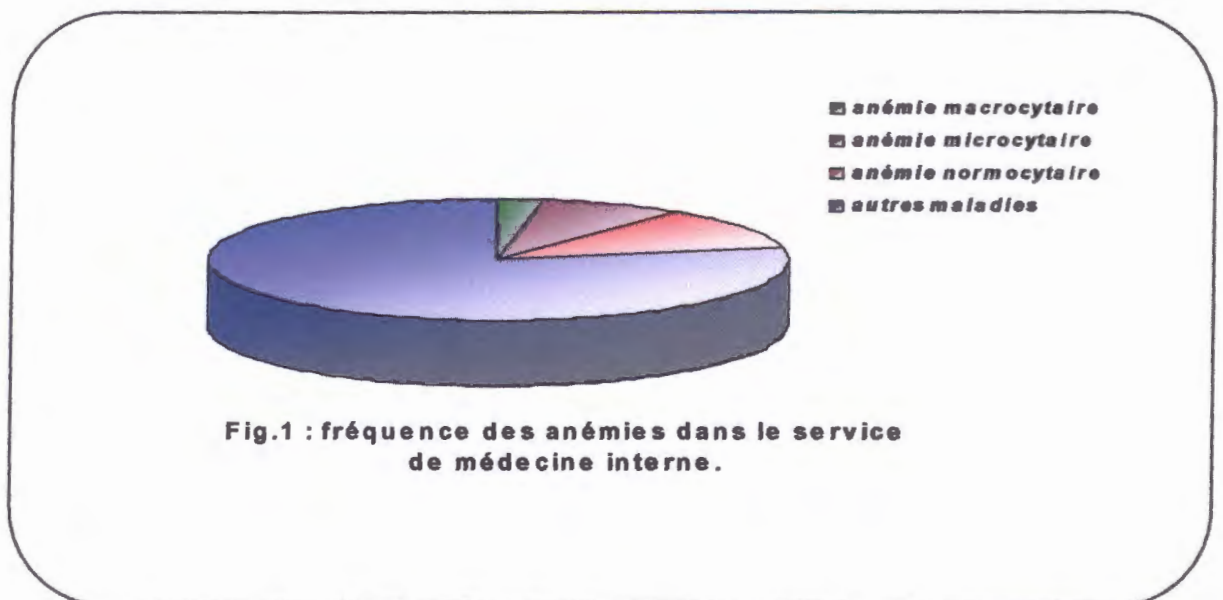


1. Epidémiologie

1.1. Etude de la fréquence des anémies dans le service de médecine interne (sexes confondus)

Tableau 1: fréquence des anémies dans le service de médecine interne.

Type d'anémie	Nombre de cas	Fréquence (%)
Anémie Macrocytaire	50	2,48
Anémie Microcytaire	164	8,15
Anémie Normocytaire	221	10,98
Autres maladies	1578	78,39
Total	2013	100



Pour la période d'étude (année 2004 jusque' à Février 2006), 2013 hospitalisations ont été enregistrées dont 1144 soit 56,83 % sont des malades de sexe féminin et 896 soit 43,16 % sont des malades de sexe masculin avec la répartition suivante :

- ❖ 435 cas d'anémie soit 21,61 % des hospitalisations répartis ainsi :
 - 50 cas d'anémie macrocytaire soit 2,48 % des hospitalisations.
 - 164 cas d'anémie microcytaire soit 8,15 % des hospitalisations.
 - 221 cas d'anémie normocytaire soit 10,98 % des hospitalisations.
- ❖ 1578 cas atteints d'autres maladies que les anémies soit 78,39 % des hospitalisations.

Ces données révèlent que les anémies représentent 1/5 des maladies observées en médecine interne soit une prévalence de 21,61 %.

En considérant le type d'anémie, l'anémie macrocytaire semble être l'affection la moins courante devant les autres anémies, elle représente approximativement 3/100 des maladies recensés dans le service sus-cite, alors que les anémies microcytaires et normocytaires représentent chacune 1/10 des affections.

1.2. Etude du sexe dans la population générale

Tableau 2: fréquence des anémies selon le sexe parmi les malades

Sexe	Hospit-alisation	Nombre de cas				Fréquence (%)			
		anémie macro	anémie micro	anémie normo	autres maladies	anémie macro	anémie micro	anémie normo	autres maladies
Féminin	1144	30	111	125	878	1,49	5,51	6,20	43,61
Masculin	869	20	53	96	700	0,99	2,63	4,76	34,77
Total	2013	50	164	221	1578	2,48	8,14	10,97	78,39

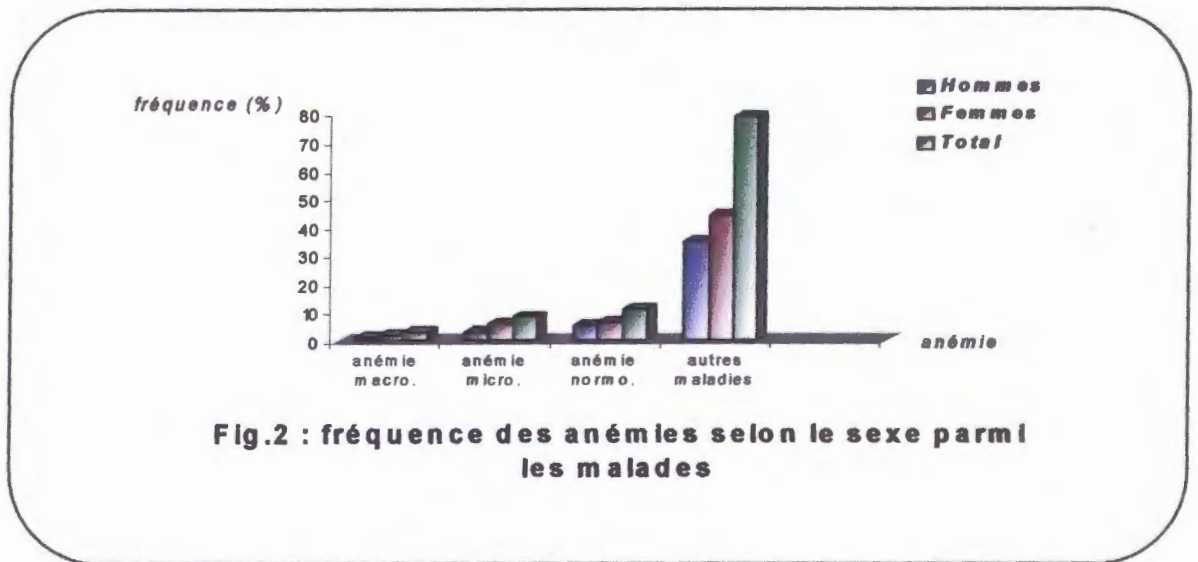


Fig.2 : fréquence des anémies selon le sexe parmi les malades

En considérant le sexe et pour la même période d'étude la répartition de l'anémie chez la femme est la suivante :

- ❖ 30 cas d'anémie macrocytaire, soit 1,49% des hospitalisations et 6,90% des anémies
- ❖ 111 cas d'anémie microcytaire, soit 5,51% des hospitalisations et 25,52% des anémies.
- ❖ 125 cas d'anémie normocytaire, soit 6,20% des hospitalisations et 28,73% des anémies.

Pour la même période d'étude la répartition de l'anémie chez l'homme est la suivante :

- ❖ 20 cas d'anémie macrocytaire, soit 0,99% des hospitalisations et 4,60% des anémies
- ❖ 53 cas d'anémie microcytaire, soit 2,63% des hospitalisations et 12,18% des anémies.
- ❖ 96 cas d'anémie normocytaire, soit 4,76% des hospitalisations et 22,07% des anémies.

Ces données révèlent que l'anémie macrocytaire est vraisemblablement l'anémie la moins fréquente chez les deux sexes.

2. Etude des caractères sociodémographiques

Durant, la période d'étude, seulement 50 cas d'anémie macrocytaire ont été recensés soit 2,48%.

2.1. Répartition de la population selon le sexe

Tableau 3: fréquence de l'anémie macrocytaire selon le sexe

Sexe	Nombre de cas	Fréquence (%)
Masculin	20	40
Féminin	30	60
Total	50	100

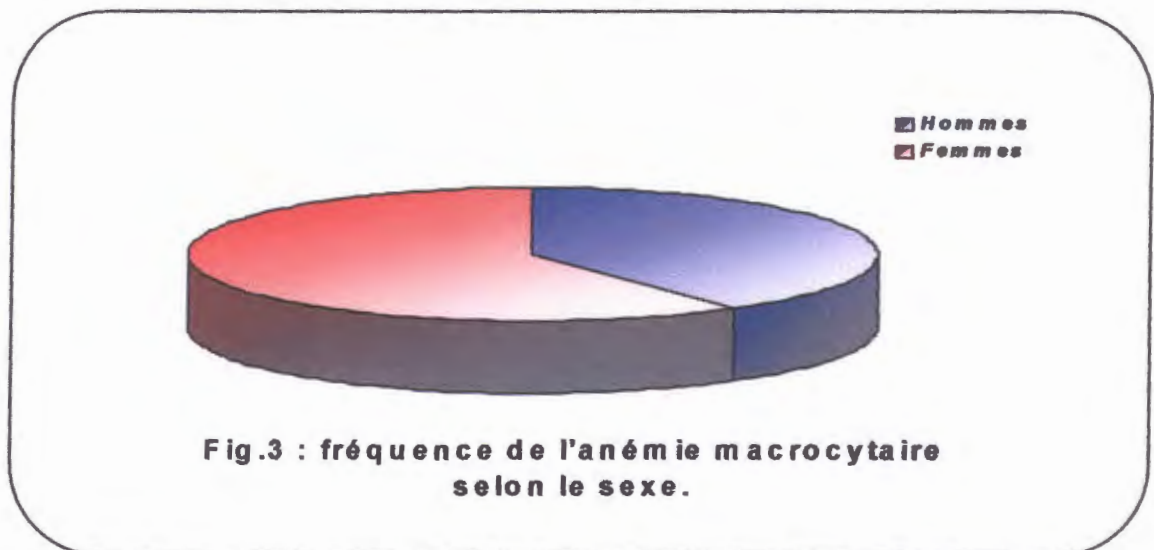


Fig.3 : fréquence de l'anémie macrocytaire selon le sexe.

Les femmes représentent 60% de l'effectif total contre 40 % pour les hommes, soit un sexe-ratio de 2 hommes pour 3 femmes : prédominance féminine faible ($\chi^2_{yates} = 0,000548$, $\alpha = 5\%$) [Annexe05]. En d'autres termes, le risque de la maladie chez les hommes valait 66,66% du risque des femmes.

2.2. Répartition de la population selon les années d'étude

Tableau 4 : prévalence de l'anémie macrocytaire selon les années d'étude.

Années d'étude	Nombre de cas	Fréquence (%)
2004	18	36
2005	29	58
2006	03	6
total	50	100

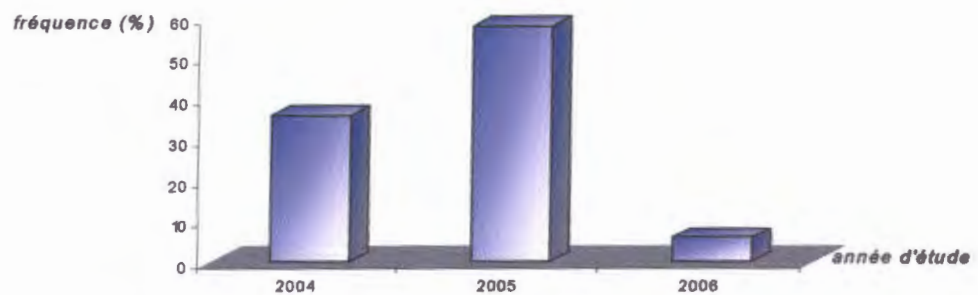


Fig.4: répartition de l'anémie macrocytaire selon les années d'étude.

L'étude a couvert la période de Janvier 2004 à Février 2006.

L'année 2004 regroupe 2/5 (36 %) des cas, l'année 2005 regroupe approximativement 3/5 (58%) des cas, par contre l'année 2006 regroupe seulement 1/10 (6%) des malades.

2.3. Etude de l'anémie macrocytaire en fonction de l'âge des patients

Tableau 5 : prévalence de l'anémie macrocytaire selon l'âge

Age (année)	< 20	[20 ,40[[40,60	[60,80	≥80
Fréquence (%)					
Femme n=30	2	16	18	18	6
Homme n=20	0	4	10	18	8
Total n=50	2	20	28	36	14

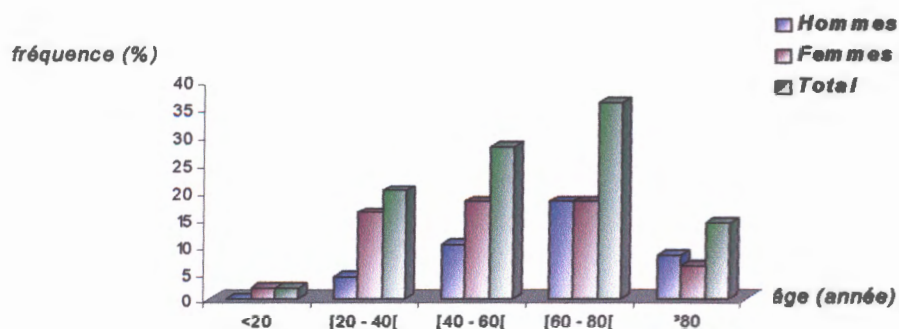


Fig.5 : prévalence de l'anémie macrocytaire selon l'âge.

L'âge moyen des patients dans la population étudiée (sexe confondu) est de $56,74 \pm 19,78$ ans (I.C à 95%, [51, 20 - 62,27]), avec des extrême de 19 ans et 90 ans (annexe 2 et 3).

Les tranches d'âges de moins de 20 ans et de plus de 80 ans regroupent respectivement 1/50 et 7/50 de la population, ces classes d'âges semblent être les moins touchées.

La classe d'âge de 20 à 40 ans regroupe 1/5 de la population alors que les classes de 40 à 60 ans et de 60 à 80 ans regroupent approximativement 1/3 de la population. A priori, ces deux classes semblent être les plus touchées.

Par ailleurs, en considérant le sexe, chez les femmes, les tranches d'âges les plus touchées sont celles de 40 à 60 ans et de 60 à 80 ans qui regroupent 1/5 et 1/5 de la population respectivement, chez les hommes la classe de 60 à 80 ans est la plus touchée.

Ces résultats montrent que la prévalence de l'anémie macrocytaire et de l'anémie en général augmente avec l'âge pour atteindre un maximum entre 60-80 ans ; une tendance à la baisse est observée au delà de 80 ans.

3. Modalités de diagnostic :

3.1. Diagnostic clinique

3.1.1. Circonstance de découverte (signes cliniques)

Tableau 6 : fréquence des signes cliniques parmi les malades.

Nombre de signes cliniques	Pas de signes		1-3		>3	
	Nbr de cas	Fréquence (%)	Nbr de cas	Fréquence (%)	Nbr de cas	Fréquence (%)
Femme	2	4	19	38	9	18
Homme	6	12	13	26	1	2
Total	8	16	32	64	10	20

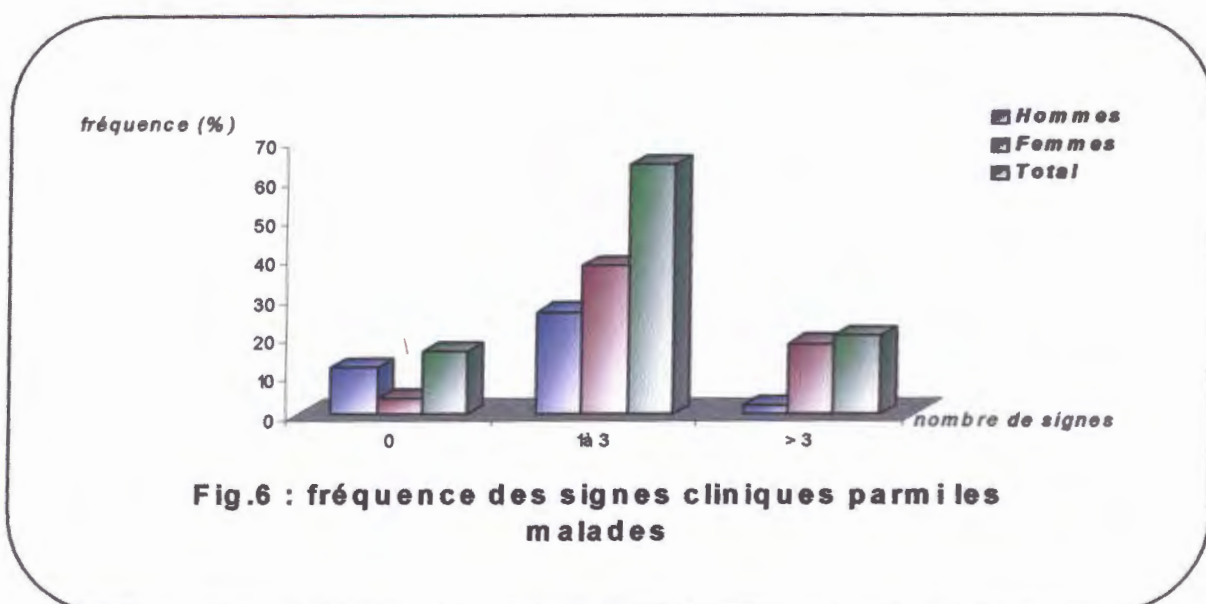


Fig.6 : fréquence des signes cliniques parmi les malades

14 signes cliniques ont été choisis pour le diagnostic de l'anémie (annexe 01)

- ❖ 16 % de la population total (sexe confondu) n'exhibent aucun signe.
- ❖ 64 % ont entre 1 à 3 signes.
- ❖ 20 % ont plus de 3 signes

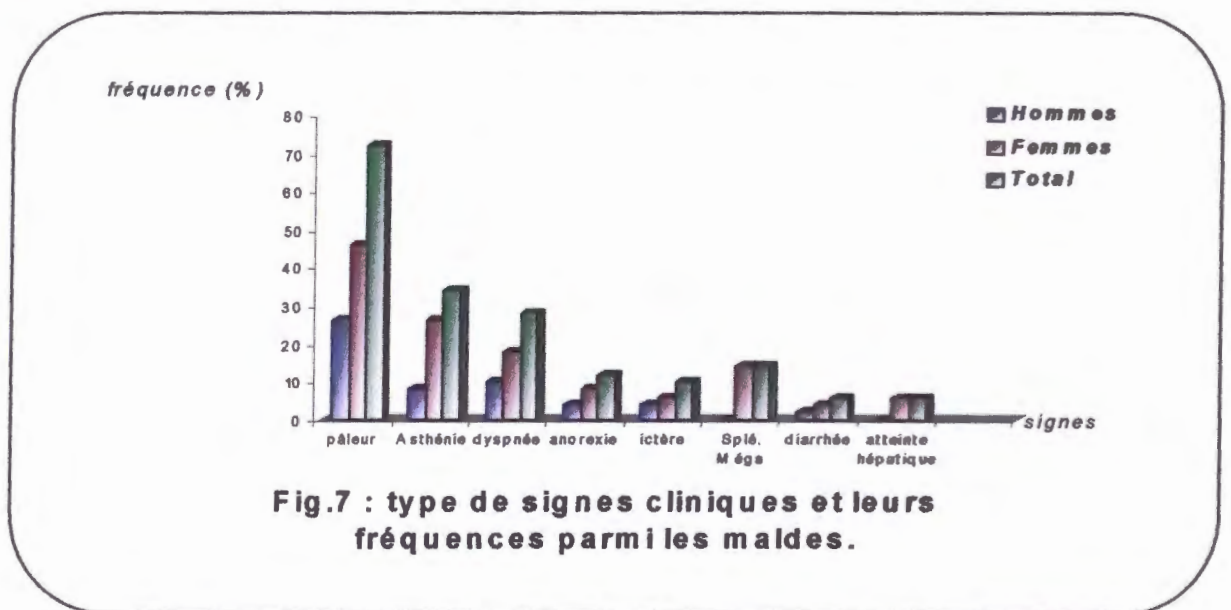
On note que chez le même malade, on peut avoir un ou plusieurs symptômes, il s'agit d'une indépendance de ces symptômes.

Le diagnostic clinique semble participer faiblement au diagnostic de l'anémie.

3.1.2. Indice des signes cliniques

Tableau 7 : type de signes cliniques et leurs fréquences parmi les malades

Signes cliniques	Femmes		Hommes		Total	
	Nombre de cas	Fréquence (%)	Nombre de cas	Fréquence (%)	Nombre de cas	Fréquence (%)
Pâleurs	23	46	13	26	36	72
Asthénie	13	26	4	8	17	34
Dyspnée	9	18	5	10	14	28
Anorexie	4	8	2	4	6	12
Ictère	3	6	2	4	5	10
Splénomégalie	7	14	0	0	7	14
Diarrhée	2	4	1	2	3	6
Tachycardie	1	2	2	4	3	6
Atteinte hépatique	3	6	0	0	3	6



Les Principaux signes cliniques présents à l'admission sont par ordre de fréquence décroissante :

- ❖ La pâleur : 36 fois
- ❖ L'asthénie : 17 fois
- ❖ La dyspnée : 14 fois

- ❖ La splénomégalie : 7 fois
- ❖ L'anorexie : 6 fois
- ❖ L'ictère : 5 fois
- ❖ La tachycardie, la diarrhée et l'atteinte hépatique par la même fréquence : 3 fois.

La pâleur semble être le signe clinique le plus fréquent en cas d'anémie macrocytaire.

3.2. Diagnostic paraclinique

3.2.1. F.N.S

Dans tous les cas, le diagnostic de l'anémie macrocytaire est posé biologiquement (F.N.S).

3.2.1.1. L'hémoglobine

Tableau 8 : sévérité de l'anémie macrocytaire parmi les malades

Sexe \ Hb (g/dl)	Hb (g/dl)					
	<4	[4-6[[6-8[[8-10[[10-12[≥12
Femmes	0	6	18	22	14	0
Hommes	0	12	10	8	6	4
Total %	0	18	28	30	20	4

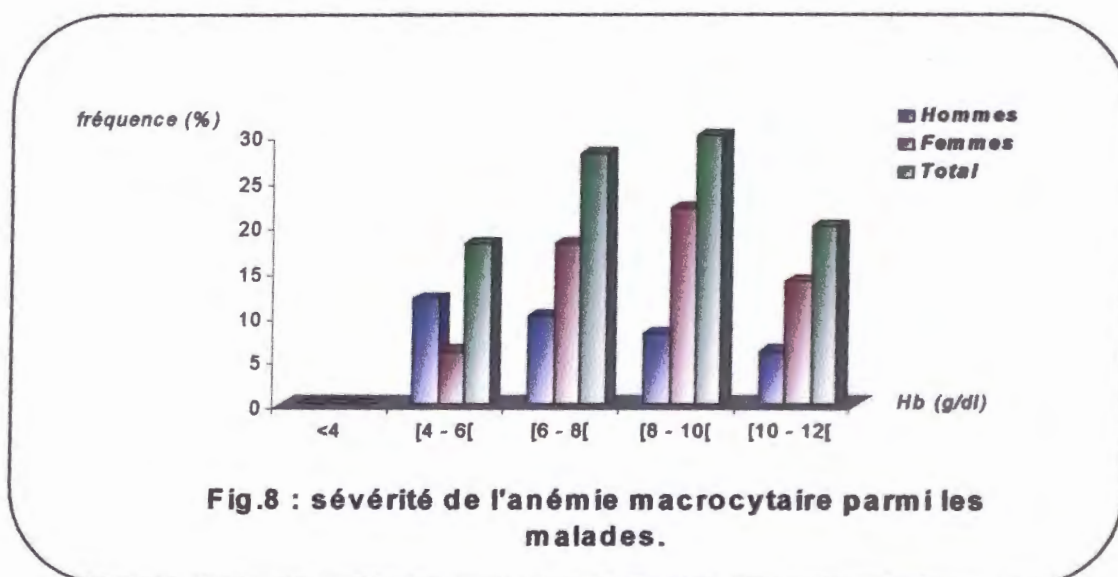


Fig.8 : sévérité de l'anémie macrocytaire parmi les malades.

La valeur moyenne de la concentration d'hémoglobine de la population (sexe confondu) est de $8,23 \pm 2,15$ g/dl, (I.C à 95%, [7,62 – 8,83]).

- ❖ 30% (1/3) de la population semblent souffrir d'une anémie macrocytaire modérée (Hb =8 -10 g/dl).

- ❖ 28 % (1/3) de la population semblent souffrir d'une anémie macrocytaire sévère (Hb : 6 – 8 g/d l).
- ❖ 18% (1/5) de la population semblent souffrir d'une anémie macrocytaire très sévère (Hb : 4 -6 g/dl).

Ces données permettent à priori d'asseoir que l'anémie macrocytaire est le plus souvent bien tolérée.

3.2.1.1.1. Effet du sexe sur le taux d'hémoglobine en cas d'anémie macrocytaire

En considérant le sexe, la valeur moyenne de la concentration sanguine de l'hémoglobine chez les femmes est de $8,39 \pm 1,79$ g /dl alors que chez les hommes est de : $8 \pm 2,63$ g / d l.

Des taux d'hémoglobine bas semblent être plus fréquents chez les patients de sexe féminin d'où un éventuel effet du sexe.

Le test de Student (Annexe 6) montre que la chute de l'hémoglobine est indépendante du sexe ($t=0,61$, $\alpha=5\%$) donc l'anémie est la même quelque soit le sexe du patient ; cependant les femmes semblent être plus fréquemment anémiques que les hommes, le test de χ^2 conduit au même résultat.

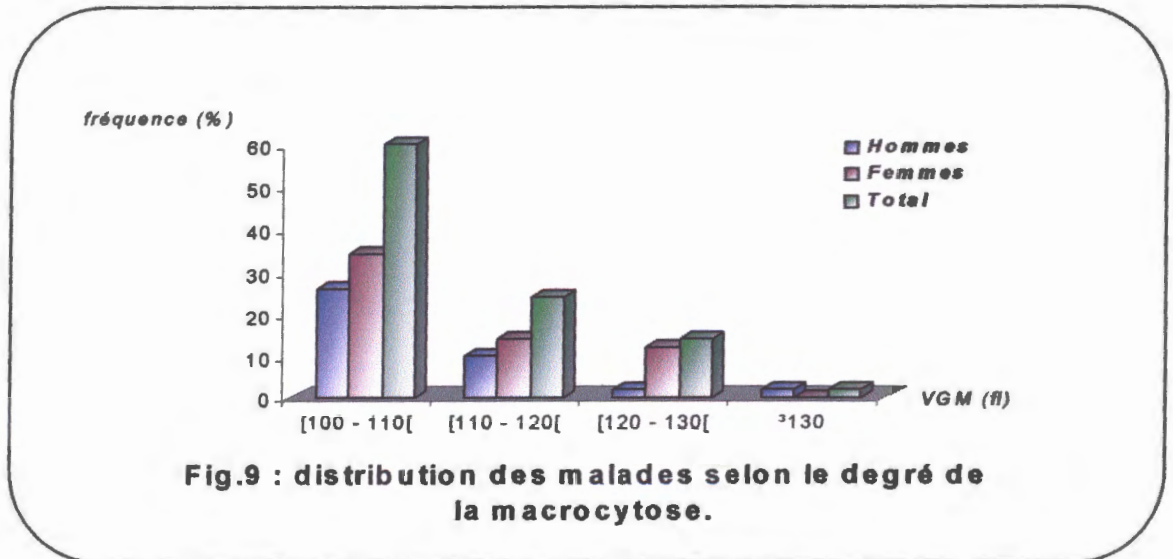
3.2.1.1.2. Effet de l'âge sur le taux d'hémoglobine en cas d'anémie macrocytaire

Au seuil de signification $\alpha = 5\%$, l'analyse de la variance (Annexe 4) montre que la différence entre la chute de l'hémoglobine et l'âge du patient est statistiquement non significative : l'âge du patient n'influence pas sur la chute d'hémoglobine. A fortiori dans les mêmes conditions, deux individus d'âges différents développeront la même anémie.

3.2.1.2. Le VGM = volume Globulaire moyenne

Tableau 9 : distribution des malades selon le degré de la macrocytose

VGM (fl.)	[100, 110[[110, 120[[120, 130[≥130	
	Nbr de cas	Fréquence (%)	Nbr de cas	Fréquence (%)	Nbr de cas	Fréquence (%)	Nbr de cas	Fréquence (%)
Femme	17	34	7	14	6	12	0	0
Homme	13	26	5	10	1	2	1	2
Total	30	60	12	24	7	14	1	2



La valeur moyenne du VGM observé dans la population étudiée (sexe confondu) est de $110,01 \pm 8,97$ fl, (I.C à 95%, [107,48 – 112,51]) avec un minimum de 100 et un maximum de 130 fl.

- ❖ 3/5 de la population ont une macrocytose modérée (VGM < 110fl)
- ❖ 1/4 des patients ont une macrocytose franche (110 fl < VGM < 120 fl)

Alors que une macrocytose très franche est observée chez 1/6 de la population étudiée (VGM \geq 120 fl).

3.2.1.2.1. Etude de l'effet du sexe sur le VGM

En considérant le sexe, les valeurs moyennes de VGM chez les femmes et les hommes sont respectivement : $110,42 \pm 8,18$ fl et $109,39 \pm 10,24$ fl.

D'après le tableau 9, les valeurs de VGM les plus élevés (>110 fl) se rencontrent chez les patients de sexe féminin (34 %). En effet sur 40 % des patients ayant un VGM élevé (\geq 110 fl) ; 28 % sont des malades de sexe féminin et 12 % sont de sexe masculin, d'où une éventuelle influence de sexe sur l'augmentation du VGM.

Le test de Student (Annexe 7) révèle l'absence de l'influence de sexe sur le VGM au seuil de signification $\alpha = 5$ %.

3.2.1.2.2. Etude de l'effet de l'âge sur le VGM

L'analyse de la variance (ANOVA) montre qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative au seuil $\alpha = 5$ % entre l'âge du patient et l'augmentation du VGM : l'élévation du VGM est indépendante de l'âge du patient (Annexe 7) ; elle est la même quelque soit l'âge.

3.2.1.3. Le CCMH

Tableau 10 : relation entre la macrocytose et le CCMH

CCMH (g/dl) \ Sexe	Bas	Normal
Femme	8,16	53,06
homme	2,04	36,73
Total	10,2	89,80

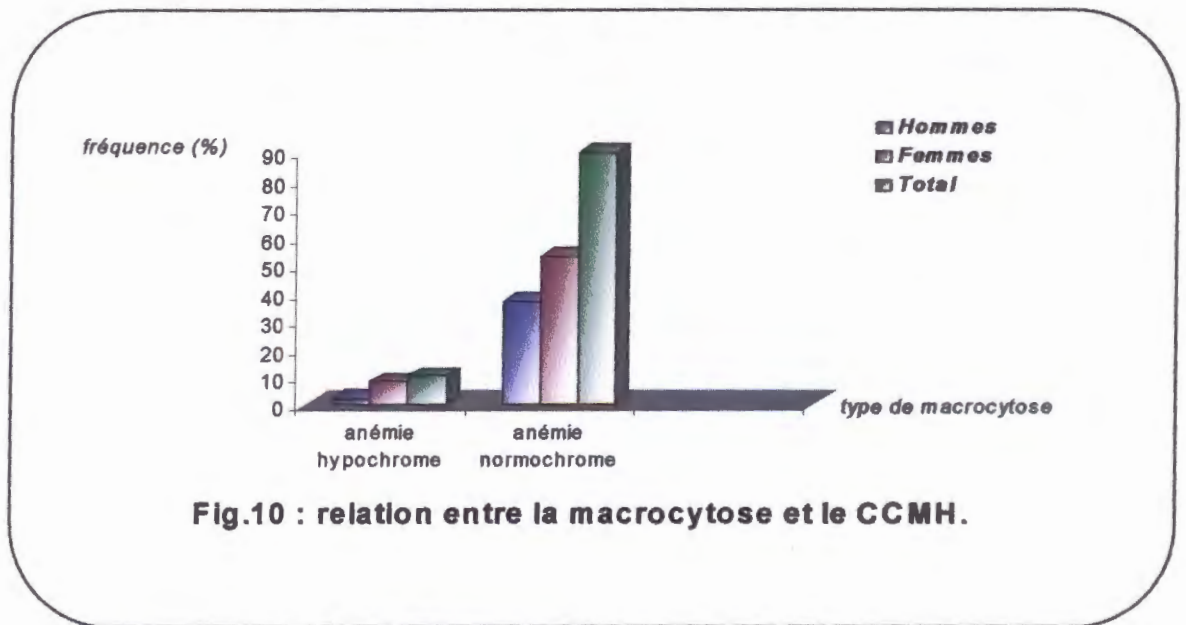


Fig.10 : relation entre la macrocytose et le CCMH.

La valeur moyenne de CCMH dans la population (sexe confondu) est de $33,39 \pm 2,71$ g/dl, (I.C à 95% : [32,62 – 34,15]).

- ❖ Une anémie macrocytaire hypochrome est observée chez 1/10 de la population (CCMH < 30 g/d l)
- ❖ Une anémie macrocytaire normochrome est observée chez 9/10 de la population (CCMH > 30 g/d l).

Ces données s'expliqueraient par le fait que l'anémie macrocytaire n'est pas liée à un trouble de synthèse de l'hémoglobine d'où un CCMH normal. Vraisemblablement, l'anémie macrocytaire est le plus souvent normochrome

3.2.2. Autres examens paracliniques

3.2.2.1. Dosage de transaminases

Cette étude n'a été possible que pour 28 dossiers, soit 56 %.

Tableau 11 : dosage de transaminases

Sexe	TGO				TGP			
	normal		pathologique		normal		pathologique	
	Nombre de cas	Fréquence (%)	Nombre de cas	Fréquence (%)	Nombre de cas	Fréquence (%)	Nombre de cas	Fréquence (%)
Femme	11	39,8	8	28,57	14	50	5	17,86
Homme	5	17,86	4	14,29	8	28,57	1	3,57
Total	16	57,14	12	42,86	22	78,57	6	21,43

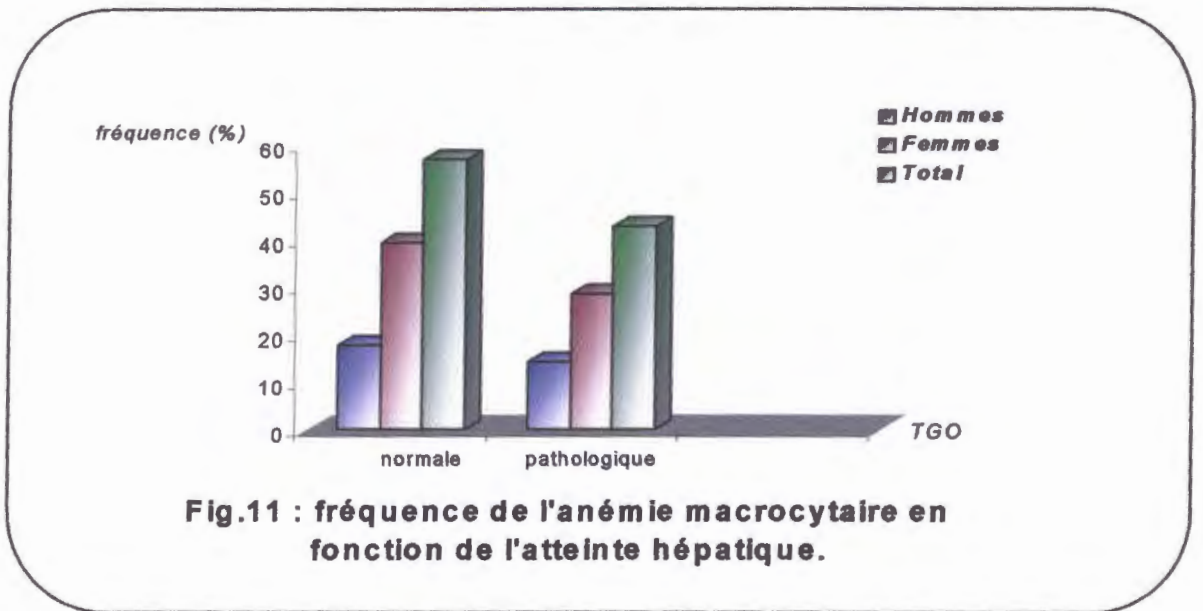


Fig.11 : fréquence de l'anémie macrocytaire en fonction de l'atteinte hépatique.

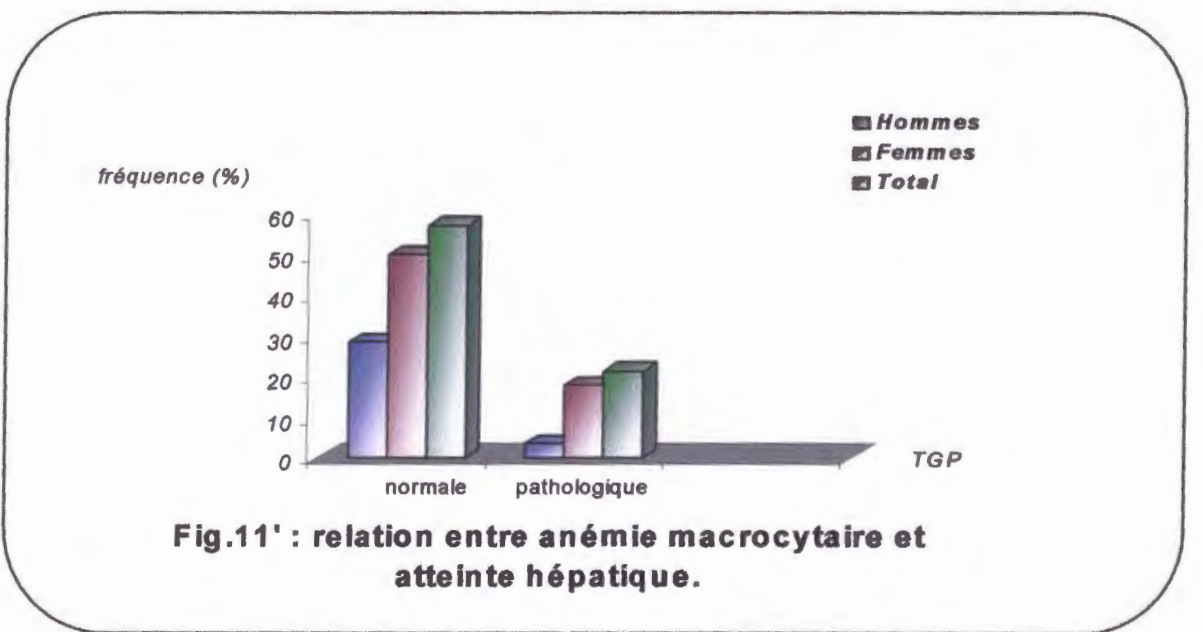


Fig.11' : relation entre anémie macrocytaire et atteinte hépatique.

Le taux de TGP a été retenu comme un indicateur plasmatique de l'atteinte hépatique, ainsi une anémie macrocytaire liée à une atteinte hépatique semble être confirmée dans 1/5 de la population et infirmée dans les 4/5 restants.

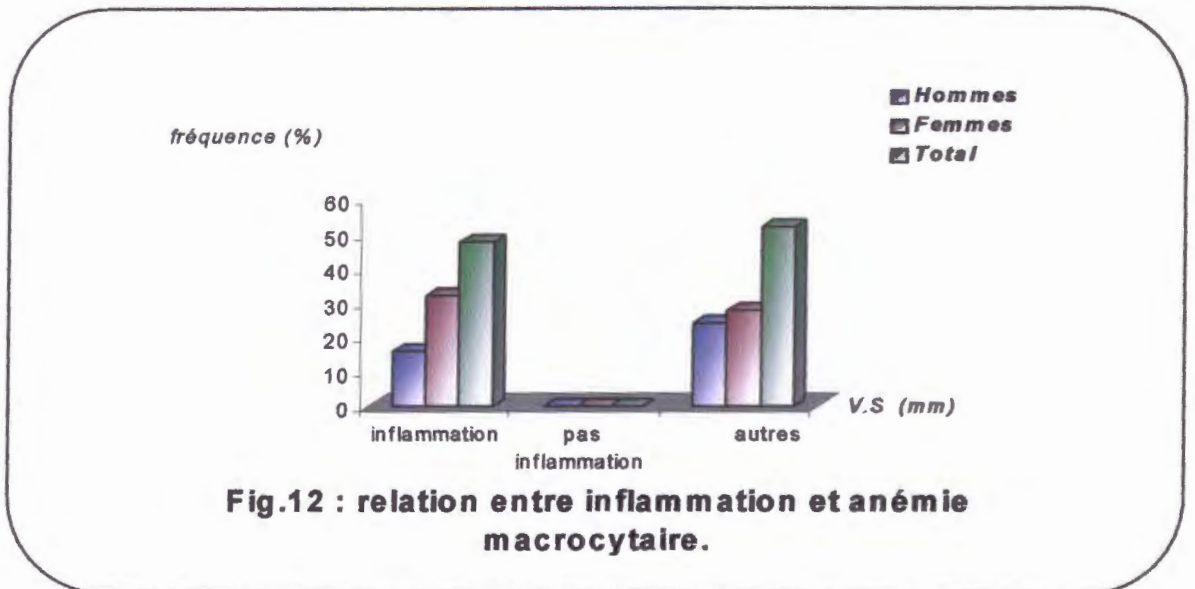
Il importe de savoir que le lien entre l'atteinte hépatique et l'anémie macrocytaire a été établie chez 21% des cas approximativement.

3.2.2.2. Mesure de la vitesse de sédimentation "VS"

Cette étude n'a été possible que pour 24 dossiers soit 48%

Tableau 12 : relation entre inflammation et anémie macrocytaire

Anémie Sexe	Anémie inflammatoire		Anémie non inflammatoire		Autres	
	Nombre cas	Fréquence (%)	Nombre cas	Fréquence (%)	Nombre cas	Fréquence (%)
Femme	16	32	0	0	14	28
Homme	8	16	0	0	12	24
Total	24	48	0	0	26	52



Cette analyse a permis de confirmer la présence d'une inflammation chez 48% des malades.

On note que les causes de 52 % des cas d'anémie macrocytaire dans notre population n'ont pas été identifiées.

3.2.2.3. Etude de l'effet de la VS sur le VGM

La valeur moyenne de la vitesse de sédimentation dans la population étudiée (sexe confondu) est de $= 62,79 \pm 32,97$ mm/h.

L'analyse de la variance (Annexe 8) ne montre aucune différence statistiquement entre les valeurs de VGM en cas de macrocytose : la sévérité de l'anémie macrocytaire est indépendante de l'inflammation.

L'anémie est un syndrome fréquent en pratique médicale quotidienne, son étude doit être minutieuse car de celle-ci découlera " un arbre de décision " dans la conduite à tenir.

Sur le plan biologique, le diagnostic des anémies est facile grâce au dosage de l'hémoglobine et à l'étude de la numération formule sanguine.

Les indices érythrocytaires (VGM et CCMH) donnent des informations essentielles pour la classification, c'est pour quoi une bonne analyse de la simple numération fournit déjà beaucoup d'informations.

L'anémie est une maladie fréquente dans nos services, elle y présente 21,61% des hospitalisations. L'analyse de trois types d'anémies par rapport aux hospitalisations donne des fréquences de 10,98% pour les anémies normocytaires, 8,15% d'anémies microcytaires et 2,48% pour les anémies macrocytaires [Tableau 1]. Ces taux sont très proches de ceux signalés dans des études antérieures réalisées dans des pays en voie de développement [15] étant donné la similitude des conditions socio-économiques et climatiques. Par contre, ces taux calculés apparaissent largement supérieurs à ceux de la littérature des pays industrialisés [52] ; la qualité des prestations médicales et de vie expliquerait cette différence.

Comme plusieurs études, notre travail nous a permis de constater que les anémies macrocytaires étaient les moins fréquentes : 2,48% des hospitalisations dans notre étude , 2,66% dans l'enquête de Djibo et *all* ; de 2000 [15].

En prenant en compte le facteur sexe, le travail montre que l'appartenance au sexe féminin apparaît comme un facteur de risque supplémentaire à l'atteinte par l'anémie en général [$\chi^2_{yates}=4,09$, $\alpha =5\%$], [Annexe 4]. Alors qu'en ne considérant que l'anémie macrocytaire, les femmes étaient également les plus anémiées que les hommes, mais cette différence était statistiquement non significative [$\chi^2_{yates}=0,000548$, $\alpha =5\%$], [Annexe 5]. En outre un sexe-ratio de 2/3 a été trouvé. Cette prédominance féminine est probablement due à des facteurs environnementaux propres au statut féminin : grossesses multiples, géophagie (consommation d'argile pendant la grossesse), pagophagie (impulsion à manger la glace) [49,47].

Sur 435 malades atteints d'anémie, 50 souffraient d'anémie macrocytaire, leurs âges étaient compris entre 19 à 90 ans (moyenne : $56,74 \pm 19,78$ ans). Leur distribution selon l'âge et le sexe montre que chez les femmes les tranches d'âge les plus touchées sont celles de 40 à 80 ans, qui représentent 2/5 de la population, avec les malades de sexe masculin, la majorité se recrutent entre 60 à 80 ans et représentent 1/5 de la population et par

conséquent, la prédisposition à l'anémie semble augmenter avec l'âge. Constat confirmé par le travail de Djibo et *all* ; de 2000 [15], qui montre une prédisposition pour les sujets âgés de 40 ans avec une prédominance féminine probablement due à la multiparité et concernant surtout les femmes en âge de procréer [44].

Les signes cliniques rencontrés sont classiques des anémies [44], chez nos patients, les symptômes présentés à l'admission sont par ordre croissant : atteinte hépatique et diarrhée 6%, ictère 10%, splénomégalie 14%, dyspnée 28%, asthénie 34% et pâleur 72% [Tableau 7]. Cependant notre travail montre que l'examen clinique participe faiblement au diagnostic de l'anémie, étant donné que 64% des patients exhibent entre 1 à 3 signes cliniques et 16% ne manifestaient aucun symptôme, ceci s'expliquerait par le fait que l'anémie malgré son intensité biologique [36% des patients avaient un taux d'hémoglobine (<8 g/dl)] était le plus souvent assez bien supportée, fait corroboré par la littérature [15].

Sur le plan biologique, 3 indices érythrocytaires ont été étudiés en l'occurrence : l'hémoglobine, le VGM et le CCMH. L'étude du premier indice à savoir l'hémoglobine, indice permettant de juger la sévérité de l'anémie [4, 52], donne une valeur moyenne de $8,23 \pm 2,15$ g/dl (I.C à 95%, [7,62 – 8,83]).

Si l'on se réfère à la définition de l'OMS, 30% des malades (1/3 de la population) ont une anémie macrocytaire modérée ($8 < \text{Hb} < 10$ g/dl), 28% des malades (approximativement 1/3 de la population) ont une anémie macrocytaire sévère ($6 < \text{Hb} < 8$ g/dl) alors que 13% soit 1/5 de la population souffrent d'une anémie macrocytaire très sévère ($4 < \text{Hb} < 6$ g/dl) [Tableau 8].

En considérant le sexe des patients, notre étude révèle que les femmes sont plus anémiées que les hommes [Tableau 8]. Les taux d'hémoglobine les plus bas sont assez fréquents chez les patients de sexe féminin, cependant, cette différence est statistiquement non significative ($t=0,61$, $\chi^2_{\text{ Yates}} = 0,56$, $\alpha = 5\%$) [Annexe 6], étant donné que le développement de l'anémie est le même quelque soit le sexe de l'individu considéré.

En fin, l'étude de la sévérité de l'anémie macrocytaire en fonction de l'âge ne montre pas une association particulière avec une classe d'âge donnée ($F=0,429$, $\alpha=5\%$).

Si le taux d'hémoglobine est l'indice érythrocytaire permettant de juger la sévérité de l'anémie, le VGM, est l'indice érythrocytaire permettant de classer les anémies en fonction de la taille des globules rouges [3, 15,54]. La valeur moyenne de cet indice était de $110 \pm 8,97$ fl, (I.C à 95%, [107,48 – 112,51]), 3/5 de la population ont une macrocytose modérée ($100 \leq \text{VGM} \leq 110$ fl), 1/4 présente une macrocytose franche ($110 \leq \text{VGM} \leq 120$ fl), le reste de la population soit 1/6 souffrent d'une macrocytose très franche ($\text{VGM} \geq 120$ fl).

L'analyse statistique de la liaison entre le niveau de macrocytose (modérée, franche, très franche) et l'âge d'une part et le sexe des patients d'autre part ne montre pas de risque particulier pour un sexe donné ni pour une classe d'âge donnée [$t=0,38$, $F=0,48$, $\alpha=5\%$], [Annexe 7].

En effet, la macrocytose observée fréquemment chez les femmes et plus particulièrement chez les multipares, ou lors des grossesses gémellaires ou rapprochées s'expliquerait par l'accroissement des besoins en vitamine B₁₂ et B₉ [15,49]. Donc en dehors des situations extraphysiologiques, la macrocytose est le plus souvent liée aux conditions de vie défavorables qui majorent les carences en folates : insuffisances d'apports, elles sont le fait de la pauvreté (aussi bien dans le tiers monde que dans les pays occidentaux), de l'alcoolisme, de certaines habitudes alimentaires notamment l'ébullition prolongée et l'absence de crudités dans l'alimentation [49]. Ceci permet d'expliquer l'éventuelle absence de lien entre le sexe, l'âge et le degré de macrocytose retrouvés dans notre étude.

Quant à l'étude du troisième indice érythrocytaire, le CCMH, une moyenne de $33,39 \pm 2,71$ g/dl, (**I.C à 95%, [32,62 – 34,15]**) a été calculée dans la population. L'anémie macrocytaire était normochrome ($30 \leq \text{CCMH} \leq 35$ g/dl) chez 9/10 de la population et hypochrome chez le reste ($\text{CCMH} < 30$ g/dl), [Tableau 1], une telle observation est signalée par d'autres auteurs [49,54].

En effet, la macrocytose est volontiers liée à un trouble de synthèse de l'ADN et non à un trouble du métabolisme de l'hémoglobine et dont la perturbation est à l'origine de faibles valeurs de CCMH [6, 33,49]. Ainsi la macrocytose explique que des sujets ayant déjà des taux très abaissés de globules rouges tolèrent encore relativement bien leur anémie [49].

D'autres anomalies biologiques sont fréquemment rencontrées en associations avec les signes hématologiques.

En effet, le dosage des transaminases chez 28 malades révèle que 1/5 des patients ont une atteinte hépatique associée à l'anémie macrocytaire, alors que chez le reste des patients (4/5), l'atteinte hépatique n'a pas été confirmée ou infirmée.

En fin, du même, la vitesse de sédimentation (VS) a permis de trouver une éventuelle association entre l'anémie macrocytaire et une inflammation chez 48% de nos patients.

Conclusion générale

L'anémie macrocytaire regroupe un ensemble d'anémies caractérisées par des anomalies morphologiques portant essentiellement sur la lignée rouge. Les globules rouges sont partiellement de grande taille avec un volume globulaire moyen (VGM) supérieur à 100 fl.

Malgré leurs disparités, les anémies macrocytaires avec ou sans mégaloblastose médullaire, sont volontairement liées à un trouble du métabolisme de la vitamine B₁₂ et/ou B₉ responsable d'un blocage de la synthèse d'ADN en phase S du cycle cellulaire entraînant un défaut de mitoses qui est à l'origine de la grande taille des cellules retrouvées au niveau de la moelle et du sang circulant.

Il convient de souligner, d'une part, que toutes les anémies mégalo-blastiques ne sont pas dues à une carence vitaminique, mais qu'elles peuvent se révéler d'un blocage de la synthèse d'ADN d'origine congénitale ou acquise, toxique ou néoplasique ; et d'autre part, que l'anémie mégalo-blastique n'est qu'une conséquence lointaine et non obligatoire de la carence vitaminique. Celle-ci doit être recherchée devant des manifestations hématologiques discrètes, voire même en leur absence dans un contexte clinique évocateur.

Même si nous ne pouvons pas faire une inférence sur la population, notre travail a un intérêt épidémiologique, particulier pour un certain nombre de données :

- 2,48% de la population présentent une anémie macrocytaire.
- Les femmes sont significativement plus souvent anémiées que les hommes (60%des cas) avec $\chi^2=4,09$.
- Un sexe-ratio de 2/3 est calculé.
- La tranche d'âge la plus touchée est celle de : [60-80] ans avec un taux de 36% des malades.
- 84% des malades présentent des signes cliniques contre seulement 16% qui n'ont aucun signe.
- 26% de la population semblent souffrir d'une anémie macrocytaire sévère avec un taux d'hémoglobine d'environ (6-8) g/dl.

La fréquence élevée de l'anémie (macrocytaire ou non) notamment chez les femmes, et les complications liées à la morbidité et à la mortalité, imposent une stratégie préventive s'appuyant sur une sensibilisation et éducation sanitaire :

- Diminution de nombre de grossesses non souhaitées.
- Espacement des grossesses
- accroître la connaissance de l'anémie.
- Supplémentation martiale, en folates et en vitamine B₁₂.

- Inclure systématiquement un régime alimentaire riche en vitamine B₉ et en vitamine B₁₂ en particulier chez les femmes en âge de procréer, allaitantes et enceintes.

Références bibliographiques

1. **Ahmed nacer R. (2003).** Anémies carencielles. In : Farida S ed Abrégé d'hématologie. Office des publications universitaires. PP : 58- 66
2. **Allen RH, Seetharam B, Podell E, Alpers DH. (1978).** Effect of proteolytic enzymes on the binding of cobalamin to R protein and intrinsic factor. *J.Clin.Invest.* 61: 47-54.
3. **Atanda HL, Bon JC, Force-Barge P, Porte J, Rodier J. (1997).** Contribution à l'étude de la prévalence de l'anémie chez l'enfant en milieu tropical. GM.S.ELF-CONGO-POINTE-NOIRE. *Médecine d'Afrique Noire* : 44 (1).
4. **Baidy.Blo-Koue Y, Bassiron LY. (1996).** Anémie nutritionnelle de la grossesse à Nowakchott. *Médecine d'Afrique Noire* : 43 (6).
5. **Bailey LB, Gregory III JF. (1999).** Folate metabolism and requirements. *J. Nutr.* 129: 779-782.
6. **Barters F. (1994).** Anémie macrocytaire. In: Najnan A, Verdy E, Potron G, Isnara F, eds. *Hématologie. Tome I.* Edition Marketing-Paris. PP: 273-289.
7. **Bermond P, leimoine A. (1998).** Vitamine B₁₂. *Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), thérapeutique, 25152 B⁵⁰.* PP : 2-4.
8. **Bernard J, Lévy JP, Varet B, Clanvel P, Rain JD, Sultan Y. (1998).** *Hématologie.* 9^{ème} ed. Masson- Paris. PP : 40-42.
9. **Berrah. (2002).** Les anémies. Sidal santé N° 4. Groupe saidal. PP : 59-64.
11. **Blacque-Belair A. (1984).** Dictionnaire médical clinique pharmacologique et thérapeutique 3^{ème} ed, 2^{ème} tirage. Office de publication universitaires. Alger. PP : 276-278.
12. **Borel JP. (1999).** Biochimie pour le clinicien : mécanismes moléculaires et chimiques à l'origine des maladies. Editions Frison-Roche-Paris. PP : 167.
13. **Casassus P. (1999).** Diagnostic des anémies macrocytaires. *Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris).* Akos Encyclopédie Pratique de médecine, 4 – 0015, 4P.
14. **Cooper B. (1994).** Les anémies macrocytaires mégalo-blastiques. In : Longpré B. *Les anémies.* 2^{ème} ed. Montréal. Canada. Masson. PP: 69-70, 75.
15. **Djibo A, Doudou-Halidou M, Granic G, Degbey H. (2000).** Anémies macrocytaires enquête diagnostique à Niamey (NIGER) à propos de 85 cas. *Médecine d'Afrique Noire* : 47(6).
16. **Dora B, Belabes S, Smaili F, Bouzid k. Belhani M (1992).** *Hématologie. Tome1.* Office des publications universitaires. PP : 20, 133-134, 136-138.

18. Garbon F, Barro C. (2003). Guide pratique d'hématologie. Masson-Paris. PP : 79, 81.
19. Garrett RH, Grisham CM. (2000). Biochimie traduction de la 2^{ème} édition américaine par Lubo-Chinsky B. de Boeck université. PP : 603-604.
20. Goodman-Gilman A. (1996). Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9^{ème} édition. Mc Graw-Hill international (UK). PP: 1313-1317, 1319-1322.
22. Gregory III JF, Williamson J, Bailey LB, Toth JP. (1998). Urinary excretion of [²H₄] folate by nonpregnant women following a single oral dose of [²H₄] folic acid is a functional index of folate nutritional status. *J. Nutr.* 128: 1907-1912.
23. Guéant JL, Lambert D, Schohn H, Nicolas JP. (1996). Les cobalamines (vitamine B₁₂). Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Thérapeutique, 25-202-E-40, Endocrinologie-Nutrition, 10-551-A-10, *Hématologie*, 13-001-D-10. PP.5.
24. Herbert V. (1987). Making sense of laboratory tests of folate status: folate requirements to sustain normality. In: Zagalak B, Friedrich W, Walter Gryter. Eds. Vitamin B₁₂. PP. 119-127
25. Hoffbrand V, Provan D. (1997). ABC of clinical haematology: Macrocytic anaemias. *Br. Med.J.*314: 430-433.
26. Joubert F, Hammoud C, Chevallier B. (2000). Carences vitaminiques (hormis la carence en vitamine D). Encycl. Méd. Chir. (Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie, 4 -056-A- 10, PP.5.
27. Koury MJ, Horne DW, Brown ZA, Pietenpol JA, Bount C, Ames BN, Hard R, Koury ST. (1997). Apoptosis of late- stage erythblasts in megaloblastic anaemia: association with DNA damage and macrocyte production. *Blood.* 89: 4617- 4623.
28. Lehninger AL. (1989). Lehninger: Principes de biochimie. 2^{ème} triage. Paris : Flammarion Médecine-sciences. PP : 260-264, 522, 754, 773, 774.
29. Lender T, Delavault R, Le Moigne A. (1994). Dictionnaire de biologie. 3^{ème} éd. Paris. Presses universitaires. PP : 449.
30. Michelon H. (2003). Métabolisme de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique. Document édité par laboratoire d'hématologie du C.H.U. D'Angers, France.
31. Morin Y et all. (2002). Petit Larousse de la médecine. 2^{ème} éd. Larousse-Bordas -HER. PP : 16, 1034.
32. Pasquet C. (1983). L'assimilation de la vitamine B₁₂ et de ses analogues dans mucoviscidose. Thèse de docteur de 3^{ème} cycle. Université de Nancy I. France.
33. Piette M et Piette C. (1975). Abrégé de cytologie et de physiologie hématologique. Masson et C^{ie}, Paris. PP : 27-28.
34. Potier de Courcy G. (2005). Le point sur le rôle des folates. Cholé-Doc, N°92.

35. **Rondon MR, Trzebiatowski JR, Escalante-Semerena JC. (1997).** Biochemistry and molecular genetic of cobalamin biosynthesis. In: Progress in nucleic acid research and molecular biology. Vol.56. Academic Press. PP: 347-387.
36. **Schmidt PM. (1992).** Medicaments anti-anémiques. In: Schorderet M et collaborateurs: Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Volume2. Office des publications universitaires. PP: 608-611.
37. **Searcy RL. (1969).** Diagnostic biochemistry. New York: Mc Graw-Hill. PP: 223-228, 573-582.
38. **Seyoum E, Selhule J. (1998).** Properties of food folates determined by stability and susceptibility to intestinal pteroyl polyglutamate hydrolase action. *J. Nutr.* 128: 1956-1960.
39. **Silbernagl S, Despopoulos A. (1993).** Atlas de poche de physiologie. 2^{ème} édition française. Paris : Flammarion Médecines-Sciences. PP : 226-227.
40. **Sotto J-J. (2005).** Anémies macrocytaires et mégalo-blastiques. Corpus, Médical-Grenoble.
41. **Sultan C, Gouanlt -Heilmann M, Imbert M. (1994).** Aide mémoire d'hématologie. Paris : Flammarion Médecine-Science. PP : 80, 82-83.
42. **Verroust PJ, Kozyraki R. (1999).** Le récepteur du complexe facteur intrinsèque/ vitamine B₁₂ la cubiline, est une protéine multiligand dont les anomalies sont responsables de l'anémie mégalo-blastique héréditaire d'Imerslund-Gräsbeck. *Hématologie.* 5. PP : 273-278.
43. **Vovan L, Perrimond H. (1982).** Anémies mégalo-blastique. In : Orsini O, Mattel M, Vovan L, Perrimond H. hématologie pédiatrique. Flammarion, Médecine-science. PP : 84, 89.
44. **Wajcman H, Lantz B, Girot R. (1992).** Les maladies du globule rouge. Paris. Inserm. Flammarion Médecine-sciences. PP : 129-125.
45. **Zittoun J. (2002).** Anémies carencielles. Encycl. Méd. Chir (édition scientifiques et médicales. Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés). *Hématologie.* 13-001-A-10.
46. **Zittoun J. (1998).** Anémies macrocytaires de l'adulte : physiopathologie, étiologie, diagnostic et traitement. La revue du praticien (Paris) 1998, 48. 899-904.
47. **Zittoun J. (1992).** Vitamine B₁₂ et folates. In : Dreyfus B. l'hématologie .3^{ème} éd.1 vol. Flammarion Médecine-Science, Paris. PP : 66-76.
48. **Zittoun J. (1992).** Matériaux nécessaires à l'identification de globule rouge. In: Berton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP, eds. Hématologie de Bernard Dreyfus. 3^{ème} éd. Paris : Flammarion Médecine-Science. PP : 66-76.
49. **Zittoun R, Zittoun J. (1992).** Anémies mégalo-blastiques. In : Berton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP, eds. Hématologie de Bernard Dreyfus. 3^{ème} éd. Paris : Flammarion Médecine-Science. PP : 523-536.

50. Zittoun R, Smama M, Bernardon A. (1982). Manuel hématologie. Dion éditeur. Paris. PP : 59, 61-63.

51. Zittoun R, Smama M, Marie JP. (1992). 4^{ème} édition. (1998), 5^{ème} édition. Manuel d'hématologie. Dion éditeur. Paris. PP : 47, 52-53, 60-62.

Autres références bibliographiques

52. Institut national de nutrition et de technologie alimentaire (INNATA). (2002). Les anémies en Tunisie : causes et mesures d'intervention. Ministre de la santé publique. Tunis.

53. UNICEF/ UNU/ WHO. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control.

Genève, organisation mondiale de la santé. 2001(WHO/ NHD/ 01,3; <http://www.who.int/nut/documents/ida-assessment-prevention-control.pdf>, consulté le 13 décembre 2004).

54. WHO. Turning the tide of malnutrition: responding to the challenge of the 21st centry, Genève: WHO, 2000 (WHO/ NHD, 00, 7).

Annexes

Annexe 01

Fiche Technique

1. Données sociodémographique.

- Age :
- Sexe :
- Poids
- Profession :
- Statut marital :
- Wilaya :
- Commune :
- Année d'admission :

2. Données cliniques.

- Pâleur
- Asthénie
- Dyspnée
- Céphalée
- Tachycardie
- Anorexie
- Ictère
- Splénomégalie
- Etat générale
- Atteint hépatique
- Atteint rénale
- Diarrhée
- Dyspepsie
- Amaigrissement

3. Donnés paracliniques.

*** FNS**

- HB :
- GR :
- GB :
- PLT :
- HT :
- VGM:
- CCMH :
- TCMH:

***VS :**

*** Fer sérique :**

- TGO :
- TGP :
- Frottis :

*** Traitement :**

Annexe n° 02 : donnés biologiques des malades de sexe féminin

Femme		Hb	GR	GB	PLT	HT	VGM	CCMH	TCMH	VS	TGO	TGP
Age	Année	(g/dl)	10 ⁶ /µl	10 ³ /µl	10 ³ /µl	(%)	(fl)	(g/dl)	(pg)	(mm)	(ui/l)	(ui/l)
51	(02 - 06)	8,5	2,19	6	285	25,9	120,8	32,7	39,5	---	---	---
54	(02 - 06)	7,4	2,33	91,5	611	24,7	105,9	30	31,8	(18 - 40)	39	27
53	(12 - 05)	5,7	1,55	64,9	624	18,6	119,7	30,6	36,6	---	---	---
65	(09 - 05)	6,4	1,69	2,6	268	20,8	123	30,5	27,6	---	15	16
41	(08 - 05)	10,4	3,62	19,3	152	36,8	101,7	28,2	28,7	(51 - 84)	9	5
25	(07 - 05)	10	2,63	2,6	104	27,9	106	35,8	38	(64 - 116)	---	---
23	(08 - 05)	5,6	1,55	1,7	74	17,2	111	32,3	35,9	(27 - 70)	150	112,4
36	(01 - 05)	8,6	2,36	21	201	24,6	104,5	34,8	36,4	---	---	---
35	(01 - 04)	9	2,74	12,2	162	30,6	111,3	29,4	32,7	---	165	130
41	(06 - 05)	11	3,54	11,1	507	36	101,5	30,6	31	---	---	---
85	(04 - 05)	8,2	2,96	7,9	171	23,1	107	35,5	38	---	---	---
61	(04 - 05)	11,7	3,39	7,8	222	34,2	100,9	34,3	34,6	(80 - 109)	---	---
33	(02 - 05)	5,6	1,37	13,8	249	16,7	122	33,3	40,6	---	123	18
90	(02 - 05)	9,1	2,40	77,6	106	26,6	111	34,2	37,9	(40 - 80)	54	31
81	(02 - 05)	6,7	1,50	9,7	386	18,9	152,4	35,7	44,8	(30 - 56)	49	15
71	(02 - 05)	11,4	2,71	5	149	33	121,7	34,7	42,2	---	12	12

Femme		Hb	GR	GB	PLT	HT	VGM	CCMH	TCMH	VS	TGO	TGP
Age	Année	(g/dl)	10 ⁶ /µl	10 ³ /µl	10 ³ /µl	(%)	(fl)	(g/dl)	(pg)	(mm)	(ui/l)	(ui/l)
46	(01 - 05)	8,6	2,15	1,90	18	24,8	115,4	34,9	40,3	(41 - 93)	---	---
74	(01 - 05)	10,6	2,86	10,1	48	30,4	106,2	35	37,2	(20 - 58)	13	71
48	(01 - 05)	8,5	2,33	20	257	24,4	104,8	34,7	36,3	(55 - 87)	172	103
19	(08 - 05)	6,8	2,42	4,1	355	24,8	102,5	27,5	28,2	---	---	---
64	(11 - 04)	7,3	2,13	5,8	140	22,3	104,6	32,9	34,4	(105- 140)	09	04
39	(07 - 04)	8,1	2,24	2,5	---	24	107,1	33,6	36	(68 - 112)	10	04
44	(06 - 04)	9,7	2,63	1,8	---	26,7	101,6	36,2	36,8	---	90	05
70	(07 - 04)	6,4	1,85	2,1	---	18,4	101	34,4	34,4	(51 - 98)	14	02
29	(07 - 04)	7,6	1,91	1,8	103	22	115,2	34,4	39,6	(82 - 123)	14	08
71	(08 - 04)	7,9	2,07	6,2	149	24,4	118	32,4	38,2	---	19	05
71	(08 - 04)	6,6	1,49	3,3	133	18,8	126,4	35	44,2	---	---	---
32	(06 - 05)	8,1	2,19	2,5	213	23,1	105,5	35	36,9	(86 - 131)	---	---
55	(02 - 04)	8,8	2,45	2,8	69	25,2	102,7	34,8	35,7	(56 - 96)	61	18
58	(01 - 04)	11,5	3,66	6,7	156	39,7	108,3	29	31,4	---	04	47

Annexe 03 : données biologiques des malades de sexe masculin.

Homme		Hb (g/dl)	GR 10 ⁶ /µl	GB 10 ³ /µl	PLT 10 ³ /µl	HT (%)	VGM (fl)	CCMH (g/dl)	TCMH (pg)	VS (mm)	TGO (ui/l)	TGP (ui/l)
Age	Année											
36	(05 - 05)	9	2,68	18,1	249	26,9	101	33,3	33,4	(40 - 49)	---	---
42	(12 - 05)	5,6	1,32	3,1	160	14,2	108,1	42,8	39,6	(135- 147)	---	---
42	(11 - 05)	5,5	1,46	3,1	---	15,3	104,7	35,8	37,5	---	---	---
74	(11 - 05)	11,5	3,46	89,3	71	35,6	102,9	32,3	33	---	64	13
80	(11 - 05)	12,7	3,8	6,4	195	38,5	101,3	32,9	33,3	---	---	---
88	(06 - 05)	10,8	3,23	16,8	489	32,9	102	32,8	33,4	(120 -129)	---	---
53	(09 - 05)	4,4	1,39	8,4	315	14,3	102,8	30,8	31,7	---	15	3
84	(08 - 05)	4	1,08	2,1	32	12,1	112,2	33,1	37,2	(58 - 85)	37	19
57	(06 - 05)	9,4	1,39	3	84	---	142,4	35,40	50,40	(35 - 68)	---	---
34	(05 - 05)	10,7	3,08	8,5	41	31,3	101,8	34	34,7	---	---	---
72	(05 - 05)	6,1	1,68	4,9	13	19,3	115	31,5	36,2	---	---	---
72	(05 - 04)	7,3	2,03	5,1	108	22,7	111,5	32,3	36,1	---	20	12
63	(06 - 04)	5,9	1,45	3,8	168	16,7	115,1	35,5	40,8	---	41	34
60	(07 - 04)	8,5	2,40	2,8	211	26,1	104,9	32,6	34,2	(130 -135)	---	---
48	(08 - 04)	7,7	---	2,7	118	---	107	---	---	---	---	---

Homme		Hb	GR	GB	PLT	HT	VGM	CCMH	TCMH	VS	TGO	TGP
Age	Année	(g/dl)	10 ⁶ /μl	10 ³ /μl	10 ³ /μl	(%)	(fl)	(g/dl)	(pg)	(mm)	(ui/l)	(ui/l)
60	(09 - 04)	5,3	1,48	2,7	150	16,1	109	—	—	—	51	21
87	(01 - 06)	12,3	3,67	8	189	—	103,3	—	—	—	—	—
77	(09 - 04)	9,2	2,7	13,6	131	27,6	102,1	33,4	34,1	—	24	50
71	(02 - 04)	6,6	1,81	5	166	23,1	127,9	28,7	36,8	(53 - 100)	04	10
72	(09 - 04)	7,6	1,9	3,4	—	31,4	112,8	35,5	40	(62 - 162)	76	12

Annexe 04

1. étude du sexe dans la population générale

1.1. Test de χ^2

Hypothèse H_0 : l'anémie est indépendante du sexe.

- Les effectifs empiriques (fréquences ou effectifs observés)

Malades Sexe	Anémiques	Non anémiques	Total
Femme	266	878	1144
Homme	169	700	869
Total	435	1578	2013

- Calcul des effectifs théoriques

Malades Sexe	Anémiques	Non anémiques
Femmes	247,21	896,79
Hommes	187,79	681,21

- Calcul de χ_c^2 :

$$\chi_c^2 = \frac{\sum (|e_c - e_r| - 0,5)^2}{e_r}$$

$$\chi_c^2 = 4,09$$

$$v = (n-1)(p-1) = (2-1)(2-1) = 1, \quad \alpha = 5\%.$$

$$\chi_r^2 (\alpha=5\%, v=1) = 3,841$$

$$\chi_c^2 > \chi_r^2 \Rightarrow \text{on rejette } H_0 \text{ au seuil } \alpha = 5\%.$$

$$\chi_c^2 < \chi_r^2 \Rightarrow \text{on accepte } H_0 \text{ au seuil } \alpha = 5\%.$$

$$\text{On a : } \chi_c^2 = 4,09 \quad \text{et} \quad \chi_r^2 = 3,841.$$

$$\chi_c^2 > \chi_r^2$$

Donc on rejette l'hypothèse H_0 au seuil $\alpha = 5\%$ et l'anémie est dépendante du sexe.

Annexe 05

1. prévalence de l'anémie macrocytaire selon le sexe

1.1. Test de χ^2

Hypothèse H_0 : l'anémie macrocytaire est indépendante du sexe.

- Les effectifs empiriques (fréquences ou effectifs observés)

Type d'anémie \ Sexe	Anémie macrocytaire	Autres types d'anémie	Total
Femme	30	236	266
Homme	20	149	169
Total	50	385	435

- Calcul des effectifs théoriques

Type d'anémie \ Sexe	Anémie macrocytaire	Autres types d'anémie
Femme	30,57	235,43
Homme	19,43	149,57

- Calcul de χ_c^2 :

$$\chi_c^2 = \frac{\sum (|e_c - e_T| - 0,5)^2}{e_T}$$

$$\chi_c^2 = 0,000548$$

$$v = (n-1)(p-1) = (2-1)(2-1) = 1, \quad \alpha = 5\%.$$

$$\chi_T^2 (\alpha=5\%, v=1) = 3,841$$

$$\chi_c^2 > \chi_T^2 \Rightarrow \text{on rejette } H_0 \text{ au seuil } \alpha = 5\%.$$

$$\chi_c^2 < \chi_T^2 \Rightarrow \text{on accepte } H_0 \text{ au seuil } \alpha = 5\%.$$

$$\text{On a : } \chi_c^2 = 0,000548 \quad \text{et} \quad \chi_T^2 = 3,841.$$

$$\chi_c^2 < \chi_T^2$$

Donc on ne peut pas rejeter l'hypothèse H_0 au seuil $\alpha = 5\%$ et l'anémie macrocytaire est indépendante du sexe.

Annexe 06

1. l'effet de sexe sur la chute d'hémoglobine

1.1. Test de Student

H_0 : la chute de l'hémoglobine est indépendante du sexe : $m_1 = m_2$

H_1 : la chute de l'hémoglobine est dépendante du sexe : $m_1 \neq m_2$

* Femme: $8 \pm 2, 63$ g/d l ($m_2 \pm s_2$)

* Homme: $8, 39 \pm 1,97$ g /d l ($m_1 \pm s_1$)

$$\sigma = \sqrt{\frac{n_1 s_1^2 + n_2 s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}} \Rightarrow \sigma = 2,21$$

$$t_{\text{cal}} = \frac{m_1 - m_2}{\sigma \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \Rightarrow t_{\text{cal}} = 0,61$$

ddl = 48 , $\alpha = 5\%$.

Avec un test bilatéral au seuil : 0,05, on rejette l'hypothèse H_0 si la valeur de t_{cal} étant extérieure à l'intervalle : $[-t_{\text{tab}}, +t_{\text{tab}}]$.

$t_{\text{tab}} (\alpha = 5\%, v = 48) = 2,012$.

Pour 48 degrés de liberté, on a l'intervalle $[-2,012, +2,012]$ donc le t_{cal} ne dépasse pas l'intervalle \Rightarrow on accepte l'hypothèse H_0 au seuil de signification $\alpha = 5\%$.

On conclut qu'il n'y a pas de différence significative entre les taux d'hémoglobine chez les deux sexes.

1.2. Test de χ^2

Hypothèse H_0 : la sévérité de l'anémie est indépendante du sexe.

- Les effectifs empiriques (fréquences ou effectifs observés)

Sexe \ Anémie	Anémie		Totaux
	sévère (< 8)	modérée (≥ 8)	
Femmes	12	18	30
Hommes	11	9	20
Total	23	27	50

- Calcul des effectifs théoriques :

Sexe \ Anémie	Anémie	
	sévère (< 8)	modérée (≥ 8)
Femmes	13.8	16.2
Hommes	9.2	10.8

$$\bar{X} = 8,23 \quad \text{et} \quad S^2 = 4,62$$

Variation	d.d.l	Variance	F
Entre échantillon $V_B = \sum N_i (\bar{X}_i - \bar{X})^2$ $V_B = 8,3256$	a-1 4	$S_A^2 = \frac{V_B}{a-1} = 2,081$	$F_c = \frac{S_A^2}{S_R^2}$ $F_c = 0,429$
Résiduelle $V_R = V_T - V_B$ $V_R = 218,05$	N-a 45	$S_R^2 = \frac{V_R}{a-1} = 4,85$	
Total $V_T = S^2 (N-1)$ $V_T = 226,38$	N-1 49		

$$F_{\alpha=5\% (v1=4, v=45)} = 2,45.$$

$F_c < F_T \Rightarrow$ on rejette pas H_0

Donc la sévérité de l'anémie est indépendante de l'âge des patients.

Annexe 07

1. l'effet de sexe sur le VGM

1.1. Test de student

H_0 : le VGM est indépendant du sexe.

H_1 : le VGM est dépendant du sexe.

* Femme : $109,39 \pm 10,24$ (g/dl).

* Homme : $110,42 \pm 8,18$ (g/dl).

$$\sigma = \sqrt{\frac{n_1 s_1^2 + n_2 s_2^2}{n_1 + n_2 + 2}} \Rightarrow \sigma = 9,24 \quad , \quad t_{cal} = \frac{m_1 - m_2}{\sigma \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{1}{n_2}}} \Rightarrow t_{cal} = 0,38$$

$$ddl = 48 \quad \alpha = 5\%$$

$$t_{tab}(\alpha = 5\%, \nu = 48) = 2,012.$$

t_{cal} ne dépasse pas l'intervalle $[- 2,012, + 2,012]$: on rejette pas H_0 : donc le VGM est indépendant du sexe.

2. l'effet de l'âge sur le VGM

2.1. L'Anova

H_0 : le VGM est indépendant de l'âge.

H_1 : le VGM est dépendant de l'âge.

Age Hb	< 20	[20, 40[[40, 60[[60, 80[≥ 80
	102,25	106	120,8	123	107
		111	105,9	109	111
		104,5	119,7	121,7	125,4
		111,3	101,7	106,2	101,3
		122	101,5	104,6	102
		107,1	115,4	101	112,2
		115,2	104,8	118	103,3
		105,5	101,6	126,4	
		101	102,7	102,9	
		101,8	100,3	115	
			108,1	111,5	
			104,7	115,1	
			102,8	104,9	
			142,4	109	
			107	102,1	
				127,9	
				112,8	
\bar{X}_i	102,5	108,54	109,826	112,417	108,885

$$\bar{X} = 110,172$$

$$S^2 = 78,85.$$

Variation	d.d.l	Variance	F
Entre échantillon $V_B = \sum N_i (\bar{X}_i - \bar{X})^2$ $V_B = 160,574$	$a-1$ 4	$S_A^2 = \frac{V_B}{a-1} = 40,143$	$F_c = \frac{S_A^2}{S_R^2}$ $F_c = 0,48$
Résiduelle $V_R = V_T - V_B$ $V_R = 3703,076$	$N - a$ 45	$S_R^2 = \frac{V_R}{N - a} = 82,29$	
Total $V_T = S^2 (N-1)$ $V_T = 3863,65$	$N - 1$ 49		

$$F_{\alpha=5\% (v_1=4, v_2=45)} = 2,45.$$

$F_c < F_T \Rightarrow$ on rejette pas H_0

Donc le VGM est indépendant de l'âge.

Annexe 08

1. l'effet de VS sur le VGM

1.1. Anova

H_0 : la sévérité de la macrocytose est la même en cas de l'inflammation.

H_1 : la sévérité de la macrocytose est dépendante de l'inflammation.

VS \ VGM	[100, 110[[110, 120[[120, 130[≥ 130
	18	27	30	35
	51	40	53	
	64	41		
	80	82		
	20	58		
	55	62		
	105			
	68			
	51			
	86			
	56			
	40			
	135			
	120			
	130			
\bar{X}_i	71,933	51,666	41,5	35

$$\bar{X} = 62,79 \quad \text{et} \quad S^2 = 1087,02$$

Variation	d.d.l	Variance	F
Entre échantillon $V_B = \sum N_i (\bar{X}_i - \bar{X})^2$ $V_B = 3675,182$	a-1 3	$S_A^2 = \frac{V_B}{a-1} = 1225,06$	$F_c = \frac{S_A^2}{S_R^2}$ $F_c = 1,148$
Résiduelle $V_R = V_T - V_B$ $V_R = 21326,278$	N - a 20	$S_R^2 = \frac{V_R}{N-a} = 1066,31$	
Total $V_T = S^2(N-1)$ $V_T = 25001,46$	N - 1 23		

$$F_{\alpha=5\% (u=3, v=20)} = 3,10.$$

$F_c < F_T \Rightarrow$ on rejette pas H_0

Donc la sévérité de la macrocytose est indépendante de l'inflammation

ملخص

من أجل تقييم نسبة مرض فقر الدم الماكروسيطي ومختلف مظاهره الوبائية في القطاع الصحي بجيجل (مصلحة الطب الداخلي) تم إنجاز دراسة وصفية، استقرائية ورجعية غطت الفترة الممتدة من حانفي 2004 إلى فيفري 2006 .

الدراسة طبقت على مجتمع مكون من 50 مريضا ؛ 30 امرأة مقابل 20 رجلا فقط مصابين بمرض فقر الدم الماكروسيطي

متوسط عمر المرضى هو $56,74 \pm 19,78$ سنة. القيمة المتوسطة لمعدل الهيموغلوبين هي $8,23 \pm 2,15$ غ/دل و القيمة المتوسطة لـ VGM هي $110,01 \pm 8,97$ قل تؤكد الإصابة بمرض فقر الدم الماكروسيطي.

اختبار الـ CCMH أظهر أن فقر الدم الماكروسيطي هو ذو معدل هيموغلوبين معتدل في 89,80% من الحالات و ذو معدل هيموغلوبين منخفض في 10,2% من الحالات.

دراسة نسبة مرض فقر الدم بالنسبة للعمر لم تبين أية علاقة خاصة مع فئة عمر معينة عند مرضانا ؛ مع ذلك، خطر هذا المرض يبدو كبيرا ، لاسيما بالنسبة للأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 30-60 سنة (36% من الحالات).

تحليل عامل الجنس أظهر أن الإلتواء إلى الجنس الأنثوي يبدو كعامل خطر إضافي للإصابة بمرض فقر الدم ($\chi^2 = 4,09$)، بنسبة ذكور إلى إناث تساوي 2/3.

في النهاية بين عملنا أن تشخيص مرض فقر الدم في مصلحتنا بيولوجي (FNS 100%) ؛ الإختبار السريري يساهم بضعف في التشخيص (16% لا يبدوون أي عرض ، 64% يبدوون من 1 إلى 3 أعراض و 20% يبدوون أكثر من 3 أعراض).

الكلمات المفتاح : فقر الدم الماكروسيطي ، الهيموغلوبين ، الـ VGM ، الـ CCMH ، العمر .

Summary

In order to evaluate the frequency of macrocystic anaemias and its different epidemiological aspects in the hospital of Jijel (internal medicine service), a descriptive study, deductive and retrospective is achieved covering the period of January 2004 to February 2006

The study was about a population of 50 patient; 30 women against only 20 men affected by macrocystic anaemia.

The average age of patients is of $56,74 \pm 19,78$ years. The average value of the hemoglobin rate is of $8,23 \pm 2,15$ g/dl and the one of VGM is of $110,01 \pm 8,97$ fl ratifying the attack by macrocystic anaemia.

The exam of the CCMH revealed that the macrocystic anaemia is normochromic in 89, 80% of the cases and hypochromic in 10,2% of the cases.

The study of the anaemia frequency according to age doesn't show a particular association with a class of age given at our patients; however, the risk of anaemia appears important, notably for the topics aged from 60 to 80 years (36% of cases).

The analysis of the factor sex revealed that the adherence to the feminine sex appears like a factor of supplementary risk to the attack by anaemia ($\chi^2 = 4,09$), a sex-ratio of 2/3 is calculated.

Finally, our work shows that the diagnosis of anaemia in our service is biologic (FNS 100%); the clinical exam participates weakly in the diagnosis (16% don't present any sign, 64% have 1 to 3 signs and 20% have more than 3 signs).

Key words: macrocystic anaemia, hemoglobin, VGM, CCMH, age.

Date de soutenance : 09 Juillet 2006

Thème

Anémie macrocytaire : étude descriptive et rétrospective

Résumé

A fin d'évaluer la fréquence des anémies macrocytaires et ses différents aspects épidémiologiques en milieu hospitalier jijilien (service de médecine interne), une étude descriptive, déductive et rétrospective est réalisée couvrant la période de Janvier 2004 à Février 2006.

L'étude a porté sur une population de 50 patients ; 30 femmes contre seulement 20 hommes atteints d'anémie macrocytaire.

L'âge moyen des patients est de $56 \pm 19,78$ ans. La valeur moyenne du taux d'hémoglobine est de $8,23 \pm 2,15$ g/dl et celle de VGM est de $110,01 \pm 8,97$ fl ratifiant l'atteinte par l'anémie macrocytaire.

L'examen du CCMH a révélé que l'anémie macrocytaire est normochrome dans 89,80% des cas et hypochrome dans 10,2% des cas.

L'étude de la fréquence de l'anémie en fonction de l'âge ne montre pas une association particulière avec une classe d'âge donnée chez nos malades ; cependant, le risque d'anémie apparaît important, notamment pour les sujets âgés de 60 à 80 ans (36% des cas).

L'analyse du facteur sexe a révélé que l'appartenance au sexe féminin apparaît comme un facteur de risque supplémentaire à l'atteinte par l'anémie ($\chi^2 = 4,09$), un sex-ratio de 2/3 est calculé.

Enfin, notre travail montre que le diagnostic de l'anémie dans notre service est biologique (FNS 100%) ; l'examen clinique participe faiblement au diagnostic (16% ne présentent aucun signe, 64% ont là 3 signes et 20% ont plus de 3 signes).

Mots clés : anémie macrocytaire, hémoglobine, VGM, CCMH, âge