

LISTE DES ABREVIATIONS ET SIGLES

ADN	Acide désoxyribonucléique
ARN	Acide ribonucléique
Cbl	Cobalamine
CoA	Coenzyme A
DHF	Acide dihydrofolique
dTDP	Desoxythymidine diphosphate
dDMP	Desoxythymidine monophosphate
dTTP	Desoxythymidine triphosphate
dUMP	Desoxyuridine monophosphate
FI	Facteur intrinséque
Fig	Figure
GB	Globule blanc
GR	Globule rouge
Hb	Hémoglobule
HPD	Hopital Principal de Dakar
KAOP	Kyste – Amibe – Oeuf – Parasite
NFS	Numération Formule sanguine
Obs .	Observation
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
Plaq	Plaquette
RDW	Indice de distribution des globules rouges
SGOT	Transaminase Glutamo – Oxalo – Acétique
SGPT	Transaminase Glutamo – Purivique
VGM	Volume Globulaire Moyen
TCI	Transcobalamine I
TCII	Transcobalamine II
THF	Acide tétrahydrofolique
TR	Taux de réticulocytes
USA	United States of America

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
PREMIERE PARTIE : RAPPEL SUR LES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES CARENTIELLES.....	3
I- EPIDEMIOLOGIE.....	4
1- Les anémies mégaloblastiques en général.....	4
2- Problématique des anémies mégaloblastiques en Afrique Noire.....	5
II- PHYSIOPATHOLOGIE.....	8
1- LES FOLATES.....	8
1.1- Historique.....	8
1.2- Nomenclature.....	9
1.3- Structure et formes chimiques.....	9
1.4- Propriétés physiques.....	9
1.5- Sources alimentaires, besoins, réserves.....	12
1.6- Métabolismes.....	13
1.7- Fonctions.....	13
2- LA VITAMINE B 12.....	13
2.1- Historique.....	13
2.2- Nomenclature.....	13
2.3- Structure et formes chimiques.....	14
2.4- Propriétés physiques.....	14
2.5- Sources, besoins, réserves.....	14
2.6- Métabolisme.....	16
2.7- Fonctions.....	18
3- RAPPEL SUR LE ROLE DES FOLATES ET DE LA VITAMINE B 12 DANS LA SYNTHESE DE L'ADN.....	18
4- CONSEQUENCES DES TROUBLES DU METABOLISME DES FOLATES ET DE LA VITAMINE B12.....	20
III- DIAGNOSTIC.....	21
1- DIAGNOSTIC POSITIF.....	21
1.1- Anamnèse.....	21

1.2- Clinique	21
1.3- Biologie.....	22
13.1- Hématologie.....	22
1.3.2- Bilan biochimique.....	26
1.3.3- Dosages vitaminiques.....	26
1.3.4- Tests thérapeutiques.....	26
2- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE.....	27
2.1- Enquête étiologique.....	27
2.1.1- Interrogatoire.....	27
2.1.2- Bilan étiologique.....	27
2.2-Causes.....	28
2.2.1- Carences en folates.....	28
2.2.1.1- Carences d'apport.....	28
2.2.1.2- Carences par malabsorption.....	28
2.2.1.3- Excès d'utilisation et/ou de perte.....	28
2.2.2- Carences en vitamine B12.....	29
2.2.2.1- Carences d'apport.....	29
2.2.2.2- Malabsorptions.....	29
2.2.2.3- Augmentation des besoins.....	32
2.2.3- Troubles du transport et de l'utilisation intracellulaire.....	32
3- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	33
3.1- Anémies macrocytaires régénératives.....	33
3.2- Anémies macrocytaires arégénératives.....	33
IV- TRAITEMENT.....	35
1- BUTS.....	35
2- MOYENS.....	36
3- INDICATIONS.....	37
3.1- Mesures thérapeutiques.....	37
3.2- Traitement symptomatique.....	37
3.3- Traitement étiologique.....	37
3.4- Traitement préventif.....	38
DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL.....	39
I – OBJECTIFS.....	40
II - PATIENTS ET METHODES.....	40
1- CADRE D ETUDE.....	40
2- CRITERES D INCLUSION.....	40
3 –METHODOLOGIE.....	40

III - RESULTATS	41
1- INCLUSION DES PATIENTS.....	41
2- ETUDE DESCRIPTIVE	42
2.1- Données épidémiologiques.....	42
2.1.1- Répartition des malades selon l'âge.....	42
2.1.2- Répartition des malades selon le sexe.....	44
2.1.3- Profession des malades.....	46
2.1.4- Origine des malades.....	46
2.2- Données anamnestiques.....	46
2.2.1- Les antécédents.....	46
2.2.2- Le mode de vie.....	48
2.3- Données cliniques.....	48
2.3.1- Motifs d'hospitalisation.....	48
2.3.2- La durée des symptômes.....	49
2.3.3- Examen clinique.....	49
2.4- Données paracliniques.....	50
2.4.1- Données hématologiques.....	50
2.4.1.1- Hémogramme.....	50
2.4.1.2- Frottis sanguin.....	55
2.4.1.3-Myélogramme.....	55
2.4.2- Données biochimiques.....	55
2.4.3- Dosages vitaminiques.....	56
2.4.4- Autres examens.....	56
2.5- Données thérapeutiques.....	59
2.6- Evolution.....	59
3- ETUDE DU SUIVI A MOYEN TERME.....	60
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....	63
I-COMMENTAIRES.....	64
1- NOS METHODES.....	64
2- INCLUSION DU PATIENT.....	65
3- ETUDE DESCRIPTIVE GLOBALE.....	66
3.1- Epidémiologie.....	66
3.1.1- Répartition des malades selon l'âge.....	66
3.1.2- Répartition des malades selon le sexe.....	66
3.1.3- La profession.....	66
3.1.4- Origine des malades.....	66
3.2- Données anamnestiques.....	67
3.3- Données cliniques.....	67
3.3.1- Motif d'hospitalisation.....	67

3.3.2- La durée des symptômes.....	68
3.3.3- Examen clinique.....	68
3.4. Données paracliniques.....	68
3.4.1- Données hématologiques.....	68
3.4.2- Données biochimiques.....	70
3.4.3- Dosages vitaminiques.....	70
3.4.4- Examens à visée étiologique.....	71
3.5- Attitudes thérapeutiques.....	72
3.6- La gravité de la maladie.....	72
3.7- Evolution à court terme.....	72
4- CAUSES.....	73
4.1- Carences en folates.....	73
4.2- Carences en vitamines B12.....	73
4.3- Carences associées en folates et en vitamines B12... <td>74</td>	74
4.4- Causes indéterminées.....	74
5- ETUDE DU SUIVI A MOYEN TERME	76
II- PROPOSITIONS ET RECOMMANDATIONS.....	77
CONCLUSION.....	80
ANNEXES	
BIBLIOGRAPHIE	

INTRODUCTION

Les anémies mégaloblastiques sont définies par une anomalie de la synthèse de l'ADN, due dans la majorité des cas à une carence en folates et /ou en cobalamines (vitamine B12).

Il existe également de rares anémies mégaloblastiques non parentielles notamment congénitales ou toxiques. Elles sont caractérisées par un gigantisme cellulaire identifié au niveau des érythroblastes médullaires appelés ainsi mégaloblastes, mais aussi au niveau de toutes les cellules à renouvellement rapide (épithélium buccal, intestinal, vaginal, etc.)

L'objectif de notre travail consacré aux anémies mégaloblastiques est d'en étudier :

- ◆ l'épidémiologie
- ◆ les manifestations cliniques et paracliniques
- ◆ les différentes étiologies
- ◆ le traitement
- ◆ l'évolution et le pronostic

Ce travail comporte trois parties :

- ◆ La première partie porte sur le rappel sur les anémies mégaloblastiques parentielles
- ◆ La deuxième partie constitue notre travail personnel avec :
 - Objectifs
 - Méthodes de travail
 - Résultats
- ◆ La troisième partie comporte :
 - Commentaires
 - Propositions et recommandations

PREMIERE PARTIE :

**RAPPEL SUR LES ANEMIES
MEGALOBLASTIQUES CARENTIELLES**

I – EPIDEMIOLOGIE

1- LES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES EN GENERAL

Beaucoup d'études ont été effectuées dans les pays développés sur les anémies mégaloblastiques parentielles.

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

- Les carences en acide folique (8, 10, 17, 50)

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

Elles sont surtout décrites chez la femme enceinte avec une fréquence de 0,01 à 5% dans les pays développés de la zone tempérée (Etats-Unis, Europe du Nord, Grande Bretagne, France).

La fréquence est beaucoup plus élevée en Amérique centrale et du Sud, Asie et Proche-Orient.

- Les carences en vitamine B12 (8, 10, 12,37,50)

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

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

L'origine la plus fréquente des carences par malabsorption de la vitamine B12 est la maladie de Biermer. Elle est le plus souvent rencontrée chez les Nord Européens et les noirs américains. Elle est surtout fréquente en France.

Cette affection atteint surtout les sujets âgés ayant près de 60 ans et le sexe féminin est le plus touché.

2- PROBLEMATIQUE DES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES CARENTIELLES EN AFRIQUE NOIRE

Beaucoup d'études effectuées sur les anémies nutritionnelles montrent que les anémies mégaloblastiques occupent une place importante, cependant elles sont mal connues en Afrique.

- Fréquence

En Afrique de l'Ouest des études ont montré que les anémies mégaloblastiques carentielles viennent au deuxième rang des anémies nutritionnelles après les anémies par carence en fer.(17,29)

Une étude menée à l'hôpital Principal de Dakar sur une durée de cinq ans a montré sur 402 myélogrammes effectués quelqu'en soit l'indication que 54 étaient des anémies mégaloblastiques soit 10, 20% (24).

Une étude analogue menée à Treichville (Côte d'Ivoire) sur une durée de 19 ans a montré que sur 2595 myélogrammes effectués 904 étaient des anémies mégaloblastiques soit 34,84% (36).

Une autre étude menée au Zimbabwe sur 620 patients qui ont bénéficié d'un myélogramme quelqu'en soit l'indication a montré la présence d'anémies mégaloblastiques chez 156 malades soit 25,2% (33).

- Les populations concernées

Toutes les couches de population sont touchées par les anémies mégaloblastiques carentielles, les hommes comme les femmes, les enfants comme les adultes et sujets âgés.

Dans certaines études menées en Afrique notamment au Kenya et au Zimbabwe, le sexe féminin est plus touché.(32, 35). Par contre une étude menée au Sénégal a montre une prédominance masculine (5).

- Répartition géographique (17, 38)

La distribution géographique des anémies mégaloblastiques carentielles est variable.

• Afrique du Nord

Elles sont dominées par les anémies mégaloblastiques de la gravido - puerpératité en rapport avec une carence folique.

La carence en vitamine B12 est rare.

• Afrique de l'Est

Les anémies rencontrées en Afrique de l'Est sont identiques à celles rencontrées dans les autres Pays tropicaux du monde. Les anémies mégaloblastiques représentent 58 % des cas suivies des anémies par carence martiale 32 % des cas

• Afrique du Sud

Les anémies nutritionnelles sont dominées par les anémies mégaloblastiques. La plupart de celles-ci sont chez les bantous associées à une grossesse (77%).la maladie de Biermer a une incidence nettement plus élevée chez les blancs (72%)

• Afrique de l'Ouest

Les anémies par carence folique sont plus fréquentes. Elles intéressent les populations tant urbaines que rurales.

Elles représentent 14,1% des anémies de la femme enceinte.

- Présentation clinique

Les études menées en Afrique ont montré que la symptomatologie clinique est la même que dans les autres parties du monde. Seulement les symptômes en rapport avec l'anémie sont souvent au premier plan, dus le plus souvent à une carence martiale associée qui est très fréquente en Afrique. (29, 32)

Dans la maladie de Biermer, la mélanodermie est fréquemment observée chez le sujet noir. (2, 6, 16, 42, 45, 46)

- Disponibilité des examens paracliniques

Les dosages vitaminiques ne sont pas disponibles dans tous les pays d'Afrique et leur coût est très élevé.

A Dakar ces dosages sont effectués à l'Institut Pasteur au prix de 20.400Frs CFA pour chaque vitamine.(5)

La recherche d'anticorps anti -FI et anticorps anticellules pariétales est rarement demandée dans les études du fait de leur coût élevé mais aussi de leur indisponibilité dans certains pays de l'Afrique (1)

L'endoscopie est devenue un examen systématique dans le bilan étiologique des anémies mégaloblastiques. Devant l'absence de moyens d'investigation, le diagnostic de la maladie de Biermer est souvent porté devant l'aspect typique de la gastrite atrophique retrouvée à l'endoscopie.

- Les étiologies

Bien que l'anémie mégaloblastique soit fréquente en Afrique, le diagnostic étiologique est souvent difficile en raison de l'insuffisance des moyens paracliniques.

Des études ont montré que les carences d'apport en folates sont plus fréquentes en Afrique du fait du faible niveau de vie des populations et de la fréquence des famines. (17)

Elles touchent le plus souvent les enfants en âge de croissance, les femmes enceintes, et les femmes allaitantes.(29)

Les carences en vitamine B12 sont moins fréquentes mais ne sont pas rares. Des études menées au Zimbabwe et au Kenya ont montré que les carences en vitamine B12 sont la première cause des anémies mégaloblastiques.(35, 29)

Ces carences en vitamine B12 sont dominées par les malabsorptions parmi lesquelles la maladie de Biermer. Jusqu'à très récemment, elle était considérée comme rare chez les populations noires. En effet, il s'agit d'une maladie qui touche en principe le sujet relativement âgé et l'espérance de vie étant plus courte en Afrique que dans les pays européens il est normal qu'elle soit plus rarement constatée.(1, 16)

La mélanodermie est fréquemment décrite chez le noir.(2,6, 42, 45)

L'âge moyen de survenue de cette maladie est supérieur à 40 ans dans beaucoup d'études (2, 16, 42)

Des formes juvéniles ont été rapportées en Afrique (46).

Quant au sexe, une prédominance féminine est le plus souvent notée (2, 32, 42)

Toutes ces études montrent que les anémies mégaloblastiques posent un problème dans le monde entier en particulier en Afrique. Elles constituent un vrai problème de santé publique compte tenu des effets néfastes de l'anémie sur les populations, d'où la motivation de notre étude.

II- PHYSIOPATHOLOGIE

1- RAPPEL SUR LES FOLATES

1.1- Historique (53)

Entre 1935 et 1939, divers auteurs identifient dans le foie et les levures des substances appelées vitamine M, facteurs élut ou vitamine Bc dont l'absence provoque une anémie chez le singe Rhésus, une anémie macrocytaire chez le rat et un arrêt de croissance de certaines bactéries. L'identification de ces substances chimiquement et biologiquement très voisines, dont le substrat est appelé acide folique parce qu'il abonde dans les feuilles de certains végétaux comme les épinards (follium = feuille en latin), a été réalisée en 1941. La synthèse en a été effectuée en 1946. C'est à partir de 1950 qu'ont été développés des analogues de l'acide folique, utilisés comme antimitotiques dans le traitement de certains cancers : aminoptérine, amithoptérine (méthotrexate)

1.2- Nomenclature (49, 53)

L'acide folique (vitamine Bc, vitamine B9, acide ptéroylmonoglutamique) est un terme général regroupant l'acide folique et ses dérivés réduits qui sont en fait les formes physiologiquement actives. Le terme de folate est employé préférentiellement à l'acide folique qui n'est pas une forme normalement retrouvée dans les aliments ou dans l'organisme, mais qu'on utilise en thérapeutique en raison de sa stabilité et qui ne devient biologiquement active qu'après réduction.

1.3- Structures et formes chimiques (3, 49, 53)

L'acide folique est constitué d'un noyau ptéridine lié par un pont méthylène à l'acide paraaminobenzoïque qui forme l'acide ptéroïque lui-même lié à un acide glutamique (fig.1) (3).

L'acide devient une forme biologiquement active après réduction en 5-6 du noyau ptéridine (acide dihydrofolique, DHF) et en 5-6, 7-8 (acide tétrahydrofolique, THF) suivie d'une addition d'unités monocarbonées sur les N5 et N10 (fig. 2)(53).

La réduction enzymatique de l'acide folique et surtout de l'acide dihydrofolique est catalysée par la dihydrofolate réductase.

L'acide tétrahydrofolique est le composé de base impliqué dans le transfert des radicaux à un carbone (formyl, méthyl, méthényl...)

La forme circulante des folates dans le plasma est le N5 – méthyl THF mais plus de deux tiers des folates sont constitués par des polyglutamates.

1.4- Propriétés physiques (53)

L'acide folique pur est un composé de couleur jaune, peu soluble dans l'eau mais soluble en milieu alcalin ; les solutions d'acide folique sont stables alors que les dérivés réduits sont très instables et rapidement oxydés à l'air et à la lumière.

1.5- Sources alimentaires, besoins, réserves (49)

Les folates sont retrouvés dans un grand nombre d'aliments, notamment le foie, les légumes verts surtout crus, la levure, les céréales, le chocolat et de beaucoup de fruits secs. C'est une vitamine très labile, rapidement oxydable et facilement détruite lors d'une cuisson prolongée des aliments.

Les régimes équilibrés renferment plus de 300 µg de folates, quantité largement suffisante pour assurer les besoins journaliers qui sont de l'ordre de 3 µg/kg de poids et un peu supérieure au cours de la grossesse, de l'allaitement ou de la croissance et chez le prématué.

Apports recommandés par l'OMS (tableau 1)(17).

Tableau 1 : apports quotidiens recommandés d'acide folique (OMS 1975)

Groupes d'âge	Acide folique (µg)
0 – 6 mois	40 – 50
7 – 12 mois	120
1 – 12 ans	200
13 et plus	400
Femmes enceintes	800
Femmes allaitantes	600

Les réserves corporelles, essentiellement hépatiques, estimées entre 7 et 15 mg sont relativement faibles comparées aux besoins et expliquent l'apparition rapide d'une anémie par carence en folate si les apports sont réduits, car ces réserves ne peuvent couvrir qu'une période de 3 à 5 mois environ.

1.6- Métabolisme (49, 53)

Les folates contenus dans les aliments sous forme de ptéroyl polyglutamates réduits sont absorbés essentiellement au niveau du jéjunum proximal. L'absorption des folates aux doses physiologiques est réalisée par un système de transport saturable, sensible au pH et via un transporteur présent à la surface de l'épithélium intestinal. Les folates de l'entérocyte subissent plusieurs transformations : ils sont d'abord déconjugués par une enzyme, la conjugase intestinale présente dans la lumière et sur la bordure en brosse de la muqueuse. Ce qui aboutit à la formation de monoglutamates. Les monoglutamates sont ensuite transformés en N5-Méthyl-THF qui traverse la barrière intestinale et passe dans le sang portable. Le N5-Méthyl-THF absorbé se fixe alors à la surface des cellules utilisatrices sur une protéine spécifique, la 'folate binding protein' ou folic acid binding protein (FBP), qui a des propriétés de récepteur, ancré sur la membrane par un résidu glycosyl phosphatidylinositol. Dans la cellule le dérivé folique est libéré et les récepteurs sont réexprimés à la surface de la cellule. La majeure partie des monoglutamates intracellulaires est transformée après déméthylation en polyglutamates. La conversion en polyglutamates semble conditionner la rétention des folates à l'intérieur des cellules. Une partie des folates absorbée est transportée au foie qui stocke près de 50% des folates de l'organisme tandis que le reste est

capté par les tissus périphériques via un cycle entérohépatique. L'élimination est essentiellement urinaire.

1.7- Fonctions (3- 53)

Les folates réduits ont une fonction de coenzymes. Ils contribuent aux transferts de groupements formyl ou méthyl et participent à la synthèse de bases puriques et pyrimidiques et par là à la constitution des acides nucléiques de la cellule (ARN et ADN). Ils interviennent dans les étapes fondamentales de la multiplication cellulaire et intéressent à ce titre tous les tissus à renouvellement rapide.

Les principales actions des folates sont :

la synthèse du noyau purine par N10- Formyl – THF

la synthèse du thymidylate et donc de l'ADN par le N5, N10-Méthylène THF

la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine par le N5 – Méthyl – THF

la dégradation de l'histidine en acide glutamique par le N5 – Formimino – THF

la conversion de la serine en glycine par N5, N10 méthylène – THF.

2-RAPPELS SUR LA VITAMINE B12

2.1- Historique (22)

L'histoire de la vitamine B12 se confond avec celle de l'anémie provoquée par sa carence. Cette anémie a été décrite successivement par Combe en 1822, Addison en 1849 et Biermer en 1872. En 1926, Minot et Murphy montrent qu'un régime de foie cru corrige l'anémie. Puis Castle montre en 1929 que l'anémie correspond à la fois en une carence en facteur intrinsèque gastrique. La vitamine B12 est purifiée sous forme de cyanocobalamine par Folkers et Rikes aux Etats Unis et par Smith en Angleterre en 1948. L'étude de sa structure par cristallographie en 1956 vaut à Hodgkin le prix Nobel de médecine. Le facteur intrinsèque est purifié pour la première fois en 1969 par Gräsbeck et Coll.

2.2- Nomenclature (22)

La vitamine B12 est le terme générique qui désigne l'ensemble des cobalamines.

2.3- Structure et formes chimiques (8)

La vitamine B12 est constituée de deux parties :

un noyau tetrapyrrolique centré par un atome de cobalt

un nucléotide contenant une base spécifique, le 5-6 diméthylbenzimidazole reliée à une ribose triphosphate.

La vitamine existe sous plusieurs formes dans l'organisme, désignées sous le terme de cobalamines (fig.3) (3) :

- deux formes stables : la cyanocobalamine et l'hydroxocobalamine, utilisées surtout en thérapeutique, mais retrouvées en très faible quantité dans l'organisme,

- méthylcobalamine : forme physiologiquement active mais instable, elle représente la forme plasmatique prépondérante ;

5' désoxyadenosylcobalamine : physiologiquement active, instable, c'est la forme intracellulaire prépondérante, notamment intrahépatique.

2.4- Propriétés physiques(3)

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

Chaque cobalamine a un spectre d'absorption UV caractéristique avec un maximum d'absorption entre 340-361 nm et 519-550 nm.

2.5 Sources, besoins et réserves (3, 17, 22, 49)

Toutes les formes naturelles de la vitamine B12 proviennent d'une synthèse par certains micro-organismes qui sont ingérés par les animaux dans leur alimentation. Le foie est l'aliment le plus riche en cette vitamine de même que les reins et les fruits de mer alors que les légumes, les céréales et les fruits en sont presque dépourvus.

Les besoins en vitamine B12 sont estimés entre 2 et 10 µg pour un adulte normal ou un adolescent alors que chez l'enfant nourri au sein et le fœtus ils sont évalués à 0,34 µg/j.

Les besoins augmentent pendant la croissance, au cours de la gestation, de l'allaitement maternel et dans les états d'hypermétabolisme.

Les apports recommandés par l'OMS (cf. tableau II)(14)

Tableau II : Apports quotidiens recommandés de vitamine B12 (OMS 1975)

Groupes d'âge	Vitamine B12 (µg)
0 – 12 mois	0,3
1 – 3 ans	0,9
4 – 9 ans	1,5
10 ans et plus	2
Femmes enceintes	3
Femmes allaitantes	2,5

Les réserves de l'organisme sont importantes puisqu'elles avoisinent 5 mg et la plus grande partie est localisée dans le foie, ce qui suffit à couvrir les besoins pendant 4 à 5 ans.

2.6- Métabolisme (3, 22, 49)

La cobalamine dans les aliments n'est pas à l'état libre mais combinée à des transporteurs protéiques. La cuisson des aliments favorise la libération de la cobalamine et donc son assimilation, elle dénature également la cobalamine et peut la détruire.

Au niveau buccal, ces cobalamines entrent en contact avec une glycoprotéine secrétée par les glandes salivaires : l'haptocorrine salivaire qui lie la fraction libre des cobalamines alimentaires.

Au niveau de l'estomac la rupture de cette liaison protéique est réalisée par la sécrétion chlorhydrique. La vitamine aussitôt libérée se lie à deux glycoprotéines présentes dans l'estomac :

l'haptocorrine ou protéine R ou cobalophilline qui lie les cobalamines et les analogues inactifs ;

Le facteur intrinsèque (FI) sécrété par les cellules pariétales fundiques, qui ne lie que les formes physiologiquement actives de la vitamine B12.

L'haptocorrine lie les cobalamines avec une affinité beaucoup plus forte que le facteur intrinsèque surtout à pH acide. Toutefois seul le facteur intrinsèque a une

spécificité étroite pour le noyau cobalamine alors que l'haptocorrine lie avec la même affinité les analogues des cobalamines.

L'haptocorrine n'a aucun rôle dans l'absorption de la vitamine B12 ; seul le facteur intrinsèque est indispensable à cette absorption.

Les cobalamines liées à l'haptocorrine sont libérées par des enzymes pancréatiques qui protéolysent cette protéine et sont transférées sur le facteur intrinsèque qui reste intact en présence de ces enzymes et avec augmentation de l'affinité de la vitamine B12 pour le FI lorsque le pH passe de 2 à 7,4. Le complexe FI- Vitamine B12 arrive jusqu'à l'iléon distal et se fixe sur les récepteurs spécifiques situés à la surface de l'épithélium.

Après endocytose, le FI est dégradé par les enzymes lysosomiales ce qui libère la vitamine B12 qui est retrouvée trois heures après dans la circulation portales liée à une protéine la transcobalamine II (la TC II). La TC II est synthétisée en grande partie par les cellules endothéliales vasculaires et est indispensable au transfert intracellulaire des cobalamines. Par un mécanisme de diffusion passive, 1% des cobalamines est absorbé.

Des récepteurs spécifiques pour le complexe cobalamine-transcobalamine II ont été identifiés à la surface des cellules. Ce complexe fixé sur ces récepteurs est d'abord internalisé, puis dissocié, la TC II étant protéolysée par des lysosomes cellulaires. Les cobalamines peuvent alors se lier aux enzymes spécifiques intracellulaires pour exercer les fonctions de coenzymes.

Deux autres protéines liant les cobalamines ont été identifiées dans le plasma : la transcobalamine I (TC I), protéine synthétisée en grande partie par la lignée granuleuse à tous les stades de maturation et qui est immunologiquement identique aux protéines R. La TC I n'a aucune fonction dans la captation intracellulaire de la vitamine B12, elle sert surtout au transport de la vitamine B12 endogène. La demi-vie du complexe TC I – Vitamine B12 est de l'ordre de 10 jours. Il s'agit plutôt d'une forme de stockage que d'une forme de transport.

La transcobalamine III (TC III) dont la demi-vie n'excède pas cinq minutes est le transporteur granulocytaire au niveau du foie. Elle jouerait un rôle protecteur contre l'utilisation bactérienne.

Le foie est le principal organe de stockage de cette vitamine. La vitamine B12 est principalement excrétée dans la bile les deux tiers subissent un cycle entéro-hépatique. L'excrétion urinaire est normalement très faible.

2.7- Fonctions (3)

Les cobalamines ont une fonction de coenzyme indispensable au déroulement de nombreuses réactions enzymatiques. Les formes actives de vitamine B12 portent un groupement méthyl sur le cobalt (méthyl cobalamine) ou un groupement 5 – désoxyadénosine (désoxyadénosyl- cobalamine). Les groupements hydroxylé (hydroxycobalamine) et cyané (cyano cobalamine) doivent être remplacés par un radical méthyl ou adénosyl. Pour cela le cobalt lié subit des réductions successives catalysées par la B12-réductase en présence de NAD ou de FAD réduits.

La méthylcobalamine sert de coenzyme dans la réaction de conversion de l'homocystéine en méthionine catalysée par une méthyl transférase, la (méthyl THF homocystéine) – méthyl transférase. La méthylcobalamine est aussi nécessaire dans la transformation de l'acide glutamique en acide Bêta méthylaspartique.

La désoxyadénosyl cobalamine sert de coenzyme dans la réaction de conversion du méthylmalonylCOA en succinylCOA. Elle se comporte comme un accepteur ou un donneur d'hydrogène.

3- RAPPEL SUR LE ROLE DES FOLATES ET DE LA VITAMINE B12 DANS LA SYNTHESE DE L'ADN FIG. (4) (8,12,50)

La vitamine B12 et folates interviennent comme coenzymes dans une chaîne de réactions indispensables à la synthèse de l'ADN.

La réaction essentielle est la transformation du désoxyuridylate (dUMP) en désoxythymidylate (dTDP) catalysée par la thymidylate synthétase qui a comme coenzyme un dérivé folique le N5,N10 méthylène THF.

Le N5, N10 méthylène THF, après transfert d'un radical méthyl sur dUMP pour donner dTMP est converti en acide dihydrofolique puis en acide tétrahydrofolique sous l'effet de la dihydrofolate réductase.

Un des dérivés de la vitamine B12, la méthylcobalamine, coenzyme de la méthionine synthétase transfère le méthyl d'un autre dérivé folique le N5 méthyltétrahydrofolate sur l'homocystéine pour synthétiser la méthionine. L'acide tétrahydrofolique est alors régénéré et disponible pour une nouvelle synthèse de dTMP.

En cas de carence en vitamine B12 il y a non seulement réduction de la synthèse de la méthionine mais aussi accumulation du N5 méthylTHF dont les taux plasmatiques sont élevés ; ce qui explique l'excrétion urinaire augmentée d'homocystéine

On conçoit donc qu'une carence en folates par effet direct sur la synthèse de dTMP et qu'une carence en cobalamines par effet indirect sur cette synthèse aboutissent à une anomalie de synthèse de l'ADN. La carence en B12 bloque le métabolisme des folates au niveau des méthyl folates d'où le nom de « piège des méthyl folates » dans les carences en B12.

4- CONSEQUENCES DES TROUBLES DU METABOLISME DES FOLATES ET DE LA VITAMINE B12 (3,51)

Les troubles du métabolisme des folates et de la vitamine B12 sont dominés par les carences en particulier les carences en folates qui sont les plus fréquentes du fait des faibles réserves de l'organisme.

Les troubles du transport et de l'utilisation intracellulaire sont beaucoup plus rares. Ces troubles vont entraîner des anomalies de la division cellulaire avec allongement de la phase de la mitose et induire des perturbations au niveau de tous les tissus à renouvellement rapide (cellules de la moelle osseuse, de l'épithélium buccal, cellules intestinales et vaginales).

III. DIAGNOSTIC

1- Diagnostic positif

1.1- Anamnèse

Il faut s'enquérir :

- du régime alimentaire
- des Conditions socio-économiques
- du terrain (parité – allaitement, adolescent, vieillard, alcoolisme)

1.2- Clinique (3,51, 54)

En dehors des troubles neurologiques plus spécifiques du déficit en vitamine B 12, les carences en folates ou en vitamine B 12 provoquent une symptomologie clinique voisine.

- **Syndrome anémique**

L'anémie se développe progressivement et reste donc longtemps bien tolérée. Les signes fonctionnels sont asthénie, dyspnée d'effort voire angor chez le sujet âgé, palpitations, vertiges, céphalées, accouphènes.

L'examen retrouve : une pâleur cutanéo-muqueuse avec parfois un subictère dû à une discrète hémolyse signant une érythropoïèse inefficace.

- **Troubles digestifs**

Les malades se plaignent souvent de douleurs abdominales, de troubles dyspeptiques divers, de constipation ou diarrhée.

- **Troubles neurologiques et psychiques**

Ils peuvent apparaître même en l'absence d'anémie surtout au cours des carences en cobalamines. Ils réalisent typiquement un tableau de sclérose combinée de la moelle. Elle est due à un défaut de synthèse de la myéline et associe :

d'une part :

- des paresthésies symétriques des extrémités
- des douleurs et raideurs des membres inférieurs avec trouble de la marche

- une ataxie avec perte de l'équilibre à l'obscurité, un signe de Romberg est positif
- une perte du sens de position des orteils et de la sensibilité osseuse au diapason

- d'autre part un syndrome pyramidal qui peut se limiter à un signe de Babinski ou alors comporter hypertonie spastique avec hyper réflexivité ostéo-tendineuse.

Des troubles psychiques ont été rapportés tels que modifications de l'humeur et de la personnalité, perte de mémoire, hallucinations voire démence surtout chez les personnes âgées. Les carences en folates sont plus rarement responsables de neuropathies que les carences en cobalamines. Lorsqu'elles existent les anomalies neurologiques sont essentiellement des neuropathies périphériques ou des troubles cérébelleux. Des troubles psychiques ou neuropsychiques ont été aussi signalés et sont du même type que ceux observés dans les carences en cobalamines. De la même façon certaines anomalies congénitales du métabolisme des folates et des cobalamines s'accompagnent de retards mentaux, de convulsions et de troubles du comportement.

- **Troubles cutanéo-muqueux**

La glossite atrophique de HUNTER qui se traduit par des troubles subjectifs (brûlures dans les cas des mets chauds et épicés) et objectifs (langue rouge, lisse, dépapillée).

- Une hyperpigmentation cutanée notamment au niveau des régions palmaires chez les sujets noirs a été décrite dans les carences en vitamine B12.

1.3- Biologie

1.3.1- Hématologie (8,9,15, 30, 50,54)

Une anémie macrocytaire normochromie arégénérative est la manifestation la plus classique d'une carence ou d'un trouble du métabolisme des folates et des cobalamines. L'anémie est une expression tardive de la carence et témoigne des réserves tissulaires effondrées. Elle est souvent associée à une thrombopénie,

leuconeutropénie et même à une lymphopénie réalisant une bicytopenie ou une pancytopenie.

- **L'hémogramme :**

montre :

baisse du taux d'hémoglobine (inférieur à 12g/100 ml) chez l'homme et à 11g/100 ml chez la femme

nombre de globules rouges bas.

augmentation du VGM supérieur à 100 fl, qui peut être très élevé (> 130 fl)

CCMH normale entre 32-36 g /dl

TCMH généralement supérieure à 35 pg

taux de réticulocytes abaissé (< 75000 ou taux de réticulocytes corrigé $< 1\%$)

nombre de granulocytes normales ou abaissé

nombre de plaquettes normales ou abaissé.

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

- **Sur le frottis sanguin : Fig 5 (A,B) (27, 50)**

Les anomalies morphologiques sont multiples et caractéristiques :

- Macro ovalocytes
- Anisocytose avec poïkylocytose et polychromatophilie
- Corps de Jolly (débris nucléaires)
- Polynucléaires avec des noyaux hypersegmentés à cinq lobes : cette anomalie est précoce et très évocatrice d'une carence vitaminique
- Schizocytes en excès.

- **Myélogramme : fig 6 (A,B) (27, 50)**

La lignée érythroblastique est le plus souvent hyperplasique. Tous les stades cytologiques sont représentés, mais il existe une augmentation inhabituelle des formes jeunes, traduisant une augmentation du compartiment de prolifération au dépens du compartiment de maturation.

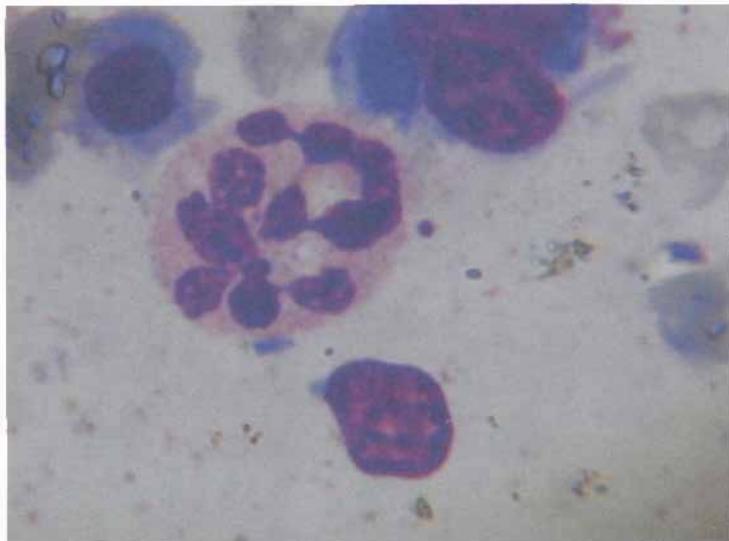


Fig 5A : Frottis sanguin : polynucléaire neutrophile avec noyau hypersegmenté

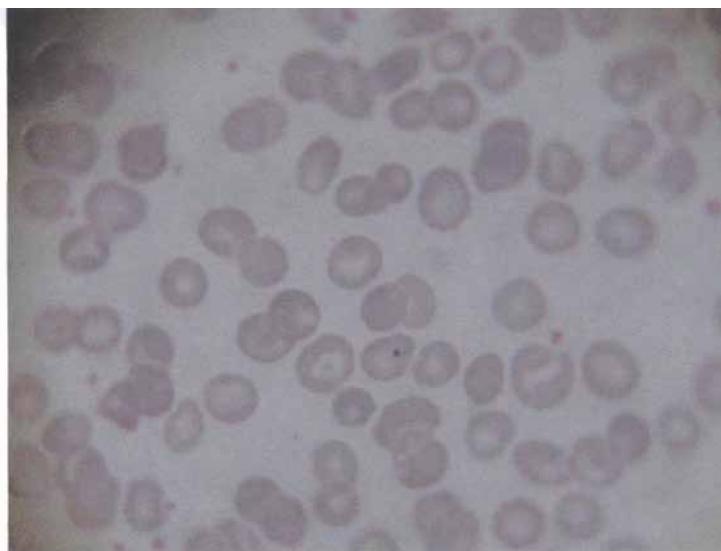


Fig 5B : Frottis sanguin : corps de Jolly

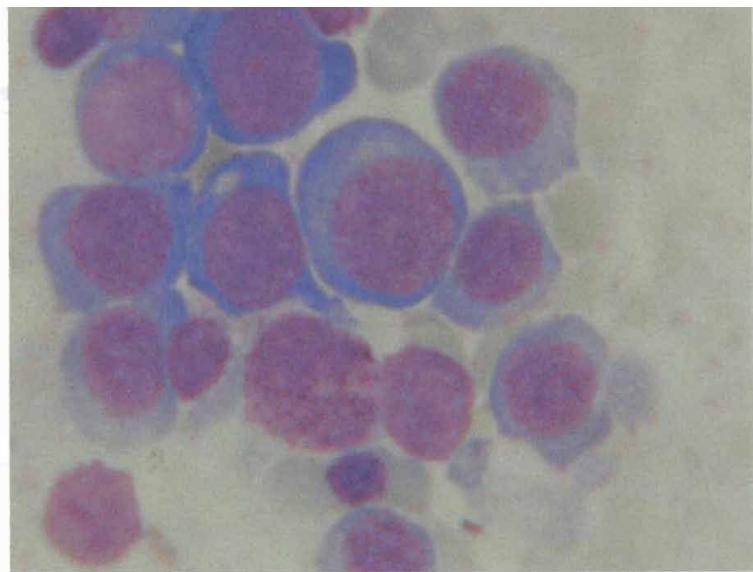


Fig 6A : Mégaloblastes avec aspect de moelle bleu

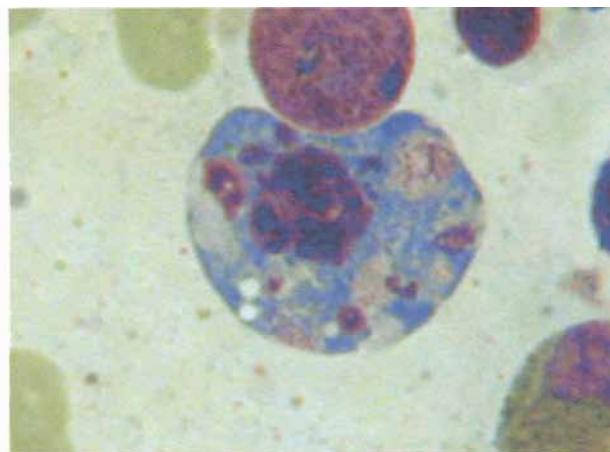


Fig 6B : Erythroblastes avec signe de dysérythropoïèse

Les proérythroblastes et les érythroblastes basophiles sont augmentés de volume : on parle alors de mégaloblaste. L'accroissement du cytoplasme basophile donne à la moelle cet aspect de moelle bleue caractéristique.

On observe également un asynchronisme dans la maturation nucléo-cytoplasmique et des atypies nucléaires. Cet aspect de moelle bleue disparaît très rapidement dès la mise en route du traitement vitaminique.

La lignée granuleuse montre également des signes indirects de la carence vitaminique et l'on observe classiquement des myélocytes de granulés, des métamyélocytes géants et surtout des polynucléaires hypersegmentés caractéristiques de cette affection.

1.3.2- Bilan biochimique (8)

Le bilan biochimique montre d'autres anomalies associées.

Le fer sérique et la LDH sérique sont élevés témoins d'une hémolyse intramédullaire.

La bilirubine libre est élevée, l'haptoglobine abaissée : hémolyse périphérique

1.3.3- Dosages vitaminiques (8)

Permettent d'affirmer les carences vitaminiques.

- Le dosage de la vitamine B12 peut être réalisé par une méthode microbiologique (précise mais longue et munitieuse) ou par technique radioimmunologique. Il confirme le déficit (vitamine B12 plasmatique inférieur à 200 µg/l).

- Le dosage des folates sériques et érythrocytaires se fait par méthode radioimmunologique. La carence existe si baisse des folates sériques inférieure à 5 µg/l.

Cependant un traitement intempestif au préalable par des composés multivitaminiques peut fausser les résultats du dosage.

1.3.4- Tests thérapeutiques (8)

Ils peuvent également confirmer la carence vitaminique.

- Le test thérapeutique à la vitamine B12.

L'injection d'une dose physiologique de vitamine B12 (1 μ g) par voie intramusculaire induit une crise réticulocytaire entre le 3^e et le 8^e jour en cas de carence.

- Le test thérapeutique à l'acide folique

L'injection intramusculaire d'une dose physiologique d'acide folique (50 μ g) entraîne une réponse hématologique avec une crise réticulocytaire entre le 3^e et le 8^e jour en cas de carence

2- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

2.1- Enquête étiologique

Elle a pour but de préciser le mécanisme et la cause de la carence.

2.1.1- Interrogatoire

Il va préciser :

les habitudes alimentaires et culinaires,

le terrain,

les antécédents médico-chirurgicaux.

2.1.2- Bilan étiologique (3, 51, 52, 53)

- Carences en folates

- Test au D-xylose: permet de mettre en évidence une malabsorption
- Biopsie jéjunale : pour rechercher une atrophie villositaire
- Test de charge en acide folique : ingestion d'une dose orale d'acide folique (40 μ g/Kg de poids) et mesure des folates plasmatiques entre la 1^{ère} et la 2^e heure suivant l'ingestion. Un taux de folates inférieur à 30 μ g/l évoque une malabsorption

- Carence en vitamine B12

- Test de Schilling : mesure l'absorption de la vitamine B12 radioactive administrée per os par mesure de la radioactivité urinaire de cette vitamine. Il confirme la malabsorption de la vitamine B12 corrigée après adjonction de FI exogène.
- Fibroscopie avec biopsie gastrique à la recherche d'atrophie gastrique
- Tubage gastrique pour doser l'acidité gastrique et le débit de FI

- Recherche d'anticorps anti-cellules pariétales et anti-FI
- Tubage jéjunal à la recherche de pullulation microbienne intraluminale
- Examens parasitologiques des selles

2.2- Causes

2.2.1- Les carences en folates (3, 51, 52, 53)

2.2.1.1- Les carences d'apport

Elles sont plus fréquentes. Les principales causes sont :

la diminution de la teneur en folates des aliments par ébullition prolongée, congélation, lyophilisation, stérilisation, ...

- le régime déséquilibré (sans légumes verts, fruits ou laitage)
- la malnutrition
- l'alcoolisme
- la modification de l'alimentation chez le sujet âgé
- les malades souffrant de troubles psychiatriques

2.2.1.2- Les malabsorptions

- Maladie coeliaque
- Sprue tropicale
- Les autres atteintes du grêle proximal : lymphome, sclérodermie, résections jéjunales.

2.2.1.3- L'excès d'utilisation et / ou de pertes excessives

- Excès de consommation physiologiques

- Grossesse
- allaitement
- prématuré
- adolescent

- Excès de consommation pathologique

- anémies hémolytiques : les surconsommations en folates sont surtout observées dans la drépanocytose, thalassémie, la sphérocytose
- myélofibrose
- affections néoplasiques (leucémies, cancers, lymphomes)
- dermatoses exfoliatrices (psoriasis)
- maladies inflammatoires chroniques (Crohn, polyarthrite rhumatoïde, tuberculose)
- infections bactériennes chroniques

- Excès de pertes

- Patients hémodialysés
- Psoriasis
- Insuffisance hépatique et cardiaque

- Les carences aiguës en folates

- Réanimation
- Alimentation parentérale et entérale
- Insuffisance rénale aiguë
- Infections sévères

2.2.2- Carences en vitamine B12 (3, 22, 51,52)

2.2.2.1- Carences d'apports

Elles sont exceptionnelles, observées seulement chez les végétariens stricts

2.2.2.2- Les malabsorptions

- D'origine gastrique

- Maladie de Biermer : c'est une gastrite atrophique auto-immune responsable d'achlorhydrie et l'absence de production de FI. Ce qui se traduit par une malabsorption de la vitamine B12. Elle est fréquemment associée à d'autres maladies auto-immunes : diabète, vitiligo, hypothyroïdie.

Les critères de diagnostic sont:

Taux sérique de vitamine B12 franchement abaissé, inférieur à 100 ng/ l

Test de Schilling confirme la malabsorption de la vitamine B12, corrigé après adjonction de facteur intrinsèque exogène

Tubage gastrique révèle une achylie gastrique et un effondrement du FI

La fibroscopie gastrique montre une gastrite atrophique avec muqueuse lisse, nacrée, en plaques ou diffuse. Ces lésions sont définitives et peuvent évoluer vers un cancer gastrique, nécessitent donc une surveillance fibroscopique (Fig.7A, 7B).

Les auto-anticorps : on retrouve des anticorps anti-cellules pariétales (non spécifiques) et anti-FI (spécifiques).

- Les gastrites atrophiques non « biermériennes » : l'achlorhydrie gastrique s'accompagne souvent d'une diminution de la sécrétion de FI. La non dissociation de la vitamine B12 et de sa protéine porteuse (FI) surtout fréquente chez le sujet âgé récemment décrite dans la littérature. (8)
- Gastrectomies peuvent être responsables de carence en vitamine B12 par différents mécanismes : la gastrectomie totale supprimant toute production de FI, la gastrectomie partielle peut aboutir à une anémie mégaloblastique par gastrite atrophique du moignon, par pullulation microbienne dans l'anse d'amont.

- D'origine intestinale

Atteintes pariétales de l'iléon distal : lymphome intestinal, grêle radique, maladie de Crohn, maladie cœliaque diffuse, résections iléales étendues

Pullulation microbienne (syndrome de l'anse borgne) : captation de la vitamine B12 par les bactéries

Infections parasitaires : les deux parasites en cause le bothriocéphale et la lamblia qui captent la vitamine B12 libre après avoir rompu ou empêché sa liaison avec le FI
Sprue tropicale.



7A



7B

Figure 7A – 7B Gastrite chronique atrophique

A l'examen endoscopique, la muqueuse du corps gastrique a un aspect pâle avec une disparition des plis gastrique et une visibilité des vaisseaux sous-muqueux (7A). dans la région préangulaire sur la paroi postérieure, et présente une lésion polypoïde sessile, de diamètre d'environ 1cm, de superficie lisse, de couleur pâle, semblant être un polype adénomateux.

La biopsie de la muqueuse du corps gastrique, effectuée par voie endoscopique, montre une infiltration de la lamina propria par des lymphocytes avec un petit nombre de plasmocyte et d'éosinophiles (7B X 100). La couche glandulaire est réduite avec une légère métaplasie intestinale et des signes de dégénérescence d'un petit nombre de cellules glandulaires

- D'origine pancréatique

Insuffisance pancréatique exocrine de l'adulte : elle correspondrait à un défaut de dégradation des complexes cobalamines-haptocorrine donc absence de fixation secondaire des cobalamines sur le FI.

- D'origine congénitale

Maladie d'Imerslund Gräsbeck : elle associe une anémie mégaloblastique et une protéinurie. La transmission se fait de façon autosomique récessive. C'est une malabsorption congénitale et élective de la vitamine B12 due probablement à une anomalie des récepteurs iléaux.

Anémie pernicieuse juvénile par absence congénitale de FI. Pas d'auto-anticorps sérieux

2.2.2.3- Augmentation des besoins

Grossesse chez la multipare ou grossesse gémellaire

Anémies hémolytiques

Leucémies

Syndromes myéloprolifératifs

Carcinomes

Infections

Hyperthyroïdie

2.2.3- Troubles du transport et de l'utilisation intracellulaire

(3,22,50,51,52)

- Les troubles du transport intracellulaire :

- Malabsorption congénitale et élective des folates : défaut de transfert entérocytaire et méningé des folates probablement par absence ou anomalie du transporteur – récepteur.
- Déficit congénital en transcobalamine II (TCII) : anémie mégaloblastique apparaît dès les premières semaines de vie souvent associée à un déficit immunitaire. Il y a absence de passage de la

cobalamine digestive et surtout absence de distribution et de captation de la cobalamine par les tissus périphériques.

- Déficit congénital en transcobalamine I et en protéines R : absence d ‘anomalie hématologique.

- **Les troubles de l’utilisation intracellulaire**

- Déficit congénital en une des enzymes du métabolisme folique : méthylène THF réductase, DHF réductase, Méthionine synthétase.
- Défaut de biosynthèse intracellulaire des formes actives de cobalamine (Cbl) : mutants Cbl

*Mutants A et B : défaut de biosynthèse de l’adénosylCbl caractérisé par une méthylmalonylacidurie, une acidose métabolique sans anémie mégaloblastique

* Mutants C et D : défaut de biosynthèse de l’adénosyl et de la méthylCbl caractérisé par une méthylmalonylacidurie et une homocystinurie. Anémie mégaloblastique inconstante, plus souvent anémie hémolytique avec schizocytose, thrombopénie. Début souvent néonatal avec une évolution grave aboutissant à un décès.

*Mutants E et G : défaut de biosynthèse de la méthylCbl caractérisée par une homocystinurie, une anémie mégaloblastique dès les premières semaines de vie, associée à des troubles digestifs.

3- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL (8,25,49, 50,52, 54)

3.1- Les anémies macrocytaires régénératives

anémies hémolytiques

carences en folates et en vitamine B12 en début de traitement

3.2- Les anémies macrocytaires arégénératives

- **Causes médicamenteuses:**

En effet, certains médicaments entraînent une anémie mégaloblastique soit par blocage de l’absorption soit par inhibition enzymatique. Le tableau ci-dessous montre certains médicaments incriminés mais la liste n’est pas exhaustive.

PRINCIPAUX MEDICAMENTS RESPONSABLES D'ANEMIE MEGALOBLASTIQUE

INHIBITEURS DU MB DES FOLATES	INHIBITEURS DU MB VIT B12	ANTICANCEREUX
Méthotrexate Triméthoprime Triamtérène Pyriméthamine Sulfasalazine Anti-épileptiques Contraceptifs oraux	Protoxyde d'azote Néomycine Colchicine	6 Mercaptourine 5 FU Hydroxy-urée Cytosine arabinoside

- Les myélodysplasies primitives (anémies réfractaires)

Elles seront évoquées devant une anémie macrocytaire chronique survenant le plus souvent le plus souvent chez le sujet âgé, sans polynucléaires polysegmentés dans le sang avec une concentration normale de vitamine B12 et d'acide folique.

L'étude du sang et de la moelle permet de distinguer :

- * L'anémie sidéroblastique acquise : l'anémie peut être isolée avec une grande anisocytose ; la moelle est riche en érythroblastes chargés en fer (aspect de sidéroblastes en couronne à la coloration de Perls). L'évolution est prolongée, marquée par des besoins transfusionnels croissants et un risque d'hémochromatose secondaire.
- * L'anémie réfractaire à excès de blastes (AREB) : le sang associe diversement une atteinte de trois lignées quantitative et qualitative (polynucléaires dégranulés, plaquettes non fonctionnelles, modification du groupe sanguin..) ;
Parfois il existe quelques blastes circulants. La moelle est riche ou pauvre mais montre 5 à 20% de blastes. Cette forme est très souvent le mode de début des leucémies induites par les chimiothérapies à base d'alkylants.
- * Anémie réfractaire idiopathique, plus rare, où la dysérythropoïèse ne s'associe ni aux sidéroblastes ni à un excès de blastes
- * L'érythroleucémie où la moelle est envahie de proérythroblastes avec d'importants signes de dysérythropoïèse est aujourd'hui considérée comme une forme de leucémie (LAM6).

- **Les aplasies médullaires :**

la pancytopénie est associée à une moelle pauvre à la ponction et à la biopsie

- **Insuffisance thyroïdienne :**

il peut exister un ralentissement des mitoses aboutissant à une anémie macrocytaire sans atteinte des lignées leucocytaire et plaquettaires, un bilan thyroïdien (dosage T3, T4, TSH) permet de faire le diagnostic.

- **Affections hépatiques :**

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

- **Alcoolisme :**

c'est la cause la plus fréquente de macrocytose généralement en l'absence d'anémie. Cette macrocytose est modérée, dépassant rarement 105 fl. Le mécanisme de la macrocytose est complexe : carence folique par malnutrition, malabsorption intestinale et défaut de stockage hépatique, il pourrait s'agir d'un excès de dépôts lipidiques sur la membrane de l'erythrocyte. La vitaminothérapie ne corrige que partiellement la macrocytose qui régresse mieux après sevrage. Un trouble de production et de maturation des éléments médullaires avec sidéroblastes en couronne peut être dû à l'effet toxique de l'alcool sur la moelle. La macrocytose de l'alcoolisme doit être confirmée par un bilan hépatique qui est perturbé, notamment élévation des gamma GT.

IV- TRAITEMENT (15, 20, 22, 52, 53)

1- BUTS

- Permettre la reconstitution des stocks en vitamine déficiente de l'organisme afin de corriger les anomalies cliniques et biologiques.
- Traiter si possible la cause de la carence
- Prévenir les carences

2- Moyens

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

La voie orale peut être utilisée dans les carences d'apport par contre dans les malabsorptions la voie parentérale est plus indiquée (en intramusculaire ou sous cutanée en cas de contre indications).

En cas de carence en vitamine B12, l'hydroxocobalamine par voie intramusculaire est utilisée dans la majorité des cas à la dose de 1000 µg tous les deux jours pendant 15 jours à un mois. Une dose d'entretien de 1000 µg par mois à vie sera administrée en cas de malabsorption irréversible.

Il n'y a pas d'effet toxique connu des cobalamines en dehors de réactions de type allergique parfois observées au cours d'injections répétées. Les troubles sont souvent mineurs (urticaire) mais des réactions anaphylactiques ont été également décrites.

- L'acide folique est la forme de folates la plus utilisée en thérapeutique. Il peut être administré soit par voie orale, soit par voie intramusculaire. L'acide folinique par contre ne peut être utilisé que par voie parentérale. La posologie est de 5 à 10 mg / jour per OS pendant 3 mois dans les carences d'apport. En cas de malabsorption ou de toxicité induite par un antifolinique notamment le méthotrexate il est préférable d'administrer de l'acide folinique à la dose de 10 à 50 mg/ j.

La toxicité de l'acide folique est très faible. Seuls de rares cas d'allergies, à type de prurit, d'érythème ont été rapportés. Des troubles du sommeil, de la concentration ainsi que des troubles gastro-intestinaux ont été signalés chez les volontaires sains ayant reçu de fortes doses d'acide folique. Le traitement à long terme par acide folique peut augmenter la fréquence des crises chez les épileptiques.

Les transfusions sont rarement nécessaires.

3- INDICATIONS

3.1- Mesures thérapeutiques

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

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

3.2- Traitement symptomatique

L'usage des culots globulaires doit être le plus économique possible et doit être réservé lors de manifestations d'insuffisance coronarienne ou d'antécédents coronariens si l'anémie est intense. Ils sont administrés prudemment pour éviter une surcharge vasculaire.

3.3- Traitement étiologique

Dans les carences d'apport ou par malabsorption le traitement repose sur l'administration de vitamine B12 ou d'acide folique selon la cause.

En plus du traitement par la vitamine B12 ou l'acide folique il est parfois possible de traiter la maladie sous-jacente :

Traitement chirurgical des lésions anatomiques responsables d'une pullulation bactérienne de l'intestin grêle

Eradication du botriocéphale

Arrêt des médicaments provoquant une malabsorption vitaminique

Régime sans gluten dans la sprue non tropicale

Administration d'antibiotiques dans la sprue tropicale

3.4- Traitement préventif

Une vitaminothérapie préventive en acide folique aux doses curatives (5 à 10 mg) ou même à des doses plus faibles est conseillée dans certaines situations favorisant l'apparition d'une carence : grossesse à risque, anémie hémolytique, cirrhose...

DEUXIEME PARTIE

I- OBJECTIFS

La présente étude a pour objectifs :

- d'évaluer la prévalence des anémies mégaloblastiques carentielles chez les malades hospitalisés à l'HPD .
- de faire une étude descriptive épidémiologique clinique, paraclinique, étiologique, thérapeutique et pronostique.

II- PATIENTS ET METHODES

1- CADRE D'ETUDE ET DUREE

Notre étude s'est déroulée à l'HPD dans le laboratoire de biologie et dans les différents services concernés. Elle est rétrospective allant de Janvier 2000 à Avril 2002.

2- CRITERES D'INCLUSION

A été inclus tout patient hospitalisé ayant bénéficié d'un myélogramme avec comme conclusion : Anémie mégaloblastique par carence en vitamine B12 et / ou folates.

3- METHODOLOGIE

A partir des myélogrammes, nous avons cherché les dossiers. La recherche pour les dossiers des années 2001 et 2002 s'est effectuée dans les différents services où les malades étaient hospitalisés. Les dossiers de l'année 2000 ont été retrouvés aux archives de l'hôpital. Avec une fiche de recueil de données, nous avons analysé tous les dossiers. Cette fiche comporte : (voir annexe I).

L'identification du malade Age,Sexe, Adresse ,Profession

Durée d'hospitalisation

L'anamnèse : où nous notons :

Les antécédents médico-chirurgicaux, gynéco-obstétricaux

Le traitement habituel du malade

Le régime alimentaire

L'histoire de la maladie avec le mode de découverte et la durée des symptômes

Un examen clinique complet

Les examens complémentaires

Le traitement reçu par les malades

L'évolution

Toutes ces données sont par la suite saisies sur Excel 2000 avec un Ordinateur « Pentium III » puis analysées. La médiane et la moyenne ont été calculées pour un certain nombre de paramètres (âge, Hb, TR, PLQ, GB, VGM...). Nous avons aussi fait des classes et des histogrammes pour un certain nombre de données. Au cours de notre étude, nous avons eu à contacter les malades à partir de leur numéro de téléphone. 32 malades ont été contactés mais seuls 15 ont répondu à l'appel. Pour les autres les numéros de téléphone n'étaient pas disponibles.

Pour chaque malade une fiche de consultation a été établie comportant:(voir annexe II)

L'identification du malade, âge, sexe

Un examen clinique où nous avons précisé les symptômes, l'état général et l'examen physique complet

Le traitement actuel,

les résultats de l'hémogramme.

Chaque malade a bénéficié d'un hémogramme gratuitement.

Les données sont toujours saisies sur Excel puis analysées.

III- RESULTATS

1- INCLUSION DES MALADES :

Nous avons retrouvé 51 myélogrammes de malades hospitalisés ayant comme conclusion : anémie mégaloblastique par carence en vitamine B12 et/ou folates probable.

45 dossiers ont été retrouvés dont :

41 dossiers dans les services médicaux avec

12 patients de BREVIE

9 patients de Boufflers

7 de PELTIER

7 de JAMOT A

6 de JAMOT C

02 dossiers dans le service de Gynécologie

02 dossiers dans le service de réanimation

06 dossiers ont été perdus et concernent un seul service avec 04 patients de sexe féminin et 02 de sexe masculin.

L'âge n'était pas précisé sur les myélogrammes.

Ces dossiers perdus représentent 11,9% de notre série. Nous verrons s'il existe ou non une différence par rapport aux autres dossiers retrouvés.

Finalement nous avons retenu pour notre étude 45 dossiers.

Sur 402 myélogrammes effectués de Janvier 2000 à Avril 2002, 51 étaient des anémies mégaloblastiques soit 12,68% . Il n' y avait pas de myélogrammes perdus puisqu'ils étaient numérotés. Le taux de renseignement des données étaient assez satisfaisant. Par contre, d'autres données figurant sur la fiche de recueil de données n'ont pas été étudiées du fait de leur insuffisance.

2- ETUDE DESCRIPTIVE.

2.1- Données épidémiologiques

2.1.1- Répartition des malades selon l'âge (Tableau III, figure 8)

Tableau III : répartition des malades selon l'âge

classes d'age	total
< 25 ans	3
[25-34]	3
[35-44]	14
[45-54]	9
[55-64]	9
> 64 ans	7

L'âge des malades variait entre 23 et 85 ans avec une moyenne de 49,5 ans et une médiane de 48 ans.

20 patients soit 44% avaient moins de 45 ans avec un pic entre 35 et 44 ans.

Nombre de malades

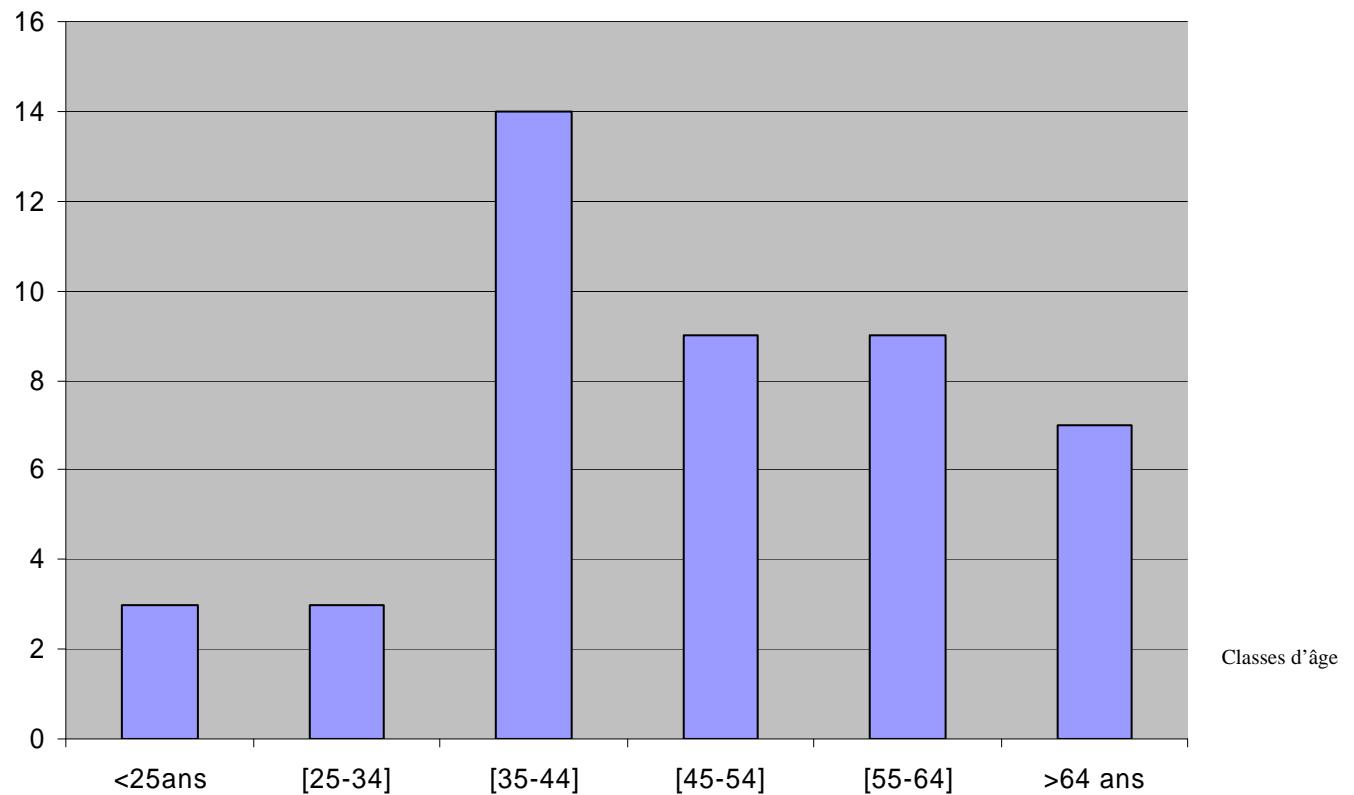


Fig 8 : Répartition des malades selon l'âge

2.1.2- Répartition des malades selon le sexe (Tableau IV,figure9)

Ces 45 malades sont représentés par 24 femmes (53,3%) et 21 hommes (46,6%) avec un sexe ratio de 0,87.

Chez les personnes âgées de moins de 45 ans il y a une nette prédominance féminine avec 13 femmes (65%) pour 7 hommes (35%) soit un sexe ratio de 0,54.

Par contre pour les malades qui ont plus de 45 ans il y a une faible prédominance masculine avec 14 hommes (56%) et 11 femmes (44%) avec un sexe ratio de 1,2.

Tableau IV : Répartition des malades selon le sexe

Classe d'âge	SEXÉ		Total
	F	H	
< 25 ans	2	1	3
[25 – 34]	3	0	3
[35 – 44]	8	6	14
[45 – 54]	4	5	9
[55 – 64]	4	5	9
> 64	3	4	7
TOTAL	24	21	45

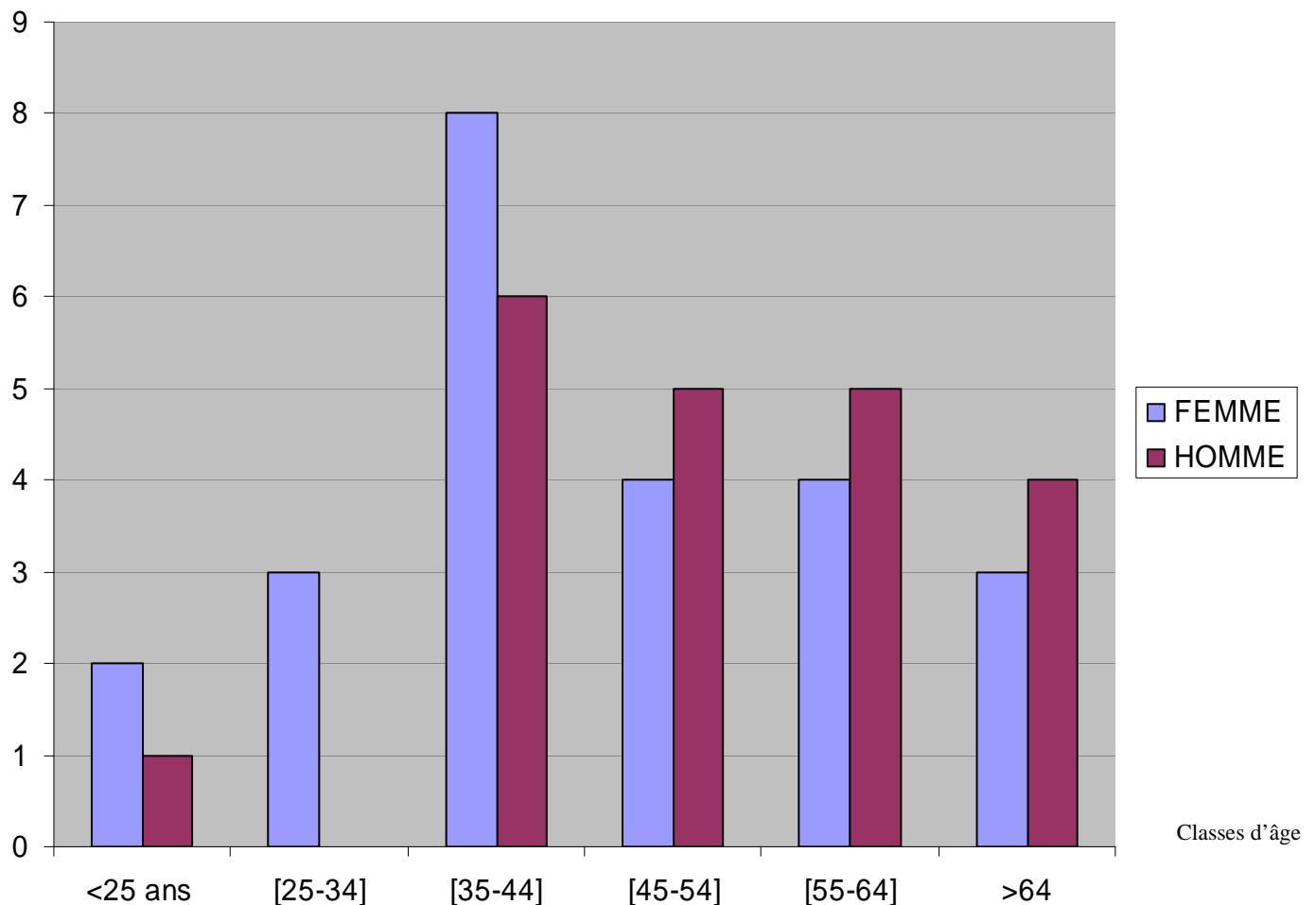


Fig 9 : Répartition des malades selon l'âge et le sexe

2.1.3. Profession des malades

Elle n'était précisée que dans 15 dossiers. La répartition s'établit comme dans le tableau V.

Tableau V : Répartition selon la profession.

Obs.	Profession
1	Retraité sans autre précision
2	Retraité sans autre précision
6	Femme au foyer
10	Marabout
11	Institutrice
12	Commerçante
14	Militaire
15	Institutrice
17	Institutrice
19	Militaire
38	Etudiante
39	femme au foyer
43	femme au foyer
44	Militaire
45	Militaire

2.1.4. Origine des malades

Elle a été précisée dans 41 dossiers

35 malades étaient résidents à Dakar

Seuls 4 malades provenaient des régions de l'intérieur (Dagana :1 ; Saint-Louis :1 ; Touba : 1 Thiès : 1) et 2 autres malades étaient originaires de la Mauritanie.

2.2- Données anamnestiques

2.2.1- Les antécédents

- Les antécédents médico-chirurgicaux

Plusieurs antécédents médico - chirurgicaux pouvant être en rapport avec une anémie mégaloblastique sont relevés dans le tableau ci-dessous. Ces antécédents sont souvent intriqués.

Tableau VI : les antécédents médico - chirurgicaux

Antécédents	Nombre de malades	Pourcentage
Anémie chronique	12	23,5%
Maladies Auto-immunes	7	15,5%
Drépanocytose	6	13,3%
Hémorragie	3	6,6%
UGD opéré	1	2,2%

Des antécédents d'anémie chronique mal typée sont les plus fréquents dans notre série (22,2%) (obs. 6,8,12,18,23,28,33,36,37,39)

Les maladies auto-immunes sont représentées par :

Diabète insulino-dépendant (obs. 15,19,27)

Polyarthrite rhumatoïde (obs. 18, 26)

Vitiligo (obs 10, 26)

Lupus (obs 24)

Syndrome de Gougerot Sjogren (obs. 18)

6 malades étaient drépanocytaires dont un SS (obs. 38)

et les autres AS (obs. 7,12,15,17,35).

Une notion de saignement chronique est retrouvée chez 3 malades : métrorragies (obs. 13, 36), rectorragies (obs. 16)

- Antécédents gynéco – obstétricaux

Ils ont été précisés dans 14 dossiers sur 24 malades de sexe féminin.

Tableau VII : les antécédents gynéco – obstétricaux

Observations	Antécédents gynéco obstétricaux
6	V G IV P, un avortement
11	III G III P
12	OGOP
13	IX G VIII P, une rétention d'œuf mort
15	IV G O P, 4 rétentions d'œufs morts
18	III G II P, un avortement
24	I G I P
30	XIII G XIII P
32	O G O P
33	II G I P, un avortement
36	VII G V P, 2 avortements
37	III G II P, un avortement
42	I G O P, grossesse de 30 semaines
43	III G II P, grossesse de 8 mois

2.2.4- Le mode de vie

il n'a été précisé que dans 7 dossiers

Obs. 2 : malade édenté, s'alimente mal

Obs. 4 : inappétence chronique

Obs. 11 : régime normal

Obs. 14 : régime normal

Obs. 16 : consommation d'alcool

Obs. 21 : régime sans légumes

Obs. 31 : consommation d'alcool

2.3- Données cliniques

2.3.1- Les motifs d'hospitalisation.

Plusieurs motifs diversement associés ont été rencontrés.

Ces motifs sont répertoriés dans le tableau VIII

Tableau VIII : les différents motifs d'hospitalisation

Motifs d'hospitalisation	nombre de malades	Pourcentage
Syndrome anémique	31	68,8%
Syndrome infectieux	18	40%
Amaigrissement	13	28,8%
Douleurs abdominales	12	26,6%
Diarrhées – vomissement	5	11,1%
Syndrome hémorragique	5	11,1%
Troubles neurologiques (paresthesies)	3	6,6%
Toux	3	6,6%
Insuffisance cardiaque	2	4,4%
Glossite	1	2,2%

La découverte était fortuite chez 6 malades (Obs. 2, 4, 18, 19, 27, 30) :

Syndrome dépressif (Obs. 4, 30)

Syndrome infectieux isolé (Obs. 2,4)

Surveillance d'une malade atteinte de polyarthrite rhumatoïde (Obs. 18)

et Diabétique insulino-dépendant (Obs. 19, 27)

2.3.2- La durée des symptômes

La durée des symptômes variait de quelques jours (16 jours) à quelques mois (11 mois) et n'a jamais dépassé une année avec une moyenne de 2 mois et une médiane d'un mois.

2.3.3- Examen clinique :

L'examen clinique était strictement normal chez 05 patients (Obs. 11,28,29,42, 45)

Plusieurs signes diversement associés sont retrouvés chez nos malades(Tableau IX)

Tableau IX : les résultats de l'examen clinique

	Signes cliniques	Nombre de malades
En rapport avec l'anémie	Pâleur des muqueuses	30
	Tachycardie	19
	Souffle systolique	12
	Ictère ou subictère	7
	Oedèmes des membres inférieurs	6
En rapport avec la carence vitaminique	Troubles neurologiques (Babinski bilatéral, signe de Romberg, troubles de la sensibilité superficielle et profonde)	3
	Mélanodermie	2
	Langue dépapillée	2
En rapport probable avec la cause de l'anémie	Vitiligo	1
	Syndrôme sec	1

2.4 - Données paracliniques

2.4.1 Données hématologiques

2.4.1.1. Hémogramme

➤ Le taux d'hémoglobine (Hb) (Tableau X, figure 10)

Dans notre série le taux d'hémoglobine variait entre 2g/dl (obs. 26) et 11g/dl (obs. 45) avec un taux moyen de 5,7g/dl et une médiane de 5,2g/dl.

Le tableau ci-dessous montre les taux d'Hb à l'entrée répartis en classes :

Tableaux X : le taux d'Hb

Hb (classes)	Nombre de malades	Pourcentage
[2 - 4[8	17,7%
[4 - 6[20	44,4%
[6 - 8[11	24,4%
[8 - 10[4	8,8%
≥ 10	2	4,4%

Nombre de Malades

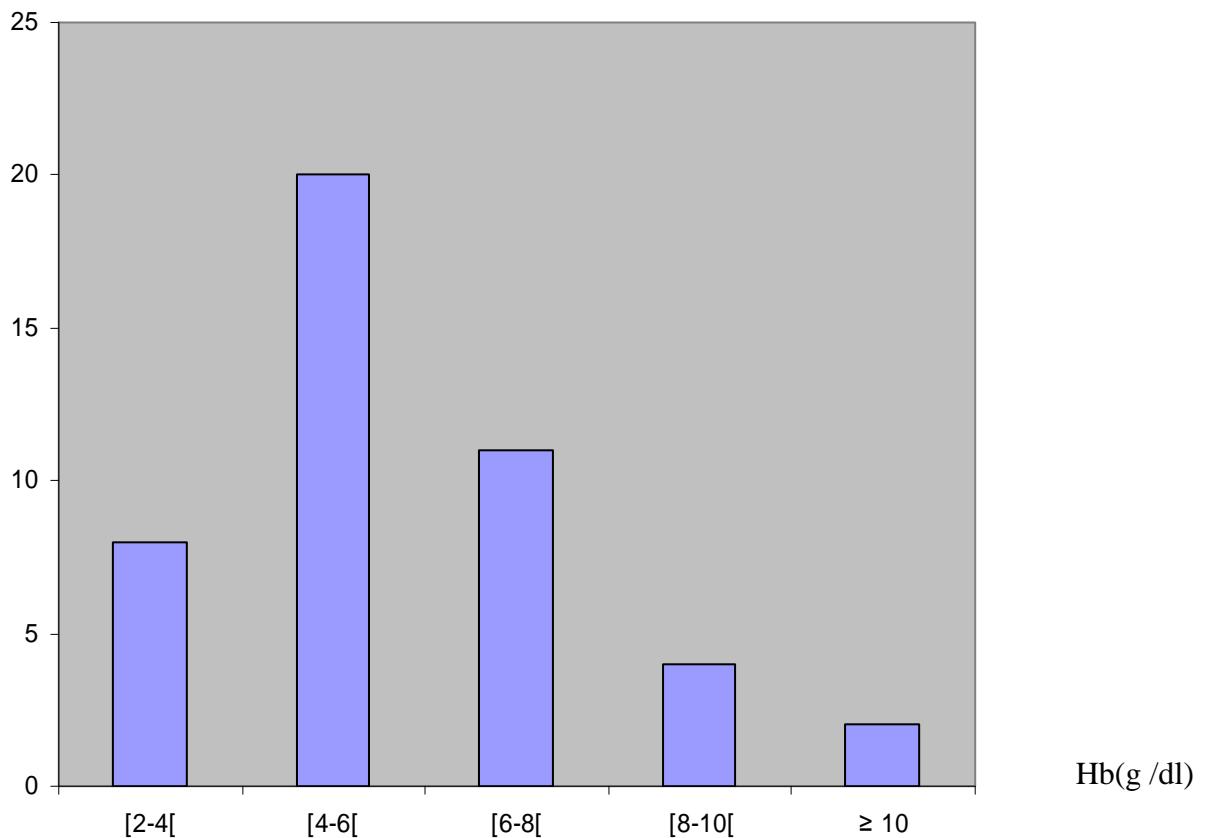


Fig 10 : taux d'Hb à l'entrée

On peut comparer le taux d'hémoglobine avec la présence du syndrome anémique

Tableau XI : Comparaison du taux d'Hb avec la présence d'un syndrome anémique

Hb (classes)	Nombre de malades	Syndrômes anémiques
[2 – 4[8	5
[4 – 6[20	16
[6- 8[11	6
[8 – 10[4	3
≥ 10	2	1

On constate que le syndrome anémique n'est pas présent chez tous les malades qui ont des taux d'Hb bas.

➤ **Le Volume Globulaire Moyen (VGM) (Tableau XII)**

Le VGM normal est de $83 \text{ à } 97 \mu\text{m}^3$.

La valeur moyenne dans notre série est de $107,4 \mu\text{m}^3$ avec comme extrêmes $77,6 \mu\text{m}^3$ (obs. 25) et $133,3 \mu\text{m}^3$ (obs. 24), et une médiane de $108,5 \mu\text{m}^3$. 2 malades (obs. 18, 25) ont eu un VGM inférieur à la normale donc une anémie microcytaire et 7 autres malades (obs. 6, 13, 19, 22, 34, 35, 42) avaient un VGM normal donc une anémie normocytaire malgré une mégaloblastose médullaire.

Tableau XII : Les valeurs du VGM

VGM (classes)	Nombre de malades	Pourcentage
< 83	2	4,4%
[83 – 97[7	15,5%
[97 – 110[14	31,1%
[110 – 120[14	31,1%
≥ 120	8	17,7%

On peut faire une étude comparative pour voir s'il existe une corrélation entre le taux d'Hb et le VGM.

Tableau XIII : Comparaison entre le taux d'Hb et le VGM

HB(classes) \ VGM(classes)	[2- 4[[4- 6[[6- 8[[8-10[≥ 10
< 83		1	1		
[83-97[2	3	2		
[97-110[2	8	3		1
[110-120 [4	5	3	2	1
≥ 120		3	2	2	1
TOTAL	8	20	11	4	3

➤ **Le taux de réticulocytes (TR) (Tableau XIV)**

Le taux de réticulocytes à l'entrée est retrouvé dans 18 dossiers.

Il variait entre 2480 et 89000 réticulocytes/mm³ avec une moyenne de 44615,8 et une médiane de 37995.

Tableau XIV : Le taux de réticulocytes à l'entrée

Taux de réticulocytes à l'entrée(classes)	Nombres de malades	Pourcentage
< 25000	6	33,3%
[25000 – 50000[8	44,4%
[50000 – 75000[0	0%
[75000 – 100000[4	22,2%

➤ **Indice de distribution des globules rouges (RDW) (Tableau XV)**

C'est l'indice de distribution de la taille des globules rouges. Normalement le RDW est inférieur à 15.

Le RDW est précisé chez 32 malades

Dans notre série un seul malade a eu un RDW inférieur à 15 (Obs. 33 : 13,5), 31 malades soit 78,5% ont eu un RDW supérieur à 15 et 13 cas soit 28,8% n'ont pas été précisés

Tableau XV : Les valeurs du RDW

RDW (classes)	Nombre de malades	Pourcentage
< 15	1	3,1%
[15 - 20]	10	31,20%
[20 - 30]	10	31,20%
[30 - 40]	8	25%
> 40	3	9,3%

Une étude comparative est effectuée pour voir s'il existe une relation entre la valeur du RDW et l'existence ou non d'une double population observée sur le diagramme de distribution des volumes globulaires (Tableau XVI)

Tableau XVI : Relation entre la valeur du RDW et l'existence ou non d'une double population

RDW (classes)	Double population (nombre de malades)
< 15	0
[15 – 20[0
[20 – 30[8
[30 – 40[8
≥40	3

On constate que lorsque le RDW est supérieur à 30, il y a toujours une double population. Lorsqu'il est > 20, 80% des malades ont une double population et 0% si RDW < 20.

Nous pouvons également comparer le RDW au VGM pour les cas de microcytose ou normocytose et voir s'il existe ou non une double population (Tableau XVII)

Tableau XVII : Comparaison entre RDW et VGM

Observations (Obs.)	VGM	RDW	Double population
18	82,2	30,7	Présente
25	77,6	39,5	Présente
6	86,3	35	Présente
13	92,8	34,3	Présente
19	92	Non précisé	Présente
22	94,9	22,4	Présente
34	84,5	Non précisé	Présente
35	93,5	Non précisé	Présente
42	87,6	20,2	Présente

On constate que le RDW est toujours élevé pour les cas précisés avec toujours présence d'une double population.

➤ **le nombre de globules rouges (GR)**

Dans notre série tous les malades ont eu un nombre très bas de GR avec un maximum égal à $3,2 \cdot 10^6 / \text{mm}^3$ (obs. 45) qui est inférieur à la normale.

➤ **le nombre de globules blancs (GB) (Tableau XVIII)**

Le nombre de GB variait entre 900 (obs 24) et 11300 (obs. 43) avec une moyenne de 4,4 et une médiane de 4,6

19 malades soit 42,2% des cas avaient une leucopénie .Un seul malade (obs. 43) a présenté une hyperleucocytose à 11300/ mm³ . Chez ces mêmes malades le taux de polynucléaires neutrophiles était diminué il s'agit donc d'une leuconeutropénie

Tableau XVIII : Le nombre de GB

GB (classes)	Nombre de malades	Pourcentage
< 2000	4	8,8%
[2000 – 4000[15	33,3%
[4000 – 6000[17	37,7%
[6000 – 8000[6	13,3%
[8000 – 10000[2	4,4%
> 10000	1	2,2%

➤ **Le nombre de plaquettes (PLQ) (Tableau XIX)**

Le nombre de plaquettes variait entre 7000 (obs. 42) et 349000 (obs. 16) avec une moyenne de 140000, valeur inférieure à la normale et une médiane de 135000.

24 malades soit 53.3% des cas avaient une thrombopénie.

08 malades avaient une thrombopénie sévère avec un nombre de plaquettes inférieur à 50000

Tableau XIX : Nombre de plaquettes

PLQ (classes)	Nombre de malades	Pourcentage
< 50000	8	17,7%
[50000 – 100000[7	15,5%
[100000 – 150000[9	20%
≥150000	21	46,6%

L'étude de l'hémogramme révèle donc :

16 cas d'anémie seule

05 cas d'anémie avec leucopénie

10 cas d'anémie avec thrombopénie

14 cas de pancytopenie

2.4.1.2- Frottis sanguin

Les résultats du frottis sont rarement précisés dans les hémogrammes.

Sur 27 frottis précisés l'anisocytose est toujours notée, la poikilocytose est plus rarement notée seulement sur 6 frottis, la présence de polynucléaires neutrophiles hypersegmentés et de corps de Jolly est retrouvée dans 10 frottis .

2.4.1.3- Myélogramme :

Chez tous nos malades la moelle était riche supérieure à 3/5.

Le rapport granulocytes sur érythroblastes (G/E) qui est normalement supérieur ou égale à 2 est perturbé chez presque tous nos malades. 43 malades soit 95,5% ont eu un rapport inférieur à 2 .

Les deux autres ont eu un rapport égal à 2,65(obs.20) et 2 (obs. 42).

la coloration de Perls : effectuée sur 22 myélogrammes montre :

- chez 11 malades des réserves martiales normales avec présence de sidéroblastes chez deux d'entre eux (obs. 13, 32)
- chez 6 malades les réserves martiales étaient effondrées avec absence de sidéroblastes
- chez 5 malades les réserves martiales étaient augmentées avec présence de macrophages chargés en fer.

La présence de métamyélocytes géants et de polynucléaires neutrophiles hyper segmentés est notée chez 43 malades soit 95,5%.

2.4.2- Données biochimiques

La LDH dosée chez 8 malades était à chaque fois élevée supérieure à 3 fois la normale.

la bilirubine libre était supérieure à 1,5 fois la normale chez tous les malades qui ont bénéficié de ce dosage (21 malades)

Le dosage des SGOT et des SGPT était demandé chez 37 malades . Les résultats ont montré des taux supérieurs à 1,2 fois la normale chez 27 malades. Des taux plus élevés ont été notés en faveur des SGOT allant jusqu'à 9 fois la normale.

La ferritinémie et le fer sérique ont été dosés chez 7 malades(obs. 8,9,14,17,19,39,42) montrant à chaque fois des taux élevés.

Les protides totaux étaient dosés chez tous les malades et avaient montré une hypoprotidémie chez 3 d'entre eux (obs. 11,24,27).

2.4.3- Dosages vitaminiques

Un patient (Obs.6) a bénéficié d'un dosage d'acide folique seul qui est revenu bas. 05 patients (Obs. 10, 14, 18, 19, 20) ont bénéficié à la fois d'un dosage d'acide folique et de vitamine B12 :

- le taux de vitamines B12 est revenu inférieur à la normale chez tous les 05 malades
- le taux de folates est revenu bas chez un seul malade (Obs. 20).

2.4.4- Autres examens

Le test au D xylose : a été effectué chez 06 malades (Obs. 11, 12, 14, 33, 35, 37) mais était toujours normal.

Bilan immunologique : Le dosage d'anticorps anti-FI et anti-cellules pariétales a été effectué chez un seul malade (Obs. 14) et est revenu positif.

Examen de selles : Des examens parasitologiques ont été demandés chez 08 malades mais étaient toujours revenus négatifs. Des coprocultures ont été effectuées chez 07 malades et étaient toujours négatives.

Endoscopie haute et les biopsies

30 patients soit 66,6% ont bénéficié d'une endoscopie avec 30 résultats de macroscopies et 21 résultats de microscopie retrouvés.

6 résultats de microscopie n'ont pas été retrouvés et 3 malades n'ont pas eu de biopsie.

Les différents résultats sont représentés dans le tableau XX :

Tableau XX : Les résultats de l'endoscopie

Obs.	Résultats de la macroscopie	Résultats de la biopsie gastrique
1	Normal	Gastrite chronique - aspect compatible avec Biermer
2	Normal	Muqueuse en métaplasie intestinale
3	Oesophagite congestive	Non retrouvé
4	Normal	Normal
6	Normal	Gastrite lymphocytaire et duodénite lymphocytaire
8	Hernie hiatale	Gastrite chronique atrophique
9	Normal	Gastrite chronique atrophique – aspect compatible avec Biermer
10	Atrophie gastrique	Atrophie fundique compatible avec Biermer
11	Normal	Gastrite chronique atrophique Helicobactériose pylori légère
12	Normal	Métraplasie intestinale
13	Ulcération de la grosse tubérosité	Ulcération de la grosse tubérosité
14	Atrophie gastrique	Gastrite chronique atrophique – aspect compatible avec Biermer
15	Syndrome de Plummer Winson	Métraplasie intestinale
16	Normal	Non retrouvée
17	Normal	Gastrite chronique atrophique Helicobactériose pylori modéré
18	Atrophie gastrique	Gastrite chronique atrophique
19	Normal	Gastrite chronique atrophique
20	Oesophagite peptique	Non retrouvée
22	Normal	Gastrite chronique atrophique
26	Normal	Atrophie de la muqueuse fundique compatible avec Biermer
28	Normal	Non retrouvée
29	Atrophie gastrique	Gastrite chronique atrophique avec Helicobactériose pylori
31	Normal	Gastrite chronique atrophique
32	Atrophie gastrique	Gastrite chronique atrophique
33	Oesophagite sédémateuse	Non faite
34	Bulbite congestive	Non faite
39	Normal	Normal
41	Normal	Non retrouvée
42	Normal	Non faite
44	Atrophie gastrique	Non retrouvée

- **Résultat de la macroscopie :** Nous avons constaté sur 30 résultats, 17 résultats normaux et 13 anormaux dont 06 atrophies gastriques. Les autres résultats anormaux étaient représentés par :

Oesophagite congestive (Obs.3)
Hernie hiatale (Obs. 8)
Syndrôme de Plummer Winson (Obs.15)
Oesophagite peptique 5 (Obs.20)
Oesophagite oédémateuse (Obs.33)
Bulbite congestive (Obs. 34)

- **Résultats de la biopsie gastrique :**

02 résultats normaux

14 cas de gastrite chronique atrophique avec 05 aspects compatibles avec une maladie de Biermer et 03 cas d'hélicobacter pylori

Les autres anomalies sont les suivantes :

Métagplasie intestinale (Obs. 2, 12, 15)
Gastrite lymphocytaire et duodénite lymphocytaire (Obs. 6)
Ulcération de la grosse tubérosité (Obs. 13)

L'âge des patients présentant une gastrite chronique atrophique variait entre 37 ans et 81 ans avec une moyenne de 52,3 ans donc supérieur à l'âge moyen de la série 49,5 ans. Parmi ces 14 patients, 09 étaient de sexe masculin et 05 de sexe féminin avec donc un sexe ratio de 1,8. Ces lésions semblent donc plus fréquentes chez les hommes et les personnes âgées

Electrocardiogramme

33 patients soit 73,3% des patients ont bénéficié d'un électrocardiogramme.

Nous avons noté 14 résultats anormaux :

-tachycardie sinusale chez 9 malades
-hypertrophie ventriculaire gauche chez 2 malades (obs. 36, 38)
-des troubles du rythme à type de bloc de branche droit, bloc auriculo-ventriculaire, arythmie sont retrouvés chez 3 malades (obs. 11, 13, 40)

-les signes d'ischémie myocardique sont retrouvés chez 2 malades (Obs. 12, 40) âgés respectivement de 52 et 64 ans.

2.5- Données thérapeutiques

Les différentes attitudes thérapeutiques sont répertoriées dans le tableau XXI

Tableau XXI : Attitudes thérapeutiques

Traitemet reçu	Nombre de malades
Acide Folique	5
Vitamine B12	6
Acide Folique + vitamine B12	29
Non précisés	5

5 malades (obs.2, 6, 25, 38,42) ont reçu un traitement à base d'acide folique seul.

6 malades(obs.8,10,16,19,22,32)ont bénéficié d'un traitement par vitamine B12 seule. Une crise réticulocytaire a été notée chez certains malades pour qui le TR était précisé dans les dossiers (Obs. 10, 25, 32, 42)

29 malades, plus de la moitié ont reçu une bithérapie à base d'acide folique en per os et vitamine B12 en intramusculaire.

Plusieurs malades ont reçu en plus de la supplémentation vitaminique d'autres traitements :

-18 malades soit 40% ont été transfusés, le nombre de poches variait entre 2 et 8.

-21 malades soit 46,6% ont reçu un traitement à base de fer .

2.6- Evolution

L'évolution était favorable chez presque tous les malades. Des contrôles de l'hémogramme avant et après des malades ont montré une augmentation du taux d'Hb avec en moyenne un gain de 3,2g/dl pour les malades transfusés et 1,2g/dl pour les malades non transfusés.

Un cas de décès a été enregistré (Obs. 41). C'est une patiente de 44 ans d'abord hospitalisée en gynécologie pour métrorragie de grande abondance puis transférée

à l'unité de soins intensifs pour état de choc. Elle est décédée trois jours après son hospitalisation. Elle avait une thrombopénie à 54000 et un TP à 63% .

3- ETUDE DU SUIVI A MOYEN TERME

Plusieurs malades ont été perdus de vue. Un malade (Obs. 13) est décédé 10 mois après son hospitalisation, de cause indéterminée, ce malade n'était pas régulièrement suivi.

Finalement nous avons eu à contacter 15 malades dont 07 qui étaient régulièrement suivis.

Les résultats de cette enquête sont notés dans le tableau XXII.

On constate que les malades qui étaient régulièrement suivis (Obs.1, 11, 14, 17 , 18, 19, 20) ont présenté une bonne évolution avec :

Un bon état général chez tous les malades.

Une absence de symptômes d'anémie ; chez un seul malade (Obs. 19) on note la persistance des paresthésies qui est le signe le plus long à disparaître ou qui peut même persister sous traitement par la vitamine B12.

L'examen physique était normal chez tous ces patients.

Une correction de l'anémie est observée chez tous ces malades avec un taux d'Hb et de réticulocytes normal, une normocytose et un nombre de plaquettes et de GB normal

Pour le traitement : 03 malades (Obs. 11, 14, 19) étaient sous vitamine B12 seule ; une ampoule en intramusculaire par mois. Ces malades étaient traités pour maladie de Biermer. Les 04 autres malades (Obs. 1 , 17, 18, 20) étaient traités par vitamine B12 en intramusculaire ; une ampoule par mois et de l'acide folique par voie orale. Chez ces malades, une carence associée en folates et en vitamines B12 était retenue. 01 malade (Obs. 17) prenait en plus du fer pour corriger une carence martiale associée.

Pour les autres malades (Obs.2, 12, 15, 21, 37, 38, 39, 45) que nous avons revu mais qui n'étaient pas suivis régulièrement et ayant arrêté leur traitement nous constatons :

La présence de symptômes en rapport avec l'anémie chez 05 malades (Obs. 12, 21, 37, 38, 39)

L'examen physique retrouve également des signes en rapport avec l'anémie chez 04 malades (Obs. 12, 21, 38, 39).

Pour le traitement : Un seul malade (Obs. 15) a présenté une correction de l'anémie avec un taux d'Hb de 12,7g/dl, un taux de réticulocyte normal à 139420, une normocytose et nombre de plaquettes et de globules blancs normal. Tous les autres présentent une anémie arégénérative avec persistance de la macrocytose

TROISIEME PARTIE

I- COMMENTAIRES

1- METHODES

A l'issue de cette étude rétrospective beaucoup d'insuffisances sont apparues comme dans beaucoup d'autres études de ce type.

Les principales limites ont concerné les points suivants :

- **Au niveau de l'anamnèse**

Le régime alimentaire et les habitudes culinaires ne sont pas toujours notés dans les dossiers de même que la notion de prise de médicaments. Les antécédents gynéco-obstétricaux n'ont pas toujours été précisés de même que la durée des symptômes

- **Au niveau de la paraclinique.**

Seul l'hémogramme était toujours précisé. Cependant le taux de réticulocytes d'entrée n'était pas souvent noté de même que les résultats du frottis sanguin. La demande des dosages de la vitamine B12 et des folates était limité par leur coût élevé. Tous les malades n'ont pas bénéficié d'une endoscopie digestive haute et la biopsie n'était pas systématique dans les cas où la macroscopie était normale.

Le bilan n'était pas toujours complet, et le bilan martial était rarement demandé

- **Pour le traitement**

On note une absence de systématisation dans la prise en charge thérapeutique.

La majorité des malades avait reçu les deux vitamines et l'ordre d'administration n'était pas précisé.

Chez certains malades le traitement n'était pas précisé, il était seulement noté traitement vitaminique.

La transfusion n'était pas bien systématisée .

Les tests thérapeutiques n'étaient pas toujours notés dans les dossiers alors qu'ils sont importants en l'absence de dosages vitaminiques.

- **Pour l'évolution**

L'évolution sous traitement était rarement notée dans les dossiers.

Souvent les résultats de l'hémogramme ne sont notés qu'à l'entrée et à la sortie. Seul le taux d'HB est noté de manière constante par contre les autres paramètres comme le VGM, le taux de réticulocytes, le nombre de globules blancs etc. ne sont pas toujours précisés.

L'évolution à moyen terme est mal documentée soit les malades sont perdus de vue, soit les malades sont revus et les données ne sont pas notées dans les dossiers mais sur des fiches et qu'on ne retrouvait pas toujours.

2- INCLUSION DES PATIENTS

Dans notre série sur 402 myélogrammes effectués durant environ deux ans et demi quelqu'en soit l'indication, nous avons retrouvé 51 cas d'anémie mégaloblastique soit 12,68%

Une autre étude menée à l'HPD a retrouvé sur 508 myélogrammes effectués en 5 ans, 54 cas d'anémies mégaloblastiques soit 10,62% (5).

Si on compare ces 2 études on voit que le nombre d'anémie mégaloblastique a augmenté soit que leur fréquence a réellement augmenté soit la demande de myélogramme est devenue plus importante

Six dossiers ont été perdus. Ils représentent 4 de sexe féminin et 2 de sexe masculin. Il y a donc une prédominance féminine, ce qui concorde avec nos résultats pour les dossiers retrouvés. Ces dossiers perdus représentent un pourcentage assez faible (11,9%) et n'ont pas grandement modifié nos résultats mais néanmoins ils pourraient correspondre à des patients ayant certaines particularités. Ces 51 myélogrammes ne représentent pas tous les malades qui ont une anémie mégaloblastique car certainement il y a eu des malades qui n'ont pas bénéficié d'un myélogramme. Il faut aussi tenir compte des myélogrammes qui ont échoué.

Notre série n'est pas représentative de la population sénégalaise puisque les patients de l'HPD ont souvent des possibilités de prise en charge et concerne donc une certaine catégorie de population.

3- ETUDE DESCRIPTIVE GLOBALE

3.1- Données épidémiologiques

3.1.1- Répartition des malades selon l'age

L'age moyen de notre série est de 49,5 ans et relativement similaire à celui d'autres études : 46,8 ans (33) – 48 ans (53) – 51,6ans (5).

Tous les âges de 23 à 85 ans étaient représentés de même que toutes les classes. Ce qui veut dire que ces anémies mégaloblastiques concernent tout le monde ; plus de la moitié des malades, 25 patients (56%) avaient plus de 45 ans. Donc notre échantillon est composé par plus de personnes âgées que de jeunes. Nous notons aussi un pic de malades entre 35 et 44 ans, cette tranche d'âge est la plus touchée.

3.1.2- Répartition des malades selon le sexe

Dans notre série il y a une prédominance féminine, ce qui concorde avec les données de la littérature (11,23,32,35, 44)

Le pourcentage de femme est plus important chez les sujets de moins de 35 ans. Au delà de 45 ans il y a une légère prédominance masculine mais le sexe ratio tendance à s'égaliser. Entre 35 et 44 ans il y a un pic de malades avec une discrète prédominance féminine (8 femmes et 6 hommes).

Donc les anémies mégaloblastiques concernent surtout les femmes plus jeunes et les hommes plus âgés et cette différence pourrait être en rapport avec l'étiologie.

3.1.3- La profession

Elle n'a été précisée que dans quelques dossiers et cela ne nous permet pas de conclure mais nous pouvons dire que les anémies mégaloblastiques ne constituent pas une maladie des gens pauvres mais touche plutôt toutes les couches sociales.

3.1.4- Origines des malades

La majorité des malades viennent de Dakar mais par rapport aux autres malades on peut dire qu'il n'y a pas de regroupement géographique particulier

3.2- Données anamnestiques

- Un cinquième des patients avait signalé une notion d'anémie chronique. Cette anémie était mal typée cependant on peut penser que c'est leur maladie actuelle qui était en cause.
- Les malades drépanocytaires surtout homozygotes (obs. 38) pourraient être classées dans le groupe des carences en folates.
- Les maladies auto-immunes orientent plus vers une maladie de BIERMER.
- 3 malades (obs. 13,16, 36) avaient des antécédents d'hémorragies mais avec des taux de plaquettes normaux et des TP normaux. Leurs taux d'hémoglobine étaient bas, donc chez ces malades leur saignement a certainement aggravé leur anémie.
- Un malade (obs. 16) a subi une gastrectomie et pourrait avoir une carence par mal absorption en vitamine B 12
- 2 malades enceintes pourraient être rattachées au groupe des carences en folates on peut aussi inclure les 2 malades qui consomment de l'alcool (Obs 16,31) et le malade (Obs 21) qui avait un régime sans légumes.

3.3- Données cliniques

3.3.1- Motifs d'hospitalisation

- Le syndrome anémique est le principal motif d'hospitalisation (68,8%)
- Le syndrome infectieux est fréquent dans notre série et représente 40% contrairement aux autres études où il est rare (5, 51). Deux malades (Obs 2,4) avaient un syndrome infectieux isolé, les autres malades soit 16 avaient un syndrome anémique associé.

Ces malades sont donc des patients fragiles et sans doute sont plus sensibles à des maladies infectieuses. D'autre part une maladie infectieuse peut avoir des conséquences plus graves chez eux. Le Sénégal étant dans une zone d'endémie

palustre, un accès simple pourrait être à l'origine de cette fièvre. En effet plusieurs patients ont vu leur fièvre chuter après perfusion de quinine.

- L'amaigrissement est assez fréquent dans notre série et pourrait s'expliquer par les troubles digestifs qui peuvent être en rapport avec une malabsorption
- Le syndrome hémorragique est retrouvé chez 5 malades (Obs 6, 9, 23,32 ;42) un de ces malades (Obs 9) avait un TP bas égal à 56%. 3 autres malades (Obs 6,23,42) avaient une thrombopénie avec respectivement (43000, 20 000, 7000 plaquettes) qui est probablement en rapport avec la carence. Tous ces malades avaient des taux d'hémoglobine bas avec respectivement (4-6,1-4,6- 5,4-3,9 g /dl) Cette hémorragie a soit révélé ou aggravé l'anémie.

3.3.2- La durée des symptômes

La médiane est d'un mois et la durée maximale est de onze mois ce qui traduit la chronicité de ces anémies.

3.3.3- Examen clinique

Les signes en rapport avec l'anémie dominent dans notre étude.

La mélanodermie retrouvée chez 2 malades (Obs. 1,9) oriente vers une maladie de Biermer de même que le vitiligo (Obs 10)

3 .4- Données paracliniques

3.4.1- Données hématologiques

- Hémogramme

- Le taux d'hémoglobine

Tous nos malades étaient par définition anémiés (100%).

La majorité des patients (62,2%) avaient un taux d'Hb inférieur à 6 g /dl et entre dans le cadre des anémies sévères.

8 malades (17,7%) avaient un taux d'Hb inférieur à 4 g /dl et présentaient donc une anémie grave.

En comparant ces taux d'Hb à la clinique nous nous sommes rendus compte que tous les malades qui ont eu un taux d'Hb bas n'avaient pas toujours un syndrome anémique. Ce qui traduit la bonne tolérance de ces anémies.

- Volume globulaire moyen

L'anémie est macrocytaire dans la majorité des cas

Deux malades ont présenté une anémie microcytaire et 7 autres une anémie normocytaire. Ceci pourrait s'expliquer par une carence en fer associée malheureusement le bilan martial n'a pas été effectué chez ces malades.

La comparaison entre le VGM et le taux d'Hb montre qu'il n'y a pas de corrélation entre la profondeur de l'anémie et la valeur du VGM : on peut penser qu'une carence en fer associée ou une hémorragie explique les anémies les plus graves.

- Taux de réticulocytes

Les valeurs retrouvées montrent que tous les malades avaient une anémie arégénérative donc d'origine centrale

- L'indice de distribution des globules rouges

Sur les 32 cas précisés un seul malade (obs 8) avait un RDW normal. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que tous les GR avaient à peu près la même taille.

La comparaison entre le RDW et le diagramme de distribution des globules rouges montre chez les malades qui ont eu un RDW supérieur à 20 (21 malades) que la majorité (16 malades) présentait une double population. Ceci traduit une hétérogénéité du volume des globules rouges.

Chez les malades ayant une normocytose ou une microcytose, la comparaison entre le VGM et le RDW montre qu'il n'y a pas de corrélation mais néanmoins nous pouvons conclure que l'absence d'une macrocytose n'élimine pas une anémie magaloblastique d'où l'intérêt de tenir compte du RDW et de l'aspect du diagramme de distribution des globules rouges.

- Le nombre de globules blancs

Une leuconeutropénie est assez fréquente ce qui est également décrit dans la littérature (8, 15, 21).

Une hyperleucocytose est notée chez un seul malade (Obs .43) qui présentait à l'entrée un syndrome infectieux.

- Le nombre de plaquettes

La thrombopénie est aussi assez fréquente dans notre étude, ce qui concorde avec les données de la littérature (8, 15, 21)

Une thrombopénie importante inférieure à 50000 est retrouvée chez 8 malades avec notion de saignement (épistaxis) retrouvé chez un malade (Obs. 42) qui avait 7000 plaquettes.

Le taux d'Hb chez ce malade est de 7,1 g/dl. Ce qui montre qu'il n'y a pas de rapport entre l'importance de la thrombopénie et la profondeur de l'anémie.

A l'issue de l'étude de l'hémogramme nous avons noté 14 cas de pancytopenie. Ce chiffre est assez important par rapport aux données de la littérature où les pancytopenies d'origine carentielle sont assez rares (23, 44)

- Frottis sanguin

Il montre des signes indirects d'anémie mégaloblastique qui doivent conduire à un myélogramme.

Les résultats du frottis ne sont pas toujours notés et ne nous permettent pas de conclure quant à la constance ou non de ces signes.

- Myélogramme

Presque tous les malades avaient un rapport G/E inférieur à la normale. Ceci est du à l'hyperérythroblastose.

La coloration de Perls a mis en évidence des réserves martiales effondrées chez six malades (Obs. 3, 6, 11, 17, 19, 45). Ce qui traduit une carence martiale associée. Ces malades ont un VGM égal respectivement à 100,2 ; 86,3 ; 108,4 ; 99,9 ; 92 ; 99,7.

Nous constatons que deux de ces malades ont une normocytose (Obs. 6, 19) et que les autres malades ont une légère macrocytose. Ce qui est toujours en rapport avec la carence martiale associée.

3.4.2- Données biochimiques

Le bilan biochimique montre l'existence d'une hémolyse intramédullaire qui est décrite dans la littérature (8, 51). Cette hémolyse intramédullaire est constante chez tous nos malades qui ont bénéficié de ce bilan.

Deux malades (Obs. 17, 19) ont une carence martiale associée, diagnostiquée par la coloration de Perls, alors que leur férritinémie est augmentée. Ce qui permet de dire que la férritinémie n'est pas un bon reflet des carences en fer au cours des anémies mégaloblastiques.

3.4.3- Dosages vitaminiques.

Permettent de classer les malades qui ont bénéficié de ce dosage en plusieurs groupes :

- Carence en folates seules : Obs. 6
- Carence en vitamine B12 seule : Obs. 10, 14, 18, 19
- Carence en folates et vitamine B12 : Obs. 20

3.4.4- Examens à visée étiologique

- **Test au D xylose** : était toujours normal et élimine donc une carence par malabsorption en folates chez ces malades (Obs. 11, 12, 14, 33, 35, 37)
- **Les examens de selles** : étaient normaux et permettent d'éliminer une pullulation microbienne qui peut être à l'origine d'une malabsorption en vitamine B12.
- **Le dosage d'anticorps anti F.I. et anticorps anti-cellules pariétales** est revenu positif chez un malade (Obs. 14) et permet de confirmer la maladie de Biermer.
- **Endoscopie avec biopsie gastrique**
 - Deux résultats normaux sont retrouvés à l'histologie, ce qui élimine une malabsorption d'origine gastrique de la vitamine B12 chez ces malades (Obs. 4, 39)
 - Quatorze cas de gastrite chronique atrophique ont été retrouvés et orientent plutôt vers une malabsorption d'origine gastrique de la vitamine B12. Ces lésions d'atrophie gastrique sont plus fréquentes chez les sujets de sexe masculin et d'âge avancé. Ce qui concorde avec les données de la littérature (30, 35)

Cinq cas d'aspect compatible avec une maladie Biermer sont retrouvés. Chez ces patients (Obs. 1, 9, 10, 14, 26) nous avons noté une prédominance

masculine avec une moyenne d'âge de 56 ans. Par contre, plusieurs études ont montré un âge moyen toujours supérieur à 45 ans mais le sexe féminin est plus touché (2, 32,42)

Trois cas d'hélicobactériose pylori sont rencontrés dans notre étude. Elle est responsable de nombreux cas d'atrophie gastrique et pourrait être à l'origine d'une malabsorption de la vitamine B12.

- Les autres résultats de la biopsie gastrique ne sont pas en rapport avec une malabsorption vitaminique.

3.5- Attitude thérapeutique

Les malades (Obs. 2, 6, 25, 38, 42) qui ont reçu un traitement par acide folique seul peuvent être classés dans le groupe des carences en folates en cas réponse thérapeutique.

Ceux (Obs.8, 10, 16, 19, 22, 32) qui ont reçu de la vitamine B12 seule seront classés dans les carences en vitamine B12 en cas de réponse thérapeutique.

La majorité des patients ont reçu une bithérapie. Ce protocole thérapeutique est institué le plus souvent pour réduire la durée d'hospitalisation. Ce traitement peut entraîner une bonne évolution mais ne permet pas de connaître la carence vitaminique en cause bien qu'une carence associée puisse être possible.

Le nombre de malades transfusés est assez important. Il faut noter que dans notre étude 28 malades avaient un taux d'hémoglobine bas inférieur à 6g/dl et le syndrome anémique était assez fréquent. Ces transfusions n'étaient peut être pas toujours justifiées.

3.6- La gravité de la maladie

Les anémies mégaloblastiques sont souvent bien tolérées mais certains signes peuvent traduire sa sévérité

- Le syndrome anémique est très fréquent avec souvent des taux d'hémoglobine très bas inférieur à 4g/dl.
- Deux cas d'insuffisance cardiaque sont retrouvés chez 02 malades (Obs. 36, 38)

- L'électrocardiogramme a révélé une ischémie myocardique chez 02 sujets (Obs. 12, 40)

3.7- Evolution à court terme

L'évolution était pratiquement toujours favorable sous traitement vitaminique.

Un décès a été enregistré. Chez cette malade (Obs. 41), la thrombopénie en rapport avec la carence vitaminique a peut être favorisé l'hémorragie qui a décompensé son anémie et entraîné sa mort.

4- CARENCES EN CAUSES

Au cours de notre étude, nous avons été confrontés à des difficultés pour déterminer l'étiologie des carences. Néanmoins à partir de l'analyse des résultats, nous pouvons classer les malades en 04 groupes :

- Les carences en folates seules
- Les carences en vitamine B12 seule
- Les carences associées en folates et en vitamine B12
- Les causes indéterminées

4.1- Carences en folates

- Carences en folates certaines

- Un seul malade (Obs. 6) a bénéficié d'un dosage d'acide folique qui est revenu bas.
- Les malades (Obs. 6, 25, 38, 42) qui ont reçu un traitement par acide folique seul avaient présenté une crise réticulocytaire au bout de 06 jours.

- Carences en folates probables

- Deux femmes enceintes (Obs 42, 43) sont incluses dans notre série et pourraient avoir une carence en folates
- Un drépanocytaire homozygote (Obs. 38) peut être classé dans ce groupe
- Deux alcooliques (Obs. 16, 31) et un autre malade (Obs. 21) qui ne consommait pas de légumes.

Ces deux groupes de patients ne présentent pas d'autres pathologies à part l'anémie et pourraient être classés dans le groupe des carences d'apport en folates.

4.2- Carences en vitamine B12

- Carences certaines

- Les dosages vitaminiques ont révélé 04 patients (Obs 10, 14, 18, 19) qui avaient un taux de vitamine B12 inférieur à la normale. Deux de ces patients (Obs. 10, 19) ont reçu un traitement par vitamine B12 seule avec bonne évolution
- Quatre autres patients (Obs. 8, 16, 22, 32) ont été traités par vitamine B12 seule et avaient bien évolués.
- Un cas de gastrectomie partielle est retrouvé dans notre série (Obs. 16).

Ces patients présentent probablement une carence par malabsorption de la vitamine B12 puisque l'enquête alimentaire n'a retrouvé aucun cas de régime végétarien strict qui pourrait expliquer une carence d'apport.

- Carences probables

Quatorze cas de gastrite chronique atrophique ont été retrouvés à l'endoscopie (Obs. 1, 8, 9, 10, 11, 14, 17, 18, 19, 22, 26, 29, 31, 32)

Parmi ces 14 cas, il y avait cinq suspicions de Biermer (Obs 1, 9, 10, 14, 26) :

- Deux de ces malades (Obs. 1, 9) présentaient une mélanodermie.
- Deux autres présentaient des antécédents de maladies auto-immunes
 - Obs. 10 : Vitiligo
 - Obs. 26 : Vitiligo et polyarthrite rhumatoïde
- L'autre malade (Obs.14) a bénéficié d'un dosage d'anticorps, anti FI et anticorps anti- cellules pariétales.

Les malades (Obs. 15, 19, 27) qui ont comme antécédent un diabète insulino-dépendant et le malade (Obs. 18) atteint de polyarthrite rhumatoïde pourraient être classés dans le lot des maladies de Biermer.

4.3- Carences associées en folates et en vitamine B12

Un seul malade (Obs. 20) a bénéficié à la fois d'un dosage d'acide folique et de vitamine B12 qui est revenu bas. Ce patient aurait donc une carence associée en folates et en vitamine B12.

4.4- Causes indéterminées

Tous les autres malades ont reçu un traitement à base d'acide folique et de vitamine B12. Ces patients n'ont pas bénéficié d'autres examens et ne présentaient pas d'autres particularités qui permettent de les classer.

Toutes ces causes sont résumées dans le tableau XXIII

Tableau XXIII : Les causes

Causes	Nombre de malades		Total
	Hommes	Femmes	
Carences en folates seules	3	6	9
Carences en vitamine B12 seules	10	7	17
Carences en folates et en vitamine B12	1		1
Causes indéterminées	7	11	18

Nous constatons à partir de ce tableau que les carences en vitamine B12 sont probablement plus fréquentes dans notre série contrairement aux données de la littérature où les carences en folates sont plus fréquentes (17, 26).

Cependant d'autres études menées au Kenya et au Zimbabwe ont retrouvé les mêmes résultats (35, 41).

Dans notre étude, les carences en vitamine B12 sont plus fréquentes chez les hommes et les carences en folates concernent plus les femmes.

On peut comparer dans le tableau XXIV la carence et l'âge des patients

Tableau XXIV : Comparaison entre la carence et l'âge des patients

Classes d'âge Causes	< 25	[25-34]	[35-44]	[45-54]	[55-64]	> 64
Folates	2	3	2	1		1
Vitamine B12			4	4	6	3
Folates + Vitamines B12						1
Total	2	3	6	5	6	5

Cette étude comparative montre que les carences en folates sont plus fréquentes avant 45 ans et les carences en vitamine B12 touchent surtout les sujets de plus de 35 ans.

En considérant globalement deux classes : inférieur à 45 ans et supérieur à 45 ans (âge moyen de la ménopause), nous constatons que les carences en folates concernent surtout les femmes de moins de 45 ans en pleine activité génitale qui sont les principales victimes.

Au total les carences en folates concernent surtout les femmes jeunes et les carences en vitamine B12 les hommes plus âgés. Ce qui concorde avec les données de la littérature (14, 26).

En tenant compte des résultats de l'endoscopie, du dosage vitaminique, des antécédents et de certains signes cliniques nous pouvons évoquer 9 cas de maladie de Biermer certaine et/ou probable (Obs.1, 9, 10, 14, 15, 18, 19, 26, 27). L'âge moyen est de 52,4 ans et nous notons une prédominance masculine contrairement aux autres études où le sexe féminin est plus touché (2, 32, 42)

5- ETUDE DU SUIVI A MOYEN TERME

Les malades qui étaient régulièrement suivis avaient bien évolué avec correction de leur anémie sur le plan biologique et disparition des symptômes sur le plan clinique.

Pour les malades qui n'étaient pas bien suivis, ils avaient tous arrêté leur traitement. Un seul de ces malades (Obs. 15) a eu une correction de son anémie. Nous pouvons penser que ce malade avait une carence d'apport en folates ou en vitamine B12 et qu'il s'est assez traité.

La persistance de la macrocytose ou de la réticulocytose montre que ces malades n'ont pas suivi un traitement correct.

Ces résultats montrent l'importance de suivi des malades afin d'éviter l'installation d'une anémie chronique.

II. PROPOSITIONS ET RECOMMANDATIONS

Pour pallier aux insuffisances notées dans notre étude nous proposons de faire une étude prospective avec une mise en place de protocoles de recueils de données et de prise en charge thérapeutique. Ceci se fera sur la base d'une fiche de recueil de données.

Les études devront être menées dans toutes les structures hospitalières pour pouvoir inclure toutes les couches de population afin d'avoir une idée globale de ces carences dans nos régions. Tous les malades qui ont une anémie macrocytaire arégénérative devront bénéficier d'un myélogramme. Si une carence vitaminique est évoquée des dosages de la vitamine B12 et de l'acide folique devront être effectués pour confirmer le diagnostic. Un test thérapeutique devra être effectué et non administrer les deux vitamines à la fois bien qu'une carence associée en folates et en vitamines B12 puisse être possible.

- Commencer par un test thérapeutique à la vitamine B12 est le plus conseillé quand on sait que l'administration d'acide folique en cas de carence en vitamine B12 accentue cette carence et favorise l'apparition ou l'aggravation des troubles neurologiques.

- Administrer de la vitamine B12 à dose physiologique une ampoule par jour en intramusculaire pendant 8 jours et faire un contrôle d'hémogramme.

* S'il y'a une crise réticulocytaire s'orienter vers une malabsorption de la vitamine B12 .

* En l'absence de crise réticulocytaire administrer de l'acide folique en per os avec contrôle de l'hémogramme au 8^{ème} jour. S'il y'a une crise réticulocytaire s'orienter vers une carence d'apport en acide folique. Dans le cas contraire il peut s'agir d'une malabsorption en folates, faire le bilan étiologique et traiter la cause.

*Si la crise réticulocytaire est faible ajouter de l'acide folique. Dans ce cas il s'agit d'une carence d'apport en acide folique associée à une carence par malabsorption en vitamine B12.

L'absence de crise réticulocytaire peut traduire une carence en fer associée.

En cas de suspicion de malabsorption en vitamine B12 faire une endoscopie suivie d'une biopsie systématique même si la macroscopie est normale pour rechercher une gastrite atrophique.

Des surveillances régulières cliniques et de l'hémogramme seront effectuées au début tous les mois ensuite espacées jusqu'à la guérison. En cas de maladie de Biermer le traitement par la vitamine B12 est à vie et les contrôles seront toujours réguliers avec pratique d'une endoscopie haute tous les deux ans pour rechercher un cancer gastrique.

Dans tous les cas un traitement étiologique sera effectué en fonction des résultats paracliniques obtenus.

Toutes ces propositions permettront d'avoir une étude qui reflètera plus la réalité dans nos sociétés.

Sachant que cette étude prospective est difficile à réaliser surtout devant l'insuffisance des moyens pour explorer ces anémies, quelques propositions peuvent être appliquées en pratique. Devant une anémie macrocytaire un myélogramme est conseillé, sinon à partir des données épidémiologiques, anamnestiques et cliniques :

- éliminer les autres causes d'anémie macrocytaire
- retenir une carence vitaminique

Ensuite déterminer la carence soit par des dosages vitaminiques, soit par des tests thérapeutiques. Dans le doute il faut commencer par la vitamine B12 mais si une carence en folates est plus probable faire un traitement par l'acide folique.

Rechercher la cause de la carence en orientant les examens à visée étiologique.

Cependant devant une anémie sans macrocytose, il faut étudier le RDW, l'aspect du diagramme de distribution des GR et le frottis sanguin pour ne pas passer à côté d'une anémie mégaloblastique parentielle.

Un traitement préventif doit être instauré dans certaines situations : supplémentation en acide folique chez la femme enceinte ou allaitante en cas

d'hémolyse constitutionnelle (drépanocytose – thalassémie , etc.) , chez les malades sous traitement antiépileptique .

En cas de troubles neuropsychiques chez le sujet âgé rechercher une carence en folates ou en vitamines B12 et faire la supplémentation nécessaire.

CONCLUSION

Les anémies mégaloblastiques par carence en acide folique et /ou vitamine B12 constituent un réel problème de santé dans nos régions ce qui a motivé notre étude.

Cette étude qui comporte 45 cas nous a permis de mieux cerner les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, et proposer une stratégie de prise en charge.

- Sur le plan épidémiologique : Ces anémies mégaloblastiques représentaient 12,68% sur 402 myélogrammes effectués de Janvier 2000 à Avril 2002.

La majorité des malades était d'âge avancé avec une moyenne de 49,5 ans.

Le sexe féminin est prédominant dans notre série avec un sexe ratio de 0,87.

Cette prédominance féminine est surtout nette avant 35 ans mais au delà de 45 ans le sexe ratio semble s'égaliser. Toutes les couches sociales étaient touchées. Il n'y avait pas de regroupement géographique particulier.

- Sur le plan clinique : le syndrome anémique était au premier plan. Un syndrome infectieux révélateur était fréquent dans notre série. Des troubles digestifs étaient souvent associés à l'anémie (anorexie, vomissements, diarrhées) de même que l'amaigrissement.

- Sur le plan paraclinique : tous nos malades (100%) étaient anémies par définition. L'anémie était souvent très sévère avec un taux d'Hb inférieur à 6g/dl dans 61,1 % des cas. Cette anémie était macrocytaire dans la majorité des cas (80%). Elle était microcytaire chez 2 malades et normocytaire chez 7 malades. Cette microcytose ou normocytose n'élimine pas une anémie mégaloblastique d'où l'intérêt de l'indice de distribution des globules rouges et de l'aspect du diagramme de distribution des GR. L'anémie était arégénérative chez tous les malades avec un taux de réticulocytes inférieur à la normale. Une leuconeutropénie est retrouvée dans 42,2% et une thrombopénie dans 53,57% des cas réalisant ainsi une pancytopenie chez 14 patients et une bacytopenie chez 15 patients.

Dans notre étude les dosages vitaminiques ont fait défaut du fait de leur coût élevé, ce qui constitue un facteur limitant pour déterminer la carence en cause

Le bilan immunologique n'était également pas disponible à cause du coût élevé. Ceci ne permettait pas d'avoir une confirmation en cas de suspicion de maladie de Biermer

L'endoscopie haute avec biopsie avait révélé 14 cas de gastrite chronique atrophique sur 27 résultats de microscopie. Parmi ces 14 cas, 8 étaient de découverte histologique, d'où l'intérêt de la biopsie même devant une macroscopie normale. Cette atrophie gastrique était prédominante chez les sujets âgés et de sexe masculin.

- Le diagnostic étiologique : n'était pas toujours aisé du fait du manque de moyens ou du coût élevé pour la confirmation. La carence vitaminique en cause était souvent évoquée devant un ensemble d'arguments épidémiologiques, anamnestiques, cliniques et paracliniques.

Dans notre série, nous avons fortement suspecté 9 cas de carences en folates et 17 cas de carences en vitamine B12. Les carences en folates étaient plus fréquentes chez les femmes jeunes et les carences en vitamine B12 étaient prédominantes chez les hommes âgés. Une carence associée en folates et vitamine B12 est retrouvée chez un malade. Neuf cas de maladie de Biermer certaine et/ou probable sont retrouvés avec prédominance masculine et une moyenne d'âge de 52 ans.

Dans d'autres cas le diagnostic était difficile car les étiologies étaient souvent intriquées

- La prise en charge thérapeutique : n'était pas bien systématisée et demande à être codifiée dans l'avenir

- L'évolution sous traitement était presque toujours favorable mais le suivi à long terme doit être régulier pour assurer la correction de l'anémie. Dans la maladie de Biermer la surveillance endoscopique est indispensable à la recherche d'un cancer gastrique qui est leur principale complication.

Les carences en acide folique et / ou en vitamine B12 restent encore à étudier surtout en Afrique où elles semblent jouer un rôle plus important que celui qu'on lui attribue. Une étude prospective avec un recueil de données plus

exhaustif et une prise en charge plus rationnelle, étendue à d'autres structures sanitaires du pays permettraient d'avoir des données plus fiables pour mieux cerner ces anémies mégaloblastiques carentielles qui constituent un véritable problème de santé publique.

ANNEXES

Annexe II : Fiche de consultation des malades revus

Plaintes

- ## - Examen physique

Poids – Etat général – Constantes

Examen des appareils

- Traitement actuel

vitamine B12 seule

folate seule

vitamine B12 plus folate

fer

arrêt

- ## - Hémogramme

Hb

VGM

TR

GB

PLO

BIBLIOGRAPHIE

- 1) **Abdalla SH., Corrah PT, Marbey DC.**
Severe megaloblastic anaemia due to vitamin B12 deficiency in the Gambia
Trans R soc Trop Med Hyg 1986 ; 80 (4), pp : 557 – 562
- 2) **Akin Yanju OO, Okany CC**
Pernicious anemia in Africans Clinical Laboratoire Haematologic
1992, 14, pp :33 – 40
- 3) **Aljabi D. , Hamberger C., Susimi de Luca H.**
Folates et vitamines B 12
Option / B 10 N° 79 – Rubrique de l’Interne
- 4) **Andres E., A.E Perrin, J.P. Kraemer, B. Goichot, C. Demengeat, A. Ruellan, F. Grunenberger, A. Constantinesco, J.L. Schlienger**
Anémie par carence en vitamine B 12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts.
A propos de 20 obs.
Revue médecine Interne 2000, 21, pp 946 – 954
- 5) **Balthazar Faustin PN.**
Mégaloblastose médullaire par carence en acide folique et / ou en vitamine B 12 : à propos de 54 obs à HPD
Thèse médecine, Dakar, 2000, n° 24
- 6) **Baker SJ.**
Hyperpigmentation and pernicious anemia in blacks
Arch. Intern. Med. 1979 Nov ; 139 (11)
pp : 1316
- 7) **Beaufre B., Bresson JL., Briend A., Farriaud J., Ghisolfi J., Navarro J., Rey J., Ricour C., Rieu D., Vidalhet M.**
Acide folique et grossesse
Arch. Pédiatrie 1995, Vol 2 ; N° 2 ; pp 173 – 181
- 8) **Benboubker L., Colombat P.**
Anémie mégaloblastique de l’adulte
Physiopathologie, étiologie, diagnostic, principes du traitement
Rev. Prat. (Paris), 1991, 41, 17, pp 1619 – 1624
- 9) **Bernard J., Lévy J.-P., Varet B., Claudel J.-P., Rain J.-B., Sultan Y.**
Abrégés d’hématologie
Masson, Paris, 1971, 1990, 346 p
- 10) **Bernard M. Babior, Franklin Bunn H.**
Anémies mégaloblastiques
Harrisson, Principes de médecine interne, Flammarion,
Méd. Sciences 1992 ; pp 1523 – 1529
- 11) **Cacoub P., Gatfosse M., Derbella A., Chapelon C., Verny C., Godeau P.**
Pancytopénie carentielle mimant une leucémie – Trois observations
Presse Medicale, 1991, 20, pp 1603 – 1606

12) Casassus Philippe

Anémies macrocytaires de l'adulte
Physiopathologie, étiologie, diagnostic, traitement
Rev. Prat (Paris) 1995, 45 ; pp 101 – 106

13) Chan JC., Liu HS., Kho BC., Chu RW., MA ES., Ma KM

Megaloblastic anemia in Chinese patients : a renew of 52 cas
Hong kong Med J, 1998 Sep, 4 (3) ; pp 269 – 274

14) Christian B., Gueant J.L., Derriennic X., Aymard J.P., Gastin I., Floquet J.

Carence familiale combinée en fer et en vitamine B 12
Annales médicales de Nancy et de l' Est ; 1994, vol 33 ; N° 6, pp 399 – 401

15) Desideri C., Vaillant P., Ceppa F., Perrier F., Payen C., Burnat P.

Anémies macrocytaires et carences vitaminiques
L'Eurobiologiste ; (Paris), 1999 ; vol 33, n° 243 ; pp 23 – 28

16) Derrien JP., Varieras G., Gaulthier Y., Thomas J.

Anémie de Biermer au Sénégal
Médecine d'Afrique Noire, 1978, 23(4), pp 361 - 364

17) Dieye A.

Anémies nutritionnelles par carence en acide folique et en vitamine B 12 : étude des méthodes de dosage et essai de mise au point d'un programme de lutte
Thèse pharmacie, Dakar 1984, n° 22

18) Essaid A., Slassic C., Sebti MF.

La maladie de Biermer à propos de 12 cas
Maroc Médical 1986, 8, pp : 347 – 353

19) Fayol V.

Actualités sur la vitamine B 12 et les folates : dosage et interprétation
Spectre Biologie, Vol 15, N° 82, Nov. 1996 ; pp 25 – 30

20) Flechelles O., Schneider P., Lesesve JF., Baruche A., Vannier JP., Tron P., Schaison G.

Maladie d'Imerstund : aspects cliniques et biologiques (à propos de 6 cas)
Archives de Pédiatrie, 1997, Vol 4, n° 9, pp 862 – 866

21) Fossat C., Camion – Jahl., Marin V., Grob F., David M.

Interprétation des anémies chez l'adulte
Feuilles de biologie, 1996 – vol XXXVII – N° 210 ; pp 5 – 12

22) Gueant J.-L., Lambert D., Schohn H., Nicolas J.-P.

Cobalamines (vitamines B 12)
Editions techniques – Encyclopédie médicale chirurgicale (Paris – France)
Hématologie, 13-001-D-10, 1993, 4p.

23) Hansen P.B., Jorgensen L.M.

Pancytopenia – a rare manifestation of folic acid deficiency
Journal of international medecine 1989, 225 : 143 – 144

- 24) Hugard L., Abdou Souley A., Ndoye B., Saccharin C.**
Affections hématologiques et myélogramme : bilan de 5 ans à HPD
Médecine d'Afrique Noire, 1995, 42 (11), pp 605 – 610
- 25) Jean Pierre Jouet**
Macrocytose sans anémie – Orientation diagnostique
Rev. Prat (Paris) 1991, 11, pp 1031 – 1082
- 26) Krebs Wurtz E., Mennecier B., Imler M.**
Hypogamma globulinémie commune variable relevée tardivement par une maladie de Biermer
La Presse Médicale, 1998 Vol 27, N°8 ; pp 351 – 353
- 27) Larizia P., Martelli M.F., Grignani F.**
Diagnostic des maladies du sang
Piccin Nuova Libraria, s.p. Padoue, 1990 ; pp 15-16
- 28) Malinvaud G.**
L'enquête diagnostic d'une anémie macrocytaire
Rev. Prat – Médecine générale, Tome 5, 27-05-1991, pp 1299 – 1309
- 29) Masawe AE.**
Nutritional anaemias. Part 1 : Tropical Africa
Clin. Haenatol., 1981 Oct, 10 (3) ; pp 815 – 842
- 30) Meyniel D., Petit J., Bodin F., Poupon R., Darnis F.**
Carence en vitamine B 12 au cours des gastrites chroniques
Trois observations
Nouvelle Presse Médicale,, 1981, 10, pp 2281 – 2284
- 31) Mongin M., Harle JR., Weiller PJ., Goulon M.,**
Place de l'hypergastrinémie dans le diagnostic de la maladie de Briemer de l'adulte.
Discussion
Annale de gastro-entérologie et d'hépatologie, 199 », Vol 29, N° 1, pp 42 – 45
- 32) Mukübi JM, Makumbi FA., Gwanzara C.,**
Megaloblastic anaemia in Zimbabwe : Spectrum of clinical and haematological manifestations
East Africa Medical Journal 1992 February 69(2), pp : 83-87
- 33) Mukübi JM., Paul B., Gordeuk VR.**
A prospective analysis of 620 bone marrow examinations in Zimbabwe : preliminary observations
Cent Afr. Journal Medical 1989 June, 35 (6), pp : 416 – 419
- 34) Mukübi JM., Makumbi FA, Paul B., Gwanzura C., Pade JK.**
Megaloblastic anaemia in Zimbabwe : the pernicious anaemias
East Africa Medical Journal 1990 Jul. 67 (7), pp :501 – 506

35) Muranda OW, Dave P.

Megaloblastic marrow in macrocytic anaemias at Kenyatta National and MP Shah hospitals, Nairobi
East Africa Medecin Journal, Novembre 1999, 76(11), pp : 610-614

36) Ouattara S, B.Danho, M.Koné, D.Tea

La pratique du myelogramme au CHU de Treichville. Bilan 19 ans d'activités
Médecine d'Afrique Noire, 2000, 47 (5) ; pp 239-243

37) Pautas E., Cherin P., De Jaeger C., Godeau P.

Carcènes en vitamine B 12 chez le sujet âgé
Le presse médicale : (1983), 1999, Vol 28, N° 32 ; pp 1767 – 1770

38) Pippard MJ.

Megaloblastic anaemia : geography and diagnosis
Lancet 1994 Juillet 2 ; 344 (8914) :pp 6-7

39) Prevot P., Leroy F., Chapon F., Lechevalier B.

Sclérose combinée de la moelle et anémie mégaloblastique par carence en acide folique
J. Méd. Caen, 1978, Vol 13, n° 4 ; pp 179 – 181

40) Pris J. Sarah Khatibi

Anémie macrocytaires de l'adulte
Rev. Bat 2000, 50 ; pp 2059 – 2065

41) Savage D., Gangaid Zo. I, Lindenbaum J., Küre C., Mukübi JM., Moyo A., Gwanzura C.,

Vitamine B12 deficiency is the primary cause of megaloblastic anaemia in Zimbabwe
BR Journal Haematologic 1994 April, 86(4), pp : 884-850

42) Sidibe E.H., Diop A.M., Thiam A., Diop S.

Anémie de Briemer : expérience africaine (à propos de 3 obs.)
Cahiers Santé 1999 ; 9 pp 301 – 304

43) Talarmin F., Hugard L., Mion M., Sellier P., Charles D.

Les pancytopenies carentielles
Annale Méd. Interne, 1994 – 145, n° 3, pp 159 – 162

44) Vazeux R., Solal – Celigny P., Herrera A., Bernard J.F., Levardon M., Boivin P., Seneze J.

Pancytopenie par carence martiale et vitaminique au cours de la grossesse
Discussion des supplémentations nécessaires à propos d'un cas observé en région parisienne
Rev. Fr. Gynécologie Obstetr., 1983, 78, 11, pp 707 – 709

45) Vovoz A., Grunitzky K., Tchangai – Walla K., Blot I., Hegbe M.

A propos d'une observation de la maladie de Biermer chez le noir africain
Médecine d'Afrique Noire 1991, 38, pp : 379 – 381

46) Wagener Guvw, Bezui Denhout DJJ,

Juvenile pernicious anemian in 'n28 – Jarige kleurwig vrou in Gevalbespreking
South Africa Medical Journal 1982, 61, pp : 285 – 286

47) Wintrobe, Maxwell M.

Anémies macrocytaires mégaloblastiques ou non mégaloblastiques
Hématologique clinique, vol1, 1990, PP 651-675.

48) Ziegler F., Barroche G.

Complications neurologiques des carences en folates et en vitamine B 12
Concours médical 07 – 10 – 1989 – 111 32 ; pp 2739 – 2744

49) Zittoun J.

Matériaux nécessaires à l'édification du GR Hématologie de Bernard Dreyfus,
Flammarion,
Méd – sciences, 1992 pp 66-73

50) Zittoun J.

Les anémies mégaloblastiques
Le concours médical – 7 – 03 – 1987 – 109 – 09 ; pp 775 – 780

51) Zittoun J.

Anémies paar trouble du métabolisme des folates, de la vitamine B 12 et des
transcobalamines
Rev. Prat. (Paris) 1993, 43, 11 ; pp 1358 – 1363

52) Zittoun J.

Anémies macrocytaires de l'adulte
Physiopathologie, étiologie, diagnostic et traitement
Revue du praticien (Paris) 1998, 48, pp 899 – 904

53) Zittoun J., Potier de Courcy G.

Acide folique
Editions techniques – Encyclopédie Méd. Chir (Paris – France),
13 – 001 – G – 10, 1993, 4P

54) Zittoun R., Zittoun J.

Anémies mégaloblastiques
Hématologie de Bernard Dreyfus, Flammarion
Méd. Sciences 1992 ; pp : 523 – 535

55) Zittoun J., Zittoun R., Marquet J., Bilski Pasquier G. ,

Sultan C.,

Anémies par carence en vitamine B12 ou en folates : valeur diagnostique du test de
supression par déoxyuridine.
Nouvelle presse médicale : 1978, vol 7, n° 19, PP 1617- 1620.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au dessus de mes honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes collègues si j'y manque ! »