



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

Année 2022

thèse N°324

**Apport du myélogramme dans les anémies macrocytaires :
Expérience du laboratoire d'hématologie de l'hôpital
militaire Avicenne Marrakech**

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 /11 / 2022

PAR

Mlle. BOUHIA Ihssane

Née Le 16 Janvier 1996 à SAFI

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Hémogramme- Myélogramme -Anémie - Macrocytose

JURY

Mr. M.AIT AMEUR

Professeur d'Hématologie

PRESIDENT

Mr. M.CHAKOUR

Professeur d'Hématologie

RAPPORTEUR

Mr. S.KADDOURI

Professeur de Médecine interne

Mr. M.MILOUDI

Professeur agrégé de Microbiologie -virologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ﴾

صدق الله العظيم

"البقرة ٣٢"



Serment d'Hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

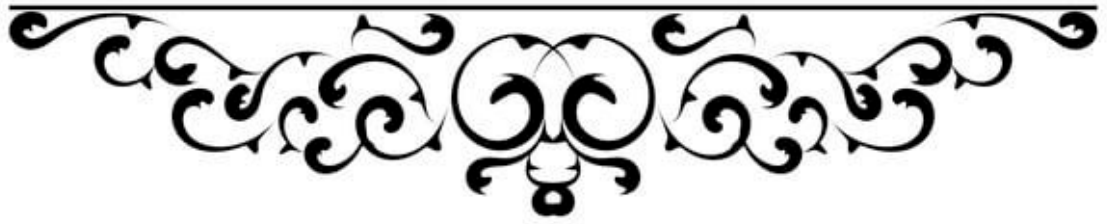
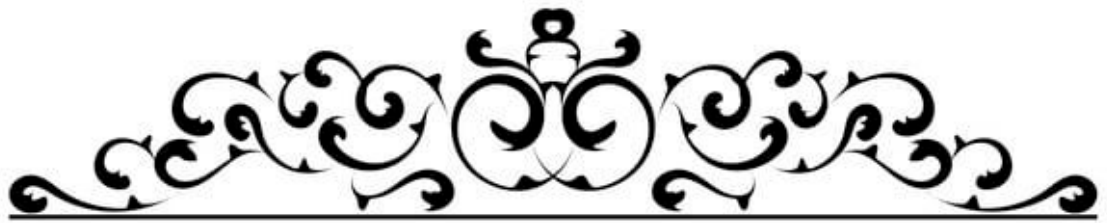
Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRARATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUSSAIR Nissrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anésthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anésthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidemiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et prénom	Spécialité
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie- réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljali	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie

Nom et prénom	Spécialité	Nom et prénom	Spécialité
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

PROFESSEURS AGREGES

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie

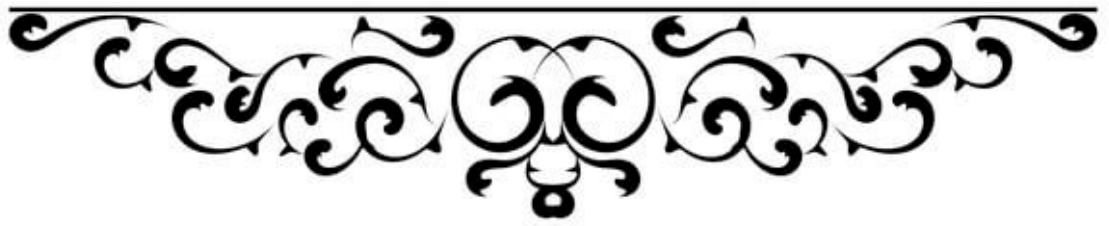
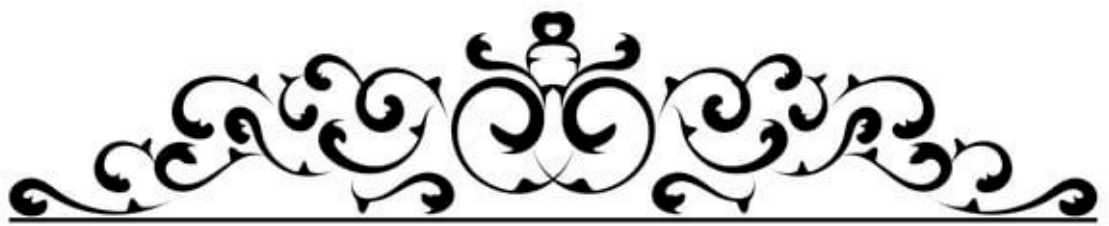
ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

PROFESSEURS ASSISTANTS

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Raby	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio- organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	Hajhouji Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	Hajji Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie

Nom et prénom	Spécialité	Nom et prénom	Spécialité
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAL Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL KHAASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

Liste Arrêtée Le 03/03/2022



*L*e dédéeecemodestetravail

A



Tout d'abord à ALLAH

Le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Qui m'a inspirée et guidée dans le bon chemin, Je lui dois ce que je suis devenue.

Louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.

الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي بِنِعْمَتِهِ تَتِمُّ الصَّالِحَاتُ

A mon très cher père :
ElHoussaine BOUHIA

Je ne trouverais jamais assez de mots pour décrire l'amour que je te dois. Tu es mon héros, mon allié, mon protecteur et mon confident. Ton soutien et ton amour inconditionnels me donnent la force pour combattre et achever mes rêves. J'aimerais toujours être à la hauteur de ce que tu m'as appris et ne jamais te décevoir. Je te dédie ce travail ainsi que tous mes futurs accomplissements. Que Dieu te garde pour moi.

A ma très chère mère :
Zahra TOUIL

Tu es ma joie et ma raison de vivre. Tes prières, ta douceur et ton affection m'ont toujours été alliées. Aucun mot ne serait suffisant pour te remercier pour tes sacrifices quotidiens. Tes conseils sont en or et grâce à toi j'évolue de jour en jour. Tu es mon ange gardien. A toi que je dois mon existence.

A mon grand frère Mohamed-Amine BOUHIA

Tu es mon jumeau et non seulement mon grand frère. Nous avons grandi ensemble et avec toi j'ai découvert le monde. Nos agréables moments d'enfance resteront gravés à jamais dans ma mémoire. Tu me protèges depuis toujours et tu n'as jamais cessé de le faire. Je te souhaite tout le bonheur du monde. Merci pour ton existence.

A ma petite sœur Aya BOUHIA,

Tu resteras toujours petite à mes yeux. Tu m'as toujours comblé d'amour et d'affection. Tu es un vrai exemple de la fille courageuse qui ne baisse jamais les bras et combatte pour achever ses rêves. Malgré ton jeune âge, tu as déjà fait preuve d'une grande sagesse, positivité et maturité. Sache que ta présence embellit mes jours.

A mes grands-parents paternels :
Laarbi BOUHIA et Fatna ELHAMANI,

*Certes j'ai pas eu la chance de grandir avec vous mais je ne vous ai jamais oublié. J'espère que de la haut vous êtes fiers de votre petite fille.
Que vos âmes reposent en paix.*

A mes grands-parents maternels :
Salem TOUIL et Fatima BENIZZA,

*Merci pour vos encouragements et vos prières tout au long de ces années.
Je vous dédie ce travail en reconnaissance à la grande affection que vous me témoignez. Que Dieu vous garde pour moi*

A toute la famille BOUHIA :

Que cette thèse soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité.

A toute la famille TOUIL :

Je vous dédie ce travail en signe de reconnaissance pour votre soutien inestimable. Que Dieu vous protège et vous accorde amour bonheur et prospérité.

A ma belle-sœur Ghizlan BOUFOUS,

Je te connais depuis peu de temps mais je t'éprouve déjà des sentiments d'amour et de respect. Je te souhaite la bienvenue parmi nous. Puisse Dieu te procurer bonheur et grand succès.

A mes cher(e) ami(e)s :

*Hala BENI AKHJ, Salsabil FAHDE, Manal GHALIM, Ayoub BOUDZA,
Aya BENNIS, Kenza BOUIKHSAINÉ, Karim BOUKELLA, Nazih
ASSEBBANE, Wissal ELALAMI, Assim MOUABAD, Chafik MAGRI,
Chadi MORCHAID, Ijja AIT AHMED, Jihane BENCHAQRON, Reda
LRHAZOULI, Nabila JDIOUI, Oussama JDIOUI, Salah Eddine
MOUTAOUAKIL,*

Je vous remercie de me supporter malgré mes défauts.

*Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étaient pour moi une
source de courage, de conscience et de patience.*

*Merci de m'accompagner dans les bons comme dans les mauvais
moments.*

*Je vous dédie ce travail avec l'expression de l'amour et la reconnaissance
pour tous les souvenirs que vous m'avez offerts.*

*À tous mes enseignants et tous le
personnel de la faculté de Médecine et de
Pharmacie de MARRAKECH*

*Je tiens à vous présenter mon grand
respect, et mes remerciements les plus
respectueux.*

A moi même :

Last, but not least, I wanna thank me.

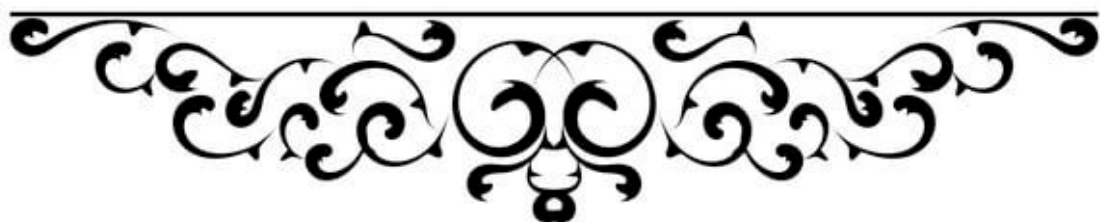
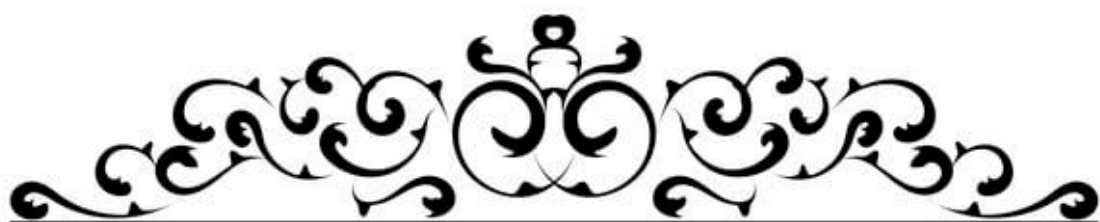
I wanna thank me for believing in me.

I wanna thank me for doing all this hard work.

I wanna thank me for having no days off.

I wanna thank me for never quitting...

I wanna thank me for just being me all the time.



A Notre Maître et Président de Thèse

Pr. AIT AMEUR Mustapha

Professeur d'Hématologie biologique

Je suis profondément touché par la gentillesse et la spontanéité de votre accueil et je suis très sensible à l'honneur et au privilège que vous m'avez accordé en acceptant de présider le jury de cette thèse. Vos qualités humaines, votre modestie et votre professionnalisme sont un exemple à suivre. Ce travail est l'occasion pour moi de vous exprimer ma gratitude et mes remerciements.

A notre maître et rapporteur de thèse

Pr. CHAKOUR Mohammed

Professeur d'Hématologie biologique

Je tiens tout à exprimer ma sincère gratitude à mon rapporteur de thèse, Professeur CHAKOUR mohammed, pour ses conseils et son soutien constants sans lesquels je n'aurais pu mener à bien cette thèse. Je me considère comme extrêmement privilégié d'avoir été son étudiante. J'ai énormément profité de son excellence en tant que professeur et chercheur. Je lui suis très reconnaissante d'avoir été très patient et de tout le temps qu'il a consacré à discuter des différents aspects de cette thèse.

Ce fut un plaisir de travailler avec vous.

Que Dieu vous bénisse et vous accorde santé, joie et prospérité.

A notre Maître et Juge de thèse Monsieur

Pr. KADOURI Saïd

Professeur de médecine interne

Je tiens à vous remercier chaleureusement pour le privilège que vous me faites en acceptant de juger cette thèse.

Votre professionnalisme et votre dynamisme sont un exemple pour nous. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de ma grande estime.

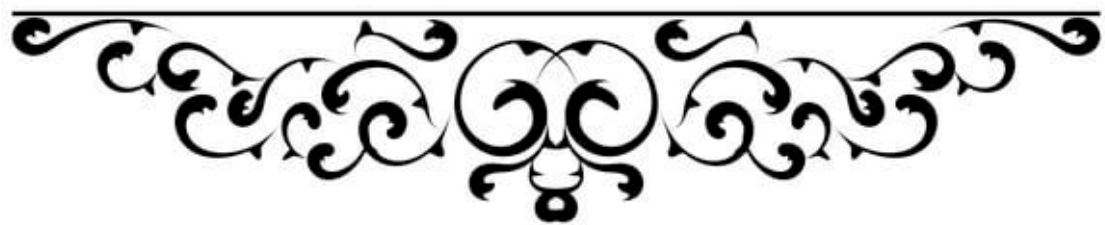
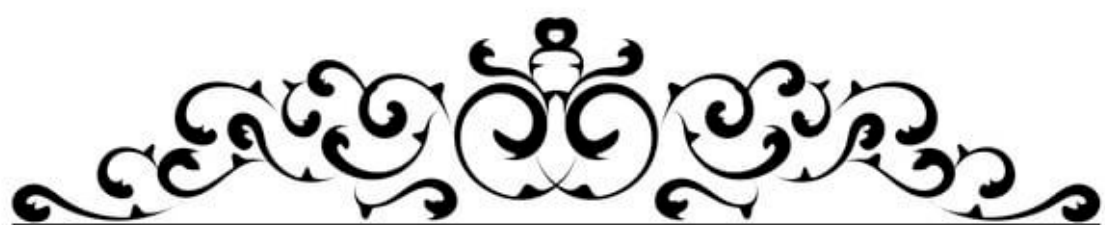
A notre Maître et Juge de thèse Monsieur

Pr. MILOUDI Mohcine

Professeur de Microbiologie - Virologie

Je tiens à vous remercier pour votre sympathie et votre accueil chaleureux.

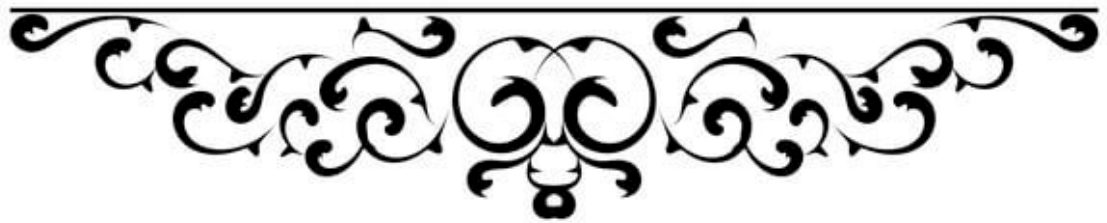
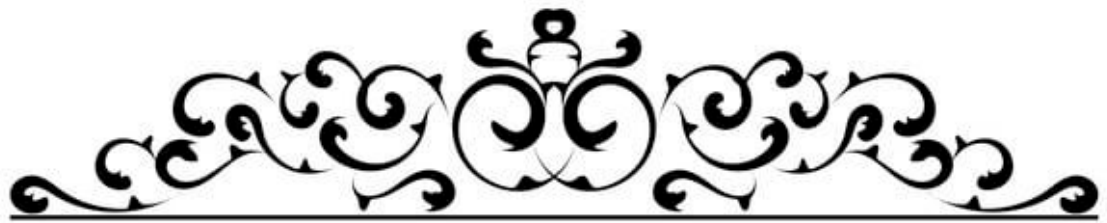
Vous me faites un grand honneur en étant juge de ma thèse. Veuillez y trouver l'expression de toute mon estime et gratitude.



Liste des abréviations

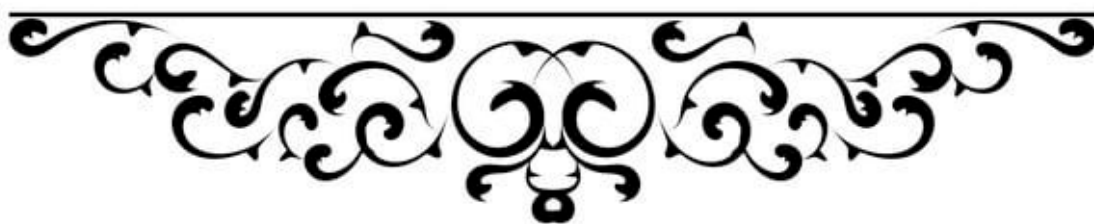
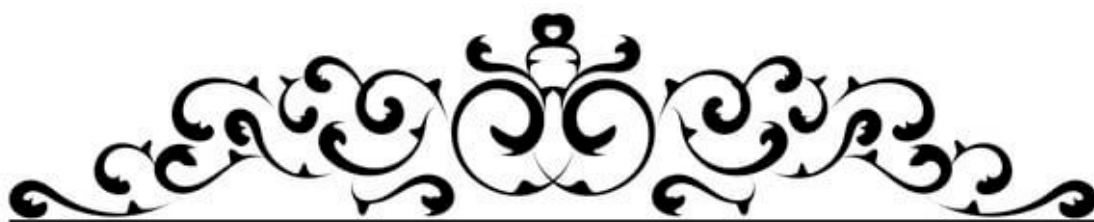
ADN	: acide désoxyribonucléique
AFSSA	: Association française de sécurité sanitaire des aliments
allo CSH	: allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
ARN	: acide ribonucléique
ASE	: agents stimulant l'érythropoïèse
ATPase	: adenosine triphosphatase
AVK	: anti-vitamine K
Cbl	: cobalamine
CCMH	: concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
Co	: cobalt
CoA	: coenzyme A
CSH	: cellules souches hématopoïétiques
dATP	: désoxyadénosine triphosphate
dCTP	: désoxycytidine triphosphate
dTMP	: thymidylate monophosphate
dTTP	: désoxythymidine triphosphate
EDTA.	: acide éthylène diamine tétracétique
EPO	: erythropoïétine
FA.	: French-American-British
FDA	: Food and Drug Administration
FGCP	: folylpolyglutamate carboxypeptidase
FI	: facteur intrinsèque
FIGLU	: acide formiminoglutamique
GH	: γ -glutamyl hydrolase
GR	: globule rouge

Hb	: hémoglobine
HMA	: hôpital militaire Avicenne
Ht	: pourcentage d'hématocrite
IPSS	: International Prognostic Scoring System
IV	: intraveineuse
MGG	: May-Grünwald-Giemsa
NDB12PP	: non dissociation de la vitamine B12 de ces proteines porteuse
NFS	: Numération formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCFT	: transporteur de folates couplé aux protons
PH	: potentiel hydrogène
PNN	: polynucléaire neutrophile
RF	: récepteurs de folates
SHMT	: serine hydroxyméthyltransférase
SMD	: syndromes myélodysplasiques
TCI	: transcobalamine I
TCII	: transcobalamine II
TCIII	: transcobalamine III
TCMH	: teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
THF	: tétrahydrofolate
VGM	: volume globulaire moyen
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Patients	5
II. Méthodes	5
1. Critères d'inclusion	5
2. Critères d'exclusion	5
3. Collecte des données	5
4. Fiche d'exploitation	5
5. Analyse des données	6
III. Cadre d'étude	6
1. Hémogramme	7
2. Le Myélogramme	7
RESULTATS	15
I. Données épidémiologiques	16
1. L'âge	16
2. Sexe	17
II. Données cliniques	17
1. Les antécédents	17
2. Les motifs de consultation et/ou d'hospitalisation	18
III. Données biologiques	19
1. Hémogramme	19
2. Myélogramme	23
DISCUSSION	27
RAPPEL	28
I. Généralités	28
II. Epidémiologie	28
III. Physiopathologie	29

1. Les anémies mégalo­blastiques caren­tielles	29
2. Anémie macrocytaire ou mégalo­blastique non caren­tielle	39
IV. Diagnostic positif	40
1. Cir­con­stance de décou­verte	40
2. Diagnostic	43
V. Etiologies	50
1. Anémie mégalo­blastique caren­tielle	50
2. Anémie macrocytaire non caren­tielle	55
VI. Traite­ment [10,100]	58
1. But du traite­ment	58
2. Moyens	58
DISCUSSION DES RESULTAS	60
I. Données épi­démio­logiques	60
1. Répar­ti­tion des pa­tients selon l'âge	60
2. Répar­ti­tion des pa­tients selon le sexe	62
II. Données cli­niques	64
1. Les anté­cé­dents	64
2. Les motifs de con­sul­ta­tion et/ou d'hospi­ta­li­sa­tion	65
III. Données Bio­logiques	67
1. Hémogramme	67
2. Myélogramme	75
RECOMMANDATIONS	78
CONCLUSION	80
RESUMES	82
ANNEXES	86
BIBLIOGRAPHIE	89



Le myélogramme ou médullogramme est l'étude cytologique du frottis médullaire obtenu par ponction et aspiration de la moelle osseuse à l'aide d'un trocart [1]. Il consiste à analyser de manière quantitative et qualitative les précurseurs hématopoïétiques médullaires. Et il fait partie de l'hématologie spécialisée.

L'étude de la moelle osseuse, siège majeur de l'hématopoïèse est indispensable au diagnostic, traitement et suivi de nombreuses pathologies hématologiques [1]. La ponction aspiration permet également d'obtenir des échantillons de moelle en plus grande quantité afin d'effectuer d'autres types d'examens, comme un caryotype, un immunophénotype, ou encore des analyses microbiologiques [1,2].

L'apport diagnostique du myélogramme est lié à sa bonne interprétation qui est, à son tour, directement liée à la rigueur de sa réalisation [3].

L'analyse du myélogramme débute par une analyse des frottis au faible grossissement du microscope ($\times 100$). Les informations suivantes sont ainsi collectées : richesse médullaire, richesse en mégacaryocyte, présence de grandes cellules anormales ou en amas. La zone de lecture au plus fort grossissement est également choisie à ce faible grossissement. L'examen du frottis au fort grossissement ($\times 1000$) à immersion permet ensuite la détection des cellules anormales, comme des blastes, ainsi que la recherche d'anomalies morphologiques des cellules médullaires. La suite de l'examen établit le pourcentage des différents éléments de chaque lignéemyéloïde et lymphoïde [1].

L'anémie se définit par la baisse du taux d'hémoglobine (Hb) au-dessous de la limite inférieure de la normalité : 14 g/dL chez le nouveau-né, 13 g/dL chez l'homme, 12 g/dL chez la femme et l'enfant et 11 g/dL chez la femme enceinte[4,5].

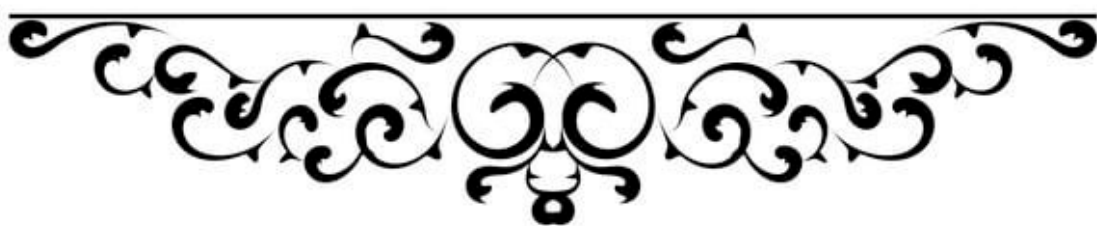
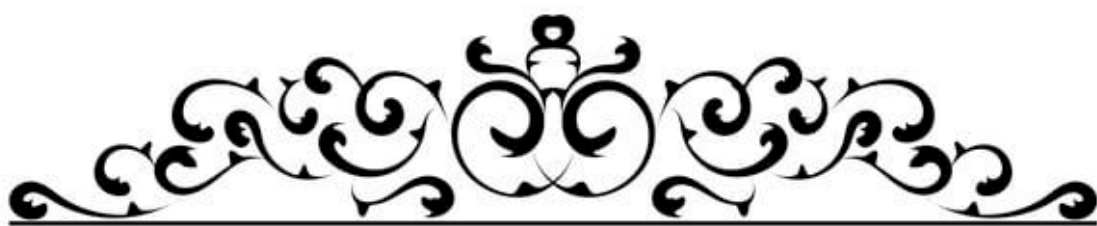
La macrocytose témoigne de l'immaturation des globules rouges retrouvés dans la circulation sanguine de certains malades atteints de l'anémie.

Les anémies macrocytaires sont caractérisées par un volume globulaire moyen (VGM) supérieur à 100 fL[6].

Elles peuvent être soit régénératives à la suite d'une hémorragie massive ou d'une hyperhémolyse, le caractère régénératif affirme la nature périphérique de l'anémie ; soit arégénératives et alors souvent associées à une mégaloblastose médullaire ou une myélodysplasie ; le caractère arégénératif témoigne de l'origine centrale de l'anémie [7].

Le but de l'étude est de répondre aux objectifs suivants :

- Evaluer la pratique du myélogramme dans notre contexte.
- Déterminer l'ensemble des anémies macrocytaires diagnostiquées au sein du service d'hématologie.
- Rapporter et discuter les profils épidémiologiques des patients.
- Proposer quelques recommandations visant à améliorer la pratique de cet examen.



I. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 100 cas d'anémies macrocytaires, colligés au Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA) de Marrakech, sur une période de 5 ans, s'étalant du janvier 2018 à juillet 2022.

II. Méthodes

1. Critères d'inclusion

Notre étude a inclus les patients qui ont présenté une anémie macrocytaire, et qui ont bénéficié d'un myélogramme.

2. Critères d'exclusion

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

3. Collecte des données

Notre étude est basée sur l'analyse des résultats des myélogrammes et les hémogrammes qui les accompagnaient.

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

4. Fiche d'exploitation

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation qui comportait les rubriques suivantes [Annexe 1]:

- Les données épidémiologiques.
- Renseignements cliniques.

- Anomalies de l'hémogramme : Numération formule sanguine (NFS), frot-tis sanguin.

- Anomalies du myélogramme.

5. Analyse des données

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

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

III. Cadre d'étude

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

Il se compose de deux unités : une de cytologie et une d'hémostase.

Dans les locaux du laboratoire, nous distinguons :

- ✚ Une salle dans laquelle sont installées deux automates de cytologie.
- ✚ Une salle d'hémostase équipée de deux automates et une centrifugeuse.
- ✚ Une salle des urgences équipée de deux automates de cytologie et d'hémostase.

Le personnel se composait de 2 Professeurs, 8 résidents et 6 techniciens.

L'activité démarrait à 8 heures du matin. Les techniciens procédaient à la réception des tubes de numération et des lames de myélogramme.

Un examen de biologie médicale se déroule en trois phases :

1. La phase pré-analytique, qui comprend le recueil des éléments cliniques pertinents, le prélèvement d'un échantillon biologique sur le patient, l'étiquetage, le transport et la conservation de l'échantillon biologique jusqu'à l'endroit où il est analysé.

2. La phase analytique, qui est le processus technique permettant l'obtention d'un résultat d'analyse biologique : qui est précédé par des contrôles de qualité internes.
3. La phase post-analytique de validation : elle permet l'interprétation contextuelle du résultat ainsi que sa communication appropriée au prescripteur, dans un meilleur délai.

1. Hémogramme

L'hémogramme permet une analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang. Son interprétation se fait en parallèle avec celle du myélogramme. Aucun prélèvement médullaire sans hémogramme ou prélèvement sanguin n'est accepté au sein de laboratoire d'hématologie.

L'hémogramme a été réalisé à sur les automates Sysmex XT-4000I et Sysmex XT-1800I à partir des échantillons de sang prélevés par ponction veineuse sur des tubes EDTA (acide éthylène diamine tétracétique). Les frottis de sang sont colorés au May-Grünwald-Giemsa (MGG)(Figure 1).



Figure 1 : Automate sysmex XT-4000I du service d'hématologie d'HMA

2. Le Myélogramme

2.1 Les conditions de réalisation du prélèvement médullaire

Avant de commencer, une vérification d'information concernant l'identité du patient, ainsi la présence d'éventuelle contre indication (tableau I) :

Tableau I : Informations médicales nécessaires avant la réalisation du myélogramme.

Informations médicales nécessaires avant la réalisation du myélogramme
Identité du patient : Nom, Prénom, date de naissance et sexe
Notion d'un trouble de coagulation (d'hémophilie congénitale ou acquise, thrombopénie) / Traitement anticoagulant par anti-vitamine K (AVK)
Notion d'allergie aux anesthésiques locaux, d'hématomes du site de ponction /Notion de sternotomie
Notion de radiothérapie localisée (contre-indiquant le geste sur le site irradié)
Affection cutanée majeure
Indication du myélogramme

Le patient est informé par le médecin prescripteur de la nature de l'acte qui va être pratiqué et doit être consentant (oralement).

Après avoir pris l'accord du patient, nous avons préparé le matériel nécessaire (Tableau II).

Tableau II : Matériel nécessaire pour la réalisation du myélogramme

Matériel nécessaire pour la réalisation du myélogramme
○ Matériel pour l'antisepsie de la peau : antiseptique, compresses stériles.
○ Anesthésique local : Xylocaine 2%, Seringue de 10ml stériles et une aiguille sous-cutanée (orange) ou patch de lidocain (patch EMLA®) +/- sédation par gaz traitant (monoxyde d'azote kalinox ®) + /- sédation au bloc opératoire par voie intraveineuse (IV)
○ Matériel pour ponction et l'étalement : ✓ Trocart de Mallarmé avec une seringue adaptable de 20ml pour aspiration (tableau III) ✓ Lames de verre étiquetées au nom du patient.
○ Matériel divers : ✓ Gants non stériles (pour la désinfection) et stériles (pour le prélèvement) ✓ plateau à ponction ✓ aiguille de transfert ✓ haricot ✓ pansement ✓ collecteur à déchets perforants

Tableau III : Tailles de trocars de Mallarmé utilisés selon l'âge et la corpulence du patient

Patient	Taille de trocart
Adulte : ponction sternale	20/15 (20 mm de long, 15µm de diamètre)
Adulte : ponction iliaque	25/15
Sujet obèse	50/15
Enfant	10/10 OU 12/10

2.2 Lieux de prélèvement

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

La ponction était effectuée sous sédation, en crête iliaque antérieure en particulier chez les enfants, ou postérieure pour l'adulte.

2.3 Réalisation de ponction

a) Repérage du lieu de ponction et désinfection cutané

En utilisant de l'alcool iodé, pour éviter tout risque infectieux.

b) Anesthésie locale

Quand elle est indiquée, en utilisant :

- ✚ Lidocaine « Xylocaine 1% ou 2% ». Son injection permet une anesthésie des plans cutanés et de la table externe du sternum.
- ✚ Patch d'EMLA (pommade anesthésiante de lidocaine et prilocaine). Elle doit être posée entre une demi-heure et une heure avant la ponction.

c) Ponction

Elle se faisait en 4 temps : traverser perpendiculairement les plans cutanés et la corticale osseuse, puis, retirer le mandrin du trocart, ensuite, adapter une seringue étanche sèche de 20 ml, et enfin, réaliser une aspiration brève mais énergique.

d) Surveillance

d.1 Pendant la ponction

Surveiller le patient : signes vitaux, faciès, douleur et saturation.

d.2 Après la ponction

Repos strict du patient au lit avec le coussin durant 2 heures tout en surveillant les signes vitaux, faciès, douleur et saturation, ainsi l'état du pansement.

e) Prélèvement

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

f) Étalement pour examen cytologique

Nous avons adopté deux techniques d'étalement (selon le choix du praticien) :

- ✓ Des gouttes de moelle osseuse sont déposées sur des lames de verre, et sont étalées selon la technique des frottis.
- ✓ Une autre technique consiste à écraser les grumeaux de moelle, pour tenter d'obtenir une meilleure concentration cellulaire.

Dans les deux cas, 5 à 10 lames étaient préparées. Elles étaient séchées à l'air sans ventilation ni agitation, identifiées au lit du malade, avant d'être adressées au laboratoire.

g) Examens complémentaires

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

h) Techniques de coloration des frottis

Les frottis sont colorés au May Grunwald Giemsa (MGG). La technique consiste à :

- Coloration au mélange May-Grünwald dilué à moitié par de l'eau tamponnée pendant 2 à 3 minutes ;
- Passer les lames dans la solution de Giemsa pendant 10 à 30 minutes ;
- Les frottis étaient ensuite lavés sous un fort courant d'eau du robinet pendant 1 à 3 minutes ;
- les lames séchées à l'air en position inclinée.

2.4 Techniques de lecture au microscope

Nous avons examiné les frottis de moelle en deux temps : une première lecture rapide, une seconde lecture approfondie à l'immersion (x1000) pour établir le pourcentage des cellules médullaires.

a) **Première lecture au faible grossissement**

C'est une étude quantitative rapide, au faible grossissement (x100), pour apprécier la richesse de la moelle, dépistager des éléments cellulaires anormaux.

a.1 Richesse de la moelle

Elle nous a permis de mettre en évidence la présence de grains de trame, leur densité et la richesse en cellules. Elle comporte une cotation en 5 grades :

Tableau IV : Différents types de richesse médullaire

0	Désertique, très peu d'éléments étaient observables et que leur décompte restait inférieur à 100 par champ.
1	Pauvre, lorsque le décompte dépassait à peine 100 par champ.
2	Médiocre, intermédiaire entre moyen et pauvre.
3	Moyenne, intermédiaire entre pauvre et riche.
4	Riche, persistance d'espaces libres entre les cellules.
5	Très Riche, lorsque les cellules granuleuses se touchaient.

a.2 Comptage des mégacaryocytes

On a estimé l'abondance des mégacaryocytes en tenant compte de la richesse médullaire. On a considéré que les mégacaryocytes sont présents en nombre normal lorsque l'on observe environ huit à vingt mégacaryocytes par lame. L'abondance mégacaryocytaire était exprimée de façon semi-quantitative sur le compte rendu de myélogramme. La diminution des mégacaryocytes n'était interprétable qu'en l'absence d'hémodilution. Les mégacaryocytes identifiés, étaient des mégacaryocytes granuleux et des mégacaryocytes thrombocytogènes. Un commentaire en texte libre précisant l'aspect mégacaryocytaire, même si celui-ci était normal.

a.3 Recherche des amas de cellules

Des cellules étaient souvent de taille augmentée, regroupées en amas, hyperbasophiles, nucléolées et présentaient une anisocaryose. Elles étaient principalement situées dans les franges, les bords, voire le début du frottis.

b) **Seconde lecture à l'immersion**

C'est une lecture approfondie à l'immersion (x1000), nous a permis de compter au moins de 200 cellules, une analyse cytologique, à la recherche d'anomalies morphologiques. Et d'établir le pourcentage des différents éléments de chaque lignée myéloïde et de la lignée lymphoïde. Un commentaire général concluant l'étude médullaire.

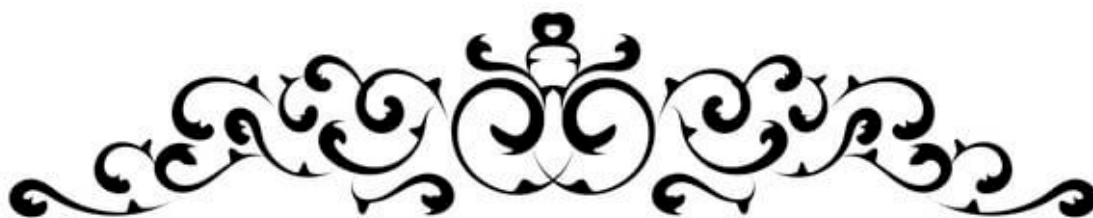
Un compte rendu était proposé donnant des hypothèses diagnostiques en fonction des données quantitatives et qualitatives, après avoir pris connaissance de l'âge du sujet et de sa présentation clinique et biologique et/ou suggérer des examens complémentaires.

2.5 Myélogramme normal

- Est réalisé sans difficulté
- Est de richesse 2 ou 3
- Lignée mégacaryocytaire : égal ou supérieur à 50 pour un étalement occupant les 2/3 de la surface de la lame

Tableau V : Répartition cellulaire du myélogramme normal

Répartition cellulaire	Valeurs normales (%)
La lignée érythroblastique	10-30
Proérythroblastes	1-2
Erythroblastes basophiles	4 - 8
Erythroblastes polychromatophiles	6 - 10
Erythroblastes acidophiles	4 - 10
Lignée granulocytaire	50-70
Myéloblastes + Blastes	2 - 3
Promyélocytes	4 - 8
Myélocyte	15 - 25
Métamyélocytes	15 - 20
Granulocytes neutrophiles	20 - 30
Granulocytes éosinophiles	1 - 4
Granulocytes basophiles	0,5 - 1
Monocytes	2 - 3
Lignéelymphoïde	10 - 20
Lymphocyte	5 - 15
Plasmocyte	1 - 2
Lymphoplasmocytes	0



I. Données épidémiologiques

1. L'âge

Nous avons objectivé une atteinte de toutes les tranches d'âge avec une moyenne de 55 ans et des extrêmes allant de 13 à 86 ans. La tranche d'âge prédominante était de 63 à 72 ans (Figure 2).

Tableau VI : Répartition des anémies macrocytaires en fonction des tranches d'âge

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
[13-22]	4	4
[23-32]	7	7
[33-42]	11	11
[43-52]	17	17
[53-62]	21	21
[63-72]	31	31
[73-82]	6	6
>83	3	3

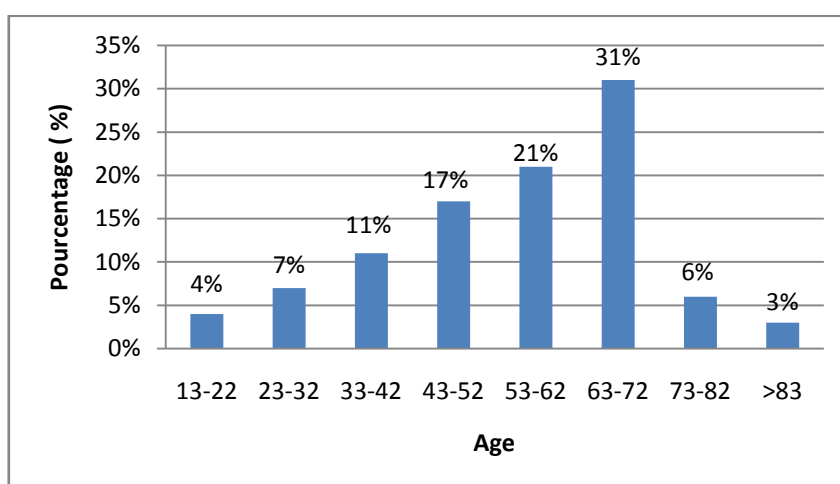


Figure 2 : Répartition des anémies macrocytaires en fonction des tranches d'âge

2. Sexe

L'étude de la répartition par sexe a trouvé que 53 patients étaient de sexe masculin, soit 53 % des cas, Contre 47 patients de sexe féminin soit 47 %.

Le sex-ratio (H/F) était de 1,05.

Tableau VII : Répartition selon le sexe des patients

Sexe	Effectif	Pourcentage (%)
Féminin	47	47
Masculin	53	53

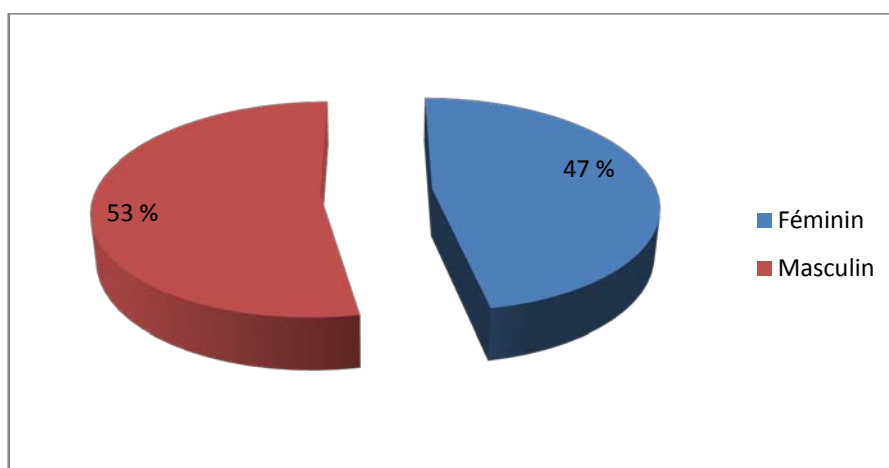


Figure 3 : Répartition selon le sexe des patients

II. Données cliniques

1. Les antécédents

Les antécédents médicaux étaient précisés uniquement dans six dossiers : un cas de diabète insulino-dépendant, un myélome multiple, une atrophie gastrique et 3 patients sous chimiothérapie.

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

Les signes cliniques ont été précisés seulement chez 56 patients.

Le motif de consultation principal a été le syndrome anémique chez 35 malades soit 62,5 % des cas.

Parmi les signes cliniques, vient au premier plan le syndrome digestif chez 30,35 % dominé par l'atteinte du tube digestif, suivi du syndrome neurologique chez 21,43 % dominé par le syndrome neuro-anémique, puis le syndrome hémorragique chez 12,5 %.

Tableau VIII : Répartition des signes cliniques

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage (%)
Syndrome anémique	35	62,5
Syndrome digestif	17	30,35
Syndrome neurologique	12	21,43
Syndrome hémorragique	7	12,5

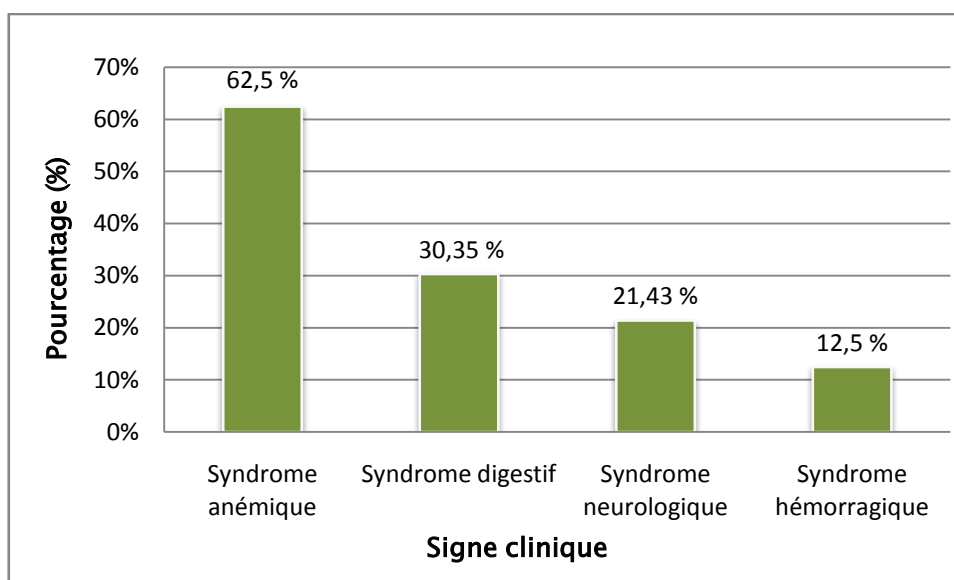


Figure 4 : Représentation selon les circonstances de découvert

III. Données biologiques

1. Hémogramme

1.1 NFS

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

L'hémoglobine variait dans notre série entre 3,4 g/dL et 12,1 g/dL avec une valeur moyenne de 7,38 g/dL et une médiane de 7,3 g/dL.

Tableau IX : Répartition selon la valeur d'hémoglobine

Hb (g/dl)	Effectif	Pourcentage (%)
[3,4-5,4]	13	13
[5,5-7,4]	38	38
[7,5-9,4]	32	32
[9,5-11,4]	16	16
[11,5-13,4]	1	1

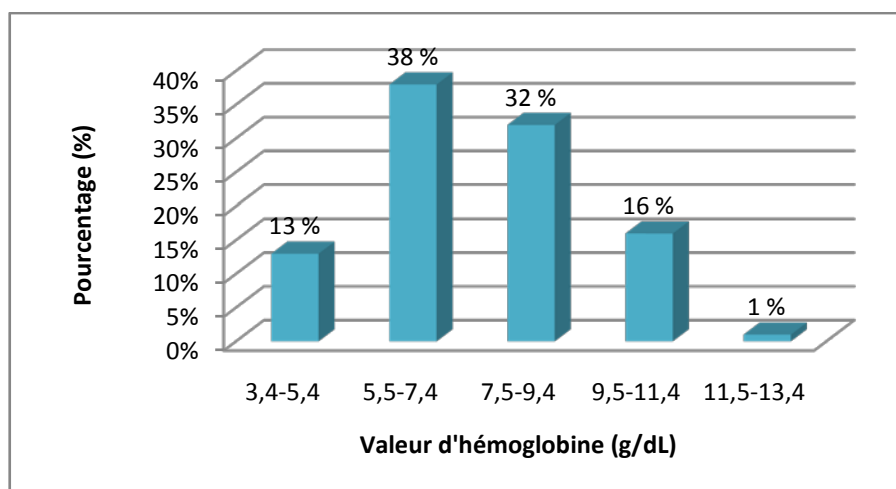


Figure 5 : Répartition selon la valeur d'hémoglobine

b) Répartition selon le volume globulaire moyen (VGM)

Dans notre série le VGM variait entre 100 fL et 133,3 fL avec une moyenne de 109,94 fL et une médiane de 108 fL.

Parmi les 100 cas de cette série, 59 présentaient une macrocytose modérée (100 fL < VGM < 110 fL) soit 59 %, 28 présentaient une macrocytose franche (110 fL < VGM < 120 fL) soit 28 %, le reste des cas soit 13 % présentaient une macrocytose très franche (VGM > 120 fL).

Tableau X : Répartition des patients selon le VGM

VGM (fL)	Effectif	Pourcentage (%)
[100-110]	59	59
[111-120]	28	28
>120	13	13

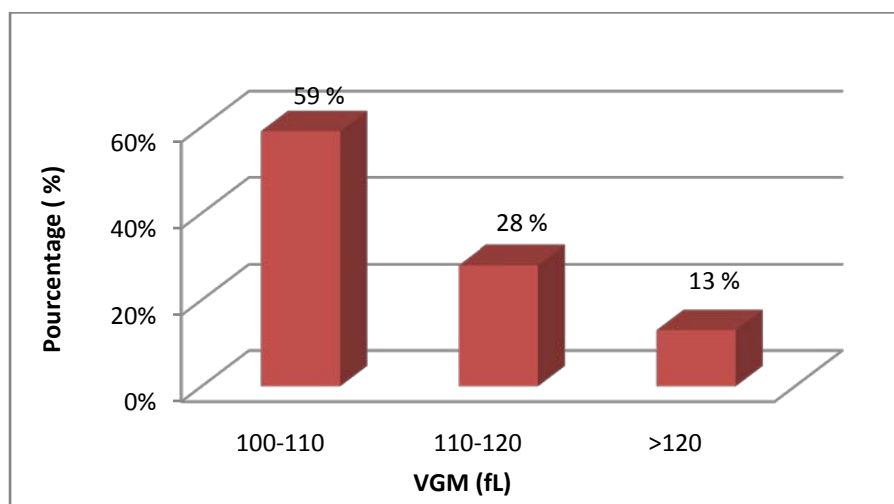


Figure 6 : Représentation des patients selon le VGM

c) Répartition selon la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)

Dans notre série la TCMH variait entre 27,7 pg et 44,9 pg avec une valeur moyenne de 34,98 pg.

d) Répartition selon la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)

Dans notre série la CCMH variait entre 24,1 g/dL et 40,2 g/dL avec une valeur moyenne de 32,69 g/dL.

e) Répartition selon la valeur des réticulocytes

Le taux des réticulocytes était demandé chez 47 patients. Elle était inférieure à 120 G/L chez 42 patients (89,36%) montrant que l'anémie était arégénérative avec un taux moyen des réticulocytes égal à 56,57 G/L.

f) Répartition selon la valeur des plaquettes

La valeur des plaquettes variait entre 9 G/L et 459 G/L avec une valeur moyenne de 141,73 G/L et une médiane de 105,5 G/L.

Soixante-quatorze patients (74 %) de notre série avaient une thrombopénie avec des plaquettes inférieures à 150 G/L, et vingt-six patients (26 %) avaient des plaquettes qui dépassaient 150 G/L, parmi eux 4 patients avaient une thrombocytose.

Tableau XI : Répartition des patients selon les plaquettes

Plaquettes (G/L)	Effectif	Pourcentage (%)
< 150	74	74
[150-450]	24	24
> 450	2	2

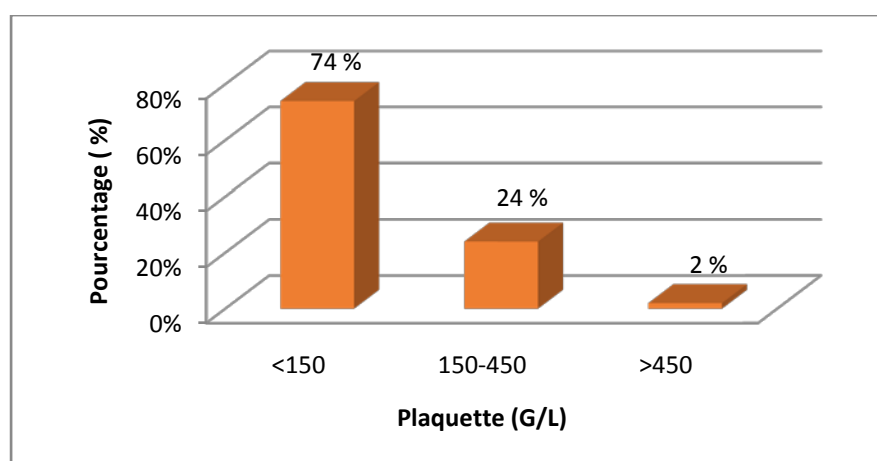


Figure 7 : Représentation des patients selon la valeur des plaquettes

g) Répartition selon la valeur des leucocytes

La valeur des leucocytes variait entre 1,05 G/L et 16,19 G/L avec une valeur moyenne de 5,32 G/L

Parmi les 100 patients de notre série, 36 patients (36%) avaient une leucopénie avec des leucocytes inférieurs à 4 G/L.

Tableau XII : Répartition des patients selon la valeur des leucocytes

Leucocytes (G/L)	Effectif	Pourcentage (%)
< 4	36	36
[4-10]	58	58
> 10	6	6

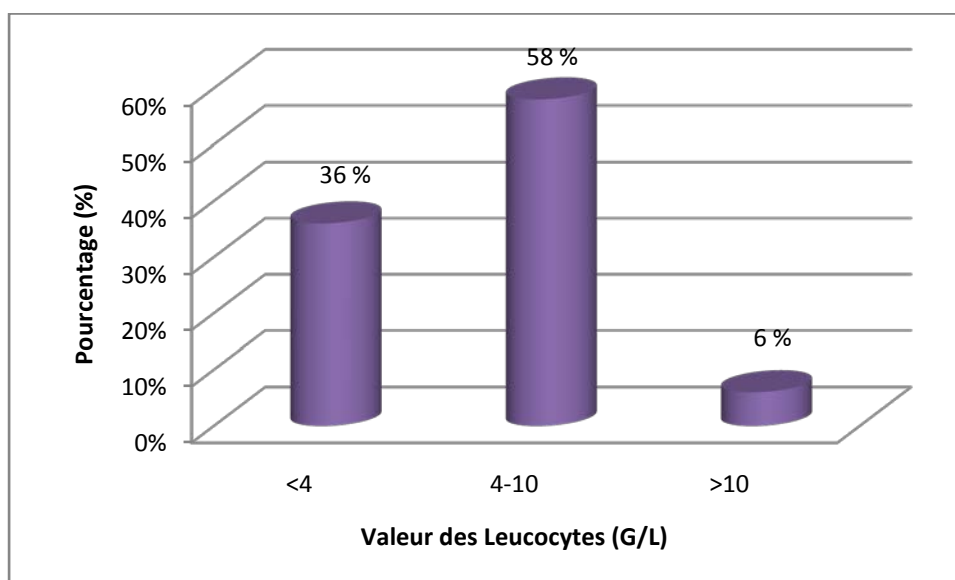


Figure 8 : Représentation des patients selon la valeur des leucocytes

h) Répartition de la valeur des polynucléaires neutrophiles (PNN)

Dans notre série les PNN variaient entre 0,32 G/L et 12,6 G/L avec une valeur moyenne de 3,3 G/L.

Parmi les 100 patients de notre série, 19 patients (19 %) avaient une valeur des PNN inférieures à 1,5 G/L.

1.2 Frottis sanguin

Le frottis a révélé chez tous nos patients (tableau XIII) :

Tableau XIII : Anomalies recensées des frottis sanguins

Lignées cellulaires	Anomalies rencontrées :		Nombre de cas
Au niveau de la lignée rouge	Forme	Macro-ovalocytoses	27
		Dacryocytose	8
		Schizocytes	7
	Taille	Anisocytose	27
	Inclusion	Corps de Jolly	1
		Anneaux de Cabot	4
		Ponctuations basophiles	4
Au niveau de la lignée blanche	Polysegmentation des polynucléaires		14
	Hyposegmentation des polynucléaires		5
Au niveau de la lignée plaquettaire	Macroplaquettes		1
	Plaquettes dégraroulées		3

2. Myélogramme

2.1 Au faible grossissement

a) Richesse cellulaire du frottis médullaire

Dans notre étude, la majorité des moelles était de cellularité riche, soit 85 % des cas. Les moelles moyennement riches étaient objectivées dans 11% des cas. La richesse des moelles était répartie comme suit (Figure 9) :

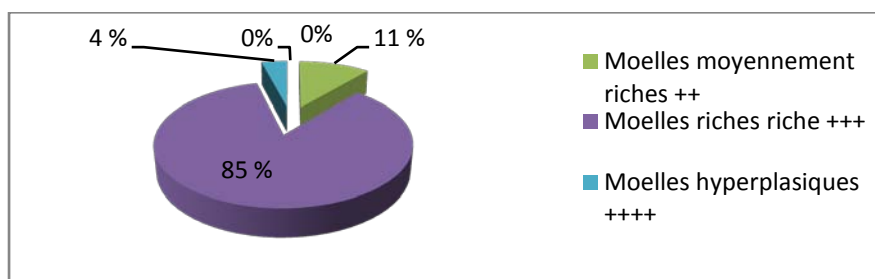


Figure 9 : Répartition des myélogrammes selon la richesse cellulaire

a.1 Richesse en mégacaryocytes

Les moelles très riches en mégacaryocytes prédominaient (88 % des cas). La richesse des moelles était représentée comme suit (figure 10) :

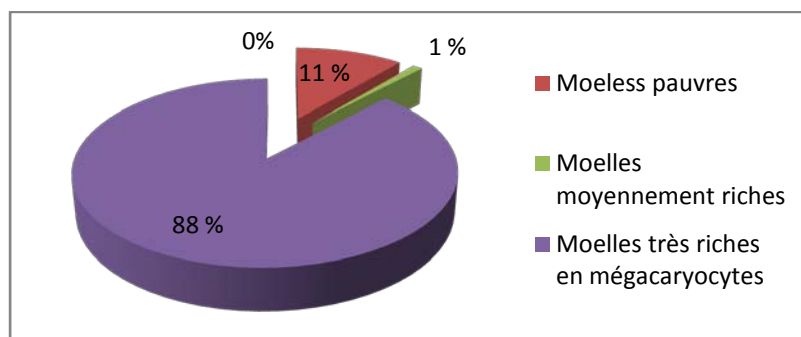


Figure 10 : Répartition des myélogrammes selon la richesse en mégacaryocytes

2.2 Au fort grossissement

La ligne érythroblastique était hyperplasique chez 87 % des cas (elle représente en moyenne 45 % des éléments), alors que la lignée granuleuse représente 44 % des éléments myéloïdes.

Une mégaloblastose a été retrouvée chez 57 cas soit 57 %.

La répartition de l'ensemble des anomalies rencontrées est indiquée dans le tableau ci-dessous (Tableau XIV) :

Tableau XIV : Anomalies morphologiques du myélogramme au fort grossissement

Anomalies du myélogramme	Nombres de cas
Gigantisme cellulaire	27
Chromatine perlée	24
Multinucléarité	31
Ponts interchromatiniens	24
Cytoplasme feuilleté	34
Corps de jolly	25
Asynchronisme nucléocytoplasmique	65
Noyau irrégulier	15
Ponctuations basophiles	25
Sans anomalies	18

2.3 Coloration de perls

La coloration de perls n'a été faite que pour 77 patients soit 77 % des cas.

Il était positif chez 7 patients (9,09 %)

Tableau XV : Répartition selon la coloration de perls

Coloration de perls	Effectifs	Pourcentage %
Négative	70	90,91
Positive	7	9,09

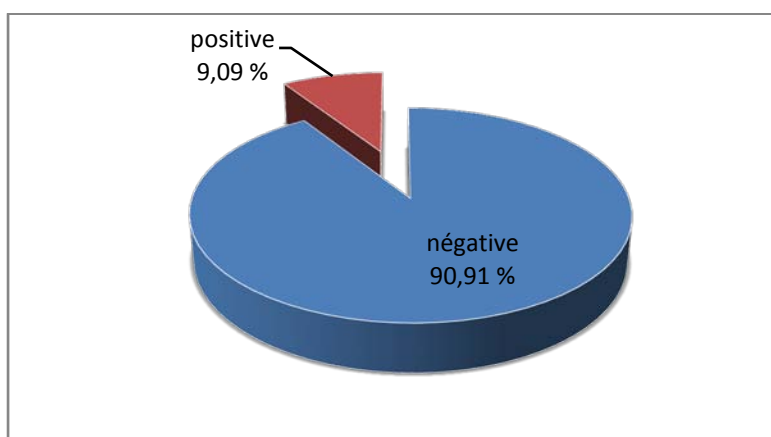


Figure 11 : Répartition selon la coloration de Perls

Au total :

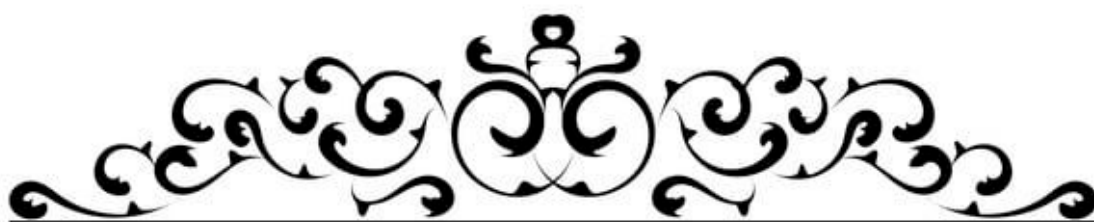
L'étude du myélogramme a permis de faire le diagnostic de cinquante-huit cas de mégaloblastoses, vingt-cinq cas de suspicion de syndromes myélodysplasiques (SMD), une anémie complexe (anémie mégaloblastique et carence martiale), et un cas de rechute de myélome multiple.

La moelle réactionnelle a été trouvée chez douze patients.

Le myélogramme était normal dans un seul cas. (Tableau XVI).

Tableau XVI : Résultats global des myélogrammes

Données	Nombre de cas
Anémie mégaloblastique	58
Suspicion de SMD	25
Anémie complexe : anémie mégaloblastique et carence martiale	1
Rechute de myélome multiple	1
Moelle réactionnelle	12
Moelle sans anomalies	1



RAPPEL

I. Généralités

Les anémies macrocytaires caractérisées par un volume globulaire moyen (calculé selon la formule : $VGM = \text{pourcentage d'hématocrite (Ht) (\%)} \times 10 / \text{nombre d'érythrocyte en millions/mm}^3$) supérieur à 100 fL[8]. Cette macrocytose, témoin de l'immaturation des globules rouges, est due à une anomalie de la synthèse des acides nucléiques [9,10].

Les anémies macrocytaires renferment deux grands groupes étiologiques : les anémies avec ou sans mégaloblastose. Les anémies mégaloblastiques (caractérisées par l'hypersegmentation neutrophile) dues à une altération de la synthèse d'acide désoxyribonucléique (ADN), et elles sont dominées par les anémies déficitaires (liées à un trouble du métabolisme de l'acide folique et/ou vitamine B12), tandis que l'anémie non mégaloblastique résulte de mécanismes multiples, dominées par les syndromes myélodysplasiques [8,11,12].

II. Epidémiologie

La macrocytose affecte de 2 % à 4 % de la population, elle est associée à l'anémie dans 60 % des cas. L'alcool représente l'étiologie la plus fréquente suivie par les anémies carencielles, alors que les maladies auto-immunes sont fréquentes chez les femmes en âge moyenne. L'anémie macrocytaire chez les patients âgés est dominée par l'hypothyroïdie, les atteintes médullaires primaires et la carence en vitamine B12 [12,13].

Au Maroc, l'anémie macrocytaire occupe la deuxième place des anémies après les anémies par carence martiale qui représentent 37,8 % des cas. Et une macrocytose est retrouvée chez 58 % des patients âgés de plus de 45 ans [14].

Un volume globulaire moyen (VGM) entre 100 fL et 110 fL oriente plutôt vers les étiologies bénignes alors que les anémies macrocytaire avec un VGM supérieur à 110 fL

orientent vers les atteintes médullaires primaires ou les anémies mégalo-blastiques carencielles [15].

III. Physiopathologie

1. Les anémies mégalo-blastiques carencielles

1.1 Cobalamine (La vitamine B12)

a) Structure et formes chimiques [16–21]

La vitamine B12 fait partie du groupe corrinique, elle existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées sous le terme de cobalamines, qui ont en commun la même structure de base : un noyau corrine qui est un tétrapyrrole avec au centre un atome de cobalt (Co) auquel est rattachée une partie nucléotidique spécifique (figure 12).

La cyanocobalamine et l'hydroxocobalamine sont les deux formes thérapeutiques (stables), elles sont retrouvées en très faible quantité dans l'organisme.

Alors que La méthylcobalamine et le 5'désoxyadénosylcobalamine sont les deux formes physiologiquement actives (mais instable). Outre les cobalamines (Cbl), il existe des analogues physiologiquement inactifs, différant par la partie nucléotidique.

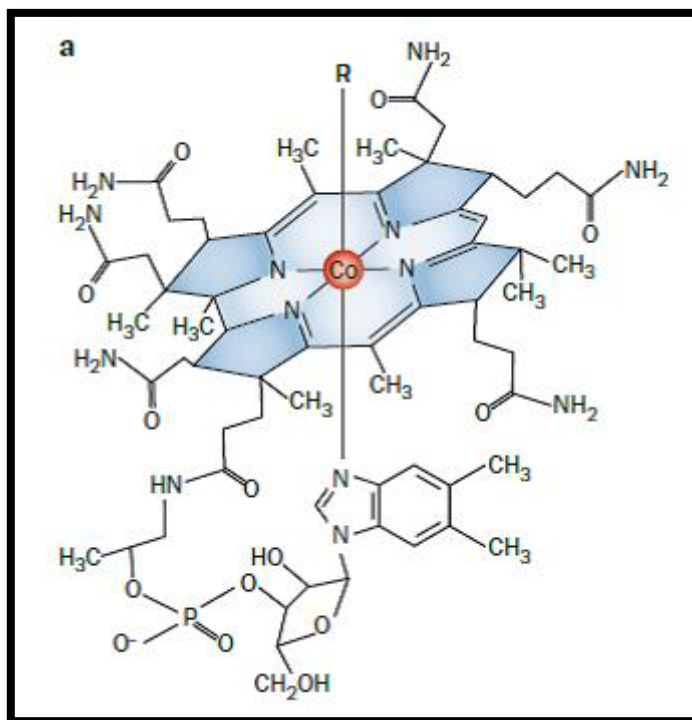


Figure 12: Structure de la cobalamine [21]

b) Propriété physique [22,23]

La vitamine B12 se présente sous forme des cristaux rouge foncé contenant une quantité variable d'eau de cristallisation, elle est modérément soluble dans l'eau (1,2 %) et dans l'alcool.

La vitamine B12 est un composé optiquement actif, elle possède un spectre d'absorption caractéristique présentant des maximums principaux à 278 et 361 mp dans l'ultraviolet et à 525 et 550 mp dans le domaine visible.

c) Sources, besoins et réserves

La vitamine B12 est synthétisée par les micro-organismes, d'où sa présence en grandes quantités dans les protéines animales telles que le foie, la viande de bœuf et les poissons. Les œufs et les produits laitiers contiennent aussi cette vitamine, mais à un degré moindre. Alors que les légumes, les fruits et les céréales en sont totalement dépourvues. Les végétaliens stricts sont alors un sujet à des carences à cette vitamine [16,17,20].

La vitamine B12 est apportée exclusivement par l'alimentation, et un régime alimentaire occidental apporte classiquement 3 à 30 µg de vitamine B12 par jour [24].

Physiologiquement, les besoins en vitamine B12 sont largement assurés car : les besoins quotidiens étant estimés entre 2 et 5 µg (selon l'association française de sécurité sanitaire des aliments [AFSSA]). Aux États-Unis, l'apport quotidiens préconisé par la Food and Drug Administration (FDA) est de 2,4 µg par jour chez l'adulte, de 2,6 µg lors de la grossesse et de 2,8 µg lors de l'allaitement [10,25].

Les réserves de vitamine B12 sont essentiellement hépatiques, le foie contient plus de 1,5 mg, expliquant ainsi le délai de cinq à dix ans entre l'installation d'un déficit et l'apparition des manifestations cliniques. Ce délai s'explique également par l'existence d'un cycle entérohépatique (dans la réabsorption de plus de 75 % de la vitamine B12) et d'une épargne réalisée par la mégaline, récepteur présent au niveau du tube contourné proximal qui permet une réabsorption quasi complète de la B12 excrétée dans les urines [24,25].

d) Métabolisme

Chez l'homme, la vitamine B12 est apportée exclusivement par l'alimentation, liée à la consommation de produits d'origine animale.

d.1 Absorption et métabolisme extracellulaire de la cobalamine [10,17,25–28]

La vitamine B12 est dissociée des protéines alimentaires sous l'influence des sécrétions gastriques (acidité gastrique et pepsine) ; une fois libérée, elle doit se lier aux haptocorrines (« cobalophilines » ou « R-protéines ») : des glycoprotéines porteuses présentes dans les sécrétions salivaires et gastriques. Dans le duodénum, les protéases pancréatiques dégrade progressivement ces glycoprotéines, la vitamine B12 peut alors s'associer au facteur intrinsèque (FI). Le complexe FI-vit B12, résistant aux enzymes protéolytiques, se lie à un récepteur spécifique à l'iléon distal (la cubuline). Après l'endocytose, la vitamine B12 est dissociée du facteur intrinsèque, ce dernier est libéré et alors que les cobalamines sont absorbées et transférée dans la circulation portale.

Le transport plasmatique est assuré par des transporteurs spécifiques, les transcobalamines (TCI, TCII, TCIII).

La transcobalamine II est synthétisée par l'hépatocyte, c'est une protéine essentielle du transport de la vitamine B12 vers les cellules utilisatrices (moelle osseuse, foie....) par un mécanisme d'endocytose récepteur dépendant. Tandis que Les transcobalamines I et III sont synthétisées par les granulocytes neutrophiles et véhiculent la vitamine B12 aux organes de réserves (forme de réserve).

L'organisme possède d'importantes réserves en vitamine B12, principalement hépatiques. La vitamine B12 excédentaire est excrétée dans la bile, et elle subit un cycle entérohépatique avec réabsorption au niveau de l'iléon terminal. Les éliminations urinaires et digestives sont faibles, n'excédant pas de 0,1 % des réserves.

d.2 Métabolisme intracellulaire de la cobalamine [28-30]

L'hydroxocobalamine circulante, liée à la TCII est captée dans les cellules par des récepteurs spécifiques puis métabolisée en méthylcobalamine et adénosylcobalamine à l'intérieur de la cellule. La méthylcobalamine est le cofacteur de la méthionine synthase cytoplasmique qui transforme l'homocystéine en méthionine, alors que l'adénosylcobalamine est nécessaire à l'activité de la méthylmanolyl coenzyme A (CoA) mutase mitochondriale qui convertit le méthylmanolylCoA en succinyl coenzyme A (CoA). Dans ces déficits, le mécanisme présumé de l'atteinte neurologique est le suivant : il existe un défaut de synthèse de S- adénosylméthionine qui est requise pour les réactions de reméthylation des protéines de la myéline qui sont importantes pour le maintien de l'intégrité de la myéline. L'accumulation d'homocystéine est également un facteur favorisant les microthromboses. Il existerait donc l'association d'une atteinte primitive démyélinisante d'origine mixte : défaut de reméthylation des protéines de la myéline et microthromboses.

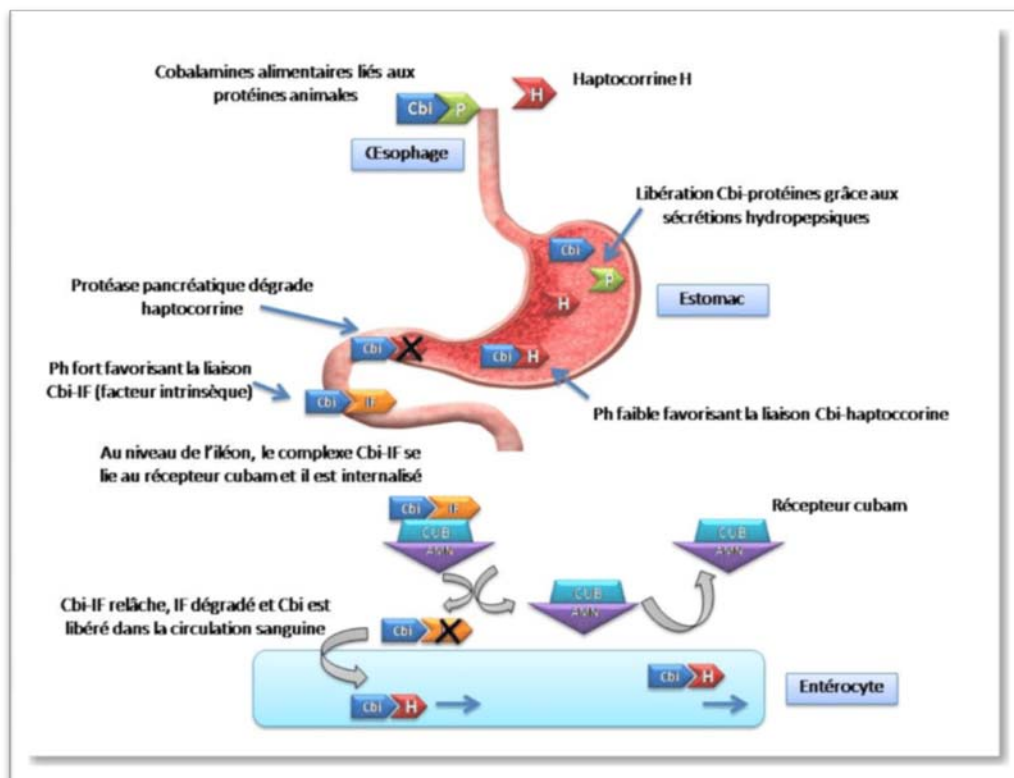


Figure 13 : Mécanisme de l'absorption de la vitamine B12[31]

e) **Fonctions [10,32]**

La vitamine B12, sous sa forme réduite (cobalt mono- ou divalent) est un coenzyme indispensable dans 2 réactions biochimiques : La conversion de l'homocystéine en méthionine par méthylation dans le cytoplasme ; cette réaction régénère de l'acide tétrahydrofolique qui est indispensable à la synthèse de l'ADN. Et la conversion de la méthylmalonylCoA en succinylCoA ; l'adénosylCbi, coenzyme de la méthylmalonylCoA mutase, assure la conversion de la méthylmalonylCoA en succinylCoA.

Ces 2 réactions dépendantes de la cobalamine permettent de réduire les quantités des 2 substances potentiellement toxiques : l'homocystéine responsable de lésions endothéliales vasculaires, et le méthylmalonate responsable entre autre d'acidose métabolique [32].

1.2 La vitamine B9 (L'acide folique)

a) Définition, Structure et formes chimiques [30,33,34]

Les folates ou Vitamine B9, ou autre nom de l'acide folique, est un vitamine hydrosoluble.

Les folates naturels et physiologiquement actifs (sous forme de polyglutamates) joue un rôle de précurseur métabolique d'un coenzyme. La tétrahydrofolate (THF); des monoglutamates, forme biologiquement active, impliquée notamment dans la synthèse des bases nucléiques, purines et pyrimidines, constituant les acides nucléiques ; acide désoxyribonucléique (ADN) et acide ribonucléique (ARN), du matériel génétique.

En raison de sa composition chimique, cette molécule est également appelée «acide ptéroylmonoglutamique » et est formée par : un noyau ptérine (2-amino-4hydroxyptéridine) lié à un acide para-Aminobenzoïque (acide ptéroïque) et un résidu d'acide glutamique.

Cette structure primaire est partagée par de nombreuses molécules qui se différencient par le niveau d'oxydation du noyau ptérine, par la nature de l'unité monocarbonée, et également par le nombre de résidus constituant la queue du polyglutamate. Les formes actives sont les dérivés réduits des polyglutamates (l'acide dihydrofolique (DHF) et l'acide tétrahydrofolique (THF)) et les dérivés du THF : N5-formylTHF, N10-formylTHF, N5-méthylTHF, N5-formiminoTHF, N5, N10-méthylèneTHF et N5, N10-méthénylTHF.

L'acide folinique ou N5 formyl THF est le seul dérivé réduit utilisé en thérapeutique.

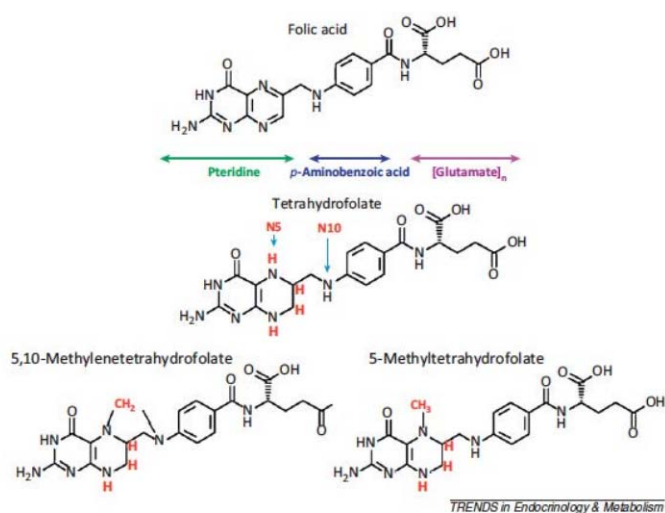


Figure 14 : Structure chimique de l'acide folique et de quelques formes réduites des folates [35]

b) Propriétés physiques [36]

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

c) Sources, besoins et réserves [10,17,33,37,37-41]

L'apport en vitamine B9 est exclusivement alimentaire puisque l'organisme humain est incapable de la synthétiser. Un régime alimentaire équilibré apporte environ 500 à 700 µg d'acide folique par jour. Cette quantité suffit théoriquement pour satisfaire les besoins physiologiques de l'organisme.

La teneur en acide folique est importante dans plusieurs sources alimentaires dont les légumes verts à feuilles vertes (folate : folium = feuille en latin) comme les épinards, les organes parenchymateux (foie et reins), les fruits et les graines. La vitamine B9 étant très labile, donc au cours d'une cuisson dépassant la quinzaine de minutes, elle sera dégradée et l'apport diminuera d'une proportion de 95 %.

Les besoins quotidiens sont estimés à plus de 200 µg/j varient en fonction de l'âge, du sexe et de l'état physiologique.

Les réserves sont principalement hépatiques, de l'ordre de 10 à 15 mg. Elles sont relativement faibles par rapport aux besoins quotidiens et correspondent à une autonomie quatre mois environ. Chez les nouveau-nés, les réserves en folates sont en fonction du statut folique de la mère : passage transplacentaire des folates maternels.

d) Métabolisme

d.1 Absorption [41]

Les folates alimentaires sont absorbés tout au long de l'intestin grêle et plus particulièrement au niveau du jéjunum proximal, à travers la bordure en brosse de la membrane entérocytaire. Après déconjugaison des polyglutamates en monoglutamates sous l'action de l'enzyme intestinale appelée folylpolyglutamate carboxypeptidase (FGCP) ou γ-glutamyl hydrolase (GH), les monoglutamates sont réduits en THF puis convertis en N5-méthyl-THF qui est la forme unique d'absorption de folates.

L'absorption se produit par deux phénomènes distincts : le premier est actif et saturable à un potentiel hydrogène (pH) optimum acide et le second s'effectue par diffusion passive lorsque les concentrations en folates sont supérieures à 10 Mm.

L'élimination des folates est essentiellement urinaire. Il existe une excrétion biliaire mais qui est réduite du fait de l'existence d'un cycle entérohépatique [42].

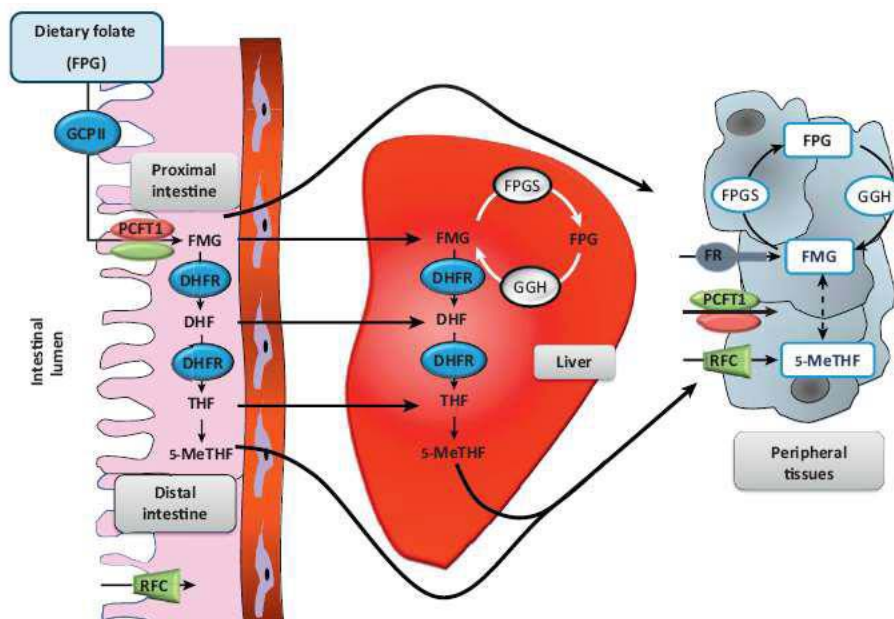


Figure 15 : Absorption et distribution des folates dans le foie et les tissus périphériques[43]

d.2 Transport [41,44-46]

Dans le sang, les folates sont transportés à travers les membranes cellulaires sous leur forme monoglutamate et sont liés soit à un ligand de faible affinité, l'albumine, soit à un ligand de haute affinité, "Folate Binding Proteins Solubles". Trois systèmes sont impliqués dans le transport des folates :

➤ Le récepteur de folates réduit (RFC)

C'est le principal transporteur qui délivre les folates aux tissus systémiques à leur pH neutre ambiant, c'est un transporteur ubiquitaire mais son expression est plus élevée dans les tissus ayant un rôle dans l'homéostasie des folates et une fonction d'absorption tels que l'intestin, le colon, les tubules rénaux, la membrane plasmique des hépatocytes et les axones et la rate. L'expression des transporteurs de folates est sensible à la disponibilité des folates alimentaires. Son affinité est plus importante pour les folates réduits comme le THF, le N5-méthylTHF et le N5-formylTHF, que pour les folates non réduits. Il assure un transport facilité et bidirectionnel des folates.

➤ **Les récepteurs de folates (RF)**

Ils sont exprimés sur la membrane des tissus épithéliaux, en particulier le placenta, la membrane apicale de la bordure en brosse des cellules tubulaires rénales proximales, l'épithélium pigmentaire rétinien et le plexus choroïde. Ces récepteurs possèdent une très haute affinité pour l'acide folique et le 5-méthylTHF et internalisent les folates par un mécanisme classique d'endocytose.

➤ **Le transporteur de folates couplé aux protons (PCFT)**

Il est exprimé dans les membranes apicales des cellules intestinales au niveau de jéjunum proximal, dans le rein, le foie, le placenta, la rétine et le cerveau. Le PCFT est électrogénique et son activité de transport est optimale lorsque le pH est acide.

e) **Fonctions [38,47,48]**

La vitamine B9 est impliquée dans plusieurs fonctions de l'organisme, parmi ces fonctions on trouve : La synthèse de méthionine, la synthèse des bases puriques et de l'acide thymidilique, et la conversion de la sérine en glycine : une réaction catalysée par la serine hydroxyméthyltransférase (SHMT) pour former la glycine et le 5-formylTHF à partir de la serine, et la dégradation de l'histidine.

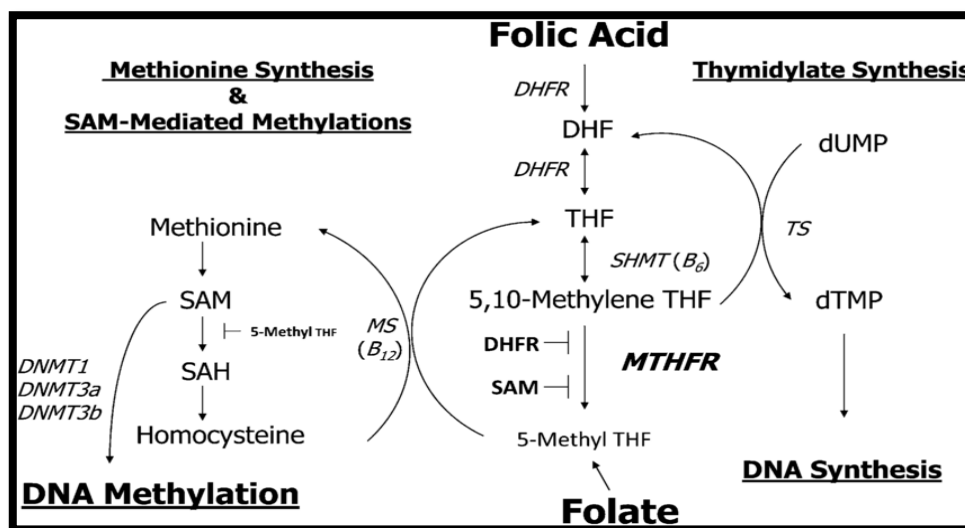


Figure 16 : Fonction de l'acide folique[49]

1.3 Physiopathologie de la mégaloblastose [10,38,50–52]

La mégaloblastose médullaire est une anomalie morphologique consécutive à un trouble de synthèse de l'ADN. Le défaut de réplication de l'ADN entraîne une diminution des divisions cellulaires des précurseurs médullaires, expliquant la grande taille des cellules.

L'ADN est formé par polymérisation des quatre désoxynucléotides triphosphates ; désoxyguanosine triphosphate (dGTP), désoxyadénosine triphosphate (dATP), désoxycytidine triphosphate (dCTP) et désoxythymidine triphosphate (dTTP). Une carence en folates inhibe la synthèse du thymidylate (dTMP) qui, après phosphorylation, génère du dTTP. La vitamine B12 impliquée dans la méthylation de l'homocystéine en méthionine est nécessaire à la conversion du méthylTHF en THF, et secondairement en 5,10 méthylèneTHF, Une carence en vitamine B12 ralentit donc la déméthylation du 5-méthylTHF, entraîne une accumulation de ce dérivé folique et prive, de ce fait, la cellule de THF et de méthylèneTHF nécessaire à la synthèse de l'ADN ; ce phénomène est dénommé « piège des méthylfolates ».

Outre la grande taille des cellules, la chromatine est fine et décondensée. Des anomalies cinétiques sont aussi observées dans les carences en ces deux vitamines. Les précurseurs médullaires sont ralentis, voire arrêtés au niveau de la phase S et G2 du cycle cellulaire, et une apoptose accrue a été rapportée. Les cellules ont alors une grande probabilité d'être phagocytées et détruites par les macrophages de la moelle osseuse. Il existe une hématopoïèse inefficace en raison d'un taux élevé de mort cellulaire, d'où le contraste entre une moelle riche en précurseurs et une anémie, voire une pancytopenie périphérique.

2. Anémie macrocytaire ou mégaloblastique non carencielle

Elles sont dues à diverses causes essentiellement toxiques, congénitales ou néoplasiques qui bloquent la synthèse de l'ADN soit en interférant avec le métabolisme des folates ou de la vitamine B12, soit en inhibant directement cette synthèse au niveau des étapes enzymatiques nécessaires [53].

Les anémies non mégalo-blastiques se développent à partir de mécanismes multiples et ne sont pas entièrement définies. La macrocytose peut se produire lorsqu'il y a une production accrue du globule rouge secondaire à la destruction des cellules sanguines périphériques (hémolyse) ou d'une perte (hémorragie), entraînant une réticulocytose. Alors les réticulocytes sont incomplètement transformés et sont donc légèrement plus grands que l'érythrocyte. Les mécanismes par lesquels les autres maladies causent la macrocytose n'ont pas été complètement expliqués [53].

IV. Diagnostic positif [17,54-58]

1. Circonstance de découverte [43,52,83,96,107]

Le début est le plus souvent insidieux. Les signes et les symptômes d'anémie apparaissent progressivement.

Les manifestations cliniques sont extrêmement polymorphes et de gravité variable, allant de polynévrites sensitives banales ou d'anomalies isolées de l'hémogramme à types de macrocytose jusqu'à des tableaux gravissimes de sclérose combinée de la moelle ou d'anémie hémolytique voire de pancytopenie et de pseudomicroangiopathie thrombotique.

1.1 Manifestation hématologique [29]

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

Une carence en folates asymptomatique peut être inaugurée par une pancytopenie d'apparition brutale, notamment révélée lors d'un épisode infectieux ou chez des malades en réanimation.

1.2 Signes digestifs [25]

Une glossite de Hunter caractérisée par une muqueuse sèche, langue lisse, dépapillée, vernissée, brûlure au contact de certains aliments, est la manifestation la plus fréquente, ainsi qu'une stomatite angulaire.

On décrit également des troubles digestifs de type troubles dyspeptiques avec diarrhée et perte de poids, en relation avec mal absorption due à une anomalie des épithéliums.



Figure 17 : Glossite de hunter [62]

1.3 Signes neuropsychique [10,63]

Les symptômes neurologues (syndrome neuro-anémique) sont classiques au cours des carences en vitamine B12 (les troubles neurologiques des carences en folates sont rare). Elles sont dominées par le tableau de sclérose combinée de la moelle : une démyélinisation des cordons latéraux et postérieurs de la moelle épinière ; elle associe cliniquement un syndrome pyramidal déficitaire et un syndrome cordonal postérieur où l'ataxie proprioceptive et les paresthésies sont au premier plan. Le syndrome pyramidal est souvent réduit à un signe de Babinski bilatéral.

Une supplémentation isolée en folates en présence de carence en vitamine B12 « piège à folates », ces manifestations neurologiques peuvent se révéler, voir s'aggraver, laissant alors des séquelles irréversibles.

1.4 Autres manifestations[25]

a) Signes généraux

Une asthénie avec amaigrissement et altération de l'état général.

b) Lésions cutanées

On note des macules érythémateuses, ou des érosions mal limitées ont été retrouvées chez certains patients et plus rarement une hyper-pigmentation au niveau des zones découvertes.

c) Signes génitaux

Sont présents à type d'atrophie de la muqueuse vaginale associée parfois à des infections vaginales et/ou urinaire chez la femme. et parallèlement l'asthénospermie chez l'homme, en cas de carence en vitamine B12 [58].

d) Manifestations cardiovasculaires

On décrit des maladies thromboemboliques veineuses et cardiopathies ischémiques via l'hyperhomocystéinémie.

e) Anomalies de développement

À type de retard de développement psychomoteur et hypertrophie staturo-pondérale. Une hypotrophie fœtale, des malformations congénitales et des anomalies du développement notamment la spina bifida sont associés au carence en folates au cours de la grossesse.

2. Diagnostic[56]

2.1 Diagnostic biologique

a) Hématologique

a.1 Hémogramme

➤ NFS [57,64]

C'est l'examen de première intention, un examen automatisé, standardisé et peu coûteux, et l'examen de référence permettant la quantification et l'appréciation de la morphologie et les proportions relatives des éléments figurés du sang.

La NFS montre une anémie macrocytaire franche (VGM supérieur à 110 fL), normochrome arégénérative.

L'anémie est une expression tardive de la carence et témoigne des réserves tissulaires effondrées, et elle est souvent associée à une thrombopénie, leuco neutropénie et même à une lymphopénie réalisant une bicytopénie ou une pancytopénie, essentiellement au cours des carences profondes.

Elle montre :

Tableau XVII : Anomalies du NFS dans les anémies macrocytaires [57]

Hémoglobine	Augmenté : Hb < 13 g/dL chez l'homme ; 12 g/dL chez la femme ; 14 g/dL chez le nouveau-né.
VGM	Très élevé : VGM > 100 fL.
CCMH	Normale : comprise entre 30 et 36 %
Réticulocytes	Abaisé : < 75000 ou taux de réticulocytes corrigés < 1%, parfois normal.
Granulocytes	Normale ou abaissé
Plaquettes	normale ou abaissé avec macrothrombocytose

➤ Frottis sanguin [56,57,64,65]

C'est une goutte de sang étalée sur une lame de verre microscopique, le frottis doit subir une coloration par le MGG et lue au microscope optique.

Il montre des anomalies variées :

Tableau XVIII : Anomalies du frottis sanguin dans les anémies macrocytaires [64]

Anomalies des GR :	Anisocytose avec hématies de grande taille ou macrocytes, anisocytose, anisochromie, polychromatophilie, ponctuations basophiles, corps de Jolly, anneaux de cabot, ovalocytose, une schisocytose est souvent présente surtout dans les carences sévères en vitamines B12. L'intensité de ces anomalies dépend des degrés de l'anémie
anomalies des polynucléaires :	<ul style="list-style-type: none">- polynucléaires de grande taille avec noyaux hyper segmentés de 5 à 6 lobes, c'est un signe très précoce de l'anémie mégaloblastique par carence vitaminique- l'absence de l'hypersegmentation dans les anémies macrocytaires non mégaloblastiques ⇒ La présence de neutrophiles hyposegmentés (pseudo cellules de Pelger-Huet) suggère le diagnostic de myélodysplasie, tandis que la présence de neutrophiles hypersegmentés suggère le diagnostic de carence en vitamine B12 ou en folates
Anomalies des plaquettes :	plaquettes sont grosses parfois même géantes

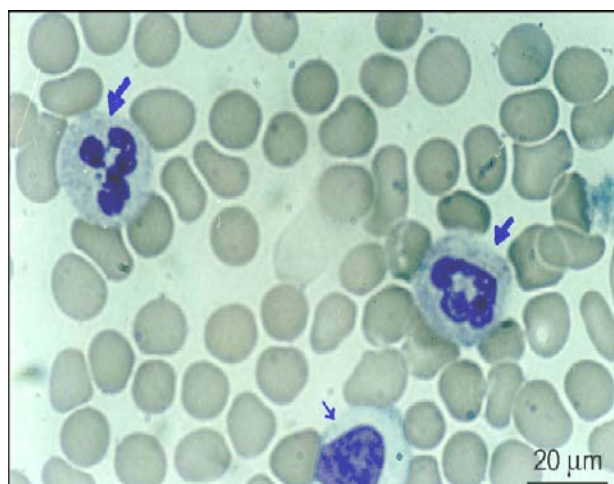


Figure 18 : Frottis sanguin d'une patiente atteinte d'anémie macrocytaire. Coloration de May Grunwald-Giemsa. Noter l'anisocytose, la macrocytose et un lymphocyte avec un noyau arrondi et volumineux (flèche fine), ainsi que la présence de polynucléaires hypersegmentés (flèche épaisse) [66]

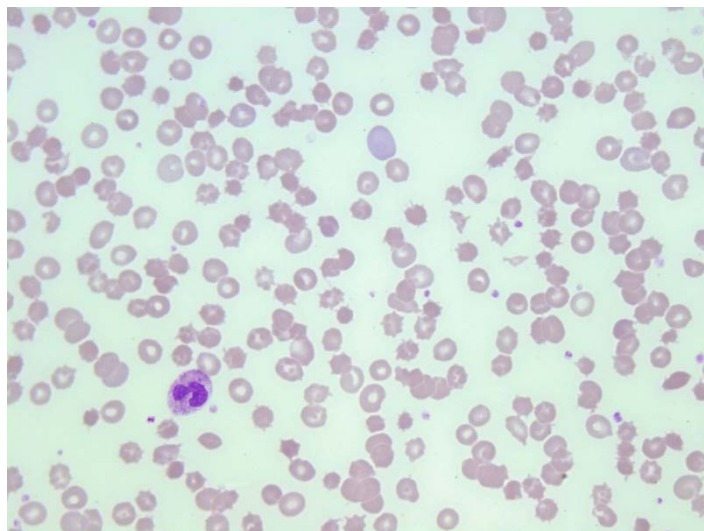


Figure 19 : Frottis sanguin montrant des macrocytes rond et poikilocyte [67]

a.2 Myélogramme[56,57,60,64,68]

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

L'examen microscopique des frottis médullaires montre :

Tableau XIX : Anomalie du myélogramme dans les anémies macrocytaires [60]

La lignée érythroblastique	<ul style="list-style-type: none">- Une moelle hypercellulaire apparaissant intensément bleue (basophilie due à la synthèse d'ARN)- Hyperplasie érythroblastique : une augmentation du pourcentage des érythroblastes- Une mégalo blastose : augmentation de la taille des érythroblastes- Un asynchronisme entre la maturation du cytoplasmique et celle du noyau- Les autres signes de dysérythropoïèse se résument en :<ul style="list-style-type: none">• Mitoses anormales.• Polyploïdie.• Corps de Jolly et ponctuations basophiles.
la lignée granuleuse et plaquettaire	Une augmentation de la taille des précurseurs notamment les myélocytes et des métamyélocytes et des mégarcyoblastes hypersegmentés

Des degrés plus graves de prolifération et de maturation anormale sont observés dans le cas des syndromes myélodysplasiques

Dans l'anémie mégalo blastique par carence vitaminique, Tous ces signes disparaissent en quelques heures après substitution vitaminique.

a.3 Autres bilans biologiques [41,69-74]

➤ Dosages vitaminiques [56]

La recherche d'une carence en folates ou en vitamine B12 s'impose. Les deux vitamines sont dosées simultanément, en raison des interactions entre elles et des possibilités de double carence.

✓ Etude de la carence en vitamine B12 :

○ Dosage de la vitamine B12 plasmatique :

Le dosage sérique est la meilleure technique pour détecter le déficit en vitamine B12, ainsi une diminution de la valeur sérique de la vitamine B12 est le signe le plus précoce de ce déficit.

Une méthode microbiologique ou isotopique utilisant des microorganismes dont les plus utilisés sont *Lactobacillus leishmania* et *Euglena gracilis*. Cette méthode est affectée par les antibiotiques et les antimétabolites.

La radio-isotopique est une méthode simple et non affectée par les antibiotiques ni les antimétabolites, alors elle donne des résultats rapides et fiables ; le principe consiste à fixer la vitamine marquée sur un accepteur spécifique (facteur intrinsèque).

Le prélèvement s'effectue sur tube sec ou sur EDTA selon la technique utilisée.

Les concentrations normales sont comprises entre 150 et 900 ng/L.

Une concentration inférieure à 100 ng/l est significative d'une carence.

- Dosage de l'acide méthylmalonique dans les urines [75]

Une excrétion urinaire accrue d'acide méthylmalonique est observée.

Le dosage est surtout utile dans les carences infracliniques. En outre, deux types de méthodes sont utilisées pour le dosage : la chromatographie en phase gazeuse ou par une chromatographie par échange d'ions.

- ✓ Etude de carence en acide folique

- Dosage de l'acide folique plasmatique et érythrocytaire :

Les folates sériques sont un reflet instantané des folates circulants alors que les folates érythrocytaires sont le reflet des réserves tissulaires.

Le prélèvement s'effectue sur tube sec pour le dosage des folates sériques et sur tube EDTA pour les folates érythrocytaires.

Les concentrations normales sont comprises entre 3 et 15 ng/L pour les folates sériques et entre 190 à 655 ng/ml pour les folates érythrocytaire. En effet, la concentration plasmatique en folates est diminuée environ un mois après le début de la carence et 3 à 4 mois pour les folates érythrocytaires.

Comme pour le dosage de la vitamine B12, ont décrit deux méthodes de dosage : une méthode microbiologique de référence car elle ne dose que les dérivés biologiquement actifs, et une méthode radioactive ou le plus souvent non isotopique.

- Elimination urinaire de l'acide formiminoglutamique (FIGLU)

L'acide tétrahydrofolique intervient dans le métabolisme de l'histidine. Après administration per os d'une dose de charge en histidine, la carence en folates se caractérise par une élimination urinaire excessive d'acide forminomoglutamique. Ce dosage est très rarement prescrit.

2.2 Diagnostic étiologique [10,76–80]

Une fois le diagnostic de l'anémie macrocytaire par carence vitaminique est posé, un examen complémentaire s'impose en vue d'aboutir au diagnostic étiologique.

a) Carence en vitamine B12

a.1 Test de schilling [56]

Ce test est particulièrement utile pour diagnostiquer une carence par malabsorption.

Mesurant l'excrétion urinaire de vitamine B12 radioactive. En outre, ce test nécessite la saturation de l'organisme par une injection intramusculaire de 1000 ug de la vitamine B12 non marquée, puis une administration par voie orale d'une dose traceuse de la vitamine B12 marquée.

Une excrétion urinaire inférieure à 10 % de la radioactivité ingérée, et corrigée par le FI exogène, est le signe d'une malabsorption d'origine gastrique, alors que la non-corrrection par le FI exogène est le signe d'une malabsorption intestinale.

Des tests dérivés du test de Schilling ont été proposés qui sont plus physiologiques car ils utilisent des cyanocobalamines liées à des protéines alimentaires (poulets, œufs ...) permettant de mettre en évidence les défauts de libération des cobalamines de ses supports protidiques alimentaires.

Actuellement, Le test de Schilling tend à être abandonné car il oblige à utiliser du FI d'origine humaine ou animale.

a.2 Exploration gastrique [56]

Soit par tubage gastrique afin de doser l'acidité gastrique et le débit des FI, soit par la fibroscopie avec biopsie gastrique à la recherche d'une atrophie gastrique, de son étendue, et de la présence de l'helicobacter pylori, permettant l'évaluation de la muqueuse gastrique macroscopiquement et microscopiquement.

a.3 Bilan immunologique [81]

➤ **Dosage des anticorps anti facteur intrinsèque**

Sont présents chez 50 à 60 % des patients avec anémies pernicieuses, deux types d'anticorps sont décrits : anticorps anti FI sérique I de type bloquant ; ils agissent en inhibant la fixation de la vitamine B12 sur le facteur intrinsèque, et des anticorps anti FI sérique II ; de type liant non bloquant qui se lient aussi bien au facteur intrinsèque seul qu'au complexe facteur intrinsèque vitamine B12.

La présence d'auto anticorps anti facteur intrinsèque est pathognomonique de l'anémie de Biermer.

➤ **Dosage des anticorps anti pariétal**

Sont présents dans 80 à 90 % des cas, deux types sont décrits : un type dirigé contre l'antigène cytoplasmique des cellules pariétales, l'autre type dirigé contre les cellules de surface de la muqueuse gastrique.

b) Carence en folates [82]

b.1 Test au D-xylose

Mesurant l'xylosémie deux heures après l'administration de 25g de D-xylose par voie per os, permettant mettre en évidence une malabsorption au niveau du grêle proximal et l'identification d'une éventuelle entéropathie proximale. Une dose de 25g de D-xylose est administrée par voie per os.

b.2 Test de charge en acide folique

Mesurant la concentration sérique des folates entre la 1ère et la 2ème heure après l'ingestion de 40 ug/kg de l'acide folique.

Une malabsorption au niveau du grêle proximal est évoquée si la concentration sérique est inférieure à 30 ug/L.

b.3 Biopsie jéjunale

À la recherche d'une atrophie villositaire.

V. Etiologies

1. Anémie mégaloblastique carentielle

1.1 Etiologies de la Carence de la vitamine B12

a) Maladie de Biermer [83-85]

C'est une maladie auto-immune anciennement dénommée anémie pernicieuse, responsable d'une carence en vitamine B12 par malabsorption de cette dernière, caractérisée par une gastrite atrophique auto-immune de type A : destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique, par un processus d'auto-immunité à médiation principalement cellulaire. Et la présence de divers anticorps, notamment au niveau plasmatique et des sécrétions gastriques sous forme d'anticorps anti facteur-intrinsèque (sensibilité : 50 %, spécificité : > 98 %) et anticorps anti-cellule pariétales gastriques (sensibilité : 90 %, spécificité : 50 %).

Elle présente 20 à 50 % des étiologies des carences en vitamines B12 chez l'adulte.

Elle touche essentiellement le sujet âgé de plus de 60 ans ou la femme ménopausée, et elle peut s'associer à d'autres pathologies comme le diabète, le vitiligo, ou à une pathologie thyroïdienne auto-immune.

Physiologiquement, elle est caractérisée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre les cellules pariétales dont la cible moléculaire est l'adénosine triphosphatase (ATPase) H⁺ /K⁺. L'atrophie fundique s'accompagne d'une réduction de la sécrétion de facteur intrinsèque et d'une malabsorption de la vitamine B12, corrigée par l'adjonction de FI lors du test de Schilling (spécificité : > 99 %), test non disponible en pratique clinique.

Cliniquement, l'anémie est le signe le plus souvent rencontré, avec les signes fonctionnels qui l'accompagne, suivant la gravité de celle-ci. Elle peut comporter aussi une note hémolytique avec subictère.

La fibroscopie, montre un aspect atrophique avec des biopsies qui révèlent une atrophie gastrique et une infiltration lymphocytaire de la lamina propria, elle est définitive et s'accompagnera d'une augmentation de cancer gastrique ce qui justifiera une surveillance par fibroscopie tous les ans.

Un tubage gastrique qui révèle une achylie avec chlorhydrate (également définitive) persistante après stimulation par le penta gastrine.

b) **Syndrome de non dissociation de la vitamine B12 de ces protéines porteuse : NDB12PP[86]**

Le syndrome de NDB12PP correspond à tout état pathologique faisant suite à un défaut de dissociation de la vitamine B12 de ces différentes protéines (alimentaire et/ ou glycoprotéines) et sa remise sous forme libre.

Ce syndrome est défini comme suivant :

Tableau XX : Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses selon andrès et al [86]

1. Concentration sérique de vitamine B12 < 200 pg/MI
2. L'association de test de schilling « standard » (avec de la cyanocobalamine libre marquée au cobalt-58) normal et d'un test de schilling « modifié » (utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines alimentaires) anormal.
3. Pas de carence d'apport en vitamine B12 (apport > 2 ug par jour)
4. Existence d'un facteur prédisposant à la carence en vitamine B12 : <ul style="list-style-type: none">– Gastrite atrophique, infection chronique à <i>Helicobacter pylori</i>, gastrectomie, by-pass gastrique.– Insuffisance pancréatique exocrine (éthylisme ...)– Ethylisme chronique– Prise d'antiacides (antihistaminiques 2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) ou de biguanides (metformine)– Pullulation microbienne, virus de l'immunodéficience humaine (VIH)– sjögren, sclérodermie– « idiopathique » : lié à l'âge ou au déficit congénital homozygote en haptocorrine.

- * La présence des 3 premiers items est nécessaire au diagnostic du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.
- * Le test de Schilling « modifié » utilise de la vitamine B12 liée à des protéines d'oeuf, de poulet, de poisson... ; Test non-disponible en routine clinique.

Les manifestations hématologiques classiquement rencontrées : l'anémie macrocytaire mégaloblastique et les autres cytopénies, parfois un tableau hématologique très inquiétant ; d'hémolyse clinique et/ou biologique authentique, de purpura thrombopénique, de myélodysplasie, d'aplasie médullaire.

Le diagnostic est confirmé par une discordance entre un test de Schilling utilisant la vitamine B12 liée à des protéines alimentaires perturbé (« test de Schilling modifié » utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines d'oeuf, de poulet, de saumon) et un test

utilisant la vitamine B12 libre normal [test de Schilling standard utilisant de la vitamine B12 radioactive.

En pratique, la non disponibilité de ces tests fait du syndrome de NDB12PP un diagnostic d'élimination.

c) Autres étiologies

c.1 Carence d'apport en vitamine B12

La carence d'apport ou nutritionnelle se limite à des rares cas de régime d'exclusion stricte de type végétalien, en particulier chez des sujets déjà dénutris, comme par exemple les personnes âgées ou institutionnalisées.

En clinique, l'appréciation des apports en B12 est extrêmement difficile.

c.2 Malabsorption de la vitamine B12

Chez l'adulte les étiologies classiques de cette malabsorption sont : les gastrectomies ainsi que les résections chirurgicales du grêle terminal, plus rarement on trouve : la maladie de Crohn, les lymphomes, la tuberculose, l'amylose, la sclérodermie, la maladie de Whipple.... Voir la maladie ceiliaque ; la prise de colchicine ou de cholestyramine ; et pour être complet, l'agammaglobulinémie, le sida et les infections par le bothriocéphale.

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

c.3 Maladies héréditaires du métabolisme de la vit B12 [29]

Elles regroupent le déficit héréditaire en facteur intrinsèque (ou anémie perniciose congénitale), le syndrome d'Imerslund-Gräsbeck (ou anémie congénitale mégalo-blastique), le déficit en transcobalamine II, et exceptionnellement des déficits en enzymes intracellulaires participant à la biosynthèse des formes actives des cobalamines : adénosyl- et méthyl-cobalamine. Elles se caractérisent par l'apparition d'une anémie macrocytaire avec mégalo-blastose. Les premiers symptômes apparaissent presque toujours avant l'âge de 10 ans :

pâleur, fatigue, difficultés d'alimentation, retard de croissance et, possiblement, infections à répétition. Les signes neurologiques apparaissent simultanément ou de façon retardée. Exceptionnellement, des formes de révélation tardive, jusque dans la troisième décennie, ont été rapportées. Dans le déficit en transcobalamine II, le début de la maladie est habituellement très précoce, dans les premiers mois de vie, à l'exception des déficits partiels dont la révélation peut être tardive et l'évolution torpide. Dans la maladie d'Imerslund-Gräsbeck, une protéinurie est systématiquement associée, liée à un défaut de réabsorption des protéines de l'urine primaire.

1.2 Etiologies de la carence en folate

a) Carences d'apport alimentaire [10,87,88]

Elles sont fréquentes, les principales causes sont :

a.1 Par malnutrition

La malnutrition constitue une cause importante de l'anémie. Elle intervient par différents mécanismes : la diminution de la teneur en folates, régime déséquilibré, alcoolisme [10,77], modification de l'alimentation chez le sujet âgé, les troubles psychiatriques.

a.2 Par augmentation des besoins

Plusieurs situations physiologiques ou pathologiques nécessitent un apport supplémentaire en folates : grossesse chez la multipare ou grossesse gémellaire, prématuré [89], anémies chroniques, notamment anémies hémolytiques congénitales et les anémies réfractaires, croissance, cancers, dermatoses exfoliantes, la carence aiguë en folates : infections sévères, insuffisance rénale, nutrition parentérale, hémodialyse.

b) Malabsorption digestive[10,90]

Maintes étiologies peuvent être incriminées. Ces facteurs peuvent être médicales ou chirurgicales : résection chirurgicale du grêle proximal, entéropathies : maladie coeliaque, maladie de Whipple, maladie de Crohn.

c) Médicaments[90]

Plusieurs classes médicamenteuses sont en cause. A citer : méthotrexate, triméthoprime, triamterène, hydantoïne, barbituriques, salazopyrine et pyriméthamine.

d) Ethylisme chronique et cirrhose [38,90]

Plusieurs mécanismes sont impliqués : malnutrition, besoins accrus et anomalies de l'utilisation.

e) Les exceptionnels déficits congénitaux du métabolisme des folates [10]

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

2. Anémie macrocytaire non carencielle

2.1 Syndromes myélodysplasiques

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe hétérogène de maladies clonales touchant les cellules souches hématopoïétiques (CSH), aboutissant à des anomalies qualitatives et quantitatives des trois lignées myéloïdes, caractérisées par une hématopoïèse inefficace, classiquement révélées par des cytopénie(s) et un risque augmenté de transformation en leucémie aiguë. sont des pathologies rares avant 50 ans et surviennent très préférentiellement au sein de population plus âgée, avec une incidence élevée au-delà de 70 ans avec une légère prédominance masculine [91].

Le diagnostic des syndromes myélodysplasiques est principalement cytologique et repose sur la reconnaissance d'anomalie quantitative et qualitative de l'hémogramme et du myélogramme, mettant en évidence des signes de dysplasie d'une ou plusieurs lignée(s) [92].

L'identification de groupes de syndromes myélodysplasiques ayant des caractéristiques cliniques, biologiques et pronostiques communes, a été l'objectif des classifications successives (FAB-1982, OMS-2001, OMS-2008) ; Celles-ci reposent essentiellement sur le caractère primitif ou secondaire de ces syndromes, les cytologies sanguines et médullaires, la cytogénétique.

Les SMD sont alors classiquement répartis en plusieurs entités morphologiques selon la classification dite "FAB" (French-American-British), en se basant sur la présence des signes de dysplasie, des sidéroblastes en couronne, le nombre des blastes circulants et médullaires et

celui des monocytes circulants. mais celle-ci est remise en cause grâce aux progrès des explorations cytogénétiques, bases de la nouvelle classification OMS (Organisation mondiale de la santé) qui tient compte du nombre de cytopénie périphérique, du pourcentage de blastes circulants et médullaires de la présence de sidéroblaste en coutonne, de la présence éventuelle de corps d'auer, et d'une anomalie cytogénitique, la délétion 5q isolée [93].

De nombreux facteurs pronostiques ont été décrits pour préciser ce risque grâce à la création de nouveaux index pronostiques (score pronostique IPSS, pour International Prognostic Scoring System) dans la perspective d'un choix thérapeutique [94].

Le traitement de fond des SMD répond à des enjeux différents selon que l'on considère les SMD de faible risque où la priorité sera la correction des cytopénies au premier rang desquelles l'anémie, et les SMD de haut risque où l'objectif est le contrôle du clone leucémique avec des thérapeutiques proches de celles des LAM.

Le traitement des SMDs'est amélioré ces dernières années, notamment grâce aux progrès de l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques (allo CSH), l'arrivée des agents hypométhylants (comme l'azacytidine), l'utilisation des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) comportant l'érythropoïétine (EPO) et ladarbepoïétine, l'arrivée de drogues ciblées comme le lenalidomide dans les SMD avec délétion 5q et une meilleure connaissance de la surcharge en fer liée aux transfusions érythrocytaires et de sa prévention [95,96].

2.2 Hypothyroïdie

L'anémie est généralement diagnostiquée chez 20 à 60 % des patients en hypothyroïdie. D'ailleurs elle est parmi les premiers signes inauguraux de l'hypothyroïdie. Cette anémie peut être normocytaire, microcytaire ou macrocytaire. Cette dernière est causée par la malabsorption de vitamine B12, acide folique, maladie de Biermer et la dénutrition. Elle est présente chez 55% des patients en hypothyroïdie, résultant de l'impact direct et indirect des hormones thyroïdiennes sur l'érythropoïèse [97,98].

2.3 Alcoolisme [53]

L'abus de l'alcool est une cause fréquente de l'anémie macrocytaire, vue son effet toxique directement sur l'érythropoïèse plus que par le déficit en acide folique secondaire à l'alcoolisme. Il est évoqué cliniquement par la présence de gynécomastie, ictère et les signes d'hypertension portale, et confirmé par deux sensibles tests ; le dosage des γ -glutamyltransferase et The Michigan Alcoholism Screening test. Le VGM généralement ne dépasse pas 110 fL.

L'abstinence de l'alcool corrige rapidement l'augmentation de VGM.

2.4 Atteinte hépatique [99]

Jusqu'à deux tiers des patients atteints d'une maladie hépatique chronique développent une macrocytose. Contrairement à l'anémie mégaloblastique, il n'y a pas de mégaloblaste, car les globules rouges (GR) macrocytaires sont uniformément ronds. Les cellules cibles sont fréquemment observées dans le sang périphérique.

2.5 Réticulosis[53]

Dans le cadre de l'anamnèse du patient, les questions pertinentes sur les signes de perte de sang, qu'ils soient chroniques ou aigus, peuvent orienter vers une réticulocytose. Dans le cadre des antécédents familiaux, les médecins doivent s'enquérir de la présence de certains syndromes hématologiques, notamment la drépanocytose, la sphérocytose héréditaire et le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Chez les personnes qui pratiquent la course de fond, on a rarement montré que l'hémolyse due au martèlement constant des pieds pouvait provoquer une macrocytose. L'examen physique peut révéler une hépatosplénomégalie dans le cas d'une hémolyse ou d'autres manifestations physiques de perte de sang. Le frottis périphérique révéle les signes de l'hymolyse (par exemple, des cellules de morsure, des cellules de casque). La macrocytose résulte de la réponse de la moelle à une destruction cellulaire accrue ou à la perte de sang, avec libération de réticulocytes dans la circulation périphérique. Le traitement doit être axé sur la cause sous-jacente de l'hémolyse ou de l'hémorragie [53].

2.6 Drogue [8]

De nombreux médicaments provoquent une anémie macrocytaire en altérant la disponibilité cellulaire ou l'utilisation de l'acide folique ou de la vitamine B12. Cela peut être dû à une interférence avec l'absorption, le transport plasmatique ou la délivrance du folate ou de la vitamine B12, à une compétition pour les enzymes réductrices, à l'inhibition par les produits finaux des réactions médiées par les cofacteurs ou à la destruction physique des vitamines, antirétroviraux, l'acide valproïque et la phénytoïne

VI. Traitement [10,100]

1. But du traitement

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

2. Moyens

2.1 Transfusion de concentrés globulaires

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

2.2 Traitements vitaminiques

a) Acide folique et ses dérivés

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

Les carences en folates doivent être traitées avec 4 comprimés par jour pendant un minimum de 2 mois. Une dose identique sera prescrite préventivement dans les derniers mois

de la grossesse, au cours des anémies hémolytiques chroniques, et dans les pathologies intestinales chroniques.

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

b) Vitamine B12

Le traitement repose sur l'administration parentérale de vitamine B12 (cyanocobalamine, hydroxocobalamine) en deux temps :

- reconstituer les réserves : comporte dix injections de 1000 µg par jour par voie IM pendant quelque jour.
- un traitement d'entretien : injection par voie intramusculaire de vitamine B12 1000 µg tous les mois à tous les 3 mois, à vie.

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

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

2.3 Traitement étiologique

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

DISCUSSION DES RESULTAS

I. Données épidémiologiques

1. Répartition des patients selon l'âge

En France, une étude rétrospective de 109 patients [101], a trouvé un âge médian de 56 ans.

Au Pays-bas, une étude rétrospective à l'hôpital Albert Schweitzer, sur une période d'un an, du premier Février 2015 au premier Février 2016 [102], a montré un âge moyen de 78 ans.

En Inde, une étude faite par Vineetha Unnikrishnan et al [103], a objectivé un âge moyen de 38,96 ans, et une prédominance des deux tranches d'âge, 21-30 ans et 51-60 ans.

Au Niger, une étude prospective réalisée à l'Hôpital National de Niamey couvrant la période d'avril à novembre 1997 [104], a noté que la tranche d'âge la plus concernée était celle des patients de 45 ans et plus (30,6 %) suivie de la tranche d'âge de 3-6 ans (28,2 %).

En Tunisie, une étude rétrospective portant sur une série de 30 patients originaires du Cap Bon hospitalisés entre janvier 2009 et Septembre 2009 pour bilan d'une anémie macrocytaire [105], a montré un âge moyen de 59 ans.

En Algérie, une étude faite en Alger [106], a trouvé un âge moyen des patients dans la population étudiée à 56,74 ans, avec des extrêmes de 19 ans et 90 ans.

Au Maroc, une étude rétrospective s'étalant sur une période de 5 ans allant de janvier 2011 à décembre 2015 est faite à Meknès [107], a noté une moyenne d'âge de 50,47 ans.

La moyenne d'âge dans notre série était à 55 ans, avec des extrêmes allant de 13 à 86 ans et un pic de fréquence pour les sujets âgés de 63 à 72 ans, ce qui concorde avec les résultats des autres études, sauf pour les données indiennes qui ont montré un âge moyen diminué (38,96 ans), cette différence est probablement due au mode de vie des jeunes indiens qui suivent un régime végétarien ainsi qu'une consommation abusive de l'alcool et des drogues.

En ce qui concerne les tranches d'âge dominantes pour notre étude étaient celles entre 63 et 72 ans (31 %), suivie de la tranche d'âge de 53 à 62 ans, ce qui concorde avec les résultats des autres séries, à l'exception de l'étude nigérienne qui a montré une dominance pour la tranche d'âge des patients de 45 ans et plus (30,6 %) suivie de la tranche d'âge de 3 à 6 ans (28,2 %). Cette discordance pourrait être expliquée par la carence d'apport en vitamine B12 et acide folique chez la population pédiatrique nigérienne.

Nous pouvons conclure que l'anémie macrocytaire est une pathologie qui touche les sujets âgés, bien qu'elle peut se voir dans les autres tranches d'âges.

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

Tableau XXI : Moyenne d'âge rapportée par les différentes études

Auteurs et pays	Age moyen (ans)
Karlijn Stouten et al, Pays-bas [102]	78,00
Vineetha Unnikrishnan et al, Inde [103]	38,96
Ben Ahmed et al, Tunisie [105]	59,00
AMIRA Samiya et al, Algérie [106]	56,74
Zinebi et al, Meknès [107]	50,47
Notre série	55,00

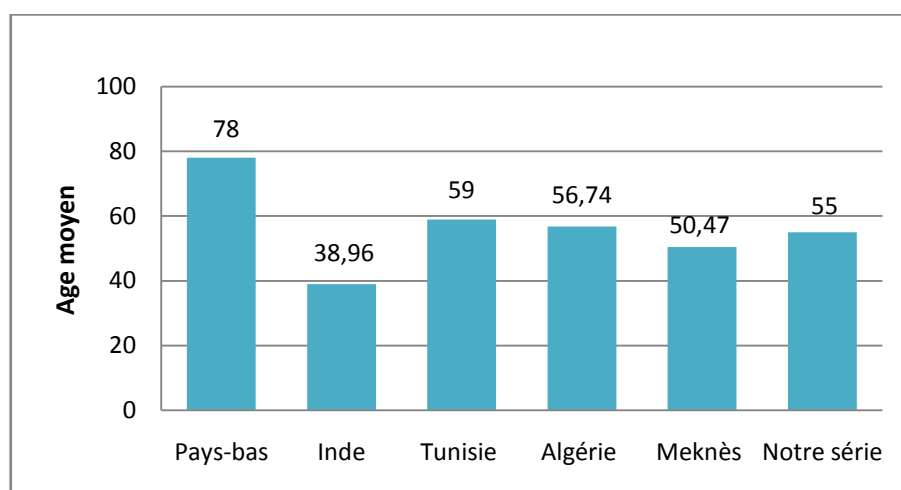


Figure 20 : Comparaison de la moyenne d'âge rapportée par les différentes études

2. Répartition des patients selon le sexe

Selon une Étude rétrospective observationnelle monocentrique menée dans un hôpital parisien [101], incluant 109 patients, représentés par 30 femmes et 46 hommes, a trouvé un sex-ratio (H/F) égal à 1,53.

Une étude épidémiologique faite au Pays-bas [102] par Karlijn Stouten et al, incluant 249 patients avec anémie macrocytaire, représentée par 109 femmes et 140 hommes, a montré un sex-ratio (H/F) égal à 1,28.

Selon une étude rétrospective de 18 mois, réalisée en Inde [103] incluant soixante malades, représentés par 39 hommes (65 %) et 21 femmes (21 %), le sex-ratio (H/F) était à 1,85.

Une étude prospective établie en milieu hospitalier (services de Médecine interne et de Pédiatrie) en Niger, sur 85 patients, dont 55 femmes (64,7 %) contre 30 hommes (35,3 %) [104] a objectivé un sex-ratio (H/F) égal à 0,54.

L'étude élaborée en Tunisie par Ben Ahmed et al [105], sur 30 patients, a trouvé une prédominance féminine (60%), avec un sex ratio (H/F) égal à 0,66.

En Algérie, l'étude rétrospective réalisée dans le service de médecine interne de l'hôpital Mohamed Essaddik Ben Yahia wilaya de Jijel [106], sur 50 patients, a noté une prédominance féminine avec 30 femmes contre 20 hommes, et un sex-ratio (H/F) égal à 0,66.

Dans notre série, il y avait une parité entre les deux sexes avec sex-ratio de 1,05. Ce qui est discordant avec les études ci-dessus. Alors, les études : nigérienne, tunisienne et algérienne, ont trouvé une prédominance féminine, ce qui pourrait être due à des facteurs environnementaux propres au statut féminin : grossesses multiples et géophagie, fréquents dans les pays africains. Cependant, les études française, néerlandaise et indienne ont montré une prédominance masculine, et ça pourrait être en rapport avec l'étiologie : l'abus d'alcool et le régime végétarien et les SMD.

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

Tableau XXII : Sex-ratio rapporté par différentes études

Auteur et pays	Sex-ratio (H/F)
Virgine planche et al, France [101]	1,53
Karlijn Stouten et al, Pays-bas [102]	1,28
Vineetha Unnikrishnan et al Inde [103]	1,85
DJIBO A et al, Niger[104]	0,54
Ben Ahmed et al, Tunisie [105]	0,66
AMIRA Samiya et al, Algérie [106]	0,66
Notre série	1,05

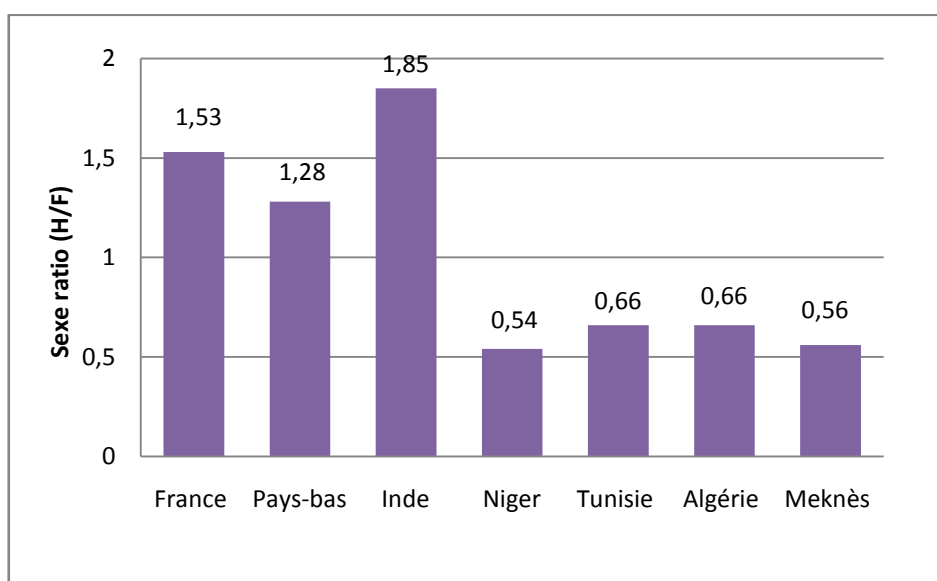


Figure 21 : Comparaison de notre sex-ratio par rapport à celui des autres études

II. Données cliniques

1. Les antécédents

L'étude néerlandaise [102], a révélé comme antécédent : abus d'alcool chez 77,4 % des cas de groupe d'âge entre 50 et 64 ans.

L'étude indienne [103], a trouvé l'ictère comme antécédent principal (tableaux XXIII) :

Tableau XXIII : Répartition des antécédents selon l'étude indienne [103]

Antécédents	Nombre de cas
Ictère	15
Drogues	3

Apport du myélogramme dans les anémies macrocytaires
Expérience du laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech

Abus d'alcool	1
Antiépileptique	1
Utilisation chronique des antiacides	1
Régime végétarien	1
Régime vegan	1

En Inde du Nord [108], une étude faite par Noora saeed et al, à propos de 56 cas d'anémies macrocytaires, a noté une notion d'alcoolisme chez 28 % des cas et consommation des drogues chez 16% des cas.

En Tunisie, une étude établie par Ben Salem et al [105], sur une période de trois ans, une consommation d'alcool était notée chez 20 % des patients.

Dans notre série, Les antécédents médicaux étaient précisés uniquement dans 6 dossiers : un cas de diabète insulino-dépendant, un myélome multiple, une atrophie gastrique et 3 patients ayant reçus une chimiothérapie.

Cette discordance entre notre étude et celle des autres études, pourrait être expliquée par le non accès aux dossiers.

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

L'étude élaboré par Vineetha Unnikrishnan et al, Inde [103], à propos de 60 cas d'anémies macrocytaires, a trouvé un syndrome anémique chez 91,7 % des cas, des douleurs abdominales chez 43,3 % des cas, un syndrome hémorragique chez 36,7 % des cas, un œdème des membre inférieurs chez 26,7 % des cas, un ictère chez 25 % des cas, un prurit chez 10 % des cas, des signes neurologique chez 10 % cas et une diarrhée chronique chez 1,7 % cas.

L'étude prospective réalisée par A.Djibo, en Niger [104], à propos de 85 cas d'anémies macrocytaires, a classé les principaux motifs de consultation par ordre de fréquence décroissante : l'asthénie, la pâleur cutanéomuqueuse, la dyspnée, les céphalées, le souffle systolique à l'auscultation cardiaque, un ictère et des acouphènes.

Dans une étude rétrospective faite en Tunisie [109], réalisée par Ben Salem et al, La découverte de l'anémie était fortuite dans 44 % des cas, alors que 75,2 % des patients étaient symptomatiques : syndrome anémique dans 70,9 % des cas et manifestations neuro-psychiatriques chez 34,4 % des patients.

Dans une autre étude tunisienne [105], établie par Ben Ahmed et al, le syndrome anémique était présent chez la totalité des patients, alors que l'atteinte neurologique (syndrome cordonal postérieur, syndrome pyramidal, polyneuropathies sensitivomotrices) n'était observée que chez 16 % des sujets.

L'étude rétrospective réalisée par AMIRA Samiya et al, Algérie [106], à propos de 50 cas, a noté que les principaux signes cliniques à l'admission était par ordre de fréquence décroissante : la pâleur chez 72 % des cas, l'asthénie chez 34 % des cas, la dyspnée chez 28 % des cas, la splénomégalie chez 28 % des cas, l'anorexie chez 12% cas, l'ictère chez 10 % des cas, la tachycardie, la diarrhée et l'atteinte hépatique par la même fréquence: 6 % des cas.

Dans notre série, les signes cliniques ont été précisés seulement chez 56 patients, le syndrome anémique représentait le principal motif de consultation et/ou d'hospitalisation chez 35 patients, soit 62,5 %, le syndrome neurologique était signalé chez 17 cas soit 30,35 %, le syndrome digestif était retrouvé chez un 12 cas soit 21,43 %, le syndrome hémorragique était noté chez 7 cas soit 12,5 %. Ce qui est discordant avec les données des autres études, ceci pourrait être expliquée par le fait que les cliniciens ne mentionnent pas les signes cliniques sur les fiches des renseignements cliniques.

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

**Tableau XXIV : Répartition des principaux motifs de consultation et/ou d'hospitalisation
 rapportés par les différentes séries**

Auteurs et pays	Syndrome anémique (%)	Syndrome Digestif (%)		Syndrome neurologique (%)	Syndrome Hémorragique (%)
		Douleurs abdominal	Diarrhée chronique		
Vineetha Unnikrishnan et al, Inde [103]	91,7	43,3	1,7	10	36,7
Ben salem et al, Tunisie [109]	70,9	-	-	34,4	-
Ben ahmed et al, Tunisie [105]	100	-	-	16	-
Notre série	62,5	30,35	-	21,43	12,5

III. Données Biologiques

1. Hémogramme

1.1. NFS

a. Répartition selon la valeur d'Hb

L'étude faite au Pays-bas [102], par Karlijn Stouten et Al à propos de 63 cas, a trouvé une valeur moyenne d'hb égale à 11,8 g/dL avec des extrêmes allant de 10,5 g/dL à 12,5 g/dL.

D'après une étude réalisée en Inde [103] sur une période de 18 mois, à propos de 60 cas d'anémies macrocytaïres, a montré une valeur moyenne de l'Hb à 5.61 g/dL et il a été noté que

la majorité des patients (63,3 %) avaient une valeur d'Hb inférieure à 6 g/dL et entraient, par conséquent, dans le cadre des anémies sévères.

Selon l'étude rétrospective élaborée en Inde du Nord [108] par Noora Saeed et al sur une période d'une année, l'hémogramme fait chez 56 patients a révélé une hémoglobine moyenne à 8,6 g/dL dans les anémies mégaloblastiques, et 10,2 g/dL dans les anémies non mégaloblastiques.

L'étude prospective faite à Niamey (Niger) [104], à propos de 85 cas, réalisée par A. Djibo et al couvrant une période qui s'étalait d'avril à Novembre 1997, a objectivé une valeur d'hb inférieure à 9 g/dL chez 89,3 % des cas, il a été noté aussi que 36,4 % des cas, avaient une anémie très sévère avec un Hb inférieure à 6g/dL.

Selon l'étude rétrospective établie en Tunisie [105] par Ben Ahmed et al, sur une période de 9 mois, à propos de 30 cas d'anémies macrocytaires, la valeur moyenne d'hb était à 6,24 g/dL et il a été noté que la moitié de la population a une valeur de l'Hb inférieure ou égale 6 g/dL.

D'après une étude faite à Stif, Algérie [110], par B, Houcher et Al, à propos de 10 cas d'anémies macrocytaires, la valeur moyenne de l'Hb était à 9.08 g/dL.

L'étude réalisée en Algérie [106] sur une période de deux ans, à propos de 50 cas d'anémies macrocytaires, a révélé que la valeur moyenne de la concentration sanguine de l'hémoglobine était à 8,39 g/dL chez les femmes et à 8 g/dL chez les hommes.

Dans notre série, la valeur moyenne d'Hb était à 7,38 g/dL, ce qui concorde avec les résultats des autres études, à l'exception de l'étude néerlandaise, ceci pourrait être expliqué par le diagnostic précoce chez cette population. L'anémie était souvent sévère avec une valeur d'Hb inférieure à 7,5 g/dL dans 51% des cas, alors que 49 % des malades avaient une valeur d'Hb supérieure à 7,5 g/dL. Ces résultats pourraient être expliqués par le retard de consultation des malades.

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

Tableau XXV : Valeur moyenne d'hémoglobine rapportée par les différentes études

Auteur et pays	Valeur moyenne d'Hb (g/dL)
karlijn stouten et al, Pays-bas [102]	11,8
Vineetha Unnikrishnan et al, Inde [103]	5,61
Noora Saeed et al, Inde du Nord [108]	9,4
A.Djibo et al, Niger [104]	< 9
Ben ahmed et al, Tunisie [105]	6,24
B, Houcher et Al, Stif, Algérie [110]	9,08
AMIRA samiya et Al, Algérie [106]	8,19
Notre série	7,38

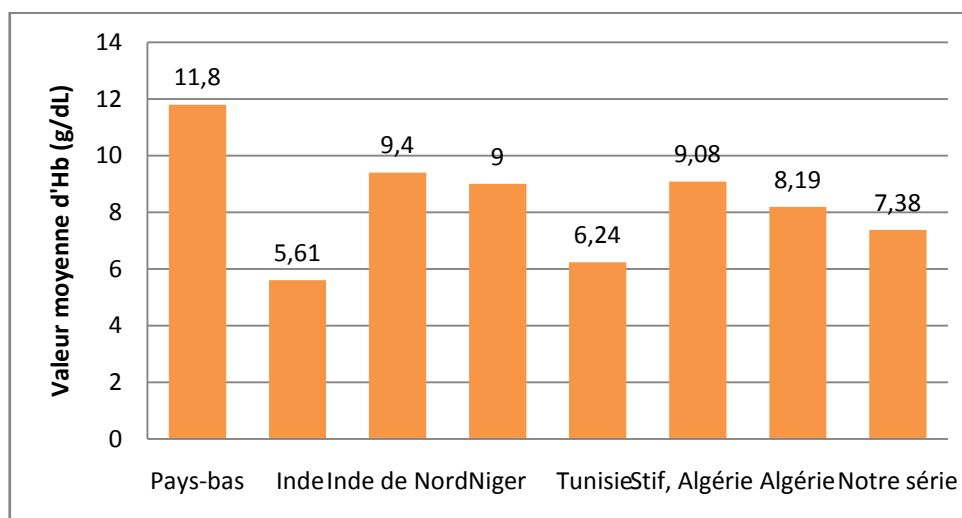


Figure 22 : Comparaison des valeurs moyennes d'hémoglobine rapportées par les différentes séries

b. Répartition selon le VGM

Une étude faite en Australie [111], réalisée par Bevan Hokin à propos de 2801 cas, la valeur moyenne du VGM était à 90,3 fL.

D'après l'étude rétrospective élaborée par Karlijn Stouten et Al [102], sur un an à propos de 63 cas, le VGM moyen était à 103 fL, avec des extrêmes allant de 101 à 108 fL.

Dans L'étude indienne effectuée par Vineetha Unnikrishnan et al [103], à propos de 60 cas, sur une période de 18 mois, le VGM moyen était à 106.5 fL. Ils ont montré qu'il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'anémie et le degré d'élévation de VGM.

Selon l'étude menée par Noora Saeed et al en Inde du nord [108], à propos de 56 cas d'anémies macrocytaires, l'hémogramme a noté que le VGM moyen était à 112,2 fL pour les anémies mégalo-blastiques et de 106,2 fL pour les anémies non mégalo-blastiques.

Une étude prospective faite au Niger [104], réalisée par A. Djibo, a trouvé que la majorité des patients (68,1 %) avait un VGM supérieur à 110 fL (tableau XXVI).

Tableau XXVI : Répartition des malades en fonction du VGM selon l'étude nigérienne [104]

Valeur de VGM (fL)	Nombre de cas (%)
[101-110]	31,7
[111-120]	56,4
>120	11,7

D'après l'étude rétrospective réalisée à Stif, Algérie [110], à propos de dix patients, le VGM moyen était à 99,57 fL.

Une autre étude Algérienne établie par AMIRA Samiya et Al [106], sur deux ans à propos de 50 cas, a montré un VGM moyen égal à 110,1 fL, avec des extrêmes allant de 100 à 130 fL. Il a été noté que la majorité des patients (60 %) avait un VGM inférieur à 110 fL.

Dans notre série, la valeur moyenne de VGM était à 109,94 fL, ce qui est concordant avec les études au-dessus à l'exception de l'étude australienne, ceci pourrait être expliqué par le diagnostic précoce chez la population australienne. La majorité des patients 59 % avaient une anémie macrocytaire modérée avec un VGM variaient entre 100 fL et 110 fL, ce qui concorde

avec les études au-dessus à l'exception de l'étude nigérienne, ceci pourrait être expliqué par le retard de diagnostic dans cette étude.

Le Tableau XXVII montre une comparaison du VGM moyen rapporté par les différentes séries.

Tableau XXVII :VGM moyen rapporté par les différentes séries

Auteur et pays	VGM moyen (fL)
Bevan Hokin, Australie [111]	90,3
karlijn stouten et al, Pays-bas[102]	103
Noora Saeed et al, Inde du Nord [108]	109,2
Vineetha Unnikrishnan et al, Inde [103]	106,5
A. Djibo, Niger [104]	>110
B, Houcher et Al, Stif, Algérie [110]	99,57
AMIRA samiya et Al, Algérie [106]	110,01
Notre série	109,94

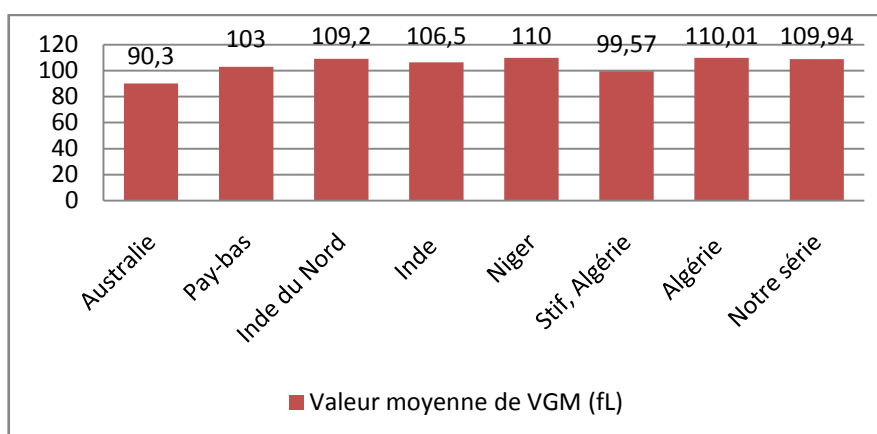


Figure 23 : Comparaison de VGM moyen des différentes séries

c. Répartition selon la valeur des réticulocytes

Dans l'étude réalisée au Pays-bas par karlijn stouten et al, sur une période d'un an [102], à propos de 63 cas d'anémies macrocytares, le nombre moyen des réticulocytes était à 1.3 % l'équivalent de 45,5 G/L.

Une étude menée en Inde par Vineetha Unnikrishnan et al [103], à propos de 60 cas d'anémies macrocytaires, a montré que la valeur moyenne des réticulocytes était à 2,5 % l'équivalent de 44,5 G/L pour les anémies mégalo-blastiques.

Dans notre série de 100 cas, le taux des réticulocytes était demandé seulement chez 47 patients. Le taux moyen des réticulocytes était égal à 56,57 G/L. Ce qui concorde avec les résultats des autres études. La majorité de nos patients (89,36 %) avaient une anémie arégénérative donc d'origine centrale puisque le taux des réticulocytes était inférieur à 120 G/L.

La valeur des réticulocytes rapportée par les différentes études est rapportée dans le tableau XXVIII.

Tableau XXVIII : Valeur moyenne des réticulocytes rapportée par différentes études

Auteurs et Pays	Taux moyen des réticulocytes (G/L)
karlijn Stouten et al, Pays-bas	45,5
Vineetha Unnikrishnan et al, Inde	44,5
Notre série	56,57

d. Répartition selon la valeur des plaquettes

Selon l'étude élaborée par Vineetha Unnikrishnan et al, Inde [103], à propos de 60 cas d'anémies macrocytaires, la valeur moyenne des plaquettes était à 109 G/L.

D'après l'étude rétrospective menée par Noora Saeed et al en Inde du Nord[108], à propos de 56 cas d'anémies macrocytaires, la valeur moyenne des plaquettes était à 179,41 G/L, avec des extrêmes allant de 19 à 722 G/L pour les anémies mégalo-blastiques. Et la valeur moyenne des plaquettes était à 264,3 G/L, avec des extrêmes allants de 84 à 698 G/L pour les non mégalo-blastiques.

L'étude prospective réalisée en Niger par A. Djibo et al, à propos de 85 cas [104], a trouvé une thrombopénie chez 44,7 % des cas.

L'étude Tunisienne [109], faite par Ben Salem et al, à propos de 93 cas, a révélé une thrombopénie dans 49,4 % des cas.

Dans notre série les plaquettes variaient entre 9 et 459 G/L, avec une valeur moyenne égale à 141,73 G/L, la thrombopénie était trouvée chez 74 %, ce qui est non concordant avec les études au-dessus ce qui peut être expliqué par le retard de consultation des malades.

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

Tableau XXIX : Valeur moyenne des plaquettes et pourcentage de thrombopénie rapportés par différentes études

Auteurs et Pays	Valeur moyenne des plaquettes (G/L)	Pourcentage de thrombopénie (%)
Vineetha Unnikrishnan et al, Inde [103]	109	-
Noora Saeed et al, Inde du nord [108]	221,85	-
A. Djibo et al, Niger [104]	-	44,7
Ben Salem et al, Tunisie [109]	-	49,4
Notre série	141,73	74

e. Répartition selon la valeur des leucocytes

Selon l'étude réalisée par Noora Saeed et al, en Inde du Nord [108], à propos de 56 cas, la valeur moyenne des leucocytes était égale à 5,31 G/L et variait de 1,1 à 9,8 G/L pour les anémies mégalo-blastiques, Alors que, la valeur moyenne des leucocytes était égal à 7,82 G/L et variait de 3,1 à 17,3 G/L pour les non mégalo-blastiques.

Dans une autre étude faite au Niger par A. Djibo et al [104], couvrant la période d'Avril à Novembre 1997, à propos de 85 cas, il a été noté que 16 patients, soit 18,2 % avaient une leucopénie.

Apport du myélogramme dans les anémies macrocytaires
Expérience du laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech

Une étude prospective établie en Tunisie [109], par Ben Salem et al, à propos de 93 cas, sur une période de 13 ans, a montré que 43 % des patients avaient une leucopénie.

Une étude élaborée à Stif, Algérie par B, Houcher et Al [110], a noté une valeur moyenne des leucocytes égale à 2,72 G/L.

Dans notre série, les leucocytes variaient de 1,05 à 16,19 G/L, avec un taux moyen de 5,32 G/L. 36 patients soit 36 %, avaient une leucopénie avec des leucocytes inférieurs à 4 G/L, ce qui traduit que la leucopénie est assez fréquente dans notre série concordant avec les autres études.

Le tableau ci-dessous (XXX) montre les leucocytes et le pourcentage des leucopénies rapportés par les différentes études.

Tableau XXX : Valeur moyenne des leucocytes et pourcentage de leucopénie rapportés par différentes études

Auteurs et Pays	Valeur moyenne des leucocytes (G/L)	Pourcentage des leucopénies (%)
Noora Saeed et al, Inde du nord [108]	6,56	-
A. Djibo, Niger [104]	-	18,2
Ben Salem, Tunisie [109]	-	43
B, Houcher et Al Stif, Algérie [110]	2,72	-
Notre série	5,32	36

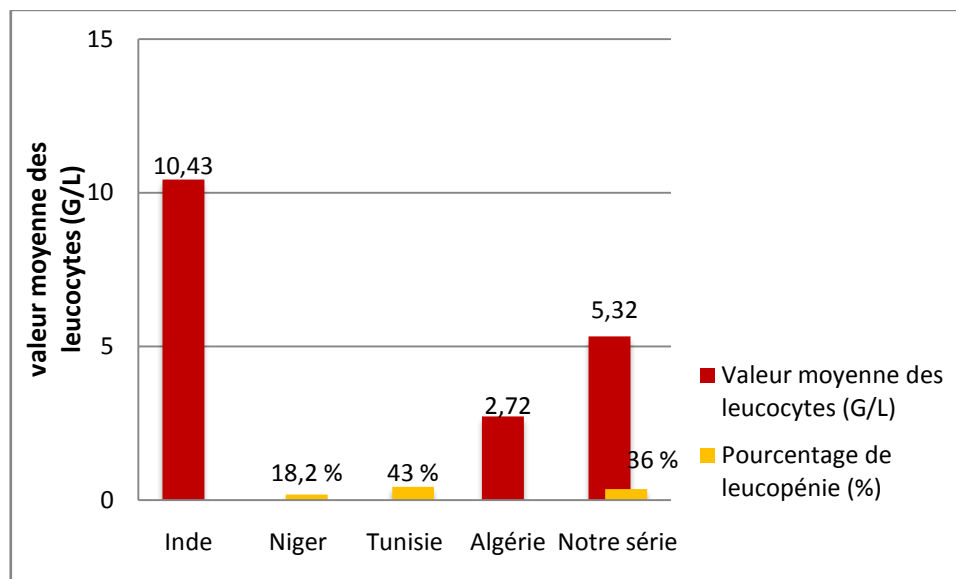


Figure 24 : Comparaison de la valeur moyenne des leucocytes et pourcentage de leucopénies des différentes séries

f. Frottis sanguin

Une étude menée en Inde par Vineetha Unnikrishnan et al [103], à propos de 60 cas d'anémies macrocytaires, a trouvé une absence d'hypersegmentation neutrophile ou macro-ovalocytoses chez 34 patients (56,7 %), et des hypersegmentations neutrophiles et/ou macro-ovalocytoses chez 26 cas (43,3 %).

L'étude réalisée en Inde du Nord, par Noora Saeed et al, à propos 56 cas [108], a montré des polynucléaires hypersegmentés dans 88,2 % d'anémies mégaloblastiques et 8,9% d'anémies non mégaloblastiques. Cependant les macro-ovalocytoses étaient présents dans 84,8 % d'anémies mégaloblastiques et 14,7% d'anémies non mégaloblastiques.

En Algérie, une étude rétrospective réalisée par B, Houcher et Al[110], a noté la présence d'une anémie macrocytaire, montrant la macrocytose, l'anisocytose, la poïkylocytose et la polysegmentation des neutrophiles à plus de 5 lobes.

Dans notre série, les résultats du frottis sanguin ont révélé la présence de macro-ovalocytoses, anisocytose, corps de Jolly, dacryocytose, anneaux de Cabot, ponctuations basophiles et schizocytes au niveau de la lignée rouge ; La présence de polynucléaires

polysegmentés chez 14% de cas et hyposegmentés chez 5 % des cas au niveau de la lignée blanche. Et de macroplaquettes chez un cas et plaquettes dégraroulées chez 3 % des cas au niveau de la ligne plaquettaire.

Nos résultats des frottis sanguins concordent avec les données des études rapportées.

Nous pouvons conclure que les plus sensibles signes de l'anémie mégaloblastique sont : l'hypersegmentation neutrophile mais ils ne sont pas spécifiques.

2. Myélogramme

En France, une étude établie par Planche et al [101], le myélogramme a été réalisé chez neuf patients et a confirmé une anémie macrocytaire liée à une carence en vitamine B12 ou en acide folique chez sept patients, et une suspicion de syndrome myélodysplasique chez 2 patients.

Au Pays-bas, dans l'étude faite par karlijn stouten et al [102], à propos de 56 cas d'anémies macrocytaires, les examens de la moelle osseuse n'étaient effectués que pour 27 cas ayant été suspects d'une possible atteinte médullaire, et ils avaient révélé sept cas de syndromes myélodysplasiques (SMD).

Une étude réalisée en Inde par Vineetha Unnikrishnan [103], à propos 60 cas, a montré une mégaloblastose chez 26 cas : 23 cas ont été diagnostiqués comme anémie mégaloblastique et 3 cas comme SMD.

En Inde du Nord, dans l'étude élaborée par Noora Saeed et al [108], à propos de 56 cas, le myélogramme n'a été effectué que chez 15 cas, dont douze présentaient une moelle mégaloblastique, deux cas une moelle normale et un cas avec des dysplasies. L'aspiration de moelles osseuses des cas avec mégaloblastose, était hypercellulaire et montrait des mégaloblastes, ayant une chromatine perlée, des métamyélocytes géants, avec des mégacaryocytes hyperlobés.

L'étude menée par A Djibo au Niger [104], à propos de 85 cas , a noté une moelle pauvre chez 18,8 % des cas, une moelle riche chez 49,4 % des cas, une moelle envahie par des cellules

extrahématopoïtiques chez 14,11 % des cas, une moelle normale chez 17,64 % des cas. Elle a trouvé également la présence de métamyélocytes géants chez 17,6 % des cas, mais aucun cas d'anomalies de la taille des mégacaryocytes. Une mégaloblastose a été notée chez seulement chez 4,7 % de l'effectif.

L'étude de Ben Salem, Tunisie [109], à propos de 93 cas, a objectivé une mégaloblastose dans 70,7 % des cas, un syndrome myélodysplasique dans 9 cas et un lymphome dans 4 cas.

L'étude réalisée à Stif, Algérie [110] à propos de 10 cas, le myélogramme était effectué devant toute anémie macrocytaire, et a montré une grande dystrophie des érythroblastes et un asynchronisme nucleocytoplasmique avec une mégablastose médullaire.

Dans notre série, au faible grossissement, une moelle riche a été trouvée chez 85 patients (85 %), et les mégacaryocytes étaient très nombreux chez 88 cas (88 %).

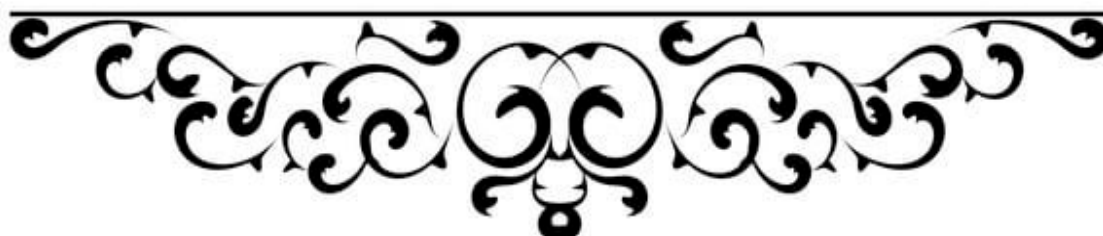
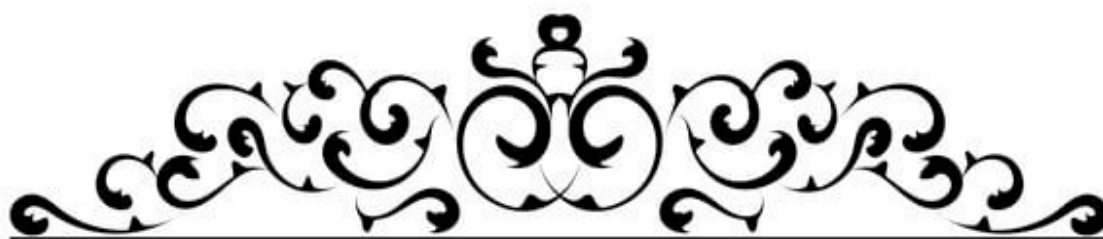
Au fort grossissement la lignée érythroblastique était hyperplasique (elle représentait en moyenne 44 % des éléments) et la lignée granuleuse représente 45 % des éléments.

Les anomalies morphologiques étaient de type : une mégaloblastose dans 57 % des cas, un gigantisme cellulaire dans 27 % des cas, une chromatine perlée dans 24 % des cas, une multinucléarité dans 31 % des cas, des ponts interchromatiniens dans 24 % des cas, un cytoplasme feilleté dans 34 % des cas, le corps de Jolly dans 25 % des cas, un asynchronisme nucléocytoplasmique dans 65 % des cas, un noyau irrégulier dans 15 % des cas et ponctuations basophiles dans 25 % des cas. Et il n'avait révélé aucune anomalies dans 18 % des cas.

La coloration de perls était positive chez 7 patients.

Au total, le myélogramme nous a permis de faire le diagnostic de 58 anémies mégaloblastiques, 25 cas de suspicion de syndromes myélodysplasiques, un cas d'anémie complexe, un cas de rechute de myélome multiple et 12 cas de moelles réactionnelles, alors qu'il était normal chez un seul cas.

Nous pouvons conclure que généralement le myélogramme d'une anémie macrocytaire, s'accompagne d'une moelle riche.



Le myélogramme reste jusqu'à présent un examen redouté par les praticiens ainsi que les patients. Il semble être extrêmement douloureux, mais celle-ci relève plus du spectacle que de ce que le malade ressent réellement. C'est un geste facile à réaliser et de prix raisonnable.

Dans une situation indiquant sa prescription, le myélogramme doit être réalisé immédiatement. Le médecin ne doit absolument pas être influencé par les plaintes du malade.


Ainsi suggérons-nous les recommandations suivantes dans la pratique quotidienne du myélogramme :

- Premièrement, la réalisation du myélogramme doit être justifiée sur des bases scientifiques.
- Le déroulement du geste se fait au lit du malade par un staff médical. La présence des parents n'est pas souhaitable. Au besoin, demander l'aide d'un infirmier ou aide-soignant.

- Avant de commencer, le médecin doit expliquer au patient l'intérêt de ce geste ainsi que toutes les étapes à suivre. Le patient doit aussi être rassuré que l'examen n'est pas aussi douloureux qu'il semble être.
- Le praticien doit suivre les étapes avec toute rigueur dans le but de garder l'asepsie et d'éviter la formation de moelle diluée
- Le prescripteur doit noter toutes les données cliniques afin que les investigations soient adaptées à chaque patient.

Le myélogramme doit être réalisé devant toute anémie macrocytaire afin de ne pas rater une hémopathie maligne mettant en jeu le pronostic vital.

Après tout traitement substitutif de l'anémie macrocytaire carencielles, un contrôle doit être demandé pour éliminer un SMD caché.



Sur un recul de cinq ans à l'Hôpital Militaire Avicenne, cette étude nous a permis de faire le point sur les anémies macrocytaires diagnostiquées et prises en charge par les médecins. Cette revue générale a mis en évidence l'importance du myélogramme comme outil complémentaire du diagnostic.

L'apport diagnostique du myélogramme repose sur une réalisation, une lecture et une interprétation rigoureuses. Cela ne peut être réalisable qu'à travers une collaboration du clinicien et du biologiste.

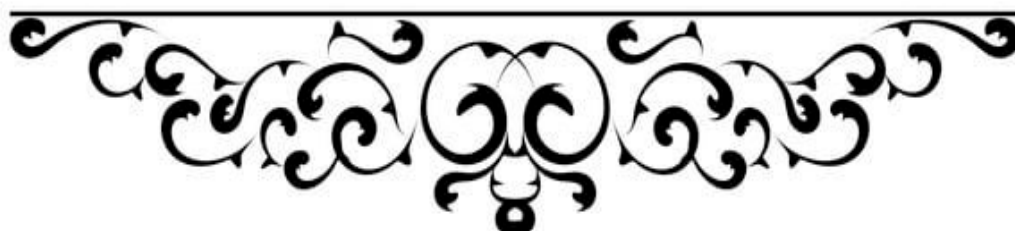
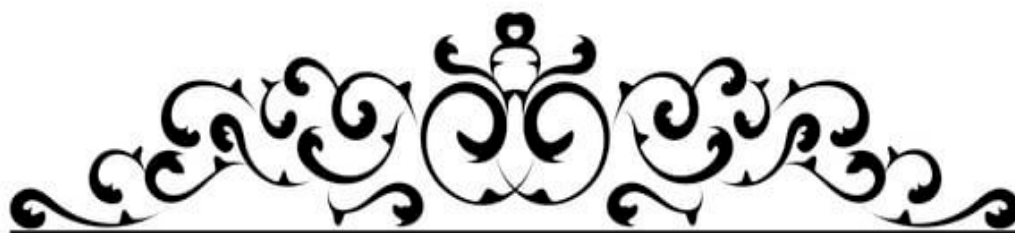
L'étude rétrospective que nous avons menée a permis de mieux cerner les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de l'anémie macrocytaire.

Sur le plan épidémiologique : les anémies macrocytaires étaient diagnostiquées, dans notre série, chez les sujets ayant un âge moyen de 55 ans, et il y avait une parité de sexe.

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

Sur le plan biologique : 51 % des malades avaient une anémie très sévère avec une hémoglobine inférieure à 7,5 g/dL, contre 49 % qui avaient une valeur supérieure à 7,5 g/dL. La macrocytose était modérée chez 59 %. Elle était généralement arégénérative (chez 89,36 %). L'atteinte des autres lignées était également retrouvée dans notre étude : thrombopénie 74 %, leucopénie 36 %. Le myélogramme a mis en évidence une moelle très riche chez la majorité des patients (85 %).

Les anémies macrocytaires constituent encore un véritable problème de santé publique.



Résumé

Nous présentons le bilan d'une étude rétrospective et descriptive sur l'apport du myélogramme dans les anémies macrocytaires, faite au laboratoire d'hématologie d'HMA de Marrakech sur une période de 05 ans, allant de janvier 2018 à juillet 2022, au moyen d'une fiche d'exploitation comprenant des critères d'ordre épidémiologiques, cliniques et biologiques. L'objectif de ce travail était de démontrer l'apport de myélogramme dans les démarches diagnostiques des anémies macrocytaires.

Sur les 100 cas colligés, la parité de sexe était marquée avec un sex ratio (H/F) de 1,05, l'âge moyen était de 55 ans avec des extrêmes se situant entre 13 ans et 86 ans.

Sur le plan clinique, le syndrome anémique été prédominant.

Sur le plan biologique, la NFS a révélé une anémie macrocytaire arégénérative isolée ou associée à une atteinte des autres lignées réalisant des bicytopénie ou des pancytopénie. Le

myélogramme a permis de poser le diagnostic d'anémies mégaloblastiques chez 58 cas (58 %), de suspicion de syndromes myélodysplasiques chez 25 cas (25 %), d'anémie complexe chez un cas (1 %), de rechute de myélome multiple dans un cas (1 %), et de moelle réactionnelle chez 12 cas (12 %). Le myélogramme était normal chez 1 % des cas. L'apport diagnostique du myélogramme s'arrête sur sa bonne interprétation qui est, à son tour directement liée à la rigueur de sa réalisation. Dans cette étude nous avons terminé par formuler des recommandations dans le but d'améliorer la réalisation de cet examen et souligner les difficultés à surmonter.

Abstract

We present the results of a retrospective and descriptive study on the contribution of the bone marrow aspiration to the diagnosis of macrocytic anemia made at the hematology laboratory of the Military Hospital Ibn Sina in Marrakech over a period of five years from January 2018 to July 2022. We used an operating record, which includes epidemiological, clinical and biological criteria's. The objective of this work was to demonstrate the contribution of bone marrow aspiration in the diagnostic approaches of macrocytic anemia.

The rate of gender was 1,05 ratio, and an average age of 55 years old with extreme ages ranging from 13 years to 86 years.

Clinically, the anemic syndrome was predominant.

Biologically, the NFS was abnormal in all patients with macrocytic anemia only or associated with damage of other lines, carrying bicytopenia or pancytopenia. The myelogram was

Apport du myélogramme dans les anémies macrocytares
Expérience du laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech

performed diagnosed 58 cases of megaloblastic anemia (58 %), 25 cases of myelodysplastic (25 %), 1 case of complex anemia(1 %), 12 cases of reaction marrow (12 %), 1 case of multiple myeloma relapse (1 %) the myelogram was normal in only one case. The diagnostic contribution of the bone marrow aspiration stops on its good interpretation, which is, in turn directly linked to the rigor of its realization, in these study recommendations, could be made to improve the performance of this review and underline the difficulties encountered.

ملخص

نقدم نتائج دراسة بأثر رجعي تهدف الى استخلاص فائدة فحص النخاع العظمي في تشخيص فقر الدم العرطل، التي أجريت في مختبر أمراض الدم في المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش على مدى خمس سنوات، من يناير 2018 إلى يوليو 2022، باعتماد ورقة استثمار المعلومات التي ضمت معطيات وبائية، سريرية، وبيولوجية للمريض. الهدف من هذا العمل هو إبراز دور فحص النخاع العظمي في تشخيص فقر دم العرطل.

شملت هذه الدراسة مائة حالة، تمثلت النتائج كآتي: التكافؤ بين الجنسين بمعدل 1,05، مع متوسط عمر 55 سنة و أعمار قصوى تتراوح بين 13 و 86 عاما . سريريا، كانت متلازمة فقر الدم هي السائدة.

على المستوى البيولوجي، قدم تعداد الدم الكامل فقر دم العرطل غير متجدد معزول أو كما يمكن أن يحدث نقص في كريات الدم البيضاء والصفيحات أيضا. قام مخطط النخاع بتشخيص 58 حالة من فقر الدم الضخم الأرومات (% 58)، و25 حالة اشتباه في متلازمة خلل التنسج النقوي (% 25)، وحالة واحدة من فقر الدم المعقد (% 1) و12 حالة من النخاع التفاعلي (% 12)، وحالة من انتكاس المايلوما المتعددة (% 1)، كان تصوير النخاع طبيعياً في حالة واحدة فقط. تتوقف المساهمة التشخيصية لمخطط النخاع عن التفسير الجيد الذي يرتبط بدوره ارتباطاً مباشراً بدقة تحقيقه، في هذه الدراسة تمكنا من صياغة توصيات تسمح بتحسين تحقيق هذا الفحص والتأكيد على الصعوبات التي واجهتها.

Annexe 1 :

FICHE D'EXPLOITATION :

Apport du myélogramme dans les anémies macrocytaires

Expérience du laboratoire de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech

- ✓ **Identité :**
- Nom et prénom :
 - Age :
 - Sexe :
 - profession :
 - origine :
- ✓ **CDD :**
- o Epidémiologique
 - Prise médicamenteuse :
 - Pathologie du grêle distale et/ou proximal :
 - Chimiothérapie antérieure :
 - Autres : Régime végétarien, Alcoolisme, Hypothyroïdie, maladie auto-immune....
 - Exposition au toxique :
 - Chirurgicaux : gastrectomie, résection iléale....
 - irradiation :
 - o Clinique :
 - 1-Signe généraux : Altération de l'état général
 - 2-Syndrome Anémique :
 - 3-Syndrome hémorragique :
 - 4-Syndrome infectieux :
 - 5-Troubles neurologiques :
 - 6-Syndrome digestif :
 - 7- AUTRES :
 - o Biologie :
 - 1- Hémogramme :
 - NFS :
 - Ligne érythrocytaire : GR : G/L Hb : g/dL - VGM : fL - TCMH : pg - CCMH : g/dL
 - Ligne leucocytaire : GB : G/L PNN : G/L PNE : G/L PNB : G/L
 - Ligne plaquettaire : Plaquettes : G /L
 - Frottis sanguin :
 - 2- Taux de réticulocytes :
 - 3- Myélogramme :
 - Richesse médullaire :
 - Lignée mégacaryocytaire :

Répartition cellulaire	Pourcentage (%)	Valeurs normales (%)
Lignée érythroblastique		10-30
Proérythroblastes		1 - 2
Erythroblastes basophiles		4 - 8
Erythroblastes		6 - 10
Polychromatophiles		4 - 10
Erythroblastes acidophiles		50-70
Lignée granulocytaire		2 - 3
Myéloblastes + blastes		4 - 8
Promyélocytes		15 - 25
Myélocytes		15 - 20
Métamyélocytes		20 - 30
Granulocytes neutrophiles		1 - 4
Granulocytes éosinophiles		0,5 - 1
Granulocytes basophiles		2 - 3
Monocytes		10 - 20
Lignée lymphoïde		5 - 15
Lymphocytes		1 - 2
Plasmocytes		0
Lymphoblastes		10-30
Cellules anormales (non hématopoïétiques, Métastatiques)		

- Compte rendu du myélogramme :
- Conclusion :

Annexe 2 :

Fiche de Myélogramme du Laboratoire d'hématologie HMA

22/08/14

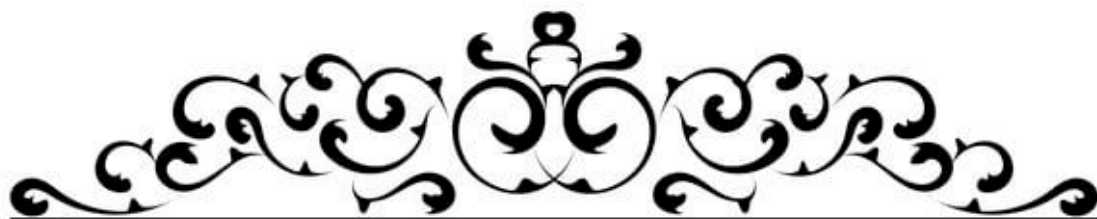
ROYAUME DU MAROC
FORCES ARMÉES ROYALES
HOPITAL MILITAIRE AVICENNE
Laboratoire d'hématologie

Compte rendu du MYELOGRAMME

Identité du patient :
Service d'origine :
Indication et Renseignements cliniques : Richesse médullaire
Lignée mégacaryocytaire

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

CONCLUSION :



1. G. Sébahoun, X. Troussard.

Cytologie et histologie médullaires.

Elsevier Masson SAS2010.

2. A. Charpentier.

Myélogramme normal chez l'adulte.

Elsevier Masson SAS 2012.

3. Rindy LJ, Chambers AR,

Bone Marrow Aspiration And Biopsy.

StatPearls Publishing; 2022.

4. Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE, Christensen RD.

Reference Ranges for Hematocrit and Blood Hemoglobin Concentration During the Neonatal Period: Data From a Multihospital Health Care System.

Pediatrics 2009;123:e333-7.

5. World Health Organization.

Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity.

World Health Organization. (2011).

6. Marks PW.

Macrocytic Anemias: Megaloblastic and Nonmegaloblastic Anemias. In: Benz, Jr. EJ, Berliner N, Schiffman FJ, editors. Anemia. 1st ed.,

Cambridge University Press; 2017, p. 59-65.

7. Émile C.

Démarche diagnostique devant une anémie.

Option/Bio 2009;20:19-21.

8. Nagao T, Hirokawa M.

Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults.

Journal of General and Family Medicine 2017;18:200-4.

9. Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloïsel F, Andrès.

Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12: données personnelles et revue de la littérature.

La Revue de Médecine Interne 2007;28:225-31.

10. Andrès E, Serraj K.

Anémies macrocytaïres carentielles de l'adulte et du sujet âgé.

EMC - Hématologie 2011;6:1-11.

11. SOTTO J-J.

Anémies macrocytaïres et mégaloïblastiques (297b).

Corpus, Médical-Grenoble 2005 n.d.

12. Moore CA, Adil A.

Macrocytic Anemia. S.

StatPearls Publishing; 2022.

13. R. Clarke et al.

Vitamin B12 and folate deficiency in later life | Age and Ageing |
British Geriatrics Society 2004.

- 14. El Hioui M, Ahami A, Aboussaleh Y, Lemrini J, Loutfi H.**
Typologie et influences des facteurs sociodémographiques sur son incidence.
Antropo, ISSN 1578-2603, Vol 12, 2006, Pags 83-91 2013.
- 15. Arshad M, Jaberian S, Pazouki A, Riazi S, Rangraz MA, Mokhber S.**
Iron deficiency anemia and megaloblastic anemia in obese patients.
Rom J Intern Med 2017;55:3-7.
- 16. Guéant J-L, Coelho D, Nicolas J-P.**
La vitamine B12 et les maladies génétiques associées.
Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 2014;198:1141-56.
- 17. Ceppa F.**
Anémies macrocytaires et carences vitaminiques.
L'Eurobiologiste 1999 Tome XXXIII , N° 243 n.d.
- 18. Hodgkin DC, Kamper J, Mackay M, Pickworth J, Trueblood KN, White JG.**
Structure of vitamin B12.
Nature 1956;178:64-6.
- 19. Martens JH, Barg H, Warren MJ, Jahn D.**
Microbial production of vitamin B12.
Appl Microbiol Biotechnol 2002;58:275-85.
- 20. Watanabe F.**
Vitamin B12 Sources and Bioavailability.
Exp Biol Med (Maywood) 2007;232:1266-74.
- 21. CEVA.**
Éléments de réflexion sur la qualité nutritionnelle de la spiruline : spiruline et vitamine B12.
CASDAR n° 5504 « Spiruline paysanne ».
- 22. Nicolas JP, Guéant JL.**
[Absorption, distribution and excretion of vitamin B12].
Bull Acad Natl Med 1994;178:551-65; discussion 565-568.
- 23. Smith EL.**
The discovery and identification of vitamin B12.
Br J Nutr 1952;6:295-9.
- 24. Loukili NH, Andrès E.**
Vitamine B12 chez l'adulte : du métabolisme aux carences.
Ann Endocrinol, 2003 ; 64, 5, Cahier 1 : 376-382 2003.
- 25. E.Andrès , Affenberger S, Vinzio S , Noel E , Kaltenbach G , Schlienger J-L.**
Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement.
La revue de médecine interne 26 (2005) 938-946 n.d.
- 26. Kapadia CR, Donaldson RM.**

Disorders of cobalamin (vitamin B12) absorption and transport.
Annu Rev Med 1985;36:93-110.

27. François CORNU et al.

PRÉCIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MÉDICALES SPÉCIALISÉES.
BIOMNIS 2012.

28. Quadros EV.

Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism.
British Journal of Haematology 2010;148:195-204.

29. Thauvin-Robinet C, Roze E.

Troubles du métabolisme des cobalamines chez l'adulte.
Revue Neurologique 2007;163:911-8.

30. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR.

Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation.
J Inherit Metab Dis 2019;42:673-85.

31. Hanfer M, Menia H, Djebabra H, Dris G.

Effect of vitamin B12 on macrocytic anemia (megaloblastic anemia).
Med Sci 2018;5:1.

32. C. Mathey, J.-N. Di Marco, A. Poujol, M.-A. Cournelle.

Stagnation pondérale et régression psychomotrice révélant une carence en vitamine B12 chez 3 nourrissons.
Elsevier Masson 2007.

33. Zittoun J.

Métabolisme des folates et des cobalamines. Méthodes d'exploration.
Immuno-analyse & Biologie Spécialisée 1992;7:9-15.

34. Forges T, Pellanda H, Diligent C, Monnier P, Guéant J-L.

Les folates : quel impact sur la fertilité ?
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2008;36:930-9.

35. Bassila C.

L'interactome de la méthionine synthase.
LORRAINE, n.d.

36. Faure P.

L'acide folique : mise au point d'une méthode de dosage par CLHP dans les mélanges polyvitaminiques.
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER 1993.

37. Guyader ML, Garçon L.

Les vitamines B9 et B12 : rôle métabolique, étiologies et conséquences des carences, méthodes d'exploration et recommandations nutritionnelles.

Revue Francophone des Laboratoires 2019;2019:55-64.

38. Peyrin-Biroulet L, Barraud H, Ancel D, Petit-Laurent F, Bigard M-A, Gueant J-L, et al.

Métabolisme des folates et cancérogenèse colorectale.

Gastroentérologie Clinique et Biologique 2004;28:582-92.

39. Nemeth E.

Iron regulation and erythropoiesis.

Curr Opin Hematol 2008;15:169-75.

40. Okumura K, Tsukamoto H.

Folate in smokers.

Clinica Chimica Acta 2011;412:521-6.

41. Donnelly JG.

Folic Acid.

Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 2001;38:183-223.

42. Baik HW, Russell RM.

Vitamin B12 deficiency in the elderly.

Annu Rev Nutr 1999;19:357-77.

43. Chen G.

Le transcriptome et le méthylome du foie des rats dénutris en période périnatale identifient les gènes principaux impliqués dans les pathologies métaboliques.

Lorrene2014.

44. Zhao R, Diop-Bove N, Visentin M, Goldman ID.

Mechanisms of Membrane Transport of Folates into Cells and Across Epithelia.

Annu Rev Nutr 2011;31:10.1146/annurev-nutr-072610-145133.

45. Matherly LH, Goldman DI.

Membrane transport of folates.

Vitam Horm 2003;66:403-56.

46. Steinberg SE.

Mechanisms of folate homeostasis.

American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology 1984;246:G319-24.

47. Scott JM, Weir DG.

Folic Acid, Homocysteine and One-Carbon Metabolism: A Review of the Essential Biochemistry.

Journal of Cardiovascular Risk 1998;5:223-7.

48. Nguyen TT, Dyer DL, Dunning DD, Rubin SA, Grant KE, Said HM.

Human intestinal folate transport: cloning, expression, and distribution of complementary RNA.

Gastroenterology 1997;112:783-91.

- 49. Crider K, Yang T, Berry R, Bailey L.**
Folate and DNA Methylation: A Review of Molecular Mechanisms and the Evidence for Folate's Role.
Advances in Nutrition (Bethesda, Md) 2012;3:21-38.
- 50. Blount BC, Ames BN.**
DNA damage in folate deficiency.
Baillieres Clin Haematol 1995;8:461-78.
- 51. Herbert V, Zalusky R.**
Interrelations of vitamin B12 and folic acid metabolism: folic acid clearance studies. J Clin Invest 1962;41:1263-76.
- 52. Blount BC, Mack MM, Wehr CM, MacGregor JT, Hiatt RA, Wang G, et al.**
Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: Implications for cancer and neuronal damage.
Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:3290-5.
- 53. Kaferle J, Strzoda CE.**
Evaluation of Macrocytosis.
Afp 2009;79:203-8.
- 54. Loup-Leuciuc et al.**
Carence en vitamine B12 (1ère partie).
Med Buccale Chir Buccale 2011;17:211-224.
- 55. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ.**
Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes.
CCJM 2020;87:153-64.
- 56. Shojania AM.**
Problems in the diagnosis and investigation of megaloblastic anemia.
Can Med Assoc J 1980;122:999-1004.
- 57. Herbert V.**
Megaloblastic anemias—mechanisms & management.
Disease-a-Month 1965;11:1-40.
- 58. Wun W-SA, Cisneros P, Dunn R, Grunert GM.**
Vitamin supplements improve the fertility potential of a subfertile male with macrocytic anemia—A case study.
J Assist Reprod Genet 1994;11:375-8.
- 59. Jacqueline Zittoun.**
Anémies macrocytaires carencielles.
Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier 2022.

- 60. Wickramasinghe SN.**
Diagnosis of megaloblastic anaemias.
Blood Rev 2006;20:299-318.
- 61. Maktouf C, Bchir A, Louzir H, Mdhaffar M, Elloumi M, Abid H, et al.**
Megaloblastic anemia in North Africa.
Haematologica 2006;91:990-1.
- 62. Mizumoto J.**
Hunter's Glossitis.
Intern Med 2021;60:1139.
- 63. Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, Ammouri W, Zahlane M, Adnaoui M, et al.**
Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas.
La Revue de Médecine Interne 2006;27:442-7.
- 64. Van der Weyden MB, Campbell L.**
Clinching the diagnosis: macrocytic anemia.
Pathology 1988;20:353-7.
- 65. Colon-Otero G, Christopher Hook C, Menke D.**
A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia.
Medical Clinics of North America 1992;76:581-97.
- 66. Houcher B, Naimi D, Begag S, Bouzidi A.**
EVALUATION DE L'ANEMIE MACROCYTAIRE CHEZ UNE POPULATION FEMININE DANS LA REGION DE SETIF.
Sciences & Technologie C, Biotechnologies 2004:73-7.
- 67. To M, Kwon G.**
Acanthocyte - 3.
ERA 2018.
- 68. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH.**
Megaloblastic Anemia and Other Causes of Macrocytosis.
Clin Med Res 2006;4:236-41.
- 69. Hariz A, Bhattacharya PT.**
Megaloblastic Anemia.
StatPearls Publishing; 2021.
- 70. Lucie Bergeron et Francine Pouliot,**
La carence en vitamine B12 sous-estimée et sous-diagnostiquée,
LeMédecin du Québec, volume 46, numéro2, février 2011.
- 71. Green R, Miller JW.**
Folate deficiency beyond megaloblastic anemia: hyperhomocysteinemia and other manifestations of dysfunctional folate status.
Semin Hematol 1999;36:47-64.

- 72. Killen JP, Brenninger VL.**
Vitamin B12 deficiency.
N Engl J Med 2013;368:2040-1.
- 73. Snow CF.**
Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician.
Arch Intern Med 1999;159:1289-98.
- 74. Solomon LR.**
Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment.
Blood Rev 2007;21:113-30.
- 75. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH.**
Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies.
The American Journal of Medicine 1994;96:239-46.
- 76. N. Ghannouchi, C. Atig, M. Khalifa,**
Profil épidémiologique, clinique et évolutif des anémies par carence en vitamine B12 en médecine interne.
La Revue de médecine interne 30S (2009) S385-S479.
- 77. P. Casassus,**
Diagnostic des anémies macrocytaires.
Elsevier Masson 2015.
- 78. L.Mauvieu.**
Anémie macrocytaire.
Université de luis pasteur 2005/2006.
- 79. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al.**
Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients.
CMAJ 2004;171:251-9.
- 80. Savage DG, Ogundipe A, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J.**
Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis.
Am J Med Sci 2000;319:343-52.
- 81. BradwellAR, StokesRP, JohnsonGD.**
Atlasofautoantibody patternsontissues:Gastric parietal cell antibodies.
Birmingham: The Binding Site,1997;pp.45-46.
- 82. Brocker P, Laffont C, Lefebvre J-C, Chambon P, Lods J-C.**
Dépistage de la carence en folates en gériatrie□: folates sériques ou érythrocytaires.
Nutrition Clinique et Métabolisme 1989;3:147-52.

- 83. Mohamed M, Thio J, Thomas RS, Phillips J.**
Pernicious anaemia.
BMJ 2020;369:m1319.
- 84. Zulfiqar A-A, Serraj K, Pennaforte J-L, Andrès E.**
Maladie de Biermer : de la physiopathologie à la clinique.
Médecine Thérapeutique 2012;18:21-9.
- 85. Yasmina Ouharzoune.**
Test de diagnostic pour maladie de Biermer.
Revue Francophone des Laboratoires 2005;2005:66.
- 86. Serraj K, Vogel T, Federici L, Ciobanu E, Mecili M, Kaltenbach G, et al.**
Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines alimentaires.
La Presse Médicale 2009;38:55-62.
- 87. Alex Chatelier,**
Macrocytose et carence en acide folique et en vitamine B12.
Le Médecin du Québec, volume 38, numéro 10, octobre 2003.
- 88. A. Renaud.**
Fer, vitamine C et acide folique : convergence sanguine.
Elsevier Masson 2003.
- 89. S. Haida, O. Bennani, M.LAGHZAOUI S. Bouhya.**
ACIDE FOLIQUE (VITAMINE B9) ET GROSSESSE.
Journal Marocain des Sciences Médicales 2010, Tome XVII ; N°3.
- 90. Cattan D.**
Anémies d'origine digestive.
Hépatogastroentérologie 2005;2:124-49.
- 91. Barzi A, Sekeres MA.**
Myelodysplastic syndromes: A practical approach to diagnosis and treatment.
CCJM 2010;77:37-44.
- 92. F. Dreyfus.**
Syndromes myélodysplasiques.
Éditions scientifiques et médicales Elsevier 2000.
- 93. Andrieu V, Bénet B.**
Classification des syndromes myélodysplasiques.
Revue Francophone des Laboratoires 2009;2009:49-57.
- 94. Adès L, Itzykson R, Fenaux P.**
Myelodysplastic syndromes.
The Lancet 2014;383:2239-52.

95. **Stone RM.**
How I treat patients with myelodysplastic syndromes.
Blood 2009;113:6296-303.
96. **Fenaux P, Ades L.**
Traitement des syndromes myélodysplasiques.
Revue Francophone des Laboratoires 2009;2009:77-85.
97. **Antonijević N, Nesović M, Trbojević B, Milosević R.**
[Anemia in hypothyroidism].
Med Pregl 1999;52:136-40.
98. **Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchała M.**
Anemia in thyroid diseases.
Pol Arch Intern Med 2017;127:352-60.
99. **Kujovich JL.**
Evaluation of Anemia.
Obstet Gynecol Clin North Am 2016;43:247-64.
100. **Vilter RW.**
TREATMENT OF MACROCYTIC ANEMIAS.
Arch Intern Med 1955;95:482.
101. **Planche V, Georgin-Lavialle S, Avillach P, Ranque B, Pavie J, Caruba T, et al.**
Etiologies and diagnostic work-up of extreme macrocytosis defined by an erythrocyte mean corpuscular volume over 130^ofL: A study of 109 patients.
American Journal of Hematology 2014;89:665-6.
102. **Stouten K, Riedl JA, Droogendijk J, Castel R, van Rosmalen J, van Houten RJ, et al.**
Prevalence of potential underlying aetiology of macrocytic anaemia in Dutch general practice.
BMC Fam Pract 2016;17:113.
103. **Unnikrishnan V, Dutta TK, Badhe BA, Bobby Z, Panigrahi AK.**
Clinico-aetiologic profile of macrocytic anemias with special reference to megaloblastic anemia.
Indian J Hematol Blood Transfus 2008;24:155-65.
104. **DJIBO A, DOUDOU HALIDOU MANEMIES,**
MACROCYTAIRES ENQUÊTE DIAGNOSTIQUE A NIAMEY (NIGER) A PROPOS DE 85 CAS.
Médecine d'Afrique Noire 2000:4.
105. **Ben Ahmed I, Ben Dahmen F, Ben Brahim A, Ben Amor A, Chabchoub Blouza S.**
Les anémies macrocytaires en médecine interne à propos de 30 patients tunisiens.
Diabetes & Metabolism 2011;37:A56.
106. **AMIRA Samiya, BENSAM Moufida, LAFIOUNE Nouria,**
anémie macrocytaire étude descriptive et rétrospective,
Université de Jijel, Faculté des Sciences 2007.

- 107. Zinebi A, Eddou H, Moudden KM, Elbaaj M.**
Profil étiologique des anémies dans un service de médecine interne.
Pan Afr Med J 2017;26:10.
- 108. Saeed N, Hasan S, Piyush A, Khalid A, Khan S, Resident J, et al.**
Analysis of macrocytosis in a tertiary care hospital of North India.
Indian Journal of Pathology and Oncology 2019;6.
- 109. Ben Salem T, Lajmi M, Laanani A, Said F, Hamzaoui A, Khanfir M, et al.**
Anémie macrocytaire : profil étiologique et évolutif.
La Revue de Médecine Interne 2014;35:A93-4.
- 110. Houcher1 B, Naimi D, Begag S, Bouzidi A.**
EVALUATION DE L'ANEMIE MACROCYTAIRE CHEZ UNE POPULATION FEMININE DANS LA REGION DE SETIF.
Sciences & Technologie C, Biotechnologies 2004:73-7.
- 111. Rumsey SE, Hokin B, Magin PJ, Pond D.**
Macrocytosis an Australian general practice perspective.
Aust Fam Physician 2007;36:571-2.



قسم الطبيب

أقسامها العظيمة

أنار أقباله في هنتي.

وأنصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال الباذلة وسعيها في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأنحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأنأكون نعل بالدوام من وسائل رحمة الله،

بإذرة عايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأنأثاب علمي بالعلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأداءه.

وأنأوقر من علمني، وأعلم مني صغري، وأكون أخت الكثر من أخصيصة المهنة الطبية

متعاونين نعل بالبر والتقوى.

وأنأكون نحياتي مصداق إيمان في سريو علانيتي،

نقية مما يشينها تجاهالهور سؤل هو المؤمنين.

والله علما أقول شهيد



أطروحة رقم 324

سنة 2022

فحص النخاع العظمي في تشخيص فقر الدم العرطل تجربة مختبر أمراض الدم في المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 21 نونبر 2022
من طرف

الآنسة إحسان بوهي

المزودة في 16 يناير 1996 بـسفي

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

فحص تعداد الدم – فحص النخاع العظمي – فقر الدم – كريات حمراء كبيرة الحجم

اللجنة

الرئيس

م. ايت عمرو

السيد

أستاذ في أمراض الدم

م. شكور

السيد

أستاذ في أمراض الدم

س. قدوري

السيد

أستاذ في الطب الباطني

م. ميلودي

السيد

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة و الفيروسات

المشرف

الحكام

