



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بو عريريج

Université Mohammed El Bachir El Ibrahimy B.B.A

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Toxicologie

Intitulé:

L'Anémie mégaloblastiques effet de carence de l'acide folique

Présenté par:

KHICHANE Sabrina & BENZEGHIBA Sara

Date de soutenance: 10/06/2025

Devant le Jury:

Nom & Prénom	Grade	Affiliation / institution
Président: MEZDOUR Hichem	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj
Encadrant: DIAFAT Abdelouahab	Pr	Université de Bordj Bou Arreridj
Examineur: LOUKIL Bachir	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj

Année universitaire :2024/2025

Remerciements

Louange à Dieu, Le Tout-Puissant, Le Sage, qui nous a accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail. C'est avec une profonde gratitude que nous Lui adressons nos remerciements pour nous avoir guidés tout au long de ce parcours. Nous exprimons nos sincères remerciements à notre encadreur le professeur Diafat Abdelouahab pour son accompagnement rigoureux, sa disponibilité, et la richesse de ses conseils. Son soutien tout au long de ce travail a été déterminant pour sa réalisation. Nous remercions chaleureusement les membres du jury Mezdour Hichem et Loukil Bachir, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce mémoire. Nos remerciements vont également au service d'hématologie de l'hôpital BouzidiLakhdhar, pour l'accueil chaleureux, le professionnalisme du personnel, et leur collaboration précieuse. Leur contribution a été essentielle à la dimension pratique de cette étude. À nos familles, nous adressons une profonde reconnaissance pour leur patience, leur compréhension et leur soutien inconditionnel. Sans eux, ce travail n'aurait pas été possible.

Dédicaces

Je dédie ce travail scientifique à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à sa réalisation.

À ma mère, pour son amour, ses prières et son soutien inconditionnel.

À mon père, pour sa sagesse, sa confiance et ses encouragements silencieux

À ma sœur, pour sa présence bienveillante et ses mots réconfortants.

À mon époux, pour sa patience, son accompagnement constant et sa foi en moi.

À mon futur enfant, dont la présence a été un moteur invisible mais puissant.

À mon binôme sabrina, avec qui j'ai partagé le bon et mauvais pour réaliser ce modeste travail.

Je remercie également l'ensemble de mes enseignants, encadrants et collègues pour leur accompagnement intellectuel et humain tout au long de ce parcours.

Sara.

Dédicaces

À ceux qui ont inculqué des valeurs à mon cœur et ont été mon soutien et mon refuge
le plus précieux

À mon cher père, mon modèle et ma source de force.

À ma mère bien-aimée, source de compassion, dont les prières sont le secret de ma réussite...

À mon cher frère, mon soutien et mon compagnon sur les chemins de la vie, À sa vertueuse
épouse, qui a toujours été ma meilleure sœur, une source de soutien et d'affection.

Et à mes quatre sœurs, les fleurs de mes jours, le battement de mon cœur, les compagnes de
mon voyage et de mes souvenirs.

Je vous dédie le fruit de mon travail et du labeur de mes années, en remerciement de votre
gentillesse et en reconnaissance de votre amour inestimable.

À mon amie chère Sara, en reconnaissance de son soutien tout au long de l'élaboration de ce
mémoire.

Je remercie également tous les enseignants, et je tiens à adresser une mention spéciale à
Monsieur Diafat Abdelouahab, notre encadrant, pour ses précieux conseils et son
accompagnement.

Je vous dédie ce travail avec toute ma gratitude.

Sabrina.

Résumé

L'anémie est un trouble hématologique fréquent, se manifestant par une diminution du taux d'hémoglobine ou du nombre de globules rouges, ce qui réduit la capacité du sang à assurer un transport efficace de l'oxygène vers les tissus. Ses causes sont multiples et incluent les carences nutritionnelles, les pertes sanguines et certaines maladies chroniques. Parmi les différentes formes d'anémie, l'anémie mégaloblastique se distingue par une altération de la synthèse de l'ADN, menant à la production de cellules sanguines de grande taille et immatures appelées mégalo blastes. Cette forme est principalement liée à une carence en acide folique (vitamine B9), un micronutriment essentiel à la division cellulaire et à la synthèse des acides nucléiques. Dans ce cadre, une étude épidémiologique a été menée au service d'hématologie de l'hôpital Bouzidi Lakhdar wilaya de Bordj Bou Arréridj, sur un échantillon de 210 patients, dans le but d'évaluer la prévalence de l'anémie mégalo blastique liée au déficit en folates. Les résultats ont révélé une prédominance féminine (60 %), avec une majorité des cas dans la tranche d'âge de 46 à 88 ans. La carence en acide folique représentait 27 % des cas d'anémie diagnostiqués, dont 72 % concernaient des femmes. Les formes modérées à sévères étaient les plus fréquentes, soulignant la nécessité d'un dépistage précoce et d'une prise en charge nutritionnelle adéquate. Ces données mettent en évidence l'importance d'une surveillance des apports en folates, notamment chez les femmes en âge de procréer, et appellent à des études complémentaires à l'échelle régionale afin de mieux cerner les facteurs impliqués dans cette carence.

Mots-clés

Anémie mégalo blastique, Acide folique, Carence nutritionnelle, Prévalence, Hématologie, ADN, Dépistage précoce.

ملخص

فقر الدم اضطراب دموي شائع يتميز بانخفاض الهيموغلوبين أو عدد خلايا الدم الحمراء، مما يقلل من قدرة الدم على نقل الأكسجين بكفاءة إلى الأنسجة. أسبابه متعددة وتشمل نقص التغذية وفقدان الدم وبعض الأمراض المزمنة. من بين أشكال فقر الدم المختلفة، يتميز فقر الدم ضخّم الأرومات بضعف تكوين الحمض النووي، مما يؤدي إلى إنتاج خلايا دم كبيرة وغير ناضجة تسمى الخلايا ضخمة الأرومات. يرتبط هذا الشكل في المقام الأول بنقص حمض الفوليك (فيتامين ب9)، وهو عنصر غذائي دقيق ضروري لانقسام الخلايا وتكوين الأحماض النووية. في هذا السياق، أجريت دراسة وبائية في قسم أمراض الدم بمستشفى بوزيدي لخضر، ولاية برج بوعريريج، على عينة من 210 مريضاً، بهدف تقييم انتشار فقر الدم ضخّم الأرومات المرتبط بنقص حمض الفوليك. كشفت النتائج عن غلبة الإناث (60%)، مع غالبية الحالات في الفئة العمرية من 46 إلى 88 عاماً. شكّل نقص حمض الفوليك 27% من حالات فقر الدم المُشخّصة، 72% منها لدى النساء. وكانت الحالات المتوسطة إلى الشديدة هي الأكثر شيوعاً، مما يُبرز ضرورة الفحص المبكر والرعاية الغذائية المناسبة. تُسلط هذه البيانات الضوء على أهمية مراقبة مُتناول حمض الفوليك، وخاصةً لدى النساء في سن الإنجاب، وتدعو إلى إجراء دراسات إضافية على المستوى الإقليمي لتحديد العوامل المؤثرة في هذا النقص بشكل أفضل.

الكلمات المفتاحية:

فقر الدم الضخم الأرومات، حمض الفوليك، نقص التغذية، الانتشار، أمراض الدم، الحمض النووي، الكشف المبكر.

Abstract

Anemia is a common hematological disorder characterized by a decrease in hemoglobin or red blood cell count, which reduces the blood's ability to efficiently transport oxygen to tissues. Its causes are multiple and include nutritional deficiencies, blood loss, and certain chronic diseases. Among the various forms of anemia, megaloblastic anemia is distinguished by impaired DNA synthesis, leading to the production of large, immature blood cells called megaloblasts. This form is primarily linked to a deficiency in folic acid (vitamin B9), a micronutrient essential for cell division and nucleic acid synthesis. In this context, an epidemiological study was conducted in the hematology department of Bouzidi Lakhdar Hospital wilaya of Bordj Bou Arréridj, on a sample of 210 patients, with the aim of assessing the prevalence of megaloblastic anemia linked to folate deficiency. The results revealed a female predominance (60%), with a majority of cases in the age group of 46 to 88 years. Folic acid deficiency accounted for 27% of diagnosed anemia cases, 72% of which concerned women. Moderate to severe forms were the most frequent, highlighting the need for early screening and adequate nutritional management. These data highlight the importance of monitoring folate intake, particularly in women of childbearing age, and call for additional studies at the regional level to better identify the factors involved in this deficiency.

Keywords:

Megaloblastic anemia, folic acid, nutritional deficiency, prevalence, hematology, DNA, early detection.

Remerciements	
Dédicace	
Résumé	
Sommaire	
Listes des figures	
Liste des Abréviations	
Introduction.....	01
Chapitre I : généralité sur le sang	03
1. Le sang	04
1.1. Définition	04
1.2. Composition du sang	04
1.2.3. Le plasma sanguin.....	04
1.3. Différents cellules sanguines.....	05
1.3.1. Les globules rouges.....	05
1.3.1.1.L'hémoglobine (Hb)	06
1.3.1.2.Les composants de l'hémoglobine.....	06
a- Les globines.....	06
b- - Les molécules d'hème.....	06
1.3.2. Les globules blancs	07
1.3.3. Les plaquettes	07
1.4. Le rôle du sang.....	07
2.L'anémie	09
2.1. Définition.....	09
2.2. Épidémiologie.....	09
2.3. Types d'anémies	09
2.3.1. Anémie microcytaire(ferriprive).....	09
2.3.2. Anémie hémolytique	09
2.3.3. Anémie macrocytaire(mégaloblastique).....	09
2.3.3.1.Anémie par carence en vitamine B12.....	10
2.3.3.2.Anémie par carence en folates (vitamine B9)	10
2.3.4. Anémies normocytaires (VGM : 80-100 fl)	11
3. Classification de l'anémie.....	11
3.1. Anémie régénérative (ou d'origine périphérique).....	11
3.2. Anémie arégénérative (ou d'origine centrale).....	11
4. Symptômes liés à l'anémie.....	12
5. La diagnostique de l'anémie.....	12
Chapitre II : Acide folique	13
1.Définition.....	14
2.Structure de l'acide folique.....	14
3.Propriétés physiques et chimiques	15
4.Biosynthèse de l'acide folique (THF) dans les plantes.....	15
4.1. Formation du noyau ptérine.....	15
4.2. Production de l'acide para-aminobenzoïque (pABA).....	16
4.3. Assemblage des composants intermédiaires sommaire.....	17
4.4. Réduction et polyglutamination.....	17
4.5-Catabolisme et recyclage.....	17
5.Les aliments qui contiennent l'acide folique.....	17
6.Les organites qui contiennent l'acide folique.....	18

7. Les besoins en acide folique	18
7.1. Selon l'âge.....	18
7.2. Pendant la grossesse.....	18
8. la pharmacocinétique de l'acide folique.....	18
8.1. Absorption.....	18
8.2. Distribution et métabolisme.....	19
8.3. Sécrétion.....	20
8.4. Élimination.....	20
9. Le rôle de l'acide folique.....	21
9.1. Rôle de l'acide folique dans la biosynthèse des bases puriques et pyrimidiques ..	21
10. Mécanisme de carence en acide folique.....	21
11. Causes de la carence en acide folique.....	22
12. Les Maladies Associées à la Carence en Acide Folique	22
12.1. Manifestation cliniques.....	22
12.2. Manifestation neurologique	23
12.3. Manifestation liées à la grossesse et au développement foetal	23
12.4. Manifestation liées au risque de cancer	24
13. Dosage pour diagnostic la carence acide folique.....	24
13.1. Techniques de dosage de l'acide folique sérique.....	24
13.1.1 Méthode microbiologique	24
13.1.2. Tests de liaison aux protéines.....	25
13.1.3. Méthode LC-MS/MS (chromatographie liquide-spectrométrie de masse en tandem).....	25
14. Traitement de la carence en acide folique.....	27
Chapitre III : Matériel et méthode	28
1. Zone d'étude.....	29
2. Nature de l'étude	29
3. Population concernée.....	29
4. Données étudiés.....	30
5. Méthodes de recueil des données.....	30
6. Traitement statistique.....	30
Chapitre IV : Résultat et discussion	31
1. Résultats.....	32
1.1. Anémie	32
1.1.1. Sexe.....	32
1.1.2. Age.....	32
1.1.3. Type de carence	33
1.1.4. Taux d'hémoglobine.....	34
1.1.4.1. Chez les femmes.....	34
1.1.4.2. Chez l'homme.....	34
1.2. L'acide folique.....	35
1.2.1. Sexe.....	35
1.2.2. Age.....	36
2. Discussion	37
Conclusion.....	40
Référence bibliographique	

Liste des abréviations

VGM volume globulaire moyen

THF Tétrahydrofolate

GTP Guanosine Triphosphate

GCHI GTP cyclohydrolase I

ADC Aminodésoxychorismate

DHPS Dihydropteroatesynthase

DHF Dihydrofolate

NADPH Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

TS Thymidylate Synthase

DUMP Désoxyuridine monophosphate

DTMP DésoxyThymidine MonoPhosphate

DHF-Glun Dihydrofolate polyglutamylé

THF-Glun Tétrahydrofolate polyglutamylé

DHFR Dihydrofolate Réductase

DHFR-TS Dihydrofolate Réductase - Thymidylate Synthase

PABA Acide para-aminobenzoïque

IMP Inosine Monophosphate

TCA Cycle de l'Acide Tricarboxylique (Cycle de Krebs)

ESI Ionisation par électrospray (Electrospray Ionization)

Figure 1 Éléments figurés du sang	05
Figure 2 les globules rouges du sang	05
Figure 3 Molécule d'hémoglobine	07
Figure 4 Observation microscopique du globule blancs.....	07
Figure 5 Plaquette.....	08
Figure 6 Classification des anémies selon leur origine étiopathogénie (centrale ou périphérique)	12
Figure 7 Structure chimique de l'acide folique.....	14
Figure 8 Voies de biosynthèse du folate dans la plante.....	16
Figure 9 Lieu de l'absorption des folates.....	19
Figure 10 Absorption digestive et métabolisme cellulaire des folates.....	20
Figure 11 Comparaison entre un sang normal et un sang atteint d'anémie mégaloblastique	23
Figure 12 Étapes du dosage de l'acide folique par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS).....	26
Figure 13 Carte de localisation de la wilaya de Bordj Bou Arréridj en Algérie.....	29
Figure 14 Répartition des patients selon le sexe.....	32
Figure 15 Répartition des patients selon l'âge	33
Figure 16 Répartition des patients selon le type de carence.....	33
Figure 17 : Répartition des patients féminin selon le taux d'hémoglobine	34
Figure 18: Répartition des patients masculin selon le taux d'hémoglobine	35
Figure 19: Répartition de l'anémie selon le taux de l'acide folique	35
Figure 20: Répartition des patients selon le sexe.....	36

Introduction

Introduction

L'anémie constitue une pathologie hématologique fréquente, caractérisée par une diminution anormale de la concentration d'hémoglobine dans le sang, entraînant ainsi une réduction de la capacité du sang à transporter l'oxygène vers les tissus. Cette altération fonctionnelle peut entraîner des répercussions cliniques significatives, allant d'une fatigue chronique à des troubles cognitifs et physiologiques, notamment chez les populations vulnérables telles que les enfants et les femmes enceintes. Sur le plan mondial, l'anémie représente l'un des problèmes de santé publique les plus répandus. D'après les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), près de deux milliards de personnes seraient concernées, soit environ un quart de la population mondiale, ce qui en fait la carence nutritionnelle la plus fréquente (*OMS, 2008*). Cette prévalence élevée souligne l'urgence de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de l'anémie ainsi que ses causes principales, en particulier celles d'origine nutritionnelle. L'origine de l'anémie sont diverses : carence en fer, en vitamine B12 ou en acide folique, hémorragies chroniques, maladies inflammatoires, ou encore troubles génétiques (*Stat Pearls, 2023*). Une étude clinique a révélé que les causes nutritionnelles figurent parmi les plus fréquentes dans les services de médecine interne (*Zinebi, 2017*). Parmi les différentes formes d'anémie, l'anémie mégaloblastique se distingue par des anomalies spécifiques dans la maturation cellulaire, dues à un défaut de synthèse de l'ADN dans les cellules hématopoïétiques. Ce trouble engendre la formation de mégalo blastes des cellules de grande taille, immatures et dysfonctionnelles (*MSD Manuals, 2023*). Ce type d'anémie est généralement provoqué par une carence en vitamine B12 ou en acide folique. L'acide folique (vitamine B9) joue un rôle central dans la synthèse des acides nucléiques, en particulier durant les périodes de croissance rapide comme la grossesse. Son déficit peut résulter d'un apport alimentaire insuffisant, d'un trouble d'absorption ou d'un besoin accru, notamment chez la femme enceinte (*Exphar, 2023*). Au-delà de ses effets sur la moelle osseuse, une carence en folates est également associée à des malformations du développement embryonnaire, notamment les anomalies de fermeture du tube neural. Il est bien établi qu'une supplémentation en acide folique peut réduire jusqu'à 70 % le risque de ces anomalies (*Relton et al., 2005 ; Heseke, 2009*). Malgré l'importance clinique et préventive de cette pathologie, aucune étude à l'échelle nationale ou régionale n'a été réalisée, à notre connaissance, dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj pour évaluer la prévalence de l'anémie mégalo blastique carencielle en acide folique dans la population locale. C'est dans ce contexte que nous avons entrepris une étude épidémiologique portant sur les cas d'anémie dans la

région, avec un accent particulier sur l'anémie mégaloblastique due à une carence en acide folique. Notre travail est structuré en deux parties principales :

- Une partie bibliographique qui s'intéresse aux pathologies hématologiques, en particulier à l'anémie mégaloblastique carencielle en acide folique, en abordant ses facteurs de risque, ses manifestations cliniques, ainsi que les approches diagnostiques et thérapeutiques.
- Une deuxième partie consacrée à une étude épidémiologique menée dans la région de Bordj Bou Arreridj afin d'évaluer la fréquence des cas d'anémie, en mettant l'accent sur la forme mégaloblastique liée à un déficit en folates.
- Notre étude se termine par une conclusion et des perspectives.

Chapitre I :

Généralité sur le sang

Généralité

1. Le sang

1.1. Définition

Le sang est un tissu conjonctif fluide de couleur rouge, mis en mouvement grâce aux contractions du cœur, et circulant continuellement dans l'ensemble du réseau vasculaire. Sa composition hétérogène, associée à sa circulation rapide, permet une irrigation optimale des organes et tissus du corps. Chez un adulte sain, le sang représente environ 8 % du poids corporel, soit un volume estimé entre 5 à 6 litres chez l'homme et entre 4 à 5 litres chez la femme. Il est constitué d'une phase liquide, le plasma, dans laquelle sont suspendus des éléments figurés (globules rouges, globules blancs, plaquettes), représentant approximativement 45 % du volume total sanguin, proportion connue sous le nom d'hématocrite (*Marieb ; Hoehn 2019*).

1.2. Composition du sang

1.2.3. Le plasma sanguin

Le plasma représente la partie liquide du sang. Il est visqueux et de couleur jaunâtre. Il est constitué d'environ 90 % d'eau, tandis que le reste comprend des protéines et divers éléments dissous. On y trouve plus d'une centaine de substances telles que les nutriments, les gaz, les hormones, les déchets cellulaires, les ions et différents types de protéines (*Marieb, 2008*).

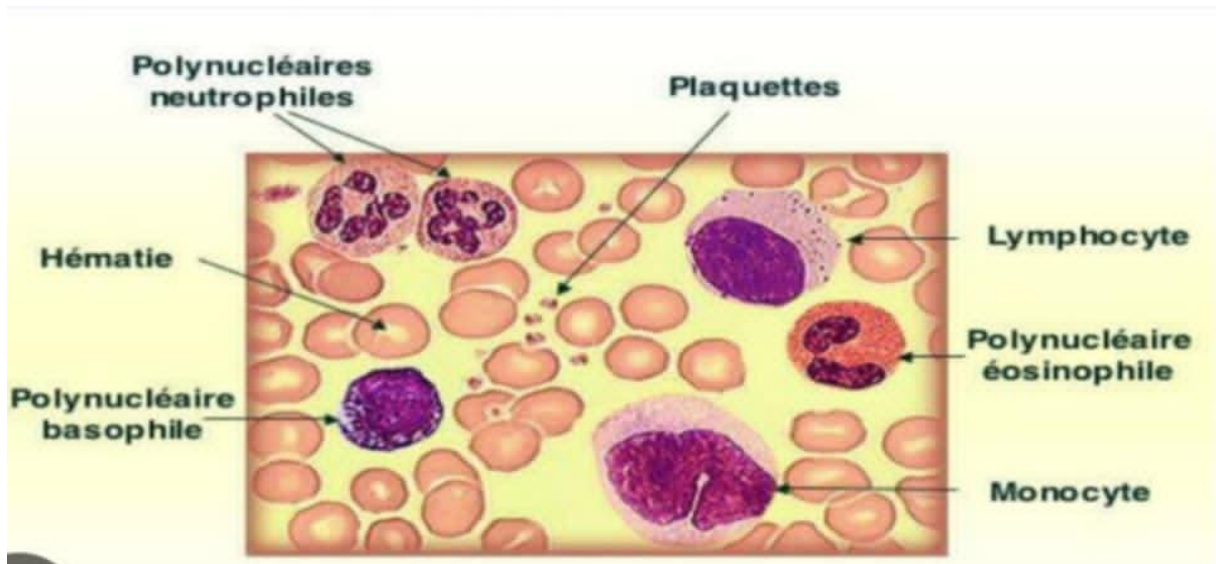


Figure 01 : Eléments figurés du sang (Clermont et al, 2016)

1. 3. Différentes cellules sanguines

1.3.1. Les globules rouges

Les globules rouges, aussi appelés érythrocytes, constituent les cellules les plus abondantes dans le sang. Ils possèdent une forme biconcave qui facilite leur circulation dans les capillaires. Leur production a lieu dans la moelle osseuse à partir de cellules souches appelées érythroblastes (Medkour, 2008). Leur diamètre moyen est d'environ 7 micromètres, et leur nombre est estimé à 5 millions par millimètre cube, soit environ 25 000 milliards de cellules dans l'ensemble du corps. La fonction principale des érythrocytes est le transport de l'oxygène grâce à l'hémoglobine. (Richard, 2012)

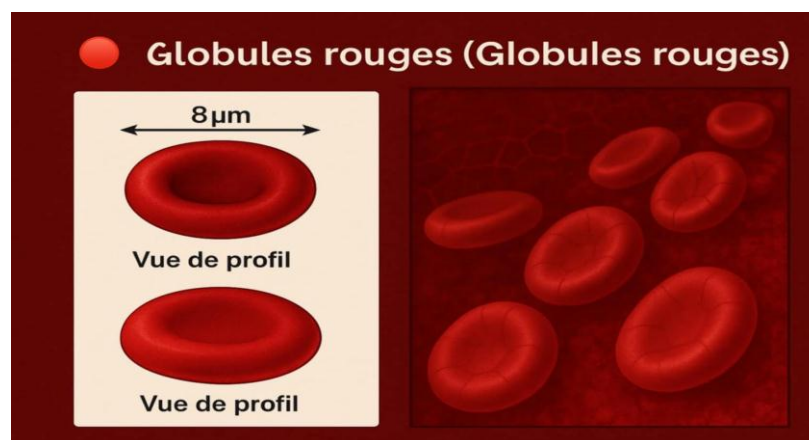


Figure 02 : Les globules rouges du sang (Reece et al.;2011)

1.3.1.1. L'hémoglobine (Hb)

L'hémoglobine est une protéine complexe présente dans les globules rouges, composée de quatre chaînes polypeptidiques (deux chaînes alpha et deux chaînes bêta), chacune contenant un groupe hème contenant un atome de fer. Cette structure lui confère la capacité de transporter l'oxygène des poumons vers les tissus et contribue à réguler le pH sanguin (**Perutz, 2018**). Sa concentration moyenne est d'environ 14 g/dL chez les femmes et de 16 g/dL chez les hommes (**Horn et al, 2005**).

1.3.1.2. Les composants de l'hémoglobine

a Les globines

Les globines sont des protéines qui transportent ou stockent l'oxygène. Elles ont une structure commune faite de huit hélices α . On distingue trois types principaux : monodomaines, flavohémoglobines, et capteurs à globines. Elles sont présentes surtout chez les bactéries, et une même espèce peut en avoir plusieurs formes fonctionnelles (**Serge et al., 2007**).

b- Les molécules d'hème

L'hème est une structure formée de protoporphyrine IX et d'un atome de fer Fe^{2+} (**Anderson et al., 2001**). Il joue un rôle central dans des protéines comme l'hémoglobine et la myoglobine, permettant le transport de l'oxygène. Il intervient également dans les réactions d'oxydoréduction via des enzymes telles que le cytochrome P450 et la catalase. Parmi les différents types d'hème, le type B est le plus fréquent. (**Tsiftoglou et al., 2006**).

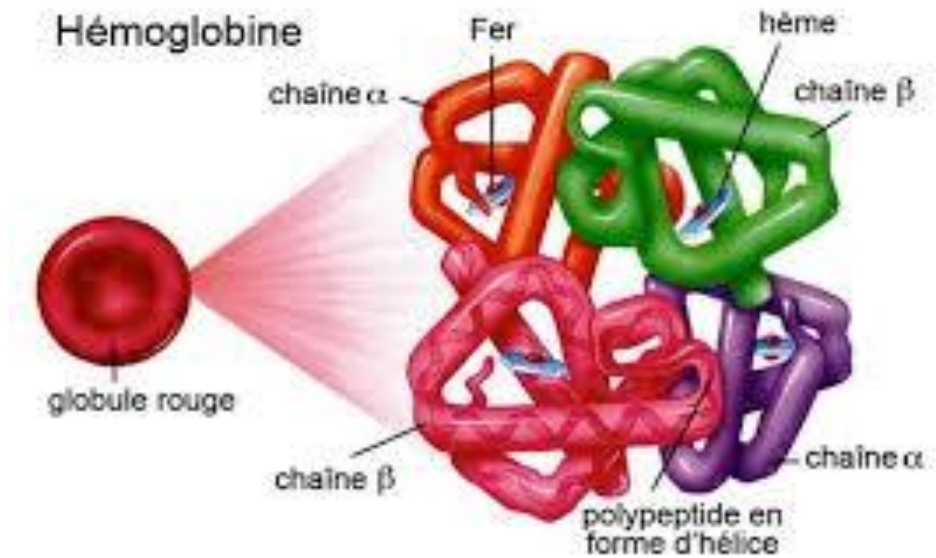


Figure 03 : Molécule d'hémoglobine (*koury, 2009*)

1.3.2. Les globules blancs

Les globules blancs, ou leucocytes, sont des cellules sanguines essentielles au système immunitaire. Beaucoup moins nombreux que les globules rouges, leur concentration varie entre 4 et 11 milliards par litre de sang, représentant moins de 1 % du volume sanguin total. Ce sont des cellules complètes, possédant un noyau et divers organites ce qui leur permet de jouer un rôle actif dans la défense de l'organisme contre les infections et les agents pathogènes (**Sherwood et Lockhart, 2000**).et contre les parasites, les toxines et les cellules cancéreuses (*Marieb, 2008*).

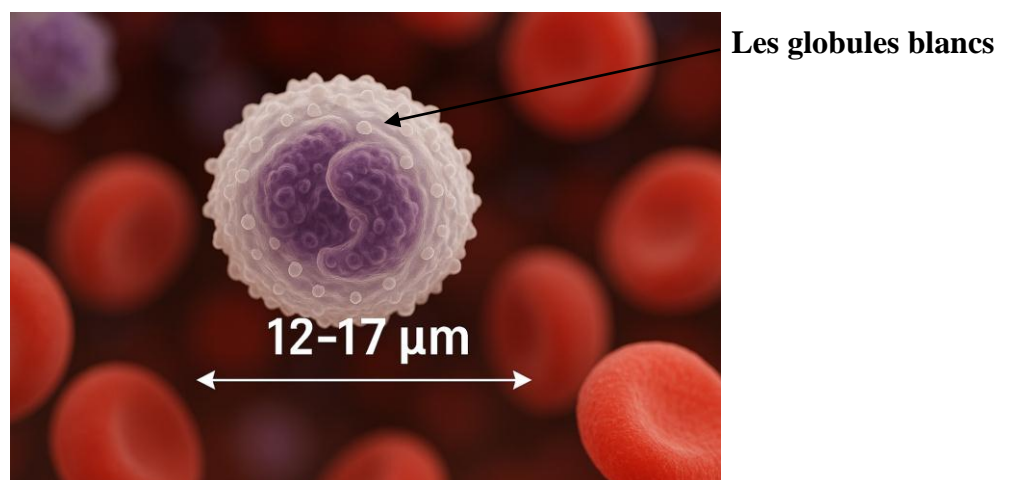


Figure 04 : Observation microscopique du globule blancs(*Duran ,2022*)

1.3.3. Les plaquettes

Les plaquettes, également appelées thrombocytes, sont de petits fragments cellulaires issus de la fragmentation de cellules géantes de la moelle osseuse appelées mégacaryocytes. Leur durée de vie moyenne est d'environ cinq jours, et leur concentration est estimée à 2,3 millions par millimètre cube de sang (Allain, 2014). Elles contiennent des éléments impliqués dans la coagulation sanguine, tels que les ions calcium et les facteurs de coagulation, et jouent un rôle fondamental dans l'hémostase (Van de Graaff et Rhees, 2002). En conditions normales, elles sont inactives et de forme aplatie, lorsqu'elles sont activées, elles deviennent sphériques et développent des pseudopodes (Allain, 2014).

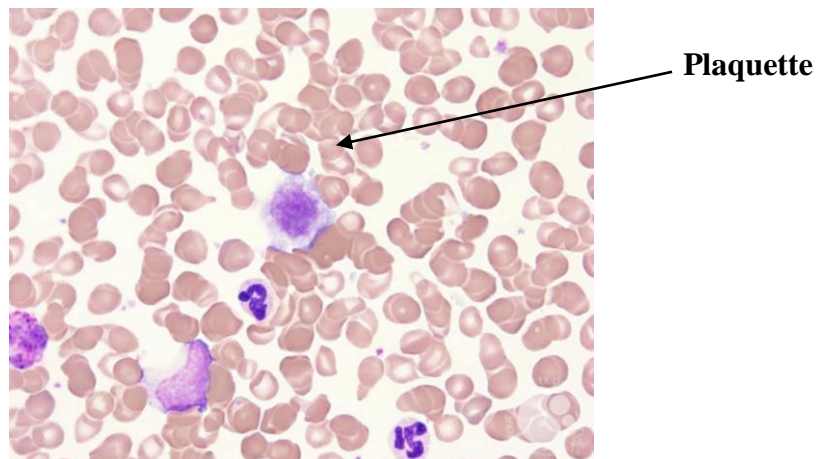


Figure 05 : Plaquette (Naik, R, 2020)

1.4. Le rôle du sang

Le sang joue un rôle fondamental dans l'organisme en accomplissant plusieurs fonctions intégrées. Il assure notamment le transport des gaz respiratoires, avec l'oxygène véhiculé par les globules rouges et le dioxyde de carbone par le plasma. Il contribue également à l'élimination des déchets issus du métabolisme, comme l'urée, et apporte aux cellules les nutriments et l'eau nécessaires. Le sang intervient aussi dans la défense immunitaire grâce aux globules blancs, et il détermine l'identité biologique de l'individu via les antigènes présents à la surface des globules rouges. En outre, il transporte les hormones et autres substances chimiques entre les organes, participe à la régulation de la température corporelle, et veille au maintien de l'équilibre hydro-électrolytique et acido-basique grâce à

ses systèmes tampons comme les bicarbonates, les phosphates et l'hémoglobine (*Kahla et Farhat, 2015*).

2. L'anémie

2.1. Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (2011) est une condition où le taux d'Hb dans le sang est trop bas pour assurer un transport adéquat de l'O₂ aux cellules. Elle peut résulter de carence en nutriments essentiels, de troubles de la production du globules rouges ou de pertes sanguines chroniques.

L'anémie diagnostiquée lorsque le taux d'Hb est inférieur à :13 g/dl chez les hommes, 12 g/dl chez les femmes, 11 g/dl chez les femmes enceintes.

2.2 Épidémiologie

À l'échelle mondiale, les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (**OMS, 2019**) indiquent que l'anémie touche environ 40 % des enfants de moins de cinq ans, 37 % des femmes enceintes et 30 % des femmes en âge de procréer. En Algérie, des taux également élevés ont été rapportés, avec une prévalence estimée à 33,1 % chez les femmes enceintes selon les données de santé publiées par la **Banque mondiale (2019)**. Par ailleurs, certaines études locales ont révélé des taux encore plus importants, notamment une étude menée dans la wilaya de Blida ayant enregistré une prévalence de 46,66 % au cours du troisième trimestre de la grossesse (**Bitam et Belkadi, 2008**). Concernant les enfants algériens de moins de cinq ans, la prévalence de l'anémie est estimée à 34,3 % (**OMS, 2019**), tandis que le Programme alimentaire mondial (2022) rapporte que plus de la moitié des enfants en Algérie présentent cette maladie. Pour ce qui est des adultes, une étude menée dans la wilaya de Tlemcen a révélé un taux global d'anémie de 22 %, avec une différence marquée selon le sexe 16,1 % chez les hommes contre 34,5 % chez les femmes (*Naas et al., 2023*).

2.3. Types d'anémies

L'anémie peut être classée en trois principaux types selon le volume globulaire moyen (VGM) :

2.3.1. Anémie microcytaire(ferriprive)

L'anémie microcytaire (VGM < 80 femto litres) est l'un des types les plus fréquents. Elle est souvent liée à une carence en fer ou à des inflammations chroniques de longue durée (**Émile , 2010**). Elle résulte d'un défaut de synthèse de l'hémoglobine, ce qui entraîne une multiplication excessive des érythroblastes, réduisant ainsi la taille des globules rouges. Ce dysfonctionnement conduit généralement à une anémie arégénérative, marquée par un taux faible de réticulocytes, en raison d'une activité médullaire insuffisante. Toutefois, dans de rares cas, l'anémie peut être régénérative (**Varet, 2014**).

2.3.2. Anémie hémolytique

L'anémie hémolytique résulte d'une destruction accélérée des globules rouges, soit par des causes intrinsèques (défauts des érythrocytes comme la thalassémie ou la drépanocytose), soit par des causes extrinsèques (maladies auto-immunes, infections, médicaments) (**Barcellini et al, 2020 ; Michalak et al, 2020**). Le frottis sanguin montre souvent des schistocytes et une réticulocytose. Biologiquement, on observe une élévation de la LDH et de la bilirubine indirecte, signes d'hémolyse active (**Scheckel et Go, 2022 ; Fermo et al, 2021**).

2.3.3. Anémie macrocytaire(mégaloblastique)

Les anémies macrocytaires, définies par un VGM supérieur à 100 fL, sont principalement causées par une carence en vitamine B12 et/ou en folates, ainsi que par des myélodysplasies (**Garraud et al., 2011**). Toutefois, certains facteurs peuvent induire une fausse macrocytose, comme la présence d'agglutinines ou de grappes de globules rouges qui peuvent être interprétées à tort comme une augmentation du VGM. De plus, une hyperglycémie importante (supérieure à 3,5 g/L) peut augmenter artificiellement le VGM en raison d'un effet osmotique (**Mohebi et Cudennec, 2016**).

2.3.3.1. Anémie par carence en vitamine B12

La vitamine B12 (cobalamine) est un nutriment hydrosoluble essentiel qui joue un rôle important dans la formation de l'ADN et des cellules sanguines, ainsi que dans le soutien du fonctionnement du système nerveux. Comme le corps ne peut pas le produire, il ne peut être obtenu que par l'alimentation (**EL Ayoubi et Comte, 2018**). Chez l'adulte, les causes de cette carence en vitamines sont souvent dues à une mauvaise absorption lors de la digestion en raison de son incapacité à se séparer de ses protéines porteuses, ou à la suite de la maladie de Biermer, qui est une maladie auto-immune qui entrave son absorption (**Federici et al., 2007**).

2.3.3.2. Anémie par carence en folates (vitamine B9)

L'acide folique, ou folate, est une vitamine essentielle à la formation de l'ADN et à la division cellulaire. Une carence en folate peut être causée par un mauvais apport alimentaire, une difficulté d'absorption ou les effets de certains médicaments. La cause la plus fréquente est un manque de consommation de légumes et de fruits riches en folate, ou une cuisson prolongée des aliments. Les femmes enceintes sont plus susceptibles de souffrir d'une carence car le fœtus a besoin de folate stocké chez la mère (*Dubost et Dupuis, 2011*).

2.3.4. Anémies normocytaires (VGM : 80-100 fl)

Les anémies normocytaires (VGM entre 80 et 100 fL) se divisent en deux types : les anémies régénératives, caractérisées par une réticulocytose élevée ($>150\ 000/\text{mm}^3$), et les anémies arégénératives, avec une réticulocytose basse ($<100\ 000/\text{mm}^3$). Ces dernières résultent généralement d'un trouble central de la production des globules rouges, sans lien direct avec une carence en vitamine B12, en folates ou en fer (*Varet, 2014*).

3. Classification de l'anémie

Le taux de réticulocytes dans le sang constitue un indicateur essentiel permettant de distinguer deux grands types d'anémies, selon la capacité de la moelle osseuse à produire de nouvelles cellules sanguines :

3.1. Anémie régénérative (ou d'origine périphérique)

Ce type d'anémie est caractérisé par une augmentation de la production médullaire en réponse à une destruction accrue des globules rouges, comme dans les cas d'hémorragie aiguë, d'hémolyse, ou lors de la récupération après une anémie centrale (*Cappellini, M., 2021 ; Weiss, G., 2020*).

3.2. Anémie arégénérative (ou d'origine centrale)

Elle résulte d'une insuffisance médullaire dans la production des globules rouges. Une diminution du nombre de réticulocytes ou l'absence d'élévation de leur taux en est souvent le signe révélateur (*Cappellini, M., 2021 ; Weiss, G., 2020*).

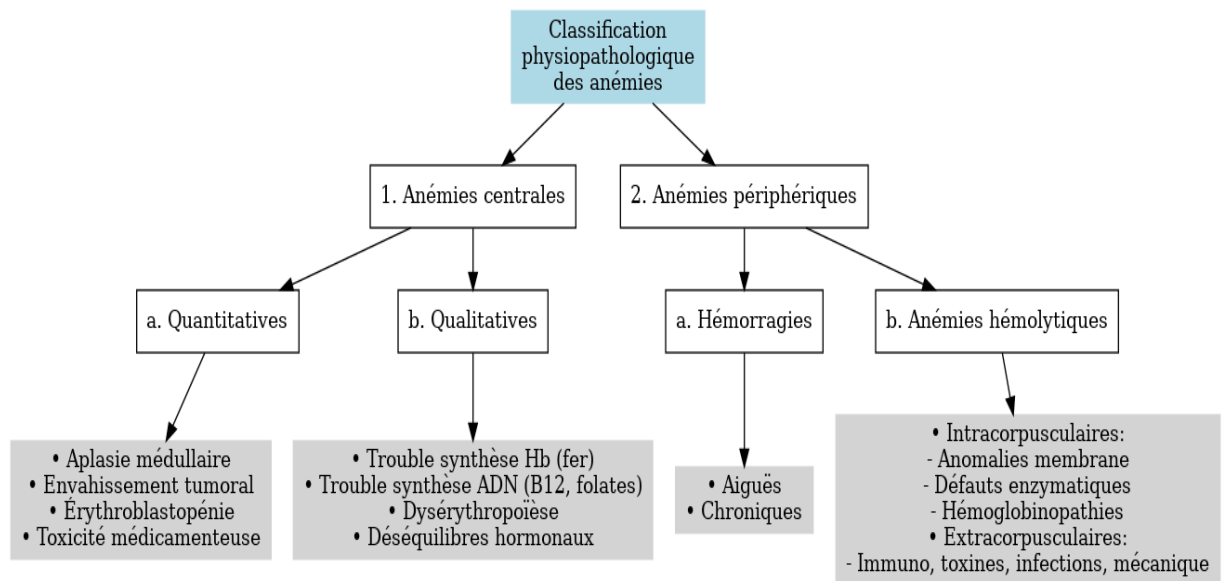


Figure 06 : Classification des anémies selon leur origine étiopathogénie (centrale ou périphérique) (*Cappellini, M., 2021 ; Weiss, G., 2020*).

4. Symptômes liés à l'anémie

Les symptômes varient selon la gravité et la rapidité de l'anémie. Dans les formes chroniques, les symptômes sont moins marqués au repos et augmentent à l'effort (**Bernard et al., 1990**). Ils incluent la pâleur, la tachypnée, les palpitations et la fatigue. Avec l'évolution, des symptômes plus graves apparaissent, tels que la dyspnée persistante, l'accélération du rythme cardiaque, les œdèmes, les céphalées et les vertiges (**Smaili, 2003**). En cas d'anémie aiguë due à une hémorragie, les symptômes sont plus intenses, notamment l'hypotension et la soif excessive. Ces signes révèlent l'impact sur les organes vitaux, surtout le cœur et le cerveau (*Levy et Varet, 2001*).

5. La diagnostique de l'anémie

Le diagnostic repose sur un interrogatoire rapide et un examen clinique ciblé. Il prend en compte les antécédents médicaux (grossesse, chirurgie, infections, alcool...) et les traitements. L'examen recherche des signes orientant vers une cause : ictère, hémorragies, ou symptômes d'une maladie sous-jacente. Le but est d'identifier la cause pour adapter le traitement (*Varet, 2012*).

Chapitre II :

Acide folique

1. Définition

Les vitamines sont des substances organiques indispensables au bon fonctionnement de l'organisme, on les divise en deux catégories : les vitamines hydrosolubles comme vitamine B et C et les vitamines liposolubles comme vitamine A, D, E, K ; parmi les vitamines du groupe B le folate qui désigne un groupe de composés indispensables à la synthèse et à la production de l'acide folique, un élément fondamental dans la formation de l'ADN. Il joue également un rôle important dans le métabolisme de certains acides aminés tels que la méthionine et l'histidine, ainsi que dans la synthèse des bases puriques issues de la dégradation des stéroïdes. Connue aussi sous le nom d'acide ptéroylglutamique, l'acide folique est principalement constitué de folates. (*Smalli, 2003*).

2. Structure de l'acide folique

L'acide folique se compose de ptéridine et d'acide para-amino-benzoïque, liés à l'acide glutamique, formant l'acide ptéroïque (figure 07). Toutes ses formes dérivent de l'acide ptéroylglutamique. Il appartient à une famille de molécules contenant plusieurs résidus glutamate. L'acide para-amino-benzoïque agit comme facteur de croissance bactérienne, mais son action est inhibée par les sulfonamides. Les atomes d'azote de la molécule sont hautement réactifs (*Preynat, 2009*).

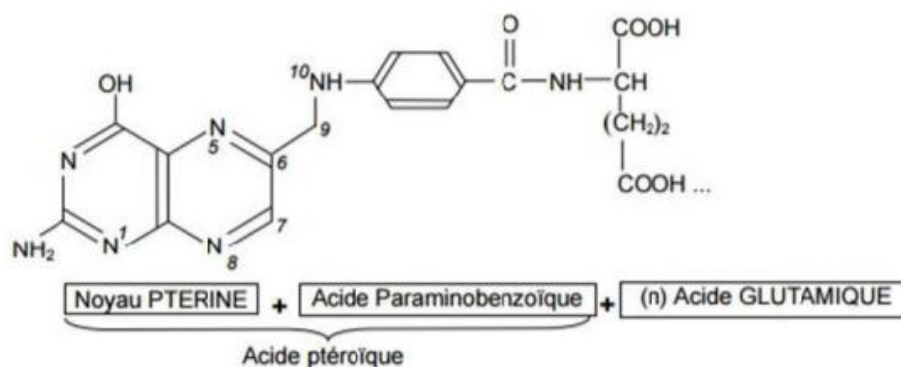


Figure 07 : Structure chimique de l'acide folique (*colombier, 2015*)

3. Propriétés physiques et chimiques

L'acide folique est un composé cristallin de couleur jaune-orange, sensible à de nombreux facteurs environnementaux. Il se dégrade rapidement lorsqu'il est exposé aux rayonnements ultraviolets avec une longueur d'onde de 350 nm, se transformant en composés tels que le 6-formylptéridin et l'acide pterin-6-carboxylique (Off et al., 2005). Il est également affecté par la chaleur et l'oxygène, ce qui le rend vulnérable à la dégradation s'il n'est pas stocké correctement. Les facteurs influençant sa stabilité comprennent la lumière, la chaleur, la concentration, l'oxygène et le pH, ainsi que l'oxygène singulet et les faisceaux électroniques (Akhtar et al., 2000 ; Santos et al., 2014).

4. Biosynthèse de l'acide folique (THF) dans les plantes

Dans les cellules végétales, l'acide folique est synthétisé de manière régulée et distribué à différents endroits de la cellule. La production passe par plusieurs étapes le cytoplasme, les plastes et les mitochondries (Rébeillé et al., 2006).

4.1. Formation du noyau ptéridine

La synthèse du noyau ptéridine du THF commence dans le cytosol à partir du GTP. L'enzyme GTP cyclohydrolase I (GCHI) transforme le GTP en dihydronéoptérine triphosphate (Werner-Felmayer et al., 2002). Ensuite, ce composé perd sa chaîne phosphate en deux étapes, d'abord par la dihydronéoptérine triphosphate pyrophosphatase, puis par une phosphatase non spécifique pour former dihydronéoptérine (Klaus et al., 2005). Enfin, l'aldolase de la dihydronéoptérine clive la chaîne latérale, produisant 6-hydroxyméthyl dihydroptéridine et libérant glycolaldéhyde (Goyer et al., 2004). Ce processus est cytosolique, et chez Arabidopsis, trois aldolases de la dihydronéoptérine sont impliquées (Basset et al., 2004).

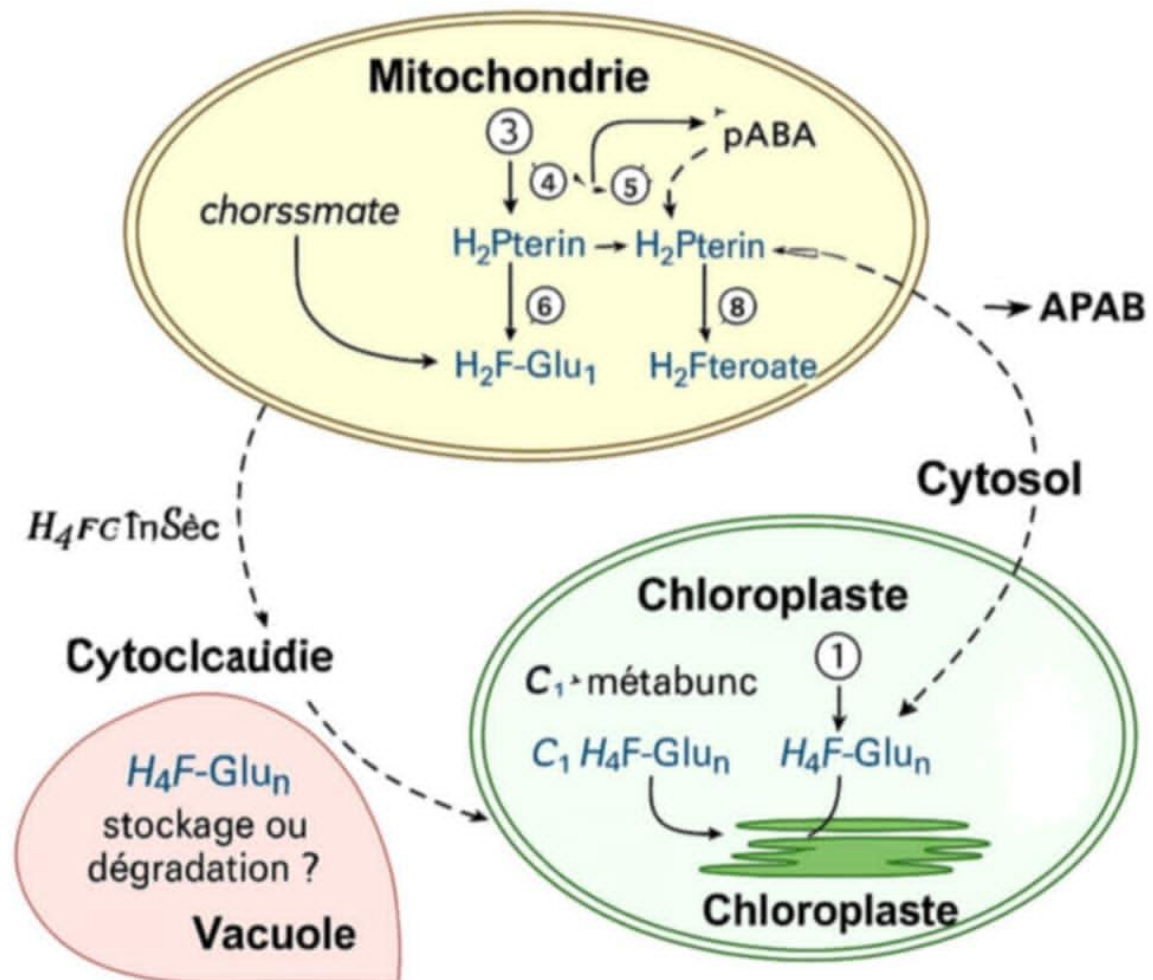


Figure 08 : Voies de biosynthèse du folate dans la plante (*Rébeille et al, 2006*)

H₂ Pterin : précurseur clé dans la biosynthèse des folates, *pABA* : Précurseur combiné avec *H₂ Pterin* pour former l'acide dihydropteroïque, *H₂ F-Glu₁* : Intermédiaire temporairement inactif, *H₄ F-Glu* : la forme active tétrahydrofolate polyglutamylé (*n* : nombre de résidus glutamate), *C₁ H₄ F-Glu* : transporteur decarbone réactif.

4.2. Production de l'acide para-aminobenzoïque (pABA)

Le pABA dans la cellule végétale existe sous deux formes : libre et conjuguée à une molécule de glucose, cette dernière représentant 80 % du pABA total (*Quinlivan et al, 2003*). Seule la forme libre est utilisée dans la biosynthèse du THF, tandis que la forme conjuguée sert de méthode de stockage dans la vacuole, contribuant à l'homéostasie du pABA (*Eudes et al., 2008*). La production du pABA se déroule dans le chloroplaste en deux phases à partir du chorismate. Dans la première phase, l'aminodésoxy chorismate (ADC) synthase produit de l'ADC et du glutamate à partir du chorismate et de la glutamine (*Basset et al, 2004*).

4.3. Assemblage des composants intermédiaires

Dans la mitochondrie, les précurseurs de la dihydroptérine et du pABA forment le dihydroptéroate. L'HPPK active l'hydroxyméthyl dihydroptérine, et la DHPS catalyse la condensation du ptérin et du pABA (**Rebeille et al, 1997**). Cette enzyme est régulée par le dihydroptéroate et les formes du DHF et THF (**Mouillon et al., 2002**). Une forme cytosolique de l'HPPK-DHPS a été trouvée chez *Arabidopsis*, exprimée lors du stress salin (**Storozhenko et al, 2007**). Enfin, la dihydrofolate synthétase catalyse la formation du DHF, un processus essentiel pour la croissance des plantes (**Ravanel et al. ; 2001 ; Ishikawa et al, 2003**).

4.4. Réduction et polyglutamination

La DHFR réduit le DHF en THF en utilisant le NADPH comme fournisseur d'électrons (**Neuburger et al, 1996**). Chez les plantes et les protozoaires, une enzyme bifonctionnelle lie cette activité à celle de la thymidylate synthase (TS) (**Rebeille et al, 2006**). La TS catalyse la conversion du dUMP en dTMP en présence de CH₂-THF-Glun, qui fournit un groupe C1 et agit comme agent réducteur, générant du DHF-Glun. Ce dernier est réduit en THF-Glun par la DHFR. Le couplage DHFR-TS favorise le recyclage du DHF-Glun, évitant sa dissémination (**Liang et Anderson, 1998**).

4.5. Catabolisme et recyclage

Le catabolisme des folates entraîne l'oxydation des dérivés du folate, libérant la portion pABA et le noyau ptérine sous forme de ptérine-aldéhyde (**Suh et al, 2001**). Chez les mammifères, l'acétylation du pABA-Glu dégradé donne l'acetamidobenzoyl glutamate, éliminé par voie urinaire. La ptérine-aldéhyde est d'abord stockée dans le foie avant d'être éliminée par l'urine. Des recherches humaines ont montré que la dégradation du folate est d'environ 0,5 % par jour (**Gregory et Quinlivan, 2002**), tandis que chez les plantes, cette dégradation est plus rapide, représentant environ 10 % du total quotidien (**Orsomando et al, 2006**).

5. Les aliments qui contiennent l'acide folique

L'acide folique se trouve en grande quantité dans les légumes verts frais, certains fruits et levure (**Smalli, 2003**). Et dans les aliments tels que les légumes à feuilles vertes comme les épinards, les légumineuses comme les pois, les lentilles et les pois chiches, en plus des agrumes, du foie et de certains produits laitiers fermentés (**Eitenmiller et Landen, 1999**).

6. Les organites qui contiennent l'acide folique

L'acide folique se trouve principalement dans le cytoplasme des cellules, où il est particulièrement concentré dans le noyau et les mitochondries. Dans ces endroits, il joue un rôle clé dans diverses réactions biochimiques fondamentales, comme celles associées à la séparation des cellules et à la production de l'ADN, soulignant son importance capitale pour le développement et la multiplication des cellules (*Bailey et Gregory, 1999*).

7. Les besoins en acide folique

7.1. Selon l'âge

Les besoins en folates varient selon l'âge et les conditions physiologiques. Chez les nourrissons, l'apport recommandé est de 70 µg par jour, tandis que pour les enfants de 1 à 12 ans, il se situe entre 100 et 250 µg. Les adolescents de 13 à 15 ans nécessitent 300 µg par jour, tandis que ceux de 16 à 19 ans ainsi que les hommes adultes ont besoin de 330 µg par jour. Les adolescentes de 16 à 19 ans et les femmes adultes ont des besoins estimés à 300 µg par jour (*Ysaura, 2014*).

7.2. Pendant la grossesse

Les besoins en folates augmentent considérablement, pouvant atteindre jusqu'à six fois les besoins habituels (*Thoulon, 1989*). Cette augmentation peut être influencée par des facteurs tels que les grossesses multiples, les conditions socio-économiques difficiles, ainsi que la consommation de tabac ou d'alcool. Il est recommandé de mesurer le niveau de folates dans les globules rouges pour détecter une éventuelle carence, car l'augmentation du volume plasmatique durant la grossesse peut fausser les résultats dans le plasma (*Bailey et al., 1990*).

8. La pharmacocinétique de l'acide folique

8.1. Absorption

L'absorption des folates se fait principalement sous forme de polyglutamates, qui doivent être transformés en monoglutamates par des enzymes spécifiques avant d'être absorbés dans l'intestin, surtout dans le jéjunum proximal (*Preynat, 2009*). Des facteurs comme la cuisson, l'alcool, certains médicaments (sulfasalazine, antiacides) et certains aliments (tomates, oranges, légumineuses) peuvent interférer avec ce processus, réduisant

l'absorption des folates. La biodisponibilité des folates alimentaires est plus faible que celle des formes purifiées, qui peuvent être absorbées jusqu'à 90 % (*Guenard, 2001 ; Jadot, 1994 ; SFP, 1995*).

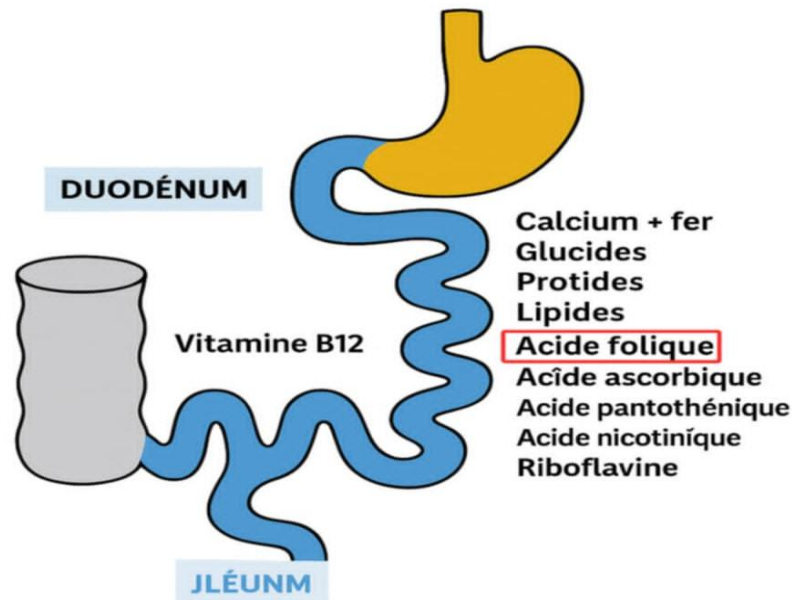


Figure 09 : Lieu de l'absorption des folates (*Ysaura, 2014*)

8.2. Distribution et métabolisme

L'acide folique est distribué dans l'organisme à travers des mécanismes de transport spécialisés qui permettent son accès aux différents tissus et cellules. Une fois dans la circulation sanguine, il est principalement présent sous forme de monoglutamate et utilise le transporteur des folates réduits (RFC), caractérisé par une grande capacité de transport mais une faible affinité (*GUEANT, 2013*). En parallèle, des récepteurs à haute affinité (FR) interviennent pour cibler l'acheminement du folate vers certaines cellules spécifiques comme celles du placenta, des reins, du système nerveux ou encore des tissus immunitaires. Au niveau hépatique, la captation du folate se fait par un mécanisme appelé potocytose, permettant l'absorption même à de très faibles concentrations sanguines. Le foie constitue le principal réservoir de folates, bien que des quantités moindres soient également stockées dans les reins et le pancréas. À l'intérieur des cellules, les folates peuvent être retenus sous forme de polyglutamates grâce à une réaction enzymatique qui limite leur sortie (*Sebahoun, 2005*).

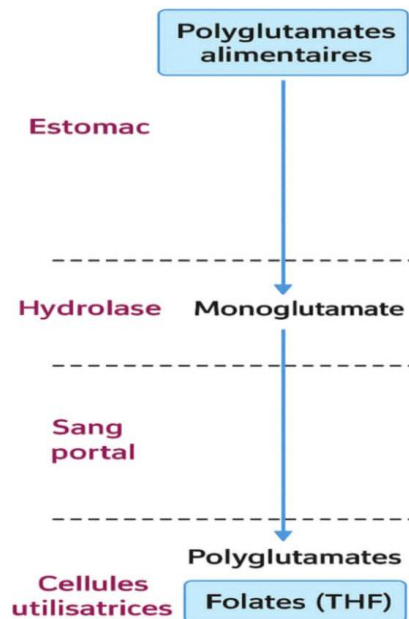


Figure 10 : Absorption digestive et métabolisme cellulaire des folates (*Ysaura, 2014*)

8.3. Sécrétion

Une quantité d'environ 100 microgrammes de folate est excrétée quotidiennement dans la bile dans le cadre de la circulation entéro-hépatique

Une grande partie de ce folate biliaire est réabsorbée dans l'intestin, participant ainsi au maintien de l'homéostasie du folate corporel (**Finglas et al, 2002**).

8.4. Élimination

L'acide folique est principalement excrété par l'urine, mais cette excrétion est limitée en raison de la réabsorption rénale. La majorité des folates subit un catabolisme, commençant par la rupture de la liaison entre le carbone 9 et l'azote 10 des folates polyglutamates, formant des composés tels que la ptéridine et le para-aminobenzoylglutamate, qui sont ensuite transformés et éliminés dans l'urine. Ce processus augmente durant la grossesse. L'excrétion biliaire est moins efficace en raison de la réabsorption intestinale (**Gregory et Scott, 1996**).

9. Le rôle de l'acide folique

L'acide folique sous sa forme active (tétrahydrofolate) agit comme cofacteur clé dans la formation de nucléotides tels que la purine et la pyrimidine, qui sont nécessaires à la construction de l'ADN. Il contribue également à la production de plusieurs acides aminés importants tels que la sérine, la méthionine, la glycine et l'histidine. De plus, l'acide folique participe au transport des unités de carbone à l'intérieur des cellules, un processus essentiel à de nombreuses réactions biochimiques vitales. Il joue également un rôle dans la régénération de la dihydrofolate dans sa forme active, ce qui aide à maintenir l'équilibre interne de la cellule (*Wood, 1996 ; Zakareia, 2019*).

9.1. Rôle de l'acide folique dans la biosynthèse des bases puriques et pyrimidiques

L'acide folique, via son dérivé actif le tétrahydrofolate (THF), joue un rôle indispensable dans la biosynthèse des bases puriques et pyrimidiques. Dans la voie de synthèse des purines, il intervient dans deux étapes clés menant à la formation de l'inosine monophosphate (IMP), en fournissant des groupements formyle nécessaires à l'assemblage de la molécule. Pour les pyrimidines, le THF participe à la conversion du désoxyuridine monophosphate (dUMP) en thymidylate (TMP) par transfert d'un groupement méthyle via le N⁵,N¹⁰-méthylène-THF. Ce processus s'accompagne d'une oxydation du THF en dihydrofolate (DHF). Ainsi, l'acide folique est essentiel pour la synthèse des nucléotides impliqués dans la réplication et la réparation de l'ADN (*Borel, et al., 1987*).

10. Mécanisme de carence en acide folique

Le manque d'acide folique s'explique par un processus appelé « piège du méthyle-folate », au cours duquel le composé « 5-méthyl-tétrahydrofolate » (5-MTHF) s'accumule à cause d'un déficit en folates dans le corps. Cet amassement bloque la transformation du folate en sa forme active « tétrahydrofolate » (THF), indispensable à de nombreux processus biochimiques cruciaux, comme la synthèse de l'ADN et la division cellulaire. Par conséquent, une carence en folates perturbe les fonctions cellulaires normales, pouvant conduire à des problèmes de santé comme l'anémie mégalo-blastique. Ce processus souligne la nécessité des folates pour préserver les fonctions cellulaires et éviter les problèmes liés à leur insuffisance (*Donnelly, 2001*).

11. Causes de la carence en acide folique

La carence en acide folique peut être due à plusieurs causes principales, parmi lesquelles la déficience alimentaire, qui constitue la cause la plus fréquente, lorsque le corps ne reçoit pas une quantité suffisante d'aliments riches en folates. De plus, les besoins en acide folique peuvent augmenter dans certaines situations telles que la grossesse, l'allaitement, la drépanocytose, les maladies inflammatoires et le cancer. L'anémie mégalo-blastique est également une condition qui peut entraîner une carence en acide folique, en particulier chez les personnes alcooliques, en raison de l'effet négatif de l'alcool sur l'absorption des folates au niveau intestinal. Parmi les autres causes figurent les troubles de l'absorption, comme dans la maladie cœliaque ou la sprue tropicale, où l'intestin présente des anomalies dans l'assimilation des vitamines et minéraux. Une augmentation de l'activité cellulaire peut aussi conduire à une déplétion en acide folique. Enfin, la dialyse peut entraîner une perte de folates du corps à cause de leur faible liaison aux protéines. Certains médicaments et substances toxiques, comme les anticonvulsivants, le méthotrexate et les contraceptifs oraux, peuvent également inhiber l'absorption des folates (*Page et Curtis, 1999 ; Mehta et Hoffbrand, 2003*).

12. Les Maladies Associées à la Carence en Acide Folique

12.1 Manifestations cliniques:

La carence en acide folique empêche le corps de produire correctement de l'ADN, ce qui affecte la formation des globules rouges. Cela conduit à l'anémie mégalo-blastique.

Le patient présente une fatigue intense, une pâleur marquée, accompagnées de vertiges et d'une faiblesse généralisée. Dans les premières phases, l'organisme tente de compenser le déficit en globules rouges, mais avec le temps, les symptômes s'aggravent progressivement (*Johnson, 2024*).

Sur le plan clinique, l'anémie macrocytaire se manifeste par une glossite, des saignements gingivaux, ainsi qu'une leucopénie, ce qui accroît le risque d'infections (*Bailey, 1995 ; Lubetzki et al., 1978*).

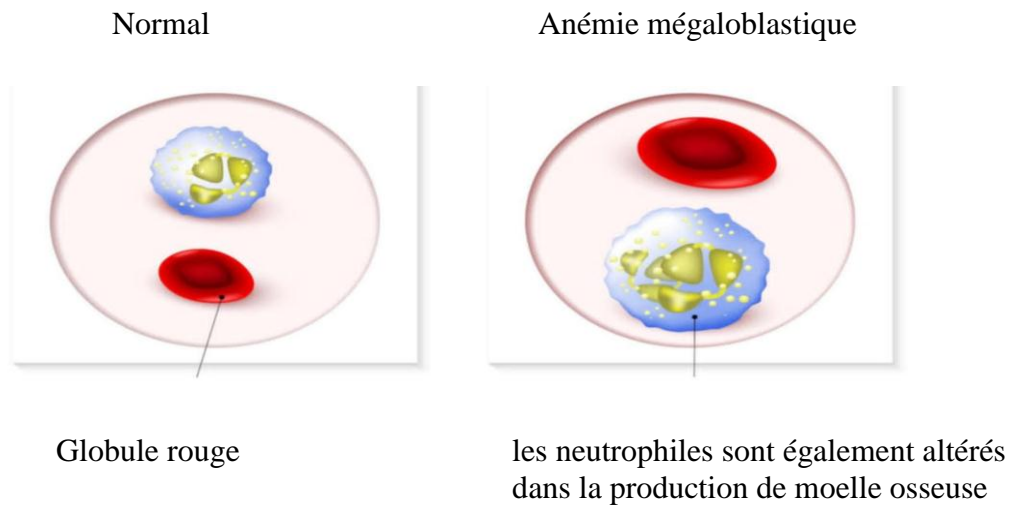


Figure 11 : Comparaison entre un sang normal et un sang atteint d’anémie mégaloblastique
(*Jameson, 2024*)

12.2. Manifestations neurologiques :

Le patient peut présenter divers troubles neurologiques, notamment des difficultés de la parole, une somnolence excessive, des épisodes de dépression, ainsi que des troubles de la concentration et de la mémoire (**Johnson, 2024**). Cliniquement, on observe des neuropathies périphériques, se traduisant par des sensations de picotements ou d’hypersensibilité au niveau des membres, ainsi que des troubles de l’équilibre. Certains patients peuvent également présenter une irritabilité ou une anxiété marquée (*Lubetzki et al., 1978*).

12.3. Manifestations liées à la grossesse et au développement fœtal

Chez la mère, les symptômes sont souvent discrets, voire absents. Toutefois, le fœtus peut présenter un retard dans le développement du système nerveux, ou des malformations congénitales telles que le spina bifida ou l’anencéphalie (**Johnson, 2024**).

Cliniquement, on peut observer des malformations visibles du tube neural, notamment une fermeture incomplète, entraînant de graves anomalies dans le développement du cerveau et de la colonne vertébrale du fœtus (*Blom et Smulders, 2011*).

12.4 Manifestations liées au risque de cancer

Au début, aucun symptôme évident n’est observé. Toutefois, avec le temps, le patient peut ressentir une fatigue persistante ainsi qu’une perte de poids. Ces signes peuvent

s'accompagner d'un risque accru de développer certains types de cancers, notamment ceux du côlon, du sein ou de la prostate (McNulty et Pentieva, 2009). Sur le plan clinique, des anomalies de l'ADN peuvent être détectées, accompagnées d'une division cellulaire anormale, ce qui favorise la transformation des cellules en cellules cancéreuses (Duthie, 2011).

13. Dosage pour diagnostic la carence acide folique

Les niveaux de folates inférieurs à trois microgrammes par litre ou nanogramme par millilitre (< 7 nanomole par litre) suggèrent une carence probable en folates. En général, les folates sériques reflètent bien l'état des folates dans l'organisme, sauf si le régime alimentaire a récemment changé. Si des modifications alimentaires ont eu lieu, le dosage des folates dans les érythrocytes (globules rouges) est plus fiable pour évaluer les stocks tissulaires. Un taux inférieur à 140 µg/L ou ng/mL (< 305 nmol/L) indique une carence en folates (Barry et al, 2023).

13.1. Techniques de dosage de l'acide folique sérique

Différentes méthodes analytiques sont employées pour doser l'acide folique dans les échantillons biologiques, en particulier dans le sérum et les globules rouges. Chaque technique se distingue par son principe de fonctionnement, sa sensibilité, sa spécificité ainsi que les ressources techniques qu'elle exige. Le choix de la méthode dépend souvent des conditions du laboratoire, du but clinique ou de recherche, ainsi que des contraintes économiques.

13.1.1. Méthode microbiologique

La méthode microbiologique repose sur la croissance de micro-organismes sensibles aux folates, notamment *Lactobacillus casei*, dont la multiplication est directement proportionnelle à la concentration de folates dans l'échantillon. Cette méthode est reconnue pour sa fiabilité et son bon rapport coût-efficacité, particulièrement dans les milieux disposant de ressources limitées (Bailey, 2010 ; Pfeiffer et al., 2012).

13.1.2. Tests de liaison aux protéines

Ces tests exploitent l'affinité de l'acide folique pour certaines protéines spécifiques. L'interaction est détectée par des signaux lumineux ou enzymatiques. Bien que ces méthodes soient rapides et faciles à mettre en œuvre, leur spécificité est limitée : elles ne permettent pas

de distinguer les différentes formes de folates, ce qui peut restreindre leur utilité dans certaines analyses précises (*Shane, 2011 ; OMS, 2015*).

13.1.3.Méthode LC-MS/MS (chromatographie liquide-spectrométrie de masse en tandem)

La méthode LC-MS/MS est considérée comme la plus sensible et la plus précise pour quantifier l'acide folique et ses dérivés, notamment dans les diagnostics d'anémie mégaloblastique. Le protocole débute par une déprotéinisation du sérum à l'aide d'acide trichloroacétique (TCA) à 10–15 %, appliqué à un volume d'échantillon de 200 à 300 µL. Cette étape permet d'extraire les formes actives de folates telles que le 5-MTHF (forme prédominante dans le plasma), le 5-Formyl THF et le 5,10-Méthylène THF. La séparation chromatographique est réalisée sur une colonne Zorbax Eclipse XDB-C18 (4,6 × 150 mm, 5 µm), en utilisant une phase mobile en mode gradient, composée de méthanol, d'eau et d'acide acétique. Cette configuration permet d'adapter la polarité de l'élution au fur et à mesure, garantissant une meilleure séparation des analytes. Le débit de la phase mobile est généralement de 0,4 à 0,6 mL/min. La détection est assurée par une spectrométrie de masse en tandem avec source à ionisation par électrospray (ESI) en mode positif. Grâce à sa grande sensibilité, cette méthode permet de détecter des concentrations aussi faibles que 25 ng/mL, avec une précision très élevée. Elle constitue ainsi une référence incontournable pour identifier des déficits même légers en folates et pour différencier les différentes formes moléculaires présentes dans l'échantillon (*Doyle & Riley, 2021*).

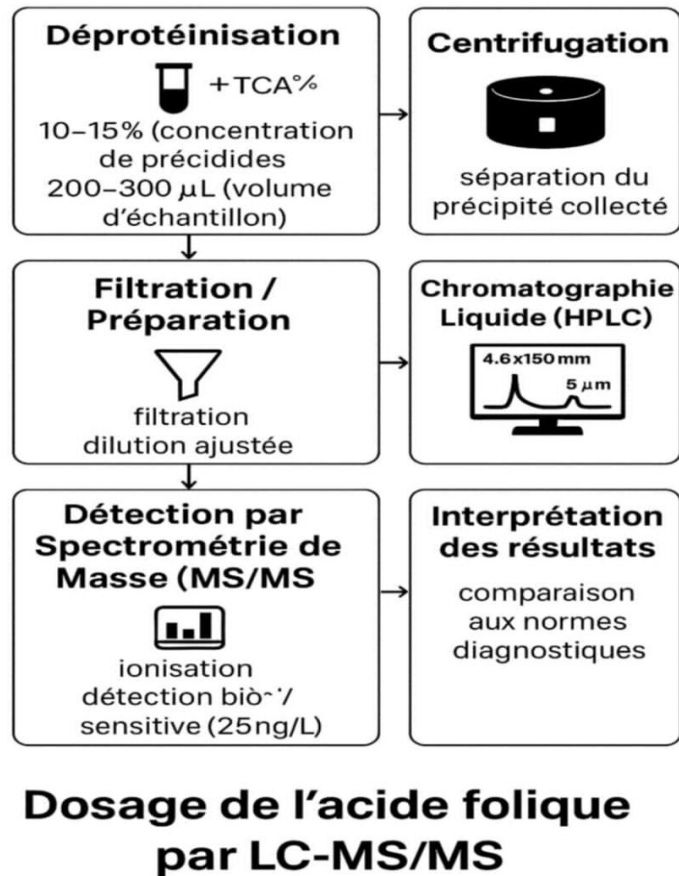


Figure 12 : Étapes du dosage de l'acide folique par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS)

14. Traitement de la carence en acide folique

La supplémentation en acide folique par voie orale constitue le principal traitement de la carence en ce nutriment. Une dose quotidienne comprise entre 400 et 1000 microgrammes est recommandée, car elle permet de régénérer les tissus et de corriger la carence, même en cas de malabsorption. Les besoins quotidiens moyens sont estimés à environ 400 microgrammes. Il est toutefois essentiel de vérifier l'absence de carence en vitamine B12 avant de commencer le traitement, car l'administration d'acide folique seule peut masquer l'anémie tout en aggravant les troubles neurologiques associés à une carence en vitamine B12. Concernant la prévention des anomalies du tube neural chez le fœtus, les recommandations américaines (**Barry et al, 2023**) ainsi que celles de l'American College of Obstetricians and Gynecologists préconisent une dose préventive élevée de 4000 microgrammes par jour, à commencer trois mois avant la conception et à poursuivre jusqu'à la fin de la douzième semaine de grossesse. (*ACOG, 2017 ; 2021*).

Chapitre III :

Matériel et Méthode

1. La Zone d'étude

L'étude a été réalisée au niveau de la ville de Bordj Bou Arréridj, située dans la région des Hauts Plateaux algériens, à 36°04 Nord (latitude) et 04°46 Est (longitude). Son altitude moyenne est de 920 m au-dessus du niveau de la mer.



Figure 13 : Carte de localisation de la wilaya de Bordj Bou Arréridj en Algérie

2. Nature de l'étude

Ce travail repose sur une étude, rétrospective et analytique, menée au sein du service d'hématologie de l'hôpital Bouzidi Lakhdar Bordj Bou Arréridj. Elle vise à identifier les caractéristiques des patients atteints d'anémie, en particulier les cas d'anémie mégaloblastique par carence en acide folique.

3. Population concernée

L'étude porté sur 210 patients, 84 hommes et 126 femmes sélectionnés selon les critères suivants Diagnostic d'anémie confirmé biologiquement. Présence d'un dosage de l'Hb avant et après traitement. Identification du type de carence (fer, folate, ou combinée).

4. Données étudiées

Les paramètres pris en compte sont

Âge : exprimé en années.

Sexe : masculin (M) ou féminin (F).

Type de carence : fer, acide folique, B12, autres (inflammatoire, bêta thalassimie)

Taux d'hémoglobine (Hb) avant et après traitement (en g/dl).

Les statistiques obtenues pour la période entre 2020 et 2024.

5. Méthodes de recueil Les données

L'enquête a été réalisée de manière anonyme sur les résultats d'analyse des malades, issu de service d'hématologie hôpital Bouzidi Lakhdar.

6. Traitement statistique

Les résultats ont été traités en calculant de moyennes d'Hb avant et après traitement. La répartition des types d'anémie selon le sexe. La comparaison entre les groupes (carences simples vs mixtes).

Chapitre IV :

Résultat et discussion

1. Résultats

1.1. Anémie

1.1.1. Sexe

Parmi les 210 patients étudiés, une majorité des cas d'anémie concerne 126 femmes (60%), contre 84 hommes (40%), soit un sexe ratio H/F=0,76 (figure 12).

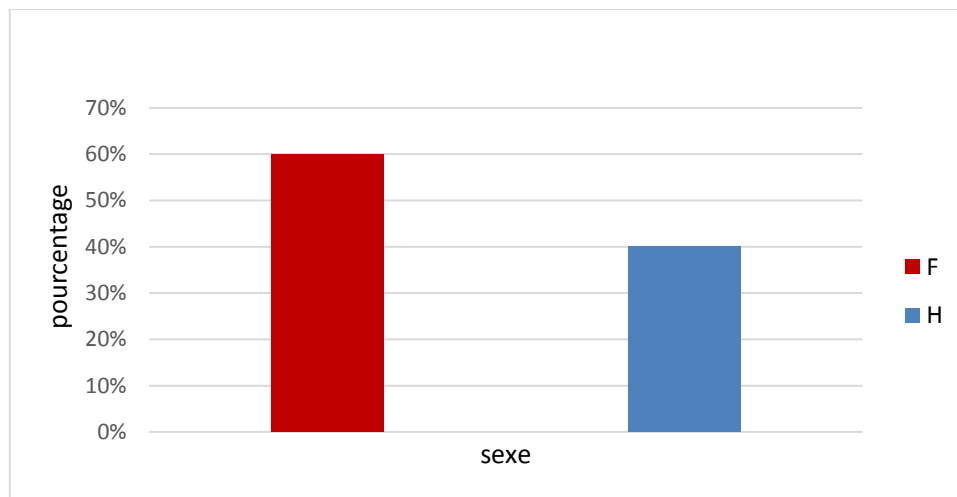


Figure 14 : Répartition des patients selon le sexe

1.1.2. Age

L'étude porté sur une population de patients anémiques répartis en trois tranches d'âge ; (15-25), (26-45), (46-88).

Les résultats montrent que la majorité des cas d'anémie concernent les personnes âgées de 46 à 88 ans, représentant 58 % de l'échantillon. Les tranches d'âge 26 à 45 ans et 15 à 25 ans représentent respectivement 29 % et 13 % des cas (figure 13).

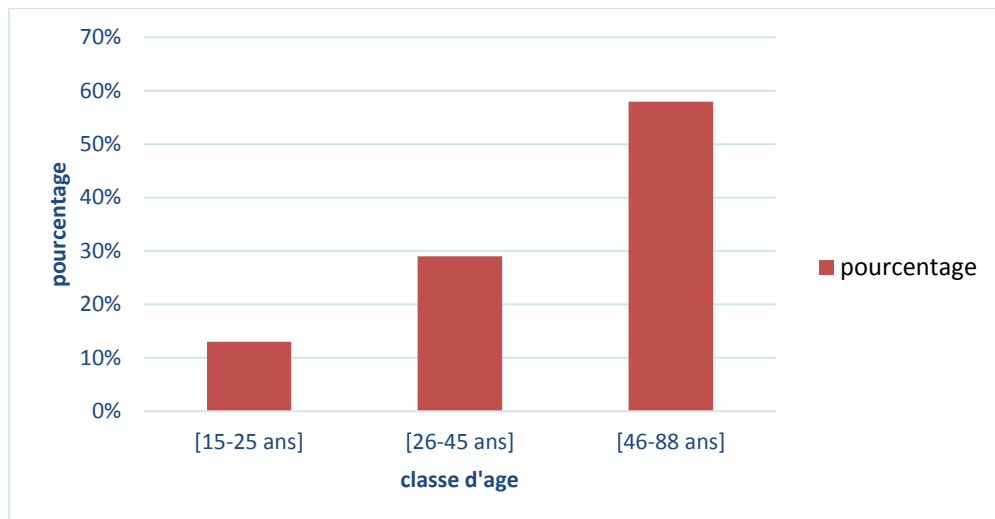


Figure 15 : Répartition des patients selon l'âge

1.1.3. Type de carence

Il y'a plusieurs types d'anémie qui affecté la population de Bordj Bou Arreridj, la figure 14 montre le pourcentage de chaque anémie dans l'échantillon étudiés.

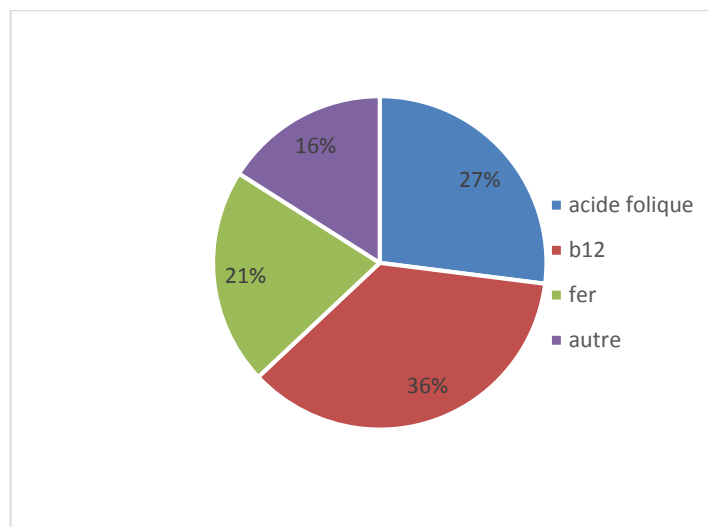


Figure 16 : Répartition des patients selon le type de carence

Dans notre étude, 36 % des cas d'anémie ont été attribués à une carence en vitamine B12, 27% à une carence en acide folique, 21 % à une carence en fer, et 16 % à d'autres causes (notamment les maladies chroniques, l'hémolyse ou les troubles génétiques).

1.1.4. Taux d'hémoglobine

On peut classer l'anémie en trois classes en fonction du taux de l'hémoglobine :

L'anémie sévère avec une concentration d'hémoglobine < 8,0 g/dl.

L'anémie modérée Taux d'Hb compris entre 8,0 et 10,9 g/d.

L'anémie légère Taux d'Hb compris entre 11,0 et 11,9 g/dl chez la femme, et entre 11.0 et 12.9 g/dl chez l'homme.

1.1.4.1. Chez les femmes

Les résultats révèlent une prévalence élevée des formes graves d'anémie chez les patientes étudiées. Près de la moitié (48,4 %) souffrent d'anémie sévère, et 46,0 % d'anémie modérée, (fig15).

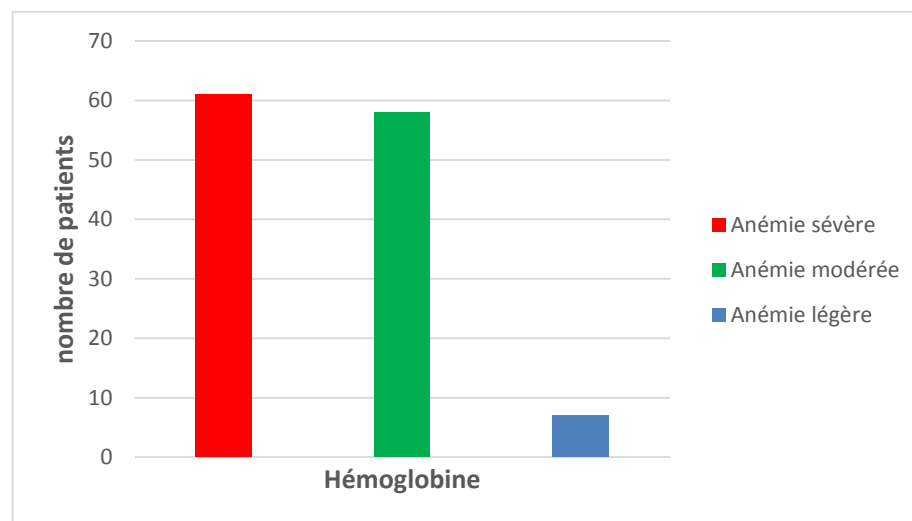


Figure 17 : Répartition des patients féminin selon le taux d'hémoglobine

1.1.4.2. Chez l'homme

L'étude porte sur la répartition du taux d'hémoglobine chez les hommes présentant une anémie. Les patients ont été classés selon la sévérité de l'anémie : anémie sévère 44 patients (52.4%), anémie modérée 34 patients (40.5%), anémie légère 6 patients (7,10%) (fig16).

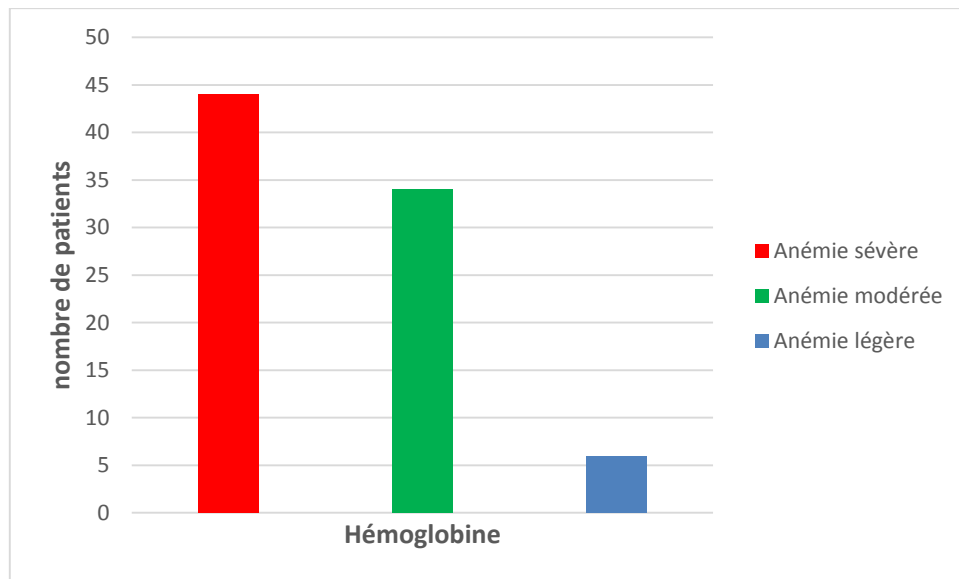


Figure 18: Répartition des patients masculin selon le taux d'hémoglobine

1.2. L'acide folique

1.2.1. Sexe

La figure ci-dessous montre que 72 % des cas de carence en acide folique observé chez les femmes, tandis 28 % chez les hommes.

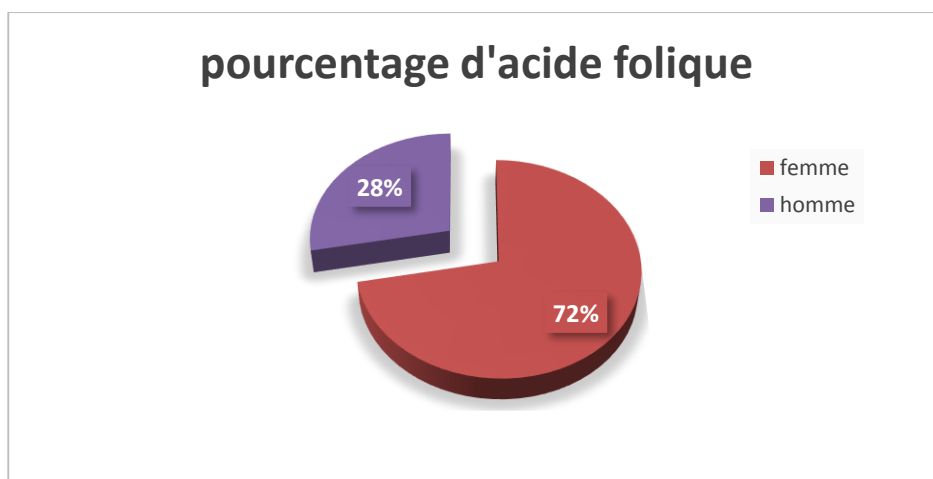


Figure 19: Répartition de l'anémie selon le taux de l'acide folique

1.2.2. Age

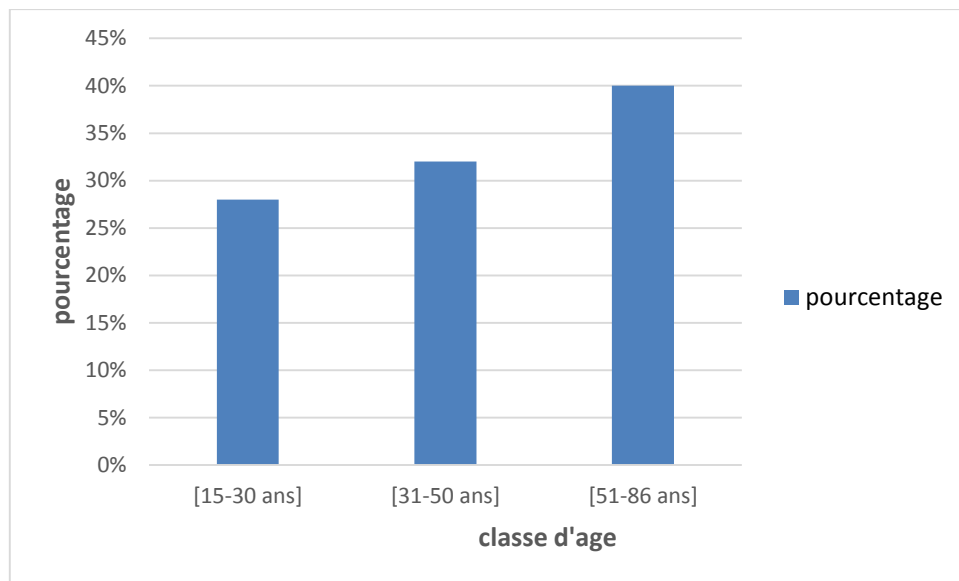


Figure 20: Répartition des patients selon le sexe

L'analyse des cas d'anémie par carence en acide folique dans notre échantillon révèle une prédominance féminine marquée 72 % des cas chez l'hommes :28 % des cas.

2. Discussion

L'anémie est l'un des problèmes de santé publique les plus courants dans le monde, touchant de larges tranches de la population, notamment les femmes, les enfants et les personnes âgées. L'anémie se définit par une concentration sanguine d'hémoglobine inférieure aux valeurs de référence, entraînant une diminution de la capacité des globules rouges à transporter l'oxygène vers les tissus. Les symptômes incluent fatigue chronique, pâleur, essoufflement et troubles de la concentration. Les rapports de l'OMS indiquent que l'anémie représente un fardeau important pour les systèmes de santé, en particulier dans les pays en développement.

En Algérie, des taux élevés d'anémie ont été observés chez les femmes, allant de 35 à 40 % selon diverses études nationales. **Mahfoud et al. (2018)** ont rapporté une prévalence de 36,5 % à Alger, tandis que **Benhassine et al. (2020)** ont observé un taux de 41,2 % dans l'Est du pays. Dans ce contexte, l'étude conduite par **Guermache (2008)** dans la wilaya de Blida a révélé des taux d'anémie chez les femmes enceintes de 10 % au premier trimestre, 33,33 % au deuxième trimestre et 46,66 % au troisième trimestre, mettant ainsi en évidence une augmentation du risque d'anémie avec l'avancement de la grossesse.

Cependant, ces moyennes nationales masquent d'importantes disparités régionales. Dans cette perspective, notre étude visait à évaluer la situation locale dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj en analysant les taux d'incidence de l'anémie.

Les résultats de l'étude ont montré une nette disparité entre les sexes, le taux atteignant 60 % chez les femmes contre 40 % chez les hommes. Cette disparité est attribuée à des facteurs physiologiques tels que les menstruations, la grossesse et l'allaitement, ainsi qu'à la malnutrition ou à une mauvaise connaissance des questions de santé chez les femmes. Chez les hommes, la majorité des cas sont associés à des maladies chroniques ou à des pertes sanguines internes.

L'analyse de la répartition par tranche d'âge a révélé les résultats suivants : 13 % chez les 15–25 ans, 29 % chez les 26–45 ans et 58 % chez les 46–88 ans. Ces résultats indiquent que le risque d'anémie augmente avec l'âge, ce qui concorde avec l'étude de **Guralnik et al. (2004)**, qui ont rapporté que l'anémie touche 10 à 11 % des personnes âgées vivant à domicile et peut atteindre 47 % en milieu hospitalier.

Concernant les causes nutritionnelles de l'anémie, notre étude a montré que la carence en vitamine B12 était responsable de 36 % des cas, la carence en acide folique de 27 %, la carence en fer de 21 %, et les autres causes de 16 %.

Les résultats de notre étude ont également révélé que la carence en acide folique touchait 72 % des femmes contre seulement 28 % des hommes. Cette répartition reflète la fragilité de l'état nutritionnel des femmes, notamment au vu du manque de sensibilisation nutritionnelle et de la faiblesse des conseils médicaux. Ces résultats sont cohérents avec une étude marocaine effectuée par **El Hioui et al. (2016)**, qui ont enregistré un taux de carence en acide folique de 33 % chez les femmes, attribué à une mauvaise alimentation et à un manque d'éducation sanitaire. L'étude de **Benhassine et al. (2020)** en Algérie a également confirmé ces données, enregistrant un taux de carence en acide folique de 41,2 % chez les femmes de l'est du pays. De plus, l'étude de **Vandeviviere et al. (2012)** a révélé que la prévalence de la carence en folates augmentait avec l'âge, passant de 28 % à 40 %. Ces études, ainsi que nos résultats, confirment que la carence en acide folique demeure une cause majeure d'anémie, notamment dans les environnements où l'éducation nutritionnelle est défailante et les dépistages préventifs rares.

Par ailleurs, la prévalence de la carence en vitamine B12 dans notre étude était de 36 %, un pourcentage élevé par rapport à certaines études, comme celle de **Mahfoud et al. (2018)**, qui ont enregistré 16,5 % à Alger. **Carmel (2008)** a indiqué que la carence en vitamine B12 pouvait dépasser 30 % chez les personnes âgées, en raison de troubles d'absorption tels que la gastrite atrophique ou le syndrome de Biermer, entraînant une altération de la formation des cellules sanguines.

Conclusion et perspectives

Conclusion :

L'anémie mégaloblastique due à une carence en acide folique est un trouble hématologique évitable, mais aux conséquences potentiellement graves en l'absence de diagnostic et de prise en charge précoces. Elle résulte d'une altération de la synthèse de l'ADN, entraînant la production de globules rouges anormalement grands et immatures, avec des répercussions notables sur la santé, notamment chez la femme enceinte en lien avec les malformations du tube neural chez le fœtus. Notre étude, menée dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj, révèle une situation préoccupante où la carence en acide folique constitue en deuxième position cause d'anémie, affectant majoritairement les femmes et les personnes âgées. Ces résultats soulignent l'urgence de mettre en place des interventions préventives ciblées, à travers des campagnes de sensibilisation, l'amélioration des habitudes alimentaires et la distribution de suppléments nutritionnels adaptés aux groupes vulnérables. Ils mettent également en évidence la nécessité de développer d'avantage d'études régionales afin de mieux comprendre les déterminants locaux et d'orienter les politiques de santé publique de manière contextualisée et efficace.

Perspectives :

Pour améliorer le diagnostic et la prise en charge de l'anémie mégaloblastique due à une carence en acide folique, il est essentiel de généraliser le dépistage précoce chez les populations à risque telles que les femmes en âge de procréer, les personnes âgées et les patients qui souffrent par des maladies chroniques, en intégrant le dosage de l'acide folique dans les bilans de routine. La mise en place d'étude épidémiologique de surveillance épidémiologique permettrait d'identifier la répartition géographique des cas et de développer des stratégies préventives ciblées. Le renforcement de la collaboration entre institutions de santé, centres de recherche et acteurs de terrain est crucial pour la mise en œuvre de programmes préventifs efficaces et durables. Par ailleurs, le soutien à la recherche sur les liens entre carences nutritionnelles, facteurs socio-économiques et état de santé contribuera à améliorer les politiques nutritionnelles et à adapter les interventions aux spécificités régionales.

Références bibliographiques

A

Akhtar M ; Ahamed M; Ahmad I (2000) Photodegradation and stability of folic acid in environmental conditions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 89(1), 45–52.

Allain P (2014) *Les médicaments (3rd ed)*. CdM, Bouchemaine, p 442

American College of Obstetricians and Gynecologists (2017) reaffirmed (2021) Practice bulletin no. 187: Neural tube defects. *Obstetrics & Gynecology*, 130(6), p279–p290.

Anderson K ; Sassa S; Bishop D ; Desnick R (2001) Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In Scriver CR ; Beaudet A ; Sly W ; Valle D (Eds), *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (8th ed, p 2991–3062)*.

B

Bulletin No. 187: Neural tube defects. *Obstetrics & Gynecology*, 130(6), e279–e290.

Beaudet, W S Sly, & D. Valle (Eds.), *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (8th ed., pp. 2991–3062)*. McGraw-Hill.

Bailey L (1990) Folate status assessment. *Journal of Nutrition*, 120(Suppl II), p1508–1511.

Bailey L (1995) *Folate in health and disease*. New York: Marcel Dekker, p 198.

Bailey L(2010) *Folate dans la santé et la maladie (2^e éd)*. Taylor et Francis, p175.

Bailey L; Gregory J (1999) Folate metabolism and requirements. *The Journal of Nutrition*, 129(4), 779–782.

Banque Mondiale (2019) *Prevalence of anemia among pregnant women*. World Bank, p 12.

Barcellini W; Zaninoni A ; Giannotta J ; Fattizzo B (2020) New insights in autoimmune hemolytic anemia: from pathogenesis to therapy. *Journal of Clinical Medicine*, 9(12), 3859.

Barry M ; Nicholson W ; Owens D ; Davidson K ; Doubeni C ; Epling J; Kubik M ; Mangione C ; Silverstein M; Simon M ; Tseng C (2023) Folic acid supplementation to prevent neural tube defects: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA*, 330(5), 454–459.

Basset G ; Quinlivan E ; Ziemak M ; Décréau R ; De la Garza R ; Fischer M; Schiffmann S; Bennett M ; Gregory J (2004) Folate synthesis in plants: The p-aminobenzoate branch is initiated by a bifunctional PabA-PabB protein that is targeted to plastids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 101, 1496–1501.

Basset G ; Ravanel S ; Quinlivan E ; White R ; Giovannoni J ; Gregory J ; Hanson A (2004) Folate synthesis in plants: the last step of the p-aminobenzoate branch is catalyzed by a plastidial aminodeoxychorismate lyase. *Plant Journal*, 40(4), 453–461.

Benhassine S ; Khelil B ; Azzouz M (2020) Étude épidémiologique de l'anémie ferriprive chez les femmes en âge de procréer dans l'Est algérien. *Journal Algérien de Nutrition et de Santé*, 8(2), 45–52.

Benhassine Z ; Boudjellal M; Kherici N(2020) Évaluation de la carence en acide folique chez les femmes dans l'est algérien. *Revue Algérienne des Sciences Médicales*, 12(1), 25–32.

Bernard J ; Levy J ; Varet B ; Caluvel J (1990) *Hématologie*. Édition Masson, Paris, pp. 21, 31–33, 53.

Bitam A ; Belkadi N (2008) Prévalence de l'anémie ferriprive au cours de la grossesse dans la wilaya de Blida (Nord de l'Algérie). *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 22(3), 100–107.

Blom H ; Smulders Y (2011) Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34(1), 75–81

Borel J ; Randoux A ; Maquart F ; Le Peuch C ; Valeyre J (1987) *Biochimie dynamique*. Paris: Maloine Décarie, p 215.

C

Cappellini, M. D., & Motta, I. (2021). Anemia in clinical practice. Definition and classification: Does hemoglobin change with aging *Seminars in Hematology*, 58(3), 131–135.

Carmel R (2008) How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*, 112(6), p 2214–2221. Colombier M (2015) Intérêt de la supplémentation ciblée en vitamine D et vitamine B9 [Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Limoges]. Université de Limoges, p. 75.

D

Donnelly J (2001) Folic acid. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 38(3), p183–223.

Doyle J ; Riley M (2021) Quantification of folate vitamers in human serum using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Clinical Biochemistry*, 92, p45–52.

Dubost E ; Dupuis A (2011) La prise en charge des anémies par carence. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*, 7, p10–17.

Duthie S (2011) Folate and cancer: how DNA damage, repair and methylation impact on colon carcinogenesis. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 34(1), p 101–109.

E

Eitenmiller R ; Landen W (1999). *Folates*. In *Vitamin analysis for the health and food sciences* (p 411–465). CRC Press LLC, Boca Raton.

El Ayoubi L ; Comte F(2018). Les conséquences des régimes végétariens et végétaliens pendant la grossesse et la lactation, sur la femme enceinte, le fœtus, le nouveau-né et le nourrisson. *La Revue Sage-Femme*, 17, 54–62.

El Hioui M ; Ahami A ; Aboussaleh Y ; Rusinek S ; Soualem A (2016). Prévalence de l'anémie chez les femmes en âge de procréer dans la région de Kénitra (Maroc). *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 18(2), 456–463.

Eudes A ; Bozzo G (2008). *Metabolism of the folate precursor p-aminobenzoate in plants - Glucose ester formation and vacuolar storage. Journal of Biological Chemistry*, 283(22), 15451–15459.

Exphar (2023). *Traitement de l'anémie mégaloblastique par carence en acide folique. Émile C (2010). Prise en charge de l'anémie normocytaire. Bio*, 21, 9–11.

F

Federici L ; Sultan C ; Godeau B (2007). *Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature. La Revue de Médecine Interne*, 28, 225–231.

Fermo E ; Vercellati C ; Bianchi P (2021). *Screening tools for hereditary hemolytic anemia: new concepts and strategies. Expert Review of Hematology*, 14(3), 281–292.

G

Garraud O (2011). *Plaquettes sanguines, réponses aux signaux de danger infectieux et inflammation : vers un nouveau paradigme Transfusion Clinique et Biologique*, 18, 165–173

Goyer A; Iarionova V (2004). *Folate biosynthesis in higher plants. DNA cloning, heterologous expression, and characterization of dihydroneopterin aldolases. Plant Physiology*, 135(1), 103–111.

Gregory J ; Quinlivan E (2002). *In vivo kinetics of folate metabolism. Annual Review of Nutrition*, 22, 199–220.

Gregory J ; Scott C (1996). *Advances in food and nutrition research. In Mathematical modeling in experimental nutrition: Vitamins, proteins, methods (1st ed, p. 86). San Diego: Academic Press.*

Guenard H (2001). *Physiologie humaine (3e éd, p 436). Groupe Liaison s.a.*

Guermache F (2008). *Évaluation de la prévalence de l'anémie chez les femmes enceintes au niveau de la wilaya de Blida. Mémoire de fin d'études, Université Saad Dahlab Blida.*

Guralnik J ; Eisenstaedt R ; Ferrucci L ; Klein H ; Woodman R (2004). *Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood*, 104(2263–2268)

Guéant J (2013). *Coenzymes et vitamines. Récupéré de 36. Sebahoun, G. (2005). Hématologie clinique et biologique (2e éd., p. 38). Rueil Malmaison : Arnette, Groupe Liaisons SA.*

Heseker H (2009). *Folate intake and status in the United States and Germany. Public Health Reviews*, 31(2), 221–228.

Horn F ; Lindenneher G ; Grilhosl C ; Moc I ; Berghold S ; Schneider N; Munster B (2005). *Biochimie Humaine. Médecine Science – Flammarion*, p 484.

I

IshikawaT ; Machida C (2003). *The GLOBULAR ARREST1 gene, which is involved in the biosynthesis of folates, is essential for embryogenesis in Arabidopsis thaliana. Plant Journal*, 33(2), 235–244.

J

Jadot, G. (1994). *Antioxydants et vieillissement (1st ed). Editions John Libbey Eurotext.* (p.90)

Johnson L (2024). *Carence en folate. Université de l'Arkansas pour les sciences médicales. Dans MSD Manuel – Professionnels de la santé. Consulté en mai 2025.*

K

Kahla, L., & Farhat, K. (2015). *Le don du sang: Enquête réalisée auprès du CTS de Biskra (Mémoire de fin d'études). Institut National de Formation Supérieure Paramédicale de Biskra*, (62 p)

Koury M ; Mahmud M (2009). *Origin and development of blood cells. Clinical Chemistry*, 55(1), 79–105.

Klaus S; Wegkamp A ;quot A (2005)*nudix enzyme removes pyrophosphate from dihydroneopterin triphosphate in the folate synthesis pathway of bacteria and plants." J Biol Chem* 280(7): 5274-80.

L

Liang P ; Anderson K (1998). *Substrate channeling and domain-domain interactions in bifunctional thymidylate synthase-dihydrofolate reductase. Biochemistry*, (p.37-35).

Lubetzki, J., Duprey, J., & Warnet, A. (1978). *Maladies métaboliques et de la nutrition : Physiopathologie clinique. J.B. Baillière.*(p.159)

M

Mahfoud M ; Belkheir A ; Boulahbal F (2018). *Prévalence de l'anémie chez les femmes enceintes consultant à l'établissement public hospitalier d'El-Harrach, Alger. Revue algérienne des sciences médicales*, 52(1), 23–30.

Mahfoud N ; Saidi D ; Abdi A (2018). *Fréquence de la carence en vitamine B12 chez des patients anémiques à l'hôpital Mustapha Pacha d'Alger. Revue Médicale de l'Université d'Alger*, 33(2), 112–118.

Marieb E (2008). *Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie (8e éd)*. Pearson Education France, Paris, 631 p.

Marieb, E. N., & Hoehn, K. (2019). *Human Anatomy & Physiology (11th ed.)*. Pearson Education.

McNulty H ; Pentieva K (2009). *Folate bioavailability*. In L. B. Bailey (Ed), *Folate in health and disease (2e éd, p 25–47)*. CRC Press.

Medkour T (2008). *Modélisation Mathématique et Simulation Numérique de la Polymérisation de l'Hémoglobine Drépanocytaire (Doctoral dissertation)*. Université Paris XII, Paris, (p 257)

Mehta A ; Hoffbrand A (2003). *Hématologie (1ère éd, p 62)*. Paris : De Boeck.

Michalak SS; Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, (2020) Gil L. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immunity & Ageing.*; (p.17).

Mohebi A ; & Cudennec, T (2016) Fiche 48 – L'anémie. In *Guide Pratique du Vieillissement: 75 Fiches pour la conservation de l'autonomie par les professionnels de la santé (pp. 281-285)*.

Mouillon J ; Ravanel, S (2002). *Folate synthesis in higher-plant mitochondria: coupling between the dihydropterin pyrophosphokinase and the dihydropteroate synthase activities; Biochemical Journal 363: 313-319*.

MSD Manuals. (2023). *Anémies mégaloblastiques macrocytaires*.

Mulloy W (1990). *Folate deficiency anemia among pregnant females in rural Haiti*. In S.Herberg, P Galan, & H. Dupin (Eds.), *Aspects actuels des carences en fer et en folates dans le monde (pp. 403-408)*..

M K Steindal A E; Porojnicu, A. C; Juzeniene A; Vorobey A; Johnsson, A; Moan,J.(2005) *Ultraviolet photodegradation of folic acid. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 80(1), 47–55*.

N

Naas H (2023). *Study of iron deficiency in a population of blood donors in Tlemcen – Algeria(p.125)*

Naik, R. , Smith, L. M., & Lanzkron, S. *Laboratory evaluation of platelet counts in sickle cell disease. American Journal of Pathology, 190(9), 1801–1810 (2020)*.

Neuburger, M ; Rebeille, F ; (1996) *Mitochondria are a major site for folate and thymidylate synthesis in plants." Journal of Biological Chemistry 271(16)*

O

Organisation mondiale de la Santé (2019). *Anemia among children* (p 12).

Organisation mondiale de la Santé (2015). *Ligne directrice : Concentrations optimales de folates sériques et érythrocytaires chez les femmes en âge de procréer pour la prévention des anomalies du tube neural* (p 34)

Orsomando G ; Bozzo G ; Garza R ; Blevins R ; Bryce J ; Rhodes D ; Hanson A (2006). *Evidence for folate-salvage reactions in plants*. *Plant Journal*, 46(3), 426–435.

P

Page C ; Curtis M (1999). *Pharmacologie intégrée* (1ère éd, p 491). Paris ; Bruxelles : De Boeck University.

Perutz F (2018). *Hémoglobine*. *Encyclopædia Universalis* (p10-12).

Pfeiffer, C. M. ; Hughes, J. P. ; Lacher D ; Bailey R ; Berry R ; Zhang M ; Yetley E ; Rader J ; Sempos C ; Johnson C (2012). *Estimation des tendances en matière de folate sérique et érythrocytaire dans la population américaine avant et après la fortification à l'aide de données ajustées en fonction des dosages de la NHANES 1988–2010*. *The Journal of Nutrition*, 142(5), 886–893.

Preynat A (2009). *Interactions acide folique - vitamine B12 - méthionine : effets sur le métabolisme hépatique et la productivité des vaches laitières* (thèse de doctorat, Université Laval, p 200).

Q

Quinlivan E ;Roje S (2003). *The folate precursor p-aminobenzoate is reversibly converted to its glucose ester in the plant cytosol.* *J Biol Chem* 278(23): 20731-7.

R

Ravanel S ; Cherest H ; Rébeillé F ; Douce R (2001). *Tetrahydrofolate biosynthesis in plants: Molecular and functional characterization of dihydrofolate synthetase and three isoforms of folylpolyglutamate synthetase in Arabidopsis thaliana*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(26), 15360–15365.

Rébeillé F ; Macherel D ; Mouillon J ; Garin J ; Douce R (1997). *Folate biosynthesis in higher plants: Purification and molecular cloning of a bifunctional 6-hydroxymethyl-7,8-dihydropterin pyrophosphokinase/7,8-dihydropteroate synthase localized in mitochondria*. *EMBO Journal*, 16(5), 947–957.

Rébeillé F ; Ravanel S ; Douce R (2006). *Folate biosynthesis in plants: An attractive target for herbicide design*. In Romeo (Éd), *Natural Products* (Vol. 40, p 235–257). Springer.

Rébeillé F ; Ravanel S ; Tissut M ; Douce R (2006). *Folates in plants: biosynthesis, distribution, and enhancement. Physiologia Plantarum*, 126(3), 330–342.

Reece J ; Urry L ; Cain M ; Wasserman S ; Minorsky P ; Jackson R (2011). *Blood composition and function. In Campbell biology (10e éd, p 928–931). San Francisco, CA : Pearson.*

Relton C ; Wilding C ; Laffling A ; Binks K ; Tawn E ; Burn J ; Bishop D (2005). *Genetic variation in the maternal folate pathway and risk of neural tube defects in a UK population. Journal of Medical Genetics*, 42(11), 806–810.

Richard D (2012). *Biologie : tout le cours en fiches : licence, CAPES, prépas (2e éd, p 264). Paris : Dunod.*

S

Santos J ; Araújo P ; Silva M (2014). *Influence of environmental factors on the stability of folic acid. Food Chemistry*, 156, 94–100.

Scheckel C (2022). *Autoimmune hemolytic anemia: Diagnosis and differential diagnosis. Hematology/Oncology Clinics*, 36(2), 315–324.

Serge V ; Hoogewijs D ; Bailly X ; Mizuguchi K ; Dewilde S ; Moens L ; Vanfleteren J (2007). *A model of globin evolution. Gene*, 398(1–2), 132–142.

Shane B (2011). *Historique de l'évaluation du statut en folates : implications pour la mesure des biomarqueurs dans NHANES. The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(1), 337S–342S.

Smaili F (2003). *Abrégé d'hématologie (p 10, 13, 21, 23). Office des publications universitaires, 1, place centrale de Ben Aknoun (Alger).*

Société française de pédiatrie (1995). *Acide folique et grossesse. Archives de Pédiatrie (2e éd, p 173–180). Elsevier.*

Storozhenko S ; Brouwer V ; Zhukovskaya N ; Kushnir S ; Ghiassi A ; Lambert W ; Van Der Straeten D (2007). *Folate fortification of rice by metabolic engineering. Nature Biotechnology*, 25(11), 1277–1279.

Suh J ; Herbig A ; Stover P (2001). *New perspectives on folate catabolism. Annual Review of Nutrition*, 21, 255–282.

T

Thoulon C (1989). *Diététique 1 : Nutriments, aliments et technologies alimentaires (p 215). Simep Édition.*

Tsiftoglou A ; Tsamadou A ; Papadopoulou L (2006). *Heme as key regulator of major mammalian cellular functions: Molecular, cellular, and pharmacological aspects. Pharmacology & Therapeutics*, 111(2), 327–345.

V

Van de Graaff K ; Rhees R (2002). *Anatomie et physiologie humaines* (pp. 105–109). Paris : Ediscience.

Vandeviviere J ; Fondu P ; Van den Bergh V (2012). *Folates et anémie : épidémiologie et aspects cliniques*. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 26(4), 187–194.

Varet B (2012). *Le livre de l'interne : Hématologie* (3e éd , p 4). *Problèmes diagnostiques et conduites à tenir*.

Varet B (2014). *Anémie*. In *Du symptôme à la prescription en médecine générale* (2e éd, p 715–722).

W

Weiss, G., & Goodnough, L. T. (2020). *Anemia of chronic disease*. *New England Journal of Medicine*, 352(10), 1011–1023.

Werner-Felmayer G; GoldererG; (2002). *Tetrahydrobiopterin biosynthesis, utilization and pharmacological effects*. *Current Drug Metabolism* 3(2): 159-173.

Wood E (1996) , *biochemistry* (24th ed). RK Murray, DK Granner, PA MayesVW Rodwell. *Appleton Lange Biochemical Education*, 24(4), 237-
Ysaura P (2014). *Acide folique et grossesse des recommandations appliquées, des malformations évitées. Enquête au CHU 39;Angers chez des femmes en suites de couches*. Université Angers, UFR sciences pharmaceutiques et ingénierie de la santé. p 29-129

Z

Zakareia Z ; Ahmed R ; Hassan M (2019). *Étude sur la stabilité de l'acide folique*. *International Research Journal of Pharmacy*, 11(4), p 8.

Zinebi A (2017). *Profil étiologique des anémies dans un service de médecine interne*. *The Pan African Medical Journal*, (p 26), Article 10.

Résumé

L'anémie est un trouble hématologique fréquent, se manifestant par une diminution du taux d'hémoglobine ou du nombre de globules rouges, ce qui réduit la capacité du sang à assurer un transport efficace de l'oxygène vers les tissus. Ses causes sont multiples et incluent les carences nutritionnelles, les pertes sanguines et certaines maladies chroniques. Parmi les différentes formes d'anémie, l'anémie mégaloblastique se distingue par une altération de la synthèse de l'ADN, menant à la production de cellules sanguines de grande taille et immatures appelées mégalo blastes. Cette forme est principalement liée à une carence en acide folique (vitamine B9), un micronutriment essentiel à la division cellulaire et à la synthèse des acides nucléiques. Dans ce cadre, une étude épidémiologique a été menée au service d'hématologie de l'hôpital Bouzidi Lakhdar wilaya de Bordj Bou Arréridj, sur un échantillon de 210 patients, dans le but d'évaluer la prévalence de l'anémie mégalo blastique liée au déficit en folates. Les résultats ont révélé une prédominance féminine (60 %), avec une majorité des cas dans la tranche d'âge de 46 à 88 ans. La carence en acide folique représentait 27 % des cas d'anémie diagnostiqués, dont 72 % concernaient des femmes. Les formes modérées à sévères étaient les plus fréquentes, soulignant la nécessité d'un dépistage précoce et d'une prise en charge nutritionnelle adéquate. Ces données mettent en évidence l'importance d'une surveillance des apports en folates, notamment chez les femmes en âge de procréer, et appellent à des études complémentaires à l'échelle régionale afin de mieux cerner les facteurs impliqués dans cette carence.

ملخص

فقر الدم اضطراب دموي شائع يتميز بانخفاض الهيموغلوبين أو عدد خلايا الدم الحمراء، مما يقلل من قدرة الدم على نقل الأكسجين بكفاءة إلى الأنسجة. أسبابه متعددة وتشمل نقص التغذية وفقدان الدم وبعض الأمراض المزمنة. من بين أشكال فقر الدم المختلفة، يتميز فقر الدم ضخّم الأرومات بضعف تكوين الحمض النووي، مما يؤدي إلى إنتاج خلايا دم كبيرة وغير ناضجة تسمى الخلايا ضخمة الأرومات. يرتبط هذا الشكل في المقام الأول بنقص حمض الفوليك (فيتامين ب9)، وهو عنصر غذائي دقيق ضروري لانقسام الخلايا وتكوين الأحماض النووية. في هذا السياق، أجريت دراسة وبائية في قسم أمراض الدم بمستشفى بوزيدي لخضر، ولاية برج بوعريّيج، على عينة من 210 مريضًا، بهدف تقييم انتشار فقر الدم ضخّم الأرومات المرتبط بنقص حمض الفوليك. كشفت النتائج عن غلبة الإناث (60٪)، مع غالبية الحالات في الفئة العمرية من 46 إلى 88 عامًا. شكّل نقص حمض الفوليك 27٪ من حالات فقر الدم المُشخّصة، 72٪ منها لدى النساء. وكانت الحالات المتوسطة إلى الشديدة هي الأكثر شيوعًا، مما يُبرز ضرورة الفحص المُبكر والرعاية الغذائية المُناسبة. تُسلط هذه البيانات الضوء على أهمية مُراقبة مُتناول حمض الفوليك، وخاصةً لدى النساء في سن الإنجاب، وتدعو إلى إجراء دراسات إضافية على المستوى الإقليمي لتحديد العوامل المُؤثرة في هذا النقص بشكل أفضل.

Abstract

Anemia is a common hematological disorder characterized by a decrease in hemoglobin or red blood cell count, which reduces the blood's ability to efficiently transport oxygen to tissues. Its causes are multiple and include nutritional deficiencies, blood loss, and certain chronic diseases. Among the various forms of anemia, megaloblastic anemia is distinguished by impaired DNA synthesis, leading to the production of large, immature blood cells called megaloblasts. This form is primarily linked to a deficiency in folic acid (vitamin B9), a micronutrient essential for cell division and nucleic acid synthesis. In this context, an epidemiological study was conducted in the hematology department of Bouzidi Lakhdar Hospital wilaya of Bordj Bou Arréridj, on a sample of 210 patients, with the aim of assessing the prevalence of megaloblastic anemia linked to folate deficiency. The results revealed a female predominance (60%), with a majority of cases in the age group of 46 to 88 years. Folic acid deficiency accounted for 27% of diagnosed anemia cases, 72% of which concerned women. Moderate to severe forms were the most frequent, highlighting the need for early screening and adequate nutritional management. These data highlight the importance of monitoring folate intake, particularly in women of childbearing age, and call for additional studies at the regional level to better identify the factors involved in this deficiency.