

## Anémie mégaloblastique

### Introduction

- L'acide folique et vitamine B<sub>12</sub> sont des facteurs exogènes indispensables à l'hématopoïèse, essentiellement à l'érythropoïèse ; elles interviennent dans la synthèse d'ADN. Une carence de l'une de ces vitamines est responsable d'anémie macrocytaire mégaloblastique arégénérative
- L'absence d'anémie et même de macrocytose n'exclut cependant pas une carence vitaminique, une anémie macrocytaire mégaloblastique peut révéler une pathologie congénitale de ces deux vitamines ou encore de la thiamine ou de la biosynthèse des acides nucléiques

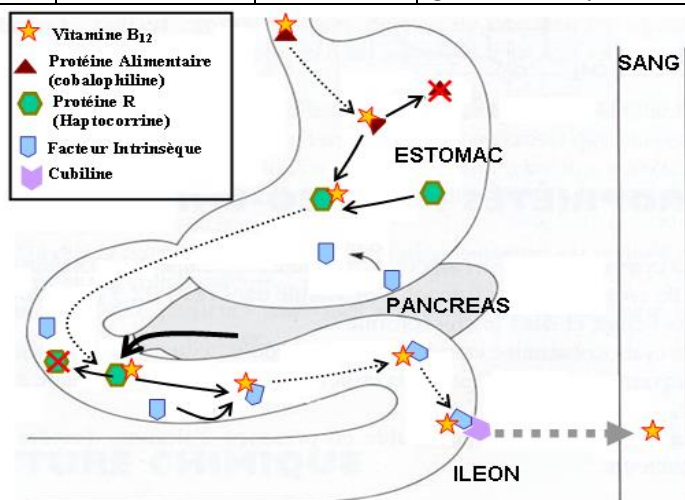
### Intérêt de la question

- Anémie responsable 25% de l'ensemble des anémies ; moins fréquente que l'anémie ferriprive
- Carence en acide folique : fréquente dans les pays en voie de développement (carence d'apport souvent associée à une carence en fer)
- Carence en vitamine B<sub>12</sub> la cause la plus fréquente est la malabsorption ; dominée par la maladie de Biermer

| Vitamine                       | Source  | Besoins/jour | Siège   | Réserve   | Carence        | Fonction  |
|--------------------------------|---|--------------|---|---|----------------|---|
| <b>Folate</b>                  | Très répandue dans les légumes frais, levure, fruit, viande, foie, œuf, protéine animale. | 200-300 µg   | Jéjunum : partie proximale  | Tous les tissus hépatiques<br>Epuisable<br>En 4 mois<br>5-10 mg | D'apport       | Synthèse de l'ADN   |
| <b>Vitamine B<sub>12</sub></b> | Produit animaux, viande, foie, poisson.   | 2-5 µg       | Partie distale iléale<br>Nécessite la liaison avec un facteur intrinsèque | Hépatique<br>Epuisable en<br>3-5 ans<br>2-5 mg                  | Mal Absorption | Synthèse ADN<br>Constitution d'un composant entraînant dans la constitution des graines de myéline. |

### Vitamine B<sub>12</sub>

- Absorption : les protéases et le HCl du suc gastrique coupent la liaison entre la vitamine B<sub>12</sub> et les protéines alimentaires. La seule diminution de l'acidité gastrique peut donc induire une carence fruste (retrouvée dans les gastrites des personnes âgées ou même lors de traitements antiacides). Les cobalamines sont ensuite liées à une protéine R salivaire dans l'estomac. Arrivées dans le duodénum, elles en sont détachées en pH basique grâce aux sucs pancréatiques. Elles sont ensuite transférées sur le facteur intrinsèque, glycoprotéine sécrétée par les HCl également). Attachée au facteur intrinsèque, ce n'est que dans l'iléon qu'elle est absorbée
- À la surface des cellules de la muqueuse iléale existe un récepteur qui fixe l'ensemble facteur intrinsèque + vitamine B<sub>12</sub> ensuite internalisé par la cellule. La vitamine B<sub>12</sub> y est séparée du facteur intrinsèque ; elle s'attache à une protéine de transport, la transcobalamine II (TC II) qui la transporte jusqu'aux sites de stockage (foie, rate, reins, cœur) et d'utilisation (cellules souches de la lignée myéloïde). D'autres transcobalamines comme la TC III servent au stockage tissulaire

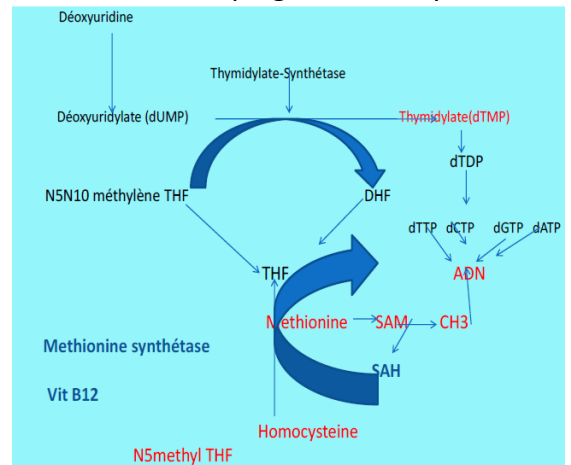


## Physiopathologie

La carence en acide folique ou vitamine B<sub>12</sub> aboutit à un défaut de synthèse de l'ADN, ce défaut de la synthèse bloque la cellule en phase S → retard de maturation nucléaire, alors que le cytoplasme subit une maturation normale (s'enrichit en ARN basophile). L'ADN est instable ce qui provoque des cassures chromatiniennes et chromosomique, la cellule est plus sensible à la cancérogenèse. Des anomalies cinétiques sont aussi observées. Les précurseurs médullaires sont ralentis, voire arrêtés au niveau de la phase S et G<sub>2</sub> du cycle cellulaire, et une apoptose accrue, donc, il existe une hématopoïèse inefficace en raison d'un taux élevé de mort cellulaire. La carence en acide folique ou vitamine B<sub>12</sub> → ralentissement de la multiplication cellulaire, ceci va toucher les tissus à renouvellement rapide : tissu hématopoïétique, tissu digestive

- **Tissu hématopoïétique** : mégalo-blaste désigne un gigantisme cellulaire au niveau des érythroblastes
  - Mitoses sont diminuées → macrocytose
  - Mégalo-blaste : fragile → avortement intra-médullaire : expliquant l'apparition d'un subictère
  - Gigantisme au niveau des autres lignées
  - Granuleux périphérique : leucocyte polynucléaires neutrophiles hyper-segmentés
  - Plaquette : thrombopénie : macro thrombocyte
- **Cellule à renouvellement rapide** : muqueuse digestive, qui deviennent atrophiques → glossite et la diarrhée

**Piège des méthyl-folate** : une carence en folates inhibe la synthèse du thymidylate (dTTP) qui, après phosphorylation, génère du dTDP. Cette étape est limitante dans la biosynthèse de l'ADN car le dTTP provient du désoxyuridylylate (dUMP) dans la réaction utilisant la thymidylate synthase comme enzyme et le 5,10 méthylèneTHF sous forme de polyglutamates comme coenzyme. La vitamine B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> 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 » La cause de la neuropathie est incertaine. Une des hypothèses est que la neuropathie liée à la carence en B<sub>12</sub> serait la conséquence d'un défaut de conversion de la méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, adénosyl B<sub>12</sub>-dépendant, et d'une production excessive d'acides gras à nombre impair de Carbones. Une autre hypothèse est que la neuropathie est en relation avec une hypo-méthylation des protéines du système nerveux. Cette hypo-méthylation serait la conséquence du défaut de conversion de l'homocystéine en méthionine et donc d'une synthèse réduite de SAM et de taux accrus de SAH, avec réduction du rapport SAM/SAH, diminution de la méthylation de la myéline, et de ce fait démyélinisation



Une prévalence élevée de carences en folates (15 % à 38 %) est observée chez des sujets cliniquement déprimés, la plupart d'entre eux ne présentant ni anémie, ni macrocytose. Il est possible que cette prévalence élevée de carences foliques soit le résultat d'une dénutrition. Le fait que la supplémentation folique améliore l'humeur signifie qu'un statut folique déficitaire peut contribuer au syndrome dépressif

### Carence en folates

- **Accumulation dUMP** : va conduire à l'incorporation anormale d'uracile dans l'ADN : une mutation ponctuelle, une instabilité génétique, des cassures simples brins, doubles brins puis à des dommages chromosomiques contribuant à la carcinogénèse
- **Diminue la formation de dTTP** : va nuire à la synthèse et à la réparation de l'ADN. Une carence en 5-MTHF peut donc conduire à une hypo-méthylation de l'ADN qui est associée à une augmentation de l'expression des gènes

## **Diagnostic positif**

**Clinique** : le début le plus souvent insidieux. Le syndrome anémique apparaît progressivement, parfois, la carence peut être découverte en l'absence d'anémie, voire de macrocytose, lors d'une complication liée à la carence ou dans un contexte de maladie auto-immune, comme c'est parfois le cas dans la maladie de Biermer. La carence diagnostiquée chez des malades asymptomatiques, à l'occasion d'un hémogramme réalisé pour d'autres motifs, qui révèle une macrocytose

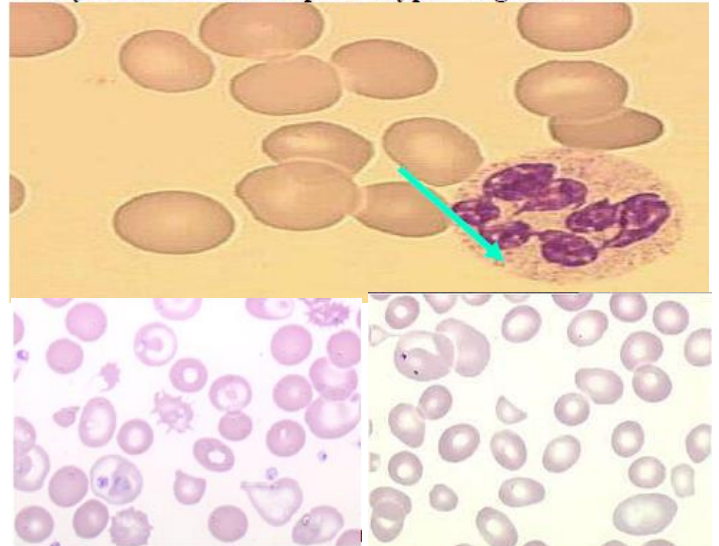
- **Syndrome anémique** : elle représente souvent l'essentiel du tableau clinique. L'anémie se développe habituellement progressivement, avec son cortège de signes fonctionnels, dyspnée d'effort, angor éventuellement. Elle peut comporter une note hémolytique avec sub-ictère, d'où le teint cireux
- **Syndrome digestif** : une glossite de Hunter avec langue lisse, dépapillée, vernissée, et brûlure au contact de certains aliments, est fréquente, ainsi qu'une stomatite angulaire. Parfois, il existe des troubles dyspeptiques avec diarrhée et perte de poids, en relation avec une malabsorption due à une anomalie des épithéliums
- **Syndrome neuropsychiatrique** :
  - **Syndrome cordonal postérieur** : ataxie et signe de Romberg, trouble de la sensibilité profonde
  - **Syndrome pyramidal** :
    - **Début des signes** : Babinski bilatérale
    - **Tardive** : diminution de la force motrice avec hyper-réflexie et évolution paraplégie spasmodique
  - Les signes d'atteinte neurologique à type de sclérose combinée de la moelle sont surtout observés dans les carences en vitamine B<sub>12</sub>. Ils sont inconstants mais néanmoins préoccupants à cause du risque de séquelles. Ils apparaissent après traitement insuffisant ou inadéquat de l'anémie, par exemple traitement par acide folique seul d'une carence en vitamine B<sub>12</sub>. Ils se manifestent même parfois en l'absence de toute anémie, révélant la carence en vitamine B<sub>12</sub> ou à la faveur d'une interruption prolongée de la vitaminothérapie
  - Des neuropathies périphériques sont parfois observées, mais plus fréquemment au cours des carences en folates. Au cours de ces dernières, des symptômes cérébelleux
  - Une névrite optique avec perte progressive de la vision peut être aussi observée essentiellement au cours des carences en vitamine B<sub>12</sub>
  - Les symptômes psychiatriques divers sont rapportés : fatigue intellectuelle, pertes de mémoire, syndrome dépressif, voire psychose et démence. Les signes psychiatriques peuvent apparaître même en l'absence d'anémie et/ou de macrocytose. Ils sont améliorés, voire curables, par vitaminothérapie. La manifestation neuropsychiatrique la plus couramment observée dans la carence en folates est la dépression
- **Autres manifestations** :
  - **Stérilité** : la carence en vitamine B<sub>12</sub> s'accompagne généralement de stérilité réversible après vitaminothérapie
  - **Splénomégalie**
  - **Déficits immunitaires** : une carence profonde en vitamine B<sub>12</sub> et/ou en folates est souvent associée à une diminution des immunoglobulines sériques dont le taux se normalise après traitement. Des anomalies de l'immunité cellulaire, affectant soit les neutrophiles, soit les lymphocytes, ont été rapportées chez les patients présentant une carence folique
  - **Carence en folates et risque de cancers** : la carence en folates peut être associée à une prédisposition accrue aux lésions précancéreuses et cancéreuses dans plusieurs tissus épithéliaux. La relation entre statut folique et risque de cancer est surtout évidente dans le cas des cancers colorectaux, même si la carence en folates n'est pas le facteur causal unique de la cancérogenèse. Elle peut contribuer au développement du cancer, associée à d'autres facteurs

## Biologie

- **Hémogramme** : Une anémie macrocytaire avec taux de réticulocytes bas ou normal est le caractère habituel d'une carence vitaminique, quoique, plusieurs autres pathologies puissent être révélées ou associées à une anémie macrocytaire. À l'inverse, le VGM peut être normal et l'anémie absente. Les taux de plaquettes et de globules blancs, neutrophiles et lymphocytes, sont souvent diminués, essentiellement au cours des carences profondes
  - Anémie macrocytaire normochrome arégénérative : hémoglobine = 3-10 g/dl
  - VGM > 100-130 %
  - CCMH est normal
  - Taux de globules blancs : normal ou diminution (leucopénie, neutropénie)
  - Taux de plaquette : normal ou thrombopénie

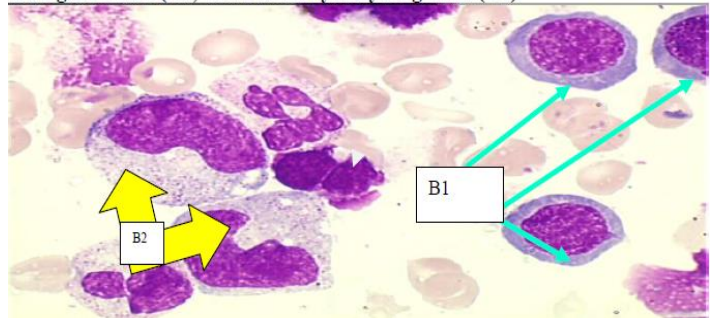
- **Frottis sanguin** : L'examen du frottis sanguin montre des anomalies variées. Les anomalies morphologiques des globules rouges associent couramment une anisocytose, une macro-ovalocytose, une poikilocytose, une polychromasie, des hématies en « poire » et souvent des corps de Jolly dans de nombreuses hématies témoignant d'un trouble de division cellulaire. Une schizocytose est souvent présente, notamment dans les carences sévères en vitamine B<sub>12</sub>. L'intensité de ces anomalies dépend du degré de l'anémie, et le VGM peut être parfois normal en raison de l'importante schizocytose. La lignée blanche n'est pas épargnée : les polynucléaires sont souvent hyper-segmentés, avec un noyau de cinq lobes ou plus. Cette hyper-segmentation des polynucléaires est un signe très précoce de carence vitaminique, apparaissant avant l'anémie et même la macrocytose, et pouvant persister plusieurs semaines, voire plusieurs mois après traitement vitaminique

a. Polynucléaire neutrophile Hyper segmenté



- **Médullogramme** : un excès d'érythroblastes immatures, la plupart de grande taille, d'où le nom de mégaloblastes. Les mégaloblastes se caractérisent par asynchronisme entre la maturation du cytoplasme et celle du noyau le noyau garde une apparence immature avec chromatine fine et peu condensée à tous les stades de maturation, tandis que la maturation du cytoplasme est normale. La présence d'érythroblastes binucléés ou multinucléés n'est pas rare. Ces caractères cytologiques, témoignant d'une dysérythropoïèse, Les précurseurs de la lignée granuleuse sont aussi de grande taille, notamment les métamyélocytes et les myélocytes

b. Mégaloblastes (B1) deux métamyélocytes géants (B2)



- **Dosages vitaminiques** : Ils sont réalisés dans le sérum pour la vitamine B<sub>12</sub> et les folates et dans les érythrocytes pour les folates car le taux de folates érythrocytaires est un reflet plus fidèle des réserves de l'organisme en folates que les folates sériques soumis à des fluctuations rapides sous l'effet des variations de régime, ou de la prise de certains médicaments. Plus rarement, est pratiqué un dosage de folates dans le liquide céphalorachidien, où les concentrations sont trois à quatre fois supérieures à celles du sérum. Le taux des folates intrarachidiens a un intérêt dans le diagnostic et le suivi d'anomalies congénitales des folates, un taux abaissé étant associé à des troubles neurologiques, il peut avoir aussi un intérêt dans le diagnostic de toxicité liée au méthotrexate, leuco-encéphalopathie

- Dans les carences en folates, le taux des folates dans le sérum et dans les hématies est diminué, tandis que le taux de vitamine B<sub>12</sub> sérique est normal
- Dans les carences en vitamine B<sub>12</sub>, le taux de vitamine B<sub>12</sub> dans le sérum est diminué, tandis que le taux de folates sériques est normal ou augmenté en raison du piège des méthylfolates, au contraire, le taux de folates érythrocytaires est diminué en raison d'un défaut de synthèse des poly-glutamates dans les carences en vitamine B<sub>12</sub>
- La bilirubine non conjuguée est élevée, fer sérique et de la ferritine sont élevés
- Taux de lactico-déshydrogénase (LDH) sérique qui atteint des valeurs excessivement élevées, surtout dans les carences profondes en vitamine B<sub>12</sub>
- Si pas de laboratoire pour prouver le déficit en vitamine : test thérapeutique qui consiste à donner des doses physiologique 1 µg de vitamine B<sub>12</sub>/jour voie intramusculaire ou 100 µg pendant 3 jours et surveillance de crises réticulocytaires, qui surviennent 4-10 jour du traitement
- Test à vitamine B<sub>12</sub> doit toujours précéder le test à l'acide folique (pour éviter le piège des folates, sauf dans les cas où on donne de l'acide folique en prévention (anémie hémolytique chronique et femme enceinte). Taux normal B<sub>12</sub> : 200-500 nano gramme/litre, Acide folique : 5-15 nano gramme/litre

|                                       | Carences en folates | Carences en vitamine B <sub>12</sub> |
|---------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|
| <b>Folates sériques</b>               | Très diminué        | Normal ou augmenté                   |
| <b>Folates érythrocytaires</b>        | Très diminué        | Diminué                              |
| <b>Vitamine B<sub>12</sub></b>        | Normal              | Très diminué                         |
| <b>Homocystéine sérique</b>           | Augmenté            | Très augmenté                        |
| <b>Acide méthylmalonique sérique</b>  | Normal              | Très augmenté                        |
| <b>Bilirubine sérique libre</b>       | Augmenté            | Augmenté                             |
| <b>Ferritine sérique</b>              | Augmenté            | Augmenté                             |
| <b>Lactico-déshydrogénase sérique</b> | Augmenté            | Très augmenté                        |

- **Autres examens :**

- **Dosage de deux métabolites : homocystéine et acide méthylmalonique :** Le taux d'homocystéine est modérément élevé dans les carences en folates, franchement élevé dans les carences en vitamine B<sub>12</sub>. L'acide méthylmalonique n'est élevé que dans les carences en vitamine B<sub>12</sub>. Ces tests métaboliques sont utiles à plusieurs égards. Ils permettent une détection précoce de carence vitaminique tissulaire, notamment dans des situations sans anémie ni macrocytose, avec seulement quelques anomalies morphologiques discrètes ; à l'inverse, des taux normaux de métabolites permettent souvent d'exclure une carence vitaminique dans les cas inexplicables d'hypo-vitaminémie B<sub>12</sub> sérique, comme c'est souvent le cas dans quelques pathologies hématologiques, lymphoïdes et notamment dans le myélome ou encore dans les cas d'hypo-folatémies non-carencielles, fréquemment observées dans les syndromes myélodysplasiques
- **Test de suppression :** ce test de suppression d'incorporation de thymidine tritiée (3HTdR) par la désoxyuridine froide [dU] dans l'ADN n'est réalisé que dans des laboratoires spécialisés. Il s'effectue sur des cellules médullaires obtenues lors de ponction de moelle osseuse en vue de l'examen morphologique. Il explore la synthèse de l'ADN via la synthèse du thymidylate à partir du désoxyuridylate. Dans les cellules médullaires normales, la dU froide, transformée en thymidylate, supprime presque totalement l'incorporation dans l'ADN de 3HTdR ajouté secondairement. Au contraire, dans les cellules de patients souffrant de carences vitaminiques, la dU suppression est incomplète en raison du blocage de la conversion du désoxyuridylate en thymidylate, voie directement folate-dépendante et indirectement cobalamine-dépendante ; de ce fait, l'incorporation de 3HTdR dans l'ADN est élevée. Cette anomalie est corrigée par l'addition de dérivés foliques en même temps que la dU dans les cas de carence en folates et par addition de vitamine B<sub>12</sub> ou d'acide folique dans les cas de carences en vitamine B<sub>12</sub>. Ce test a l'avantage d'identifier la carence en cause en moins de 24 heures. Il est normal dans les syndromes myélodysplasiques

## Diagnostic différentiel

- **Anémie macrocytaire non-carentielle arégénérative** : aplasie médullaire
  - **Cause médicamenteuses** : inhibe la synthèse d'ADN (antimitotique ; anti-inflammatoire ; colchicine ; antiépileptique)
  - **Autres causes** : cirrhose – alcoolisme
- **Anémie macrocytaire régénérative**
- **Anémie mégaloblastique non carentielle** : syndrome myélodysplasique

## Diagnostic étiologique

L'enquête repose sur l'interrogatoire : âge, sexe, prise médicamenteuse, antécédent.

L'interrogatoire diététique est important pour éliminer une carence d'apport en l'une de ces deux vitamines

- **Malabsorption** : est la cause la plus fréquente de carence en vitamine B12, maladie de Biermer ou autres malabsorptions. Le diagnostic de maladie de Biermer doit comporter une fibroscopie avec biopsie gastrique complétée par une recherche d'anticorps anti-cellules pariétales et anti-facteur intrinsèque dans le sérum, éventuellement par un tubage gastrique pour mesurer la chlorhydrie libre et le débit de facteur intrinsèque, le test de Schilling est abandonné. La recherche d'une malabsorption de folates comporte une biopsie de l'intestin grêle, à la recherche d'une atrophie villositaire

| Carence en folates  | Carence en vitamine B <sub>12</sub>   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Carences d'apports : malnutrition, régime déséquilibré, ébullition prolongée des aliments</li><li>• Malabsorptions : maladie cœliaque, sprue tropicale, résection jéjunale, affections du grêle, lymphomes...</li><li>• Excès d'utilisation ou de pertes :<ul style="list-style-type: none"><li>➢ Physiologiques : grossesse, allaitement, prématurité</li><li>➢ Pathologiques : affections hématologiques, anémies hémolytiques, myélofibrose, cancers, lymphomes, maladies inflammatoires, dialyse, psoriasis</li></ul></li><li>• Alcoolisme et hépatopathies</li><li>• Carences aiguës en folates : malades en réanimation, infections sévères chez des sujets carencés</li><li>• Médicaments : méthotrexate, pyriméthamine, triméthoprime, antifoliques, sulfasalazine (malabsorption), anticonvulsivants</li><li>• Anomalies congénitales : déficit en méthylènetétrahydrofolate réductase, autres déficits enzymatiques du métabolisme des folates, malabsorption congénitale des folates</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Carences d'apports : végétariens stricts</li><li>• Malabsorptions :<ul style="list-style-type: none"><li>➢ Causes gastriques : maladie de Biermer, autres gastriques atrophiques, gastrectomie partielle ou totale</li><li>➢ Causes intestinales : maladies inflammatoires : maladie de Crohn, pancréatite, sprue tropicale, maladie cœliaque diffuse, pullulations microbiennes, résection iléale étendue, infestation par le botriocéphale</li></ul></li><li>• Causes médicamenteuses : Colchicine (malabsorption), Protoxyde d'azote (inactivation de la vitamine B12)</li><li>• Anomalies congénitales : Déficit électif en facteur intrinsèque, Maladie d'Imerslund, Déficit en transcobalamine II, Mutants cobalamine A, B, C, D, E, F, G</li></ul> |

## Traitement d'une carence vitaminique

### But :

- Corriger la carence et recharger les réserves
- Traiter si possible la cause de la carence

### Schéma thérapeutique :

- **Vitamine B<sub>12</sub>** : est utilisée par voie intramusculaire dans la majorité des cas, sauf en cas d'allergie ou de traitement anticoagulant, où elle est remplacée par la B<sub>12</sub> par voie orale, aux mêmes doses mais quotidiennement
- **Acide folique** : est utilisé pour le traitement des carences, sauf en cas d'accidents médicamenteux par médicaments anti-foliques ou lors de l'utilisation du méthotrexate à fortes doses, ou encore dans les carences aiguës en folates. Dans ce cas, elle est remplacée par l'acide folinique injectable à des doses allant de 10 à 50 mg
- **Transfusion** : en cas d'anémie mal tolérée

### Armes thérapeutiques :

- **Transfusion** : inutile, sauf si l'anémie est mal tolérée mettant en jeu le pronostic vital
- **Carence en vitamine B<sub>12</sub>** :
  - **Hydroxy cobalamine** : ampoule 100-1000-5000-10000 gamma, Injection 100 gamma tous les 2 jours, 3 fois par semaine jusqu'à corriger l'anémie et reconstituer les réserves
  - **Traitement d'entretien** (préventif) : une injection de 1000 gamma tous les mois à vie (malabsorption)
  - **Trouble neurologique** : injection quotidienne de 1000 gamma/jours pendant plusieurs mois jusqu'à stabilisation ou disparition des troubles
  - **Contrôle gastrique** : tous les ans, fibroscopie → risque de régénérescence
- **Carence en acide folique** :
  - **Acide folique** : en comprimés de 5 mg (voie orale)
  - **Lidérfoline** : ampoule 5 mg- 50 mg en intramusculaire : 5-15 mg/j pendant 2 mois soit 4 cp/j chez l'adulte, 2 cp/j chez l'enfant et 1 cp/j chez le nourrisson
  - **Traitement préventif** :
    - Anémie hémolytique chronique : 2 cp/j
    - 1cp/j un à trois mois avant la conception et pendant le premier trimestre chez la femme enceinte

|                              | Carence en vitamine B <sub>12</sub>                                | Carence en folates   |
|------------------------------|--|--|
| <b>Formes</b>                | Hydroxocobalamine<br>Cyanocobalamine                               | Acide folique<br>Acide folinique   |
| <b>Voie d'administration</b> | Intramusculaire, très rarement orale                               | Orale : acide folique<br>Orale ou injectable : acide folinique   |
| <b>Doses</b>                 | 1 000 g tous les 2 jours pendant 15 jours à 1 mois                 | 5 mg à 10 mg/j : acide folique<br>Variable selon l'indication : acide folinique  |
| <b>Durée du traitement</b>   | 1 000 g/mois (à vie si malabsorption irréversible ou gastrectomie) | Fonction de la cause :<br>Limitée (quelques mois) en cas de grossesse ou de carence d'apports<br>Longue durée si hémolyse congénitale, dialyse |

## Surveillance

La réponse précoce au traitement est évaluée

- Sur l'ascension des réticulocytes, qui est maximale entre le 5<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour
- Par la normalisation du taux de globules blancs et de plaquettes entre le 3<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour, et par celle du taux d'hémoglobine entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>e</sup> mois
- La moelle redevient normoblastique en 48 heures, mais les métamyélocytes géants et les polynucléaires hyper-segmentés persistent pendant plusieurs jours, voire pendant plusieurs semaines.



## **Recommandations**

La prévention demeure la pierre angulaire dans la mise en place d'un programme de supplémentation en acide folique, axée sur un véritable plan de communication sociale dans le cadre de structures poly intégrées et de la multi-sectorialité.

- **Mettre en place une consultation pré-conceptionnelle** : pour mettre l'accent sur l'intérêt de la supplémentation en acide folique. Cette consultation doit être proposée à toutes les femmes : en pré-nuptial (certificat pré-nuptial), à l'arrêt de la contraception. Les femmes sous contraception orale, proposer une supplémentation en acide folique en attendant la mise sur le marché pharmaceutique de la contraception qui contient l'acide folique. La supplémentation ne peut être efficace que si elle est débutée trois mois avant la gestation et pendant le premier trimestre de la grossesse. Ce type de prévention est simple, peu cher et cohérent avec les données actuelles de la littérature, visant à prévenir les AFTN et réduire les coûts en termes de Santé publique
- **Supplémentation systématique en acide folique** :
  - **Pour les femmes sans antécédent particulier** : Acide folique 0,4 mg par jour trois mois avant la conception et pendant le premier trimestre et en encourageant une alimentation riche en fruits et en légumes
  - **Pour les femmes à risque élevé** : La supplémentation est de 5 mg d'acide folique trois mois avant la conception et pendant le premier trimestre pour : femmes diabétiques insulino-dépendants, femmes obèses, femmes avec des antécédents familiaux d'anomalie du tube neural, femmes traitées par certains médicaments antiépileptiques
- **Mettre en place un programme d'information, d'éducation et de communication** : Ciblant les femmes en âge de procréer et les femmes mariées à n'importe quelle consultation
- **Inclure dans l'enseignement gradué, le rôle et l'intérêt de l'acide folique sur la santé humaine** : pour médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, puéricultrices
- **Des actions de sensibilisation en direction du grand public** : Agir positivement à travers des programmes de sensibilisation sur les bienfaits de la supplémentation en acide folique par des spots publicitaires radiophoniques et télévisuels
- **Proposer aux firmes pharmaceutiques en Algérie** : La fabrication d'une spécialité pharmaceutique d'acide folique avec une posologie de 0,4mg
- Mettre en place un système d'enregistrement des malformations congénitales « Registre, » et ce pour pouvoir évaluer, l'impact de la supplémentation en folates