

D.N.C HASSEMI

Anémies mégalo-blastiques

DEFINITION- INTRODUCTION : ^{ils sont}

Les anémies mégalo-blastiques ^{des anémies} (diminution du taux d'hémoglobine qui est inférieur à 13 gr/dl chez l'homme, à 16 gr/dl chez le nouveau né à j1 et j2, à 14 gr/dl de j3 à 11 gr chez le NRS).

Macrocytaires (globules rouges de grande taille dépourvus de la pâleur centrale et dont le VGM est supérieur à 100 fl) caractérisées par la présence d'érythroblastes anormalement grands dans la moelle osseuse appelés mégalo-blastes.

Les anémies mégalo-blastiques sont dans la majorité des cas dues à une carence en facteurs antipernicieux (vit B12 et acide folique) mais elles peuvent être d'origine toxique ou néoplasique le traitement est à la fois supplétif et si possible étiologique.

EPIDEMIOLOGIE :

En ALGERIE et avant 1970, la carence en acide folique était de ^{la} la plus fréquente actuellement, du fait de la supplémentation systématique en acide folique des femmes enceintes, sa fréquence a beaucoup diminué, par contre la carence en vitamine B12 semble plus fréquemment diagnostiquée probablement en raison de l'absence de prescription de cette vitamine comme fortifiant.

La carence en vit B12 représente environ 3% des causes d'anémie chez ^{l'}adulte et est donc moins fréquente que la carence en fer évaluée à 25%.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

Les facteurs antipernicieux sont représentés par l'acide folique et vit B12.

Les folates :

Le terme de folate désigne l'acide folique et ses dérivés, l'acide folique intervient dans la synthèse de l'ADN et par conséquent à la réplication cellulaire.

L'acide folique devient biologiquement actif après réduction par la dihydrofolate réductase en dihydrofolates (DHF) et en tetrahydrofolates (THF).

Les folates sont exclusivement apportés par l'alimentation sous forme de polyglutamates, ils sont présents dans de nombreux aliments les légumes verts frais, les fruits, le foie, ils sont détruits par la cuisson prolongée.

Les besoins quotidiens chez l'adulte sont estimés entre 100 et 400 microgr et sont largement couverts par un régime alimentaire normal mais ils augmentent au cours de la grossesse et la croissance.

L'absorption digestive se fait au niveau du duodénum et du jéjunum proximal.

Les réserves principalement hépatiques sont faibles de 7 à 12 mg et correspondent à une autonomie de 3 à 4 mois environ.

La vit B12 (cobalamines) :

La vit b12 intervient dans la synthèse de la méthionine et dans la conversion de l'acide propénoïque en acide succinique le déficit de la synthèse de l'ADN observé dans la carence en vit b12 n'est pas du à un mécanisme direct mais semble faire intervenir un blocage du métabolisme des folates c'est le piège des folates.

Les besoins journaliers de la vit b12 sont estimés entre 2 et 5 microgr et sont apportés principalement par le foie, les viandes, les poissons, les œufs et les laitages.

Son absorption se fait au niveau de l'iléon distal après qu'elle ait fixé le facteur intrinsèque (F1) qui est sécrété par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique et qui est indispensable à la fixation de la vit B12 sur les villosités iléales.

Le transport plasmatique se fait par une protéine appelée la TRANSCOBALAMINE II.

L'organisme possède d'importantes réserves en vit B12 qui sont principalement hépatiques et qui sont estimées entre 3 et 5 mg, ces réserves permettent une autonomie de 3 à 5 ans et expliquent le caractère retardé des carences en vit B12.

NOTIONS PHYSIOLOGIQUES :

En cas de carence en facteurs antipernicieux : le défaut de synthèse de l'ADN se traduit par une réduction des mitoses qui est la cause du gigantisme des érythroblastes d'où mégalo-érythroblastes (car la taille des cellules diminue à chaque mitose).

Ces mégalo-érythroblastes présentent un développement asynchrone du noyau et du cytoplasme : le noyau conserve l'aspect observé dans les érythroblastes matures.

Une autre conséquence est l'érythropoïèse inefficace par hémolyse intra médullaire.

Le défaut de synthèse de l'ADN concerne également les cellules granuleuses et plaquettaires s'exprimant par une poly-segmentation des polynucléaires neutrophiles et une macrothrombocytose.

On note également une atrophie des cellules au niveau des muqueuses vaginales et digestives (cellules à reproduction rapide) d'où troubles digestifs et stérilité réversible.

Au niveau des cellules nerveuses, la carence en vitamine B12 entraîne un défaut de synthèse des gaines de myéline par défaut de synthèse de la méthionine, ceci explique la neuropathie qui est une sclérose combinée de moelle.

Les anémies mégalo-érythroblastiques d'origine toxique sont dues à la prise de certains médicaments utilisés comme antinéoplasique ou immunosuppresseurs ce sont pour la plupart des inhibiteurs compétitifs de la synthèse de l'ADN.

Les anémies mégalo-érythroblastiques d'origine néoplasiques sont dues à une anomalie de la cellule souche érythroblastique.

Diagnostic :

Diagnostic positif :

Les signes cliniques : sont dominés par :

Le syndrome anémique : est d'installation progressive comportant :

Une pâleur cutanéomuqueuse, un subictère conjonctival, une dyspnée d'effort, une asthénie pouvant à l'extrême confiner le malade au lit d'où le nom d'anémie pernicieuse.

Une spm modérée peut être notée.

Le syndrome digestif : est en rapport avec l'atrophie des muqueuses digestives, il comporte :

Une glossite atrophique avec une sécheresse de la bouche, brûlures au contact des aliments chauds et épicés. La langue est tout d'abord rouge et décapillée sur les bords, puis elle devient lisse, brillante totalement décapillée c'est la glossite de HUNTER.

-Troubles dyspeptiques et épisodes diarrhéiques régressant rapidement sous traitement substitutif.

Le syndrome neuro-anémique : survient électivement dans les déficits en vitamine B12 et peut même précéder l'anémie mais il survient rarement isolément.

Le tableau réalisé est celui de sclérose combinée de la moelle avec :

Un syndrome pyramide : signe de babinski bilatéral, une hyperreflectivité ostéo-tendineuse.

Un syndrome cordonal postérieur comportant des troubles neurologiques subjectifs notamment des crampes musculaires, une sensation de fourmillement des extrémités, une fatigabilité excessive à la marche.

On note également des troubles sensitifs objectifs : signe de romberg, signe de perte du sens de position des orteils et de la sensibilité vibratoire au diapason.

Autres signes :

Stérilité féminine réversible, asthénospermie chez l'homme.

Hyper pigmentation cutanée surtout au niveau des régions palmaires.

Les signes biologiques :

Hemogramme : monter : une anémie d'intensité variable (hb entre 3 et 10 gr/dl), macrocytaire (VGM sup à 100 fl), normochrome (CCMH normale).

Fréquemment une leucopénie et/ou une thrombopénie modérées est associée.

Pancytopenie parfois les réticulocytes sont normaux au bas.

Le frottis sanguin :

Montre des anomalies des GR une anisocytose avec des GR de grande taille sans paleur centrale polychromatophilie, ponctuations basophiles, cors de jolly, anneaux de cabot.

On note également des anomalies des PN qui sont de grande taille avec un noyau hypersegmenté.

Les plaquettes sont géantes.

Le medullogramme :

Montre une moelle riche apparaissant intensément bleue (basophilie due à la synthèse accrue d'ARN).

On note une augmentation du pourcentage des érythroblastes ainsi que leur taille : ce sont les MEGALOBLASTES (par baisse du nombre des mitoses).

Ces mégalo blasts ont un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique : les noyaux conservent l'aspect jeune avec une chromatine fine alors que l'hémoglobinisat ion du cytoplasme est normale.

Autres signe de dyserythropoiése motoses anormale, corps de jolly polyploidie.

Augmentation de la taille des myélocytes et métamyélocytes.

On peut observer des signes témoignant de l'hémolyse intra-médullaire :

Augmentation de la bilirubine libre sérique, augmentation des LDH.

Le fer sérique est normal ou augmenté, le CS (coefficient de saturation de la sidérophiline) est normal.

Dosages vitaminiques : ces dosages sont utiles pour affirmer une carence vitaminique mais nécessitent des laboratoires spécialisé on doit doser :

-Les folates sérique : VN = 5 à 15 micro g/l

-les folates erythrocytaires : VN=200 micro g/l

une baisse des taux érythrocytaire traduit une déplétion des reserves importante et déjà ancienne, alors qu'une baisse des taux sériques peut indiquer un déficit plus récent.

-la vit B 12 sérique :VN=200 a 500 ng/l

Tests thérapeutiques : sont utiles quand les dosages sont impossibles ou en attendant leurs résultats.

Ils consistent à injecter quotidiennement pendant 3 jours en IM les doses physiologiques de la vitamine suspectée, soit 1 microgr de vit B12 ou 50 microgr de l'acide folinique.

En cas de doute on commence par la vit B12 pour éviter le piège des folates.

En cas de carence vitaminique une crise reticulocytaire est obtenue entre le 5ème et le 10ème jour et le test est dit positif.

B-DIAGNOSTIC-DIFFÉRENTIEL :

La définition de l'anémie mégalo-blastique étant essentiellement morphologique, le diagnostic différentiel pose généralement peu de problèmes quelques difficultés doivent cependant être soulignées :

Les anémies macrocytaires non mégalo-blastiques sont observées dans les anémies fortement régénératives secondaires à des hémorragies massives, ou surtout à de grandes hémolyses.

Certaines aplasies médullaires sont caractérisées par une anémie macrocytaire avec une moelle mégalo-blastoïde le diagnostic doit être facilement redressé devant l'importance de la pancytopenie grâce à la biopsie de moelle.

On rencontre des anémies par carence vitaminique sans grande macrocytose ni mégalo-blastes franche, ce sont les formes décapitées par le traitement ou qui sont le fait de carences multiples (fer + foline ou fer + vit B12.)

Ces anémies sont soit macrocytaires hypochromes, soit dimorphes avec une double population macrocytaire normochrome et microcytaire hypochrome. plus souvent il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire le diagnostic est permis par le dosage du fer sérique, de la ferritine et des vitamines.

C-DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE :

CI-ÉTIOLOGIES DES CARENCES EN FOLATES :

1-carence d'apport alimentaire : se voit dans toute malnutrition, au cours de l'alcoolisme chronique, chez le nourrisson quand le régime lacté exclusif est longtemps poursuivi et au cours de certaines habitudes alimentaires notamment l'absence de légumes verts ou leur cuisson prolongée et systématique.

Carence relative par accroissement des besoins et excès d'utilisation :

- grossesse chez la multipare ou grossesse gémellaire, l'allaitement.
- au cours des anémies hémolytiques chroniques surtout congénitales, au cours de la croissance, les cancers.

3- malabsorption digestive : au cours des résections chirurgicales du grêle proximal, la maladie cœliaque, les lymphomes.

4-déficits congénitaux exceptionnels du métabolisme des folates.

C2-ÉTIOLOGIES DES CARENCES EN VITAMINE B12 :

1-carence d'apport : exceptionnelle, concerne les végétariens stricts.

2-malabsorption digestive : est la cause la plus fréquente.

-malabsorption digestive d'origine gastrique :

-gastrectomie totale parfois, partielle, la carence en vit B12 survient 4 à 5 ans après l'intervention.

-gastrite atrophique non spécifique.

-déficit congénital sélectif en facteur intrinsèque.

-surtout la maladie de BIERMER : est une malabsorption de la vit b12 due a un tarissement de la sécrétion du facteur intrinsèque par gastrite atrophique.

Elle touche généralement les femmes au delà de 40 ans de la race blanche.

Il s'agit d'une affection auto-immune due à la production d'auto anticorps antifacteur intrinsèque et anti-cellules pariétales de l'estomac. elle est fréquemment associée aux autres affections auto immunes notamment le vitiligo, le diabète et les affections thyroïdiennes (BASDOW, THYROIDITE D'HASHIMOTO, LE MYXOEDEME)

La fibroscopie gastrique montre une atrophie de la muqueuse gastrique qui est irréversible et définitive d'ou traitement a vie.

Le tubage gastrique montre une achylie avec une achlorhydrie résistante aux sécrétagogues notamment la pentagastrine et le facteur intrinsèque est absent du suc gastrique.

- Le diagnostic est confirme par le test de SCHILLING qui consiste a administrer chez un malade jeun et par voie orale 0.5 microgr de vit b12 radioactive et à injecter 2 heures plus tard 1000 gamma de vit b12 non marquée ,celle-ci va saturer les organes de réserve et chasser dans les urines la plus grande partie de la vit b12 ingérée, ensuite on mesure la radioactivité urinaire des 24 heures qui suivent l'ingestion.

Normalement la radioactivité urinaire dépasse les 10% de la dose ingérée. Au cours de la maladie de BIERMER, la radioactivité urinaire est inferieure à 10% de la dose ingérée et se normalise après injection par voie IM de 60 mg de facteur ontrinsèque concluant à une malabsorption de la vit b12 par absence de facteur intrinsèque.

Le trt est a vie et la possibilité d'un cancer au cours de l'évolution nécessite une surveillance endoscopique tous les ans.

maiabsorption digestive d'origine intestinale :

résection distale du grêle, chron (entéropathie affectant le grêle distal) , lymphomes intestinaux,

Malabsorption congénitale sélective par anomalie du récepteur iléal de la vit b12: c'est le syndrome d'IMERSLUND.

Déficits congénitaux touchant le transport ou l'utilisation notamment le déficit en tans cobalamine II.

C3-ANENIIES MEGALOBLASTIQUES D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE :

Plusieurs médicaments peuvent engendrer une anémie mégaloblastique :

les médicaments cytotoxique: purinethol, azathioprine, hydrea .ce sort des inhibiteurs compétitifs de la synthèse des acides nucléiques.

Les anti foliques : méthotrexate, triméthoprime,

Les antiépileptiques : hydantoïne surtout, mais aussi le gardéal. Entraînent une malabsorption digestive des folates.

les antituberculeux, les contraceptifs oraux entraînent une carence en folate de mécanisme inconnu.

la colchicine, la néomycine et la metformine inhibent l'absorption de la vit b12.

C4-ANEMIES MEGALOBLASTIQUES D'ORIGINE NEOPLASIQUE :

S'observent au cours des anémies réfractaires qui sont couramment macrocytaires et mégaloblastiques. souvent le diagnostic n'est évoque que devant l'inefficacité d'une vitaminothérapie. il sera confirmé par la recherche de sidérolites en couronnes après coloration de perls des frottis médullaires et/ou d'un excès de myéloblastes.

VI-TRAITEMENT :

BUT : corriger l'anémie et les autres anomalies hématologiques.

Restituer les réserves en vitamines.

Traiter l'affection causale.

MOYENS : 1- traitement substitutif :

ACIDE FOLIQUE ou FOLDINE : cp dosés à 5 mg.

ACIDE FOLINIQUE ou LEDERFOLINE amp dosées à 5 mg donnée par voie IM ou IV *Vitamine b12 :HYDROXOCOBALAMINE. ou CYANOCOBALAMINE AMP dosées a 100 gammas ou 1000 gammas administrée par voie IM , IVD ou sous cutané.

2-transfusion sanguines en cas d'anémie mal tolérée.

3-trt étiologique.

-INDICATIONS : 1- en cas de carence nutritionnelle ou d'augmentation des besoins en folates: On donne la foldine a la dose de 3cp/j pendant 2 mois, ce qui permet de corriger la carence et de restituer les réserves.

2-le traitement est définitif en cas d'anémie hémolytique congénitale de manière discontinue soit 3cp/jour/2.

3-en cas de malabsorption digestive des folates ou de troubles de l'utilisation , on donne de l'acide folinique a la dose de 5 à 10 mg 3fois par semaine.

4- en cas de maladie de BIERMER , le trt d'attaque comprend une ampoule de 1000 gammas de vit b12 un jour sur 2 pendant 2 mois ce qui permet de traiter l'anémie et de reconstituer les réserves, le trt d'entretien comprend 1 amp de vit b12 par voie parentérale chaque mois à vie. tout arret du trf provoque une rechute de l'anémie et l'aggravation des troubles neurologiques.

Une fibroscopie gastrique sera faite chaque année du fait du risque de cancérisation.

5- en cas de gastrectomie totale, le trt est le même que dans la maladie de BIERMER.

VII- CONCLUSION : les anémies mégaloblastiques sont dans la majorité des cas dues à une carence en facteurs antipernicieux. la carence en acide folique se rencontre au cours da la grossesse et du post partun, celle da la vit b12 est due à une malabsorption dont il faut rechercher la cause.