

## LES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES

### I- DEFINITION :

- L'**anémie** est la diminution du taux d'hémoglobine en dessous de 13g/dl chez l'homme, de 12g/dl chez la femme et l'enfant, de 10.5g/dl chez la femme enceinte, de 11g/dl chez le nourrisson et de 14g/dl chez le nouveau-né
- L'**anémie macrocytaire** définit des globules rouges "GR" de grande taille, dont le VGM est supérieur à 100fl.
- L'**anémie mégalo-blastique** est une anémie macrocytaire caractérisée par la présence d'érythroblastes anormalement grands dans la moelle osseuse et qui sont appelées mégalo-blastes.
- Elle est dans la grande majorité des cas liée à une carence en facteurs antipernicieux (Vit B12 et acide folique)
- Mais elle peut aussi être d'origine toxique ou néoplasique.

### II- EPIDEMIOLOGIE :

- En Algérie, avant 1970, la carence en acide folique était de loin la plus fréquente.
- Actuellement, du fait de la supplémentation en acide folique des femmes enceintes, sa fréquence a beaucoup diminuée.
- Par contre, la carence en vit B12 semble plus fréquente, probablement en rapport avec l'absence de prescription de cette vitamine comme fortifiant. Ainsi, la carence en vit B12 représente environ 3% des causes d'anémies chez l'adulte et est donc moins fréquente que la carence en Fer, évaluée à 40%.

### III- RAPPEL. PHYSIOLOGIQUE :

Les facteurs antipernicieux sont représentés par :

#### ➤ La vit B9 ou folates (acide folique et ses dérivés):

- Intervient dans la synthèse de l'ADN et donc dans la réplication cellulaire..
- Les folates sont exclusivement apportés par l'alimentation sous forme de polyglutamates, présents dans de nombreux aliments (légumes verts frais, fruits secs et frais, foie, céréales, jaune d'œuf) et sont détruits par la cuisson prolongée.
- L'absorption digestive se fait au niveau du jéjunum proximal.
- Les besoins quotidiens chez l'adulte sont estimés entre 100 et 400µg/j et sont largement couverts par un régime alimentaire normal mais ces besoins augmentent au-cours de la croissance et la grossesse.
- Les réserves principalement hépatiques sont faibles (10 à 15 mg) et représentent une autonomie de 3 à 4 mois.

#### ➤ La vit B12 ou cobalamines:

- Intervient dans la synthèse de la méthionine et dans la conversion de l'acide méthylmalonique en acide succinique.
- Le déficit de la synthèse de l'ADN, observé dans les carences en vit B12 n'est pas dû à un mécanisme direct, mais semble faire intervenir un blocage du métabolisme des folates, *c'est le piège des folates*.
- Les besoins quotidiens en vit B12 sont minimes estimés entre 1 et 2µg/j et sont apportés principalement par les protéines animales : foie, les viandes, les poissons, les œufs et le laitage.
- L'absorption digestive se fait au niveau de l'iléon distal, après avoir fixé le facteur intrinsèque (secrété par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique) indispensable à l'absorption de la vit B12 par les villosités iléales.
- Le transport plasmatique se fait principalement grâce à une protéine dite Transcobalamine II.
- L'organisme possède d'importantes réserves en vit B12, principalement hépatiques, estimées entre 2 et 3 mg et représentant 3 à 4 ans d'autonomie. Ceci explique le caractère retardé des carences en vit B12.

### IV- PHYSIOPATHOLOGIE :

#### ➤ Anémie mégalo-blastique par carence en facteurs antipernicieux:

- Le défaut de synthèse d'ADN se traduit par une réduction des mitoses, cause du gigantisme des érythroblastes, d'où mégalo-blastose.
- Ces mégalo-blastes présentent un développement asynchrone du noyau et du cytoplasme.
- Une autre conséquence est l'hématopoïèse inefficace par hémolyse intramédullaire.
- Le défaut de synthèse d'ADN concerne également les cellules granuleuses et plaquettaires. Il s'exprime par une polysegmentation des PNN avec macrothrombocytose.
- On note également une atrophie des cellules de la muqueuse digestive et vaginale (cellules à reproduction rapide) d'où troubles digestifs et stérilité réversible.
- Au niveau des cellules nerveuses, la carence en vit B12 entraîne un défaut de synthèse de la myéline par défaut de méthionine, à l'origine d'une neuropathie par sclérose combinée de la moelle.

#### ➤ Anémie mégalo-blastique d'origine toxique:

Elle est due à la prise de certains médicaments antinéoplasiques ou immunosuppresseurs qui sont des inhibiteurs compétitifs de la synthèse de l'ADN.

#### ➤ Anémie mégalo-blastique d'origine néoplasique:

Elle est due à une anomalie de la cellule souche hématopoïétique.

**V- DIAGNOSTIC CLINIQUE :**

**A) Syndrome anémique :** d'installation progressive avec

1. Pâleur cutané-muqueuse. 2. Subictère conjonctival. 3. Dyspnée d'effort.
4. Asthénie, pouvant au maximum confiner le malade au lit, d'où le nom d'anémie pernicieuse.

**B) Syndrome digestif :** en rapport avec l'atrophie des muqueuses digestives, se traduit par

1. Une glossite atrophique avec sécheresse de la bouche et brûlures au contact des aliments chauds et épicés.
2. Une langue d'abord rouge et décapillée sur les bords puis lisse, brillante et totalement décapillée, c'est la glossite de Hunter.

3. Des troubles dyspeptiques avec épisodes diarrhéiques régressant rapidement sous traitement substitutif.

**C) Syndrome neuro-anémique :** survenant électivement dans la carence en vit B12, il peut précéder l'anémie mais il est rarement isolé. Il réalise un tableau de sclérose combinée de la moelle avec

1. Un syndrome pyramidal (signe de Babinski bilatéral, hyperéflexie O-T.)
2. Un syndrome cordonal postérieur (crampes musculaires, paresthésie, claudication intermittente médullaire.)

**D) Autres signes :**

1. Stérilité réversible chez la femme et asthénospermie chez l'homme.
2. Hyperpigmentation cutanée surtout au niveau de la région palmaire.
3. Splénomégalie modérée.

**VI- DIAGNOSTIC PARACLINIQUE :**

**A/ Hémogramme:** révèle

- Une anémie (Hb entre 3 et 10g/dl) - macrocytaire (VGM sup à 100fl) - normochrome (CCMH normale.)
- Des réticulocytes normaux ou bas.
- Une leucopénie et/ou thrombopénie fréquemment associées, parfois pancytopénie.

**B/ Frottis sanguin :** révèle des anomalies des GR avec

- Une anisocytose avec ds GR de grande taille, poïkilocytose, polychromatophilie.
- Il révèle également des anomalies des PNN qui sont de grande taille avec un noyau hypersegmenté, ainsi que des plaquettes géantes.

**C/ Médullogramme:** montre

- Une moelle riche, apparaissant intensément bleue (basophilie par synthèse accrue d'ARN)
- Une augmentation du taux d'érythroblastes et de leur taille ou mégalo-blastes.
- Un asynchronisme dans la maturation nucléo-cytoplasmique des mégalo-blastes où les noyaux sont jeunes avec une chromatine fine et l'hémogloblinisation mature.
- Autres signes de dysérythropoïèse avec mitoses anormales, polyploïdie et présence des corps de Jolly.
- Une augmentation de la taille des myélocytes et des métamyélocytes.

**D/ Dosages vitaminiques:**

- utiles mais coûteux.
- ils dosent les folates sériques (Vn = 5 à 15µg/l) et érythrocytaires (Vn = 200-400µg/l)
- une baisse du taux érythrocytaire traduit une déplétion importante et ancienne alors qu'une baisse du taux sérique traduit un déficit plus récent.
- Notons que pour la vit B12, la Vn = 200 à 500ng/l

**E/ Autres dosages:** révèlent des signes d'hémolyse intramédullaire avec

- Augmentation de la bilirubine libre sérique.
- Augmentation du LDH.

**F/ Tests thérapeutiques:**

- utiles quand les dosages sont impossibles ou pas encore disponibles.
- Ils consistent à donner quotidiennement et pendant 3 jours les doses physiologiques de la vitamine suspectée (1µg de vit B12 ou 100µg d'acide folique.)
- en cas de doute, on commence par la vit B12 pour éviter le piège des folates.
- en cas de carence vitaminique, une crise réticulocytaire est obtenue entre le 5eme et le 10eme jour et le test est dit positif.

**VII- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :**

- La définition de l'anémie mégalo-blastique étant morphologique, le diagnostic différentiel pose peu de problèmes. cependant, quelques difficultés doivent être soulignées
- **Les anémies macrocytaires non-mégalo-blastiques** sont observées dans :
  - les anémies régénératives, secondaires à des hémorragies massives ou surtout à des hémolyses.
  - dans l'hypothyroïdie, la cirrhose hépatique, l'éthylisme chronique.
- **Les anémies macrocytaires à moelle mégalo-blastoïde:**
  - certaines aplasies médullaires, leucémies aiguës et syndromes myélodysplasiques

**VIII- DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :****A. ANEMIE MEGALOBlastIQUE PAR CARENCE EN FOLATES:**

1. défaut d'apport alimentaire: se voit
  - Au-cours de la malnutrition.
  - Dans l'alcoolisme chronique.
  - Chez le nourrisson lorsque le régime lacté exclusif est maintenu trop longtemps.
  - Dans certaines habitudes alimentaires (absence de légumes verts, cuisson prolongée systématiquement.)
2. excès d'utilisation: se voit
  - Au-cours de la grossesse chez la multipare, la grossesse gémellaire et l'allaitement.
  - Au-cours des anémies hémolytiques chroniques surtout congénitales, de la croissance et des cancers.
3. malabsorption digestive: se voit
  - Au-cours de la résection chirurgicale du grêle proximal.
  - Au-cours des maladies cœliaques et des lymphomes.
4. déficits congénitaux: exceptionnels du métabolisme des folates.

**B. ANEMIE MEGALOBlastIQUE PAR CARENCE EN VIT B12:**

1- défaut d'apport: exceptionnel, concerne les végétariens stricts.

2- malabsorption digestive: cause la plus fréquente, peut être

- D'origine gastrique: En cas de
  - 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.
  - Maladie de Biermer:
    - ✓ C'est une gastrite atrophique à l'origine d'une malabsorption de la vit B12 par tarissement de la sécrétion du facteur intrinsèque.
    - ✓ Elle touche surtout les femmes de plus de 40 ans et de race blanche.
    - ✓ Il s'agit d'une affection auto-immune due à la production d'auto-anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales gastriques.
    - ✓ Elle est souvent associée à d'autres affections auto-immunes, notamment le vitiligo, le diabète et les affections thyroïdiennes (Basedow, thyroïdite d'Hashimoto et myxoedème.)
    - ✓ La fibroscopie gastrique objective une atrophie irréversible de la muqueuse gastrique.
    - ✓ Le tubage gastrique montre une achylie avec achlorhydrie résistante aux sécrétagogues, notamment la Pentagastrine avec absence du facteur intrinsèque dans le suc gastrique.
    - ✓ Le traitement dure toute la vie et la possibilité d'un cancer au-cours de l'évolution nécessite une surveillance endoscopique toutes les 2 ans.
- D'origine intestinale: En cas de
  - Résection chirurgicale du grêle distal.
  - Maladie de Crohn, lymphomes intestinaux.
  - Syndrome d'Imerslund ou malabsorption congénitale sélective par anomalie du récepteur iléal de la vitB12.

• Déficit congénitaux touchant le transport ou l'utilisation, notamment le déficit en Transcobalamine II.

**C. ANEMIE MEGALOBlastIQUE D'ORIGINE MEDICAMENTEUSE: en cas de prise de**

- Médicaments cytotoxiques: qui sont des inhibiteurs compétitifs de la synthèse des acides nucléiques (Ex: Purinethol, Azothioprine, Hydréa.)
- Médicaments antifoliques (Ex: Méthotrexate, Triméthoprime, etc.)
- Médicaments antiépileptiques: entraînent une malabsorption des folates (Ex: Hydantoïne, Gardéнал.)
- Médicaments antituberculeux: Entraînent une carence en folates.
- Autres: Colchicine, Néomycine, Metformine qui inhibent l'absorption de la vit B12.

**D. ANEMIE MEGALOBlastIQUE D'ORIGINE NEOPLASIQUE:**

- S'observe au-cours des anémies réfractaires qui sont couramment macrocytaires et mégaloblastiques.
- Souvent, le diagnostic n'est évoqué que devant l'inefficacité d'une vitaminothérapie.
- Il sera confirmé par la recherche de sidéroblastes en couronne après coloration de Perls des frottis médullaires et/ou d'un excès de Myéloblastes.

**IX- TRAITEMENT :****A) But:**

- Corriger l'anémie et les autres anomalies hématologiques.
- Restituer les réserves vitaminiques.
- **Traiter l'affection causale.**

**B) Moyens:***- Traitement substitutif:*

- Acide folique (Foldine\*) en Cp à 5mg.
- Acide folinique (Lederfoline\*) en Amp à 50mg en IM ou IV.
- Vitamine B12 (Hydroxocobalamine\* ou Cyanocobalamine\*) en Amp 1000 µg en IM

*- Traitement symptomatique:*

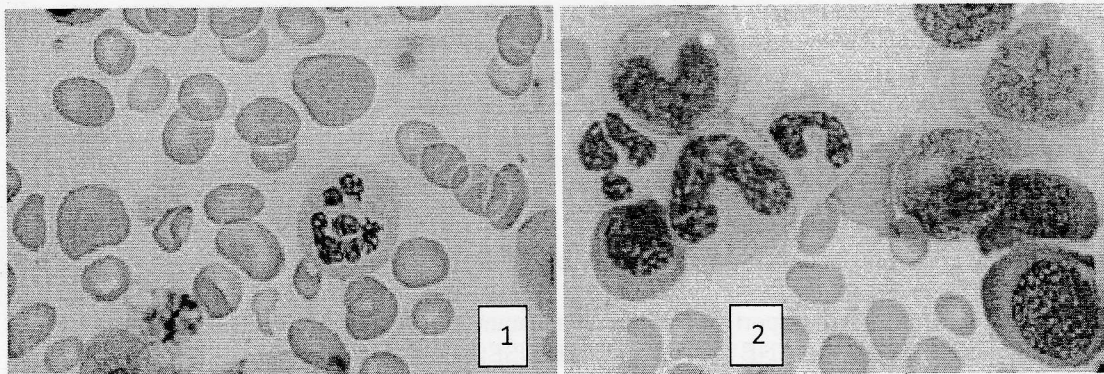
- Transfusion sanguine en cas d'anémie mal-tolérée.

**C) Indications:**

- En cas de carence nutritionnelle ou d'augmentation des besoins en folates: Foldine, 3 cp/j pendant 2 mois.
- En cas d'anémie hémolytique congénitale: Traitement définitif de façon discontinue, soit 2 Cp 1j/2
- En cas de malabsorption digestive ou de troubles d'utilisation des folates : Lederfoline, 5 à 10mg 3fois/semaine.
- En cas de maladie de Biermer:
  - Traitement d'attaque avec 1000 µg de vit B12 /j pendant 10j.
  - Traitement d'entretien avec 1Amp de vit B12 en IM chaque mois, à vie.
  - Tout arrêt du traitement provoque une rechute de l'anémie et l'aggravation des troubles neurologiques.
  - La fibroscopie gastrique doit se faire chaque 2 ans du fait du risque de cancérisation.
- En cas de gastrectomie totale, le traitement est le même que lors de la maladie de Biermer.

**X- CONCLUSION :**

- Les anémies mégalo-blastiques sont dans la majorité des cas dues à une carence en facteurs antipéricieux
- La carence en acide folique se rencontre au-cours de la grossesse et du post-partum ,
- celle du vit B12 est due à une malabsorption dont il faut rechercher la cause.



- 1) FROTTIS DE SANG : Polynucléaires hyper segmentés, nette polychromatophilie, anisocytose, poikilocytose, plaquettes géantes.
- 2) MYELOGRAMME : Mégalo-blastes avec asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, myélocytes et métamyélocytes de grande taille.