

I - DEFINITIONS :

-L'**anémie** est la diminution du taux d'Hb <13g/dl chez l'homme, < 12g/dl chez la femme et l'enfant, < 10.5g/dl chez la femme enceinte, de 11g/dl chez le nourrisson et de 16g/dl chez le nouveau-né (de 3 à 7 jours.)

-L'**anémie macrocytaire** définit des globules rouges "GR" de grande taille, dépourvus de pâleur centrale et VGM > 100fl.

-L'**anémie mégaloblastique** est une anémie macrocytaire caractérisée par la présence d'érythroblastes géant dans la MO et qui sont appelées Mégaloblastes.

-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- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE : Les facteurs antipernicieux (FAP) sont représentés par

1- Les folates (acide folique et ses dérivés): Interviennent dans la synthèse de l'ADN et donc dans la réplication cellulaire.

-Les folates sont exclusivement apportés par l'alimentation (légumes verts, fruits, foie.) Et sont détruits par la cuisson prolongée.

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

- Les besoins quotidiens chez l'adulte sont estimés entre 100 et 400µg/jr 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 faible (7 -12mg) et assurent une autonomie de 3 à 4 mois.

Les folates apportés par l'alimentation sont sous forme de polyglutamates. Les monoglutamates sont les formes biologiquement actives et les formes thérapeutiques stables . Les monoglutamates agissent in vivo sous forme non oxydée, réduite avec :

- 2 atomes d'hydrogène (DHF : acide dihydrofolique)
- 4 atomes d'hydrogène (THF : acide tétrahydrofolique).

L'ajout de radicaux monocarbonés donne différentes formes dont N5 formyl THF (acide folique), N5 méthyl THF, etN5-N10 méthylène THF (**les folates sont des « transporteurs d'unités monocarbonés »**).

Rôle:-La synthèse de l'ADN : La synthèse de l'acide thymidilique (thymidine monophosphate) à partir de l'uridine monophosphate se fait grâce à l'action de la thymidilate synthétase qui est sous la dépendance des folates .

-synthèse des bases puriques (Adénine, Guanine).

-La conversion de l'homocystéine en méthionine.

-Transformation de l'Histidine en Acide Glutamique.

-interconversion Glycine-Sérine

2- La vit B12 ou cobalamine: Intervient dans la synthèse de la Méthionine et dans la conversion de l'acide propionique 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 à folates**.

- Les besoins quotidiens en vit B12 sont estimés entre 2 et 5µg/jr et sont apportés principalement par: le 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 grâce à une protéine dite Transcobalamine II.

- réserves en vit B12, principalement hépatiques, estimées entre 3 et 5mg et assure une autonomie 3 à 5 ans.

III - PHYSIOPATHOLOGIE :

- Le défaut de synthèse d'ADN se traduit par une réduction des mitoses, cause du gigantisme des érythroblastes, d'où la mégaloblastose.

-Ces mégaloblastes sont caractérisés par un **asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique**. Le noyau reste immature et conserve l'aspect des cellules jeunes alors que le cytoplasme subit une maturation normale en se chargeant en hémoglobine.

- Une autre conséquence est l'érythropoïèse inefficace par hémolyse intramédullaire → sub-ictère

- 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 renouvellement 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.

IV- LES SIGNES CLINIQUES :

1- Syndrome anémique : d'installation progressive avec

- Pâleur cutanéomuqueuse.

- ictère conjonctival.

- Dyspnée d'effort.

- Asthénie, pouvant au max confiner le malade au lit, d'où le nom d'anémie pernicieuse.

- Splénomégalie modérée est rarement retrouvée.

2- Syndrome digestif: en rapport avec l'atrophie des muqueuses digestives, se traduit par

- **Une glossite atrophique** avec sécheresse de la bouche et sensation de brûlures au contact des aliments chauds et épicés. La langue est d'abord rouge et dépaillée sur les bords puis

lisse, brillante et totalement décapillée, c'est la **glossite de Hunter**.

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

3 - 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 :

-Un syndrome pyramidal (signe de Babinski bilatéral, hyperreflexie O-T.)

-Un syndrome cordonal postérieur (crampes musculaires, paresthésie, claudication intermittente) **signe de Romberg** positif est un signe explorant la sensibilité **proprioceptive** (c'est-à-dire la sensibilité profonde)

V- LES SIGNES BIOLOGIQUES :

A / Hémogramme:

- Une anémie (Hb entre 3 et 10g/dl) - Macrocytaire (VGM > à 100fl) - Normochrome (CCMH normale.), régénérative taux de rétic < 120000/mm³.

- Une Leucopénie et/ou thrombopénie fréquemment associées. Parfois pancytopénie.

B /Frottis sanguin : Anomalies des GR avec :

- GR de grande taille, sans pâleur centrale. "ovalocytes"

- Une polychromatophilie avec ponctuations basophiles, corps de Jolly.

-Il révèle également des anomalies des PNN grande taille à noyau hyper segmenté et des plaquettes géantes.

C/ Médullogramme:

- Une moelle riche, apparaissant intensément bleue (basophilie par synthèse accrue d'ARN)

- Une augmentation du taux d'érythroblastes et de leur taille ou Mégaloblastes. Avec un asynchronisme de maturation nucléo- cytoplasmique.

- Une augmentation de la taille des Myélocytes et des Métamyélocytes

E/ Dosages vitaminiques: Utiles mais coûteux. Ils dosent les folates sériques (Vn = 5 à 15µg/l) et érythrocytaires (Vn = 200µg/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)

F / Autres dosages: Révèlent des signes d'hémolyse intra médullaire avec :

- Augmentation de la Bilirubine libre sérique.

- Augmentation du LDH.

G / Tests thérapeutiques: Utiles quand les dosages sont impossibles ou pas encore disponibles. Il consiste à injecter quotidiennement et pendant 10jours en IM les doses physiologiques de la vitamine suspectée (1µg de vit B12 ou 50µg 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 5^{eme} et le 10^{eme} jour et le test est dit positif

VI- DIAGNOSTIC POSITIF : Il est basé sur :

-L'interrogatoire : préciser le terrain (sujet âgé, grossesse), les ATCD obstétricaux et digestifs, les conditions socio économiques et alimentaires.

-clinique : le syndrome neuro - anémique et digestif.

-Biologique : le tableau d'anémie macrocytaire régénérative mégaloblastique

-Il est confirmé par les dosages vitaminiques et les tests thérapeutiques.

VII- DIAGNOSTIC DIFFERENCIEL : devant :

1- Les anémies macrocytaire non carentielles

- l'anémie régénérative qui se rencontre après une hémorragie aiguë, ou une anémie hémolytique .

- l'anémie arégénérative : l'aplasie médullaire et les autres causes extra hématologiques :
ex alcoolisme, cirrhose, hypothyroïdie.

2- les anémies mégaloblastiques non carentielles :

- les causes acquises : les myélodysplasies, et post médicamenteuse (phénobarbital, hydrea)

-les causes congénitales par anomalie du métabolisme des acides nucléiques.

VIII- DIFFERENTES ETIOLOGIES :

A/anémie mégaloblastique par carence en foline :

1. DEFICIT 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)

2. EXCES D'UTILISATION:

- 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:

- Au cours de la résection chirurgicale du grêle proximal.
- Au cours des maladies coeliaques et des lymphomes intestinaux.

4. DEFICITS CONGENITAUX: Exceptionnels du métabolisme des folates

B/ anémie mégaloblastique par carence en VIT B12 : La carence en vitB12 : est due dans 95% des cas à une malabsorption qui peut être : d'origine gastrique ou intestinale.

-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

-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 vit B12.
- Déficiences congénitales touchant le transport ou l'utilisation, notamment le déficit en Transcobalamine II.

IX- TRAITEMENT :

1 - But:

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

Traitement substitutif:

- Acide folique (Foldine*) en Cp à 5mg.
- Acide folinique (Lederfoline*) en Amp à 5mg en IM ou IV.
- Vitamine B12 (Hydroxocobalamine* ou Cyanocobalamine*) en Amp de 100 ou 1000γ en IM, IVD ou SC.

Traitement symptomatique: transfusion sanguine en cas d'anémie mal tolérée

2- Indications:

- En cas de carence nutritionnelle ou d'augmentation des besoins en folates: Foldine, 3 Cp/jr pendant 2 mois.
- En cas d'anémie hémolytique congénitale: Traitement définitif de façon discontinue, soit 3 Cp 1jr/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 1000γ de vit B12 1inj/jr pendant 2 mois. Traitement d'entretien avec 1Amp de vit B12 par voie parentérale chaque mois, à vie. Tout arrêt du traitement provoque une rechute de l'anémie et l'aggravation des troubles neurologiques. La fibroscopie gastrique doit être annuelle du fait du risque de Cancérisation.
- En cas de gastrectomie totale, le traitement est le même que lors de la maladie de Biermer.

