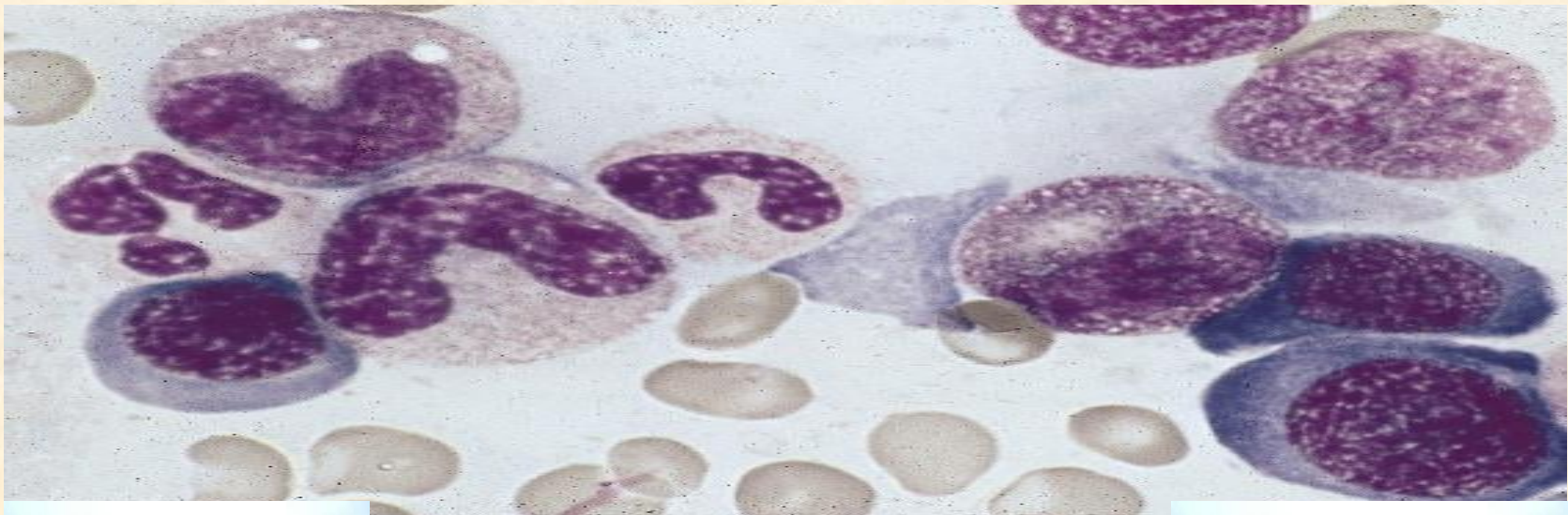


ANEMIES MEGALOBLASTIQUES

CARENTIELLES



Pr OUARHLENT
warlenthema@yahoo.fr



I. INTRODUCTION

- L'acide folique et vitamine. B12 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 mégalo-blastique arégénérative.
- L'absence d'anémie et même de macrocytose n'exclut cependant pas une carence vitaminique,
- Une anémie macrocytaire mégalo-blastique peut révéler une pathologie congénitale de ces deux vitamines

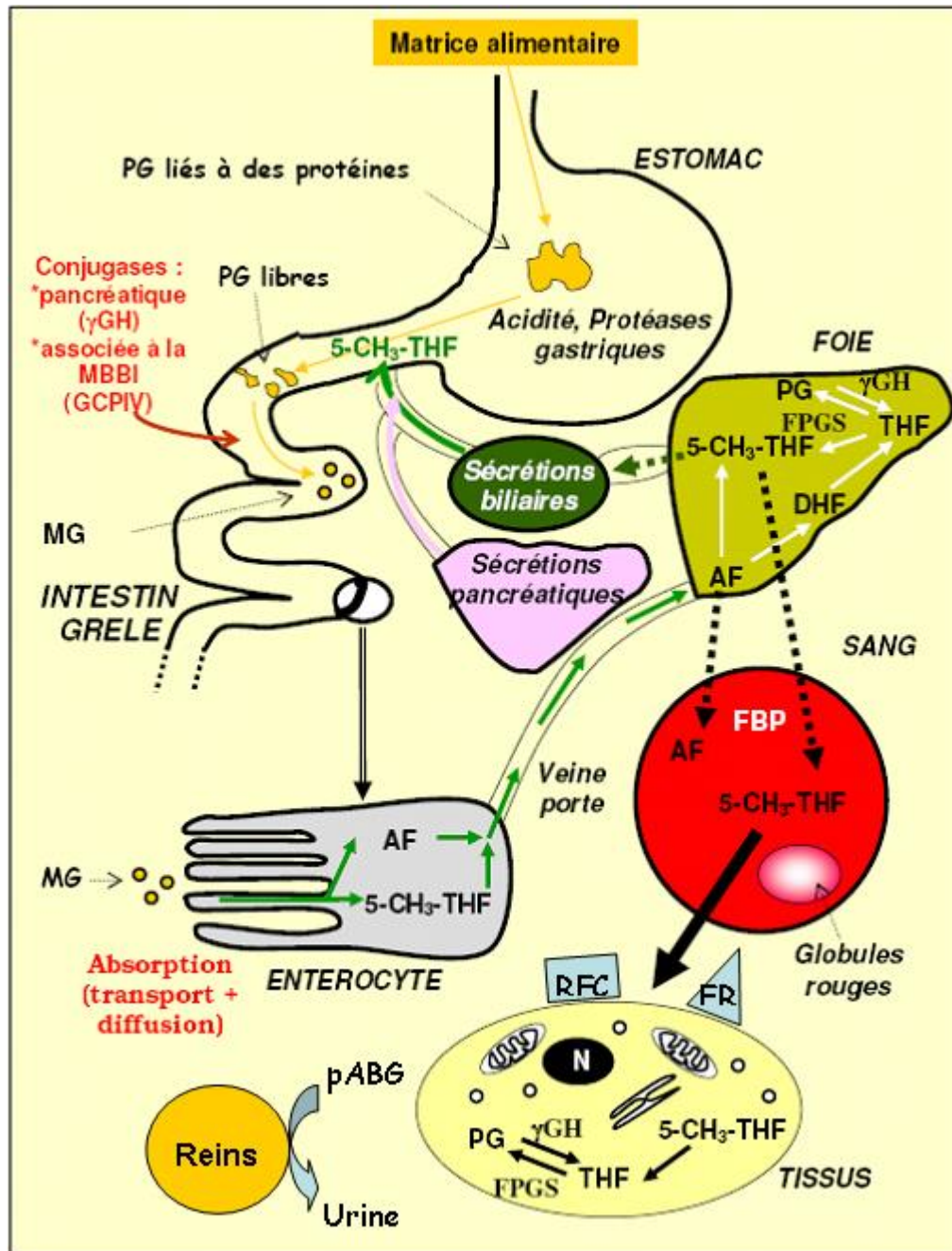
- Intérêt de la question :
 - *Anémie responsable 25% de l'ensemble des anémies ; moins fréquente que l'anémie ferriprive.
 - *Carence en acide folique : fréquente dans les pays en voie de développement (carence d'apport souvent associée à une carence en fer) .
 - *Carence en vit. B12 la cause la plus fréquente est la malabsorption ;dominée par la maladie de BEIRMER .

II. PHYSIO-PATHOLOGIE

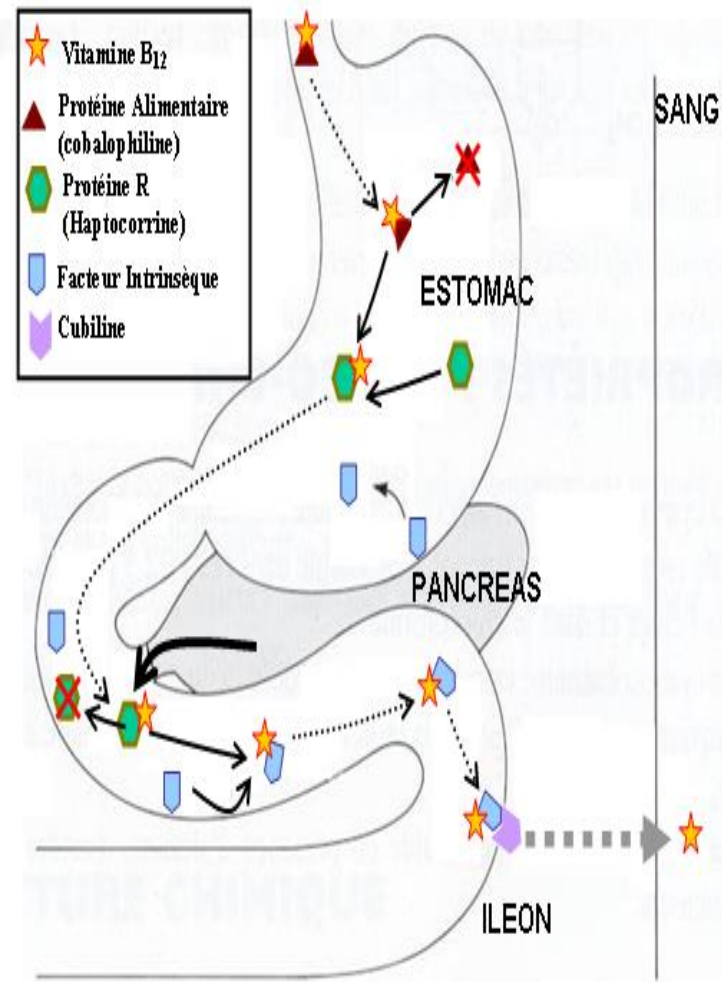
1 Métabolisme



vitamine	source	Besoins/jour	siège	réserve	absorption	fonction
Folate.	Très réponde Dans les vegetaux frais(fruit saladeslégumes frais, Levure, jaune d'Œuf, noix amande Thermolabiles	200-300µg	Jéjunum Partie proximal	Hépatique 5-10mg Epuisable En 4mois	Jéjunum mécanisme actif et passif	Synthèse De l'ADN
Vit. B12.	Produit animaux Viande, foie, Poisson. Stable à la chaleur	2-5µg	Partie Distale Iléale Nécessite La liaison Avec un Facteur intrinsèque	Hépatique 2-5mg Epuisable En 3-5ans		Synthèse ADN+ Constitution D'un composant Entraînant Dans la Constitution Des gaines De myéline.



1.1 vit B12



- **Absorption.** Les protéases et le ClH du suc gastrique coupent la liaison entre la vitamine B12 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 anti-acides).**
- **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, .Attachées au facteur intrinsèque, ce n'est que dans l'iléon qu'elles sont absorbées**

- **À la surface des cellules de la muqueuse iléale existe un récepteur qui fixe l'ensemble facteur intrinsèque + vitamine B12 ensuite internalisé par la cellule ;**
- **la vitamine B12 y est séparée du facteur intrinsèque ; elle s'attache à une protéine de transport, la transcobalamine II (TC II).**
- **La TC II transporte la vitamine B12 jusqu'aux sites de stockage (foie, rate, reins, coeur) et d'utilisation (cellules souches de la lignée myéloïde).**
- **D'autres transcobalamines comme la TC III servent au stockage tissulaire**

1.2 Métabolisme de l'acide folique

- On regroupe, sous le nom d'acide folique, l'acide ptéroylglutamique et ses homologues.
- Il est contenu dans les feuilles des végétaux, d'où son nom (folia), mais aussi dans les levures, le foie et les reins où il est gardé en réserve, le lait de vache et ses dérivés, le lait maternel.
- Substance thermolabile, il disparaît lors d'une cuisson trop prolongée.

2.Effets biologique

- **I LES FOLATES**

- •Réactions métaboliques dépendantes :
- —Synthèse de dTMP (thymidilate synthétase) importance pendant la phase de croissance cellulaire
- —Synthèse de bases puriques (5PRP → 5IMP)
- —Transformation (homocysteine → méthionine et la synthèse de la S adenosyl méthionine
- Transmethylation commune avec la vitamine B12
- —inter conversion serine → glycine
- —catabolisme de l'histidine
- •Carence : effet sur les processus comportant des divisions cellulaire importante l'érythropoïèse

II LA VITAMINE B 12

- —Cobamide B12 coenzyme de 2 réactions majeures
- •synthèse de méthionine : effet sur les folate
- •Conversion de l'acide métylmalonique en acide succinique :
- Métabolisme acides gras et acides amines
- —retentissement sur la synthèse de l'ADN par le biais d'une indisponibilité des folates déplétion en folates actifs
- Carence : effet proche de la carence en folates

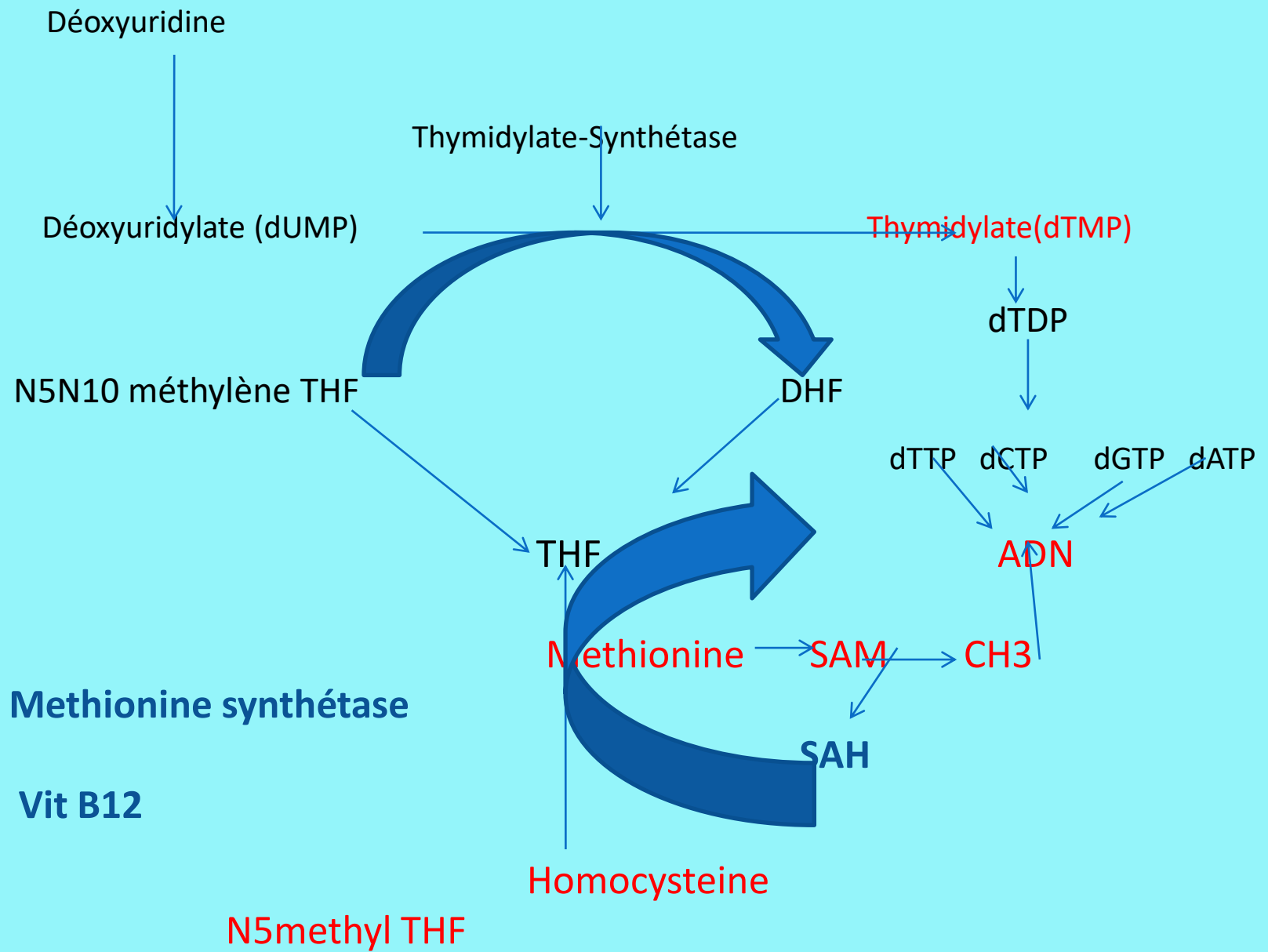


Figure 2: Métabolisme des unités monocarbonées dépendant de l'acide folique

3 PHYSIO-PATHOLOGIE

- La carence en acide folique ou vit.B12 aboutit a 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'enrichie en ARN basophilie). Mégaloblaste : désigne un gigantisme cellulaire des érythroblaste..
- 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 G2 du cycle cellulaire, et une apoptose accrue a été rapportée donc il existe une hématopoïèse

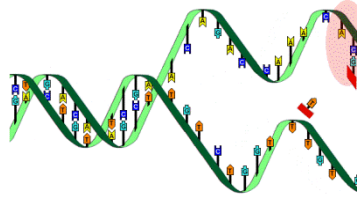
3 PHYSIO-PATHOLOGIE

- inefficace en raison d'un taux élevé de mort cellulaire ;Mégalo-blaste : fragile =>avortement intra-médullaire : expliquant l'apparition d'un subictère .
- La carence en acide folique ou vit.B12 =>ralentissement de multiplication cellulaire (les tissus à renouvellement rapide ;tissu hématopoïétique ;tissu digestif)
- 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.

• Carences en folates :

1. L'accumulation d'UMP

va conduire à **l'incorporation anormale d'uracile dans l'ADN**



- une mutation ponctuelle
- une instabilité génétique
- des cassures simples brins, double brins
- puis à **des dommages chromosomiques** contribuant à **la carcinogénèse**

2. Diminue la formation

de dTMP

va nuire à la synthèse et à la réparation de l'ADN

• Une carence en 5-MTHF peut donc conduire à une **hypométhylation de l'ADN** qui est associée à **une augmentation de l'expression des gènes**

Figure 5: Conséquences des carences en folates

Conséquences de la déplétion des réserves en folates sur le déroulement et l'issue de la grossesse

- ▶ **Décollement placentaire**
- ▶ **Pré-éclampsie**
- ▶ **Avortement spontané**
- ▶ **Accouchement prématuré**

Folates et complications au cours de la grossesse

- ▶ **croissance fœtale** Poids à la naissance
- ▶ **Développement fœtal**

Développements neurologiques :

Retard mental

Syndrome de Down

Anomalies de fermeture du tube neural(AFTN)

Malformations cardiovasculaires

Malformations des voies urinaires,

fentes labiales avec ou sans fente palatine

Réduction des membres.



III. 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**

1. LE SYNDROME ANEMIQUE

L' anémie 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

2/LE SYNDROME DIGESTIF

Une glossite de Hunter avec langue lisse, dépaillée, 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.
- Une hyperpigmentation cutanée est parfois notée. La carence en vitamine B₁₂ s'accompagne généralement de stérilité réversible après vitaminothérapie.

3/LE SYNDROME **NEUROPSYCHIATRIQUE**

- **Les signes d'atteinte neurologique à type de sclérose combinée de la moelle sont surtout observés dans les carences en vitamine B₁₂.**
- **Ils sont inconstants mais néanmoins préoccupants à cause du risque de séquelles. Ils apparaissent après traitement insuffisant ou inadéquat de l'anémie, Ils se manifestent même parfois en l'absence de toute anémie,**

- révélant la carence en vitamine B₁₂ 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 B₁₂.

- **Des 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 B₁₂ s'accompagne généralement de stérilité réversible après vitaminothérapie

-Une splénomégalie

-

-Déficits immunitaires

Une carence profonde en vitamine B₁₂ 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

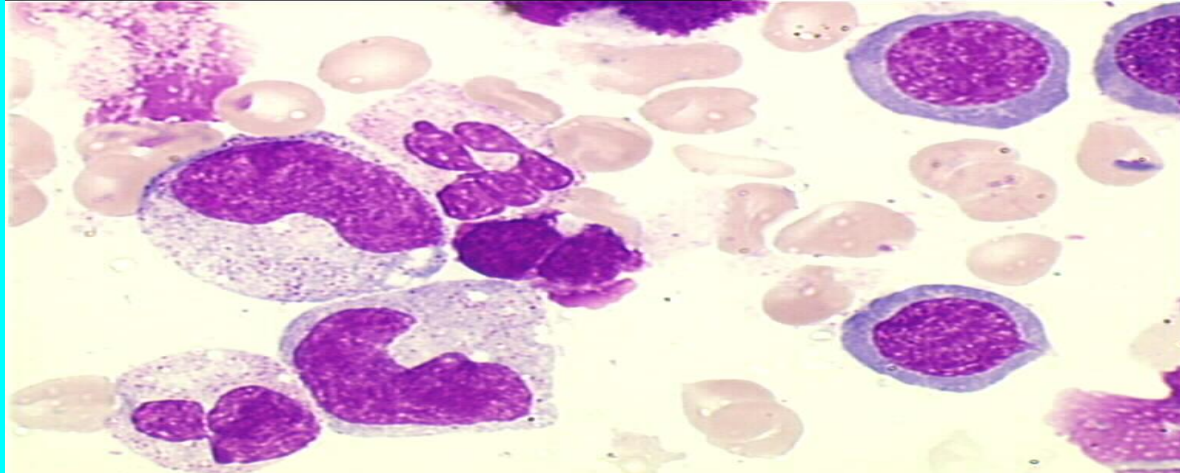
IV. BIOLOGIE

- Hémogramme :
- Anémie macrocytaire normochrome arégénérative : Hb = 3-10
- VGM > 100-130
- CCMH est normal
- Taux de GB est normale ou diminution leucopénie, neutropénie
- Taux de plaquette : normale ou thrombopénie :
- **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.**

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 poïkilocytose, 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 B₁₂. L'intensité de ces anomalies dépend du degré de l'anémie le VGM peut être parfois normal en raison de l'importante schizocytose..
- La lignée blanche : les polynucléaires sont souvent hypersegmentés, avec un noyau de cinq lobes ou plus. Cette hypersegmentation 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
 - plaquettes augmentées de taille.



Médullogramme : un excès d'érythroblastes immatures, la plupart de grande taille, d'où le nom de mégalo blastes. Les mégalo blastes 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

Dosages vitaminiques

- Dosages vitaminiques
- Ils sont réalisés
 - dans le sérum pour la vitamine B₁₂ et les folates
 - 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.
- Dans les carences en folates, le taux des folates dans le sérum et dans les hématies est diminué, tandis que le taux de vitamine B₁₂ sérique est normal.
- Dans les carences en vitamine B₁₂, le taux de vitamine B₁₂ 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 polyglutamates dans les carences en vitamine B₁₂.

Autres examens

- —La bilirubine non conjuguée est élevé,
- —fer sérique et de la ferritine est élevé.
- —taux de lactico-déshydrogénase (LDH) sérique qui atteint des valeurs excessivement élevées, surtout dans les carences profondes en vitamine B₁₂.
-
- •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 B₁₂
- l'acide méthylmalonique n'est élevé que dans les carences en vitamine B₁₂
- . Ils permettent
- •une détection précoce de carence vitaminique tissulaire, notamment dans des situations sans anémie ni macrocytose, avec seulement quelques anomalies morphologiques discrètes ;
- • des taux normaux de métabolites permettent souvent d'exclure une carence vitaminique dans les cas inexplicables d'hypovitaminémie B₁₂ sérique, comme c'est souvent le cas dans quelques pathologies hématologiques, lymphoïdes - et notamment dans le myélome - ou encore dans les cas d'hypofolatémies non carencielles, fréquemment observées dans les syndromes myélodysplasiques

Autres examens

- **Test de suppression**
- **Ce test de suppression d'incorporation de thymidine tritiée ($^3\text{HTdR}$) 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**
- **Ce test a l'avantage d'identifier la carence en cause en moins de 24 heures. Il est normal dans les syndromes myélodysplasiques**

V. DIAGNOSTIC POSITIF

si Pas de laboratoire pour prouver le déficit en vitamine: on fait le Test thérapeutique qui consiste à donner des doses physiologique 1µg/kg de vitamine B12 /jour voie (IM) ou 100µg pendant 3jours et surveillance de crises reticulocytaires , qui survient 4-10 jours du TRT

*****test à vitamine B12 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(anémies hémolytiques chroniques et femme enceinte).

VI. DIAGNOSTIC DIFFERENCIEL

- **I/ Les anémies macrocytaires non carentielles**
- **1 Les anémies macrocytaire régénératives**
- *** Les hémorragie aigues**
- *** Les anémies hémolytiques par carence folique chronique**
- **2/ Les anémies arégénératives**
- *** Les aplasies médullaires**
- *** Les causes extra hématologiques – les hypothyroïdies**
- **- les cirrhoses hépatiques**

VI. DIAGNOSTIC DIFFERENCIEL :

- **II/ Les anémies mégalo-blastiques non carencielles**
- **1 Les anémies mégalo-blastiques non carencielles acquises**
 - Les myelodysplasies
 - Les leucémies myéloïdes LAM6
 - Medicamenteuses les traitements inhibant la synthèse de DNA (tels que le méthotrexate et l'aminoptérine) et le triméthoprime, et toxiques, avec l'exposition professionnelle au NO₂. Les causes cumulées peuvent induire rapidement une carence profonde (ex. méthotrexate + triméthoprime)
- **2 Les anémies mégalo-blastiques non carencielles congénitales**
- **2.1 les anémies mégalo-blastiques répondant à la thiamine**
- **2.2 orico acidurie**
- **2.3 Le syndrome de LESH-NYLOU**

VII. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

- Une fois la carence vitaminique identifiée, il importe de compléter le bilan en vue d'aboutir au diagnostic étiologique.
- 1.L'interrogatoire on précise
- *L'interrogatoire diététique est important pour éliminer une carence d'apport en l'une de ces deux vitamines.les conditions socio économiques
- *La notion de prise medicamenteuses
- *La notion d'alcolisme chronique
- *Les antécédents médicaux et chirurgicaux

2. L'examen physiques complet

- On recherche
- 1 une splénomégalie
- 2 une hépatomégalie cirrhotique
- 3 une cicatrice chirurgicale une gastrectomie
- 3 examens complémentaires sont orientés en fonction de la carence vitaminiques et des données du contexte clinique

Les étiologies

- Les étiologies sont nombreuses et variées
- La 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 anticellules pariétales et anti-FI dans le sérum, éventuellement par un tubage gastrique pour mesurer la chlorhydrie libre et le débit de FI.
- •le test de Schilling abandonné.
- La recherche d'une malabsorption de folates comporte une biopsie de l'intestin grêle, à la recherche d'une atrophie villositaire, éventuellement complétée par un test au d-xylose

VIII Traitement d'une carence vitaminique

- **BUT**
- **1. corriger la carence et recharger les réserves,**
- **2. traiter si possible la cause de la carence.**

Le schéma thérapeutique

- La vitamine B₁₂ 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 B₁₂ par voie orale, aux mêmes doses mais quotidiennement.
- L'acide folique est utilisé pour le traitement des carences, sauf en cas d'accidents médicamenteux par médicaments antifoliques 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 inutile sauf si l'anémie est mal tolérée mettant en jeu le pronostic vital
-
-

La réponse précoce au traitement est évaluée

- La réponse précoce au traitement est évaluée
 - ► sur l'ascension **des réticulocytes**, qui est maximale entre **le cinquième et le dixième jour**,
 - ► par la normalisation du taux de **globules blancs et de plaquettes** entre **le troisième et le dixième jour**,
 - ► et par celle du taux d'**hémoglobine** entre **le premier et le deuxième mois**.
 - ► La moelle redevient **normoblastique** en **48 heures**,
 - ► mais les **métamyélocytes géants** et les **polynucléaires hypersegmentés** persistent pendant plusieurs jours, voire **pendant plusieurs semaines**.

Recommandations :

A la lumière de ce qui précède, 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 .

1. Généralisation de la consultation préconceptionnelle

But: 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)**
- ▶ **A 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 3 mois avant la gestation et pendant le premier trimestre de la grossesse

2. Supplémentation systématique

2.1. 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.

2.2 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 insulinodépendants
- ▶ femmes obèses
- ▶ femmes avec des antécédents familiaux d'anomalie du tube neural.
- ▶ Femmes traitées par certains médicaments antiépileptiques

3. un programme d'information, d'éducation et de communication ciblant

- les femmes en âge de de procréer et les femmes mariées à n'importe quelle consultation.

4. 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

► **5.Des actions de sensibilisation en direction du grand public**

Agir positivement à travers des programmes de sensibilisation sur les bien faits de la suppléments en acide folique par des spots publicitaires radiophoniques et télévisuels .

► **6.proposer aux firmes pharmaceutiques en Algérie**

La fabrication d'une spécialité pharmaceutique d'acide folique avec une posologie de 0,4mg.

► **7.Mettre en place un système d'enregistrement** de malformations congénitales « registre, » et ce pour évaluer l'impact de la supplémentation en folates.

**GOOD
LUCK**