



**UNIVERSITE BADJI MOKHTAR  
- ANNABA -  
FACULTE DE MEDECINE D'ANNABA**



**MODULE D'HEMATOLOGIE**

**4<sup>ème</sup> année de Médecine**

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020**

**Dr . ZOITENE AMEL**

Assistante en Hématologie

[Dr.zouitene\\_amel@yahoo.fr](mailto:Dr.zouitene_amel@yahoo.fr)

**Pr. A DJENOUNI**

**ANEMIE MEGALOBLASTIQUE**

FACULTE DE MEDECINE – ANNABA

4<sup>ème</sup> ANNEE MEDECINE

**MODULE D'HEMATOLOGIE**

**Dr. A ZOITENE**

Assistante en Hématologie

## **ANEMIE MEGALOBLASTIQUE**

- I. INTRODUCTION / DEFINITION
- II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE
  - 1. Métabolisme de la vitamine B 12
  - 2. Métabolisme de la vitamine B 9
  - 3. Rôle physiologique
- III. PHYSIOPATHOLOGIE
- IV. SIGNES CLINIQUES
- V. Examens PARA-CLINIQUES
  - 1. Biologiques
  - 2. Autres
- VI. Formes cliniques
  - 1. Etiologiques
  - 2. Associées
  - 3. Autres
- VII. EVOLUTION
- VIII. DIAGNOSTIC POSITIF
- IX. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL
- X. TRAITEMENT

## I. INTRODUCTION /DEFINITION :

L'anémie mégalo-blastique : c'est une anémie macrocytaire normochrome a-régénérative avec mégalo-blastose médullaire et une carence en facteurs antipernicieux ( FAP) B 12 et / ou B9 .

Les folates et la vitamine B 12 sont des facteurs hydrosolubles, exogènes, indispensables à l'hématopoïèse essentiellement l'érythropoïèse et interviennent à la synthèse de l'ADN

Les anémies mégalo-blastiques constituent la deuxième cause des anémies carencielles après les anémies ferriprives .La carence en folates est très fréquente en Algérie, la carence en Vit B 12 semble moins fréquente. L'anémie mégalo-blastique est La plus fréquente des anémies macrocytaires.

## II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

### II.1. Métabolisme de la vitamine B12 :

- **Structure** : la vit B 12 ou **Cobalamine** est une vitamine composée d'un noyau corrine et d'un ribonucléotide. Joue un rôle important dans la synthèse de l'ADN et de la myéline
- **Sources (apports)** : Se trouve exclusivement dans les aliments d'origine animale (viande, foie, poisson, fruits de mer, œufs, lait, beurre, fromage).  
L'alimentation apporte environ 100µg /j (↑).
- Les **besoins** quotidiens en vit B 12 sont faibles, 2 à 5 µg/j pour l'adulte et 1 à 2 µg/j pour l'enfant.
- **Absorption** :  
Les sécrétions gastriques (HCL, pepsine) libère la Vit B 12 des protéines alimentaires.  
La B 12 libre d'origine alimentaire se combine avec le facteur intrinsèque 'FI' (protéine sécrétée par les cellules pariétales du fundus gastrique) et forme le complexe « Vit B 12 – FI ».  
La B 12 est absorbée au niveau de l'iléon terminal après fixation du complexe « Vit B 12 – FI » à son récepteur spécifique au niveau de l'entérocyte et en présence du calcium.  
Après endocytose le FI se dissocie de la Vit B 12 et sera dégradé par les enzymes lysosomale et la Vit B 12 passe dans la circulation portale.
- **Transport** : La B 12 absorbée se lie à la transcobalamine 'TC' qui transport -via le plasma- la B 12 dans le foie, la moelle osseuse, le cerveau et d'autres tissus.
- **Réserves** : le stockage est essentiellement hépatique, estimé de 3 à 5 mg , peuvent couvrir les besoins pendant 4 à 5 ans.
- **Pertes (excrétion)**:  
La Vit B 12 subit un cycle entéro-hépatique (excrétée dans la bile avec réabsorption iléale).  
L'élimination est urinaire et digestive.  
Perte de 0.1% des réserves.

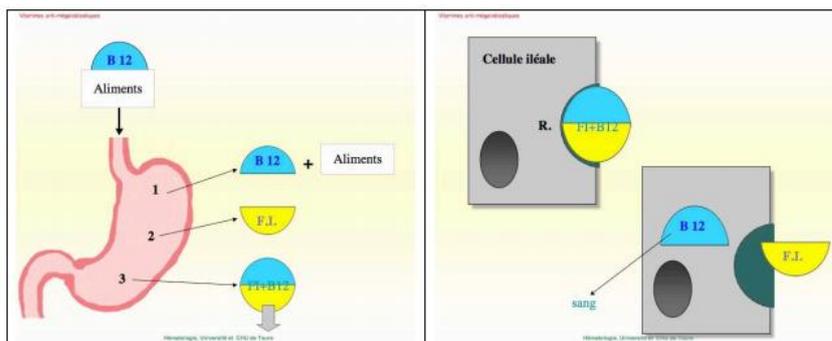


Figure01 : mécanisme d'absorption de la vitamine B12.

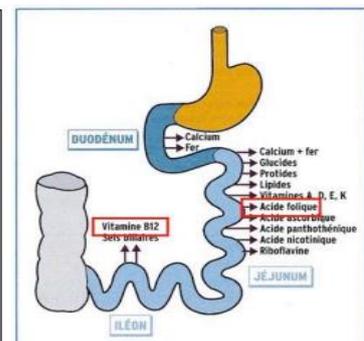


Figure02 : siège de l'absorption

## II.2. Métabolisme des folates :

- **Structure** : les différents dérivés foliques ont la même structure primaire, un noyau ptéridine lié à un acide ptéroïque et un résidu d'acide glutamique.
- **Sources (apports)** : d'origine exclusivement alimentaire  
Présents dans le foie, le jaune d'œuf, fromages fermentés, les légumes verts frais, les fruits secs, les avocats, les épinards, les brocolis, chocolat, la levure.  
Les folates alimentaires sont sensibles à l'oxydation, à la lumière et détruites par cuisson prolongée. Cette instabilité explique la baisse progressive des folates à la conservation.
- Les **besoins** quotidiens en vit B 9 sont relativement élevés  
Adulte : 50 à 100 µg/jr.  
Enfant : 100 à 300 µg/j.  
Grossesse : 400 µg/j.
- **Absorption** : les folates sont absorbés au niveau du jéjunum proximal par mécanisme actif et en présence de récepteurs spécifiques sur la bordure en brosse. Après plusieurs modifications dans l'entérocyte les folates passent dans la circulation portale.
- **Transport** : La B 9 absorbée se lie à une protéine spécifique 'FBP' (Folate Binding Protéin) qui la transport -via le plasma- dans le foie, la moelle osseuse, le cerveau et d'autres tissus.
- **Réserves** : le stockage est essentiellement hépatique, estimé de 7 à 15 mg (réserve faible épuisable en 03 mois).
- **Pertes (excrétion)**:  
La Vit B 9 subit un cycle entéro-hépatique (excrétée dans la bile avec réabsorption iléale).  
L'élimination est urinaire et fécale.

## II.3 Rôle physiologique :

- Les facteurs antipernicieux jouent un rôle de co-enzymes actifs avec des enzymes spécifiques de diverses réactions métaboliques.
- La Vit B 12 et B 9 interviennent à la synthèse de l'ADN, jouent un rôle dans la synthèse de la Thymidylate 'T' (une base essentielle de l'ADN).  
Les facteurs antipernicieux sont indispensables à :
  - l'hématopoïèse essentiellement l'érythropoïèse.
  - l'épithélium à renouvellement rapide (digestif, génitale...)
- La Vit B 12 est impliquée dans la conversion de l'Homocystéine en Méthionine puis en S-adénosylméthionine (SAM) nécessaire pour la synthèse de la gaine de myéline des fibres nerveuses.
- Interaction Vit B 12 – Folates : piège des folates

En cas de carence en Vit B 12, le retentissement hématologique peu être corrigé par l'apport des folates, mais les troubles neurologiques persistent et s'aggravent.

Une carence en folates inhibe la synthèse du thymidylate (dTMP) qui, après phosphorylation, génère du dTTP. Cette étape est limitante dans la biosynthèse de l'ADN car le dTMP provient du désoxyuridylate (dUMP) dans la réaction utilisant la thymidylate synthase comme enzyme et le 5,10 méthylèneTHF sous forme de polyglutamates comme coenzyme. La vitamine B12 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 B12 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 »

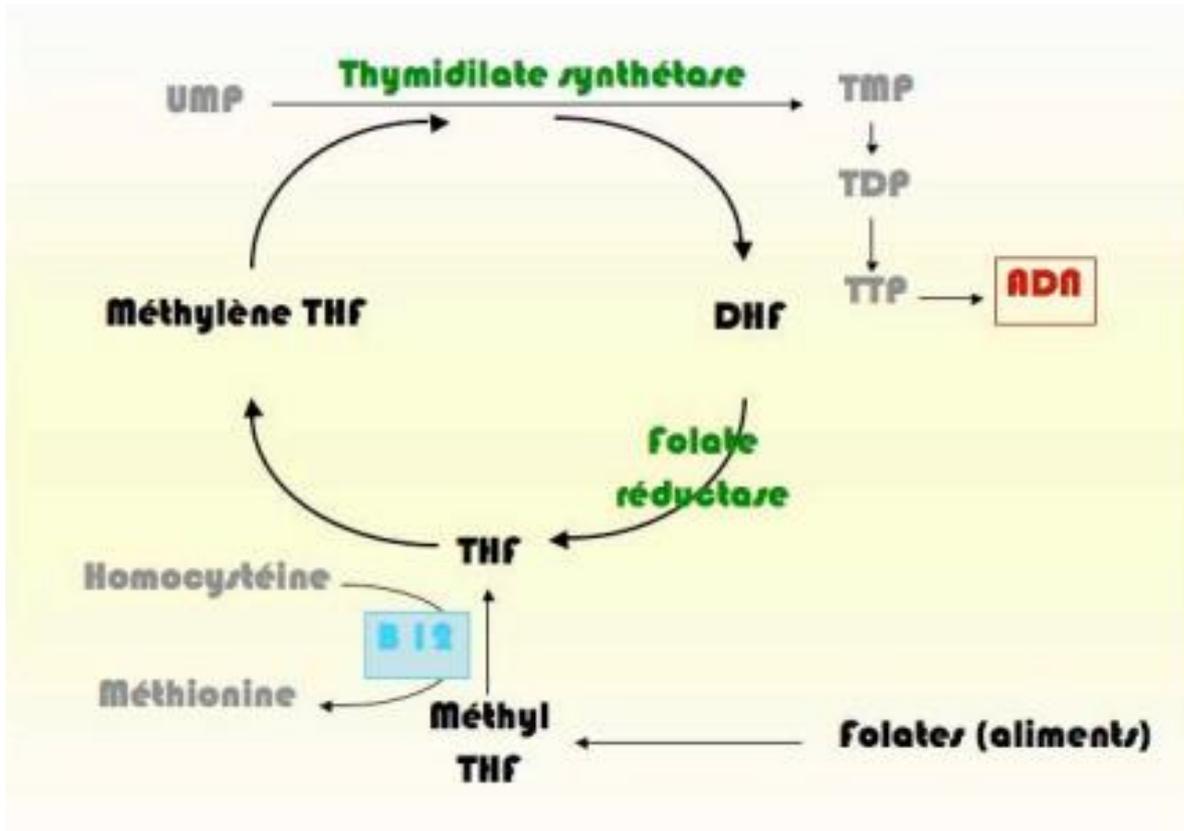


Figure03 : métabolisme des folates et des cobalamines

### III. PHYSIOPATHOLOGIE : (conséquences)

#### III.1. l'anémie :

- L'anémie est liée à un défaut de synthèse de l'ADN qui est indispensable à l'érythropoïèse.
- La présence d'une anémie macrocytaire témoigne que les réserves vitaminiques sont effondrées.
- C'est pourquoi l'absence d'anémie ou même de macrocytose n'exclut pas une carence en FAP.

#### III.2. La mégaloblastose :

- Le défaut de synthèse de l'ADN est responsable d'une baisse des mitoses, de la prolongation du cycle cellulaire donc une érythropoïèse inefficace d'où la destruction intra-médullaire des érythroblastes ; c'est l'avortement intra-médullaire
- Le mégaloblaste est un érythroblaste avec carence en B9 ou B12 qui contient moins d'ADN qu'un érythroblaste normal avec maturation cytoplasmique normale.
- Le mégaloblaste est caractérisée par :
  - Gigantisme cellulaire
  - Asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique

### **III.3. Les épithéliums à renouvellement rapide:**

La carence en FAP sera à l'origine d'un défaut de synthèse de d'ADN d'où le retentissement sur les épithéliums à renouvellement rapide (langue dépapillée, muqueuse digestive atrophique, muqueuse vaginale atrophique).

### **III.4. Syndrome neurologique :**

Le défaut de Vit B 12 est à l'origine d'une démyélinisation , responsable de troubles neurologiques (syndrome cordonal postérieur, syndrome pyramidal) qui risquent de devenir irréversibles (traitement tardif).

### **III.5. Mécanismes de carence :**

Les mécanismes de la carence en Vit B9 :

- Défaut d'apport (le mécanisme le plus fréquent)
- Augmentation des besoins
- Malabsorption
- Défaut de transport
- Défaut d'utilisation (interaction médicamenteuse)

Les mécanismes de la carence en Vit B12 :

- Défaut d'apport
- Augmentation des besoins
- Malabsorption (le mécanisme le plus fréquent)
- Défaut de transport
- Défaut d'utilisation (interaction médicamenteuse)

## **IV. SIGNES CLINIQUES :**

### **Type de description :**

**Anémie mégaloblastique par carence en Vit B12 chez un sujet âgé de 80 ans, démun**

- Début **progressive**
- Syndrome **anémique**:
  - asthénie, fatigabilité anormale.
  - Signes fonctionnels:
    - neurosensoriels : céphalée, vertige, acouphène, lipothymie, syncope.
    - cardio-vasculaires: dépend de la sévérité de l'anémie (apparaissent à l'effort puis même au repos)  
Dyspnée, palpitation, angor.
  - Signes physiques :
    - cutané : pâleur cutanéomuqueuse dont le degré est parallèle au degré du déficit.
    - cardio-vasculaires : souffle systolique fonctionnel, voir un état de choc.

-La tolérance de l'anémie dépend de :

- L'âge
- ATCD : Cardiopathie, HTA, IDM
- L'intensité et l'importance de l'anémie (modérée, sévère)
- La rapidité de constitution (mode d'installation aiguë ou chronique)

- **Ictère** modéré lié à l'érythropoïèse inefficace.

- Signes **digestifs**:

Glossite atrophique : langue lisse dépapillée, d'abord sur la pointe et les bords, à un stade avancé on assiste à une langue lisse, brillante voire ulcérée avec sensation de brûlure au contact des aliments chauds et épicés.

Troubles dyspeptiques (brûlures épigastriques, éructation)

Trouble du transit : diarrhée.

- Signes **neurologiques** : sont propres à la carence en vit B 12 mais inconstants à type de sclérose combinée de la moelle:

Syndrome cordonal postérieur: paresthésies des extrémités, crampes musculaires, ataxie, abolition de la sensibilité profonde.

Syndrome pyramidal: déficit moteur, hypertonie spastique, ROT vifs, signe de Babinski ; à un stade avancé on assiste à une paraplégie spasmodique (évolution terminale).

Les lésions peuvent être irréversibles.

- **Autres** signes:

-Psychiques: fatigue intellectuelle, perte de mémoire, modification de l'humeur, syndrome dépressif.

-Stérilité (réversible après traitement).

-Thrombose ( l'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque)

## V. **EXAMENS PARA -CLINIQUES :**

### V.1. **Biologiques :**

- **NFS :**

- Anémie(de degré variable) Macrocytaire Normochrome Aregenerative

- GB : Nle ou leucopénie

- Plq : Nle ou thrombopénie

-bicytopénie ou Pancytopenie

- **Frottis sanguin:**

- GR : anisocytose : macrocytose

- GB : PNN hyper segmentés (> 5 lobes nucléaires).

-les plaquettes sont d'aspect normal.

- **Médullogramme (PMO):** n'est pas indispensable au diagnostic. Indiqué en cas de cytopénie ou d'anomalies au frottis sanguin. Retrouve une moelle osseuse riche avec présence de mégalo blastes et de gigantisme cellulaire touchant les trois lignées.

- **Biochimie:**
  - bilan d'hémolyse (LDH ↑, BRB.I ↑, haptoglobine ↓).
  - **Dosage vitaminique: indispensables au diagnostic**
    - B12 plasmatique (VN: 200-500 mg/l)
    - B9 sérique (VN: 05-15 µg/l)
    - B9 érythrocytaire (VN: 160-180µg/l)

## V.2. Autres examens :

- **Test thérapeutique:**

Pratiquer en l'absence de dosage vitaminique.

À l'exception de l'enfant et de la femme enceinte, il faut toujours commencer par la Vit B12 (évite le piège des folates et l'installation de troubles neurologiques irréversibles).

→ Vit B12: 01 µg/j en IM pendant 03jours

→ Vit B9: 100 µg/j peros, pendant 03jours

Test dit positif s'il est suivi d'une crise réticulocytaire vers le 7° au 10° jour.

- **Bilan immunologique :** si on suspecte une malabsorption digestive.

Recherche d'auto-anticorps

- AC anti cellule pariétale
- AC anti FI

- **Test de schilling :**

-Il est spécifique de la Vit B 12 (abandonné).

-Permet d'explorer l'absorption de la vitamine B12 (rechercher une malabsorption de la Vit B12 et préciser le siège de la malabsorption)

- On procède à une injection intramusculaire de vitamine B<sub>12</sub> qui sature les sites récepteurs.

- Une capsule contenant de la vitamine B<sub>12</sub> marquée au cobalt radioactif est donnée par voie orale la veille du test. La radioactivité urinaire est dosée au cours de 24 heures suivantes.

→ Normalement, plus de 10 % de la dose ingérée est retrouvée dans les urines des premières 24 heures

→ si elle est inférieure à 10 % : il y a malabsorption

- Puis la manipulation est renouvelée avec l'ensemble vitB12-facteur intrinsèque, marqués tous les deux. Pour déterminer la cause de la malabsorption de la Vit B12 ( gastrique ou intestinale)

- Si la radioactivité urinaire augmente (> 10%), la malabsorption est d'origine gastrique par déficit en facteur intrinsèque (normalement produit par l'estomac) : maladie de Biermer .
- Si la radioactivité urinaire est < 3%, la malabsorption est d'origine intestinale.

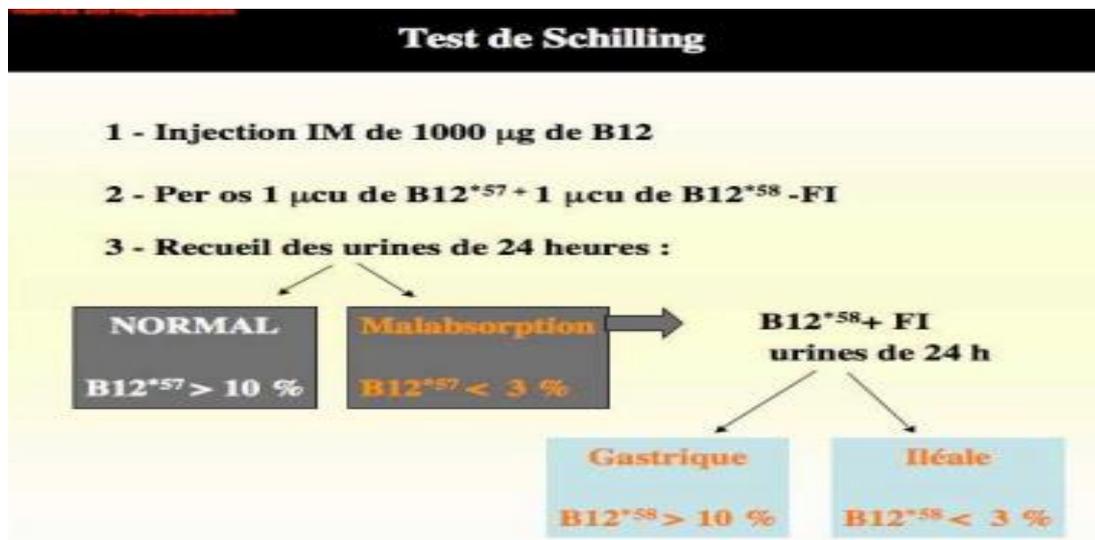


Schéma01 : test de Schilling

## VI. FORMES CLINIQUES :

### VI.1. Etiologiques:

#### - Carence en Vit B 12 :

- Carence d'apport (rare) : végétariens strict, malnutrition
- Malabsorption gastrique (la plus fréquente) +++ :

- Maladie de Biermer :

-Il s'agit d'une gastrite atrophique auto-immune

-Terrain : chez la femme de plus de 40 ans avec antécédent de maladies dys-immunitaires (vitiligo, diabète, dysthyroïdie...)

-Clinique: syndrome neuro-anémique

-Biologie: anémie macrocytaire, taux de Vit B12 sérique bas, dosage du FI diminué,

AC anti FI positif dans 50% des cas, AC anti cellules pariétales positif dans 90% des cas.

-Test de schilling positif : défaut d'absorption corrigé par le FI (si il est fait).

-FOGD: gastrite atrophique

-Histologie: atrophie glandulaire avec disparition de cellules pariétales et infiltration lympho-plasmocytaire de la muqueuse gastrique, avec ou sans métaplasie intestinale

Risque de dégénérescence d'où l'intérêt d'une surveillance régulière.

- Gastrite atrophique non Biermerienne
- Gastrectomie partielle ou totale
- Déficit en FI : constitutionnel, se relève avant l'âge de 03 ans, absence de sécrétion de FI avec au FOGD une muqueuse digestive normale.
- Malabsorption intestinale
  - Pillulation microbienne : Bothriocéphale
  - Maladie cœliaque
  - MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : RCUH, Crhon)
  - Lymphome du grêle
  - Résection iléale ( iléon terminal)
- Défaut de transport : déficit en transcobalamine (constitutionnel).

### - Carence en Vit B 9 :

- Défaut d'apport : malnutrition
- Augmentation des Besoins +++

- Physiologique : grossesse, allaitement, prématurité

- Pathologique : hémolyse chronique

- malabsorption intestinale (rare): Maladie coeliaque ,MICI, LNH du grêle ,résection iléale
- Médicaments anti foliques : (défaut d'utilisation) méthotrexate, antiépileptiques, aracytine, hydroxyurée' Hydrea', contraceptifs oraux ...
- pertes excessive : psoriasis, dialyse ( l'acide folique est faiblement lié aux protéines plasmatiques et s'élimine facilement par dialyse).

### VI.2. Formes associées:

- carence associée en Vit B 9 et B 12 :

tableau clinique fait d'un syndrome neuro-anémique. Il s'agit souvent d'une malabsorption intestinale ( MICI). Le diagnostic est confirmé par le dosage vitaminique (taux de B9 bas et taux de B12 bas)

- carence mixte : (B 9 +/- B 12 + Fer) :

. contexte : malnutrition , grossesse, enfant en croissance

. clinique : tableau clinique d'anémie mégalo-blastique avec des signes de sidéropénie.

. NFS : Anémie Normocytaire Hypochrome Régénérative.

. Double population au frottis sanguin

. dosage vitaminique ( B 9 et/ou B 12 effondré) avec bilan martial ( ferritinémie basse).

- Autres formes, selon le terrain :

- grossesse : hypotrophie fœtale, malformation congénitale : Spina-bifida

- enfant : retard de développement psychomoteur et staturo-pondéral.

### VII. EVOLUTION :

- **Sans traitement** : Tableau d'anémie pernicieuse, d'aggravation progressive vers la mort.

Lésions neurologiques irréversibles (Paralysie) (Vit B 12)

Risque d'avortement et d'accouchement prématuré

- **Sous traitement** :

Clinique: amélioration et disparition progressive des signes cliniques

Biologie:

- Moelle osseuse devient normoblastique en 48 h
- Crise réticulocytaire au 7° – 10° j
- Taux de globules blancs et de plaquette se normalisent entre 3 – 10 j
- L'hémoglobine se corrige entre 1 – 2 mois
- Restauration des réserves

## VIII. DIAGNOSTIC POSITIF :

- Données anamnestiques (âge, sexe, antécédents, régime alimentaire, niveau socio-économique)
- Signes cliniques : d'installation progressive, syndrome anémique, syndrome neurologique, signes digestifs, signes psychiques ...
- Signes biologique : d'orientation ( NFS, frottis sanguin, médullogramme)  
de certitude (dosage vitaminique et à défaut un test thérapeutique sera fait)

## IX. DIAGNOSTIC DIFFRENTIEL :

- Entre carence en Vit B 12 et carence en Vit B9 :

La présence de signes neurologiques, le régime végétarien strict orientent vers une carence en Vit B 12 les dosages vitaminiques confirment le type de carence.

- Autres anémies macrocytaires :

- devant l'ictère, il faut éliminer une anémie hémolytique acquise ou congénitale : splénomégalie, chimie des urines, bilan biologique (BRB, LDH, Haptoglobine), bilan étiologique (électrophorèse d'hémoglobine, test de coombs).

- devant une forme pancytopénique; une ponction de moelle est indiquée à fin d'éliminer une aplasie médullaire, une leucémie aigue, un syndrome myélodysplasique ...

## X. TRAITEMENT :

- X.1. But :**
- Corriger l'anémie
  - Restaurer les réserves
  - Traitement étiologique si possible

### **X.2. Moyens :**

- Règles hygiéno-diététiques : repos, alimentation riches en facteurs antipernicieux.
- TRT substitutif :
  - Vit B9: acide folique -comprimé à 05 mg ( Peros )  
acide folinique – ampoule à 50, 100, 200 mg ( IM, IV )  
effets secondaires : allergie type prurit, trouble du sommeil, troubles gastro-intestinaux (rares).
  - Vit B12: hydroxocobalamine , cyanocobalamine. des ampoule à 100, 1000 , 5000 µg ( IM, SC, IV, peros)  
effets secondaires : allergie, douleur au point d'injection (IM), hypokaliémie,  
coloration brun rouge des urines.
- TRT étiologique

### **X.3. Indications :**

- Carence en folate: c'est un traitement de 02 mois.
  - peros : adulte 20 mg/j, enfant 10 mg/j, nourrisson 05 mg/j
  - voie parentérale en cas de malabsorption.

- Carence en Vit B12: par voie intramusculaire, sauf sil s'agit d'une carence d'apport.

Sans troubles neurologiques → 1000µg chaque jour pendant 10jr puis chaque semaine pendant 01 mois.

Avec troubles neurologiques → 1000µg chaque jour jusqu'à disparition ou stabilisation des formes graves irréversibles.

En cas de malabsorption irréversible (gastrectomie, maladie de Biermer ) → 1000µg/mois à vie

- Transfusion : si syndrome anémique mal toléré ou une anémie sévère chez un sujet âgé et cardiopathe.
- TRT préventif :

Dans les situations à risque:

-Grossesse: en préconceptionnel et pendant la grossesse → ac.folique 5mg/j

-Anémie hémolytique congénitale → ac.folique 5mg /j

-Gastrectomie, Biermer → Vit B12 ; 1000µg/mois

-Végétariens strictes → Vit B 12 ; 1000µg/ mois