

Les anémies mégaloblastiques

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2011

THESE N°: 71

**DIAGNOSTIC DES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES :
DONNEES DE LA LITTERATURE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. FAUZI Youness

Né 01 Janvier 1984 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Anémie, macrocytose, mégaloblastes, dosages vitaminiques B12 et folates.

JURY

Mr. A.BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

PRESIDENT

Mr. A. MASRAR

Professeur agrégé d'hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mme. N.MESSAOUDI

Professeur agrégé d'hématologie Biologique

JUGES

Mr. S.MRANI

Professeur agrégé de virologi

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)

Les anémies mégaloblastiques



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ

- 1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAC
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT
Conservateur : Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

5. Mai et Octobre 1981

6. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
7. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
8. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
9. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
10. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
11. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Les anémies mégalo-blastiques

12. Mai et Novembre 1982

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 13. Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 14. Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 15. Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 16. Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 17. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | |
|-----------------------------------|---------------------|
| 18. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 19. Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 20. Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 21. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 22. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------|
| 23. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 24. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 25. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 26. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 27. Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 28. Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|---|---|
| 29. Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 30. Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 31. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 32. Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 33. Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 34. Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | |
|---|------------------------------|
| 35. Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 36. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 37. Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 38. Pr. EL FASSY FHIRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 39. Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 40. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 41. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 42. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 43. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 44. Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 45. Pr. YAHYAOUY Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 46. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 47. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 48. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 49. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 50. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Les anémies mégaloblastiques

51. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
52. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
53. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
54. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
55. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
56. Pr. CHKOFF Rachid	Urologie
57. Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
58. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
59. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
60. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
61. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

62. Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
63. Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
64. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
65. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
66. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
67. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
68. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
69. Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
70. Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
71. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
72. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
73. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophthalmologie
74. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
75. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
76. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
77. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
78. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
79. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
80. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
81. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
82. Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

83. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
84. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
85. Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
86. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
87. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
88. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
89. Pr. DAOUDI Rajae	Ophthalmologie
90. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
91. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
92. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
93. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
94. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
95. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
96. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
97. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
98. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Les anémies mégalo-blastiques

Mars 1994

99. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
100.Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
101.Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
102. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
103. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
104. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
105. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
106. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
107. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
108. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
109. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
110. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
111. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
112. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
113. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
114. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
115. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
116. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
117. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
118. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
119. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
120. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
121. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
122. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
123. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
124. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
125. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

126. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
127. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
128. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
129. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
130. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
133. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
134. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
135. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
136. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
137. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
138. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
139. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

140. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
141. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
142. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
143. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
145. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie

Les anémies mégalo-blastiques

146. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
147. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
148. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
150. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
151. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
152. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
153. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
154. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
155. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophthalmologie
156. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
157. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia	Ophthalmologie
158. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
159. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
160. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

161. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
162. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
163. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
164. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophthalmologie
165. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
166. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
167. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
168. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
169. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
170. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
171. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
172. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
173. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
174. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

175. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
176. Pr. BEN AMAR Abdeselem	Chirurgie Générale
177. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
178. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
179. Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
180. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
181. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
182. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
183. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
184. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
185. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
186. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
187. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
188. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
189. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
190. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
191. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
192. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
193. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie

Les anémies mégalo-blastiques

194. Pr. YOUSFI MALKI Mounia Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

195. Pr. AFIFI RAJAA Gastro-Entérologie
196. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* Pneumo-phtisiologie
197. Pr. ALOUANE Mohammed* Oto-Rhino-Laryngologie
198. Pr. BENOMAR ALI Neurologie
199. Pr. BOUGTAB Abdesslam Chirurgie Générale
200. Pr. ER RIHANI Hassan Oncologie Médicale
201. Pr. EZZAITOUNI Fatima Néphrologie
202. Pr. KABBAJ Najat Radiologie
203. Pr. LAZRAK Khalid (M) Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

204. Pr. BENKIRANE Majid* Hématologie
205. Pr. KHATOURI ALI* Cardiologie
206. Pr. LABRAIMI Ahmed* Anatomie Pathologique

Janvier 2000

207. Pr. ABID Ahmed* Pneumophtisiologie
208. Pr. AIT OUMAR Hassan Pédiatrie
209. Pr. BENCHERIF My Zahid Ophtalmologie
210. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd Pédiatrie
211. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie
212. Pr. CHAOUI Zineb Ophtalmologie
213. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
214. Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
215. Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
216. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
217. Pr. EL OTMANY Azzedine Chirurgie Générale
218. Pr. GHANNAM Rachid Cardiologie
219. Pr. HAMMANI Lahcen Radiologie
220. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim Anesthésie-Réanimation
221. Pr. ISMAILI Hassane* Traumatologie Orthopédie
222. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss Gastro-Entérologie
223. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* Anesthésie-Réanimation
224. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
225. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne
226. Novembre 2000
227. Pr. AIDI Saadia Neurologie
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie
229. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
230. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha Ophtalmologie
232. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma ²Anesthésie-Réanimation
234. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie
236. Pr. EL KHADER Khalid Urologie
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* Rhumatologie
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Les anémies mégalo-blastiques

239. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
240. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
241. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
242. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
243. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
245. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophthalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie

Les anémies mégalo-blastiques

289. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
296. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
297. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
299. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
300. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
303. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
305. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
310. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
313. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
314. Pr. HAJJI Zakia	Ophthalmologie
315. Pr. IKEN Ali	Urologie
316. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
319. Pr. LAGHMARI Mina	Ophthalmologie
320. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
325. Pr. OUIJLAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
326. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
327. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
329. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
330. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
331. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
332. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
333. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

Les anémies mégaloblastiques

334. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
335. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
356. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
360. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie

Les anémies mégaloblastiques

385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam	Ophthalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtiham	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448.Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449.Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L

Les anémies mégalo-blastiques

452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo–Phtisiologie
<u>Octobre 2007</u>	
458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yassine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie

Les anémies mégalo-blastiques

486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique

Les anémies mégalo-blastiques

Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie

Les anémies mégalo-blastiques

Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophthalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

**** Enseignants Militaires***



A mes précieux parents

A celle qui m'a porté dans son corps pendant 9 mois, Quelle tristesse je ressens encore aujourd'hui en constatant ton absence. Tu seras toujours dans nos coeurs et le temps n'effacera jamais le vide que tu as laissé. Que le bon Dieu t'accueille dans son paradis.

A mon cher père, Aucune expression ne saurait présenter l'affection que je vous porte et le bien que je vous souhaite. Puisse mon dieu me les garder dans la plus grande miséricorde et la plus haute bénédiction.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon respect et de ma gratitude pour vos soutiens constant et sans limite. J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fier de moi

A tous mes frères et sœurs

Hamid, Fatima, Ahmed, Soumia, Jamila

Vous avez toujours été près de moi, vous m'avez toujours offerts beaucoup de tendresse et d'affection et vous m'avez toujours épaulé pendant mon parcours étudiantin.

Merci adorables sœurs et frères, d'avoir montré tant de complaisance et de serviabilité à mon égard.

Puisse Allah me permettre de participer à faire de vous les uns de ses serviteurs les plus bénis et les plus réussis.

Les anémies mégaloblastiques

A mes chers amis et amies

Je vous remercie pour votre soutien tout le long de ces années de travail et pour les moments passés de joie ou de tristesse.

Toujours nous avons été épaulés l'un à l'autre.

Je vous dédie ce travail avec l'expression de l'amour et la reconnaissance pour tous les souvenirs que vous m'avez offerts.

A tous ceux qui nous ont aidé à réaliser ce travail,

J'ai apprécié votre aide et je vous en suis très reconnaissant...

Remerciements



A notre maître et président de thèse Mr. Le professeur

Abdelkader BELMEKKI

C'est par plaisir que nous recevons l'honneur que vous nous faites en président le jury de cette thèse.

Vous nous avez toujours accueillis avec gentillesse et sympathie.

Vous qualités de sagesse, de compétence, de dévouement, d'ambition et de transparence restent à jamais marquées dans notre comportement.

Veillez recevoir ici, cher maître, l'expression de notre respect et de notre considération.

A notre maître et rapporteur de thèse Mr. Le professeur

Azlarab MASRAR

C'est avec grand plaisir et comparaison que nous avons pensé à vous pour mener ce travail.

Vous nous avez fait bénéficier d'un enseignement rigoureux et précieux.

Votre gentillesse, votre accueil, votre disponibilité permanente et vos très grandes qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect.

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de ma profonde estime.

A notre maître et juge de thèse Mme. Le professeur

Nezha MESSAOUADI

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

A notre maître et juge de thèse Mr. Le professeur

Saad MRANI

Nous vous remercions d'avoir bien voulu juger notre travail.

Veillez croire cher maître en notre sincère gratitude et notre grand respect.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
Cbl	: Cobalamine
UV	: Ultra violet
AFSSA	: Association française de sécurité sanitaire des aliments
FDA	: Food and Drug Administration
FI	: Facteur intrinsèque
TC	: Transcobalamine
SAM	: S-adenosylméthionine
SAH	: S-adenosyl homocystéine
CoA	: Coenzyme A
THF	: Tétrahydrofolate
DHF	: Dihydrofolate
MTHFR	: Méthylène tétrahydrofolate réductase
FAD	: Flavine adénine dinucléotide
dUMP	: Désoxyuridylate monophosphate
dTMP	: Désoxythymidylate monophosphate
FR	: Folate receptors
FBP	: Folate binding proteins
GPI	: Glycosylphosphatidylinositol
MS	: Méthionine synthase
TS	: Thymidylate synthase
FIGLu	: Acide formiminoglutamique
FT	: Formiminotransférase
BHMT	: Homocystéine bêtaïne S-méthyltransférase
dTDP	: Désoxythymidine diphosphate
d TTP	: Désoxytimidine triphosphate
d ATP	: Désoxyadénosine triphosphate
d GTP	: Désoxyguanosine triphosphate
d CTP	: Désoxycytidine triphosphate
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
VGM	: Volume globulaire moyen

Les anémies mégaloblastiques

LDH	: Lacticodéshydrogénase
Sida	: Syndrome d'immunodéficience humaine
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
dU	: Désoxyuridine
DHFR	: Dihydrofolate réductase
AMM	: Acide méthyl malonique
NDB12PP	: Syndrome de non-dissociation de la B12 de ses protéines Porteuses
NFS	: Numération formule sanguine
NO	: Protoxyde d'azote
AC	: Anticorps
Pep	: Pepsinogène
GA	: Gastrite atrophique
ECL	: Entérochromaffine libre
TC	: Tumeurs carcinoïdes
IPE	: Insuffisance pancréatique externe
HP	: Haptocorrine
IPP	: Inhibiteur pompes à protons
IG	: Imerslund- Gräsbeck
TRMA	: Thiamine-responsive megaloblastic anemia
UMP	: Uridine monophosphate
HGPRT	: Hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase
SMD	: Syndromes myélodysplasiques
OMS	: Organisation mondiale de la santé
AREB	: Anémies réfractaires avec excès de blastes
Trail	: TNF-related apoptosis inducing ligand
TNF	: Tumor Necrosis Factor
FADD	: Fas-Associated Death Domain
GM-CSF	: Granulocyte- Macrophage Colony Stimulating Factor
SCF	: Stem Cell Factor
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
LAM	: Leucémie aiguë myéloïde
LMMC	: Leucémie myélomonocytaire chronique
ALIP	: Abnormal localisation immature proliferation
FAB	: Franco-Américano-Britannique
CISI	: Cytopénie idiopathique de signification indéterminée

Les anémies mégaloblastiques

BFU-E	: Burst forming unit-erythroid
CFU-E	: Colony forming unit-erythroid
AR	: Anémie réfractaire
EPO	: Erythropoïétine
ARS	: Anémies réfractaires avec sidéroblastes

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure chimique des Cobalamines	6
Figure 2: Rôle de coenzyme de la vitamine B12	11
Figure 3: structure de l'acide folique.....	14
Figure 4: Cycle des folates.....	19
Figure 5: Le rôle des folates dans la synthèse de l'ADN, la synthèse des purines, et la formation en S-adénosylméthionine.....	23
Figure 6: Mode d'action des folates et des cobalamines dans la biosynthèse de l'ADN	25
Figure 7: glossite	30
Figure 8..... : Principales anomalies hématologiques en rapport avec une carence en vitamine B12	37
Figure 9: Moelle osseuse au cours d'une anémie mégalo-blastique. Observer l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique	40
Figure 10: Moelle osseuse au cours d'une anémie mégalo-blastique Un métamyélocyte géant côtoie un métamyélocyte normal	40
Figure 11: Différentes étapes du diagnostic positif et étiologique de la carence en vitamine B12	49
Figure 12: Étapes du métabolisme de la vitamine B12 et étiologies Correspondantes	60

Les anémies mégaloïdiques

Figure 13: Distribution des diverses étiologies de carence en vitamine B12 chez l'adulte	61
Figure 14: Différentes étapes du diagnostic positif et étiologique du syndrome de non dissociation	86
Figure 15: Oroticurie congénitale. Sang : intense anisopoïkilocytose avec des macrocytes hypochromes.....	100
Figure 16.... : Vacuolisation des précurseurs myéloïdes et érythroblastiques dans un syndrome de Pearson.....	105
Figure 17: Coloration de Perls : sidéroblastes en couronne correspondant à l'accumulation de fer dans les mitochondries situées autour du noyau dans le syndrome de Pearson	105
Figure 18: Anomalies nucléaires : érythroblastes binucléés.....	118
Figure 19: Anomalies cytoplasmiques: cytoplasme vide et feuilleté ; ponctuations basophiles.....	118
Figure 20: Anomalies nucléaires : défaut de segmentation (pseudo-Pelger)...	118
Figure 21: Anomalies nucléaires : défaut de segmentation (Polynucléaires binucléés)	119
Figure 22: Anomalies cytoplasmiques : dégranulation.....	119
Figure 23: Micromégacaryocytes.....	119
Figure 24: Micromégacaryocytes.....	120
Figure 25: Micromégacaryocytes.....	120

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	: Fonctions des principales coenzymes foliques	20
Tableau II	: Principales manifestations cliniques des carences en vitamine B12	29
Tableau III	: Tests de diagnostic des carences en folates et vitamine B12	43
Tableau IV	: Définitions de la carence en vitamine B12	59
Tableau V	: Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses	82
Tableau VI	: Principaux travaux strasbourgeois sur l'intérêt d'un traitement par vitamine B12 administré par voie orale	94
Tableau VII	: Schéma thérapeutique recommandé pour l'administration par voie orale de la vitamine B12	95
Tableau VIII	: Classification Franco-Américano-Britannique des syndromes myélodysplasiques	122
Tableau XI	: Classification de l'OMS des syndromes myélodysplasiques en 2008	126
Tableau X	: Fréquence des anomalies cytogénétiques	128

SOMMAIRE

<i>Introduction</i>	1
<i>Partie I : Les anémies mégaloblastiques carencielles</i>	3
I. GENERALITES SUR LES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES CARENTIELLES	4
II. LA PHYSIOPATHOLOGIE	5
II.1 - La vitamine B12	5
II.1.1 –Historique	5
II.1.2 –Nomenclature.....	5
II.1.3-Structure et formes chimiques.....	5
II.1.4-Propriétés physiques.....	6
II.1.5-Sources, besoins et réserves	7
II.1.6-Métabolisme	8
II.1.6 .1 - Absorption et métabolisme extracellulaire de la cobalamine	8
II.1.6 .2 - Métabolisme intracellulaire de la cobalamine	9
II.1.7-Fonctions	10
II.2 - La vitamine B9 (L'acide folique)	13
II.2.1-Historique	13
II.2.2-Nomenclature	13
II.2.3-Structure et formes chimiques.....	14

Les anémies mégaloblastiques

II.2.4-Propriétés physiques	15
II .2.5-Sources, besoins et réserves	15
II.2.6-Métabolisme	16
II.2.7-Fonctions	20
II.3-Le rôle des folates et de la vitamine B12 dans la synthèse de l'ADN.....	23
II.4-La physiopathologie de la mégaloblastose médullaire	26
III. LES SIGNES CLINIQUES ET COMPLICATIONS DES CARENCES EN FOLATES ET/OU EN VITAMINES B12	28
III.1-L'anémie	30
III.2-Glossite et autres manifestations associées	30
III.3-Signes neurologiques	31
III.4-Hyperhomocystéinémie	33
III.5-Anomalies du développement.....	34
III.6-Déficits immunitaire	35
III.7-Carence en folates et risque de cancers	35
III.8-Manifestations gynécologiques	36
IV-DIAGNOSTIC	36
IV.1-Diagnostic hématologique	36
IV.1.1-Hémogramme	36

Les anémies mégaloblastiques

IV.1.2-Myélogramme.....	39
IV.2-Diagnostic biologique.....	41
IV.2.1-Dosages vitaminiques	41
IV.2.2-Dosage de deux métabolites : homocystéine et acide méthylmalonique.....	44
IV.2.3-Dosage de l'holotranscobalamine II	45
IV.2.4-Dosage de l'acide méthylmalonique urinaire.....	45
IV.2.5-Dosage de l'acide formiminoglutamique urinaire.....	46
IV.2.6-Test de dU suppression	47
IV.2.7-Test thérapeutique	48
IV.3-Diagnostic étiologique	48
IV.3.1-Bilan étiologique	48
IV.3.2-Causes des carences vitaminiques.....	51
IV.3.2.1-Les carences en folates.....	51
IV.3.2.1.1-Les carences d'apport.....	52
IV.3.2.1.2-La malabsorption de folates.....	53
IV.3.2.1.3-Carence par excès d'utilisation des folates	54
a- Grossesse.....	54
b- Nourrisson.....	55
c- Anémie hémolytique et proliférations malignes.....	56
IV.3.2.1.4-Carences aiguës	56

Les anémies mégaloblastiques

IV.3.2.1.5-Alcoolisme.....	56
IV.3.2.1.6-Carences médicamenteuses	57
IV.3.2.1.7-Affections congénitales des folates	57
IV.3.2.2-Les carences en vitamines B12.....	59
IV.3.2.2.1-Définition	59
IV.3.2.2.2-Etiologies.....	60
IV.3.2.2.2.1-Carences d'apport.....	62
IV.3.2.2.2.2-Malabsorption de la vitamines B12.....	63
a- Maladie de Biermer	63
b- Anémie pernicieuse juvénile.....	70
c- Gastrites atrophiques non « biernériennes ».....	70
d- Gastrectomies.....	71
e- Pullulation microbienne.....	71
f- insuffisance pancréatique externe.....	72
g- Mucoviscidose	72
h- Infestations parasitaires.....	73
i- Syndrome de Zollinger-Ellison.....	73
j- Facteur intrinsèque biologiquement inactif	73
k- Atteinte du grêle.....	74
l- Malabsorption d'origine médicamenteuse.....	75
IV.3.2.2.2.3-Maladies congénitales affectant le métabolisme de vitamines B12	75
a- Défauts d'absorption et de transport.....	75

Les anémies mégalo-blastiques

a.1- Déficit congénital en facteur intrinsèque	76
a.2-Le syndrome d'Imerslund-Gräsbeck	76
a. 3-Déficit congénital en transcobalamine II.....	78
b- Défauts de l'utilisation intracellulaire	79
b.1-Déficits isolés en méthylcobalamine : CblE et CblG.....	80
b.2- Déficit combinés en adénosylcobalamine et méthylcobalamine : CblC, CblD et CblF	80
IV.3.2.2.2.4-Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.....	81
a- Définition et physiopathologie	81
b- Épidémiologie	83
c- Aspects cliniques et biologiques.....	83
d- Diagnostic positif et étiologique.....	84
e- Traitement.....	87
e.1- Dose.....	87
e.2- Durée.....	88
IV.4-Diagnostic différentiel	88
V-TRAITEMENT	90
V.1-Objectifs	90
V.2-Traitement d'une carence en vitamines B12	91
V.2.1-Traitement classique	91
V.2.2-Nouvelles modalités thérapeutiques	92
V.3-Traitement d'une carence en vitamine B9	96

Partie II : Les anémies mégaloblastiques de l'enfant.....	97
I- ANÉMIE MÉGALOBLASTIQUE THIAMINE –DÉPENDANTE	98
II- OROTICOACIDURIE CONGÉNITALE	99
III- SYNDROME DE LESCH-NYHAN	101
IV- SYNDROME DE PEARSON.....	102
Partie III : Les anémies macrocytaires non carencielles	106
I- SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES	107
I.1-Épidémiologie.....	108
I.2-Physiopathologie	108
I.2.1-Apoptose intramédullaire	108
I.2.2-Facteurs immunologiques	109
I.2.3-Anomalies du micro-environnement et de la vascularisation médullaire.....	110
I.2.4-Anomalies génétiques	110
I.3-Etiologies.....	111
I.3.1-les antimétabolites.....	111
I.3.2-Les toxiques.....	112
I.3.3-Les irradiations	112
I.3.4-Maladies constitutionnelles	113
I.4-Circonstances de découverte	113
I.4.1-Signes cliniques	113

Les anémies mégaloblastiques

I.4.2-Associations pathologiques	115
I.5-Diagnostic cytologique	115
I.5.1-Hémogramme	115
I.5.2-Myélogramme	116
I.5.3-Biopsie médullaire.....	120
I.6-Classification des SMD	121
I.6.1-Classification Franco-Américano-Britannique (F.A.B).....	121
I.6.2-Classification de l'Organisation mondiale de la Santé de 2008 (OMS 2008)	123
I.7-Autres anomalies biologiques	127
I.7.1-Culture de progéniteurs hématopoïétiques.....	127
I.7.2-Caryotype	127
I.8-Diagnostic différentiel	129
I.9-Traitement.....	130
I.9.1-Thérapeutiques utilisées au cours des syndromes myélodysplasiques de “haut risque”	131
I.9.2-Thérapeutiques utilisées au cours des syndromes myélodysplasiques de “faible risque”	132
I.9.3-Nouvelles molécules.....	133

**II- ANÉMIE MACROCYTAIRE DEL'ALCOOLISME ET DES
INSUFFISANCES HÉPATIQUES OU THYROÏDIENNES..... 135**

Conclusion 136

Résumés

Références bibliographiques

A decorative frame with a blue and white patterned border, featuring ornate scrollwork at the corners. Inside the frame, the word "Introduction" is written in a blue, italicized serif font. Below the frame, there are two pine branches with green needles and brown cones, extending from the left side.

Introduction

Les anémies mégaloblastiques

Les carences en folates et/ou en vitamine B12 (cobalamines [Cbl]) sont parmi les causes les plus fréquentes d'anémie macrocytaire mégaloblastique.

La mégaloblastose médullaire témoignant d'une anomalie de biosynthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et de ce fait d'un trouble de division cellulaire.

La présence d'une macrocytose, et surtout d'une anémie, témoigne de réserves vitaminiques effondrées. C'est pourquoi l'absence d'anémie ou même de macrocytose n'exclut pas une carence en l'une de ces deux vitamines ; le diagnostic peut être fait précocement sur des taux de vitamines diminués avant l'apparition de signes hématologiques, la carence ayant été suspectée dans un contexte de pathologies auto-immunes (maladie de Biermer), de maladies neurologiques ou psychiatriques, de dépression, de cancer, de certaines malformations, notamment de malformations du tube neural, d'accidents thromboemboliques.

Une anémie macrocytaire mégaloblastique peut être aussi consécutive à une affection congénitale, comme l'oroticoacidurie ou l'anémie mégaloblastique thiamine dépendante.

Une anémie mégaloblastique est fréquemment observée en dehors de toute pathologie carencielle, notamment dans plusieurs affections hématologiques : syndromes myélodysplasiques, leucémies, aplasies médullaires ...

Objectif de notre étude est de mettre en évidence les aspects récents des anémies mégaloblastiques en soulignant la physiopathologie, les manifestations cliniques, le diagnostic et l'attitude thérapeutique.



*Partie I : Les anémies
mégaloblastiques carencielles*

I. GENERALITES SUR LES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES CARENTIELLES

Beaucoup d'études ont été effectuées dans les pays développés sur les anémies mégaloblastiques carentielles. Elles existent aussi bien chez l'homme que chez la femme, chez l'enfant et chez l'adulte à une fréquence diversement appréciée.

- Les carences en acide folique [1]

L'anémie de la carence folique est relativement fréquente, en raison des faibles réserves en folates de l'organisme. La cause la plus fréquente de la carence est l'insuffisance de l'apport folique. Les personnes victimes de ces carences sont les vieillards qui s'alimentent mal, les alcooliques chroniques et aussi les femmes enceintes ou allaitantes et les enfants en bas âge de croissance.

- Les carences en vitamine B12 [2]

La carence en vitamine B12 est une situation fréquente chez l'adulte, notamment chez les sujets âgés (supérieure à 20 %) dont les causes sont multiples, dominées par la maladie de Biermer et le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12. mais reste souvent méconnue voire inexplorée, essentiellement en raison de manifestations cliniques frustes. Néanmoins, la gravité potentielle de ses complications, en particulier neuropsychiatriques mais également hématologiques.

II. LA PHYSIOPATHOLOGIE

II.1 - La vitamine B12

II.1.1 –Historique : [3]

L'histoire de la vitamine B12 se confond avec celle de l'anémie provoquée par sa carence. Cette anémie a été décrite successivement par Combe en 1822, Addison en 1849 et Biermer en 1872. En 1926, Minot et Murphy montrent qu'un régime de foie cru corrige l'anémie. Puis Castle montre en 1929 que l'anémie correspond à la fois à une carence en facteur intrinsèque gastrique. La vitamine B12 est purifiée sous forme de cyanocobalamine par Folkers et Rikes aux États-Unis et par Smith en Angleterre en 1948. L'étude de sa structure par cristallographie en 1956 vaut à Hodgkin le prix Nobel de médecine. Le facteur intrinsèque est purifié pour la première fois en 1969 par Grasbeck et Coll.

II.1.2 -Nomenclature

La vitamine B12 est le terme générique qui désigne l'ensemble des cobalamines (Cbl).

II.1.3 –Structure et formes chimiques [4]

La vitamine B12 existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées sous le terme de cobalamines, qui ont en commun la même structure de base :

- Un noyau tétrapyrolique (noyau corrine) avec au centre un atome de cobalt (Co) auquel sont rattachés une partie nucléotidique spécifique, la diméthylbenzimidazole, et différents radicaux, méthyl, désoxyadénosyl, nitrile ou hydroxo (**figure 1**).

Les anémies mégaloblastiques

La méthyl et le 5'désoxyadénosyl cobalamine sont les deux formes physiologiquement actives, alors que la cyano et l'hydroxocobalamine sont des formes thérapeutiques. Outre les Cbl, il existe des analogues physiologiquement inactifs, différant par la partie nucléotidique.

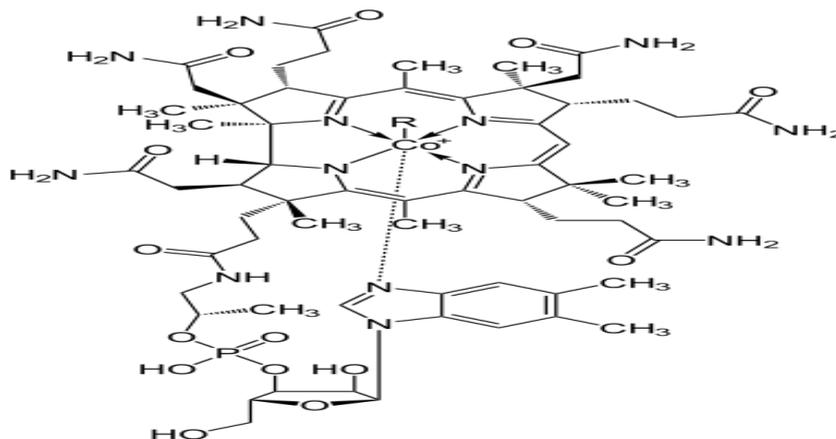


Figure 1 : Structure chimique des Cobalamines. [4]

Le ligand R peut être un nitrile (cyanocobalamine), un hydroxo (hydroxocobalamine), un méthyl (méthylcobalamine) ou un adénosyl (adénosylcobalamine)

II.1.4 – Propriétés physiques

Les cobalamines sont solubles dans l'eau et dans l'acétone et sont photosensibles. Chaque molécule cobalamines à un spectre d'absorption UV caractéristique avec un maximum d'absorption entre 340-361 nm et 519-550 nm.[5]

II.1.5 – Sources, besoins et réserves

La vitamine B12 est synthétisée par les micro-organismes, d'où sa présence en grandes quantités dans les protéines animales telles que le foie et la viande de bœuf, les poissons. Les œufs et les produits laitiers contiennent aussi de la vitamine B12, mais à un degré moindre, alors que le règne végétal en est totalement dépourvu. [4]

La vitamine B12 est apportée exclusivement par l'alimentation [6], et un régime alimentaire occidental apporte classiquement 3 à 30 µg de vitamine B12 par jour. [7]

Les besoins journaliers étant estimés entre 2 et 5 µg (Association française de sécurité sanitaire des aliments [AFSSA]). Aux États-Unis, l'apport préconisé par la Food and Drug Administration (FDA) est de 2,4 µg par jour chez l'adulte, de 2,6 µg lors de la grossesse et de 2,8 µg lors de l'allaitement. [2]

Les réserves, essentiellement hépatiques, sont importantes (plus de 1,5 mg), expliquant le délai de cinq à dix ans entre l'installation d'un déficit en B12 et l'apparition de manifestations cliniques. Ce délai s'explique également par l'existence d'un cycle entérohépatique et d'une épargne réalisée par la mégaline, récepteur présent au niveau du tube contourné proximal qui permet une réabsorption quasi complète de la B12 excrétée dans les urines. [2]

Chez le nouveau-né proviennent exclusivement du transfert transplacentaire des Cobalamines de la mère, ces réserves étant suffisantes aussi pour quelques années. [4]

II.1.6 – Métabolisme [6]

Chez l'homme, l'origine des cobalamines est exclusivement alimentaire, liée à la consommation de produits d'origine animale.

II.1.6 .1 - Absorption et métabolisme extracellulaire de la cobalamine

Les cobalamines alimentaires sont libérées des complexes protéiques par la sécrétion gastrique (acidité et pepsine). La vitamine B 12 se lie à la protéine R. Le complexe R-vit B12 est détruit dans le jéjunum par la trypsine pancréatique puis la vitamine B 12 se lie au facteur intrinsèque (FI), produit par les cellules pariétales fundiques de l'estomac. Le complexe FI-vit B12, résistant aux enzymes protéolytiques, est entraîné jusqu'à l'iléon distal, où les cobalamines se fixent à leurs récepteurs membranaires spécifiques. Le FI est alors libéré et les cobalamines absorbées et transférées dans la circulation portale.

Dans le plasma, les cobalamines sont transportées par les transcobalamines(TC).

Les transcobalamines I et III sont synthétisées par le granulocyte neutrophile et véhiculent la vitamine B 12 aux organes de réserves (foie). La transcobalamine II est synthétisée par l'hépatocyte et transporte la vitamine B 12 aux cellules utilisatrices (moelle osseuse). Dans la cellule, l'adénosylcobalamine est la forme la plus abondante.

La quantité totale de la vitamine B 12 dans l'organisme est de 3 à 5 mg, principalement stockée dans les cellules hépatiques. Environ 0,05 à 1% est

éliminé par jour, dans les urines, dans les selles et la bile. Elle subit un cycle entérohépatique avec réabsorption au niveau de l'iléon terminal.

II.1.6 .2 - Métabolisme intracellulaire de la cobalamine

L'hydroxocobalamine circulante, liée à la TCII est captée dans les cellules par des récepteurs spécifiques puis métabolisée en méthylcobalamine et adénosylcobalamine à l'intérieur de la cellule. La méthylcobalamine est le cofacteur de la méthionine synthase cytoplasmique qui transforme l'homocystéine en méthionine alors que l'adénosylcobalamine est nécessaire à l'activité de la méthylmanolyl-CoA mutase mitochondriale qui convertit le méthylmanolyl- CoA en succinyl-CoA. Dans ces déficits, le mécanisme présumé de l'atteinte neurologique est le suivant : il existe un défaut de synthèse de S-adénosylméthionine qui est requise pour les réactions de reméthylation des protéines de la myéline qui sont importantes pour le maintien de l'intégrité de la myéline. L'accumulation d'homocystéine est également un facteur favorisant les microthromboses. Il existerait donc l'association d'une atteinte primitive démyélinisante d'origine mixte : défaut de reméthylation des protéines de la myéline et microthromboses.

II.1.7 –Fonctions

La vitamine B12 existe dans l'organisme sous plusieurs formes désignées sous le terme de cobalamines. Elle est indispensable à la synthèse d'acide thymidilique et donc à la synthèse de l'ADN lors de la multiplication cellulaire [8].

La vitamine B12, sous sa forme réduite (cobalt mono- ou divalent) est un coenzyme indispensable dans 2 réactions biochimiques (**figure 2**) [9] :

- **La conversion de l'homocystéine en méthionine**

La transformation de l'homocystéine en méthionine par méthylation dans le cytoplasme [9] ; La méthionine est alors convertie en S-adenosylméthionine (SAM) par la S-adenosylméthyltransférase. La SAM ainsi produite est impliquée dans différentes réactions de méthylation, puis convertie en S-adenosyl homocystéine (SAH), qui est un puissant inhibiteur des méthyltransférases SAM-dépendantes.

L'enzyme SAH hydrolase dégrade la SAH en adénosine et homocystéine, elle-même reméthylée en méthionine ; dans le foie, la conversion de l'homocystéine en méthionine est aussi catalysée par l'homocystéine-bétaïne méthyltransférase, la bêtaïne étant alors convertie en diméthylglycine [4].

- **La conversion de la méthylmalonyl coenzyme A (CoA) en succinyl coenzyme A.**

L'adenosylCbl, coenzyme de la méthylmalonylCoA mutase, assure la conversion de la méthylmalonylcoenzyme A (CoA) en succinylCoA [4].

Les anémies mégaloblastiques

Ces 2 réactions dépendantes de la cobalamine permettent de réduire les quantités des 2 substances potentiellement toxiques : l'homocystéine responsable de lésions endothéliales vasculaires, et le méthylmalonate responsable entre autre d'acidose métabolique [9].

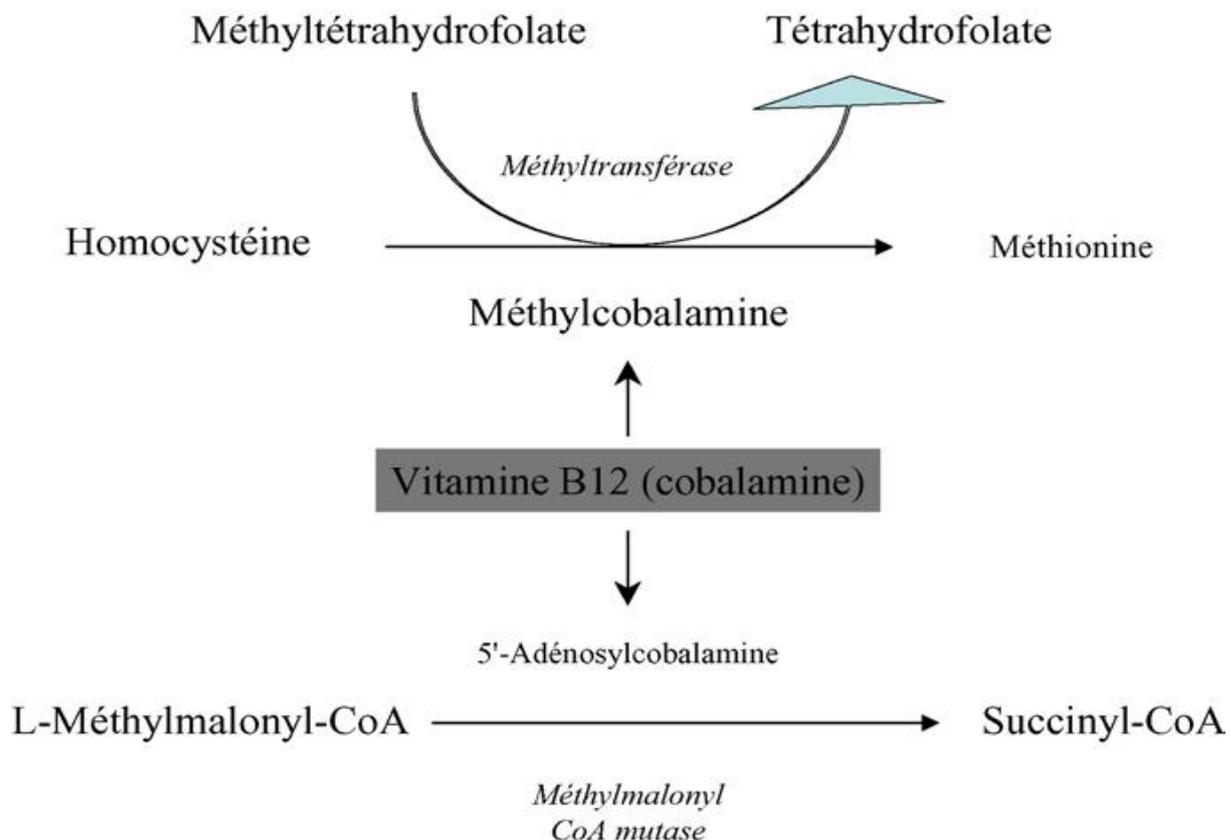


Figure 2 : Rôle de coenzyme de la vitamine B12. (2007 nourrisson) [9]

La vitamine B12 intervient aussi comme coenzyme des autres réactions biochimiques, ainsi, elle joue un rôle dans :

- **Le catabolisme de l'histidine en acide forminoglutamique puis en acide glutamique. [10]**
- **L'interconversion de l' α -leucine en β -leucine en présence de la leucine 2,3-aminomutase et adoCbl [11]**
- **Le métabolisme de l'acétylcholine :**

Au niveau du système nerveux central, la méthylcobalamine est nécessaire pour la synthèse de la méthionine qui donne le SAM, le principal donneur de radicaux méthyl [12]. Ce dernier fournit un groupe méthyl pour la conversion du phosphatidylethanolamine en phosphatidylcholine qui est une source de choline pour la synthèse d'un neurotransmetteur, indispensable à la transmission de l'influx nerveux, qui l'acétylcholine [13].

- **Le métabolisme de la mélanine :**

La présence de la mélanodermie au cours de l'anémie de Biermer et sa réversibilité sous vitamine B12 suggèrent une intervention de cette vitamine dans le métabolisme de la mélanine [14].

- **La synthèse de myéline :**

Cette synthèse se fait par l'intermédiaire de SAM qui participe à la formation de la protéine basique de myéline [15].

- **La prévention des maladies cardiovasculaires et thromboses veineuses:**

La prise simultanée de la vitamine B12 et de l'acide folique permettent une diminution beaucoup plus importante des concentrations plasmatiques en homocystéine que les folates seuls [16] et donc une

prévention des maladies cardiovasculaire liées à l'hyperhomocystéinémie [17].

- **La fonction immunitaire :**

La cobalamine, ainsi que d'autres nutriments tels que l'acide folique et la vitamine C , est impliqué dans les réponses immunitaires et donc elle améliore la résistance aux infections [18].

II.2 - La vitamine B9 (L'acide folique)

II.2.1 –Historique [19 ,20]

Au cours des années 1930, La chercheuse Lucy Willis, en étudiant les anémies nutritionnelles en inde, a observé que l'anémie macrocytaire de la grossesse pouvant être traitée par les suppléments alimentaires : la levure ou l'extrait de levure, à la fin de cette décennie, le folate a été identifié comme la substance responsable de cet effet.

L'acide folique tire son nom du mot latin folium qui signifie feuille, et a été ainsi nommé par Mitchell en 1941 en raison de son abondance dans les feuilles d'épinard. [21] C'est un facteur nécessaire à la croissance de certaines bactéries .il a été identifié à la vitamine Bc, qui guérit une anémie nutritionnelle du poulet, et à la vitamine M antianémique du singe.

La synthèse en a été effectuée en 1945 et reconnu efficace pour traiter l'anémie mégalo-blastique.

II.2.2 – Nomenclature [19 ,20]

L'acide folique (vitamine Bc, vitamine B9, acide ptéroylmonoglutamique) est un terme général regroupant l'acide folique et ses dérivés réduits qui sont en

fait les formes physiologiques actives. Le terme de folate est employé préférentiellement à l'acide folique qui n'est pas une forme normalement retrouvée dans les aliments ou dans l'organisme, mais qu'on utilise en thérapeutique en raison de sa stabilité et qui ne devient biologiquement active qu'après réduction.

II.2.3 – Structure et formes chimiques

Les folates naturels et physiologiquement actifs sont des dérivés hydrogénés de l'acide folique (acide ptéroylmonoglutamique ou vitamine B9) sur lesquels sont greffés plusieurs résidus d'acide glutamique (**figure 3**) [4], ils se distinguent par leur degré d'oxydation, le nombre de résidus glutamate et le type de maillon monocarboné qu'ils transportent.

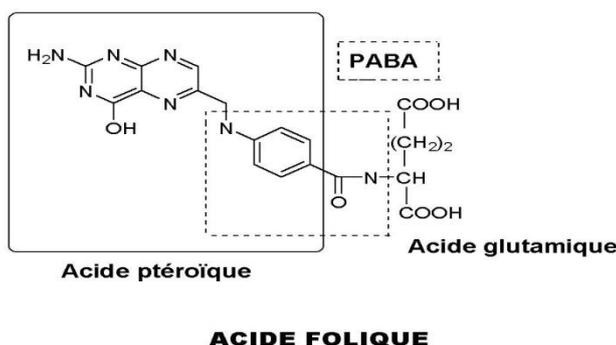


Figure 3 : structure de l'acide folique [22]

Les formes biologiquement actives se trouvent à l'état réduit, ce sont les tétrahydrofolates (THF), qui portent un groupement méthyl, méthylène, méthényl ou formyl. Les suppléments pharmacologiques se présentent le plus souvent sous forme d'acide folique, un monoglutamate à l'état oxydé qui possède une plus grande stabilité biochimique [23].

Les anémies mégaloblastiques

Les différents dérivés foliques ont tous la même structure primaire : un noyau ptérine (2-amino-4-hydroxyptéridine) lié à un acide para-aminobenzoïque (acide ptéroïque) et un résidu d'acide glutamique ; d'où le nom d'acide ptéroylmonoglutamique donné à l'acide folique [24]

- l'hydrogénation en 5,6 donne la dihydrofolate (DHF).
- l'hydrogénation en 5,6,7,8 donne la tétrahydrofolate (THF).
- la fixation d'un méthyl sur le N5 donne 5-méthyltétrahydrofolate.
- la fixation d'un formyl sur le N5 donne 5-formyltétrahydrofolate.
- la fixation d'un méthylène entre N5 et N10 donne 5,10-méthylènetétrahydrofolate.

II.2.4 – Propriétés physiques

L'acide folique pur est un composé de couleur jaune, peu soluble dans l'eau mais soluble en milieu alcalin ; Les solutions d'acide folique sont stables surtout à l'obscurité, alors que les dérivés réduits sont très instables et rapidement oxydés à l'air et à la lumière [24].

II .2.5 – Sources, besoins et réserves

L'homme ne peut pas synthétiser l'acide folique et dépend donc des sources alimentaires de cette vitamine [21]. Un régime alimentaire équilibré apporte environ 500 à 700 µg d'acide folique par jour .Cette quantité suffit théoriquement pour satisfaire les besoins physiologiques de l'organisme [25]. Les aliments les plus riches en folates sont le foie, les levures, les agrumes et les légumes verts à feuilles comme les épinards [26]. Des sources à moindre teneur comme le pain, les céréales, les pommes de terre, et les différents produits de

Les anémies mégaloblastiques

notre alimentation quotidienne représentent cependant le principal apport en folates [21].

Les folates sont très labiles et environ 90 % d'acide folique est facilement détruit par l'oxydation et l'ébullition prolongée [27].

Les besoins journaliers sont estimés à plus de 200 µg/j, mais sont nettement supérieurs chez la femme enceinte. Chez les nouveau-nés sont évalués au cours de la première année aux alentours de 50 µg/j, mais ils sont supérieurs chez les prématurés en raison de leur croissance beaucoup plus rapide [4].

Les réserves en folates sont essentiellement hépatiques, estimées à 10mg. Elles sont relativement faibles par rapport aux besoins quotidiens et suffisants pour 4 mois environ [4, 26]. Chez les nouveau-nés, les réserves en folates sont constituées par le transfert transplacentaire des folates maternels ; elles sont donc fonction du statut folique de la mère [4].

II.2.6 – Métabolisme

Les folates alimentaires existent majoritairement sous forme de 5-méthyl-tétrahydrofolate (5-méthyl-THF). Leur absorption se fait tout au long de l'intestin grêle et plus particulièrement au niveau du jéjunum, à travers la bordure en brosse de la membrane entérocytaire. Le foie assure l'homéostasie du pool des folates. Dans le plasma, 40 % des folates sont liés avec une faible affinité à l'albumine, le reste étant lié à la transferrine et à l' α_2 macroglobuline. Les folates sont également incorporés dans les érythrocytes, au stade d'érythroblastes. Ces folates érythrocytaires n'ont pas de rôle métabolique connu mais forment le réservoir en folates de notre organisme. Le taux de folates érythrocytaires est le moyen le plus fiable pour mesurer le statut en

Les anémies mégaloblastiques

folates en pratique quotidienne (Normale = 200-300 µg/L) puisque son taux n'est pas affecté par l'apport alimentaire, contrairement aux taux plasmatiques (Normale = 5 à 15 µg/L). Les folates sont alors transportés vers les tissus périphériques pour y jouer leur rôle notamment dans la synthèse des nucléotides.

Une enzyme clé du métabolisme des folates est la MTHFR. Cette enzyme va orienter celui-ci soit vers la méthylation de l'ADN, soit vers la synthèse d'ADN, en fonction notamment de l'apport alimentaire quotidien en nutriments (folates...) et de ses polymorphismes. Cette enzyme catalyse la réduction irréversible du 5,10-méthylènetétrahydrofolate (5,10 méthylène-THF) en 5-méthyl-THF, avec la flavine adénine dinucléotide (FAD) comme cofacteur. Le 5-méthyl-THF qui est formé au niveau hépatique après absorption de l'acide folique et qui est la forme circulante majeure des folates, sert alors de substrat pour la reméthylation de l'homocystéine en méthionine grâce à la méthionine synthase qui a la vitamine B12 comme cofacteur. La méthionine est un acide aminé soufré essentiel présent dans les œufs, la caséine, le lait et la viande. Elle permet la biosynthèse de novo de S-adénosyl-méthionine (SAM) qui est le principal donneur de radicaux méthyl chez l'homme. Il est à noter que la MTHFR est inhibée par la SAM. Le 5,10-méthylène-THF est quant à lui utilisé pour la méthylation du dUMP (désoxyuridylate monophosphate) en dTMP (thymidylate monophosphate) via la thymidylate synthase, et donc participe à la synthèse des pyrimidines (ADN).

D'autre part, le cycle des folates contribue à la synthèse des purines (ADN et ARN), à partir du 10-formyl-tétrahydrofolate (10-formyl-THF) qui va donner des carbones à l'adénosine et à la guanine. **(figure 4)**

Les anémies mégaloblastiques

Le transport des folates à l'intérieur des cellules est assuré par des récepteurs des folates (Folate receptors [FR]) anciennement dénommés folate binding proteins (FBP).

Trois isoformes de FR ont été identifiées chez l'homme, dénommées respectivement FR α , β et δ . Les FR α et β sont ancrés sur la membrane cellulaire via le glycosylphosphatidylinositol (GPI), tandis que le FR δ est sécrété.

Les FR α et β montrent des différences d'affinité, le FR δ ayant une affinité supérieure pour les formes physiologiques des folates [4].

L'élimination des folates est essentiellement urinaire, il existe une excrétion biliaire mais qui est réduite du fait de l'existence d'un cycle entérohépatique [11].

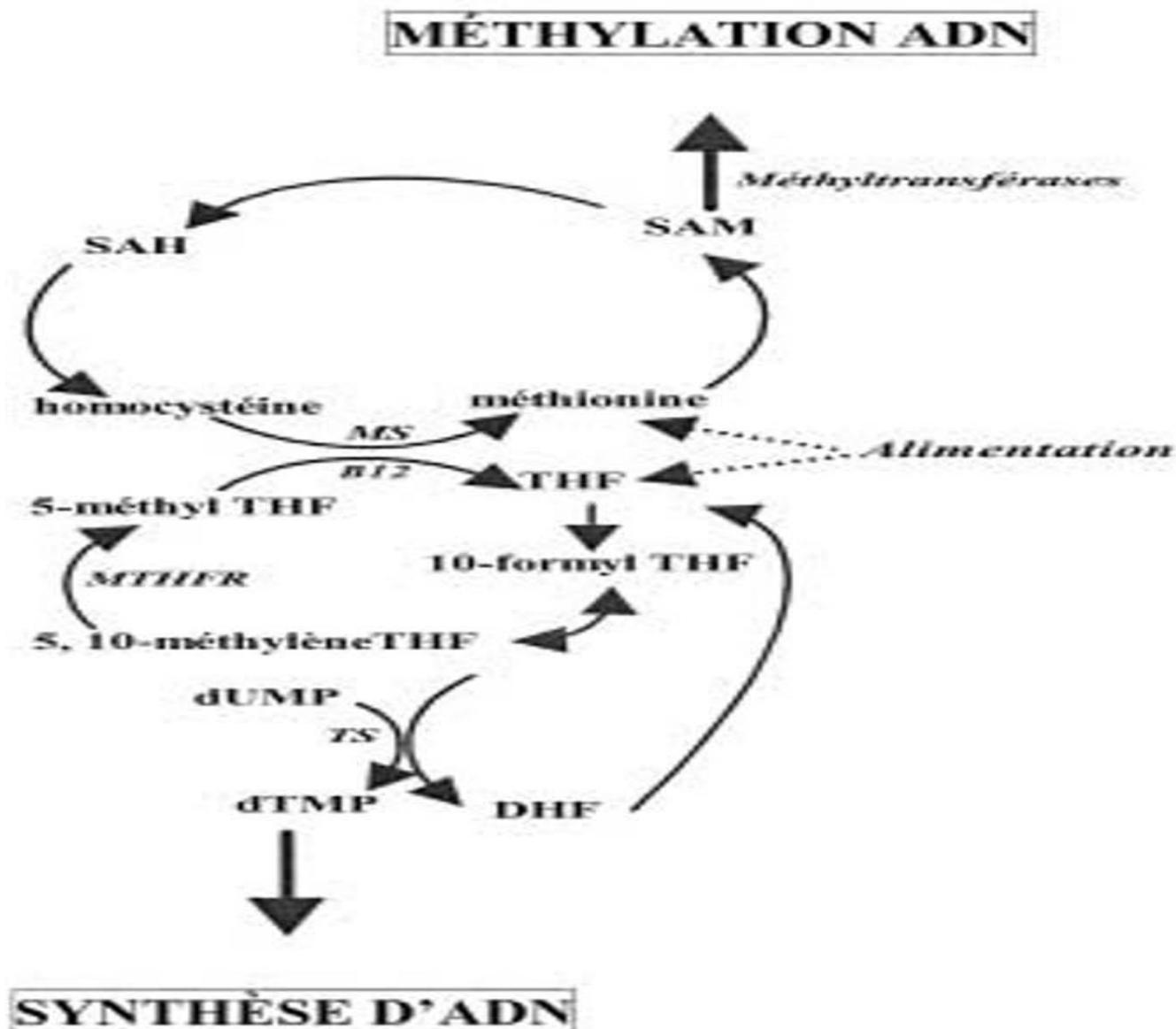


Figure 4 : Cycle des folates.[21]

MS: méthionine synthase vitamine B12; **MTHFR**: méthylène-tétrahydrofolate réductase ;
TS : thymidylate synthase ; **SAM** : S-adénosyl-méthionine ; **SAH** : S-adénosylhomocystéine;
THF : tétrahydrofolate ; **DHF** : dihydrofolate.

II.2.7 –Fonctions

Les folates réduits ont une fonction de coenzymes. Le THF est la coenzyme de base, capable de fixer et de céder des radicaux à un carbone. Ces radicaux monocarbonés se fixent sur les molécules d'azote 5 et 10, ou établissent un pont entre ces molécules d'azote 5 et 10. Les principales coenzymes foliques figurent sur le **tableau I** [4]

Tableau I : Fonctions des principales coenzymes foliques [4]

Coenzymes	Enzymes correspondantes	Fonctions
5,10méthylène THF	Thymidylate synthase Méthylènetétrahydrofolate réductase	Biosynthèse du thymidylate et donc de l'ADN Conversion en 5 méthylTHF, cofacteur dans la synthèse de la méthionine
10 formyl THF	Transformylases	Synthèse du noyau purine
5 formyl THF (acide folinique)	Méthényl-THF synthase	Conversion de l'acide folinique en formes directement actives
5 formimino THF	Formimino transférasecyclodésamie	Catabolisme de l'histidine
5 méthyl THF	Méthionine-synthase	Synthèse, à partir de l'homocystéine, de la méthionine et donc de la S- adénosyl méthionine, principal donneur de radicaux méthyl

Les folates réduits en transportant donc des radicaux monocarbonés participent à plusieurs réactions biochimiques :

- **La conversion de l'homocystéine en méthionine :**

Le 5 méthylTHF est impliqué dans la reméthylation de l'homocystéine en méthionine via la méthylcobalamine et la méthionine synthase. **(figure 5) [27]**.

- **La conversion de la sérine en glycine**

Le THF est impliqué avec la sérine dans une réaction réversible générant le 5,10 méthylèneTHF et la glycine, l'enzyme étant la sérine hydroxyméthylase. Le THF est un accepteur du groupement formimino de l'acide formiminoglutamique, catabolite de l'histidine, ce qui génère le 5,10 méthénylTHF et ultérieurement le 10 formylTHF, les enzymes étant la formiminotransférase et la cyclodésaminase. **(figure 5) [27]**

- **La synthèse des noyaux purines par N10-Formyl- THF**

Le 10 formylTHF participe au transfert de deux atomes de carbone (C) du noyau purine, C2 et C8, en liaison avec deux enzymes dénommées transformylases **(figure 5) [27]**

- **La synthèse du thymidylate et donc de l'ADN par le N5, N10-Méthylène THF**

Le 5,10 méthylèneTHF est impliqué avec la thymidylate synthase dans la synthèse du thymidylate (dMTP) et ultérieurement de l'ADN à partir du désoxyuridylate (dUMP). Cette réaction est une étape clef dans la biosynthèse

Les anémies mégaloblastiques

des pyrimidines et une étape limitante dans la synthèse de l'ADN. Le 5,10 méthylèneTHF est aussi réduit par la méthylènetétrahydrofolate réductase (MTHFR) en 5 méthylTHF, impliqué dans la reméthylation de l'homocystéine. **(figure 5) [28]**

- **Conversion de l'acide folinique en formes directement actives**

Le 5 formylTHF (acide folinique), seul dérivé folique réduit utilisé en thérapeutique en raison de sa stabilité, entre dans le cycle des folates réduits actifs après transformation par une enzyme, la méthényl synthétase, en 5,10 méthénylTHF, lui-même en équilibre avec le 10 formylTHF et le 5,10 méthylèneTHF. **(figure 5) [4]**

- **La dégradation de l'histidine en acide glutamique**

La dégradation de l'histidine en acide glutamique s'effectue en plusieurs étapes la dernière consiste à la transformation de l'acide formiminoglutamique (FIGLu) en acide glutamique par perte du groupe formimino capté par le tétrahydrofolate. Cette réaction est catalysée par la formiminotransférase(FT) **[29]**.

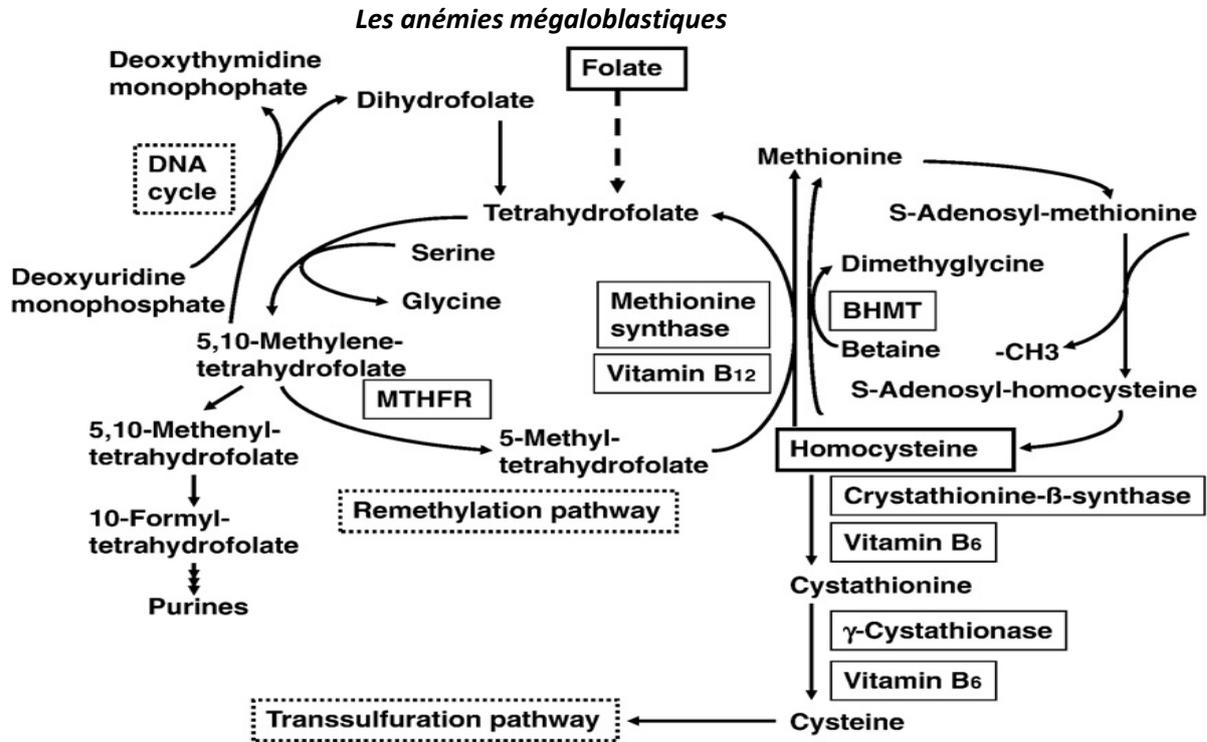


Figure 5: Le rôle des folates dans la synthèse de l'ADN, la synthèse des purines, et la formation en S-adenosylméthionine. [27]

MTHFR : méthylènetétrahydrofolate réductase;

BHMT : l'homocystéine bétaine S-méthyltransférase

II. 3- Le rôle des folates et de la vitamine B12 dans la synthèse de l'ADN (figure 6) [30 ; 31]

La vitamine B12 et folates interviennent comme coenzymes dans une chaîne de réactions indispensables à la synthèse de l'ADN.

La réaction essentielle est la transformation du désoxyuridylylate (dUMP) en désoxythymidylylate (dTMP) catalysée par la thymidylylate synthétase qui a comme coenzyme un dérivé folique le N5, N10 méthylène THF. Ce dTMP phosphorylé en diphosphate (dTDP) puis en triphosphate (dTTP) est incorporé

Les anémies mégaloblastiques

dans l'ADN en même temps que les trois autres triphosphates sous l'effet de l'ADN polymérase. La synthèse de dTTP est d'un intérêt tout particulier, en raison de la spécificité de la thymine dans la constitution de l'ADN.

Le N5, N10 méthylène THF, après transfert d'un radical méthyl sur d UMP pour donner d TMP est converti en acide dihydrofolique, puis en acide tétrahydrofolique sous l'effet de la dihydrofolate réductase.

Un des dérivés de la vitamine B12, la méthylcobalamine, coenzyme de la méthionine synthétase transfère le méthyl d'un autre dérivé folique le N5 méthyltétrahydrofolate sur l'homocysteine pour synthétiser la méthionine. L'acide tétrahydrofolique est alors régénéré et disponible pour une nouvelle synthèse de d TMP.

En cas de carence en vitamine B12 il y a non seulement réduction de la synthèse de la méthionine mais aussi accumulation du N5 méthyl THF dont les taux plasmatiques sont élevés ; ce qui explique l'excrétion urinaire augmentée d'homocystéine.

On conçoit donc, qu'une carence en folate par effet direct sur la synthèse de d TMP et qu'une carence en cobalamine par effet indirect sur cette synthèse aboutissant à une anomalie de synthèse de l'ADN. La carence en vitamine B12 bloque le métabolisme des folates au niveau des méthyl folates d'où le nom de « piège des méthyl folates » dans les carences en vitamine B12.

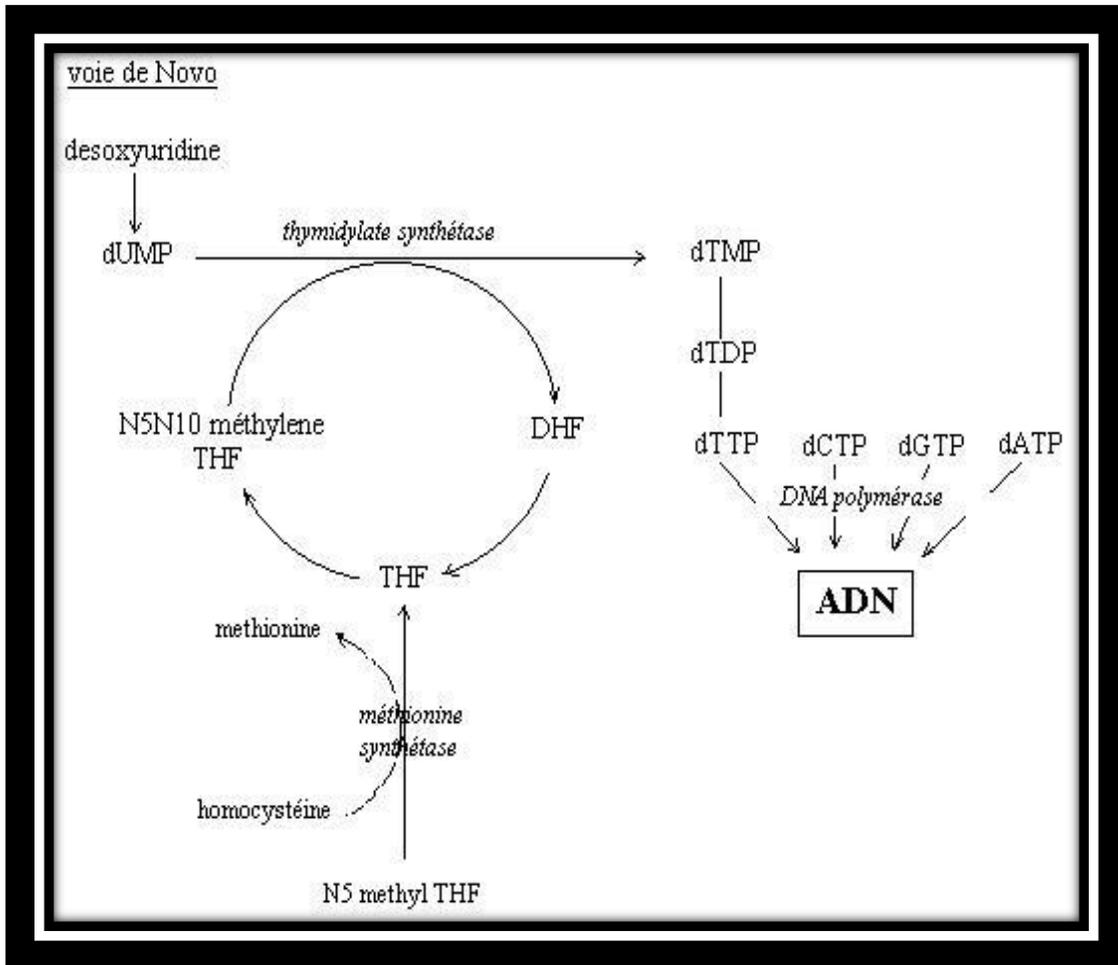


Figure 6: Mode d'action des folates et des cobalamines dans la biosynthèse de l'ADN [11]

ADN : Acide désoxyribonucléique, **dATP** : désoxyadénosine triphosphate,
dGTP : désoxyguanosine triphosphate, **dCTP** : désoxycytidine triphosphate
dTTP : désoxytimidine triphosphate, **dTDP** : désoxythymidine diphosphate
DHF : dihydrofolate, **THF** : tétrahydrofolate, **dUMP** : désoxyuridylate,
dTMP : thymidylate

II.4 – La physiopathologie de la mégaloblastose médullaire

La mégaloblastose médullaire est une anomalie morphologique consécutive à un trouble de synthèse de l'ADN. Le défaut de réplication de l'ADN entraîne une diminution des divisions cellulaires des précurseurs médullaires, expliquant la grande taille des cellules.

L'ADN est formé par polymérisation des quatre désoxynucléotides triphosphates, dGTP, dATP, dCTP et dTTP. 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 » [4].

L'uracil est une base uniquement utilisée pour la synthèse de l'ARN. Des uracils peuvent être incorporés dans l'ADN par des ADN polymérase durant la synthèse de l'ADN. L'enzyme ADN uracil-glycosylase répare ces erreurs en excisant les uracils anormalement présentes dans l'ADN, ce qui peut générer des cassures transitoires d'un des brins de l'ADN. Une incorporation très élevée

Les anémies mégaloblastiques

d'uracils dans l'ADN est observée en cas de carence en folates. Cette incorporation augmente la probabilité que 2 uracils situés sur 2 brins de l'ADN opposés se retrouvent proches dans l'espace. Les mécanismes de réparation de l'ADN peuvent alors induire des cassures des 2 brins de l'ADN qui sont difficilement réparables et donc potentiellement cancérigènes

L'accumulation d'uracils chez les personnes carencées en folates peut provenir de 2 mécanismes distincts. La synthèse de 5,10-méthylène-THF diminue quand l'apport en folates diminue, d'où une moindre conversion de dUMP en dTMP et l'accumulation d'uracils. L'hypométhylation globale de l'ADN observée chez les personnes carencées en folates est, quant à elle, associée à un plus grand nombre de cytosines non méthylées qui vont être désaminées en uracils. Le fait qu'une carence en folates cause une incorporation anormalement élevée d'uracils dans l'ADN et un défaut de réparation (excision) de l'ADN à l'origine de cassures des brins de l'ADN. Ces lésions sont hautement mutagènes en rendant l'ADN instable et participent donc à la genèse de nombreuses tumeurs malignes [21].

Outre la grande taille des cellules, la chromatine est fine et décondensée. Des anomalies cinétiques sont aussi observées dans les carences en ces deux vitamines. 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. Les cellules ont alors une grande probabilité d'être phagocytées et détruites par les macrophages de la moelle osseuse. Il existe une hématopoïèse inefficace en raison d'un taux élevé de mort cellulaire, d'où le contraste entre une moelle riche en précurseurs et une anémie, voire une pancytopenie périphérique [4].

III. LES SIGNES CLINIQUES ET COMPLICATIONS DES CARENCES EN FOLATES ET/OU EN VITAMINES B12

Les principales manifestations cliniques sont décrites dans **le tableau II**. Elles sont extrêmement polymorphes et de gravité variable, allant de polynévrites sensitive banales ou d'anomalies isolées de l'hémogramme à type de macrocytose ou d'hypersegmentation des neutrophiles, jusqu'à des tableaux gravissimes de sclérose combinée de la moelle ou d'anémie hémolytique voire de pancytopenie et de pseudomicroangiopathie thrombotique [2].

Le début est le plus souvent insidieux. Les signes et symptômes d'anémie apparaissent 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 est de plus en plus souvent diagnostiquée chez des malades asymptomatiques, à l'occasion d'un hémogramme réalisé pour d'autres motifs, qui révèle une macrocytose [4].

Tableau II: Principales manifestations cliniques des carences en vitamine B12

<p><i>Manifestations hématologiques :</i></p> <ul style="list-style-type: none">• fréquentes : macrocytose, hypersegmentation des neutrophiles, anémie macrocytaire arégénérative, mégalo-blastose médullaire (« moelle bleue ») ;• rares : thrombopénie et neutropénie isolées, pancytopénie ;• exceptionnelles : anémie hémolytique, tableau de pseudomicroangiopathie thrombotique.
<p><i>Manifestations neuropsychiatriques :</i></p> <ul style="list-style-type: none">• fréquentes : polynévrites (surtout sensitives), ataxie, signe de Babinski ;• classiques : sclérose combinée de la moelle ;• rares : syndrome cérébelleux, atteintes des nerfs crâniens dont névrite optique, atrophie optique, incontinence urinaire et/ou fécale ;• en cours d'étude : altérations des fonctions supérieures voire démences, accident vasculaire et athérosclérose (hyperhomocystéinémie), syndromes parkinsoniens, dépression, épilepsie, troubles du sommeil.
<p><i>Manifestations digestives :</i></p> <ul style="list-style-type: none">• classiques : glossite de Hunter, ictère et élévation des LDH et de la bilirubine (« avortement intramédullaire ») ;• liens discutables : douleurs abdominales, dyspepsie, nausées et vomissements, diarrhées, troubles fonctionnels intestinaux ;• rares : ulcères cutané-muqueux rebelles et/ou récidivants.
<p><i>Manifestations gynéco-obstétriques :</i></p> <ul style="list-style-type: none">• discutables : atrophie de la muqueuse vaginale et infections chroniques vaginales (surtout mycoses) et/ou urinaires ;• en cours d'étude : hypofertilité et avortements à répétition (infertilité masculine).
<p><i>Autres :</i></p> <ul style="list-style-type: none">• en cours d'étude : maladie thromboembolique veineuse et cardiopathies ischémiques (rôle dans la prévention) via l'hyperhomocystéinémie.

III.1- L'anémie

Elle représente souvent l'essentiel du tableau clinique. Elle se développe habituellement progressivement, avec son cortège de signes fonctionnels, dyspnée d'effort, angor éventuellement. Elle peut comporter une note hémolytique avec subictère, due à un catabolisme exagéré de l'hémoglobine, lui-même consécutif à un excès d'érythropoïèse inefficace dans la moelle osseuse. Une splénomégalie modérée est quelquefois notée. Une pancytopénie sévère d'apparition brutale peut démasquer une carence en folates préexistante mais asymptomatique, notamment révélée lors d'un épisode infectieux ou chez des malades en réanimation [4].

III.2- Glossite et autres manifestations associées

Une glossite de Hunter (**figure 7**) avec langue lisse, dépapillée, 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 [4].



Figure 7: glossite [32]

III.3-Signes neurologiques

À côté des troubles hématologiques, les signes neurologiques sont classiques au cours des carences en vitamine B12 (les troubles neurologiques des carences en folates sont rares) et leur fréquence est diversement appréciée. Ces troubles sont dominés par le tableau de sclérose combinée de la moelle. Elle associe cliniquement un syndrome pyramidal et un syndrome cordonal postérieur où l'ataxie proprioceptive et les paresthésies sont au premier plan. Les paresthésies sont décrites plusieurs mois avant les troubles de la sensibilité profonde et le syndrome pyramidal est souvent réduit à un signe de Babinski bilatéral. En effet, le déficit moteur est rare, il est surtout l'apanage des formes évoluées de diagnostic tardif, comme c'est le cas de trois de nos patients. Cette sclérose combinée de la moelle est très évocatrice de la carence en vitamine B12 car elle regroupe 25 à 44 % des manifestations neurologiques. L'apport de l'IRM (l'imagerie par résonance magnétique) médullaire est essentiel en complément de la clinique et de la biologie, surtout dans les présentations neurologiques pures sans modification hématologique ou sans baisse de la vitamine B12. Elle montre classiquement un élargissement de la moelle avec un hypersignal T2 des cordons postérieurs le plus souvent au niveau cervical. La réversibilité des images après traitement adapté précoce confirme leur rapport avec la carence vitaminique. De plus, la localisation des images IRM est bien corrélée aux lésions neuropathologiques retrouvées en post-mortem. Ces dernières sont à type d'épaississement ou de dégénérescence myélinique, d'une destruction axonale et d'une gliose qui se développent préférentiellement dans les cordons postérieurs puis latéraux de la moelle cervicodorsale. L'IRM médullaire permet aussi d'écarter d'autres affections pouvant être responsables

Les anémies mégaloblastiques

cliniquement d'un tableau de sclérose combinée de la moelle à savoir une sclérose en plaques ou un accident ischémique de la moelle, la myélite infectieuse étant facilement écartée par son mode d'installation rapide et par les données du liquide céphalorachidien. L'IRM médullaire a par ailleurs une valeur pronostique, puisque la persistance des lésions médullaires à distance du début du traitement traduirait la présence de séquelles cliniques définitives.

Les autres signes neurologiques sont très polymorphes. Dans 41 % des cas, ils sont en rapport avec une atteinte mixte, médullaire et périphérique. Ces troubles neurologiques sont généralement discrets et ne sont parfois décelés qu'à l'électromyogramme. On décrit des neuropathies périphériques le plus souvent sensibles pures prédominant aux membres inférieurs, des cas d'ataxie cérébelleuse et de mouvements involontaires. L'atteinte des paires crâniennes à type de diplopie, de neuropathie optique ou de névrite optique rétrobulbaire a aussi été décrite [33].

La cause de la neuropathie est incertaine. Une des hypothèses est que la neuropathie liée à la carence en B12 serait la conséquence d'un défaut de conversion de la méthylmalonyl CoA en succinylCoA, adénosyl B12-dépendant, et d'une production excessive d'acides gras à nombre impair de C. Une autre hypothèse est que la neuropathie est en relation avec une hypométhylation des protéines du système nerveux. Cette hypométhylation serait la conséquence du défaut de conversion de l'homocystéine en méthionine et donc d'une synthèse réduite de SAM et de taux accrus de SAH, avec réduction du rapport SAM/SAH, diminution de la méthylation de la myéline, et de ce fait démyélinisation [4].

Les anémies mégalo-blastiques

À côté des signes neurologiques, 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. Une prévalence élevée de carences en folates (15 % à 38 %) est observée chez des sujets cliniquement déprimés, la plupart d'entre eux ne présentant ni anémie, ni macrocytose. Il est possible que cette prévalence élevée de carences foliques soit le résultat d'une dénutrition. Le fait que la supplémentation folique améliore l'humeur signifie qu'un statut folique déficitaire peut contribuer au syndrome dépressif. Outre l'acide folique, un traitement par la SAM a montré une efficacité dans les syndromes dépressifs, ce qui conduit à l'hypothèse que le mécanisme sous-jacent dans l'effet antidépresseur des folates est la biosynthèse accrue de la SAM [4].

III.4 – Hyperhomocystéinémie [4, 27, 34, 35]

Les carences en folates et surtout en vitamine B12 engendrent une hyperhomocystéinémie en raison du défaut de méthylation de cet acide aminé en méthionine. Cette méthylation est dépendante à la fois du 5-méthyltétrahydrofolate et de la méthylcobalamine. L'augmentation de l'homocystéine, dont les taux normaux dans le plasma sont en moyenne de

Les anémies mégaloblastiques

10 $\mu\text{mol/L}$, est considérée, en cas d'élévation, comme un facteur de risque de thromboses artérielles et/ou veineuses et d'athérosclérose. Ce risque est indépendant des autres facteurs de risques connus.

Ce sont les anomalies congénitales portant sur ces métabolismes qui ont permis de montrer que l'hyperhomocystéinémie était responsable de thromboses artérielles et veineuses. Un trouble de la reméthylation par défaut de biosynthèse de la méthylcobalamine (mutant Cbl E ou G), ou encore par déficit en MTHFR, entraînent une hyperhomocystéinémie majeure. À côté des déficits sévères en MTHFR liés à différentes mutations, il existe une forme thermolabile de cette enzyme dénommée C677T résultant d'une mutation sur l'exon 4 du gène changeant une alanine en valine. Présente à l'état homozygote chez 10 à 15 % de la population générale, cette mutation est considérée comme un facteur de risque accru de thrombose.

En dehors des déficits congénitaux sévères, l'hyperhomocystéinémie modérée peut généralement être corrigée par administration d'acide folique, associé ou non à de l'hydroxocobalamine et de la vitamine B6, coenzyme de la cystathionine synthase.

Les conclusions tirées des différentes études établissent que l'augmentation de la consommation de folates aurait un impact favorable sur le taux de maladies coronaires. C'est pourquoi un enrichissement des aliments en folates a été entrepris aux États-Unis, dans le but de réduire non seulement le risque de maladies vasculaires, mais aussi des malformations du tube neural chez les fœtus.

III.5- Anomalies du développement

Un retard de développement psychomoteur, une hypotrophie staturopondérale, sont généralement observés chez les enfants ayant des carences tissulaires en Cbl ou en folates, quelle que soit la cause. La carence en folates au cours de la grossesse peut être associée avec une hypotrophie fœtale, des malformations congénitales et des anomalies du développement, dont les mieux connus sont la spina bifida et les anomalies apparentées. C'est pourquoi la supplémentation périconceptionnelle en folates est de plus en plus répandue, et réduit l'incidence de malformations du tube neural.

Même si le mécanisme n'a pas été clairement élucidé, la relation entre carence en folates et anomalies du développement est si nette qu'une action de Santé publique a été réalisée aux États-Unis et en Grande-Bretagne pour que toutes les femmes susceptibles d'être enceintes prennent des suppléments de folates [4].

III.6- 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 [4].

III.7- Carence en folates et risque de cancers

Il existe quelques travaux montrant que la carence en folates peut être associée à une prédisposition accrue aux lésions précancéreuses et cancéreuses dans plusieurs tissus épithéliaux. Une étude a montré qu'une supplémentation en

folates et en vitamine B12 réduit les anomalies morphologiques observées chez les fumeurs présentant une métaplasie bronchique malpighienne. 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 [4].

III.8- Manifestations gynécologiques

On note une atrophie de la muqueuse vaginale associée parfois à des infections chroniques vaginales (surtout mycosiques) et /ou urinaires. Des cas de stérilité chez des femmes en période d'activité génitale, et parallèlement, une asthénospermie chez l'homme, ont été également décrits.

IV –DIAGNOSTIC

IV.1 –Diagnostic hématologique

IV.1.1 – Hémogramme

Une anémie macrocytaire avec taux de réticulocytes bas ou normal est le caractère habituel d'une carence vitaminique, elle est caractérisée par une anémie macrocytaire franche (volume globulaire moyen, VGM, supérieur à 110 μm^3), normochrome, arégénérative avec mégalo-blastose médullaire. Une thrombopénie, une leuconéutropénie et même une lymphopénie sont associées, essentiellement au cours des carences profondes.

Les anomalies du frottis sanguin sont caractéristiques : hématies de grande taille, anisocytose, corps de Jolly, déformations globulaires avec ovalocytes. Les

Les anémies mégaloblastiques

granulocytes sont de grande taille avec des noyaux hypersegmentés (déviation vers la droite de la formule d'Arneth). Ces anomalies sont illustrées dans **la figure 8**.

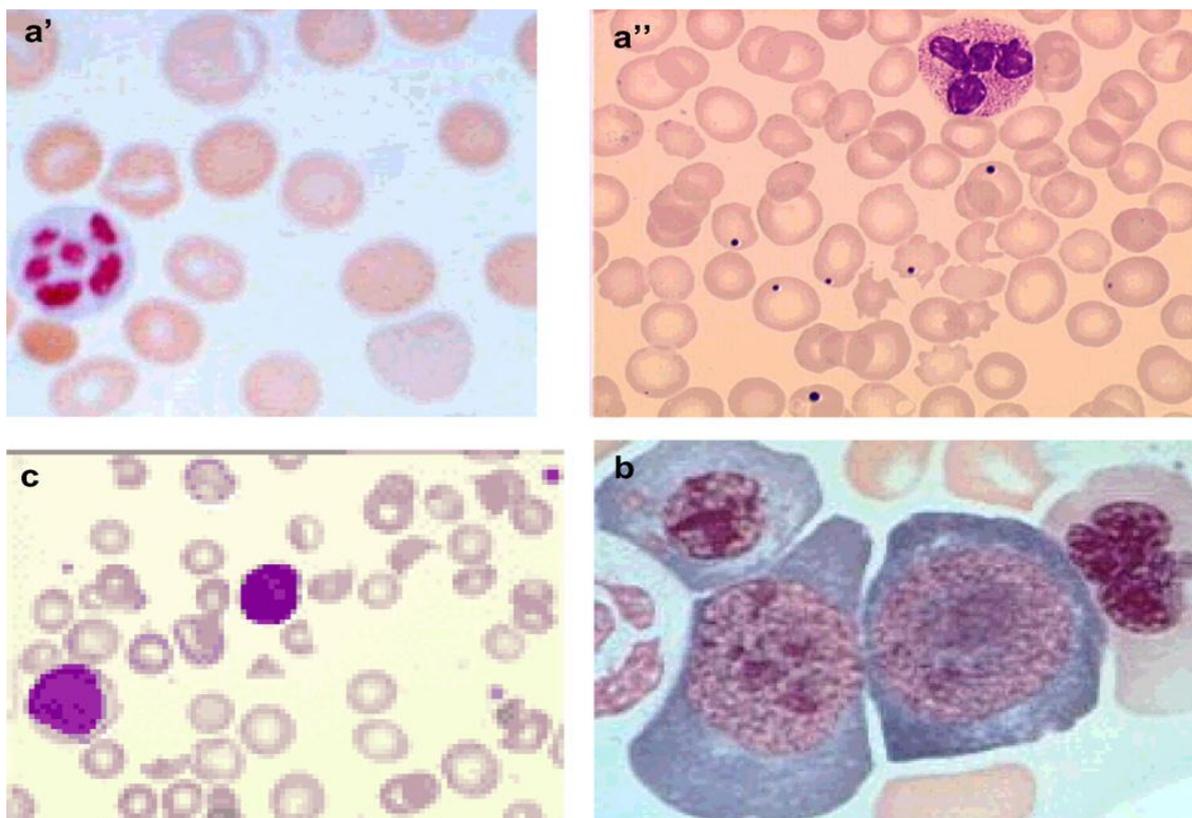


Figure 8 : Principales anomalies hématologiques en rapport avec une carence en vitamine B12. [36]

a : a') frottis sanguin : présence d'une hypersegmentation des neutrophiles (déviation vers la droite de la formule d'Arneth), présence d'une anisocytose, d'une macrocytose et d'une ovalocytose ; a'') frottis sanguin : présence de corps de Jolly.

b : myélogramme : présence d'une mégaloblastose.

c : frottis sanguin : aspect de pseudomicroangiopathie thrombotique.

Les anémies mégaloblastiques

L'analyse du frottis médullaire montre une moelle riche et bleue du fait de l'hyperbasophilie cytoplasmique.

L'érythroblastose médullaire est accrue et les érythroblastes sont mégaloblastiques. Tous les stades de maturation érythroblastique sont représentés mais l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique est marqué avec des noyaux jeunes et un cytoplasme déjà acidophile (**figure8b**). L'hémolyse intramédullaire se traduit biologiquement par une élévation du taux de LDH et de bilirubine libre et une diminution du taux d'haptoglobine [36].

Une schizocytose est souvent présente, notamment dans les carences sévères en vitamine B12. L'intensité de ces anomalies dépend du degré de l'anémie, et le VGM peut être parfois normal en raison de l'importante schizocytose. Une anémie dimorphe due à la coexistence d'une carence en fer ou d'une thalassémie mineure peut expliquer aussi un VGM normal ou bas, avec la présence de deux populations cellulaires, macrocytes normochromes et microcytes hypochromes. La lignée blanche n'est pas épargnée : 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 [4].

IV.1.2 – Myélogramme

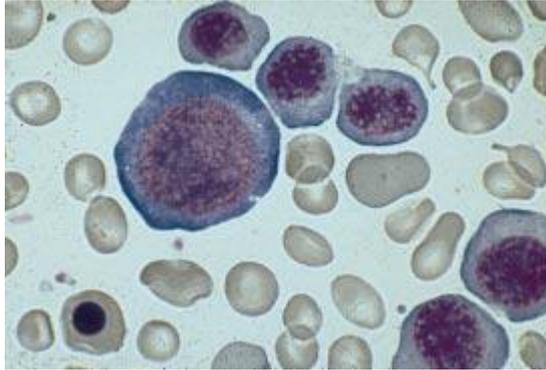
La moelle osseuse est habituellement hypercellulaire avec un excès d'érythroblastes immatures, la plupart de grande taille, d'où le nom de mégaloblastes.

Les mégaloblastes se caractérisent par asynchronisme entre la maturation du cytoplasme et celle du noyau. (**figure 9**)

En effet, 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 et un excès de mitoses est aussi observé. Ces caractères cytologiques, témoignant d'une dysérythropoïèse, sont les conséquences morphologiques de l'anomalie de synthèse de l'ADN, responsable de l'érythropoïèse inefficace et entraînant une mort intramédullaire des érythroblastes. Il existe un excès de fer non hémoglobinique dans le cytoplasme des érythroblastes, dénommés alors sidéroblastes. Ces grains de fer sont, soit dispersés dans le cytoplasme, soit regroupés en couronne autour du noyau.

Les précurseurs de la lignée granuleuse sont aussi de grande taille, notamment les métamyélocytes et les myélocytes (**figure 10**). Le terme de métamyélocytes géants est habituellement utilisé. Chez les patients peu ou non anémiques, les modifications morphologiques sont plus discrètes, voire absentes, la moelle montrant alors quelques mégaloblastes de taille intermédiaire dénommés macroblastes, mais les métamyélocytes géants et les polynucléaires hypersegmentés sont habituellement présents.

Les anémies mégaloblastiques



***Figure 9 : Moelle osseuse au cours d'une anémie mégaloblastique.
Observer l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique [4].***

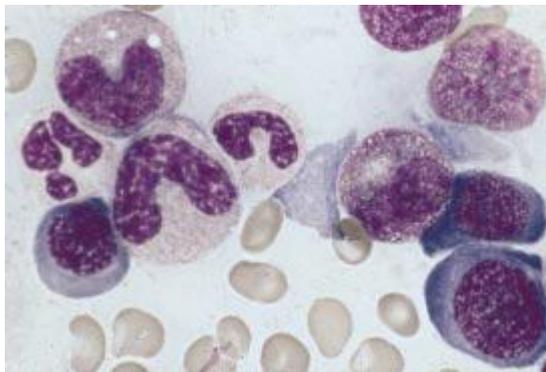


Figure 10 : Moelle osseuse au cours d'une anémie mégaloblastique.

Un métamyélocyte géant côtoie un métamyélocyte normal [4].

IV.2 – Diagnostic biologique

IV.2.1 – Dosages vitaminiques

Ils sont réalisés dans le sérum pour la vitamine B12 et les folates, mais aussi dans les érythrocytes pour les folates. Ils constituent le principal moyen pour établir en pratique le diagnostic de carence. Il faut rappeler cependant que le taux des vitamines dans le sérum n'est pas un reflet parfait du statut vitaminique d'un individu. Il est préférable de doser les deux vitamines en raison des possibilités de double carence et d'interactions entre les deux vitamines [37].

Trois types de méthodes sont utilisés pour le dosage de ces vitamines :

-une méthode microbiologique utilisant des micro-organismes auxotrophes vis-à-vis de chacune de ces deux vitamines : les plus utilisés sont *Lactobacillus leichmannii* ou *Euglena gracilis* pour le dosage de la vitamine B 12 et *Lactobacillus casei* pour celui des folates sérique et érythrocytaires ; dans des cas particuliers, notamment au cours de la recherche d'anomalies congénitales du métabolisme des folates, deux autres souches peuvent être utilisées, *Streptococcus faecalis* et *Pediococcus cerevisiae*, des formes méthylées et de l'acide folinique ;

- une méthode de radio dilution isotopique : le principe consiste à utiliser un accepteur spécifique de la vitamine à doser et à mettre en compétition la vitamine froide avec son homologue radioactif ; l'accepteur couramment employé est le facteur intrinsèque pour les cobalamines et une lactoglobuline contenue dans le lait pour les folates ;

Les anémies mégalo-blastiques

- une méthode par chemiluminescence, très voisine de la précédente sinon que le traceur radioactif est remplacé par un marqueur chemiluminescence : la « vitamine traceur » est couplée à un ester d'acridinium qui, après excitation, émet une lumière détectée par un luminomètre ; les accepteurs de vitamines sont identiques à ceux utilisés dans la méthode de radiodilution isotopique [22].

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.

Plus rarement est pratiqué un dosage de folates dans le liquide céphalorachidien, où les concentrations sont trois à quatre fois supérieures à celles du sérum. Le taux des folates intrarachidiens a un intérêt dans le diagnostic et le suivi d'anomalies congénitales des folates, un taux abaissé étant associé à des troubles neurologiques ; il peut avoir aussi un intérêt dans le diagnostic de toxicité liée au méthotrexate, leucoencéphalopathie notamment.

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 (**tableau III**).

Le taux de bilirubine non conjuguée est élevé, ainsi que celui du fer sérique et de la ferritine. Il en est de même du taux de lactico-déshydrogénase (LDH)

Les anémies mégalo-blastiques

sérique qui atteint des valeurs excessivement élevées, surtout dans les carences profondes en vitamine B12 [4].

Tableau III: Tests de diagnostic des carences en folates et vitamine B12 [4].

	Carences en folates	Carences en vitamine B12
Folates sériques	↘ ↘	N ou ↗
Folates érythrocytaires	↘ ↘	↘
Vitamine B12	N	↘ ↘
Homocystéine sérique	↗	↗ ↗
Acide méthylmalonique sérique	N	↗ ↗
Bilirubine sérique libre	↗	↗
Ferritine sérique	↗	↗
Lactico-déshydrogénase sérique	↗	↗ ↗

IV.2.2 – Dosage de deux métabolites : homocystéine et acide méthylmalonique

Il tend à être inclus dans le bilan diagnostique d'une carence vitaminique. Le taux d'homocystéine est modérément élevé dans les carences en folates et franchement élevé dans les carences en vitamine B12, alors que l'acide méthylmalonique n'est élevé que dans les carences en vitamine B12. Ces tests métaboliques permettent une détection précoce de carence vitaminique tissulaire, notamment dans des situations sans anémie ni macrocytose, avec seulement quelques anomalies morphologiques discrètes ; à l'inverse, 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 carenciales, fréquemment observées dans les syndromes myélodysplasiques [4].

Les dosages d'homocystéine et d'acide méthylmalonique sont surtout utiles dans les carences infracliniques, en face de chiffres limites ou en cas d'association à une carence en folates, à une grossesse, à un traitement par anticonvulsivants ou contraceptifs ou chez un sujet atteint de syndrome d'immunodéficience humaine (sida), un sujet atteint d'un myélome, dans toutes les circonstances où, par des mécanismes variés ou inconnus, un taux bas de vitamine B12 peut être constaté en dehors de toute carence [38].

Les techniques du dosage les plus utilisées pour doser l'homocystéine plasmatique sont : la HPLC (High Performance Liquid Chromatography) avec

détection fluorimétrique et électrochimique, la technique radio enzymatique, la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse [39, 40]

Les dosages d'homocystéine et d'acide méthylmalonique doivent être effectués par un laboratoire compétent, en suivant ses recommandations de prélèvement et les délais d'acheminement des échantillons ; les résultats devront être interprétés par ce laboratoire en fonction de ses propres normes et surtout en fonction du contexte clinique car de nombreuses causes d'anomalies peuvent être rencontrées en dehors de toute carence en vitamine B12 [38].

IV.2.3 – Dosage de l'holotranscobalamine II

La vitamine B 12 liée au TCII (holotranscobalamine II) est la fraction de la vitamine B 12 total disponible à l'utilisation tissulaire, donc un taux abaissé de l'holotranscobalamine II, (taux normal est de : 42-157 pmol / L [41], constitue un marqueur utile de déficit en vitamine B 12. Le dosage de l'holotranscobalamine II sérique n'est pas facilement réalisable, d'une part parce que l'holotranscobalamine II ne constitue que le 1/3 de la vitamine B 12 circulante et d'autre part parce que la TCII n'est que partiellement saturée par la vitamine B 12 [42, 43].

Il existe des cas d'absence congénitale possible de TCII avec syndrome de malabsorption et carence grave qui débute dès la naissance. La fréquence de cette affinité est très faible [44].

IV.2.4 – Dosage de l'acide méthylmalonique urinaire

La mesure de l'excrétion urinaire d'acide méthylmalonique est un test spécifique et sensible de carence en cobalamine. En effet, cet acide organique

Les anémies mégaloblastiques

normalement non détecté est excrété e quantité importante dans les urines au cours des carences en cobalamines et des rares cas de méthylmalonylacidurie congénitale due à un déficit en méthylmalonylCo A mutase [22].

L'excrétion urinaire de méthylmalonate n'excède pas 9 mg/24h et n'est pas augmentée par l'administration orale de 10 g de valine, précurseur du méthylmalonate.

Dans le déficit en vitamine B12, l'excrétion urinaire basale du méthylmalonate peut atteindre 300 mg/jour. On peut toutefois noter chez quelques malades un taux d'excrétion normal, probablement du fait d'un apport hypocalorique concomitant. Chez presque tous ces malades, l'administration de 10 g de valine entraîne une augmentation importante de l'excrétion urinaire du méthylmalonate dont les taux deviennent alors anormaux.

Les résultats sont normaux chez les malades atteints de déficit en folates avant et après administration de valine [29].

IV.2.5 – Dosage de l'acide formiminoglutamique urinaire

L'élimination urinaire accrue d'acide formiminoglutamique (Figlu), métabolite intermédiaire dans la voie de conversion de l'histidine en acide glutamique, voie folate dépendante, est de moins en moins utilisée dans la détection des carences en folates, en raison de son manque de spécificité [22].

IV.2.6 – Test de dU 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 vue de l'examen morphologique. Il explore la synthèse de l'ADN via la synthèse du thymidylate à partir du désoxyuridylate. Dans les cellules médullaires normales, la dU froide, transformée en thymidylate, supprime presque totalement l'incorporation dans l'ADN de $^3\text{HTdR}$ ajouté secondairement. Au contraire, dans les cellules de patients souffrant de carences vitaminiques, la dU suppression est incomplète en raison du blocage de la conversion du désoxyuridylate en thymidylate, voie directement folate-dépendante et indirectement cobalamine-dépendante ; de ce fait, l'incorporation de $^3\text{HTdR}$ dans l'ADN est élevée. Cette anomalie est corrigée par l'addition de dérivés foliques en même temps que la dU dans les cas de carence en folates et par addition de vitamine B12 ou d'acide folinique dans les cas de carences en vitamine B12.

Ce test a l'avantage d'identifier la carence en cause en moins de 24 heures. Il est normal dans les syndromes myélodysplasiques malgré des taux fréquemment bas de folates, ou encore dans les cas de taux bas de vitamine ne correspondant pas à une carence tissulaire vraie [4].

L'addition *in vitro* de dérivés vitaminiques augmente la sensibilité du test et permet de plus d'identifier des blocages métaboliques héréditaires ou acquis au cours desquels les taux de vitamine sérique peuvent être normaux [37].

IV.2.7 – Test thérapeutique

Le test thérapeutique est un moyen indirect de mise en évidence de la carence vitaminique.

Il garde son intérêt quand les dosages sont impossibles. Il consiste à injecter par voie intramusculaire 1 µg de vitamine B 12 ou 50 µg d'acide folique pendant 6 jours. Les réticulocytes comptés tous les 2 jours ne s'élèvent significativement que si l'on a injecté la vitamine déficiente [37]. La crise réticulocytaire survient entre le 3^{ème} et le 8^{ème} jour et dépasse couramment 10 à 15 %, soit 200×10^9 à $500 \times 10^9/L$, en même temps que le fer sérique s'abaisse. On peut faire les deux tests l'un après l'autre, à condition d'observer un intervalle de deux semaines entre chaque épreuve [11].

IV.3 – Diagnostic étiologique

IV.3.1 – Bilan étiologique

Une fois la carence vitaminique identifiée, il importe de compléter le bilan en vue d'aboutir au diagnostic étiologique. (**figure 11**):

Les anémies mégaloblastiques

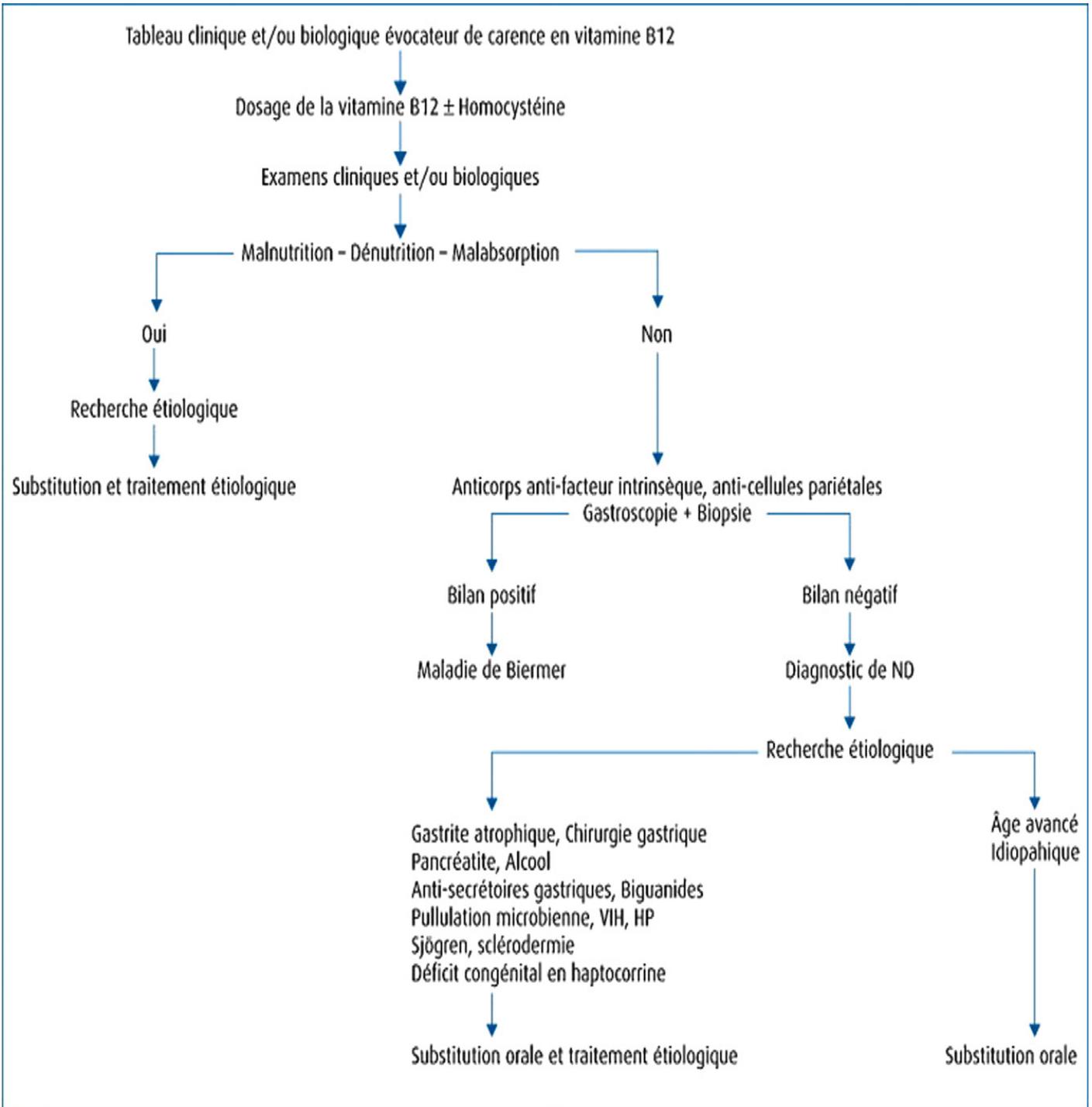


Figure 11 : Différentes étapes du diagnostic positif et étiologique de la carence en vitamine B12 [45].

Les anémies mégaloblastiques

L'interrogatoire diététique est important pour éliminer une carence d'apport en l'une de ces deux vitamines. 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 : était couramment pratiqué pour mesurer l'absorption de vitamine B12 radioactive administrée per os par le biais de la mesure de la radioactivité urinaire. Une excrétion urinaire inférieure à 10 % de la radioactivité ingérée, et corrigée par le FI exogène, est le signe d'une malabsorption d'origine gastrique, alors que la non-correction par le FI exogène est le signe d'une malabsorption intestinale.

Le test de Schilling tend à être abandonné car il oblige à utiliser du FI d'origine humaine ou animale. De toute façon, le test de Schilling ne permet pas de reconnaître une malabsorption des cobalamines contenues dans les aliments, car il utilise de la vitamine B12 cristalline, alors que celle-ci est fortement liée, dans les aliments, à des protéines.

C'est pourquoi des tests dérivés du test de Schilling ont été proposés. Ils sont plus physiologiques car ils utilisent, au lieu de la vitamine B12 cristalline, de la vitamine B12 liée à des protéines diverses (poulet, œufs...). Ils sont toutefois très rarement utilisés en pratique.

Les anémies mégaloblastiques

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 [4].

Le test au d-xylose : ce test non invasif est utilisé pour étudier la fonction d'absorption dans le grêle proximal et différencier les patients ayant une entéropathie proximale de sujets normaux, sa sensibilité et sa spécificité seraient de 91% et 98% respectivement. En fait, le test est moins sensible en cas d'atrophie villositaire partielle ou peu étendue, pouvant ainsi être négatif dans les maladies cœliaques sans stéatorrhée révélées par des signes extradigestifs ou après régime sans gluten. Il peut être positif dans environ 50% des cas de colonisation bactérienne chronique du grêle. La mesure de la xylosurie, 2h après l'ingestion orale de 25 g de D -xylose, sans mesure de la xylosurie des 5h, suffit en pratique [46].

Le test d'hyperfolatémie provoquée per os : il consiste, après saturation de l'organisme par deux injections de 10 mg d'acide folinique, à faire ingérer par voie orale une solution d'acide folique (40 µg par kg de poids). Une concentration sérique de folates, une à deux heures après l'ingestion, très inférieure à 40 µg/L traduit une malabsorption au niveau du grêle proximal [11].

IV.3.2 – Causes des carences vitaminiques

IV.3.2.1 – Les carences en folates

Une diminution des folates sériques au-dessous de 2 ng /ml signale l'existence d'une carence, un chiffre supérieur à 4 ng /ml permet de l'éliminer,

Les anémies mégaloblastiques

mais un chiffre intermédiaire ne permet pas de conclure ; en effet, le taux des folates sériques est le reflet des échanges à un moment donné.

Ainsi, chez un sujet carencé, les folates sériques peuvent se normaliser après un repas hospitalier malgré des stocks encore anormaux. La prise d'alcool, d'anticonvulsivants ou quelques jours d'apport nul ou bas peuvent réduire le taux des folates sériques. Les folates globulaires sont certainement un meilleur reflet des stocks, malgré des difficultés d'interprétation, notamment en cas de carence associée en vitamine B12 [38].

IV.3.2.1.1 – Les carences d'apport

Les carences d'apport sont la cause la plus fréquente de carence en folates. Elles sont dues, soit à une consommation insuffisante en légumes verts, fruits frais et secs, pain et levures, soit à une ébullition prolongée des aliments, qui détruit la majorité des folates alimentaires [4].

Ces carences vitaminiques surviennent lorsque les conditions économiques sociale ou psychologique sont défavorables : elles sont le fait de la pauvreté ; des personnes âgées qui ont modifié leur alimentation pour des raisons diverses (dégout de certains aliments, problèmes dentaires, ressources réduites, solitude) ; des alcooliques qui conjuguent malnutrition et diminution de l'absorption des folates ; des malades souffrant de troubles psychiques ou encore ayant subi une gastrectomie totale ou partielle [1].

IV.3.2.1.2 – La malabsorption de folates

La malabsorption de folates résulte d'une affection lésant l'intestin grêle proximal, siège d'absorption des folates. Une maladie cœliaque, par exemple, peut être révélée par une anémie macrocytaire associée à un taux diminué de folates sériques et érythrocytaires [4].

Dans cette maladie, l'anémie est fréquente (40 à 90 % des cas) tantôt microcytaire par carence en fer dominante, tantôt macrocytaire par carence en folates beaucoup plus souvent que par carence en vitamine B12, souvent dimorphe par carence mixte, avec, sur lames, une double population d'hématies. La mégaloblastose médullaire est notée dans près de la moitié des cas avec anémie par carence en folates et/ou en vitamine B12. La carence en folates sériques est constante et 86 % des sujets ont un taux de folates sériques inférieur à 3 ng ml^{-1} . Le taux des folates globulaires est abaissé chez 85 % des sujets. Un taux bas de folates sériques et globulaires était considéré comme un test de dépistage de la maladie cœliaque. Son absence permettait de mettre en doute le diagnostic. La surveillance du taux des folates était un indicateur sensible du suivi du régime sans gluten.

Dans la sprue tropicale, l'anémie macrocytaire mégaloblastique est notée avec une fréquence allant de 64 à 88 % des cas selon les régions. La sévérité de l'anémie, l'importance de la mégaloblastose sont grossièrement corrélées à la durée de l'affection. La carence en folates est notée dans 65 à 87 % des cas selon les séries. La carence en vitamine B12 est fréquente en cas d'évolution prolongée. La malabsorption de la vitamine B12 est corrigée après traitement antibiotique. Le traitement de la sprue tropicale par l'acide folique et éventuellement par la vitamine B12 est efficace sur l'anémie, la glossite et

Les anémies mégaloblastiques

souvent sur l'appétit et la courbe de poids. Cependant, ce traitement est inefficace sur la malabsorption et sur l'atrophie villositaire. Un traitement antibiotique de 6 mois par tétracyclines est nécessaire. Il ne met pas à l'abri des récurrences que le sujet reste en région tropicale ou qu'il y revienne.

Une malabsorption des folates avec anémie est notée inconstamment dans les résections jéjunales, la maladie de Crohn duodéno-jéjunale, chez les sujets porteurs d'une gastrectomie partielle avec anastomose gastro-jéjunale, plus rarement dans les syndromes de colonisation bactérienne chronique du grêle ainsi que dans les manifestations intestinales de l'amylose, du diabète, de la sclérodermie, dans la maladie de Whipple et les lymphomes intestinaux.

Enfin, une carence en folates par malabsorption, sans anémie, peut être notée au cours des traitements par cholestyramine, méthotrexate, contraceptifs oraux, antiépileptiques et salazopyrine.

Les carences en folates n'entraînent pas de malabsorption de la vitamine B12 sauf si elles accompagnent une résection ou une maladie iléale ou un alcoolisme [38].

IV.3.2.1.3 – Carence par excès d'utilisation des folates

Elles sont observées dans des circonstances physiologiques et pathologiques :

a- Grossesse

Les besoins en folates au cours de la grossesse sont accrus compte tenu de l'utilisation des réserves de la mère par le fœtus [4]. La carence en folates est, de

Les anémies mégaloblastiques

ce fait, fréquente au cours de grossesse, plus particulièrement chez les multipares ou au cours de grossesses gémellaires, elle s'accroît au troisième trimestre de la grossesse. Cette carence ne s'accompagne que rarement d'une anémie macrocytaire mégaloblastique et, en cas d'anémie, celle-ci est plus volontiers normochrome, normocytaire ou microcytaire en raison de la carence martiale très souvent associée et de l'hémodilution [24].

b- Nourrisson

La réserve en folates des prématurés est faible et responsable d'anémie mégaloblastique précoce [4].

Chez les nourrissons (entre 2 et 16 mois) de l'anémie mégaloblastique par carence en folates résultant d'une augmentation des besoins, d'un régime alimentaire inapproprié, et d'infection surajoutées.

Les besoins normaux en folates du nourrisson ont été estimés à 70µg/jour environ. Ainsi, sous réserve d'apports normaux, les besoins du nourrisson en folates peuvent être couverts par le lait seul. Cependant, l'ébullition entraîne une diminution de 40 à 80% de la teneur en folates du lait, et les folates sont partiellement détruits lors de la préparation du lait en poudre. Généralement, les taux de folates sont supérieurs chez les enfants nourris au sein que chez ceux nourris au biberon. On a toutefois rapporté des anémies mégaloblastiques chez les enfants nourris au sein, peut être en rapport avec une diminution des taux de folates dans le lait de mères ayant des stocks de folates subnormaux [47].

c- Anémie hémolytique et proliférations malignes

Les anémies hémolytiques congénitales ou acquises s'accompagnent d'une surconsommation de folates, en relation avec une érythropoïèse accrue du fait de l'hémolyse périphérique exagérée. Les malades atteints de telles anémies sont systématiquement supplémentés en acide folique.

Un excès de consommation de folates est aussi observé au cours de pathologies malignes, mais dans ce cas, la supplémentation vitaminique est discutée, du fait qu'elle pourrait favoriser la prolifération tumorale [4].

IV.3.2.1.4 – Carences aiguës

Les carences aiguës en folates surviennent chez des sujets ayant un statut folique déficient, et apparaissent à la faveur d'un épisode infectieux. Dans ces cas, ce sont généralement la thrombopénie et/ou la neutropénie qui sont révélatrices de la carence en folates.

Ces carences surviennent surtout chez les malades en réanimation, mais parfois chez des sujets « sains », et peuvent révéler une affection sous-jacente telle qu'une maladie cœliaque [4].

IV.3.2.1.5 – Alcoolisme

Une anémie mégalo-blastique survenant chez des patients alcooliques est habituellement la conséquence du déficit en folates. La consommation régulière d'alcool fait baisser les folates sériques en quelques jours. L'alcool inhibe l'absorption des folates et en freine le cycle entérohépatique. Une carence alimentaire est presque toujours sous-jacente [38].

Les anémies mégalo-blastiques

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer le rôle de l'alcool. L'accumulation d'acétaldéhyde, produit à partir de l'oxydation de l'alcool par la flore microbienne intestinale dans le côlon, entraîne une diminution de près de 50 % de la concentration en folates dans la muqueuse colique. L'acétaldéhyde peut inhiber la méthionine synthase et entraîner une accumulation de 5-méthyl-THF ; accumulation qui va donc créer une déplétion en 5,10- méthylène-THF et une moindre synthèse d'ADN [21].

IV.3.2.1.6 – Carences médicamenteuses

Les carences médicamenteuses sont surtout le fait de médicaments antifoliques. Parmi les médicaments, Le méthotrexate bloque le métabolisme des folates par blocage de la dihydrofolate réductase empêchant la régénération du tétrahydrofolate. L'utilisation de l'acide folinique (leucovorine) dans les traitements par de hautes doses de méthotrexate se justifie par le fait que l'acide folinique contourne le blocage enzymatique, afin d'éviter la toxicité hématologique de ce médicament [38]. La pyriméthamine, et à un degré moindre le triméthoprime, ayant une action antifolique sur les germes ou les parasites, peuvent parfois induire une pancytopénie avec anémie mégalo-blastique. La sulfasalazine est responsable de malabsorption de folates [4].

IV.3.2.1.7 – Affections congénitales des folates

Les affections congénitales des folates sont révélées le plus souvent par des manifestations neurologiques diverses, convulsions, retard psychomoteur, voire encéphalopathie, ainsi que par des manifestations hématologiques. Ces

Les anémies mégalo-blastiques

anomalies neurologiques variées témoignent du rôle essentiel des folates dans le développement et la maturation du système nerveux central.

Ainsi, le déficit en MTHFR (méthyltétrahydrofolate réductase), malgré le taux effondré des folates dans le sérum, les érythrocytes et le liquide céphalorachidien, ne s'accompagne jamais d'anémie macrocytaire mégalo-blastique, en raison de taux normaux de méthylèneTHF. Cependant, les signes neurologiques sont constamment présents, et amènent à faire un bilan métabolique à la recherche d'une hyperhomocystéinémie et d'une hyperhomocystéinurie.

D'autres déficits enzymatiques portant sur le métabolisme des folates, comme le déficit en DHFR (dihydrofolate réductase), sont révélés par une anémie mégalo-blastique dans les premières semaines de la vie [4]. Il est caractérisé par une pancytopénie apparaissant dès les premières semaines de la vie et une moelle très riche et mégalo-blastique. Les taux de folates sériques et érythrocytaires sont normaux voire élevés [48].

La malabsorption congénitale des folates est suspectée devant une anémie macrocytaire mégalo-blastique d'apparition très précoce. Elle est due à une malabsorption élective des folates, associée à un défaut de transfert des folates à travers la barrière hémato-méningée. Elle s'accompagne de taux très abaissés de folates sériques, érythrocytaires et intrarachidiens. Elle serait la conséquence d'une mutation du récepteur-transporteur, le FR. Le but du traitement est de maintenir des taux de folates intrarachidiens dans les limites de la normale, afin d'éviter les troubles neurologiques [4].

IV.3.2.2 – Carences en vitamines B12

IV.3.2.2.1 – Définition

La carence en vitamine B12 ou cobalamine est relativement fréquente ; ainsi 15 % des personnes âgées ont une carence en B12. Cette carence est cependant souvent méconnue, notamment en raison de manifestations cliniques et/ou biologiques plus ou moins frustes [49].

Le tableau IV reprend les principales définitions de la carence en B12 proposées dans la littérature, en l'absence d'un dosage biologique de la B12 standardisé et formellement reproductible et de normes bien établies. Notons d'emblée que leur pertinence est discutable, surtout chez le sujet âgé, notamment en raison de la prévalence élevée des manifestations neuropsychiatriques et de l'absence en pratique clinique de normes bien établies pour les marqueurs précoces ou de carence fonctionnelle en B12 que sont l'homocystéine (HCY) et l'acide méthyl malonique (AMM) [2].

Tableau IV : Définitions de la carence en vitamine B12 [2]

Vitamine B12 sérique à 2 reprises < 200 pg/ml (ou 150 pmol/L)
Vitamine B12 sérique < 160 pg/ml
Vitamine B12 sérique < 200 pg/ml + homocystéine totale sérique > 13 µmol/L ou acide méthyl malonique > 0,4 µmol/l (en l'absence d'insuffisance rénale, de déficits en folate et vitamine B6 et/ou de la présence d'un mutant thermolabile de la méthyl tétrahydrofolate réductase)
Vitamine B12 sérique < 200 pg/ml + signes cliniques (neurologiques) et/ou anomalies hématologiques compatibles avec une carence en vitamine B12

IV.3.2.2.2 – Etiologies

Après ingestion de vitamine B12, cette dernière passe par des étapes métaboliques multiples et parfois complexes. Toute altération d'une ou de plusieurs de ces étapes peut aboutir à un déficit en cobalamine. **La figure 12** résume ces différentes étapes ainsi que leurs implications étiologiques [7]

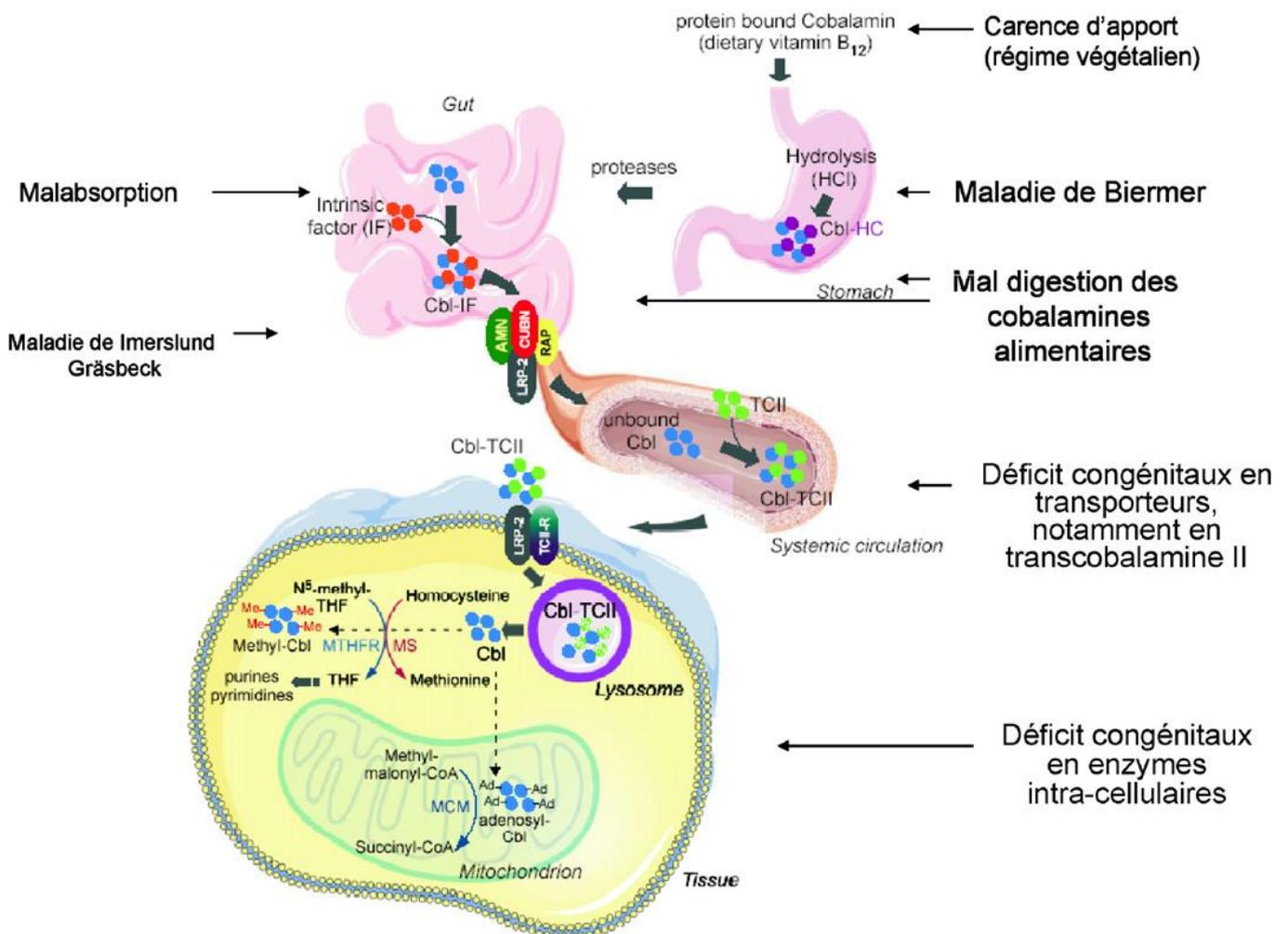


Figure 12 : Étapes du métabolisme de la vitamine B12 et étiologies correspondantes. [7]

Chez l'adulte, les étiologies des carences en B12 sont représentées principalement par le syndrome de non-dissociation de la B12 de ses protéines porteuses (NDB12PP) et la maladie de Biermer, plus rarement par les carences d'apport ou nutritionnelles et les malabsorptions. [2]

La figure 13 explicite la répartition de ces étiologies :

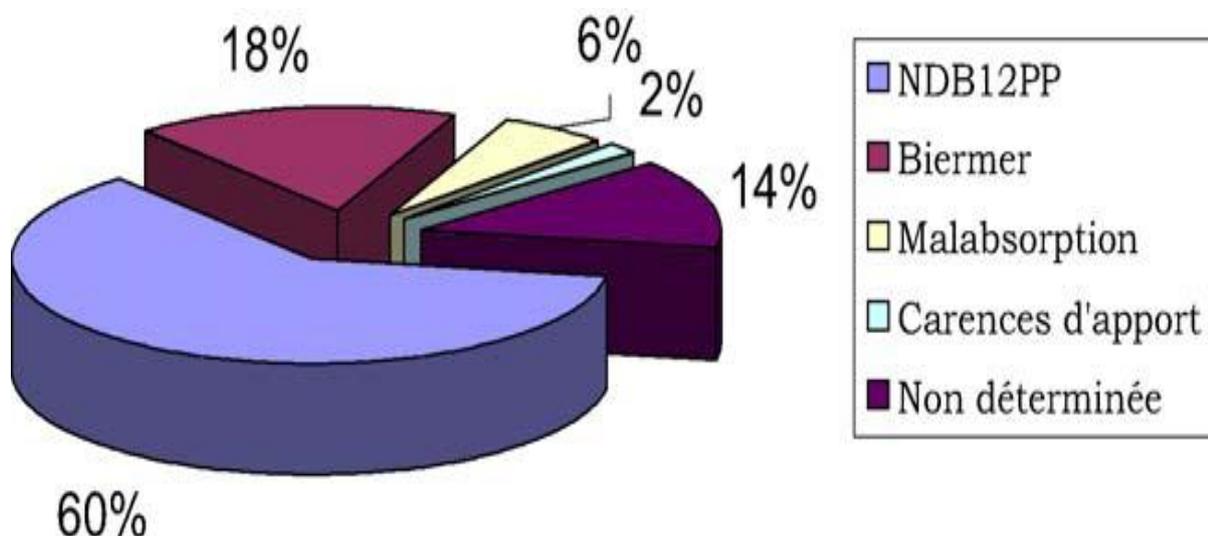


Figure 13 : Distribution des diverses étiologies de carence en vitamine B12 chez l'adulte [2, 50]

IV.3.2.2.2.1 – Carences d'apport

La carence d'apport est en général rapportée chez des enfants allaités par des mères strictement végétariennes ou des mères ayant une maladie de Biermer non diagnostiquée ou non traitée. L'anémie apparaît très précocement et le diagnostic est porté par l'interrogatoire avec l'enquête diététique et une exploration maternelle (NFS, dosage de vitamines B12, dosage des anticorps antifacteur intrinsèque) [51].

La carence est rare chez l'adulte « bien portant » dans les pays dits industrialisés Elle se limite à de rares cas de régime d'exclusion stricte de type végétalien, en particulier chez des sujets déjà dénutris, comme par exemple les personnes âgées ou institutionnalisées ou les personnes hospitalisées en hôpital psychiatrique.

L'importance des réserves, le cycle entérohépatique et l'épargne rénale sont d'une importance cruciale pour économiser cette vitamine.

En clinique, notons que l'appréciation des apports en B12 est extrêmement difficile à l'aide d'une enquête alimentaire, notamment en raison d'une grande variabilité interinvestigateur. Néanmoins, le site de l'AFSSA (Association française de sécurité sanitaire des aliments) permet une évaluation quantitative rapide des apports en B12 à l'aide d'une table détaillant les apports en B12 pour de nombreux aliments.

Remarquons également que la supplémentation en vitamine C a été rapportée comme susceptible d'induire un déficit en cobalamine par une inactivation de celle-ci un mécanisme analogue est décrit pour le protoxyde d'azote (NO) utilisé en anesthésie [2].

IV.3.2.2.2 – Malabsorption de la vitamines B12

a- Maladie de Biermer

L'anémie de Biermer représente dans la littérature plus de 70 % des anémies macrocytaires mégaloblastiques par carence en vitamine B12 [38]. Elle résulte d'une malabsorption par gastrite atrophique d'origine autoimmune [4].

La maladie de Biermer fait partie des maladies auto-immunes et s'associe d'ailleurs souvent à certaines d'entre elles (thyroïdite de Hashimoto, maladie de Basedow, hémolyse auto-immune). Le mécanisme auto-immun aboutit à une diminution de la sécrétion de l'acide chlorhydrique gastrique (ce qui pourrait contribuer au risque accru de développement de cancer de l'estomac sur ce terrain), surtout à un effondrement de la sécrétion du facteur intrinsèque, indispensable à l'absorption iléale de la vitamine B12. Il est habituel de détecter des anticorps antifacteur intrinsèque (dans le suc gastrique comme dans le sang). Toutes ces étapes prennent de temps et les réserves hépatiques sont suffisantes pour que l'anémie mégaloblastique ne se révèle qu'après de nombreuses années : la maladie de Biermer est donc souvent une maladie du sujet âgé. Elle est réputée survenir de façon préférentielle chez la femme, plus souvent dans les pays du Nord. Ceci est lié à la plus grande fréquence des désordres auto-immuns chez la femme et dans ces contrées. Cependant elle n'est pas limitée à ce terrain et se voit aussi chez les sujets de couleur, ou elle survient d'ailleurs à plus jeune âge (adulte jeune) [52].

- **Caractéristiques**

La maladie de Biermer caractérisée par :

- ✓ la destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique (classique gastrite atrophique auto-immune de type A), par un processus d'auto-immunité à médiation principalement cellulaire ;
- ✓ la présence de divers anticorps (AC), notamment au niveau plasmatique et des sécrétions gastriques : AC antifacteur intrinsèque (FI) et AC anticellules pariétales gastriques spécifiquement dirigés contre la pompe à protons ATP ase H⁺/K⁺.

Notons que ces derniers sont détectés chez 2 à 5 % des adultes sains, avec une prévalence qui augmente avec l'âge, et sont souvent présents chez les parents du 1er degré d'un sujet ayant une maladie de Biermer.

Cette maladie se caractérise en outre par la présence d'une malabsorption de la B12 corrigée par l'adjonction de FI lors du test de Schilling, critère qui n'est actuellement plus valide en l'absence de test de Schilling disponible.

Une hypergastrinémie réactionnelle est également souvent rapportée, de même qu'une élévation de la chromogranine A, une baisse du pepsinogène (Pep) I et un rapport Pep I/Pep II inférieur à 3.

Sur le plan clinique, l'une des particularités de la maladie de Biermer est d'être associée à de nombreux désordres auto-immuns : vitiligo, dysthyroïdies, maladie d'Addison, syndrome de Sjögren.... d'exceptionnelles associations avec des hépatites chroniques C (traitées par interféron alpha), des déficits immunitaires communs variables ont également été rapportée. Soulignons que l'évolution de cette maladie est souvent marquée au long cours par l'apparition

Les anémies mégalo-blastiques

de néoplasmes gastriques : adénocarcinomes, lymphomes et tumeurs carcinoïdes.

Il est ainsi recommandé, de façon consensuelle, d'effectuer une surveillance endoscopique avec des biopsies multiples systématiques tous les trois à cinq ans. Notons la quasi-absence d'*Helicobacter pylori* des muqueuses de patient atteint d'une maladie de Biermer [2].

- **Diagnostic**

La maladie associe :

- ✓ des signes constants :

Gastrite atrophique fundique dite de type A avec achlorhydrie résistante à la pentagastrine, effondrement du débit gastrique de facteur intrinsèque avant stimulation par la pentagastrine avec débit dans l'heure poststimulation nul ou inférieur à 200 UI (normale : 1 000 à 2 000 UI), malabsorption de la vitamine B12 corrigée lors par l'adjonction de facteur intrinsèque lors de tests de Schilling répétés, carence en vitamine B12 sérique généralement profonde en cas d'anémie (inférieure à 100 pg ml⁻¹), avec baisse des folates globulaires, les folates sériques étant, sauf exception, normaux ;

- ✓ des signes inconstants :

Hypergastrinémie en cas de respect de l'antrum et due à l'hyperplasie des cellules G antrales réactionnelle à l'achlorhydrie, anticorps anti-FI sériques de deux types : type I, « bloquants », inhibant la fixation de la

Les anémies mégaloblastiques

vitamine B12 au FI, type II, « précipitants », empêchant la fixation du complexe FI-vitamine B12 au récepteur iléal. Ces anticorps ont une spécificité de 90 à 97 %, mais sont inconstants : 54 % seulement des sujets atteints de maladie de Biermer ont des anticorps anti-FI type I, 39% ont des anticorps anti-FI type II. La présence des anticorps anti-FI type II est exceptionnelle en l'absence des anticorps type I.

Le seul signe vraiment spécifique est celui qui résulte de la définition c'est-à-dire le tarissement de la sécrétion de facteur intrinsèque. La gastrite atrophique (GA) n'est pas spécifique : aucun signe histologique ne permet de différencier une GA simple d'une GA de maladie de Biermer. La plupart des GA avec achlorhydrie résistante à la stimulation par la pentagastrine ont encore une sécrétion suffisante de FI et très peu d'entre elles évolueront vers une maladie de Biermer. Une hypergastrinémie de même niveau est rencontrée chez tous les sujets atteints de GA avec achlorhydrie ; elle traduit seulement l'achlorhydrie due à une gastrite atrophique fundique avec respect de l'antrum. Les anticorps anticellules pariétales qui seraient dirigés contre la pompe à protons⁷⁴ sont présents chez 84 % des patients atteints de maladie de Biermer mais aussi chez 47 % des sujets atteints de GA et chez 22,3 % des femmes âgées de plus de 55 ans. Les anticorps anti-FI sériques sont donc dotés d'une bonne spécificité, à condition de ne pas être recherchés après une injection de vitamine B12 ; ils ont pu néanmoins être observés, quoique rarement en l'absence de Maladie de Biermer, chez des sujets atteints d'affections thyroïdiennes ou musculaires.

Le problème est donc bien celui des critères de diagnostic d'une affection dont beaucoup de signes sont inconstants et dont le seul signe spécifique est donné par un examen actuellement réputé agressif et qui exige un laboratoire

compétent : le tubage gastrique avec mesure du débit horaire de facteur intrinsèque.

En pratique, actuellement, on considère que le diagnostic de maladie de Biermer peut être posé avec certitude en présence d'anticorps anti-FI sériques et d'une hypergastrinémie associée. L'absence de ces deux signes ou de l'un d'entre eux n'élimine pas le diagnostic. Le remplacement de l'hypergastrinémie par l'existence d'une gastrite atrophique fundique est admissible. Mais la gastrite atrophique seule, l'hypergastrinémie seule ne suffisent pas. Les anticorps anticellules pariétales n'ont aucune place. En cas de doute, il faut recourir soit aux tests de Schilling répétés soit au tubage gastrique. Chez une personne âgée, l'exigence est évidemment moindre après avoir, cependant, éliminé une affection du grêle.

- **Évolution**

Le diagnostic de maladie de Biermer implique de façon contraignante et il faut en expliquer les raisons au patient, l'administration à vie de vitamine B12, une surveillance hématologique, neurologique et gastrique.

Les patients en rupture de traitement peuvent récidiver au plan hématologique. Ils peuvent aussi présenter des signes neurologiques ou psychiques. La dégénérescence combinée de la moelle est due à une atteinte des cordons postérieurs et latéraux ; elle associe des troubles de la sensibilité profonde (dont la perte de la sensibilité au diapason est le plus précoce) à des signes pyramidaux. Elle est due à un trouble de la synthèse de la myéline de mécanisme encore obscur. Les troubles sont régressifs s'ils sont traités avec

Les anémies mégaloblastiques

précocité. Le tableau classique avec paraplégie, hypertonie de type pyramidal, incontinences, escarres dues à la grabatisation est, actuellement, tout à fait exceptionnel. Cependant, des troubles neurologiques périphériques et surtout des troubles psychiques (perte de mémoire, irritabilité et démence) sont décrits. Les troubles neurologiques peuvent être aggravés par un traitement abusif par l'acide folique. Les troubles neuropsychiques peuvent survenir en l'absence d'anémie ou chez un patient en rupture de traitement et en l'absence de récurrence de l'anémie.

- **Complications**

Comme toute gastrite atrophique, celle de la maladie de Biermer peut se compliquer de dysplasie épithéliale et de cancer de type intestinal [38].

Au cours de la maladie de Biermer, l'hypergastrinémie est directement responsable de la prolifération des cellules entérochromaffine libre (ECL) à l'origine de la formation des tumeurs carcinoïdes (TC) fundiques qui représentent 2 à 4% des tumeurs carcinoïdes digestives et 0,3% des tumeurs gastriques en général.

La principale caractéristique de ces tumeurs est leur faible malignité en raison de leur petite taille, cependant elles peuvent augmenter de taille et devenir malignes [53].

En outre, l'atteinte ophtalmologique d'origine vasculaire est une autre complication sérieuse de la maladie de Biermer. C'est ainsi qu'on note une baisse de l'acuité visuelle survenant généralement après environ 30 ans d'évolution de la maladie, de manière lente et progressive, rarement en rapport

Les anémies mégaloblastiques

avec une maculopathie ischémique et/ou œdémateuse, mais le plus souvent secondaire à une neuropathie optique ischémique. L'évolution de cette dernière peut se faire vers l'atrophie optique. Des hémorragies rétinienne en flammèche ou profondes à centre blanc précédant généralement la neuropathie optique [54].

- **Surveillance**

La surveillance des sujets atteints de maladie de Biermer par fibroscopie gastrique est classique quoique cette surveillance donne lieu actuellement à discussion quant à sa nécessité ou quant à son rythme. La prudence est d'exiger une fibroscopie de départ puis une fibroscopie tous les trois ans.

Le second objectif des fibroscopies gastriques est celui du diagnostic et de la surveillance de l'endocrinopathie fundique due à la prolifération des cellules ECL fundiques entraînée par l'hypergastrinémie (hyperplasies linéaires et nodulaires, dysplasies, tumeurs carcinoïdes [TC]) [38].

- **Traitement**

Le traitement est toujours le même : vitamine B12 intramusculaire à vie. Il comporte une première phase de régénération des réserves, ou l'habitude est de prescrire 100 µg de cyanocobalamine par jour pendant 10 à 15 jours, puis une phase de « maintien » des réserves, ou une injection mensuelle 1000 µg suffit. La difficulté est de bien faire comprendre au malade guéri qu'il doit recevoir ce traitement « à vie ». En effet en cas d'interruption non seulement la rechute est inéluctable (en quelque mois ou années), mais elle risque de s'accompagner

d'une aggravation des manifestations neurologiques, avec toujours le risque de séquelles irréversibles [52].

b- Anémie pernicieuse juvénile

Elle réalise une entité bien particulière. Elle survient dans les toutes premières années de la vie et peut concerner plusieurs membres d'une même fratrie. Le test de schilling est anormal et corrigé en présence de FI. Il n'y a pas de gastrite atrophique et la sécrétion chlorhydrpeptique est normale. Le FI est absent du suc gastrique et n'a pas d'autoanticorps sériques [55].

c- Gastrites atrophiques non « biermériennes »

Un certain nombre de gastrites atrophiques s'accompagnent d'une carence en cobalamine. Elles sont parfois difficile à distinguer d'une véritable anémie de biermer mais elles sont beaucoup plus fréquentes (dix fois environ) chez les personnes de plus de 60 ans. Il existe parfois une concentration de la cobalamine sérique basse, voire même une anémie macrocytaire mais la survenue d'une anémie mégaloblastique est exceptionnelle. Parfois des troubles neurologiques tels qu'une neuropathie périphérique sont associés, qui régressent après vitaminothérapie. Au contraire du test de schilling classique, les tests d'absorption de la cobalamine combinée à un support protéique sont presque toujours perturbés avec des résultats intermédiaires entre ceux de l'anémie de biermer et ceux de sujets témoins [55].

d- Gastrectomies

La gastrectomie totale effectuée pour un adénocarcinome gastrique mène inéluctablement, en cas de survie et en l'absence de thérapeutique substitutive, à une carence en vitamine B12, 3 ans en moyenne après l'intervention chirurgicale.

Les gastrectomies partielles avec anastomose gastrojéjunale peuvent être également responsables, par gastrite du moignon, d'une carence en vitamine B12 par défaut de sécrétion chlorhydropeptique, de sécrétion de facteur intrinsèque ou par hyperconsommation de vitamine B12 due à une pullulation microbienne dans l'anse afférente [38].

e- Pullulation microbienne

Il existe un déséquilibre de la flore intestinale, appelé syndrome de l'anse borgne, dans diverses circonstances pathologiques : gastrectomie de type Finsterer ou Polya, résection intestinale segmentaire avec anastomose latéro-terminale, résection iléocolique, maladies intestinales inflammatoires, diverticulose, achlorhydrie gastrique. Une malabsorption de la cobalamine(Cbl) cristalline est souvent mise en évidence à l'aide du test de schilling dans un tel contexte. La cobalamine pourrait être captée par les bactéries après dissociation du complexe FI-Cbl sous l'action de protéase et de glycosidase d'origine bactérienne. La malabsorption est rapidement corrigé par traitement per os avec du métronidazole [55].

f- insuffisance pancréatique externe

La malabsorption de la vitamine B 12 est observée à l'aide du test de schilling dans moins de 30% des cas d'insuffisance pancréatique externe (IPE). Elle correspond à un défaut de dégradation de l'haptocorrine (HP) par les protéases pancréatique. La carence vraie en vitamine B12 secondaire à une pancréatite chronique est exceptionnelle.

Un test de schilling modifié et un test in vitro de dégradation de l'haptocorrine ont été mis au point et proposés comme tests biologiques de diagnostic de l'IPE [55].

g- Mucoviscidose

Une malabsorption de la vitamine B12 cristalline est observée chez presque 100% des enfants atteints de mucoviscidose aussi bien en utilisant le test de schilling qu'en étudiant l'excrétion fécale. Comme dans le cas des pancréatites chroniques de l'adulte, cette malabsorption peut être en partie le résultat d'un défaut de dégradation de l'haptocorrine par déficit sécrétoire en protéases pancréatiques.

Un deuxième facteur semble jouer un rôle primordial : l'hyperacidité gastrique basale et après stimulation peut en effet augmenter significativement la proportion de vitamine B12 séquestrée par l'haptocorrine non dégradée. Il existe une hypersécrétion conjointe du FI gastrique mais le FI a des propriétés physicochimiques peu modifiées et une activité biologique normale. La carence en vitamine B12 semble très rare l'enfant atteint de mucoviscidose [55].

h- Infestations parasitaires

Les deux principales parasitoses en cause sont la bothriocéphalose et la lambliaose. L'anémie par carence en vitamine B12 due au bothriocéphale pourrait avoir pour causes le détournement de la vitamine B12 par le parasite mais aussi une diminution de sécrétion du FI de cause mal élucidée. Le parasite capte la vitamine B12 combinée au FI aussi bien que la vitamine B12 libre [38].

La malabsorption de la vitamine B12, en cas de lambliaose, résulte d'une captation de la vitamine B12 par le parasite, mais aussi d'une altération de la muqueuse, notamment dans les déficits en gammaglobuline associés à une atrophie villositaire [55].

i- Syndrome de Zollinger-Ellison

L'hypergastrinémie s'accompagne d'une hyperacidité du chyme duodéal. Le PH acide au niveau du duodénum peut inhiber de manière irréversible les protéases pancréatiques, ce qui provoque un défaut de dégradation de l'haptocorrine et accentue l'affinité de la vitamine B12 pour l'haptocorrine. Cela a été étudié in vivo dans un cas [55].

j- Facteur intrinsèque biologiquement inactif

Un seul cas a été décrit jusqu'à présent. La liaison de la vitamine B12 avec le FI gastrique est normale mais la liaison du FI avec le récepteur iléal est abolie [55].

k- Atteinte du grêle

Les affections du grêle pouvant être à l'origine d'une colonisation bactérienne consommatrice de vitamine B12 sont la diverticulose, les anastomoses et fistules, les anses borgnes, les sténoses, la sclérodermie, la sprue tropicale. La malabsorption de la vitamine B12 est réversible après administration orale d'antibiotiques (cyclines, métronidazole). Le traitement repose sur la correction chirurgicale des lésions anatomiques si elle est possible ou/et sur le traitement antibiotique associé à un traitement substitutif par la vitamine B12 parentérale et, bien entendu, à l'acide folique dans la sprue tropicale.

Les résections iléales peuvent entraîner à terme et en l'absence de traitement substitutif une carence en vitamine B12, surtout lorsque la résection a atteint ou dépassé 50 à 55 cm. Dans la maladie de Crohn, la longueur des résections et de l'iléon restant atteint sont déterminants.

Dans la maladie cœliaque, la carence en vitamine B12, parfois révélatrice, est notée dans environ 40 % des cas et n'est pas toujours en rapport avec une extension iléale. La fréquence d'une malabsorption de la vitamine B12 cristalline varie curieusement de 18 à plus de 50 %.

Au cours de la sprue tropicale, l'anémie mégalo-blastique est classiquement due à une carence en folates dominante, mais une carence associée et même, quoique rarement, isolée en vitamine B12 peut être observée. La malabsorption de la vitamine B12 lorsqu'elle est ici observée est toujours corrigée par le traitement antibiotique [38].

1- Malabsorption d'origine médicamenteuse

Les causes d'origine médicamenteuse sont plus rares. Toutefois, l'achlorhydrie majeure peut gêner la digestion des substances carnées et donc gêner l'absorption de la vitamine B12. Un traitement puissant par Inhibiteur pompes à protons (IPP), prolongé sur plusieurs années, dans un contexte de régime pauvre en substance carnée peut conduire à une carence en vitamine B12.

L'anémie est alors macrocytaire. Il peut s'y associer une thrombopénie et parfois une leuco neutropénie [56].

IV.3.2.2.3- Maladies congénitales affectant le métabolisme de vitamines B12

c- Défauts d'absorption et de transport

Les défauts d'absorption et de transport de la vitamine B 12 regroupent le déficit héréditaire en facteur intrinsèque (ou anémie perniciose congénitale), le syndrome d'Imerslund- Gräsbeck(IG) (ou anémie congénitale mégalo-blastique) et le déficit en transcobalamine II. Ils se caractérisent par l'apparition d'une anémie macrocytaire avec mégalo-blastose. Les premiers symptômes apparaissent presque toujours avant l'âge de 10 ans : pâleur, fatigue, difficultés d'alimentation, retard de croissance et, possiblement, infections à répétition. Les signes neurologiques apparaissent simultanément ou de façon retardée. Exceptionnellement, des formes de révélation tardive, jusque dans la troisième décennie, ont été rapportées.

a.1- Déficit congénital en facteur intrinsèque

Le déficit congénital en FI est responsable de malabsorption élective de la vitamine B12. Elle serait due à une mutation du gène codant pour le FI entraînant, soit un défaut de sécrétion de FI, soit une sécrétion de FI anormalement sensible à la protéolyse [4].

L'anémie mégalo-blastique est associée à un dosage de vitamine B 12 abaissé. La muqueuse gastrique et la sécrétion d'acide et de pepsine sont normales. Le bilan biologique se caractérise par un déficit en facteur intrinsèque ou un facteur intrinsèque inactif en l'absence d'anticorps antifacteur intrinsèque gastrique.

Il peut s'associer une homocystinurie et une acidurie méthylmalonique. Le test de Schilling montre un défaut d'absorption de la cobalamine, corrigé par l'ingestion de facteur intrinsèque [6].

a.2- Le syndrome d'Imerslund-Gräsbeck

La maladie d'Imerslund–Grasbäck (IG), forme génétique d'anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B12 (= cobalamine = Cbl), est une maladie autosomique récessive due à la malabsorption sélective du complexe facteur intrinsèque–cobalamine (FI-Cbl) par l'iléon terminal. Décrite en 1959 par Imerslund et en 1960 par Gräsbeck, il s'agit d'une maladie rare (250 cas publiés), surtout observée en Norvège, Finlande et au Moyen-Orient. Ailleurs, elle est sporadique. Elle est caractérisée par la survenue dans l'enfance, souvent entre un et cinq ans, après épuisement des stocks hépatiques en Cbl, d'une

Les anémies mégalo-blastiques

anémie mégalo-blastique associée à une protéinurie modérée. Récemment, des progrès au niveau de sa compréhension génétique et physiopathologique ont été réalisés [57].

En effet des études récentes ont identifié deux mutations dans deux gènes différents (cubulin et amnionless) codant pour deux sous unités du récepteur physiologique du complexe facteur intrinsèque-vitamine B12 au niveau de la muqueuse iléale. Ces deux protéines sont également présentes dans le tubule proximal rénal, ce qui explique la présence d'une protéinurie non sélective dans la majorité des cas. Des signes neurologiques peuvent être associés [51].

La maladie d'IG doit être évoquée devant l'association d'une anémie mégalo-blastique par déficit en Cbl et d'une protéinurie. Sa confirmation repose sur l'étude urinaire et génétique de la cubiline (récepteur du complexe FI-Cbl) et sur l'exclusion des autres causes de carence en Cbl.

Des progrès au niveau de la physiopathologie de cette maladie ont été réalisés récemment. En effet, l'absorption intestinale des Cbl nécessite la formation de complexes FI-Cbl et leur internalisation grâce à un récepteur de haute affinité exprimé au pôle apical des entérocytes de l'iléon terminal : la cubiline. Le défaut d'internalisation des complexes est la cause de la maladie d'IG. La cubiline, exprimée aussi dans le rein et le sac vitellin, est constituée par la répétition de 27 domaines CUB lui conférant des propriétés multiligands. Son gène est situé en 10p12.1 et trois mutations sont décrites : FM1 dans 90% des cas, FM2 dans 7% des cas et FM3. L'internalisation des complexes nécessite un corécepteur multiligand (mégaline) associé à une protéine chaperon (RAP). Récemment, le gène AMN (14 q) a été incriminé chez des patients norvégiens, preuve d'une hétérogénéité génique.

Les anémies mégalo-blastiques

La physiopathologie de la protéinurie, mal connue, pourrait être en partie expliquée par des travaux récents montrant que la cubiline et la mégaline sont impliquées dans la réabsorption tubulaire de nombreuses protéines (albumine, apolipoprotéine AI, β 2microglobuline...) grâce à leur propriété multiligand [57].

Le taux de vitamine B12 est bas. Le taux de facteur intrinsèque est normal et on ne retrouve pas d'anticorps antifacteur intrinsèque gastrique.

Le test de schilling montre un défaut d'absorption de la cobalamine, non corrigé par l'ingestion de facteur intrinsèque [6].

Le traitement de cette maladie consiste donc en injections parentérales de vitamine B12 à vie [51].

a. 3- Déficit congénital en transcobalamine II

Les déficits ou anomalies fonctionnelles de la transcobalamine II, protéine indispensable au transfert intracellulaire de la vitamine B12, sont responsables de carences tissulaires en vitamine B12,

Le déficit en transcobalamine II est révélé dans les premières semaines de la vie par une pancytopenie associée à une moelle typiquement mégalo-blastique. Le taux de vitamine B12 est habituellement normal et seul un dosage de la transcobalamine II confirme l'absence plus ou moins complète de la protéine, parfois cette protéine est immunologiquement détectable mais non fonctionnelle.

Le déficit en transcobalamine II peut revêtir des formes hématologiques plus atypiques, la pancytopenie est un caractère quasi constant mais l'aspect de

Les anémies mégalo-blastiques

la moelle peut être variable : la moelle peut être très pauvre à la ponction, mais dans ce cas, une biopsie de moelle n'avait pas été réalisée et le diagnostic d'aplasie ou d'hypoplasie médullaire a seulement été évoqué. La moelle peut être aussi très riche avec disparition presque totale des érythroblastes, faisant évoquer le diagnostic d'érythroblastopénie. Cependant, l'aspect des rares érythroblastes résiduels témoigne d'une dysérythropoïèse [48].

d- Défauts de l'utilisation intracellulaire

Des anomalies de biosynthèse intracellulaire des deux formes actives de la vitamine B12, adénosyl et méthylcobalamine, ont été identifiées et dénommées mutants Cbl. Ces mutants sont désignés par les lettres alphabétiques A à G [4].

Le taux plasmatique de la vitamine B 12 est en général normal. L'anémie mégalo-blastique n'est présente que dans les déficits en méthylcobalamine. Les valeurs plasmatiques et urinaires de l'homocystéine, de l'acide méthylmalonique, de la méthionine, dépendent du bloc métabolique.

Les tests sur cultures de fibroblastes par incorporation de [¹⁴C] propionate et de [¹⁴C] méthyl-tétrahydrofolate permettent de tester les réactions enzymatiques de la méthylmalonyl- CoA mutase et de la méthionine synthase. La conversion de la cyanocobalamine en 5'-déoxyadénosylcobalamine et méthylcobalamine peut également être testée par chromatographie.

On distingue deux types de déficits :

b.1- Déficients isolés en méthylcobalamine : CblE et CblG.

L'homocystéine plasmatique et l'homocystinurie sont élevées, la méthionine plasmatique est basse sans acidurie méthylmalonique. La différenciation entre CblE et CblG peut être réalisée par l'étude de la méthionine synthase sur fibroblastes.

Ces patients sont habituellement symptomatiques dans les premiers mois de vie. Le tableau clinique est celui d'une anémie mégalo-blastique pouvant s'accompagner de vomissements, voire d'une encéphalopathie. Une baisse d'acuité visuelle peut également être associée. Là encore des formes de révélation à l'âge adulte, sous la forme de signes cliniques non spécifiques de carence en vitamine B 12, sont possibles.

b.2- Déficients combinés en adénosylcobalamine et méthylcobalamine : CblC, CblD et CblF

L'homocystéine et l'acide méthylmalonique plasmatiques et urinaires sont très élevés, associés plus ou moins à un déficit en méthionine plasmatique. Le type CblD est divisé en deux variants.

Chez la plupart des patients, la maladie se révèle dans la période néonatale par des difficultés d'alimentation, un retard de croissance, une rétinopathie et une atteinte neurologique apparaissant dans le contexte d'une anémie mégalo-blastique. Une atteinte multisystémique cardiaque, pulmonaire, hépatique, rénale et cutanée peut également être observée. Il existe des formes de révélation tardive à l'adolescence et jusque dans la cinquième décennie. Dans ces formes, la maladie se traduit par une atteinte neurologique et/ou des

thromboses veineuses, l'anémie mégalo-blastique étant habituellement absente [6].

IV.3.2.2.2.4- Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses

f- Définition et physiopathologie

La dissociation de la vitamine B12 de ces différentes protéines et sa remise sous forme libre sont des préalables indispensables à sa liaison ultérieure au facteur intrinsèque et donc à son absorption iléale distale par la cubuline.

Le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (NDB12PP) correspond à tout état pathologique faisant suite à un défaut au niveau de cette étape de dissociation. Il s'agit d'une entité qui a été individualisée dans les années 1990 par Carmel qui avait observé, chez un bon nombre de patients carencés en cobalamine, une discordance entre un test de Schilling utilisant la vitamine B12 liée à des protéines alimentaires perturbé (« test de Schilling modifié » utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines d'œuf, de poulet, de saumon) et un test utilisant la vitamine B12 libre normal [test de Schilling standard utilisant de la vitamine B12 radioactive libre (non liée)] . En fait, la description princeps mais qui est restée sans suite a été faite par Doscherholmen et Swain en 1973. Par extension, il concerne maintenant tous les déficits en vitamine B12 liés aux étapes précédant l'absorption [50]. **Le tableau V** reprend les critères que nous avons édictés pour définir de façon précise ce syndrome.

Tableau V : Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses [50].

Concentration sérique de vitamine B12 < 200 pg/ml
Test de Schilling « standard » (avec de la cyanocobalamine libre marquée au cobalt-58, Cyanocobalamine Ge HealthcareW) normal ou test de Schilling « modifié » (utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines alimentaires) anormal ⁽²⁾
Pas de carence nutritionnelle en vitamine B12 (apport > 2 mg par jour)
Existence d'un facteur prédisposant à la carence en vitamine B12 : <ul style="list-style-type: none">• Gastrite atrophique, infection chronique à <i>Helicobacter pylori</i>, gastrectomie, bypass gastrique• Insuffisance pancréatique exocrine (éthylisme. . .)• Ethylisme chronique• Prise d'antiacides (antihistaminiques 2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) ou de biguanides (metformine)• Pullulation microbienne, SIDA• Sjögren, sclérodermie• « Idiopathique » : lié à l'âge ou au déficit congénital homozygote en haptocorrine

(1) : La présence des 3 premiers items est nécessaire au diagnostic du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.

(2) : Le test de Schilling « modifié » utilise de la vitamine B12 liée à des protéines d'œuf, de poulet, de poisson . . . ; Test non-disponible en routine clinique.

g- Épidémiologie

Le déficit en cobalamine est un désordre fréquent et ubiquitaire, notamment dans la population âgée. Le syndrome de NDB12PP représentant entre 50 et 60% des causes. Ainsi, dans les pays industrialisés, la maldigestion des cobalamines alimentaires est constamment prépondérante par rapport aux autres étiologies de carence en cobalamine et touche surtout des patients d'un âge avancé, ce qui n'est pas le cas dans les pays pauvres où le profil étiologique est dominé par les défauts d'apport alimentaire chez une population faite essentiellement d'enfants. Les conditions socio-économiques et leur impact sur le niveau de vie et le régime alimentaire des patients expliquent certainement ce constat [50].

h- Aspects cliniques et biologiques

Dans le cadre de la NDB12PP, le syndrome carenciel ne présente pas de spécificités cliniques propres par rapport aux carences d'autres étiologies. Les particularités que l'on rencontre en pratique sont en effet plutôt imputables au terrain de prédilection qu'est le sujet âgé qu'à la non-dissociation elle-même.

Ainsi, outre les manifestations hématologiques classiquement rencontrées comme l'anémie macrocytaire mégalo-blastique et les autres cytopénies, il n'est pas rare de voir chez les patients d'autres tableaux hématologiques peu communs, et parfois très inquiétants, d'hémolyse clinique et/ ou biologique authentique (hémolyse intramédullaire), de purpura thrombopénique, de myélodysplasie, d'aplasie médullaire voire de tableaux pouvant passer pour une leucose débutante (notamment sous forme aplasique) ou de

Les anémies mégaloblastiques

pseudomicroangiopathie thrombotique (devant la présence d'un tableau associant anémie hémolytique, thrombopénie et schizocytose).

Aussi fréquentes que les atteintes hématologiques, les manifestations neuropsychiatriques constituent l'autre volet clinique important et sont souvent au premier plan voire isolées en dehors de toute anomalie hématologique associée. La sclérose combinée médullaire, les neuropathies périphériques ainsi que les anomalies des fonctions supérieures en sont les expressions les plus classiques. À noter qu'il a été constaté, une moindre fréquence d'anémie profonde et une macrocytose moins marquée chez les patients avec une NDB12PP par rapport à ceux avec maladie de Biermer, cela étant lié à une profondeur moindre de la carence en vitamine B12. À ces manifestations, il convient d'ajouter celles en rapport avec l'étiologie de la maldigestion [50].

i- Diagnostic positif et étiologique

Théoriquement, seule l'association d'un test de Schilling « standard » normal et d'un test de Schilling « modifié » anormal permettrait de poser avec certitude le diagnostic de NDB12PP. En pratique, la non-disponibilité, à l'heure actuelle, de ces tests fait du syndrome de NDB12PP un diagnostic d'élimination.

Après la confirmation de la carence en cobalamine, la première étape consiste à écarter des causes évidentes telles une carence d'apport alimentaire ou une malabsorption intestinale, en réalisant une enquête alimentaire soignée et en vérifiant la présence, ou non, de syndrome clinique et/ou biologique de dénutrition, de malnutrition ou de malabsorption. L'étape suivante est incontournable puisqu'elle a pour objectif d'éliminer le principal diagnostic

Les anémies mégalo-blastiques

différentiel de la NDB12PP à savoir une maladie de Biermer par une recherche d'anticorps antifacteur intrinsèque et anticellules pariétales gastriques et la réalisation d'une gastroscopie avec biopsies systématiques, à la recherche de fundite atrophique auto-immune. Au terme de ces 2 étapes, le diagnostic positif de NDB12PP peut être retenu, ce qui implique par la suite une démarche toute aussi indispensable, celle de retrouver la cause exacte de la non dissociation. En effet, la non-dissociation n'est pas une maladie mais un syndrome dont la découverte doit conduire à la recherche d'un certain nombre d'étiologies dont la prise en charge doit aller de paire avec la substitution vitaminique. Les principales causes de cette NDB12PP sont les origines iatrogènes (inhibiteurs de la pompe à protons et anti-H2, biguanides), l'alcoolisme, les pathologies gastriques, les insuffisances pancréatiques chroniques et les étiologies infectieuses notamment l'*Helicobacter pylori*. Dans **la figure 14**, nous présentons une vision pragmatique des différentes étapes du diagnostic positif, différentiel et étiologique du syndrome de NDB12PP.

Les anémies mégaloblastiques

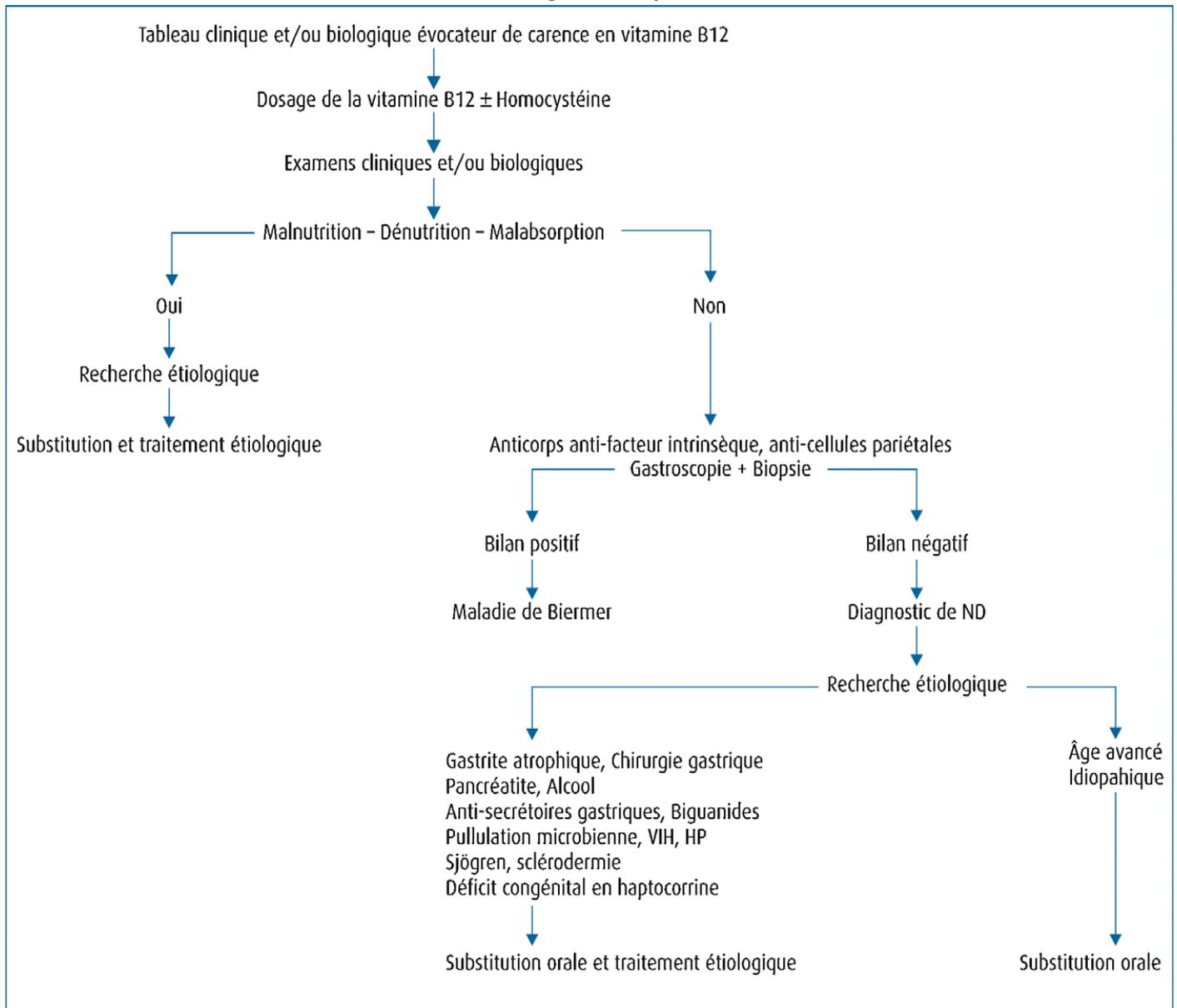


Figure 14: Différentes étapes du diagnostic positif et étiologique du syndrome de non dissociation [50].

j- Traitement

e.1- Dose

Dans le but d'assurer une correction rapide de la carence et surtout de ses manifestations (en particulier neuropsychiatriques), différents travaux ont montré qu'une dose initiale de l'ordre de 1 000 mg par jour pendant une semaine était nécessaire, suivi de l'administration, d'au moins 1 000 mg par semaine pendant un mois, puis une à deux fois 1 000 mg par mois.

Dans le cas de la NDB12PP, cette posologie n'a toutefois cessé d'être revue à la baisse et ce de manière de plus en plus importante, ceci s'expliquant par le fait qu'une partie de l'absorption par le complexe facteur intrinsèque-cubuline est respectée et s'ajoute à la part absorbée par voie passive. Cette donnée a été documentée par la suite par plusieurs autres études ayant utilisé des doses beaucoup plus faibles, montrant une efficacité optimale avec des posologies ne dépassant pas 80 mg/jour mais avec une durée plus prolongée de 30 jours.

Sur le plan pratique, les posologies utilisées actuellement dans le syndrome de NDB12PP sont de 125 à 1 000 µg/ jour de cyanocobalamine comme dose d'attaque et de 125 à 500 µg/jour comme dose d'entretien. La vitamine B12 sous forme de cyanocobalamine administrable par voie orale est disponible dans la pharmacopée française. Elle est disponible sous forme de comprimés ou d'ampoules buvables de 250 à 1 000 µg [50].

e.2- Durée

Contrairement à la maladie de Biermer, la NDB12PP demeure une entité très récente pour laquelle il n'y a encore pas assez de recul pour pouvoir déterminer définitivement la durée optimale de substitution. Toutefois, il paraît logique de séparer deux situations selon la nature et la réversibilité de la cause de la NDB12PP diagnostiquée :

La durée du traitement substitutif correspondrait à la durée nécessaire pour traiter la cause de la NDB12PP quand celle-ci a pu être identifiée et traitée radicalement.

Dans le cas contraire, il serait difficile d'envisager l'interruption de la supplémentation, notamment en cas de maldigestion idiopathique ou liée par exemple à la prise de médicaments que l'on ne peut arrêter et/ou substituer. Dans ce contexte, il est important d'attirer l'attention sur le risque potentiel d'inobservance au long cours et donc à la nécessité de discuter des bénéfices et des risques de la voie orale en tenant compte du profil des patients et de leur capacité à adhérer au traitement. Dans ce cadre, un traitement par voie parentérale selon des modalités usuelles est bien entendu efficace [50].

IV.4 – Diagnostic différentiel

Les anémies macrocytaires ne sont pas toutes en rapport avec une anémie mégalo-blastique.

Une fausse macrocytose peut parfois s'observer en cas de forte hypergammaglobulinémie, notamment dans le myélome ou la maladie de Waldenström. Il peut exister alors une agglutination de globules rouges entre

Les anémies mégaloblastiques

eux (phénomène dit des rouleaux d'hématies) qui va artificiellement augmenter le VGM en diminuant le nombre de globules rouges. Le compteur automatique va en effet compter un groupe de deux ou trois hématies pour une seule. Ce phénomène est encore plus important quand il existe des « agglutinines froides » [52].

Une macrocytose modérée est couramment observée dans les anémies fortement régénératives secondaires à des hémorragies massives, ou surtout à de grandes hémolyses. La moelle, riche en macroblastes, peut prêter à confusion avec certaines mégaloblastoses intermédiaires. Le diagnostic est habituellement aisé, car le taux de réticulocytes est très élevé. Cependant, il peut se poser chez un malade ayant reçu une vitaminothérapie quelques jours auparavant et vu en crise réticulocytaire, la mégaloblastose médullaire ayant disparu. La recherche minutieuse, par l'interrogatoire, d'une telle vitaminothérapie, constitue donc un temps essentiel de la démarche diagnostique.

Les anémies réfractaires et notamment l'anémie sidéroblastique idiopathique acquise, peuvent entraîner une anémie macrocytaire avec moelle mégaloblastique. L'attention doit être attirée par la normalité des taux vitaminiques ; 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. De tels cas peuvent comporter parfois une baisse des folates, mais le test de dU suppression est normal et les traitements par l'acide folique sont généralement peu efficaces sur l'anémie. Certaines insuffisances médullaires peuvent entraîner une anémie macrocytaire avec moelle mégaloblastoïde (au lieu de la normocytose habituelle). C'est parfois le cas dans les aplasies

médullaires. Le diagnostic doit être facilement redressé devant l'importance de la pancytopenie.

On rencontre des anémies par carence vitaminique sans grande macrocytose ni mégaloblastose franche. En dehors des formes décapitées par le traitement, ces formes sont surtout le fait de carences multiples intéressant, en plus des déficits vitaminiques, le fer, au premier plan, et aussi les protéines. Le déficit conjugué en fer et folates, ou vitamine B12, est particulièrement intéressant à étudier : il peut entraîner soit une anémie macrocytaire hypochrome, soit une anémie dimorphe avec double population macrocytaire normochrome et microcytaire hypochrome. Plus souvent, il réalise une anémie normocytaire normochrome sans caractère bien précis. Le diagnostic est permis par les dosages du fer sérique, de la ferritine et des vitamines.

Le diagnostic devient évident lorsqu'on administre un seul des deux facteurs déficitaires : l'anémie devient mégaloblastique sous traitement martial, et hypochrome sidéropénique sous vitaminothérapie. Ces anémies, dues à des carences multiples, illustrent la nécessité des dosages sériques et érythrocytaires pour les folates dès la suspicion du déficit vitaminique. [11, 58, 59]

V- TRAITEMENT

V.1- Objectifs

Le traitement vise deux objectifs : corriger la carence et recharger les réserves, et traiter si possible la cause de la carence. La correction de la carence est réalisée avec la vitamine appropriée, sauf en cas d'urgence, c'est-à-dire de pancytopenie sévère et d'anémie profonde mal tolérées. Dans ces cas, les deux

Les anémies mégalo-blastiques

vitamines sont administrées simultanément. Les transfusions ne sont pas nécessaires, sauf en cas d'anémie très profonde et mal tolérée. 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 [4].

V.2- Traitement d'une carence en vitamines B12

V.2.1- Traitement classique

Le traitement de la carence en vitamine B12 repose classiquement en dehors des insuffisances nutritionnelles sur l'administration de cyanocobalamine par voie intramusculaire. Le schéma thérapeutique recommandé en France est l'administration de 1000 µg par jour pendant une semaine, 1000 µg par semaine pendant un mois puis 1000 µg tous les un à trois mois à vie dans la maladie de Biermer ou jusqu'à correction de la cause. Dans les pays anglo-saxons, des posologies de 100 à 1000 µg par jour sont utilisées selon des schémas sensiblement identiques, avec la même efficacité.

Il est à noter que ces modalités thérapeutiques n'ont jamais fait l'objet d'une validation formelle sous forme d'études prospectives et comparatives. En pratique, cette stratégie permet une normalisation du taux sérique de la vitamine B12 dès le premier mois de traitement et une correction des anomalies

hématologiques en trois mois et ce qu'il s'agisse initialement d'une maladie de Biermer ou d'un syndrome de non-dissociation [36].

V.2.2- Nouvelles modalités thérapeutiques

En dehors des carences d'apport, il faut noter que d'autres voies d'administration de la vitamine B12 ont été récemment proposées, notamment l'administration par voie orale, par voie sub-linguale et celle par voie nasale.

La voie orale pourrait permettre d'épargner ou d'éviter les inconvénients liés à l'inconfort des injections et du coût probablement plus élevé (soins infirmiers). Elle peut se révéler particulièrement utile chez les patients sous anticoagulants ou antiagrégants chez qui les injections intramusculaires sont contre-indiquées [7].

Dans ce cadre, **le tableau VI** reprend les principaux résultats que nous avons observés avec de la cyanocobalamine administrée par voie orale en traitement des maldigestions et de la maladie de Biermer. L'analyse de ce tableau montre que :

- une normalisation rapide, pendant le premier mois de traitement, des concentrations sériques de vitamine B12 est obtenue pour des posologies supérieures à 500 µg par jour administrées par voie orale dans le syndrome de maldigestion et de 1000 µg par jour dans la maladie de Biermer ;
- une correction des anomalies hématologiques peut être obtenue chez plus de 80 % des patients en trois mois avec des posologies semblables de B12 administrée par voie orale ;

Les anémies mégaloblastiques

- des posologies entre 125 à 500 µg par jour pourraient s'avérer suffisantes en traitement d'entretien dans le cadre des non-dissociations et de 1000 µg par jour dans la maladie de Biermer.

Il est à noter que l'efficacité à long terme de l'administration orale de vitamine B12 n'est pas encore démontrée (potentiellement en raison de problème de compliance). De ce fait, des études sont actuellement en cours pour déterminer les modalités et l'efficacité au long cours de la vitamine B12 administrée par voie orale [36].

Tableau VI: Principaux travaux strasbourgeois sur l'intérêt d'un traitement par vitamine B12 administré par voie orale [36]

Population concernée	Modalités thérapeutiques	Évolution des paramètres hématologiques
Carence en vitamine B12 documentée en rapport avec un syndrome de maldigestion (ou non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses) Nombre = 10 sujets	Cyanocobalamine administrée par voie orale à la posologie moyenne de 650 µg/j pendant trois mois	Élévation significative de l'hémoglobine (Hb) de 1,9 g/dl et diminution significative du volume globulaire moyen (VGM) de 7,8 fl
Carence en vitamine B12 documentée en rapport avec un syndrome de maldigestion Nombre = 30 sujets	Cyanocobalamine administrée par voie orale à la posologie de 250 à 1000 µg/j pendant un mois	Élévation significative de l'Hb de 0,6 g/dl et diminution significative du VGM de 3fl; correction de l'Hb et du VGM chez 54 et 100 % des sujets, respectivement Mise en évidence d'un effet dose (posologie > 500 µg/j plus efficace)
Carence en vitamine B12 en rapport avec un syndrome de maldigestion Nombre = 30 sujets	Cyanocobalamine administrée par voie orale à la posologie de 125 à 1000 µg/j pendant une semaine	Amélioration de l'ensemble des paramètres hématologiques chez plus de 50 % des sujets
Carence en vitamine B12 documentée en rapport avec une maladie de Biermer Nombre = 10 sujets	Cyanocobalamine administrée par voie orale à la posologie de 1000 µg/j pendant trois mois	Élévation significative de l'Hb de 5,45 g/dl et diminution significative du VGM de 10,4 fl

Le **tableau VII** résume le schéma thérapeutique recommandé pour l'administration de la vitamine B12 par voie orale :

Tableau VII: Schéma thérapeutique recommandé pour l'administration 1 par voie orale de la vitamine B12. [7]

<p style="text-align: center;">Administration parentérale : (quelle que soit l'étiologie du déficit en B12)</p> <p style="text-align: center;">Traitement d'attaque : Cyanocobalamine : 1000 µg par jour pendant une semaine, puis 1000 µg par semaine pendant 1 mois</p> <p style="text-align: center;">Traitement d'entretien : Cyanocobalamine: 1000 µg par mois Jusqu'à guérison étiologique, ou à vie dans la maladie de Biermer</p>
<p style="text-align: center;">Administration orale : (dans les carences d'apport de vitamine B12, la mal digestion des cobalamines alimentaires et la maladie de Biermer)</p> <p style="text-align: center;">Traitement d'attaque: Cyanocobalamine: 1000 µg par jour pendant 1 mois</p> <p style="text-align: center;">Traitement d'entretien: Carence d'apport et mal digestion : Cyanocobalamine 125 à 500 µg par jour Maladie de Biermer : Cyanocobalamine 1000 µg par jour</p>

V.3- Traitement d'une carence en vitamine B9

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 [4].

L'acide folique est habituellement administré par voie orale sous forme de comprimés à la dose de 5 à 15 mg /24 h. Ces doses considérables sont suffisantes même en cas de syndrome de malabsorption. La durée du traitement va de 3 semaines à 3 mois et dépend de l'efficacité du traitement de la cause. Dans la maladie cœliaque, comme dans les autres causes de carence mixte, la réponse à l'acide folique ne se produit qu'après réplétion martiale. Le traitement doit être poursuivi au moins pendant les 3 premiers mois du régime sans gluten [38].

La toxicité de l'acide folique est très faible, seuls de rares cas d'allergies, à type de prurit, d'érythème ont été rapportés. Des troubles du sommeil, de la concentration ainsi que des troubles gastro-intestinaux ont été signalés chez des volontaires sains ayant reçu de fortes doses d'acide folique. Le traitement à long terme par l'acide folique peut augmenter la fréquence des crises chez les épileptiques [24].



*Partie II : Les anémies
mégaloblastiques de l'enfant*

I- ANÉMIE MÉGALOBLASTIQUE THIAMINE-DÉPENDANTE [4, 60, 61].

Le syndrome d'anémie mégaloblastique thiamine dépendante, encore appelée thiamine-responsive megaloblastic anemia (TRMA), ou syndrome de Rogers, est une affection autosomique récessive rare qui associe un diabète sucré, une anémie mégaloblastique et une surdité.

Elle est caractérisée par une anémie mégaloblastique résistant au traitement par acide folique et vitamine B12 mais répondant à des doses pharmacologiques de thiamine, et débutant généralement avant l'âge de 10 ans. Les examens complémentaires ont montré une anémie mégaloblastique et une thrombopénie. Les taux sériques de la thiamine étaient normaux. Les explorations neurosensorielles ont mis en évidence une surdité de perception bilatérale et une atteinte oculaire. À côté de ces signes majeurs, de nombreuses autres manifestations peuvent être observées : malformations cardiaques, anomalies du nerf optique et de la rétine, convulsions, accidents vasculaires cérébraux, retard psychomoteur, rendant compte du caractère diffus et multisystémique de l'affection.

Son tableau clinique s'apparente à celui d'une cytopathie mitochondriale liée à une délétion ou une mutation de l'ADN mitochondrial. L'aspect de la moelle osseuse avec l'observation d'une dysérythropoïèse avec mégaloblastose et sidéroblastes en couronne (inconstants) s'apparentent aussi à celui d'un syndrome de Pearson mais l'absence de vacuolisation des précurseurs érythropoïétiques et myéloïdes permet d'orienter le diagnostic. Cette entité est liée au défaut d'un transporteur de la thiamine dont le gène a été récemment cloné (gène SLC19A2, 1q23.2-q23.3). La vitamine B1 étant un cofacteur de la

pyruvate déshydrogénase, son déficit peut entraîner un défaut énergétique secondaire.

L'évolution sous thiamine orale (100 mg/j) a été marquée par la correction des anomalies hématologiques et la diminution des doses d'insuline. Aucun effet n'a été noté sur l'atteinte neurosensorielle.

II- OROTICOACIDURIE CONGÉNITALE

L'oroticoacidurie congénitale est une affection à transmission autosomique récessive, due à un déficit en uridine monophosphate (UMP) synthétase, enzyme bifonctionnelle catalysant les dernières étapes de la biosynthèse des pyrimidines, entraînant une anomalie de biosynthèse des acides nucléiques.

Il en résulte une accumulation d'acide orotique et une excrétion excessive de cet acide dans les urines qui peut entraîner une cristallurie et la formation de calculs [62].

Dans la majorité des rares cas publiés, les auteurs soulignent l'importance des anomalies morphologiques des hématies (poïkilocytose, anisocytose avec association à la fois de macrocytes et de microcytes ainsi que de macrocytes hypochrome malgré un bilan martial normal ou un traitement par le fer) (**figure 15**). Une hypersegmentation des polynucléaires neutrophiles peut être notée. La moelle osseuse révèle une prédominance de la ligné érythroïde avec des signes de dysérythropoïèse (ponctuations basophiles) et de mégaloblastose. Des métamyélocytes géants sont parfois présents [63].

Les anémies mégaloblastiques

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'excrétion massive d'acide orotique dans les urines et le dosage intraérythrocytaire des enzymes OPRT et ODC [61].

Cliniquement, cette enzymopathie se traduit par un retard de croissance, une anémie et un déficit immunitaire avec une susceptibilité marquée aux infections [62].

L'anémie et l'oroticoacidurie répondent bien à l'administration d'uridine par voie orale à la dose initiale de 100 à 150 mg/kg en deux à trois prises, ultérieurement adaptée en fonction de l'acidurie orotique [4].

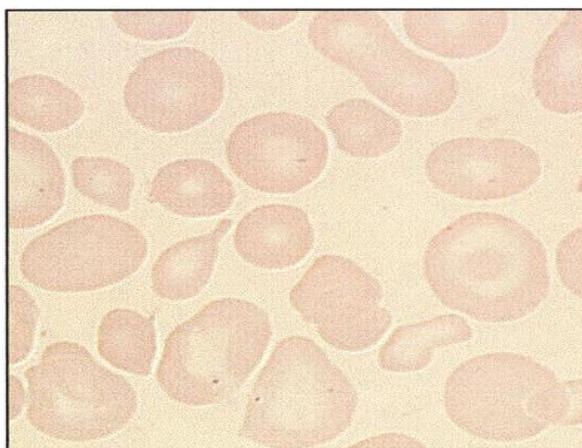


Figure 15 : Oroticurie congénitale. Sang : intense anisopoikilocytose avec des macrocytes hypochromes [61].

III- SYNDROME DE LESCH-NYHAN

Le syndrome de Lesch-Nyhan est une maladie rare, liée à l’X, due à un déficit complet en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase (HGPRT), entraînant une accumulation d’acide urique. Cette accumulation a des conséquences métaboliques et neurologiques sévères, avec en particulier une automutilation invalidante [64].

Le déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase (HGPRT) est plus sévère. Du fait de son mode de transmission, il ne s’exprime que chez les garçons. Le déficit complet se traduit par une hyperproduction massive d’acide urique, avec hyperuricémie et hyperuricémie majeures, responsables d’une lithiase urique récidivante et du dépôt de cristaux d’acide urique dans le parenchyme rénal. Il s’y associe des troubles neurologiques sévères à type de choréoathétose, d’automutilation des extrémités et de retard mental qui apparaissent dès la première année de vie et imposent le diagnostic. Le déficit partiel, moins rare, se traduit par une goutte sévère et une lithiase urique récidivante, mais sans atteinte neuropsychique [62]. Une anémie macrocytaire mégalo-blastique peut accompagner le syndrome de Lesch-Nyhan. Cette anémie ne répond pas à l’acide folique, malgré des taux bas de folates, mais peut répondre à l’administration d’adénine [4].

Le syndrome de Lesch-Nyhan peut ainsi avoir des expressions phénotypiques atypiques à la fois sur le plan neurologique, avec absence de mouvements choréo-athétosiques ou automutilation, et sur le plan rénal avec la

découverte possible de la maladie devant une insuffisance rénale aigue sans lithiase [64].

Le traitement repose sur l'allopurinol, associé à une hyperdiurèse et à l'alcalinisation des urines. La posologie de l'allopurinol (5 à 10 mg/kg par jour) doit être suffisante pour réduire la production d'acide urique, mais non excessive pour éviter une déviation métabolique conduisant à une hyperexcrétion de xanthine et d'oxypurinol, elle-même génératrice de lithiase. En pratique, on n'utilise plus aujourd'hui de posologies supérieures à 300 mg/j. Le traitement par allopurinol, s'il permet de contrôler les manifestations liées à l'hyperuricémie, est sans effet sur les manifestations neurologiques [62].

IV- SYNDROME DE PEARSON

Le syndrome de Pearson associe le plus souvent une anémie sidéroblastique réfractaire avec vacuolisation des précurseurs médullaires et une insuffisance pancréatique exocrine. Depuis les premiers cas décrits en 1979, une soixantaine de cas ont été rapportés dans le monde. L'apport de la génétique (technique de Southern blot et PCR grands fragments) a permis d'identifier le support moléculaire de ce syndrome. Il s'agit de délétions, ou plus rarement de duplications, de l'ADN mitochondrial qui aboutissent à un déficit de fonction de la chaîne respiratoire. Le syndrome de Pearson se caractérise par la présence de mutations dans l'ensemble des tissus, y compris ceux à renouvellement rapide (sang), ce qui permet un diagnostic biologique de confirmation par simple prélèvement sanguin [65].

Les anémies mégaloblastiques

Il affecte essentiellement la moelle osseuse. L'insuffisance médullaire se manifeste par une anémie macrocytaire associée à des degrés variables de neutropénie et de thrombopénie [4].

L'étude de la moelle osseuse montre une dysérythropoïèse avec une vacuolisation des précurseurs érythroïdes et myéloïdes (**figure 16**). La coloration de Perls révèle des sidéroblastes en couronne correspondant à l'accumulation de fer dans les mitochondries qui sont normalement disposées autour du noyau de chaque cellule (**figure 17**) [61].

Dans la plupart des cas de syndrome de Pearson, les manifestations hématologiques débutent dans l'enfance et sont l'élément prédominant. Elles s'associent à une atteinte multisystémique d'expression variable comportant insuffisance pancréatique exocrine, acidose lactique, atteinte rénale, atteinte hépatique, troubles neuromusculaires et atteinte cardiaque. Le caractère polymorphique de l'expression clinique semble lié à la proportion d'ADN délété dans les différents tissus. L'évolution est souvent fatale avant l'âge de 3 ans, liée aux risques infectieux, aux perturbations métaboliques avec acidose lactique ou à l'insuffisance hépatocellulaire [65].

Cette affection survient de façon sporadique sans évidence d'insuffisance médullaire chez les autres membres de la famille. Les malades atteints du syndrome de Pearson peuvent mourir précocement d'insuffisance médullaire ou de transfusions répétées [4].

Le diagnostic différentiel hématologique se fait avec l'anémie thiamine-sensible qui peut comporter des sidéroblastes mais pas de vacuolisation. La distinction est d'autant plus importante que l'anémie thiamine-sensible est

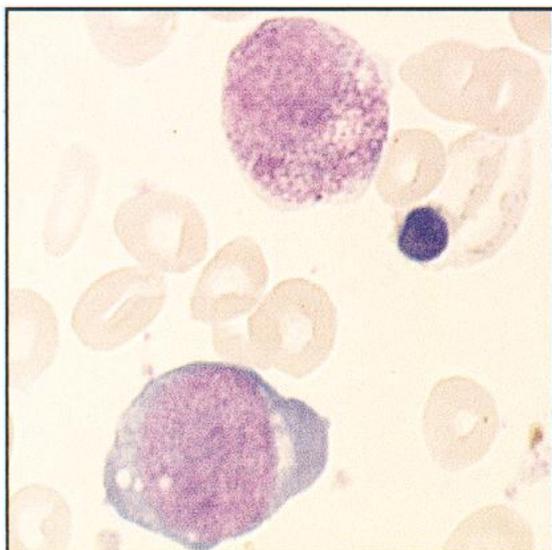
Les anémies mégaloblastiques

traitable par l'apport oral de thiamine. La maladie de Shwachmann peut également être un diagnostic différentiel clinique du syndrome de Pearson. Elle associe une petite taille à une insuffisance pancréatique externe et une neutropénie. La moelle osseuse a cependant un aspect différent, avec en particulier l'absence de sidéroblastes en couronne. La mise en évidence d'une dysostose métaphysaire permet de rétablir le diagnostic de maladie de Shwachmann. Enfin, une vacuolisation des précurseurs hématopoïétiques peut être d'origine toxique (chloramphénicol, alcool) ou carencielle (déficit en phénylalanine, riboflavine, cuivre) [61].

La prise en charge est essentiellement symptomatique (traitement des épisodes infectieux, des accidents métaboliques, support transfusionnel, apports d'extraits pancréatiques. . .). Un diagnostic néonatal précoce permet une prise en charge multidisciplinaire mais, n'éviterait pas l'évolution vers les complications (infections à répétition, insuffisance pancréatique externe, retard de croissance....). Les patients survivant à la première enfance développent une atteinte neurologique correspondant parfois à un syndrome de Kearns-Sayre associant ophtalmoplégie, ataxie, rétinite pigmentaire, troubles de la conduction et myopathie. Certains auteurs ont évoqué le fait que les délétions seraient de meilleur pronostic que les duplications. Ces données n'ont pas été confirmées [65].

Les anémies mégaloblastiques

a



b

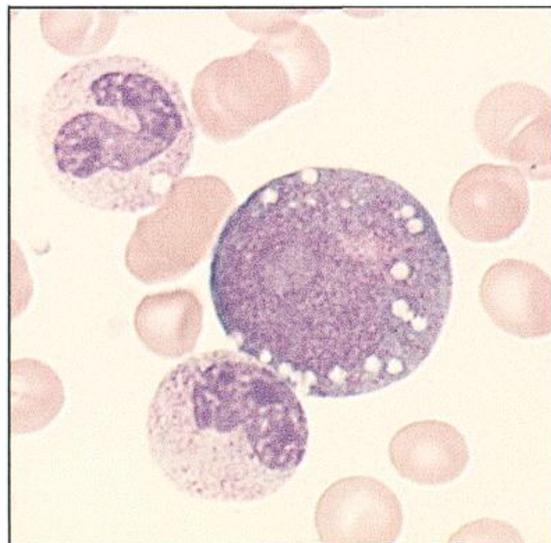


Figure 16 : Vacuolisation des précurseurs myéloïdes et érythroblastiques dans un syndrome de Pearson. [61]

a : vacuolisation d'un proérythroblaste, dysérythropoïèse avec un érythroblaste acidophile de grande taille, au cytoplasme feuilleté et des ponctuations basophiles.

b : vacuolisation d'un myéloblaste.



Figure 17 : Coloration de Perls : sidéroblastes en couronne correspondant à l'accumulation de fer dans les mitochondries situées autour du noyau dans le syndrome de Pearson. [61]



*Partie III : Les anémies
mégalo-blastiques non carencielles*

II- SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) forment un groupe hétérogène d'hémopathies malignes affectant la cellule souche myéloïde et caractérisées par une hématopoïèse inefficace. Pour le biologiste, ils s'expriment sous la forme de cytopénies périphériques contrastant avec une richesse médullaire augmentée comportant une dysplasie significative. L'évolution commune de ces SMD, à plus ou moins long terme, se fait vers l'insuffisance médullaire globale en relation avec l'émergence d'un clone de cellules plus immatures, réalisant la transformation du SMD en leucémie aiguë secondaire [66].

Les syndromes myélodysplasiques sont diagnostiqués par l'analyse quantitative et qualitative du sang et de la moelle, mettant en évidence des signes de dysplasie d'une ou plusieurs lignée(s). L'identification de groupes de syndromes myélodysplasiques ayant des caractéristiques cliniques, biologiques et pronostiques communes a été l'objectif des classifications successives. Celles-ci reposent essentiellement sur le caractère primitif ou secondaire de ces syndromes, les cytologies sanguine et médullaire, la cytogénétique [67].

La classification OMS (Organisation mondiale de la santé) des hémopathies a retenu cinq catégories de SMD : les cytopénies réfractaires avec dysplasie unilignée, les cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée, les anémies réfractaires sidéroblastiques, les anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB de type 1 si la blastose médullaire est comprise entre 5 et 9 % de type 2 si elle est entre 10 et 19 %), le syndrome 5q- et les SMD inclassables.

Cette dernière catégorie peut représenter jusqu'à 10 % des SMD primitifs et jusqu'à 50 % des SMD secondaires [66].

I.1- Épidémiologie

Les SMD sont des pathologies rares avant 50 ans et surviennent très préférentiellement au sein de population plus âgée, avec une incidence élevée au-delà de 70 ans (50 à 70 cas par an pour 100 000 habitants). Ils représentent chez les personnes de plus de 60 ans 3 à 5 % des affections hématologiques. Une meilleure connaissance de ces affections, le vieillissement de la population et l'utilisation croissante de traitements médullotoxiques sont autant d'éléments permettant d'expliquer l'augmentation de leur incidence [66].

I.2- Physiopathologie

La physiopathologie des SMD n'est pas totalement élucidée et s'oppose parfois selon que l'on se situe au début de la maladie ou lors de la phase leucémique. Plusieurs événements rendent compte des anomalies rencontrées : un excès d'apoptose, des anomalies de la vascularisation et de l'environnement médullaire, la survenue d'anomalies cytogénétiques.

I.2.1- Apoptose intramédullaire

Des techniques d'évaluation de l'apoptose ont été réalisées sur frottis médullaires et ont montré qu'une proportion importante de cellules des 3 lignées myéloïdes – granulocytaire, érythroïde et mégacaryocytaire – était engagée dans un processus apoptotique par rapport aux moelles de sujets normaux et aux

Les anémies mégaloblastiques

stades évolués de la maladie (avec excès de blastes). La lignée érythroïde est particulièrement touchée : une fraction importante de cellules surexprime “Fas ligand” et le récepteur du “TNF-related apoptosis inducing ligand” (Trail), dont le rôle est d’activer la voie des caspases, proapoptotiques. L’inhibition d’un membre de cette cascade de signalisation, la protéine FADD (Fas-Associated Death Domain), permet la restauration des capacités de prolifération des colonies érythroïdes suggérant un rôle important de cette voie dans la survenue de l’anémie. Les molécules thérapeutiques qui s’opposent à cet excès d’apoptose sont les facteurs de croissance hématopoïétiques, au premier rang desquels l’érythropoïétine. De plus, un déséquilibre entre les protéines régulant l’apoptose (Bax, Bcl-2, Bad) au profit des molécules proapoptotiques a été montré pour les SMD de faible risque alors que le rapport s’inverse lorsque survient la transformation aiguë.

I.2.2- Facteurs immunologiques

L’inhibition de la croissance des progéniteurs érythroïdes par des lymphocytes T cytotoxiques a été authentifiée par des expériences de co-cultures où la déplétion lymphocytaire T restaure la croissance des progéniteurs de SMD. Ces études ont permis de développer des stratégies thérapeutiques immunosuppressives (sérum antilymphocytaire et ciclosporine A par exemple).

I.2.3- Anomalies du micro-environnement et de la vascularisation médullaire

Les cellules du micro-environnement médullaire sont à l'origine de la production de cytokines impliquées dans la prolifération des cellules CD34+ normales comme le Granulocyte- Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF), le Stem Cell Factor (SCF), la thrombopoïétine. Un excès de certaines cytokines inhibitrices (interleukine 1 ou IL-1, Tumor Necrosis Factor alpha ou TNF- α , Transforming Growth Factor bêta ou TGF- β et interféron gamma ou IFN- δ) peut participer à l'inhibition de la prolifération. Des anomalies de l'angiogénèse sont également décrites et une augmentation de la densité de petits vaisseaux est mise en évidence au sein des moelles de SMD. Ces phénomènes sont impliqués dans la survie du clone myélodysplasique et son évolution leucémique. Des thérapeutiques en cours d'évaluation ont pour cible l'angiogénèse comme les anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) [68].

I.2.4- Anomalies génétiques

L'instabilité génomique observée dans les SMD se traduit par une instabilité chromosomique, une instabilité génique et par des modifications épigénétiques aberrantes de l'ADN.

Les délétions des chromosomes 5, 7, 17 et 20 sont fréquentes. La délétion du bras long du chromosome 7 et la monosomie 7 ont une valeur pronostique péjorative. Les délétions interstitielles du bras long du chromosome 5 [del(5q)]

Les anémies mégaloblastiques

représentent 12 % des anomalies cytogénétiques des SMD et 40 % des anomalies cytogénétiques SMD et LAM secondaires à une chimiothérapie ou à une radiothérapie [69].

Cependant, des anomalies moléculaires ont été décrites dans les stades avancés de la maladie telle que les anomalies de la voie Ras, l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (par mutations ponctuelles de p53, par hyperméthylation conduisant à l'extinction de gènes comme p15), les anomalies conduisant à l'activation de récepteurs à tyrosine kinase qui sont connues comme pouvant favoriser une expansion tumorale. L'apparition d'une instabilité chromosomique associée à une attrition télomérique aggrave la survenue des anomalies cytogénétiques [68].

I.3- Etiologies

Dans la grande majorité des cas, ces maladies apparaissent comme primitives. Mais les études épidémiologiques permettent de retrouver des facteurs étiologiques dans 10 % des cas de SMD.

I.3.1- les antimitotiques

Il s'agit surtout des alkylants. Le risque dépend de la dose et de la fréquence d'utilisation.

Les SMD secondaires aux alkylants ont une fréquence élevée entre 5 et 8 ans, et faible après 10 ans. En cas de SMD, l'évolution est rapide vers la forme

Les anémies mégaloblastiques

leucémique et ces formes s'accompagnent souvent d'anomalies des chromosomes 5 ou 7.

- Les inhibiteurs de topoisomérase II : épipodophiline, anthracycline, cisplatine sont responsables de SMD surtout lors de leurs utilisations répétées et séquentielles.
- L'hydroxyurée et le pipobroman qui, dans certain cas, peuvent induire 3% de SMD et de leucémies secondaires. Le risque augmente si ces traitements sont associés dans le temps.

L'utilisation d'azathioprine accroît le risque de leucémie secondaire.

- Les analogues des purines : fludarabine et 2 chlorodeoxyadenosine peuvent induire des anomalies médullaires de type SMD surtout lors de leur utilisation avec des alkylants.

I.3.2- Les toxiques

Le benzène et les dérivés entraînent un risque accru de SMD. Les anomalies hématologiques surviennent entre 8 et 10 ans et s'accompagnent de pertes de matériels sur les chromosomes 5 et 7.

Les enquêtes cas témoins soulignent l'importance d'autres facteurs comme les hydrocarbures, les solvants et les pesticides.

I.3.3- Les irradiations

Il existe un risque accru après chimioradiothérapie pour maladie de Hodgkin par rapport aux patients traités par chimiothérapie seule. L'incidence

varie entre 3 et 10% à 10 ans. La radiothérapie est aussi responsable de l'incidence plus élevée de SMD au cours des lymphomes non hodgkiniens, des spondylarthrites irradiées et du cancer du col traité par curithérapie.

I.3.4- Maladies constitutionnelles

Un certain nombre d'affections congénitales peuvent évoluer vers une myélodysplasie ou vers une leucémie secondaire : trisomie du chromosome 8 ou 21, syndrome de Fanconi, agranulocytose congénitale, neurofibromatose de type 1, syndrome de Noonan, cytopathies mitochondriales, formes familiales de SMD [70].

I.4- Circonstances de découverte

Dans la grande majorité des cas de SMD, les signes révélateurs sont ceux d'une anémie retrouvée dans plus de 90% des SMD. Dans 10% des cas, il peut s'agir soit d'une thrombopénie profonde (inférieure à $20 \times 10^9 /L$), soit d'un problème infectieux lié à une neutropénie associée aux SMD, il existe des associations non fortuites comme des polyarthrites séronégatives, des vascularites cutanées des membres inférieurs, des maladies systémiques de type polychondrite atrophiante [70].

I.4.1- Signes cliniques

L'examen clinique est généralement assez pauvre, les signes physiques étant le plus souvent en rapport avec l'insuffisance médullaire, essentiellement

Les anémies mégaloblastiques

une pâleur cutanéomuqueuse et des signes fonctionnels d'anémie, d'autant plus fréquents qu'il s'agit de patients âgés.

En cas de thrombopénie, il peut être observé un purpura cutané, pétéchial ou ecchymotique. La présence de signes hémorragiques muqueux, notamment de bulles hémorragiques intrabuccales, est un signe de gravité rarement observé lors du diagnostic. Fait notable, les signes hémorragiques peuvent être présents malgré un nombre de plaquettes peu ou modérément diminué, car à la thrombopénie s'associe fréquemment une thrombopathie, les plaquettes étant issues du clone pathologique.

Les infections associées à la neutropénie et aux anomalies fonctionnelles des neutrophiles qui viennent l'aggraver sont rarement révélatrices. Il s'agit alors souvent d'infections par des bactéries à Gram négatif. Les infections à levures sont l'apanage des neutropénies profondes et prolongées. Le risque infectieux devient majeur lorsque le nombre absolu des neutrophiles devient inférieur à $0,5 \times 10^9/L$.

La splénomégalie est exceptionnelle, sauf dans la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) et dans le cadre des leucémies secondaires. Des localisations cutanéomuqueuses spécifiques sont possibles, notamment dans la LMMC, analogues aux lésions observées dans les LAM 4 (leucémie aiguë myéloïde) et les LAM 5. Elles peuvent se présenter sous forme de lésions érythémateuses diffuses en « nappe », de lésions tubéreuses avec infiltrations superficielles sur macules érythémateuses ou d'infiltrations nodulaires pouvant parfois s'ulcérer. Il faut rechercher aussi des lésions des muqueuses, souvent infiltrées et hypertrophiques. La biopsie en fait le diagnostic [71].

I.4.2- Associations pathologiques

Il existe avec certaines formes de SMD des associations non fortuites. Il a été décrit notamment des polyarthrites séronégatives, souvent bilatérales, symétriques, non destructrices, corticosensibles.

Des vasculites cutanées des membres inférieurs de type leucocytoclasique et des syndromes de Sweet ont également été rapportés.

L'association à des maladies systémiques telles que maladie de Crohn ou polychondrite atrophiante est également signalée.

On peut aussi citer le syndrome de Sjögren, les connectivites mixtes, l'hypo- ou l'hyperthyroïdie, mais la fréquence de ces affections rend possible une association purement fortuite [71].

I.5- Diagnostic cytologique

I.5.1- Hémogramme

L'anémie est normocytaire ou macrocytaire. Le chiffre des réticulocytes est bas. Sur le frottis, il existe souvent des anomalies morphologiques d'hématies (anisocytose, poikilocytose) et des érythroblastes circulants.

Dans 10% des cas, il peut s'agir d'une thrombopénie modérée, supérieur à $50 \times 10^9/L$).

On peut retrouver sur le frottis des plaquettes géantes, des micromégacaryocytes, des microplaquettes circulantes et des plaquettes dégranulées.

Les anémies mégaloblastiques

Dans 20% à 30% des cas, il existe une neutropénie, en général modérée. On peut retrouver sur le frottis des signes de dysgranulopoïèse : dégranulation, défaut de segmentation entraînant des aspects pseudo-pelger (polynucléaires non segmentés). Des myéloblastes et des blastes peuvent être présents sur le frottis [70].

I.5.2- Myélogramme

Le diagnostic de SMD est morphologique en montrant :

- Une moelle de cellularité normale ou augmentée.
- Des anomalies morphologiques qui atteignent une ou plusieurs lignées (dysérythroïèse, dysgranulopoïèse, dysmégacaryopoïèse)
- Associée à un pourcentage de blastes variables.

Le pourcentage de blastes (hémoblastes + myéloblastes) est un élément fondamental dans la classification de la myélodysplasie et un facteur pronostique essentiel.

On parle de SMD lorsque le pourcentage de blastes médullaires est inférieur à 20% et de leucémie aigue secondaire pour un pourcentage de blastes supérieur à 20%.

Le diagnostic de SMD sera posé sur la présence au myélogramme des anomalies morphologiques d'une ou plusieurs lignées myéloïdes et c'est l'association de cette dystrophie cellulaire et du pourcentage de blastes dans la moelle qui permettra de classer cette myéloplasie.

Enfin, la ponction permettra de faire une coloration de Perls mettant en évidence des sidéoblastes en couronne [70].

- **Dysérythropoïèse**

- Anomalies nucléaires : érythroblastes multinucléés (**figure 18**), fragments nucléaires, -macroblastes, mégalo-blastes.

- Anomalies cytoplasmiques : aspect feuilleté du cytoplasme, cytoplasme vide (**figure 19**), présence de ponctuations basophiles, sidéroblastes en « couronne » mis en évidence par la coloration de Perls.

Il s'associe souvent à cette dysérythropoïèse une augmentation du nombre d'érythroblastes dans la moelle (30 %).

- **Dysgranulopoïèse**

Anomalies nucléaires : anomalies de segmentation des polynucléaires (**figure 20,21**) : polynucléaires monolobés (pseudo-Pelger) ou polynucléaires hypersegmentés, condensation anormale de la chromatine.

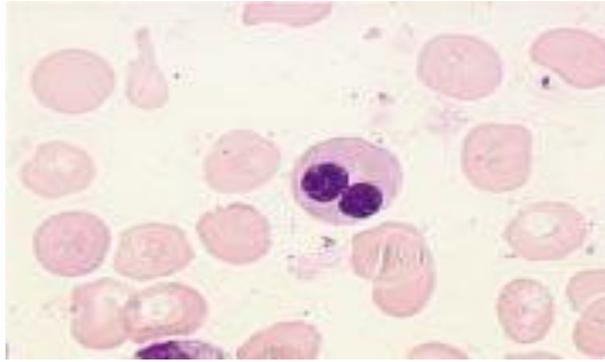
Anomalies cytoplasmiques : hypogranularité (**figure 22**) ou hypergranularité, présence de vacuoles cytoplasmiques et parfois présence de corps d'Auer

Le pourcentage de blastes (hémoblastes et myéloblastes) est un élément fondamental dans la classification de la myélodysplasie et un facteur pronostique essentiel.

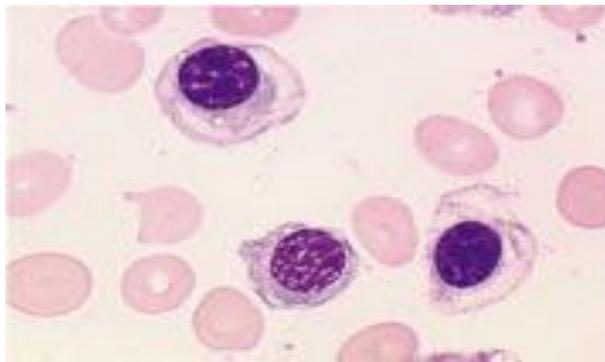
- **Dysmégacaryocytopoïèse**

Présence de mégacaryoblastes, de microcaryocytes (**figure 23**), de mégacaryocytes monolobés (**figure 24**) ou bilobés (**figure 25**), ou au contraire plurilobés, et hypogranulés [71].

Les anémies mégaloblastiques



**Figure 18: Anomalies nucléaires :
érythroblastes binucléés [71]**



**Figure 19: Anomalies cytoplasmiques: cytoplasme vide et
feuilleté ; ponctuations basophiles. [71]**



**Figure 20: Anomalies nucléaires : défaut de segmentation
(pseudo-Pelger)[71].**

Les anémies mégaloblastiques

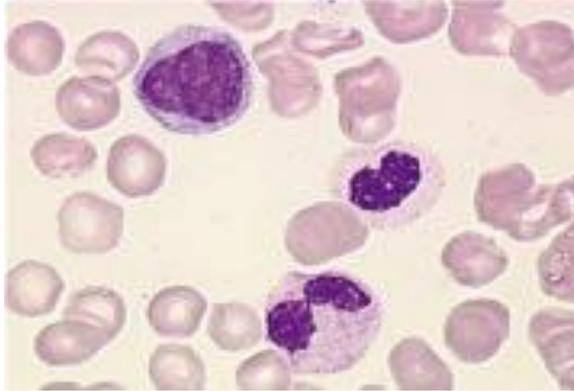


Figure 21: Anomalies nucléaires : défaut de segmentation
(Polynucléaires binucléés). [71]

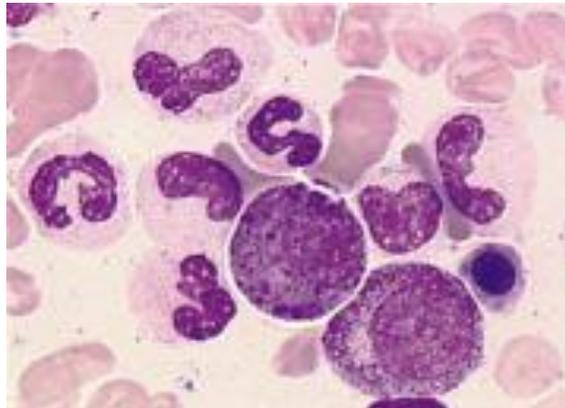


Figure 22 : Anomalies cytoplasmiques : dégranulation [71]

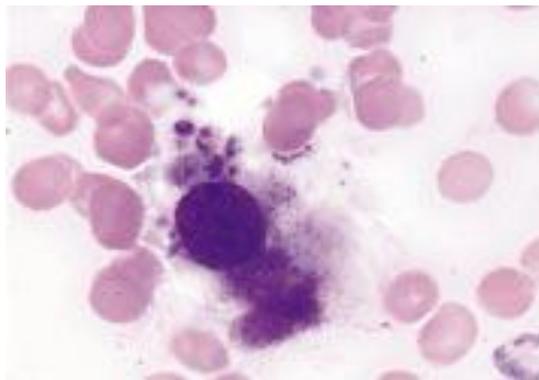


Figure 23 : Micromégacaryocytes. [71]

Les anémies mégaloblastiques

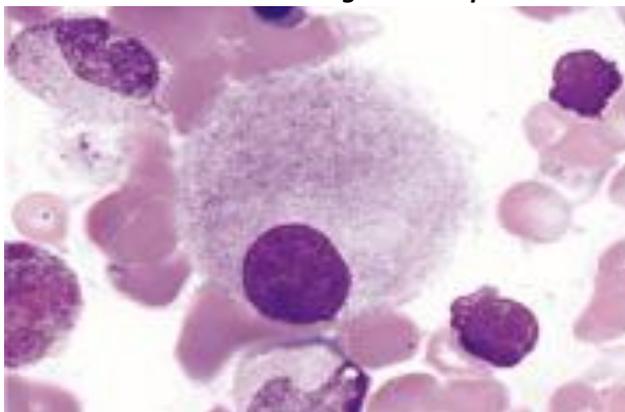


Figure 24 : Mégacaryocyte mononucléé (type 5q-) [71].

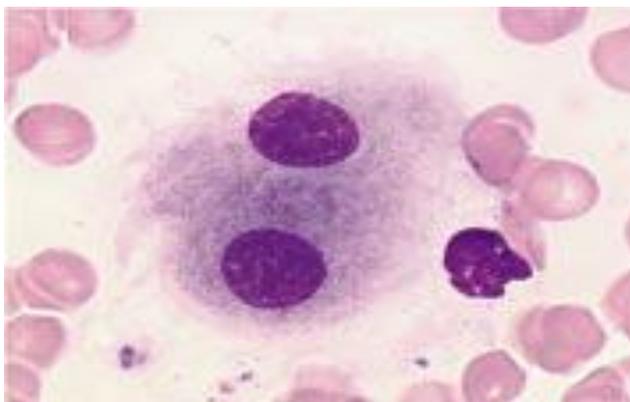


Figure 25 : Mégacaryocyte binucléé. [71]

I.5.3- Biopsie médullaire

La biopsie médullaire n'est pas indispensable en dehors des cas de fibrose médullaire, présente dans 15 à 17 % des cas, et en cas d'hypoplasie médullaire, rencontrée dans 15 à 20 % des SMD.

L'examen histologique permet de mettre en évidence une localisation anormale des éléments hématopoïétiques et la présence d'îlots de blastes ou abnormal localisation immature proliferation (ALIP).

Les anémies mégaloblastiques

La présence d'ALIP n'est pas spécifique des SMD. Pour certains auteurs, mais non pour d'autres, c'est un facteur pronostique péjoratif indépendant.

L'examen histologique est indispensable pour affirmer la fibrose, qui peut être focale ou diffuse, parfois d'évolution rapide. Les formes fibrosantes s'accompagnent sur le frottis sanguin d'une myélémie avec érythroblastose et d'importantes anomalies morphologiques des hématies. Il existe une relation entre le degré de myélofibrose et l'importance de la dysmégacaryopoïèse [71].

I.6- Classification des SMD

L'identification de groupes de syndromes myélodysplasiques ayant des caractéristiques cliniques, biologiques et pronostiques communes a été l'objectif des classifications successives. Celles-ci reposent essentiellement sur le caractère primitif ou secondaire de ces syndromes, les cytologies sanguine et médullaire, la cytogénétique.

I.6.1- Classification Franco-Américano-Britannique (F.A.B)

La classification Franco-Américano-Britannique (FAB) élaborée en 1982 s'appuyait sur des critères morphologiques, comme la présence de signes de dysplasie, de sidéroblastes en couronne, le nombre de blastes circulants et médullaires et celui des monocytes circulants. Elle individualisait 5 sous-types de syndromes myélodysplasiques, présentes dans **le tableau VIII**, différant par leurs médianes de survie et leurs taux de transformation en leucémie aigue. Cependant, alors qu'elle est encore largement utilisée, l'intérêt de cette classification est limitée par la diversité clinique et biologique qui persiste au sein de ses sous-types.

Les anémies mégaloblastiques

<i>Tableau VIII: Classification Franco-Américano-Britannique des syndromes myélodysplasiques [67]</i>		
Sous-types de myélodysplasie	Blastes circulantes (%)	Blastes médullaires (%)
Anémie réfractaire	< 1	< 5
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne	< 1	< 5
Anémie réfractaire avec excès de blastes	< 5	5-20
Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation	> 5	21-29
Leucémie myélomonocytaire chronique (monocytes circulants > 1x10 ⁹ /L)	< 5	< 20

I.6.2- Classification de l'Organisation mondiale de la Santé de 2008 (OMS 2008)

Les cytopénies, et plus particulièrement l'anémie, sont les modes de découverte des syndromes myélodysplasiques les plus fréquemment observés. En 2008, l'OMS propose les valeurs seuils suivantes :

- ✓ Un taux d'hémoglobine inférieur ou égale à 10 g/dL pour l'anémie,
- ✓ moins de $1,8 \times 10^9/L$ polynucléaires neutrophiles pour la neutropénie,
- ✓ moins de $100 \times 10^9/L$ plaquettes pour la thrombopénie.

Ces limites sont à nuancer suivant les valeurs de référence, définies notamment en fonction des populations analysées. La notion de persistance des cytopénies est également à prendre en compte, en l'absence d'étiologie. Par définition, la monocytose sanguine est inférieure à $1 \times 10^9/L$ et le pourcentage de blastes sanguins et médullaires inférieur à 20 %. La distinction, établie en 2001, entre les entités ayant entre 5 et 9 % de blastes médullaires de celles en ayant entre 10 et 19 % est conservée.

Pour considérer une lignée comme significativement dysplasique, l'OMS recommande :

- ✓ au moins 10 % des précurseurs érythroblastiques dysplasiques pour la dysérythropoïèse,
- ✓ au moins 10 % des éléments granuleux sanguins ou médullaires dysplasiques pour la dysgranulopoïèse,
- ✓ au moins 10 % des mégacaryocytes dysplasiques pour la dysmégacaryopoïèse, à condition d'en avoir observé plus de 30.

Les anémies mégaloblastiques

Les autres causes de dysmyélopoïèse doivent être exclues pour faire le diagnostic de syndrome myélodysplasique. Il ne peut pas être porté sans connaître les antécédents médicaux, le contexte clinique et plus particulièrement les traitements médicamenteux du patient. Par ailleurs, une dysmyélopoïèse peut également être observée dans d'autres pathologies hématologiques, notamment dans les syndromes frontières myélodysplasiques/myéloprolifératifs.

En l'absence de dysplasie significative, la présence d'une ou plusieurs cytopénie(s) est insuffisante pour diagnostiquer un syndrome myélodysplasique. Si certaines anomalies cytogénétiques évocatrices sont présentes, le diagnostic peut être envisagé et le patient sera suivi attentivement afin de surveiller l'évolution de sa pathologie. Une nouvelle entité est proposée, la cytopénie idiopathique de signification indéterminée (CISI), idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) qui regroupe les patients ayant une ou plusieurs cytopénie(s) persistante(s) sans étiologie retrouvée, sans dysplasie significative ni anomalie cytogénétique évocatrice.

Dans ce cas aussi, une surveillance attentive de l'évolution sera assurée.

Les nouveautés de la classification OMS 2008 permettent de définir plus précisément les sous-groupes créés en 2001. Ainsi, les paramètres suivants interviennent maintenant dans la classification :

- ✓ la nature de la dysplasie « unilignée » qui individualise chaque cytopénie réfractaire ;
- ✓ le nombre de cytopénies sanguines qui sépare les cytopénies réfractaires « unilignées » des syndromes myélodysplasiques inclassables ;

Les anémies mégaloblastiques

- ✓ le pourcentage de blastes circulants qui devient discriminant, pour identifier les anémies réfractaires avec excès de blastes de type 1, ou de type 2 ou les syndromes myélodysplasiques inclassables ;
- ✓ la présence de Corps d'Auer qui fait classer le cas en anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2, indépendamment du pourcentage de blastes sanguins ou médullaires. [67]

Les principales caractéristiques de chacune des entités sont résumées dans

le tableau IX :

Les anémies mégalo-blastiques

Tableau IX : Classification de l'OMS des syndromes myélodysplasiques en 2008 [67]

Pathologie	Sang	Moelle
Cytopénie réfractaire avec dysplasie Unilignée (RCUD) -Anémie réfractaire(RA) -Neutropénie réfractaire(RN) -Thrombopénie réfractaire (RT)	- Cytopénie isolée ou bicytopénie - Absence ou rares blastes (<1%)	- Dysplasie unilignée $\geq 10\%$ des cellules de la lignée touchée sont dysplasiques - < 5% blastes** - < 15% des précurseurs érythroïdes sont des sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne (RARS)	- Anémie - Pas de blastes	- Dysplasie érythroïde isolée - $\geq 15\%$ des précurseurs érythroïdes sont des sidéroblastes en couronne - < 5% blastes**
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multi lignée (CRDM)	- Cytopénie (s) - Absence ou rares blastes (<1%) - Pas de corps d'Auer*** - <1x10 ⁹ /L monocytes	- Dysplasie $\geq 10\%$ des cellules dans 2 ou plusieurs lignées myéloïdes (granuleuse et/ou érythroïde et/ou mégakaryocytaire) - < 5% blastes** - Pas de corps d'Auer*** - $\pm 15\%$ de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB-1)	- Cytopénie (s) - < 5% blastes - Pas de corps d'Auer*** - <1 x10 ⁹ /L monocytes	- Dysplasie uni ou multilignée - 5-9% blastes - Pas de corps d'Auer***
Anémie réfractaire avec excès de blastes -2 (AREB-2)	- Cytopénie (s) - 5-19% blastes - corps d'Auer \pm *** - < 1x10 ⁹ /L monocytes	- Dysplasie uni ou multilignée - 10-19% blastes - corps d'Auer \pm ***
Syndrome myélodysplasique non classable (MDS-I)	- Cytopénie (s) - <1% blastes	- Dysplasie évidente dans moins de 10% des cellules dans une ou plusieurs lignées myéloïdes - <5% blastes
Syndrome myélodysplasique avec délétion 5q isolée	- Anémie - Généralement plaquettes normales ou augmentées - Absence ou rares blastes (<1%)	- Mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté avec noyau hypolobés - <5% blastes - Anomalie cytogénétique isolée del (5q) - Pas de corps d'Auer***

* Une bicytopénie peut parfois être observée. Les cas avec pancytopenie sont classés en syndrome myélodysplasique inclassable (MDS-I).

** Si le pourcentage de blastes médullaire est < 5 % mais que le pourcentage de blastes circulant est compris entre 2 % et 4 %, le diagnostic est celui d'anémie réfractaire avec excès de blastes de type 1.

Si le pourcentage de blastes médullaires est < 5 % mais que le pourcentage de blastes circulant est de 1 %, le diagnostic est celui de syndrome myélodysplasique inclassable.

*** Les cas avec corps d'Auer, < 5 % blastes circulant et < 10 % de blastes médullaires doivent être classés comme anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2.

I.7- Autres anomalies biologiques

I.7.1- Culture de progéniteurs hématopoïétiques

Dans la grande majorité des cas de myélodysplasie, il existe une anomalie de comportement in vitro des progéniteurs hématopoïétiques d'origine érythroïde ou granuleuse, même en présence du facteur de croissance spécifique de la lignée. Les anomalies des précurseurs érythroïdes (burst forming unit-erythroid [BFU-E], colony forming unit-erythroid [CFU-E]) sont utilisées par certains comme un élément diagnostique important. Pour les précurseurs granuleux, des anomalies de nombre et de taille des colonies ont été rapportées. Les anomalies sont moins constantes que pour la lignée érythroïde.

Pour certains ces anomalies ont une valeur prédictive du risque de transformation leucémique [70].

I.7.2- Caryotype

L'étude cytogénétique, à partir d'un caryotype médullaire, est un examen indispensable à la prise en charge des SMD. Les SMD primaires sont associés à un caryotype anormal dans 30 à 50 % des cas et jusqu'à 80 % dans les formes secondaires. Les anomalies les plus fréquentes sont la délétion du bras long du chromosome 5 et la monosomie 7, suivies de la trisomie 8 et des anomalies complexes (**tableau X**) [66].

Tableau x : Fréquence des anomalies cytogénétiques [70]		
Anomalie	Fréquence (%)	
	SMD de novo	SMD secondaire
Délétion partielle		
Del 5q	20	20
Del 20q	3 à 4	1
Del 7q	1 à 2	10
Del 11q	2 à 3	1
Del 12q	1	3 à 4
Perte de chromosome		
Monosomie 7	10	50
Monosomie Y	3	10
Monosomie 17	3	5 à 7
Gain de chromosome		
Trisomie 8	10 à 15	10
Trisomie 1	3	1
Trisomie 21	2	1
Translocation		
t (3 ; 3)	1	3
t (1 ; 7)	1	4 à 5
t (5 ; 17)	1	4 à 5
t (7 ; 17)	1	2 à 3
t (5 ; 7)	1	3
t (3 ; 5)	1	1
Autre		
Inv (3)	1	3
Anomalie complexe (>3)	15 à 20	60

- **Pertes de matériel chromosomique**

Les plus fréquentes sont les anomalies du chromosome 5. La délétion partielle du bras long du chromosome 5 est associée à une forme clinique particulière (syndrome 5q-).

Les anomalies du chromosome 7 (perte totale ou anomalie du bras court) sont surtout observées au cours des SMD secondaires.

Les délétions du bras long du chromosome 20 sont également fréquentes.

D'autres anomalies peuvent être observées, comme la présence de chromosomes en « anneau » ou des anomalies plus complexes associant plusieurs pertes de matériel chromosomique sur différents chromosomes.

- **Translocations et trisomies**

Les translocations sont rares, mais elles permettent de mettre en évidence certains gènes impliqués dans les SMD.

Les plus fréquentes des trisomies sont les trisomies 8, 11 et 21 [71].

I.8- Diagnostic différentiel

La présence d'une dysérythropoïèse isolée ne suffit pas à porter le diagnostic de SMD, car elle est peu spécifique. On élimine facilement une carence en vitamine B12 ou en folates grâce aux dosages appropriés. En effet, certaines anémies réfractaires peuvent avoir un aspect mégaloblastique au niveau des érythroblastes de la moelle, mais l'aspect typique des granuleux ou

Les anémies mégaloblastiques

au contraire les anomalies non mégaloblastiques associées permettent le diagnostic.

Divers médicaments peuvent être responsables de dysérythropoïèse (isoniazide, chloramphénicol, pyrazinamide, dapsonne et bien entendu la majorité des chimiothérapies antinéoplasiques), mais le contexte clinique aide à faire le diagnostic.

Au cours des carences en fer, des maladies inflammatoires ou infectieuses, la moelle peut avoir un aspect prêtant à confusion avec une anémie réfractaire(AR), mais dans ces circonstances il n'y a guère d'indication au myélogramme et les anomalies régressent avec le traitement adapté.

Les intoxications par le plomb et l'alcoolisme peuvent parfois donner un aspect médullaire proche d'une myélodysplasie vraie.

Les anomalies des granuleux et des plaquettes sont en revanche très spécifiques des SMD [71].

I.9- Traitement [68, 72]

Le traitement de fond des SMD répond à des enjeux différents selon que l'on considère les SMD de faible risque où la priorité sera la correction des cytopénies au premier rang desquelles l'anémie, et les SMD de haut risque où l'objectif est le contrôle du clone leucémique avec des thérapeutiques proches de celles des LAM.

I.9.1- Thérapeutiques utilisées au cours des syndromes myélodysplasiques de “haut risque”

L'allogreffe de moelle osseuse est le seul traitement curatif des SMD. Il est habituellement réservé aux formes agressives de SMD chez les patients jeunes. Le meilleur moment pour effectuer la transplantation est différent suivant les cas : de façon précoce pour les SMD de haut risque ou lors de la phase de transformation pour les SMD de faible risque. L'utilisation de procédures de conditionnement atténué pour l'allogreffe de moelle permet de reculer l'âge limite de son utilisation. Pour les patients qui ne disposent pas d'un donneur apparenté, la greffe de cellules souches autologues est possible.

Les chimiothérapies d'induction sont utilisées lors de l'évolution leucémique. Elles reposent sur les anthracyclines et la cytarabine à doses conventionnelles et permettent d'obtenir une rémission dans 40 à 60 % des cas. La durée moyenne de rémission est inférieure à celle observée pour les LAM de novo et une rechute dans plus de 90 % des cas. Le principal facteur prédictif de rechute est le caryotype. La décision thérapeutique dépend donc des critères de gravité liés à la blastose médullaire et au bilan cytogénétique.

Chez les sujets âgés, la cytarabine à faible dose peut être utilisée seule, le taux global de réponse est de l'ordre de 30 %, dont certaines peuvent être complètes.

Ces traitements sont associés aux traitements de support hématologique : transfusions sanguines, plaquettaires, agents anti-infectieux (antibiotiques, antifongiques) qui sont indispensables pour prendre en charge les complications

de la maladie et des traitements. Chez les patients les plus âgés, ces traitements de support seront parfois les seuls utilisés.

I.9.2- Thérapeutiques utilisées au cours des syndromes myélodysplasiques de “faible risque”

Le contrôle de l’anémie constitue le principal enjeu thérapeutique chez ces patients. Le support transfusionnel reste le traitement de référence des études randomisées. Les transfusions globulaires sont associées au traitement de la surcharge martiale à partir de 20 culots globulaires ou lorsque la ferritine atteint 1 500 ng/mL. La chélation (par la desferrioxamine [Desféral®]) est d’autant plus stricte que l’espérance de vie du patient est longue mais l’observance est difficile en raison d’une voie injectable obligatoire (sous-cutanée). De nouvelles molécules en cours de commercialisation seront bientôt disponibles par voie orale (ICL 670 [Exjade®]), ce qui devrait permettre une meilleure prise en charge de l’hémosidérose post-transfusionnelle en améliorant le confort du patient.

L’efficacité des facteurs de croissance hématopoïétiques est reconnue pour corriger les cytopénies in vitro et in vivo. Le taux moyen de réponse de l’érythropoïétine (EPO) en monothérapie est de l’ordre de 20%. Le taux d’EPO endogène et la dépendance transfusionnelle sont 2 facteurs prédictifs de cette réponse : dans le meilleur cas (EPO < 200 UI/L et patients non transfusés), le taux de réponse érythroïde peut atteindre 60 %, dans un délai de 8 à 12 semaines.

Les anémies mégaloblastiques

Les facteurs granulocytaires (G-CSF en particulier) corrigent la neutropénie en période infectieuse mais l'utilisation au long cours n'apporte pas de bénéfice en termes de survie. L'association du G-CSF à l'EPO potentialise la réponse érythroïde, en particulier pour les anémies réfractaires avec sidéroblastes en couronne (ARS) Ces thérapeutiques sont bien tolérées et la durée moyenne de réponse est de l'ordre de 2 ans.

L'utilisation de la darbopoïétine en monothérapie a permis des taux de réponse similaires à ceux de l'association EPO et G-CSF.

Les immunosuppresseurs sont utilisés au cours des SMD proches des aplasies médullaires. Le sérum antilymphocytaire seul ou associé à la ciclosporine permet un taux de réponse prolongé de l'ordre de 30 %, améliorant globalement la survie chez les répondeurs.

I.9.3- Nouvelles molécules

De nouvelles molécules sont en cours d'évaluation, voici les principales :

- La thalidomide, premier médicament de la famille des immunomodulateurs (IMiDs pour immunomodulatory drugs) utilisé dans les SMD, agit comme immunomodulateur, antiangiogénique et anti-TNF α . Il peut permettre un taux de réponse érythroïde chez 30 % des patients avec cependant des problèmes de tolérance neurologique et digestive, l'utilisation de doses plus faibles qu'initialement permet d'améliorer la tolérance en gardant une certaine efficacité.

- Le lénalidomide (Revlimid®), nouveau membre de la famille des IMiDs, semble pouvoir apporter de nombreux avantages :

Les anémies mégaloblastiques

Une meilleure tolérance digestive et neurologique et une grande très efficacité. La première étude publiée dans le cadre des SMD en échec de traitement par érythropoïétine avec un taux de réponse érythroïde de plus de 50%. En présence d'une délétion 5q, le taux de réponse atteint 80 % avec dans 50 % des cas environ, une réponse cytogénétique complète observée pouvant faire espérer une influence de ce médicament sur l'histoire naturelle de la maladie en éradiquant le clone porteur de l'anomalie cytogénétique.

- L'excès de méthylation du promoteur de certains gènes suppresseurs de tumeur justifie l'usage des agents hypométhylants (5-azacytidine et décitabine) qui restaurent leur expression. La 5-azacytidine agréée par la FDA (Food and Drug Administration) permet un taux de réponse global de 60 % (dont environ 10 % de réponses complètes), avec une amélioration de la qualité de vie et une diminution du taux de transformation en LAM. La place de ce médicament dans la stratégie thérapeutique des SMD est en cours d'évaluation.

- De même, le trioxyde d'arsenic (Trisenox®) est en cours d'évaluation au cours des SMD car il a un impact potentiel sur la différenciation cellulaire et l'inhibition de l'angiogenèse. L'utilisation des anti-TNF α n'a pas connu le résultat attendu, car seule une réponse érythroïde partielle a été observée sur de petites séries de patients.

III- ANÉMIE MACROCYTAIRE DE L'ALCOOLISME ET DES INSUFFISANCES HÉPATIQUES OU THYROÏDIENNES [4]

L'alcoolisme est la cause la plus fréquente de macrocytose, généralement en l'absence d'anémie. Cette macrocytose est modérée, dépassant rarement 105fl. Le mécanisme de cette macrocytose est peu clair, quoique dans quelques cas il pourrait s'agir d'un excès de dépôts lipidiques sur la membrane de l'érythrocyte. Parfois s'ajoute une composante carencielle, carence en folates par malnutrition. Dans ce cas, la macrocytose se corrige partiellement mais non totalement. Seul l'arrêt de l'exogénose améliore la macrocytose. La macrocytose de l'alcoolisme doit être confirmée par un bilan hépatique qui est perturbé, avec notamment élévation des gamma GT.

Les hépatopathies s'accompagnent souvent d'une anémie macrocytaire dont le mécanisme est multifactoriel : une carence en folates est fréquente par défaut de stockage hépatique et excès de pertes urinaires.

Une anémie macrocytaire isolée sans atteinte des lignées leucocytaires et plaquettaires doit faire évoquer systématiquement une insuffisance thyroïdienne, qui est confirmée par des examens évaluant la fonction thyroïdienne. Elle est corrigée après traitement substitutif.



Les anémies mégaloblastiques

Une anémie mégaloblastique est souvent le fait d'une carence en folates et/ou en vitamine B12, qu'elle soit due à un défaut d'apport, à une malabsorption, à un excès de consommation ou à une anomalie congénitale d'un de ces métabolismes. Cependant, une anémie mégaloblastique peut révéler ou accompagner d'autres pathologies, notamment un syndrome myélodysplasique ou une autre pathologie hématologique, un alcoolisme ou une insuffisance thyroïdienne.

L'examen du frottis sanguin et éventuellement de la moelle, complété par un bilan biologique, permet d'identifier la cause de l'anémie macrocytaire mégaloblastique. À l'inverse, l'absence d'anémie macrocytaire n'exclut pas une carence vitaminique qui peut survenir dans des pathologies non hématologiques. Il est important dans ces cas de faire le diagnostic des carences, afin d'instaurer une supplémentation vitaminique à visée curative ou préventive.



Titre : DIAGNOSTIC DES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES

AUTEUR : FAUZI Youness

Mots clés : Anémie – Macrocytose – Mégalo blastes – Dosages
vitaminiques B12 et folates

Résumé

Les carences en vitamine B12 (cobalamines) et/ou en folates sont habituellement caractérisées par une anémie macrocytaire arégénérative associée à une mégalo blastose médullaire, témoignant d'une anomalie de biosynthèse de l'acide désoxyribonucléique. L'absence d'anémie et même de macrocytose n'exclut cependant pas une carence vitaminique, qui peut aussi exister dans des situations variées telles que pathologies auto-immunes, troubles neuropsychiatriques divers, accidents thromboemboliques, malformations fœtales, certains cancers. La carence est confirmée par des taux vitaminiques abaissés mais aussi par l'élévation de l'acide méthylmalonique sérique pour la vitamine B12, et de l'homocystéine sérique pour les folates et la vitamine B12.

Par ailleurs, une anémie mégalo blastique est fréquemment associée à diverses hémopathies, notamment les syndromes myélodysplasiques, les aplasies médullaires, ou encore à une hypothyroïdie.

Dans ce travail, nous rapportons les aspects récents des anémies mégalo blastiques en soulignant la physiopathologie, les manifestations cliniques, le diagnostic et l'attitude thérapeutique. Une collaboration entre les cliniciens et les biologistes permet de poser les diagnostics étiologiques de ces pathologies.

Title: DIAGNOSIS OF MEGALOBLASTIC ANEMIA

AUTHEUR: FAUZI Youness

Key words: Anemia – Macrocytosis – Megaloblasts – vitamin B12
and folates Assays

Summary

The vitamin B12 (cobalamin) and / or folate are usually characterized by a macrocytic anemia associated with aregenerative megaloblastosis marrow, indicating an abnormal biosynthesis of deoxyribonucleic acid. The absence of anemia and macrocytosis itself does not rule out a vitamin deficiency, which can also exist in various situations such as autoimmune diseases, various neuropsychiatric disorders, thromboembolic events, fetal malformations, certain cancers. Deficiency is confirmed by reduced vitamin levels but also elevated serum methylmalonic acid to vitamin B12 and serum homocysteine to folate and vitaminB12.

In addition, megaloblastic anemia is frequently associated with various malignancies, including myelodysplastic syndromes, and aplastic anemia, or to hypothyroidism.

In this work, we report recent aspects of megaloblastic anemia by emphasizing the pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and therapeutic approach. Collaboration between clinicians and biologists can ask the etiologic diagnosis of these pathologies.

Les anémies mégalo-blastiques

العنوان: تشخيص فقر الدم ضخّم الأرومات

المؤلف: فوزي يونس

الكلمات الأساسية: فقر الدم، كبر الكريات، أرومات ضخمة، معايرة فيتامينات ب12 والفولات

ملخص

يتميز عادة نقص فيتامين ب12 أو الفولات أو هما معا بفقر الدم كبير الكريات اللاتجدي المقترن بالنخاع ضخّم الأرومات مما يدل على خلل في التكوين الحيوي للحامض النووي .

عدم وجود فقر الدم ولا حتى تضخم الأرومات لا يستبعد وجود نقص فيتاميني الذي يمكن أن يوجد أيضا في حالات مختلفة مثل أمراض المناعة الذاتية، الاضطرابات العصبية والنفسية المختلفة، الأحداث الانصمامية، تشوهات الجنين و بعض أنواع السرطان .

يتم تأكيد هذا النقص بواسطة مستوى الفيتامينات المنخفض، وأيضا بارتفاع حمض المثل المصلي بالنسبة للفيتامين ب12 وكذا الهوموسيستين المصلي بالنسبة للفولات والفيتامين ب12 .

بالإضافة إلى ذلك يفترن غالبا فقر الدم ضخّم الأرومات بمختلف الأورام الخبيثة بما في ذلك تنذرات الثدي النخامية وفقر الدم اللاتنسجي وأيضا قصور الغدة الدرقية .

في هذه الدراسة ندرج الأوجه الحديثة لفقر الدم ضخّم الأرومات من خلال التأكيد على الفيزيولوجيا المرضية، المظاهر السريرية، التشخيص و النهج العلاجي . كما يمكن التعاون بين الأطباء والبيولوجيين من التشخيص السببي لهذه الأمراض .

Les anémies mégaloblastiques



*Références
bibliographiques*

Les anémies mégalo-blastiques

- [1] **Renaud A.** *Fer, vitamine C et acide folique : convergence sanguine.* Journal de pédiatrie et de puériculture 16 (2003). 281–283
- [2] **Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger J-L.** Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. La revue de médecine interne 26 (2005) 938–946
- [3] **Zittoun J.** Découverte de la vitamine B 12. La revue du praticien 2000 ; 50 : 473-475
- [4] **Zittoun J.** Anémie macrocytaire carencielle .EMC, Hématologie.13.001-A-2002.11p
- [5] **Guéant JL, Lambert D, Schohn H, Nicolas JP.** Cobalamine (vitamine B12). EMC, endocrinologie-Nutrition 10-551-A-10, 1996,4p.
- [6] **Thauvin-Robinet C, Roze E.** Troubles du métabolisme des cobalamines chez l'adulte. Rev Neurol (Paris) 2007 ; 163 : 10, 911-918
- [7] **Andres E, Serraj K, Mecili M, Ciobanu E, Vogel T, WeittenT.** Mise au point sur la vitamine B12 administrée par voie orale. Annales d'Endocrinologie 70 (2009) 455–461
- [8] **Guillaume TIELMAN, Émile ALLAH-KOUADIO, Francois GUILLEMOT.** Carence en vitamines B12 révélatrice d'une maladie de Crohn iléale asymptomatique. Gastroenterol Clin Biol 2007;31:195-197

[9] **Matheya C, Di Marco J-N, Poujol A, Cournelle M-A, Brevaut V, Livet M-O, Chabrol B, Michel G.** Stagnation pondérale et régression psychomotrice révélant une carence en vitamine B12 chez 3 nourrissons. Archives de pédiatrie 14 (2007) 467–471

[10] **Andrès E, Noel E, Sclienger JL.** Carence en vitamine B12 chez l'adulte : de l'étude du métabolisme à la clinique. Cah.Nutr.Diét.2003 ; 38(5) :323- 328

[11] **breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP.**L'hématologie de Bernard Dreyfus ; 3^{ème} édition. Paris : Flammarion ; 1992

[12] **Guilland JC, Favier A, Courcy GP, Galan P, Hercberg S.** L'hyperhomocystéinémie : facteur de risque cardiovasculaire ou simple marqueur ? Pathologie biologique 2003; 51: 101- 110

[13] **HELEN F. K. CHIU.** Vitamin B12 deficiency and dementia. International journal of geriatric psychiatry 1996 oct; 11:851-858

[14] **Grolleau JY.** Manifestations pseudo-addisonniennes révélatrices d'une anémie de Biermer. La revue de médecine interne 2004 ; 25 : 470-477.

[15] **Andrès E, Renaux V, Campos F, Opréa C,** et al. Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune. Rev. Méd. Interne 2001 ; 22 : 389-393

[16] **Quinfivan EP, McParlin J.** Acide folique, vitamine B12 et prévention cardiovasculaire. Lancet 2002 Jan. 19; 359:227-228

[17] **Robert C. Oh, David LB.** Vitamin [B.sub.12] deficiency. American family physician 2003 Mar; 67(5): 979-986

Les anémies mégaloblastiques

[18] **Calder PC.** Nutrition et fonction immunitaire. Nutr Clin Métabol. 2001; 15: 286-297

[19] **Stark GL, Hamilton PJ.** Dietary folate deficiency with normal red cell folate and circulation blasts. J Clin Pathol. 2003; 56: 313-315

[20] **Zittoun J, Potier de Courcy G.** Acide folique. Edition technique – Encyclopédie Méd. Chir (Paris – France)

[21] **Laurent PEYRIN-BIROULET, Hélène BARRAUD, David ANCEL, Fabien PETIT-LAURENT, Marc-André BIGARD,** et al. Métabolisme des folates et cancérogenèse colorectale. Gastroenterol Clin Biol 2004;28:582-592

[22] **Zittoun J.** Métabolisme des folates et des cobalamines. Méthode d'exploration. Immunoanal Biol Spéc (1992) 32, 9-15

[23] **Forges T, Pellanda H, Diligent C, Monnier P, Guéant JL.** Les folates : quel impact sur la fertilité. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 36 (2008) 930–939

[24] **Zittoun J, Potier de Courcy G.** Acide folique. EMC, Endocrinologie - Nutrition 10-550-A -10, 1996,4p.

[25] **Khalid Serraj, Laure Federici, Georges Kaltenbach, Emmanuel Andrès.** Anémies carencielles du sujet âgé. Presse Med. 2008; 37: 1319–1326

[26] **Nemeth E.** Iron regulation and erythropoiesis. Curr Opin Hematol 2008; 15: 169–75.

[27] **Kenji Okumura, Hideto Tsukamoto.** Folate in smokers. Clinica Chimica Acta 412 (2011) 521–526

Les anémies mégaloblastiques

- [28] **Wickramasinghe SN.** Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood Reviews* (2006) 20, 299–318
- [29] **Wintrobe MM, Lee GR, Bithell TC, Athens JW, Boggs DR, Foerster J,** et al. *Hématologie Clinique* ; tome 1 ; 8^{ème} édition. 1990. p.631-683
- [30] **Mark JK, James OP, Geoffrey GH.** Apoptosis in megaloblastic anemia occurs during DNA synthesis by a p53- independent, nucleoside-reversible mechanism. *Blood* 1 novembre 2000; 96(9): 3249-3255
- [31] **Andrés E. A.E Perrin, Kraemer J.P, Goichot B, Demengeat C, Ruellan A,** et al. Anémie par carence en vitamine B12 chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts. *Revue médecine interne* 2000,21, pp.946-954
- [32] **Longpré B.** Abrégés des anémies ; 2eme édition. Masson ; 1994.p. Hors texte entre 64-65.
- [33] **Maamar M, Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, Ammouri W, Zahlane M, Adnaoui M, Aouni M, Mohattane A, Maaouni A.** Les troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 26 cas. *La Revue de médecine interne* 27 (2006) 442–447
- [34] **George Ntaios, Christos Savopoulos, Dimitrios Grekas, Apostolos Hatzitolios.** The controversial role of B-vitamins in cardiovascular risk: An update. *Archives of Cardiovascular Disease* (2009) 102, 847-854
- [35] **Teodoro Bottiglieri.** Homocysteine and folate metabolism in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 29 (2005) 1103 – 1112

Les anémies mégalo-blastiques

[36] Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloisel F, Andrès E. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature. *La Revue de médecine interne* 28 (2007) 225–231

[37] **Rain JD.** Intérêt en hématologie du dosage des cobalamines et des folates. *Immunoanal Biol Spéc* (1992) 32, 17-24.

[38] **Cattan. D.** Anémies d'origine digestive. *EMC-Hépatogastroentérologie* 2 (2005) 124–149

[39] **Fayal V.** Données récentes sur l'homocysteine. *Immunoanal Biol Spéc* 2001; 16: 78-86

[40] **Joel GR, David EC, Brian MG.** Vitamin B12 and homocysteine. *CMAJ* 22 November 2005; 173(11): 1359-1360

[41] **Refsum H, Johnston C, Guttormsen AB, Nexo E.** Holotranscobalamin and total transcobalamine in human plasma: determination, determinants, and reference values in healthy adults. *Clin Chem.* 2006 Jan; 52(1): 129-37.

[42] **Joshua WM, Marjorie GG, Alan LR, Mark MK, Lindsay HA,** et al. Measurement of total vitamin B12 and holotranscobalamine, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B12 deficiency. *Clinical Chemistry* 2006; 52: 278-285.

[43] **Nexo E, Christensen AL, Hvas AM, Petersen TE, Fedosov SN.** Quantification of holo-transcobalamin, a marker of vitamin B12 deficiency. *Clinical Chemistry* 2002; 48(3): 561-562.

[44] **Guéant J.L, Gastin I, Vidailhet M.** Methodes biologique de diagnostic positif et étiologique des carences vitaminiques. Nutr. Clin. Métabol. 1995 ; 9 : 29-42

[45] **Arianna Troilo, Mustapha Mecili, Ecaterina Ciobanu, Vieri Boddi, Mario M. D'Elios, Emmanuel Andrès.** Efficacité et tolérance de la vitamine B12 par voie orale chez 31 patients avec une maladie de Biermer ou une maldigestion des cobalamines alimentaires. Presse Med. 2010; 39: 273–279

[46] **Soulé JC.** Syndrome clinique et biologique de malabsorption intestinale : explorations fonctionnelles. La revue du praticien 2001 ; 51 : 953-958

[47] **Wintrobe's clinical hematology ;** vol : 2 ; 10^{ème} édition 1998. p. 965- 972

[48] **Zittoun J.** Manifestation hématologiques des anomalies congénitales des folates et des cobalamines. Revue française des laboratoires, mai 1998, N°303

[49] **Loukili N.H, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M, Andrès E.** Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations. La revue de médecine interne 25 (2004) 556–561

[50] **Khalid Serraj, Thomas Vogel, Laure Federici, Ecaterina Ciobanu, Mustapha Mecili,** et al. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ou de maldigestion des cobalamines alimentaires. Presse Med. 2009; 38: 55–62

Les anémies mégaloblastiques

- [51] **Choquet P, Levrat V, Pondarre C, Vianney C, Guffon N.** Maladie d'Imerslund-Grasbeck. Archives de pédiatrie 2009 ; 16 : 1559-1561
- [52] **Casassus P.** Diagnostic des anémies macrocytaires. Encycl Méd. Chir (Elsevier. Paris). AKOS. Encyclopédie Pratique de Médecine. 4-0015, 1999, 4p.
- [53] **Boudray C, Grange A, Durieu I, Levrat R.** association d'une anémie de Biermer et de tumeurs carcinoides gastriques. Revue Med interne 1998 ; 19 : 51-54.
- [54] **Hmaied W, Ben Khelifa MM, Miled W, Kamoun H, Ksontini H,** et al. Complications oculaires de l'association anémie de Biermer et diabète: A propos d'un cas. Tunisie médicale 2005 ; 83(5) : 305-307.
- [55] **Guéant JL, Adjalla C, Lambert D, Nicolas JP.** Physiologie et pathologie de l'assimilation des cobalamines (vitamines B12). Immunoanal Biol Spéc (1993) 2, 89-96.
- [56] **David S.** Anémie et médicaments. Revue française d'allergologie 49 (2009) 44-48
- [57] **Eitenschenck L, Armari-Alla C, Plantaz D, Pagnier A, Ducros V.** Décompensation tardive d'une maladie d'Imerslund-Grasbeck. Archives de pédiatrie 12 (2005) 1729-1731
- [58] **Remacha AF, Sarda P, Royo T, Fernandez N, Rojas E, Canals C.** Iron Deficiency and Vitamin B12/Folate Levels. A Case-Control Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) Nov. 2005 106(11): 3709.

[59] **Essamri W, Benelbarhdadi I, Afifi R, Sassenou I, Ouldjar MY,** et al. Conduite à tenir devant un syndrome myélodysplasique. *Maghreb Médical* 1999 Avril; 335: 41-43.

[60] **Bouyahia O, Ouderni M, Ben Mansour F, Matoussi N , Khaldi F.** Diabetic acido-ketosis revealing thiamine-responsive megaloblastic anemia. *Annales d'Endocrinologie* 70 (2009) 477–479.

[61] **Lonlay P, Fenneteau O, Touati G, Mignot C, Billette de Villemeur T,** et al. Manifestations hématologiques dans les erreurs innées du métabolisme. *Arch Pédiatr* 2002 ; 8 : 822-835.

[62] **Paul Jungers, Dominique Joly, Anne Blanchard, Marie Courbebaisse,** et al. Lithiases rénales héréditaires monogéniques : Récents acquis diagnostiques et thérapeutiques. *Néphrologie et Thérapeutique* (2008) 4, 231—255.

[63] **Odile Fenneteau, Micheline Maier-Redelsperger.** Aspect cytologique des maladies métaboliques héréditaires (hors maladies de surcharge lysosomales). *Revue française des laboratoires*, mai 1998, N° 303.

[64] **Le Roux B, Roussey G, Allain –Launay E, Guyot C.** Présentation atypique d'un syndrome de Lesch-Nyhan chez un garçon de huit ans. CHU, Nantes, France, Néphrologie- SFP-P148.

[65] **Collin-Ducasse H, Maillotte A-M, Monpoux F, Boutte P, Ferrero-Vacher C, Paquis V.** Le syndrome de Pearson : à propos de 2 observations à révélation néonatale. *Archives de Pédiatrie* 2010;17:38-41.

[66] **Martinaud C, Pons S, Ménard G, Gisserot O, Jaureguiberry JP, Brisou P.** Syndromes myélodysplasiques érythroblastopéniques. *La Revue de médecine interne* 32 (2011) 33–38

Les anémies mégalo-blastiques

[67] **Valerie Andrieu, Blandine Benet.** Classification des syndromes myélodysplasiques. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JUIN 2009 - N°413

[68] **Odile Beyne-Rauzy, Guy Laurent, Daniel Adoue.** Syndromes myélodysplasiques de l'adulte. Presse Med. 2007; 36: 481–491.

[69] **Michaela Fontenay, Olivier Kosmider, Emilie Frisa, Sandrine Ettou, Catherine Lacombe.** Physiopathologie des syndromes Myélodysplasiques. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JUIN 2009 - N°413.

[70] **François Dreyfus.** Syndromes Myélodysplasiques. Revue Francophone des Laboratoires, février 2007, N° 389.

[71] **Merlat A, Picard F et Dreyfus F.** Syndromes myélodysplasiques et leucémies secondaires. Encycl Méd Chir, Hématologie, 13-012-A-10, 2000,14p.

[72] **Gelsi-Boyer V, Vey N.** Avancées dans la prise en charge des syndromes myélodysplasiques. La Revue de médecine interne 27 (2006) 600–609.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوزع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

تشخيص فقر الدم ضخم الأرومات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: فوزي يونس

المزاد في 01 يناير 1984 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة
الكلمات الأساسية: فقر الدم، كبر الكريات، أرومات ضخمة، معايرة فيتامينات B12 والفولات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر بلمكي
أستاذ في علم الدم

مشرف

السيد: عز العرب مسرار
أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

السيد: سعد مراني

أستاذ مبرز في علم الفيروسات

أعضاء

}