République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur

Et de la Recherche Scientifique

BC 03/07

Université de Jijel

Faculté des Sciences

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire

De fin des études en vue de l'obtention du Diplôme des études Supérieures

Option : *Biochimie*

Anémie macrocytaire

مكتبة الكلية

Jury :

- **Encadreur :** Mr LAIB Essaid
- **Examinatrice :** Melle GHORAB Ismahene

Présenté par :

- AIOUAZ Fatiha
- BOUHLAS Imene
- GUERMAT Hadjira

*** Promotion 2006-2007 ***

Vu le 27/06/2007

Remerciements

*Nous commençons par remercier **le Dieu** pour nous avoir donné le courage et la volonté pour mener ce travail à terme, nos Remerciements aussi adressés à :*

***Mr Laib Essaid** notre encadreur, nous tenons à lui exprimer notre profonde gratitude, pour l'assistance pleine et entière qu'il n'a cessé de nous apporter tout au long de l'élaboration de ce projet de fin d'études.*

Nous portons ici le témoignage de notre reconnaissance envers, sa modestie, sa compétence, son dévouement et son souci de travail bien fait. Nous tenons aussi à le remercier pour sa disponibilité et ses conseils précieux.

*Nous tenons à remercier **Melle GHORAB ISMAHENE** qui nous fait l'honneur d'examiner et de juger ce travail.*

Nous remercions tous ceux et celles qui ont aide de prés ou de loin à la réalisation de ce travail.

Imene, Fatiha , Hadjira.

Sommaire

Introduction générale.....1

chapitre I : Le sang.

1- Généralité 2

2- Hématopoïèse.....2

3- La lignée érythroblastique.....3

3-1- Les cellules souches totipotentes (CFU-S).....3

3-2- Les étapes de l'érythropoïèse.....4

3-3- Les facteurs de l'érythropoïèse.....4

3-3-1- Fer.....4

3-3-2- La vitamine B_{12}.....5

3-3-3- Les folates.....5

3-3-4- Les protéines.....5

4- Globule rouge.....5

5- L'hémoglobine.....6

Chapitre II : Métabolisme de la vitamine B_{12} et des folates.

1- Métabolisme de la vitamine B12.....7

1-2- Apports.....7

1-3- Absorption.....7

1-4- Rôle métabolique de la vitamine B12.....8

2- Métabolisme de l'acide folique.....10

- Rôle métabolique.....10

Chapitre III : Anémie macrocytaire.

1- Anémie.....12

1-1- Définition.....12

1-2- Mécanisme physiopathologique des anémies.....12

1-3- Classification des anémies.....12.

1-3-1- Régénérative (ou périphérique).....12

1-3-2- Arégénérative (ou central).....13

2- Anémies macrocytaires.....14

2-1- Définition.....14

2-2- Classification des anémies mégaloblastiques.....14

2-2-1- Anémies macrocytaires mégaloblastiques.....14

2-2-1-1- Carence en vitamine B12.....14
2-2-1-1-1- Maladie de Biermer (MB)..... 14
2-2-1-1-2- Gastrectomie.....15
2-2-1-1-3- Syndrome de Zalliger-Eblison.....15
2-2-1-1-4- Gastrite atrophique banale des personnes âgées.....15
2-2-1-1-5- Insuffisance pancréatique externe.....15
2-2-1-1-6- Affections iléales.....15
2-2-1-1-7- Par manque d'apport.....16
2-2-1-1-8- Par effets secondaires médicamenteux.....16
2-2-1-2- Carence en acide folique.....16
2-2-1-2-1- Par manque d'apport.....16
2-2-1-2-2- Par défaut d'absorption digestive.....16
2-2-1-2-3- Par utilisation compétitive.....17
2-2-1-2-4- Par effet secondaires médicamenteux.....17
2-2-2- An émies macrocytaires non mégaloblastiques.....17
2-2-2-1- Anémie macrocytaire liée à une stimulation excessive des Erythroblastes.....17
2-2-2-2- Anémie macrocytaire de l'alcoolisme chronique.....17
2-2-2-3- Anémie macrocytaire des insuffisances hépatique.....17
2-2-2-4- Anémie macrocytaire des insuffisances rénale.....17
2-2-2-5- Macrocytose des cirrhoses et des ictères rétentionnels sévères.....17
2-2-2-6- Anémie macrocytaire des hémopathies graves.....18
2-2-2-7- Anémie macrocytaire des hypothyroïdies.....18
2-2-2-8- Anémie macrocytaire médicamenteuse.....18
Chapitre IV : Diagnostic d'anémie macrocytaire.
1-Diagnostic clinique d'anémie macrocytaire.....19
2-Diagnostic biologique d'une anémie macrocytaire.....20
2-1- Anémies macrocytaires mégaloblastiques.....20
2-1-1- Signes communs.....20
- Sur l'hémogramme. 20
- Sur le myélogramme. 20
- Certaines anomalies biochimiques. 21

- Quelques variations peuvent être décrits.....21

2-1-2- Maladies de Biermer. 21

- Manifestation clinique. 21
- Anomalies hématologiques.....21
- Dosage de la vitamine B_{12} sérique.....21
- Gastrite atrophique. 21
- Malabsorption digestive de la vitamine B_{12}. 21
- des auto-anticorps divers sont retrouvés. 22
- Une forme particulière au dominent les signes neurologiques parfois Isolés.....22

2-1-3- Autres carences en vitamine B_{12}. 22

2-1-4- Carence en acide folique.....22

2-2- Anémies macrocytaires non mégaloblastique. 23

- Sur l'hémogramme.....23
- Sur le myélogramme. 23

3- Diagnostic différentiel. 24

Chapitre V : Traitement d'anémie macrocytaire.

1- Objectif du traitement. 25

2- Conduite du traitement.....25

2-1- Anémies macrocytaires mégaloblastiques. 25

2-1-1- La maladie de Biermer. 25

- Moyen.....25

2-1-2- Les autres carences en vitamine B_{12}. 25

2-1-3- Anémies macrocytaires des carences en acide folique.....26

- moyen.....26

2-2- Anémies macrocytaires non mégaloblastiques.....26

Chapitre VI : Discussion.....27

Conclusion.....33

Introduction générale

L'anémie est définie par la diminution de la quantité totale d'hémoglobine intra érythrocytaire normalement présente dans le sang, la quantité d'hémoglobine par globule rouge multiplié par le nombre des globules rouges contenus dans une unité de volume de sang (100 ml) [1].

La carence en fer reste la cause principale de cette maladie dans le monde, cependant, les carences en folate, en vitamine B12, en vitamine A, en divers minéraux peuvent être contribuer à l'anémie [2]

Par ailleurs, l'anémie est perçue comme une exclusivité des pays pauvres, elle affecte deux milliards de personnes dans le monde ; neufs personnes sur dix souffrant d'anémie vivent dans les pays en voie de développement.

Bien que la prévalence de l'anémie varie considérablement selon les régions et les groupes de population et que les données fiables sur les prévalences manquent encore, il est vraisemblable que dans les régions où les ressources sont limitées, l'anémie se voie à tout âge ; cependant, les personnes les plus exposées sont les nourrissons, les femmes en âge de procréer (20% à 40%), les femmes enceintes et allaitantes (35% à 75%) et les personnes âgées [2].

Les anémies sont majorité macrocytaires avec un volume globulaire moyenne (VGM) dépassant 100 Fl, arégénératives

Selon les estimations de l'organisation mondiale de la santé, l'anémie macrocytaire occupe la deuxième classe des anémies nutritionnelles en milieu tropical, les anémies par carence martiale qui représentent 50% des cas [3].

Cependant, une anémie macrocytaire peut révéler ou accompagner d'autres pathologies, notamment un syndrome myélodysplasique ou une autre pathologie hématologique, un alcoolisme ou une insuffisance thyroïdienne (hypothyroïdie, aplasies médullaires) [4].

Chapitre I

Le sang

1- Généralités

Le sang circulant est un tissu liquide [5, 6, 7], dont le volume est, chez l'adulte, sensiblement égale à 75 ml par kg de poids corporel chez l'homme et 67 ml chez la femme, soit 5.2 L pour un homme de 70 kg et 4.02 L pour une femme de 60 kg [7]. Il se trouve dans un système clos et constitue une partie du système hématopoïétique (moelle osseuse, thymus, ganglions lymphatiques, rate,...) [8].

Il est constitué d'une suspension de cellules (éléments figurés) dans un liquide complexe de plasma. [9].

Le plasma est constitué de sels minéraux, d'ions, des molécules organiques, de gaz dissous [5]. Il représente une partie du liquide extracellulaire presque identique au liquide interstitiel, cependant il ne diffère que par le taux de protéines soit 7% alors que le second n'en possède que 2%. Notons que les principales protéines sont représentées par l'albumine, certaines globulines et les facteurs de la coagulation dont le fibrinogène. Ce dernier après coagulation, se transforme en une protéine insoluble, la fibrine, et ainsi le plasma devient sérum [8].

Les éléments figurés du sang sont séparables par centrifugation ; ils représentent les globules rouges ou hématies ou érythrocytes (99% des cellules du sang) dont leur fonction principale est le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus [8]. Ce sont des cellules dépourvues de noyau [10].

Les globules blancs ou leucocytes présents dans le sang et dans les espaces interstitiels, ils sont fabriqués au niveau de la moelle osseuse [5]. Ils assurent la défense de l'organisme [8].

Les plaquettes sanguines ou thrombocyte sont des petites cellules ce anuclées figurées du sang de diamètre compris entre 2 et 3 microns [11]. Elles sont formées par fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes fabriqués au niveau de la mœlle osseuse, leur durée de vie est de 8 à 12 jours, leur destruction est hépatique et splénique. Elles sont essentiellement liées à l'hémostase (arrêt d'hémorragie). Elles ont d'autre part une fonction immunitaire [5].

2- Hématopoïèse

Toutes les cellules qui circulent dans le sang proviennent d'un petit nombre des cellules situées dans la moelle osseuse, appelées « cellules souches ».

L'hématopoïèse peut être définie comme ensemble des phénomènes qui assurent la production continue des cellules sanguines : l'érythropoïèse pour les globules rouges, la granulopoïèse pour les granulocytes, la lymphopoïèse pour les lymphocytes, la thrombopoïèse, ou mégacaryocytopoïèse pour les plaquettes.

L'hématopoïèse commence dans les îlots mésenchymateux chez l'embryon chez le fœtus, elle a lieu principalement au niveau de la foie et de la rate, c'est à partir du 7ième mois de la vie intra utérine que les cellules souches migrent du foie vers la moelle osseuse.

L'hématopoïèse va ensuite avoir lieu dans la moelle osseuse au niveau des cavités des os longs, dans le sternum, les côtes, les vertèbres et le sacrum [8].

Les techniques de culture cellulaire ont montré que l'hématopoïèse bien que complexe obéissait à une hiérarchie cellulaire comprenant :

- Un compartiment des cellules souches, ancêtre les lignées y compris lymphocytaire. (CFU-S), elles ne sont pas reconnaissables morphologiquement. Elle n'est pas en cycle donc non agressé par des agents chimio et radio-thérapiques. Elle est sollicitée quand le compartiment qui suit a été détruit, pour le repeupler.
- Un compartiment « de progéniteurs » différents des premières, Ce sont des cellules intermédiaires entre les cellules souches et les cellules matures. Elles ne sont pas encore reconnaissables morphologiquement, elles n'ont pas encore acquis une potentialité mais plutôt perdu les autres. Elles ne sont pas capables d'auto- renouvellement.

Elles sont en cycle donc elles peuvent être détruites par la chimiothérapie.

- Un compartiment proliferatif ou « précurseurs », ce sont les mieux connus, car cette différenciation fait apparaître des critères permettant de les reconnaître (la morphologie, les noyaux pour les granuleux, les antigènes membranaires pour les lymphocytes) [8].

3- La lignée érythroblastique

3-1- Les cellules souches totipotentes (CFU-S)

A partir de cultures cellulaires en milieu semi-solide et en présence d'érythropoïétine, on obtient des colonies de cellules érythroïdes obtenues en 5 à 8 jours chez l'homme, sont les cellules souches les plus proches du proérythroblaste.

Les BFU-E faits de plusieurs milliers de cellules obtenues en 10 à 18 jours, sont plus immatures que les CFU-E et sont plus proches de la CFU-S. Ils sont retrouvés aussi dans le sang [8].

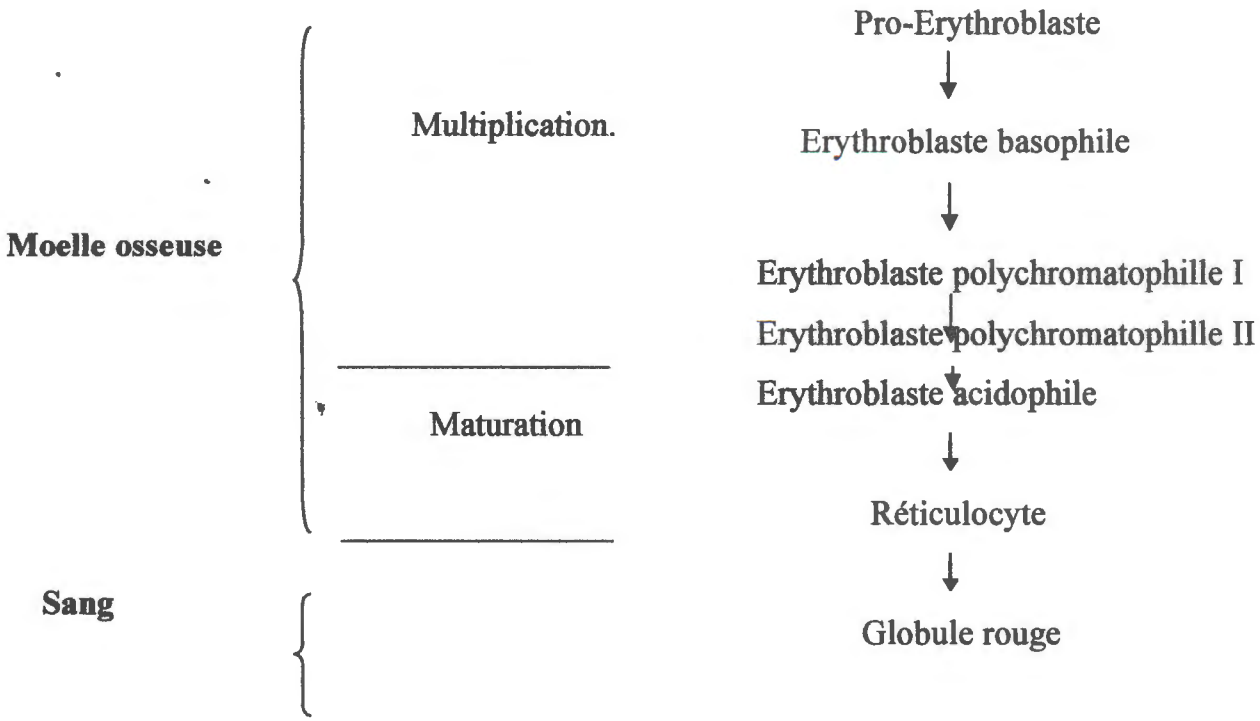


Fig 1: Les étapes de l'érythropoïèse

L'érythropoïétine est l'hormone qui stimule les cellules souches CFU-E pour donner la lignée érythroblastique. L'érythropoïétine est le 1ier facteur de croissance connu, isolé, purifié et aussi obtenu par génie génétique.

Elle est produite soit par les cellules endothétiales péritubulaires, soit par les cellules interstitielles du rein [8].

3-3- Les facteurs de l'érythropoïèse

L'érythropoïèse est l'ensemble des mécanismes qui aboutissent à la formation des globules rouges, le globule rouge vit en moyenne 120 jours dans la circulation avant d'être détruit, ainsi chaque jour 1/120 des hématies renouvelés par l'érythropoïèse. En cas d'hémolyse ou d'hémorragie la production médullaire peut s'accroître jusqu'à 8 fois la normale de nombreuse d'éléments sont nécessaire à l'érythropoïèse [8].

3-3-1- Fer

Le fer est le principal constituant de l'hémoglobine, sa carence entrave sa synthèse d'où l'hypochromie et les mitoses sont nombreuses aboutissant à des globules rouges de petite taille (microcytose) [8].

Les formes métaboliquement actives sont le fer sérique lié à une protéine, la transferrine et le fer des pigments respiratoires (l'hémoglobine, myoglobine, cytochrome)

et enzymes oxydatives (catalase, peroxydases) [8].

3-3-2- La vitamine B_{12}

La vitamine B_{12} joue un rôle essentiel dans la synthèse de l'ADN au cours de l'érythropoïèse. C'est une cobalamine composée d'un noyau corrine et d'un ribonucléotide comprenant une base spécifique de cette vitamine, 5-6 dimethyl-benzimidazol. La vitamine B_{12} est apportée presque exclusivement par les protéines alimentaires d'origine animale : foie, viande, poissons [8].

3-3-3 - Les folates

Les folates sont le terme général pour désigner l'acide folique et ses dérivés, l'acide folique intervient dans la synthèse de l'ADN. Des bases puriques de la méthionine et dans le catabolisme d'histidine.

L'acide folique ou ptéroglutamique, premier composé isolé des folates sont présents en grande quantité : les légumes verts frais, foie, levure, ils sont labiles, résistants mal à la cuisson prolongée [8].

3-3-4- Les protéines

Les protéines représentent environ 15% de la ration alimentaire, les malnutritions exemple Kwaschiorkor, sont marquées par une anémie normocytaire normochrome [8].

4- Globule rouge

Découvert en 1658 par Swamerdam, les globules rouges sont les caractéristiques du sang des vertébrés. Nombre : 4 à 5.5 millions par mm^3, épaisseur : 2 à 2.5 µ, diamètre : 7 à 8 µ, surface totale de leur membrane représente environ 2500 m^2 d'où la rapidité des échanges. Ils se représentent comme des disques biconcaves au microscope optique, et ils n'ont pas de noyau [5].

Leur membrane est une enveloppe souple joue un rôle essentiel dans le maintien de la forme et déformabilité ; c'est à son niveau qu'agissent la plupart des facteurs physique, qui peuvent induire des perturbations morphologiques et / ou fonctionnelles du globules rouges [8]. De structure probablement voisine de celle des autres membranes cellulaires avec une double couche de phospholipides stabilisée par du cholestérol dans laquelle s'intercalent des protéines [12]. Elle se composée de lipides, de glucides et de protéines selon les proportions suivantes : 40%, 8%, 52% [10].

Les nombreux pores permettent des échanges avec l'extérieur et elles contient de nombreux enzymes. A noter que la couche externe de la membrane porte les antigènes, de nature polysaccharidique. Le globule rouge normal vit en moyenne 120 jours et meurt par vieillissement c'est l'hémolyse physiologique [13].

5- L'hémoglobine

L'hémoglobine constitue 33% du poids d'un globule rouge. L'Hb est la raison d'être de GR, l'Hb est l'une des protéines les mieux connues, stable et facile à obtenir [8]. La synthèse de l'Hb se situe dans le cytoplasme des érythroblastes médullaires. L'Hb est formée de deux parties : une partie protéique (la globine) et un groupement prosthétique (hème) [8]. En fait dans chaque molécule d'Hb il y a 4 groupements d'hème et donc 4 atomes de fer et 4 chaînes polypeptidiques semblables deux à deux. La fonction essentielle du globule rouge est le transfert de l'oxygène des poumons au tissus, qui se fait grâce à l'Hb [13].

Chapitre II

Métabolisme de la vitamine B_{12} et des folates

1- Métabolisme de la vitamine B_{12}

1-1-Apports

Elle correspond à un groupe de composés, les cobalamine (Cbl) qui ont en commun la même structure de base, un noyau corrine avec, au centre un atome de cobalt (Co) [14, 15]. L'atome de cobalt central peut fixer différents radicaux notamment un cyanocobalamine (CN), un OH (hydroxo-cobalamine). La méthyle cobalamine est la forme circulante essentielle [16, 17] la méthyle et le 5-désoxydénosyl-Cbl sont les 2 formes physiologiquement actives, alors que la cyano et l'hydroxo-Cbl sont des formes thérapeutiques. Outre les Cbl, il existe des analogues physiologiquement inactifs. Différant par la partie nucléotidique [14, 15].

La vitamine B_{12} est synthétisée par les microorganisme d'où sa présence en grande quantité dans les protéines animales [14] telles que le foie et viande, les poissons [14, 17], les œufs et les produit laitiers contient aussi de la vitamine B_{12} mais à un degré moindre alors que le règne végétal en est totalement dépourvu [15].

Les besoins quotidiens sont modestes : 0.1 à 1µg/j. l'apport d'un régime standard occidental est largement excédentaire : 20µg/j. les stokes d'un homme adulte sont de 3000µg. Ainsi s'explique le nécessaire délai de 5 à 6 ans avant que ne crée une carence vraie avec équisement des stocks tissulaires de vitamine B_{12}, une foie qu'a débuté le déficit [4].

1-2-Absorption

La vitamine B_{12} présente dans les aliments est liée à des protéines et libérée à pH acide (2 à 3) dans l'estomac pour se lier à 2 ligands spécifiques. Une glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales du Fundus, le facteur intrinsèque (FI) indisponible à l'absorption des Cbl. La vitamine B_{12} se lie aussi à des protéines R, appelées encore cobalophilines ou haptocorrines [14].

Les protéases et ClH du suc gastrique coupent la liaison entre la vitamine B_{12} et les protéines alimentaires. La seule diminution de l'acidité gastrique peut donc induire une carence fruste (retrouvée dans les gastrites des personnes âgées ou même lors de traitements anti-acides). Les cobalamines sont ensuite liées à une protéine R salivaire dans l'estomac ; arrivées dans le duodénum, elles en sont détachées en pH basique grâce aux sucs pancréatique [4]. Pour se lier à nouveau au facteur intrinsèque [4, 5].

La sécrétion du FI est augmenter par l'histamine ou la penta gastrine [4], le complexe FI-B_{12} se fixe sur des récepteurs spécifiques au niveau de l'iléon distal et pénètre ensuite dans l'entérocyte. Le FI n'est pas absorbé alors que la vitamine B_{12} passe dans le sang portal liée à une protéine, de transport, la transcobalamine II (TCII), synthétisée en grande partie par les cellules endothéliales vasculaires [13, 14]. La TCII transporte la vitamine B_{12} jusqu'aux site de stockage (foie, rate, riens, cœur) et d'utilisation (cellules souches de la lignée myéloïde). D'autre transcobalamines comme la TCIII servent au stockage tissulaire [4,18] la TCIII délivré une partie de la B_{12} au foie. Des TCI et TCIII sont très voisines des protéines R [14, 15]. Les réserves en Cbl chez le nouveau-né proviennent exclusivement du transfert trans-placentaire des Cbl de la mère, ces réserves étant suffisantes aussi pour quelques années [14].

1-3-Rôle métabolique de la vitamine B_{12}

Le méthyle cobalamine permet la méthylation de l'homocystéine, le donneur de radical méthyle étant le 5-méthyl-THF. La vitamine B_{12} permet ainsi la régénération de THF_4 et assure la concentration intra cellules des folates.

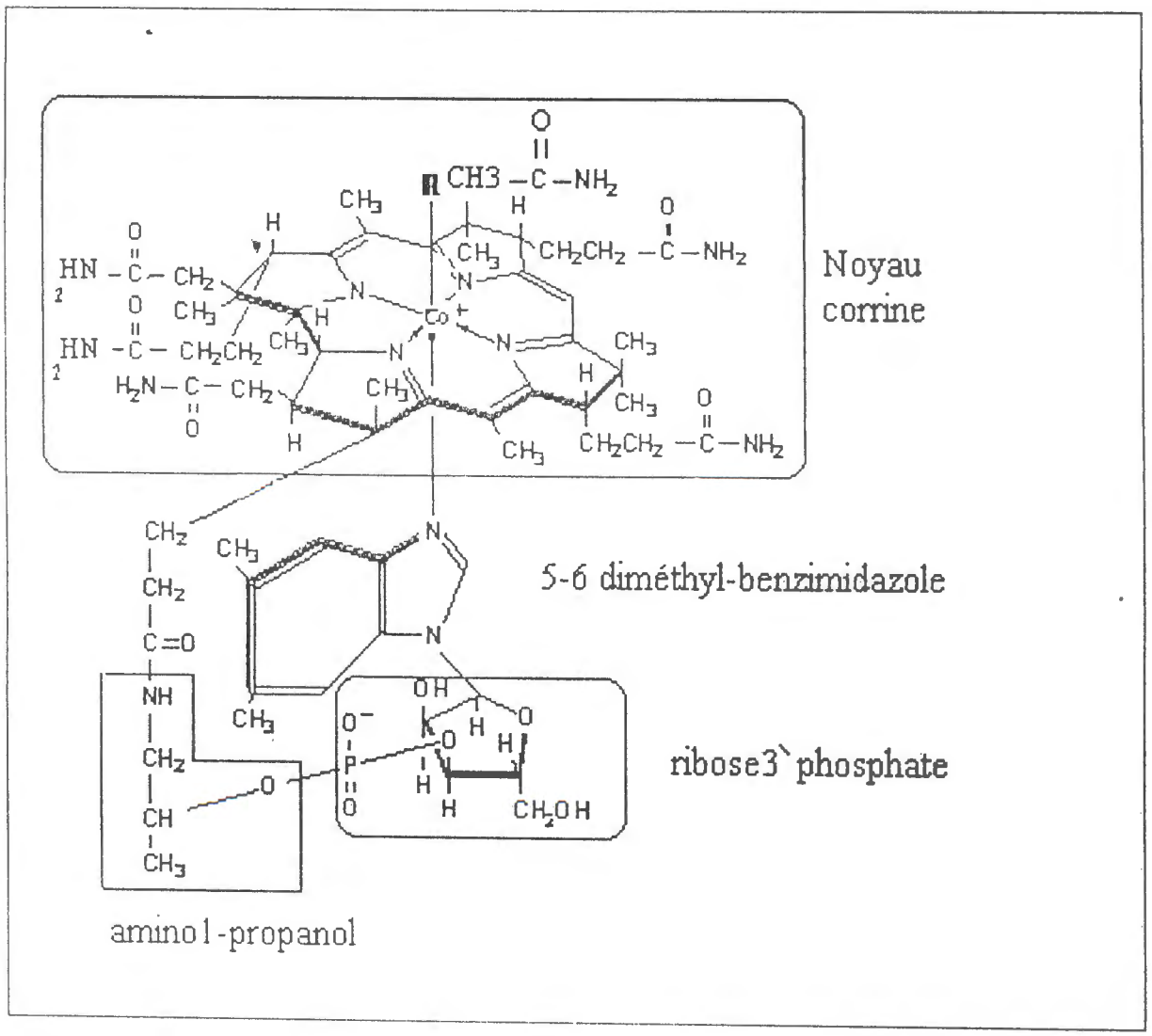
Au total, par ses interrelations avec les folates, la vitamine B_{12} participe indirectement à la synthèse de l'ADN. La déoxyadénosyl-cobalamine permet la conversion du propionate en succinate via le méthyle malonate [16, 17].

(Ado-Cbl)

Propionate ⟶ Méthyl-malonate ⟶ succinat

Méthyl-malonate coenzyme A mutase

(cycle de Kerbs)



R :	OH	Hydroxycobalamine.
	CH_3	Méthylcobalamine.
	CN	Cyanocobalamine.
	5' désoxyadénosyl	Adénosylcobalamine.

Figure.9 : structure chimique de la vitamine B_{12} [36].

مكتبة الكلية

2- Métabolisme de l'acide folique (vitamine B_9)

On regroupe, sous le nom d'acide folique, l'acide ptéroylglutamique et ses homologues. Il est contenu dans les feuilles des végétaux, d'où son nom (folia), mais aussi dans les levures, le foie et les reins où il est gardé en réserve, le lait de vache et ses dérivés, le lait maternel, substance thermolabile, il disparaît lors d'une cuisson trop prolongée [4, 18].

Les besoins quotidiens sont de 50 µg/j ; un régime occidental en contient 200 µg environ. Les stocks humains adultes sont suffisants pour assurer les besoins pour une durée de 21 j en cas de carence totale (contre 5-6 ans pour la vitamine B_{12}) [18].

L'absorption digestive de l'acide folique alimentaire se produit dans le jéjunum une foie les polyglutamates transformés en monoglutamates, l'absorption est rapide et optimale pour le THF4. La cellule jéjunale rapidement traversée, le THF4 circule librement dans le plasma jusqu'au foie où, après avoir subi une excrétion biliaire avec réabsorption digestive, il est définitivement stocké ainsi que dans les globules rouges où l'on sait le doser.

On peut ainsi connaître les réserves vraies de l'organisme, bien plus fidèlement qu'avec un simple dosage sérique [4].

Rôle métabolique

Les polyglutamates réduits sont des transporteurs de radicaux monocarbonés, en liaison avec des enzymes spécifiques de diverses réactions métaboliques, les principales fonctions des folates sont d'assurer la synthèse du thymidylate, du noyau purine, de la méthionine ; ils sont aussi nécessaires à l'interconversion sérine-glycine [16].

La synthèse de thymidylate (dTMP) à partir du déoxyuridylate (dUMP) constitue une étape essentielle de la synthèse de l'ADN [12].

Cette voie est dépendante d'une enzyme, la thymidylate synthétase, et d'un coenzyme folique, le 5-10 méthylène- tétra hydro folate [18].

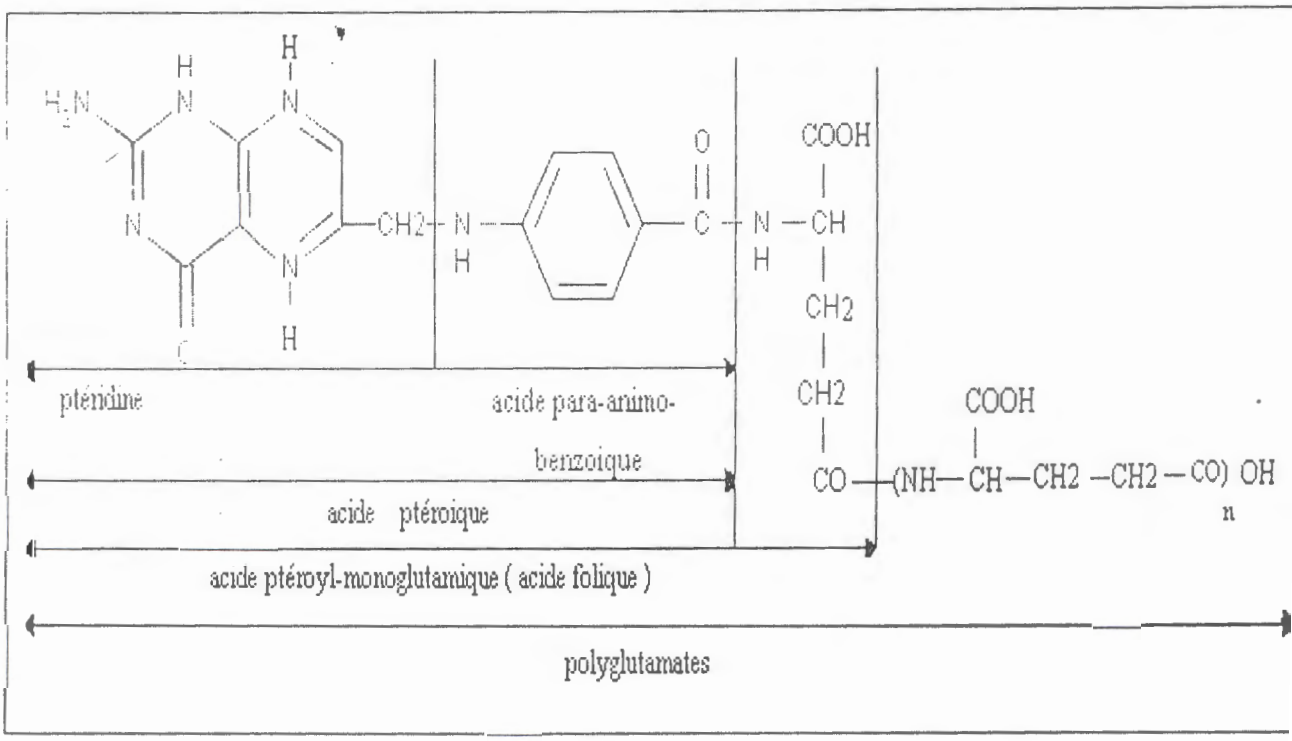


Figure3 : Formule développée de l'acide folique [36].

Chapitre III

Anémie macrocytaire

1- Anémie

1-1- Définition

L'anémie se définit par la baisse du taux d'hémoglobine au dessous de la limite inférieure de la normalité [16, 19,20] (120 g ou 7.2 mmol/l chez la femme ou l'enfant, 130 g ou 7.8m mol/l chez l'homme, 140g ou 8.4m mol/l chez le nouveau-né) [16,20]. La baisse du taux de globules rouges et celle de l'hématocrite généralement constatées en cas d'anémie ne peuvent être considérées comme des critères de diagnostic aussi valables [21]. En effet, ces trois paramètres ne varient pas forcément de façon parallèle :

En cas de microcytose, le nombre de globules rouges peut être normal, voire augmenté, alors que l'hématocrite et l'hémoglobine sont abaissés ;

En cas de macrocytose, un nombre de globules rouges abaissé peut correspondre à un taux d'hémoglobine normal. Si l'on considère que la fonction essentielle des hématies tient dans l'hématose tissulaire grâce au transport de l'oxygène par l'hémoglobine qu'elles contiennent, on peut dire que l'anémie est présente dans le premier cas, absente dans le second [16].

1-2- Mécanismes physiopathologiques des Anémies

La baisse du taux d'hémoglobine peut résulter de deux mécanismes fondamentaux, une augmentation des pertes à la quelle une augmentation compensatrice de la production médullaire ne parvient pas à faire face, ou une diminution de la production médullaire. Dans le premier cas, les réticulocytes augmentent témoignant de l'effort de la moelle qui tend à compenser l'excès de perte, et cette augmentation est légèrement retardée par rapport ou début de l'anémie, dans le deuxième cas, la baisse du taux des réticulocytes est le premier signe de l'anémie et elle est suivie de la baisse de taux l'hémoglobine on qualifie souvent les anémies du premier groupe d'anémies « régénératives » et celles du deuxième groupe « arégénératives » [21].

1-3- Classification des anémies

Suivant le taux de réticulocytes on peut déterminer si l'anémie est [22] :

1-3-1- Régénérative (ou périphérique)

Ces anémies sont liées au raccourcissement du temps de vie des globules rouges dans les suites d'une hémorragie aigue, ou d'une hémolyse, ou lors de la réparation d'une anémie centrale [17, 23].

1-3-2- Arégénérative (ou centrale) :

Ces anémies traduisent l'insuffisance de la production de la moelle osseuse. La baisse ou la non augmentation de certaines formes des globules rouges dites formes jeunes (réticulocytes) en sont les témoins [23].

Suivant le contenu de globule rouge en hémoglobine (coloration) qui seront déterminés par les indices hématimétriques [9] :

$$VGM = \frac{Hématocrite \times 10}{nombre\ des\ globules\ rouges\ en\ millions}$$

Il est exprimé en mm^3 ou femtolitre (fl).

VGM normal=80 à 100 fl.

VGM supérieur à 100 fl=Macrocytose.

C'est le premier indice important pour classer une anémie [8].

$$CCMH = \frac{Hémoglobine(g/dl) \times 100}{Hématocrite}$$

Elle est traduite en pourcentage, valeur normale : 32% à 38%.

- Normochromes :
- Hypochromes.

Il n'existe pas de d'hyperchromie.

$$TGMH = \frac{Hémoglobine(g/dl) \times 10}{Globules\ rouges(millions)}$$

Elle est exprimée en picogrammes (pg).

Valeur normale 27 à 31 pg.

Le TGMH doit suivre le CCMH.

Suivant la taille des globules rouges qui serait déterminé par l'indice hématimétriques (VGM), on peut classer les anémies en :

- Microcytaires (petits globules rouges).
- Normocytaires (globules rouges normaux).
- Macrocytaires (grands globules rouges) [9].

2-Anémies macrocytaires

2-1-Définition

La macrocytose témoigne de l'immaturité des globules rouges retrouvés dans la circulation sanguine de certains malades atteints d'anémie [24].

Les anémies macrocytaires caractérisés par un volume globulaire moyen (VGM) supérieur à 100 fl on μ^3 [15, 17]. Elles peuvent être soit régénératives à la suite d'une hémorragie massive ou d'une hyper hémolyse [17] ; le caractère régénératif affirme la nature périphérique de l'anémie [25], soit arégénératives et alors souvent associée à une mégaloblastose médullaire [17] ; le caractère arégénératif témoigne de l'origine centrale de l'anémie [25].

A partir de ces trois valeurs, nombre de globules rouges, taux d'hémoglobine, hématocrite, on peut calculer le volume globulaire moyen.

2-2- Classification et physiopathologie des anémies macrocytaires

Les anémies macrocytaires avec ou sans mégaloblastose médullaire sont volentiers liées à un trouble du métabolisme de l'acide folique et/ou de la vitamine B_{12}. Cependant certaines mégaloblastoses ou macrocytoses notamment toxiques ou congénitales ne s'accompagnent pas d'anomalies des folates ou de la vitamine B_{12} [23].

2-2-1- Anémies macrocytaires mégaloblastiques

Elles sont liées à une carence vitaminique B_{12} ou acide folique responsable d'un défaut de synthèse de l'ADN, lui même responsable d'une diminution des mitoses, de la prolongation du cycle cellulaire, de la présence dans la moelle osseuse des érythroblastes particuliers" les mégaloblastes" la grande taille est liée au maintien de capacités de synthèse de l'ADN et des protéines [26].

2-2-1-1-Carence en vitamine B_{12}

2-2-1-1-1- Maladie de Biermer (MB)

Identifiée pour la première fois par Biermer en 1868 [18, 24], et survenant chez l'adulte de race blanche à partir de 40 ans [27]. L'anémie de Biermer autre fois appelée : « anémie pernicieuse » est le prototype des anémies mégaloblastiques carentielles en vitamine B_{12} [23, 28].

Elle touche plus volontiers les femmes de plus de 60 ans. Une gastrite atrophique, acquise et définitive, cause initiale de tous les troubles ressentis est déclenchée par un

processus auto-immun [4]. Dans le sérum et le suc gastrique de ces malades, on retrouve des auto-anticorps (AAC) anti-cellules pariétales [4,17] et anti-facteur intrinsèque [4].

Les auto-anticorps anti-cellules pariétales gastriques sont dirigés contre une ATPase de la pompe à protons située dans la membrane de cellule; ils peuvent induire une gastrite chez des souris à qui on les injecte. Les auto-anticorps antifacteurs intrinsèque bloquent l'activité du facteur intrinsèque ; il y a donc diminution de sécrétion du facteur intrinsèque et blocage de son activité [4].

La présence d'anticorps anti-estomac est non spécifique de l'affection alors que les anticorps anti-facteurs intrinsèques sont spécifiques [28].

2-2-1-1-2- Gastrectomie :

Totale (et non partielle), elle se reproduit 5 à 6 ans après sa réalisation, les effets de la gastrite de la maladie de Biermer avec en plus, une carence en fer [15].

2-2-1-1-3- Syndrome de Zollinger-Ellison :

L'excès d'acidité gastrique empêche l'action du suc pancréatique pour couper la liaison B_{12}–protéine [15].

2-2-1-1-4- Gastrite atrophique banale des personnes âgées :

Une carence modérée en vitamine B_{12} est parfois constatée [15].

2-2-1-1-5- Insuffisance pancréatique externe :

Elle diminue l'absorption de la vitamine B_{12} mais trop peu pour causer une mégaloblastose vraie [15].

2-2-1-1-6- Affections iléales :

Dans l'iléon est absorbé le complexe vitamine B_{12} + facteur intrinsèque. Certaines modifications de cette partie du grêle entraînent une anémie macrocytaire :

- Résection chirurgicale ;
- Entérite régionale (maladie de Crohn) ;
- Bothriocéphale dans le grêle absorption compétitive de la vitamine B_{12} chez les mineurs finlandais ;
- Pullulation microbienne : consommation de la vitamine B_{12} alimentaire par les bactéries et atrophies de la muqueuse. Elle se voit dans les diverticuloses et les rétrécissements importants du grêle, une anse borgne après chirurgie gastro-duodénale, la sprue tropicale, l'amylose [15]

2-2-1-1-7- Par manque d'apport :

Un régime végétarien strict (sans œufs ni laitages) provoque en 5 à 6 ans une carence profonde en vitamine B_{12}. cette situation est rarement observée en Europe [15].

2-2-1-1-8- Par effets secondaires médicamenteux :

L'acide par amino-salicylique (PAS) la néomycine, la colchicine, les biguanides, les anti-H_2 ou long cours ont été retrouvés dans ces causes; le protoxyde de l'azote a pu provoquer une carence aigue [15].

2-2-1-2- Carence en acide folique

2-2-1-2-1- Par manque d'apport

- Régimes carencés : une cuisson excessive des aliments, une dénutrition provoquent en quelques semaines une carence variée en acide folique. La macrocytose et la mégaloblastose sont moins nettes que dans une maladie de Biermer, en raison de carences associées : fer, protides, cuivre, zinc, cobalt, vitamine B_6 ;
- Alcoolisme : il ne peut pas a lui seul provoquer une anémie macrocytaire (macrocytose isolée). La survenue d'une anémie doit faire évoquer un déficit en acide folique ou une cirrhose ;
- Malades en réanimation prolongée ;
- Malades âgés : ils appartiennent à un groupe fortement exposé à un tel risque (difficultés économiques, troubles masticatoires, dépendance, anorexie) ;
- Grossesse : un régime de type occidental peut être déséquilibré lors de grossesse répétée, gémellaire et allaitement. La prescription systématique d'acide folique à toutes les femmes enceintes est ainsi justifiée. Dans les pays en voie de développement, la grossesse est un facteur de risque important [15].

2-2-1-2-2- Par défaut d'absorption digestive

- Chirurgie d'exérèse du grêle ;
- Fistules digestives ;
- Maladie coeliaque : l'atrophie des cellules villositaires intestinales rencontrée dans l'entéropathie au gluten affecte le jéjunum, donc les sites d'absorption préférentielle de l'acide folique, mais aussi du fer, des protides ;
- Sprue tropicale [15].

2-2-1-2-3- Par utilisation compétitive

Dans les hémolyses chronique : l'acide folique est consommé par les nombreuse érythroblastes en division ; dans les maladies dermatologiques étendues desquamatives : psoriasis [15]..

2-2-1-2-4- Par effets secondaires médicamenteux

- Antifoliques : méthotrexates, pentamidine, pyriméthamine, triamtérène, triméthoprime ;
- Inhibiteurs de l'absorption : sulfasalazine ;
- Mécanisme mal compris : hydantoines, contraceptifs oraux oestroprogestatifs [4,15].

2-2-2-Anémies macrocytaires non mégaloblastiques

2-2-2-1- Anémies macrocytaires liée à une stimulation excessive des érythroblastes

Une augmentation de l'érythropoïèse par excès d'érythropoïétine (EPO) entraîne une macrocytose par diminution du nombre de mitoses : macrocytose des hémolyses chroniques et autres anémies régénératives [15].

2-2-2-2- Anémies macrocytaires de l'alcoolisme chronique

L'alcoolisme est cause la plus fréquente de macrocytose, généralement en l'absence d'anémie [4]. Cette macrocytose se produit en dehors de toute carence en acide folique ou de toute hépathopathie sévère. On évoque une action cellulaire directe de l'alcool sur les érythroblastes (vacuolisation du cytoplasme). Elle est isolée, sans anémie [15].

2-2-2-3 Anémie macrocytaire des insuffisances hépatiques

Les hépathopathies s'accompagnent souvent d'une anémies macrocytaires dont le mécanisme est multifactoriel : une carence en folates est fréquente par défaut de stockage hépatique et excès de pertes urinaires [4].

2-2-2-4- Anémie macrocytaire des insuffisances rénale

L'anémie est secondaire à la diminution du taux d'érythropoïétine, son intensité est corrélée à la gravité des insuffisances rénales.[25]

2-2-2-5- Macrocytose des cirrhoses et des ictères rétentionnels sévères

Il y a altération de la membrane phospholipidique du globule rouge liée à des perturbations du métabolisme du cholestérol [15].

2-2-2-6- Anémie macrocytaire des hémopathies graves

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe de maladies due à une atteinte de la cellule souche myéloïde [4, 15], et affectant surtout le sujet âgé [14].

2-2-2-7- Anémie macrocytaire des hypothyroïdies (insuffisance thyroïdienne)

Le ralentissement de l'érythropoïèse par défaut de thyroxine en est la cause[15]. Sans atteinte des lignes leucocytaires et plaquettaires [4].

2-2-2-8- Anémie macrocytaire médicamenteuse

Tous les médicaments qui bloquent la biosynthèse de l'ADN induisent une anémie macrocytaire, outre les Antifoliques, il faut citer les médicaments qui bloquent la synthèse de pyrimidines ou des purines [4] tels que l'hydroxyurée, la cytosine-arabinoside, la 6 mercaptopurine [4,15], le 5-fluorouracile et la zidovudine (AZT) [4,16].

Chapitre IV

Diagnostic d'anémie macrocytaire

1- Diagnostic clinique d'anémie macrocytaire

Le début est le plus souvent insidieux [4,16]. Les signes et symptômes d'anémie apparaissent progressivement, la carence peut être découverte en l'absence d'anémie, voire de macròcytose, lors d'une complication liée à la carence ou dans un contexte de maladie auto-immune, comme c'est parfois le cas dans le maladie de Biermer [4].

La glossite de Hunter, typique, avec langue lisse, dépapillée, vernissé et brûlures au contacte de certains aliments est fréquente [4, 16, 17], 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 [4] une hyperpigmentation cutanée est parfois notée [4, 16].

Les signes d'atteinte neurologique à type de sclérose combinée de la moelle sont surtout observés dans les carences en vitamine B_{12} [4]. Ils sont néanmoins préoccupants à cause du risque de séquelles [4, 16, 17].

Ils apparaissent après traitement insuffisant ou inadéquat de l'anémie. Ils se manifestent même parfois avant l'apparition de toute anémie, révèlent la carence en vitamine B_{12}, ou à la faveur d'une interruption prolongée de la vitaminothérapie [4, 16].

La carence folique n'est classiquement jamais responsable de troubles neurologique, en fait, on observe parfois des troubles mentaux, des syndromes cérébraux ou des neuropathies périphériques. Ces troubles peuvent être améliorés par l'acide folique mais ils pourraient être dus aussi bien à la cause de carence notamment l'alcoolisme qu'à la carence elle même [16].

Les carences en folates et surtout en vitamine B_{12} en engendrent une hyperhomocystéinemie en raison du défaut de méthylation de cet aminoacide en méthionine.

Cette méthylation est dépendante à la fois du 5-méthylytétrahydrofolate et de la méthylcobalamine [4].

Un retard de développement psychomoteur, une hypotrophie staturo-pondérale, 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 associées avec une hypotrophie fœtale, dés les malformations congénitales et des anomalies du développement, dont les mieux connus sont la spinabifida et les anomalies

apparentées [4].

Une carence profonde en vitamine B_{12} 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].

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 B_{12} réduit les anomalies morphologiques observées chez les fumeurs présentant une métaplasie bronchique malpighienne [4].

2- Diagnostic biologique d'une anémie macrocytaire

2-1- Anémies macrocytaires mégaloblastiques

2-1-1- Signes communs

* **Sur l'hémogramme :** une anémie profonde qui peut atteindre 4 à 5 g/100 ml d'hémoglobine, une macrocytose importante à 130 fl et plus, avec réticulocytes bas ; c'est une anémie arégénérative. Les globules rouges sont gros et ovalaires : macro-ovalocytes. Certains ont dans leur cytoplasme des inclusions : corps de Jolly et anneaux de Cabot. Ils sont de taille et de coloration inégales (anisocytose et polychromatophille). Les globules rouges sont bas avec une neutropénie ; les polynucléaires neutrophiles (PNN) ont des lobes nucléaires augmentés en nombre ; thrombopénie est retrouvée avec souvent une macroplaquettose visible [15, 18].

* **Sur le myélogramme :** richesse cellulaire importante, en particulier de la série érythroblastique. Ce sont en fait des mégaloblastes. De grande taille, leur noyau est fait d'une chromatine finement perlée ; le cytoplasme est bleu sombre, hyper basophile dans les stades les plus jeunes de la lignée. Ils se chargent correctement en hémoglobine aux stades ultimes de maturation.

Le contraste entre un noyau qui reste anormalement jeune et un cytoplasme qui vieillit plus vite définit l'asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique. On remarque également des anomalies de la lignée blanche et plaquettaire : cellules de grande taille avec métamyélocytes aux noyaux allongés (métamyélocytes rubanés). Les mégacaryocytes sont de grande taille. Il y a donc un contraste entre la richesse de la

moelle en précurseurs des globules rouges et l'anémie arégénérative. Cela traduit l'érythropoïèse inefficace par avortement intra médullaire [18].

* **Certaines anomalies biochimiques :** rendent compte de cette mort cellulaire avec libération de leur contenu dans le sérum : bilirubine indirecte et sidérémie augmentées par catabolisme de l'hémoglobine du cytoplasme mégaloblastique, lacticodéshydrogénases (LDH) très élevées (4 à 10 fois la normale) en raison d'une grande richesse des mégaloblastes en cette enzyme [15].

* **Quelques variations peuvent être décrites**

- des formes décapitées par une thérapeutique intempestive : la mégaloblastose disparaît en 24h, les réticulocytes augmentent des le 3e jour, les dosages de l'acide folique au de la vitamine B_{12} sont faussés. Il persiste cependant des anomalies leucocytaires pendant 2 semaines ;
- des formes où macrocytose et mégaloblastose sont masquées par une carence en fer : dans cette association, la microcytose domine et cède la place à une macrocytose après thérapeutique martiale. Dans une thalassémie, la microcytose congénitale empêche l'apparition d'une macrocytose [15].

2-1-2- Maladie de Biermer

* **Manifestations cliniques :** Un amaigrissement avec anorexie souvent intense, élective pour les viandes, des selles molles, quelques vagues douleurs abdominales donnent un aspect de maladie digestive. Il s'y associe par fois une glossite (dite de Hunter). Si des petits signes neurologiques sont notés avec notamment une abolition de la perception des vibrations du diapason, le diagnostic est fortement évocateur [15, 18].

* **Anomalies hématologiques :** typiques.

* **Dosage de la vitamine B_{12} sérique :** les taux sont inférieurs à 100 pg/ml.

* **Gastrite atrophique :** elle est visible par l'endoscopie (aires nacrées d'atrophie dans la région du fundus) prouvée par la biopsie de la muqueuse (disparition des cellules, atrophie de la muqueuse, présence de cellules lymphoplasmocytaires dans le chorion muqueux). Elle est mise indirectement en évidence par un chimisme gastrique (achlorhydrie pentagastrino-résistante, dite jadis histamino-résistante) [15].

* **Malabsorption digestive de la vitamine B_{12}** : elle est confirmée par le test de Schilling ; de la vitamine B_{12} marquée par du cobalt radioactif est donnée par voie

buccale après saturation des aires de stockage (1000 µg d'hydroxocobalamine par voie intramusculaire 2 h avant) ; les urines recueillies dans les 24 h qui suivent contiennent peu de vitamine B_{12} ; il n'y a pas eu de passage digestif. Lors d'une épreuve refaite quelques jours après avec de la vitamine B_{12} marquée et du facteur intrinsèque dans la même gélule, on obtient une nette ascension de la quantité de vitamine B_{12} dans les urines ; l'absence de facteur intrinsèque est ainsi démontré [15].

* **Des auto-anticorps divers sont retrouvés :** anti-cellules pariétales gastriques (85% des malades), anti-facteur intrinsèque (55% des malades), anti-thyroïdiens, anticorps anti-nucléaires (ACAN), facteur rhumatoïdes [15].

* **Une forme particulière où dominent les signes neurologiques parfois isolés :** troubles de la marche avec signe de Romberget syndrome pyramidal ; se voit comme première manifestation au après un arrêt intempestif d'un traitement prescrit plusieurs années auparavant. La régression des signes neurologiques à la reprise du traitement par la vitamine B_{12} est très imparfaite. On peut rencontrer des formes avec neuropathies périphériques sensitivomotrices ou désordres psychiatriques purs [15].

2-1-3- Autres carences en vitamine B_{12}

Parmi les carences en B12, 30% ne sont pas des maladies de Biermer. La plupart des causes de ce chapitre sont évidentes dès l'interrogatoire : gastrectomie, chirurgie de l'iléon, régime aberrant.

Deux erreurs peuvent être commises :

* **Faire d'une gastrique banale celle d'une maladie de Biermer :** les personnes âgées ont des gastrites de toute la muqueuse gastrique, sans note dysimmunitaire, sans perturbation profonde de l'absorbation de la vitamine B_{12}, même si les taux sériques peuvent être bas [15] ;

* **Attribuer à une maladie de Biermer une diarrhée :** qui est en fait celle d'une maladie primitive de l'iléon : colite segmentaire, pullulation microbienne, fistule post-chirurgicale [15].

2-1-4- Carences en acide folique

L'interrogatoire permet d'évaluer l'apport quotidien en acide folique. La diarrhée au long cours et les troubles digestifs font évoquer une malabsorption digestive : selles molles et abondantes, amaigrissement, petits oedèmes des membres inférieurs par hypo

albuminémie probable, douleurs osseuses des ostéomalacies [15].

Les médicaments absorbés sont relevés.

Le dosage de l'acide folique dans le sérum et les globules rouges donne une idée des stocks de l'organisme à condition de le réaliser avant toute prescription de ce produit [15].

Ce diagnostic doit être envisagé dans les anémies macrocytaires des femmes enceintes, des personnes âgées, des alcooliques ou des personnes ayant des difficultés socio-économiques [15].

Pour les autres groupes de malades, le transit du grêle, la recherche de signes cliniques et biologiques de malabsorption (calcémie, phosphatases alcalines, sidérémie, protides et albuminémie). La biopsie jéjunale, des coprocultures, la recherche d'une stéatorrhée font partie du bilan [15].

2-2- Anémie macrocytaire non mégaloblastique

Nous avons vu la liste de ces causes. Celles qui posent un vrai problème de diagnostic sont les syndromes myélodysplasiques acquis et primitifs. Leur fréquence en Europe est beaucoup plus de importante que celle des carences. Elles atteignent les personnes de plus de 60 ans. L'analyse cytologique de l'hémogramme et du myélogramme est décisive de même que l'absence de carence en acide folique et en vitamine B_{12} [15].

* **Sur l'hémogramme :** anémie macrocytaire non régénérative, macrocytose sans ovalocytose ni polychromatophilie, parfois quelques érythroblastes circulants non basophiles, une neutropénie souvent importante, des polynucléaires neutrophiles avec des noyaux condensés , non segmentés en lobes (anomalie acquise dite de Pelger-Huet), avec des granulations neutrophiles qui ont disparu ; la thrombopénie est modérée [15].

* **Sur le myélogramme :** l'érythroblastose peut être importante mais la coloration de Perls qui évolue l'hémosidérine dans le cytoplasme montre une abondance de grains, regroupés en anneau autour du noyau (ring sidéroblastes ou sidéroblastes de type 3).lorsqu'ils représentent plus de 40% des érythroblastes, on parle d'anémie sidéroblastique acquise. Un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique est noté mais c'est le noyau qui vieillit plus vite que le cytoplasme, peu chargé en hémoglobine. Chez certains malades, le myélogramme contient 5 à 20% de petits myéloblastes peu

différenciés :

Cette myélodysplasie est classée dans le groupe des anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB). Les mégacaryocytes de petite taille (micro-mégacaryocytes) sont différents des grandes des cellules rencontrées dans les anémies macrocytaires carentielles. Le caryotype, la biopsie de moelle servent à mieux définir diagnostic et pronostic : la transformation en leucémie aigué est redoutable [15].

3- Diagnostic différentiel

Quelques artefacts peuvent faire croire à une macrocytose :

Dans le myélome, les rouleaux formés par les globules rouges et dans des cryoglobulinémies des agglutinats de globules rouges. L'examen de la lame redresse ce faux diagnostic.

A côté des anomalies morphologiques, d'autres anomalies biologiques qui témoignent de l'érythropoïèse inefficace, de l'hémolyse plus intramédullaire que périphérique saut présentes :

Augmentation importante du fer sérique, de la ferritine, de la lacticodéshydrogénase sérique, élévation modérée de la bilirubine totale et surtout de la non-bilirubine conjuguée [14]

Chapitre V

Traitement d'anémie macrocytaire

1- Objectif du traitement

Le traitement vise deux objectifs :

- Corriger la carence.
- Recharger les réserves, 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 pancytopénie sévère et d'anémie profonde mal tolérée. Dans ces cas, les deux vitamines sont administrées simultanément [4,29].

2- Conduite du traitement

2-1- Anémies macrocytaire mégaloblastiques

2-1-1- La maladie de Biermer

La vitamine B_{12} est disponible sous forme de cyano ou hydroxycobalamine. On préfère ce dernier en raison d'une meilleure rétention tissulaire lors de chaque injection. [15, 30]

Les schémas d'administration sont multiples, mais tous insistent sur :

- Une voie d'administration intramusculaire ; un traitement à vie ; l'inutilité de forte dose (fuite urinaire due à la qualité limitée de TCII disponible pour le transport sérique du produit) [15, 29].
- Nous utilisons les doses suivantes : 1 ampoule intramusculaire tous les jours durant 7 jours, puis 1 toute les semaines durant 1 mois, puis 1 tous les mois durant la vie [15].

2-1-2- Les autres carences en vitamine B_{12}

En présence de régime carencés, la vitamine B_{12} par voie buccale (orale 100 µg /j) permet d'attendre l'effet des conseils diététiques [15]. Chez les gastrectomisés, la vitamine B_{12} doit être donnée par voie intramusculaire [15, 30], comme dans la maladie de Biermer, mais associée à du fer.

Les pullulations microbiennes sont traitées par désinfection intestinale. Un traitement de la maladie sous jacente doit toujours être entrepris [15]. Les aliments riches en vitamine B_{12} sont : le foie, les œufs, le lait, le poisson et les fruits de mer [30].

La cyanocobalamine ne doit pas être utilisée chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux cobalamine et chez les patients atteints de tumeurs malignes [21, 29].

2-1-3 - Anémies macrocytaire des carences en acide folique

L'acide folique en comprimés : speciafoldine 5 mg ; acide folique en ampoule injectable intramusculaire ou intraveineuse :

Folinate de calcium Aguettant 5mg [15].

L'acide folinique est commercialisé sous forme de folinate de calcium, il est le métabolite actif de l'acide folique [29].

L'acide folique est administré le plus souvent par voie orale sous forme de comprimés [30], l'administration de 1cp/j suffit, y compris quand la carence est due à une mauvaise absorption digestive [15].

On réserve la voie parentérale aux malades qui ne peuvent avaler les comprimés.

L'utilisation de l'acide folique par voie injectable est en règle réservée à combattre les effets toxiques du méthotrexate [18, 30].

La durée du traitement varie en fonction de l'étiologie de la carence [30].

L'acide folinique et l'acide folique sont contre-indiqués en cas d'utilisation isolée dans les carences en vitamine B_{12}. En effet dans ces cas, ils entraînent un épuisement rapide des faibles réserves de vitamine B_{12} et majorent ainsi le risque d'aggravation des signes neurologiques. En cas de carence mixte, il faux commencer par administrer la vitamine B_{12} [30].

2-2- Anémies macrocytaires non mégaloblastiques

Le seul problème concerne celui des myélodysplasies, aucun traitement n'est régulièrement efficace. Les transfusion du sang déleucocyté et phénotypé sont donc indispensables à partir du moment ou l'hémoglobine passe au-dessous de 8g/100ml, ou si cette anémie est cliniquement mal tolérée.

Il est parfois constaté une efficacité de l'administration d'Epo, si les taux endogènes sont inférieurs à 500UI/l. les androgènes sont rarement efficaces. Les maladies étant assimilables à des leucémies aigues, des protocoles expérimentaux de chimiothérapie sont en cours d'évaluation [15].

Discussion

L'anémie est par définition un état dans lequel la quantité d'hémoglobine circulante est abaissée au dessous des limites fixée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) [31].

L'anémie se définit au plan physiopathologique comme étant une diminution de la masse totale des hématies dans le sang circulant, avec en conséquence une diminution de l'oxygénation adéquate des tissus de l'organisme indispensable à la vie [32].

Au plan biologique et pour simplifier, une anémie et donc une baisse de l'hémoglobinémie, de hématocrite et du la nombre des hématies. Cliniquement, une anémie est caractérisée en premier lieu par, une pâleur des muqueuses [32].

Selon l'étude de C-Mathry sur la stagnation pondérale et régression psychomotrice révélant une carence en vitamine B_{12} chez 3 nourrissons, au centre hospitalier des pays d'Asie a montré :

Pour le premier patient sur le plan biologique, l'existence d'une leuconeutropénie (globules blancs : 2.75 g/l et polynucléaires neutrophiles : 0.37 g/l), anémie (concentration d'hémoglobine : 42g/l), microcytaire (VGM : 66 fl, VGM normal 80-100 fl) ; arégénérative (réticulocytes 28 g/l), nécessitant une transfusion d'urgence. Le myélogramme montrait une mégaloblastose des 3 lignées sans cellules malignes. La concentration sérique de la vitamine B_{12} était inférieur à 100 pg/ml (N= 200-950) et celle des folates supérieur à 20 ng/ml (N=3-17).

Le deuxième sujet est une fillette, âgée de 11 mois première-née, a été vue pour un arrêt de la croissance pondérale depuis l'âge de 8 mois, associer à une anorexie, des vomissements et des troubles du comportement avec somnolence, apathie et mouvais contact depuis 1 mois et demi [33].

Le bilan biologique a mis en évidence une macrocytose sans anémie : concentration d'hémoglobine à 122 g/l- VGM à 105 fl, les globules blancs étaient à 6,6 g/l avec une neutropénie discrète à 1,16 g/l et des lymphocytes normaux a 5,13 g/l. le dosage de B_{12} sérique rétrospectif avant le traitement, montrait une concentration diminuée à 39 pg/ml (normale : 133 à 675 pmol, celui des folates une concentration élevée à 29 n mol, taux normal > 6,8 n mol) [33].

Le troisième malade est un garçon de 13 mois vu en consultation pour régression

psychomotrice globale avec troubles de la relation d'allure autistique. L'enfant était nourri exclusivement au sein depuis la naissance par une mère végétalienne stricte et refusait toute autre alimentation.

L'hémogramme montrait une concentration d'hémoglobine à 108 g/l et une macrocytose à 105 fl, des globules blancs étaient à 8 g/l dont 0.73 g/l de polynucléaires neutrophiles, les plaquettes sanguines à 340 g/l. La concentration circulante de vitamine B_{12} était effondrée à 28 μ mol/l (N= 160-240 μ mol/l) les folates étaient élevés à 27 ng/ml, la chromatographie des acides organiques urinaires a trouvé une acidurie méthylmalonique et une discrète homocystéinurie [33].

Une anémie est dite macrocytaire lorsque le volume globulaire moyen (VGM) est supérieur à 100 μ m^3 ou à 100 femtolitres.

Elle est à la deuxième place des anémies nutritionnelles en milieu tropical après les anémies par carence martiale, que se voit à tout âge, mais les personnes les plus exposées sont les nourrissons, les enfants d'âge préscolaire, les femmes enceintes et les allaitantes et les personnes âgées [2].

Selon des travaux menée par Djibo et ses collaborateurs sur l'anémie macrocytaire à propos de 85 cas, sur un groupe de patients au service de médecine interne hôpital national de Niamey et faculté des sciences de la santé (département de médecine), université Abdou Moumouni, Niamey, (Niger) ; le volume globulaire moyen (VGM) > 100 μ^3, (hémoglobine < 11 g/100 ml, absence de transfusion sanguine récente dans les antécédents).

Les concentrations sanguines en folates et en vitamine B_{12} n'ont pas été déterminées et les principales constatations sont :

Une prédisposition pour les sujets âgés de 45 ans et plus et les enfants de 3 à 6 ans; on note une prédominance féminine probablement due à la multiparité et concernant surtout les femmes en âge de procréer ; une provenance plus urbaine que rurale ; un niveau socio-économique bas. Une anémie clinique d'intensité variable, généralement bien supportée, les étiologies sont dominées par la malnutrition, les hémoglobinopathies, les paludismes et les hémopathies. Une anémie macrocytaire arégénérative doit faire rechercher, outre une cytopathie mitochondriale et une anémie thiamine-sensible, une anomalie des folates et ou des cobalamine :

1) malabsorption des folates, déficit en méthionine synthétase et déficit en dihydro-folate

réductase, ne concernant que le métabolisme des folates et s'accompagnent d'une homocystinurie élevée dans excrétion d'acide méthylmalonique :

2) malabsorption de la vitamine B_{12} (maladie d'Imerslund) [2].

Un défaut de transport des cobalamines par déficit en transcobalamine II (TCII) et défaut de métabolisme des cobalamines, concernant à la fois le métabolisme des vitamine B_{12} et des folates et s'accompagnent d'une hymocystinurie avec élévation de l'acide méthylmalonique. Ce défaut consiste en un déficit des deux formes actives de la vitamine B_{12} la méthylcobalamine, coenzyme de la méthionine synthase impliquée dans la synthèse de la méthionine, et l'adénosylcobalamine, coenzyme de la méthylmalonyl COA [34].

Les anémies macrocytaires mégaloblastiques sont dues à une carence en acide folique ou en vitamine B_{12} (indispensable à la réduction de l'acide folique), ce qui bloque les possibilités de synthèse de l'une des bases (thymine) de l'acide désoxyribonucléique. Les altérations portent sur tout les tissus à renouvellement rapide : la moelle osseuse est la première touchée, les lignées blanches et plaquettaires autant que la rouge [34].

La maladie de Biermer est une maladie ou un facteur familial peut être retrouvé. Elle est plus fréquente après 50 ans. Elle résulte de phénomènes d'auto-immunisation ou niveau de la muqueuse gastrique. La carence en vitamine B_{12} est due à l'absence de facteur intrinsèque, s'explique par la destruction par les lymphocytes auto-réactifs qui l'infiltrent, des cellules pariétales de l'estomac qui sécrètent aussi l'acide chlorhydrique. Ceci rend compte du fait que la maladie de Biermer s'accompagne constamment d'une achlorhydaire histamino-résistante.

Environ, 70% des sujets ont des anticorps anti-facteurs intrinsèque très caractéristique. Une thrombopénie modérée est possible, voir une leucopénie, mais l'atteinte profonde des trois lignées réalisant une forme pancytopénique est rare [21].

Selon l'étude de A. Kharchafi sur la maladie de Biermer et thrombose veineuse à propos de deux observations dans le service de médecine B, à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V, Rabat au Maroc, un patient âgé de 24 ans hospitalisé pour anémie sévère et syndrome cave supérieur.

Le plan a révélé une thrombose cave supérieure ainsi qu'une anémie mégaloblastique avec une note d'hémolyse, rattachée à une maladie de Biermer [35].

L'examen clinique, notait une pâleur cutanéomuqueuse fananche avec un syndrome cave

Chapitre VI

Discussion

supérieur évident sans autres anomalies.

L'hémogramme révélait une anémie profonde (hémoglobine à 5,7 g/dl) normochrome, macrocytaire (VGM a 105 μ^3) [35].

Une autre patiente âgée de 35 ans qui a présenté deux épisodes de thrombophébite [surale droite, puis gauche], associées à une anémie macrocytaire en rapport avec une maladie de Biermer [35].

L'hémogramme a montré des globules blancs à 7300/mm^3, une hémoglobine à 13.6 g/dl avec un VGM à 100,2 μ^3 et des plaquettes à 278000/mm^3.

Dans les deux cas, la maladie de Biermer est compliquée de thrombose veineuse, récidivante dans la seconde observation [35].

Dans les anémies macrocytaires non mégaloblastiques, le taux de folate et vitamine B_{12} sont normaux, les mégaloblastes sont rares ou absents. Les polynucléaires polysegmentés ne s'observent pas. Il s'agit donc d'anémies « réfractaires » aux vitamines [34].

Concernant l'alcoolisme, il y a quasiment toujours une macrocytose chronique (souvent sans anémie nette), par dysérythropoïèse directement provoquée par l'alcool. En cas d'intoxication aiguë, on peut observer une anémie par blocage aigu de l'érythropoïèse, avec neutropénie et thrombopénie parfois majeurs, régressant en 2 à 5 jours avec l'arrêt de l'intoxication.

L'hypothyroïdie par ralentissement des mitoses est réparable par l'opothérapie [34].

Les myélodysplasies ou anémies réfractaires, il s'agit soit d'anémie chronique, d'aggravation progressive, conduisant à des transfusions itératives, soit d'état préleucémiques [34].

Les anémies cirrhotiques alcooliques sont les plus souvent macrocytaires.

À la clinique médicale au sein de l'hôpital d'instruction des anémies du Val de Grâce en France. J-S.Bladé a réalisé une étude sur le diagnostic des anémies au cours des cirrhoses alcooliques sur 50 cirrhotiques alcooliques et il a trouvé que le VGM médian est à 104 fl ; il est supérieur à 100 fl pour 24 d'entre eux (80%), sur une autre série un peu plus ancienne de 30 cirrhotiques alcooliques, les significations éthyliques sont incertaines, le diagnostic d'une anémie chez le patient cirrhotique éthylique est incertain, car elle est souvent la conséquence de la macrocytose simple des alcooliques ; la régression à la faveur d'un servage en alcool permet de retenir le diagnostic [36] .

La vitamine B_{12} ou cobalamine provient uniquement d'aliments d'origine animale. Dans l'intestin, elle se lie au facteur intrinsèque synthétisé dans les cellules pariétales gastriques, dans l'entérocyte, la vitamine absorbée est ensuite libérée vers la circulation portable puis vers les tissus grâce à 2e transporteur, la transcobalamine II, la vitamine B_{12} sous sa forme réduite (cobalt mono-ou divalent) est un coenzymes [37].

Le déficit en vitamine B_{12} chez le nourrisson peut résulter de 3 mécanismes : la carence d'apport, les anomalies d'absorption et les erreurs innées du transport ou de métabolisme, nous apportons ici 3 observations de carence d'apport.

Les manifestations cliniques sont peu spécifiques comportant un arrêt du développement staturo-pondéral et psychomoteur chez les nourrissons âgés de plus de 2 mois. Les lésions neurologiques pouvant être irréversibles, il est capital de connaître les facteurs de risque, d'établir le diagnostic précocement afin d'instaurer rapidement le traitement substitutif [33].

Les facteurs : le déficit en DHFR est très rare, puisque trois cas ont été jusqu'ici rapportés et d'ailleurs contestés car un de ces cas correspondait en fait à un déficit en transcobalamine II. Il est caractérisé par une pancytopénie apparaissant dès les premières semaines de la vie et une moelle très riche et mégaloblastique. Les taux de folates sériques et érythrocytaire sont nombreux voire élevés [37].

Les signes cliniques sont en rapport avec le syndrome anémique associé souvent à des troubles non caractéristiques et inconstants (anorexie, diarrhées, vomissement, stagnation pondérale). À l'examen clinique, outre la pâleur et l'hypotonie chez le nourrisson, on peut observer un subictère et une splénomégalie.

Les manifestations neurologiques à type de crises convulsives, retard psychomoteur observées de façon quasi constante au cours des anomalies métaboliques des folates et ses Cbl.

Les troubles neurologiques de la carence en vitamine B_{12} sont polymorphes. les causes de la carence sont dominées par la maladie de Biermer et le syndrome de non dissociation de la maladie de Biermer et le syndrome de non dissociation de la vitamine B_{12} fréquent chez les sujet âgé. Donc il s'agissant d'une étude rétrospective sur 11 ans, elle a inclus les patients ayant des troubles hématologiques [14].

L'étude menée par Z-tazi-Mezalek sur les troubles neurologiques par carence en vitamine B_{12} (étude rétrospective de 26 cas) au service de médecine interne au Maroc, a

montrée qu'il y a vingt-six observations qui ont été analysées. Il s'agissait de 11 femmes et de 15 hommes avec un âge moyen de 50 ± 14.5 ans.

Les signes neurologiques étaient représentés par un tableau de sclérose combinée de la moelle, une neuropathie périphérique des paresthésies isolées, et un syndrome pyramidal des membres inférieurs.

Les signes neurologiques avaient révélée la carence en vitamine B_{12} dans quatre cas orientés par les donnés de l'IRM médullaire dans deux cas. Le taux moyen d'hémoglobine était de 6,2 ± 2,6 g/dl. Le VGM moyen de 109 ± 56 fl, huit patients avaient une anémie macrocytaire, neuf une bicytopènie et huit une pancytopénie profonde. Les causes de la carence en vitamine B_{12} étaient une maladie de Biermer, un syndrome de non dissociation de la vitamine B_{12} et une gastrectomie [38].

Chez six patients, aucune étiologie n'avait été retrouvée, l'administration parentérale de cyanocobalamine avait entraîné une amélioration des troubles neurologiques dans 14 cas. Les patients avec troubles neurologiques avaient des taux élevé d'hémoglobine et de plaquettes [38].

Enfin, une anémie macrocytaire peut révéler ou accompagner d'autres pathologies, notamment un syndrome myélodysplasique ou une autre pathologie hématologique, un alcoolisme ou une insuffisance thyroïdienne (hypothyroïdie, aplasies médullaires) [4].

Conclusion générale

L'anémie macrocytaire est une forme fréquente d'anémie, elle est souvent le fait d'une carence en folate et/ou en vitamine B_{12}, qu'elle soit due à un défaut d'apport, à une malabsorption, à un excè de consommation ou à une anomalie congénitale d'un de ces métabolismes. Mais l'éthylisme chronique reste la cause la plus fréquente de ce type d'anémie.

Elle peut révéler ou accompagner d'autres pathologies, notamment un syndrome myélodysplasique ou une autre pathologie hématologique, un alcoolisme ou une insuffisance thyroïdienne .

L'anémie macrocytaire est diagnostiquée plus souvent chez les sujets de plus de 45 ans, mais aussi les enfants de 3 à 6 ans et les femmes en âge de procréer. La multiparité (5 grossesses et plus).

L'examen du frottis sanguin et éventuellement de la moelle, complété par un bilan biologique, permet d'identifier la cause de l'anémie macrocytaire. 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.

Références bibliographiques

1- Fédération leucémie espoir Design : la face nord du net-contacter le webmaster a propos de ce site- Site hébergé par Médicalistes (2007) : http://www.leucémie-espoir.org/Spip/articl.html p: 01.

2- A.Djibo; M.Doudo Halidou; G.Granic et H.Degbey, Anémie macrocytaire enquête Diagnostique à Niamey (Niger), Médecine d'Afrique noire: (2000), p.79,81,82.

3- R.Zittoun; J.Zittoun j, Anémies mégaloblastiques, In : Berton-Gorius J, Reyes F, J Rochant H, Rosa J, Vernant JP.eds. Hématologie de Bernard Dreyfus, 3ème éd Paris Flammarion Médecine-Science, (1992) p:523.

4- J.R.Zittoun, Anémies macrocytaires carentielles –Encycl Méd chir (édition scientifiques, et médicales Elservier SAS, Paris, tous droits réservés) Hématoligie, 13-001-A-10, (2002) p 1-10.

5- C.Sigogneau; P.Dassier, transfusion sanguine (1996) p : 2, 3.

6- H.Herman; J.F.Cier, Précis de physiologie 4ème éd, Masson, Paris (1976), p : 75, 83, 95,97.

7- M. Piette ; C. Piette; Masson et Cie, Abrégé de cytologie et de physiologie hémathologiques, Editeurs 120, Boulevard Saint-Germain 75006, Paris (1975) p : 1, 5, 6.

8- F. Smaïli, Abrégé d'hématologie, office des publications universitaires, 1, place centrale de Ben-aknoun (Alger) (2003) p : 10, 13, 21,23.

9- D.Bachir ; S.Belabes; F.Smaîli et K.Bouzid, Hématologie S_4 clinique Tome I Réimpression (1989) p :1, 6, 7..

10- S. Wright, physiologie-Applique à la médecine, 2ème éd, 3ème tirage (1989) p :15, 16,19, 20,27.

11-F.Meriane, Manuel d'hémostase. Professeur d'hématologie à l'I.N.E.S.S.M d'Alger (1993) p : 13.

12-J.Bernard; J-P.Levy; B.Varet et J.P-Caluvel, hématologie. Edition Masson, Paris, (1990) p :21,30,31,33,53,64,66,79.

13-Anonyme, Eléments d'hématologie, Edition O.P.U, 3ème trimestre (1977) p : 28, 29,32.

14-G. Schaison; A. Baruchel et T. Leblanc, Hématologie de l'enfant. Médecine-Sciences. Flammarion, 75006 Paris (1995) p 72-81.

15-J. Zittoun. Anémie macrocytaire de l'adulte : physiopathologie, étiologie, diagnostic et traitement. La revue du praticien 2000-50. Paris (1998) p 2059-2065.

16-R.Zittoun; M.Samama et J.P.Marie, Manuel d'hématologie, 4ème édition. Dion éditeur. Paris (1992) p 26, 55, 56, 57, 58, 66.

17-R.Zittoun ; M.Samama et A. Bernardon, Manuel d'hématologie. Dion éditeur. Paris (1982) p 23, 56-64.

18-A. ORSINI ; H. Perrimond ; L- Vovan et M. Mattei, Hématologie pédiatrique. Flammarion Médecine-sciences, 75006 Paris (1982) p : 84-87, 89.

19-J.Quevauvilliers ; A.Smogyi et A.Fingerhut, Dictionnaire médicale 4ème éd,Masson,Paris (2004) p 48.

20-F. Garban et C. Barro, Guide pratique d'hématologie, MASSOWS. AS-120, bd Saint-Germain, 75280 Paris cedex 06 (2003) p 19.

21-J. BERNARD ; J.-P.lévy ; B-Varet ; J.-P. Clauvel ; J.-D. Rain et Y. Sultan, Hématologie, 9ème édi MASSON SA-120, bd Saint Germain, 75280 Paris cedex 06 (1998) p 70, 71.

22-A. Naser, Anémie carentielles. IN : Farida Sed Abrégé d'hématologie office des publications universitaires. (2003) p 58-66.

23-H. Wajman ; B. Lantz et R. Gviot, des maladies du globule rouge. Paris. Inserm. Flammarion Médecine-sciences (1992) p 125-129.

24-B. Cooper, Les anémies macrocytaires mégaloblastiques. In : longpré B. les anémies. 2ème éd. Montréal. Canada. Masson p-69, 70.

25-A. Berrah, Les anémies. Saidal Santé N°4. Groupe Saidal (2002) p 60-64.

26-J-J. Setto. Anémies macrocytaires et mégaloblastiques. Corpus, Médical-Grenoble. (2005).

27-B. Belair. Dictionnaire médical clinique pharmacologique et thérapeutique 3ème ed, 2ème tirage. Office de publication universitaires. Alger (1994) p 276-287.

28-G. Bouvenot ; B. Devulder ; L. Guillevin ; P. Queneau et A. Schaeffer, Pathologie médicale (Gastro-enthérologie, Hépatologie, Hématologie) Masson SAS, 75280 Paris cedex 06 (1995) p 390, 391, 394.

29-F. Gimenez ; M. Brazier ; J. Calop ; T. Dine et L. Tchiakpe, Pharmacie clinique et Thérapeutique. Saint-Germain, 75280 Paris cedex 06- p 399-401.

30-E. Salary et P B. jean, Thérapeutique pour le pharmacien hématologie (1999).

31-WHO. Turning the tide of malnutrition: responding to the challenge of the 21st centry, Genève: WHO, 200 5WHO/NHD, 00, 7.

32-C. Trumel ; N.Bourges-Abella et A. Diquelou, syndrome anémique en hématopathologie, EMC. Vétérinaire 1 France (2004) p 154.

33-C. Mathey ; J.-Dimarco ; A. Poujol ; M.-A. Coumelle ; V. Bervaut ; M.-O. Livet ; B. Chabrol et G. Michel, stagnation pondérale et regréssion psychomotrice révélant une carence en vitamine B_{12} chez 3 nourrissons Archives de pédiatrie 14 (2007) p 467-471.

34-P.Casassus, Diagnostic des anémies macrocytaires, Encycl.Méd.Chir. (Elsevier, Paris).Akos Encyclopédie Pratique de médecine 4-0015 (1999) p : 1, 2, 3, 4.

35-A. Kharchafi ; Z. Oualim ; T.A mezyane ; F. Mahassin ; D. Ghafir ; V. Ohayon et M.I. Archene, Maladie de Biermer et thramdose veineuse (2002).

36-J-S. Bladé ; J. Blondon ; T. Carmoi ; M. Zyani ; D. Bécharde et J.-P. Algayres, Diagnostic des anémies au cours des cirrhoses alcooliques, la revue de médecine interne (2007).

37-J. Zittoun, Manifestations hématologiques des anomalies des folates et des cobalamines (1998).

38-M. Maamar ; Z. Tazi-Mezalek ; H.Hamouche ; W.Ammouri ; M.Zahlane ; M.Adnaoui ; M.Aouni ; A.Mohattane et A.Maaouni, les troubles neurologiques par carence en vitamine B_{12} : étude rétrospective de 26 cas, la revue de médecine interne 27 (2006) p 442-447.

Date de soutenance : 21 juin 2007

Thème

Anémie macrocytaire

Résumé

Biologiquement, une anémie est caractérisée par une baisse de l'hémoglobinémie, d'hématocrite et de la numération des hématies.
Les anémies macrocytaires sont caractérisées par un VGM supérieur à 100 fl. Elles peuvent être soit régénératives à la suite d'une hémorragie massive ou d'une hyper hémolyse, soit arégénératives et alors souvent associée à une mégaloblastose médullaire.
Elles sont liées à un trouble du métabolisme de l'acide folique et/ou de cobalamine.
L'examen du frottis sanguin et éventuellement de la moelle, complété par un bilan biologique, permet d'identifier la cause de l'anémie macrocytaire.

Mots-clés : folates, cobalamines, mégaloblastose, macrocytose, régénératives, arégénératives, homocystéine, maladie de Biermer, affections congénitales.

ملخص:

بيولوجيا، فقر الدم يتميز بانخفاض نسبة الهيموغلوبين و معدل كريات الدم الحمراء بالنسبة لكريات الدم البيضاء.
فقر الدم الماكروسيتي يتميز ب VGM (حجم كروي متوسط) أكبر من 100 فل. يمكن أن يكون متجدد بعد حدوث نزيف حاد أو تحلل حاد لكريات الدم الحمراء ، أو غير متجددة.
غالبا يكون مرافق لتضخم نخاعي.
و هو ناتج أساسا عن اضطراب ميتابوليزم الفيتامين B_{12} و B_9 .إختبار الصفائح الدموية و كذا النخاع يكون مكمل بتحليل بيولوجي يسمح بالتعرف على أسباب فقر الدم الماكروسيتي.

الكلمات المفتاح:

فيتامين B_9 (فولات) ، فيتامين B_{12} (كوبالمين)، ميقالوبلاستوز، ماكروسيتوز، متجددة، غير متجددة، أموسيستين، مرض بيارمر، إصابات تناسلية.

Summary

Biologically, an anaemia is characterized by a decrease of the hemoglobinemia, of hematocrit and the numeration of the red blood corpuscles.
The macrocystic anaemia is characterized by a VGM superior to 100 fl. They can be either regenerative following a massive hemorrhage or a hyper hemolyses, either arégénératives and then often associated to a medullar mégaloblastose. They are bound to a trouble of the metabolism of the folic acid and/or the cobalamin.
The exam of the blood smear and possibly of marrow, completed by a biologic balance, permits to identify the reason of the macrocystic anaemia.

Keywords: folates, cobalmin, mégaloblastos, macrocytos, regenerative, aregenerative, homocystéine, illness of Biermer, congenital affections.