



# Pathologie HEMATOLOGIE

Objectif N° 297

## Anémies carentielles (1)

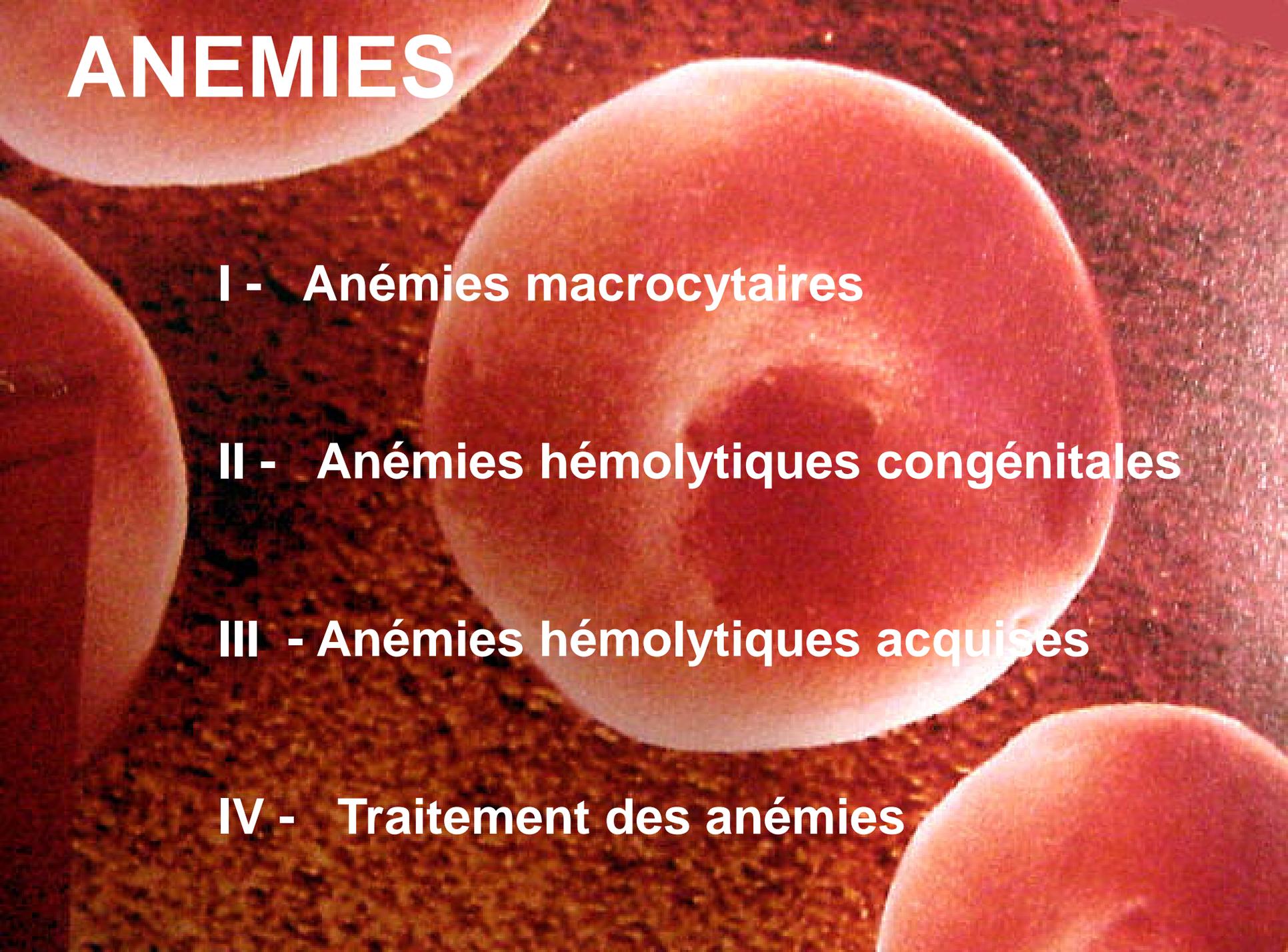
*Pr Dominique Bordessoule*



Université  
de Limoges

FACULTÉ  
DE MÉDECINE

# ANEMIES

A microscopic view of several red blood cells (erythrocytes) against a dark, textured background. The cells are spherical and have a reddish-orange hue. One cell in the center is particularly prominent, showing a darker central area (the nucleus or nucleolus) and a lighter outer ring. Other cells are partially visible around it, some in the foreground and some in the background.

**I - Anémies macrocytaires**

**II - Anémies hémolytiques congénitales**

**III - Anémies hémolytiques acquises**

**IV - Traitement des anémies**



# ANEMIES MACROCYTAIRES

## DEFINITION

Rappel physiologique

## I - ANEMIES MACROCYTAIRES CARENTIELLES

- A - Diagnostic clinique
- B - Diagnostic biologique
- C - Diagnostic etiologique
  - 1 - Carences en B12
  - 2 - Carences en Acide Folique
  - 3 - Carence mixtes

## II - ANEMIES MACROCYTAIRES NON CARENTIELLES

- A - Etiologie medicamenteuse
- B - Alcoolisme
- C - Insuffisance medullaire

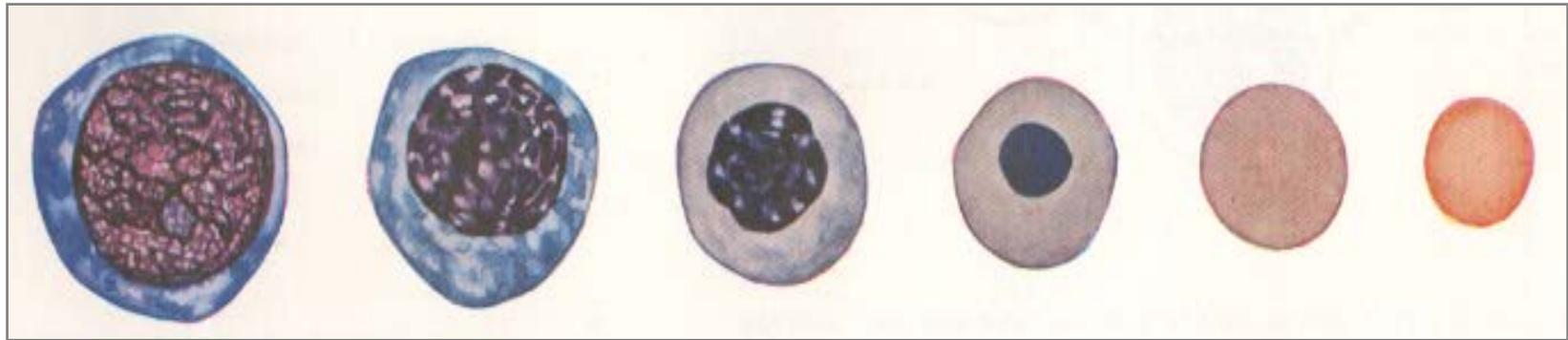
# ANEMIES MACROCYTAIRES

## Définition:

- ◆ Les Anémies Macrocytaires sont caractérisées par **une augmentation du VGM >100m<sup>3</sup> ou fl (10 -15)**
  
- ◆ Elles peuvent être
  - régénératives: Hémolyse / Hemorragie
  
  - arégénératives: dyserythropoiése
    - ☞ moelle riche / bloquée
      - **Carence en B12 / A. Folique**
        - ☞ Mégaloblastique
      - **Myélodysplasies / A. Réfractaire**
  
- ◆ En France, la cause la plus fréquente: **alcoolisme**

# Maturation érythroïde

← 5 jours →



*Proerythroblaste*

*Erythroblaste  
basophile*

*Erythroblaste  
polychromatophile*

*Erythroblaste  
acidophile*

*Réticulocyte*

*Erythrocyte*

# RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

## 1- Erythropoïèse

➤ Dans les érythroblastes, sous l'action de **l'Erythropoïétine**, 2 mécanismes

simultanés sont responsables de la maturation:

☞ **Noyau** action du DNA ↑ divisions cellulaires

☞ **Cytoplasme** action du RNA ↑ synthèse d'Hb

➤ **Coordination de maturation nucléocytoplasmique:**

☞ concentration d' Hb à 22% ↑ arrêt des mitoses

☞ concentration d' Hb à 32% ↑ arrêt des synthèses cytoplasmiques

## 2 - Dysérythropoïèse

➤ Cercle vicieux:



*forte érythroblastose inefficace*

*"avortement" intra-médullaire*

*diminution des réticulocytes*

*anémie: augmentation de EPO*



➤ Carence en B12 et folates B9 :

☞ *pathologie du DNA: mitoses ralenties*

☞ *maturation cytoplasmique à vitesse normale*

**asynchronisme de maturation : mégaloblastose**

## 3 - Les vitamines

### 3-1- Acide Folique (B9):

- vitamine hydrosoluble thermolabile
- chimie: Acide pteroyl-monoglutamate  
Acide pteroiqque + A. Glutamique
- besoins: 200 à 400 mg/j ➤ grossesses, allaitement, etc ..
- métabolisme:

- apport alimentaire:

**légumes verts frais, thermolabile**  
**foie, levure, Bactéries**  
+ **réserves faibles 4 mois**

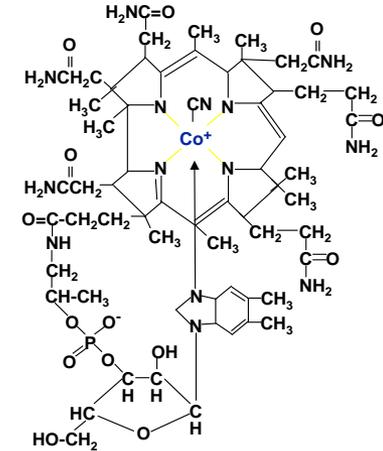
- absorption intestinale proximale  
sous forme d'A. monoglutamate
- cellules intestinales + foie:  
serum lié à des protéines non spécifiques  
réduction DHF+THF  
transport plasmatique: methyl-THF  
forme active: polyglutamates.



© 1999 Wadsworth Publishing Company/ITP

## 3-2- Vitamine B12:

- **chimie:** Cyanocobalamine  
noyau tétrapyrrolique + Cobalt
- **besoins:** 3 mg/j
- **métabolisme:**



- **apport alimentaire:**

protéines animales: viandes, poissons, oeufs, lait  
 ↳ réserves : hépatiques **5ans**

- **absorption:**

**estomac:** dissociation par HCl

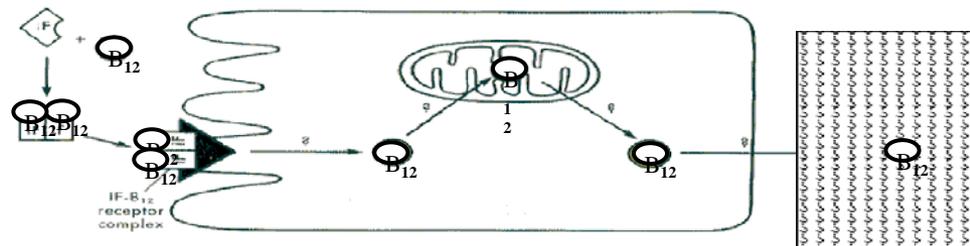
sécrétion de **Facteur Intrinsèque**

**intestin distal:** récepteur pour FI+B12

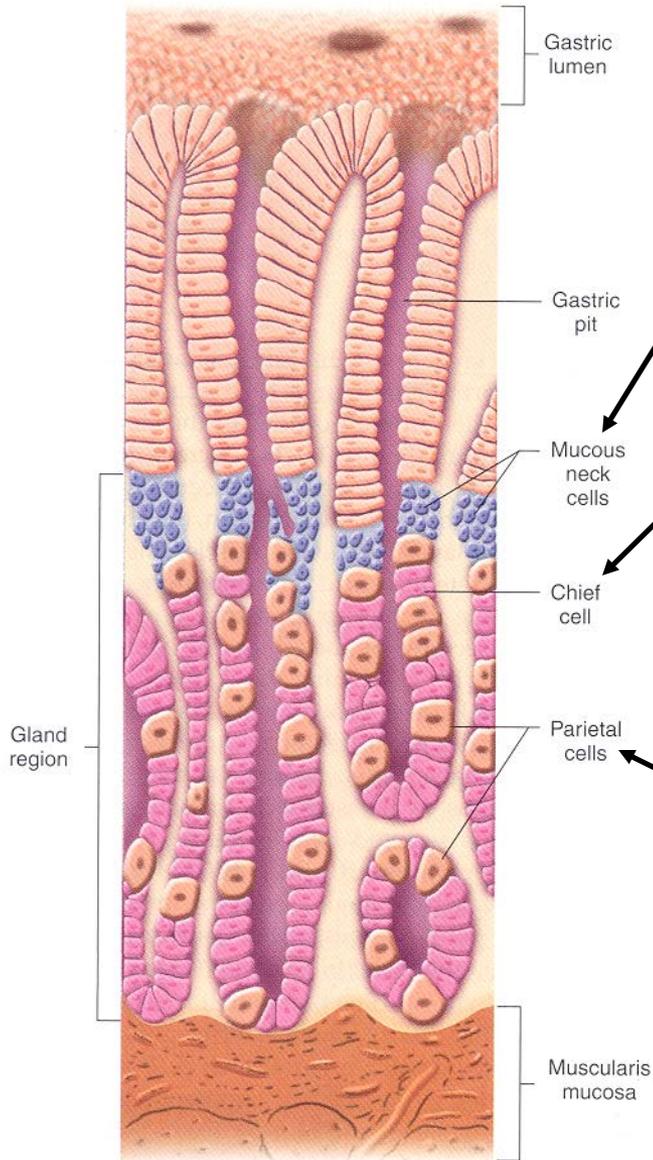
dissociation FI-B12: B12 absorbée

- **transport** de la méthyl Co par les transcobalamines TCO II  
 les TCO I et II fixent la B12 sans relarguer aux tissus

- **si carence:** **accumulation d'un précurseur toxique pour la myéline:**  
 acide acétyl malonyl CoA



# Secretions gastriques



Cellules muqueuses

sécrètent **mucus**

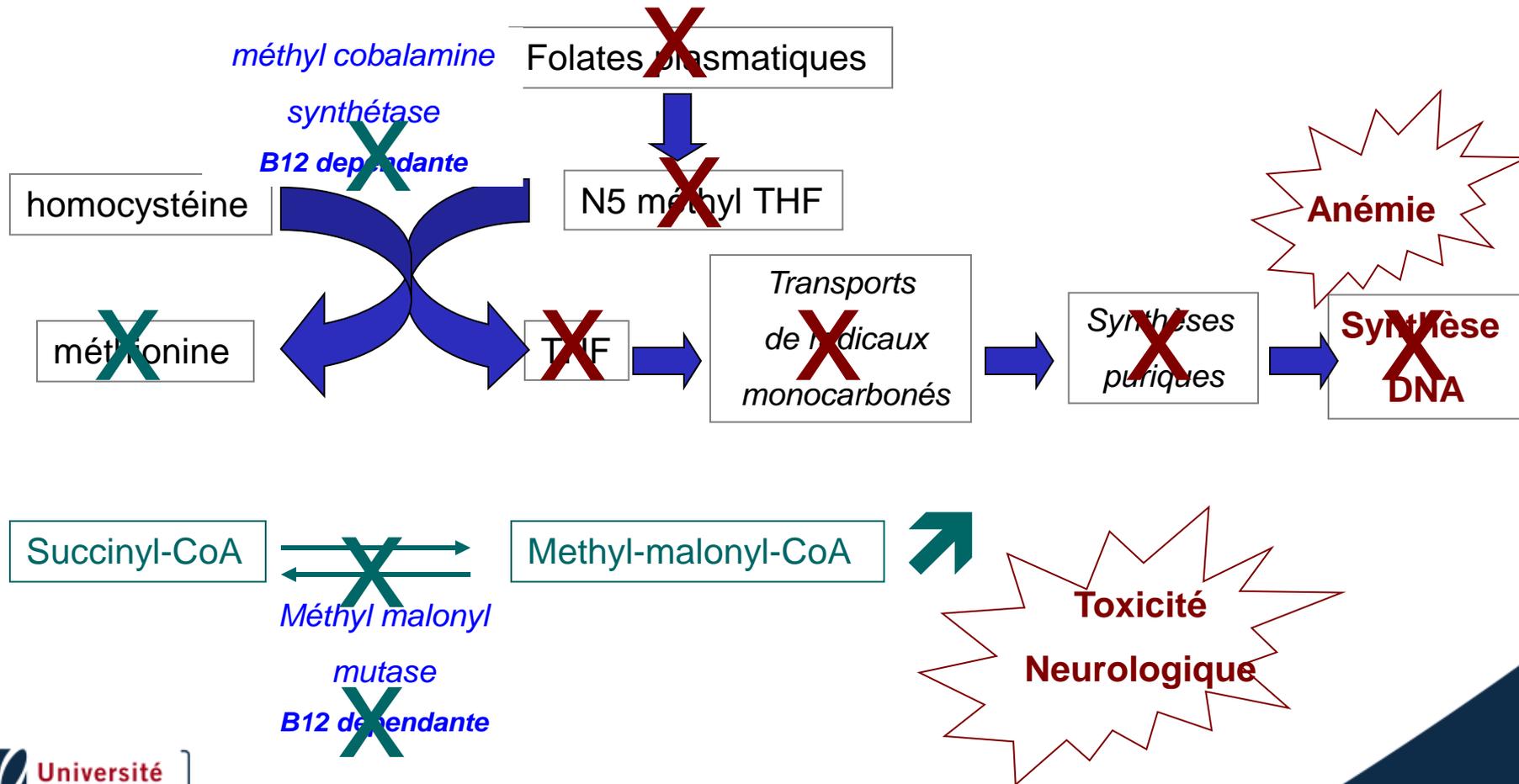
protège l'estomac contre la digestion enzymatique

Cellules intermédiaires **secretent pepsinogen**

Cellules pariétales sécrètent

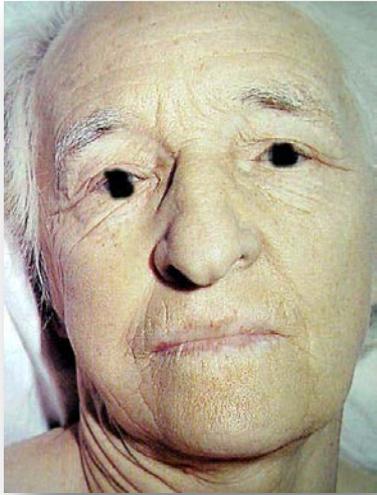
- acide chlorhydrique (HCl)
- Facteur Intrinsèque (IF)

### 3-3- Fonctions métaboliques:



# I - ANEMIES MACROCYTAIRES CARENTIELLES

## ex : la maladie de Biermer



ans

- maladie auto-immune liée à un AC anti -Facteur intrinsèque  
+ carence en vitamine B12
- épidémiologie: rare prévalence 0.1% de la pop générale et 1.9% > 60
- prédisposition génétique: femme 50-60 ans terrain auto-immun  
*Auto AC anti facteur intrinsèque*

## A - DIAGNOSTIC CLINIQUE:

### 1- Syndrome Anémique

#### *d'installation progressive "anémie pernicieuse"*

- ☞ profonde et bien tolérée
- ☞ peu de signes fonctionnels
- ☞ pâleur +++

### 2- Syndrome Digestif:

#### ➤ *glossite de Hunter:*

- ☞ atteinte spécifique de la langue
- ☞ évoluant en 2 phases: inflammatoire ( lisse,

algique)

atrophique vernissée

- épigastralgies, dyspepsie
- troubles du transit ( nausées, vomissements, diarrhée)  
précèdent de quelques mois l'anémie



### 3- Syndrome Neurologique:

#### a - Sd neuro-anémique ou sensitivo-moteur

“ **sclérose combinée de la moelle** ”

☞ SPECIFIQUE d'un déficit en B12, il associe:

##### ➤ **Sd cordonnal postérieur**

☞ *troubles de la sensibilité profonde*  
*paresthésies , aréflexie, ataxie,*  
*sensibilité au diapason* ⚡

##### ➤ **Sd pyramidal**

☞ *parésies des 4 membres, paraplégie*

*Aggravation si traitement par folates lors d'une carence en B12*

#### b - Troubles neuropsychiatriques

- *troubles mnésiques*
- *syndrome dépressif*
- *hallucinations*
- *somnolence*

## B - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE:

### 1- NFS: pancytopénie

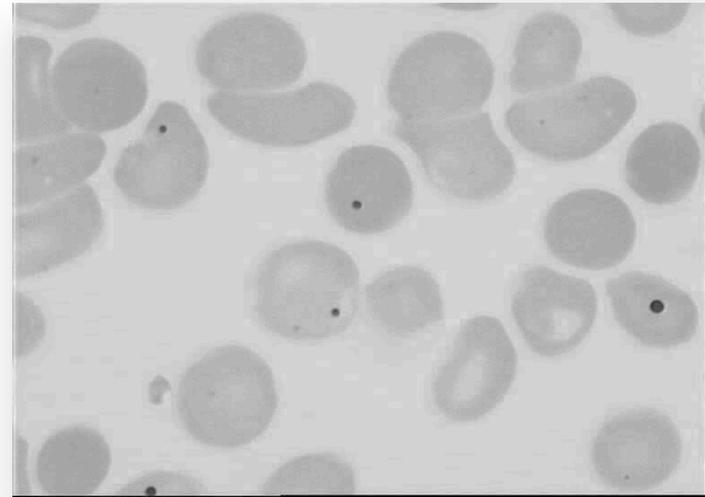
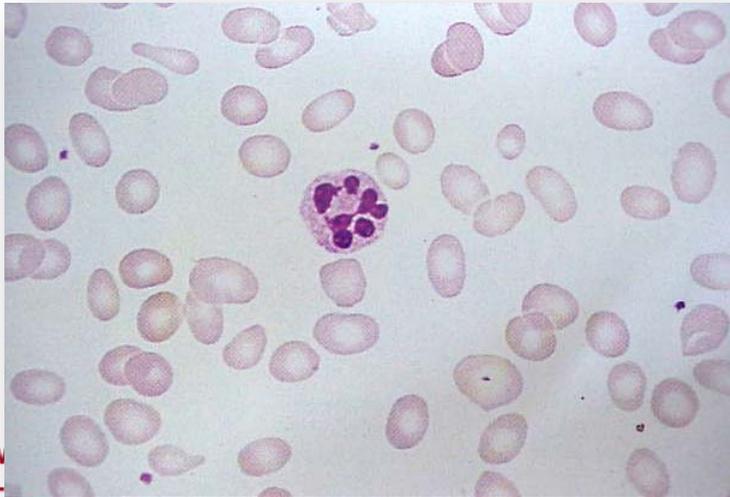
#### ➤ Anomalies de la lignée rouge:

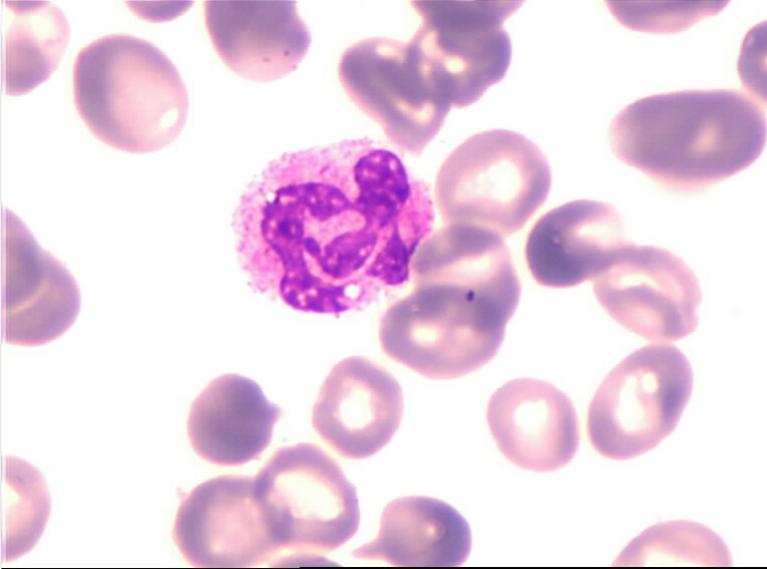
☞ **Anémie très macrocytaire  $>120\mu^3$**

*normochrome (TCMH ↗ mais CCMH normale), arégénérative  
déviation à droite de la courbe de Price-Jones (  $d > 9m$  )*

☞ sur le frottis: **anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie  
schizocytes, corps de Joly / anneaux de Cabot**

☞ D# avec les fausses macrocytoses  
=> agglutinines froides





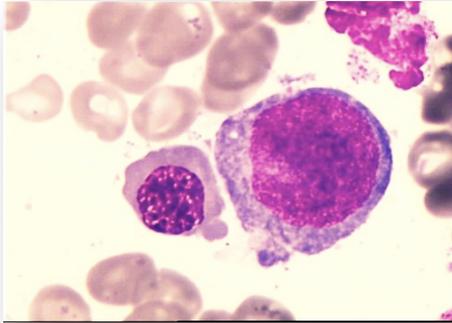
## ➤ Anomalies de la lignée blanche:

- ☞ leucopénie modérée:  $2000/3000\text{mm}^3$
- ☞ neutropénie avec **dévi**ation de la formule d'ARNETH à droite
- ☞ Polynucléaires hypersegmentés +++ (5 à 6 lobes)

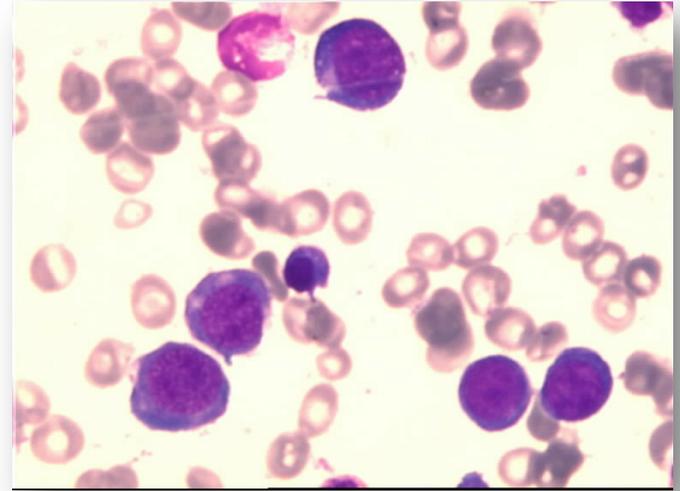
## ➤ Anomalies de la lignée plaquettaire:

- ☞ thrombopénie modérée
- ☞ macro-thrombocytes

## 2- Myélogramme



➤ **Moelle riche et bleue +++**



➤ **Dysérythropoïèse**

**Présence de Mégaloblastes:+++**

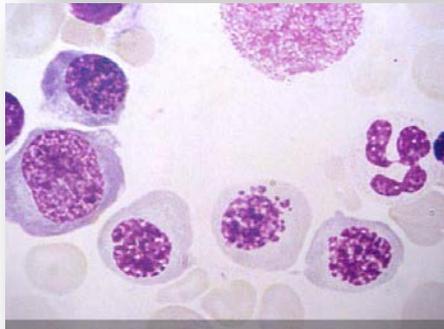
☞ cellules de grande taille (25m)

☞ cytoplasme basophile et bleuté,

☞ noyau à chromatine « **perlée** », témoin d'un

☞ ***asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique.***

*Noyau jeune avec cytoplasme hémoglobiné*



➤ **Dystrophie des autres lignées:**

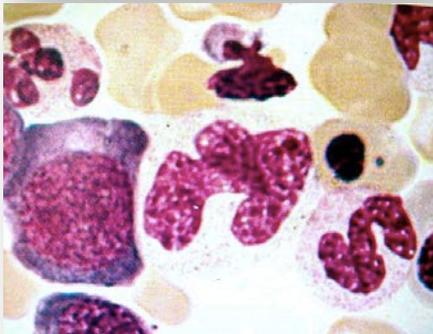
☞ la lignée blanche:

myélocytes et métamyélocytes à noyaux "rubannés"

☞ ***excellent signe indirect dans f.décapitées***

☞ monocytes géants

☞ mégacaryocytes hyper-segmentés



### 3- Bilan de l'anémie:

#### a –stigmates d'hémolyse modérée

- **Ferritine**: normale ou élevée
- **LDH et Bilirubine**: élevés
  - ☞ témoin de hémolyse intra-médullaire

#### b - Dosages vitaminiques:

- **A. Folique** carence si :
  - ☞ taux sérique < 4 mg/j
  - ☞ taux érythrocytaire < 150 mg/j
- **B12** carence si taux sérique < 200 pg/ml

à effectuer  
avant  
tout traitement

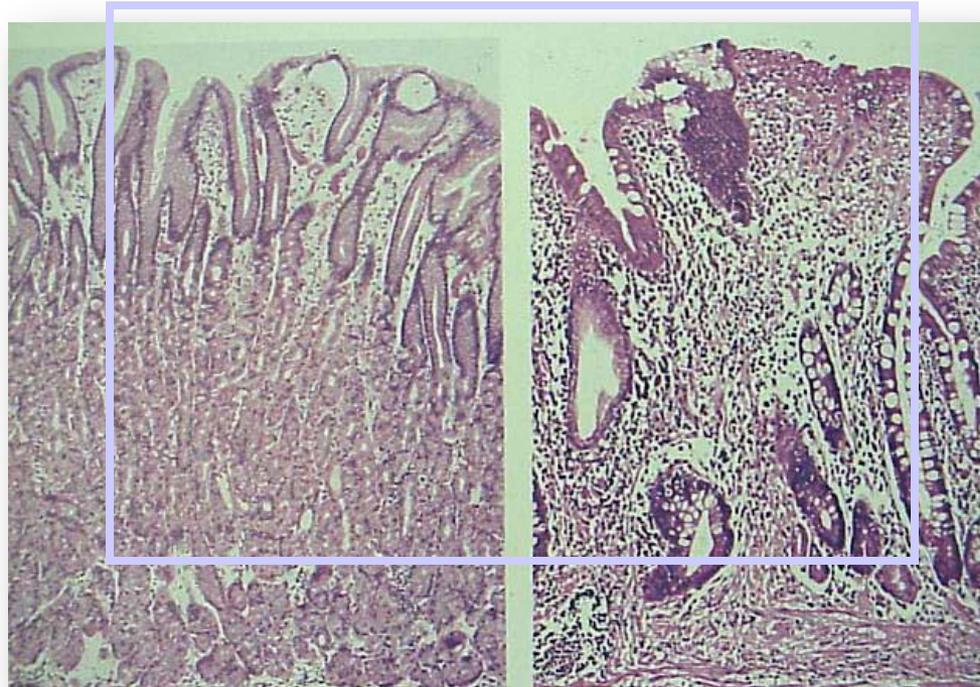
### 4- Bilan Immunologique:

- **Anticorps anti-muqueuse gastrique**
- **Anticorps anti- FI** : dans le sérum et le liquide gastrique
  - 2 types de type IgG
    - ☞ AC bloquants la liaison B12- FI ( type I)
    - ☞ AC précipitants le complexe B12- FI ( type II)

## 5- Etude gastrique

- *atrophie gastrique à la fibroscopie*
- *achlorydrie gastrique histamino-résistante*
- *dosage du FI dans le suc gastrique*

**attention**  
**cancers gastriques**  
**associés 6%**



# C - DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

## 1 - Carences en B12

### a - **Maladie de Biermer** *la plus fréquente en Europe*

- F 50ans, HLA B8, Scandinaves
- maladies auto-immunes associées
  - ☞ **AH, vitiligo, myxoedème**
- franche macrocytose > 120 m<sup>3</sup>
- atrophie et hypochlorydrie gastrique
- test de Schilling +
- auto-anticorps anti FI +

### b - **Carences d'apport**

- ☞ **régime végétalien.....5 ans!!!!**



## c - Carences d'absorption

### ☞ *détournement de B12 par des micro-organismes:*

- *Bothriocéphalose*
- *consommation microbienne*

*anses borgnes, fistules, diverticules du grêle*

### ☞ *causes gastriques:*

- *gastrectomie (fundus)*
- *gastrite atrophique non Biermerienne*

☞ *risque de **cancer digestif** associé*

### ☞ *causes intestinales:*

- *iléectomie,*
- *maladies de l'iléon distal: Crohn...*
- *maladie d'**Immerslund***

*autoAC anti-recepteur B12-FI*

*protéinurie tubulaire associée*

### ☞ *causes pancréatiques*

- *défaut de sels calciques*
- *acidification excessive (syndrome de Zollinger-Ellison)*

### ☞ *déficit enzymatiques rares (TCO II,....)*

## 2 - Carences en Acide Folique

### a - Carences d'apport

#### ➤ Augmentation des besoins:

- ☞ *grossesse +++*
- ☞ *régénérations médullaires intenses ++*
- ☞ *consommation par des cellules malignes*

#### ➤ Diminution des apports alimentaires

- ☞ *dénutrition, éthylisme.....*
- ☞ *laits de chèvre*
- ☞ *alimentation parentérale exclusive*

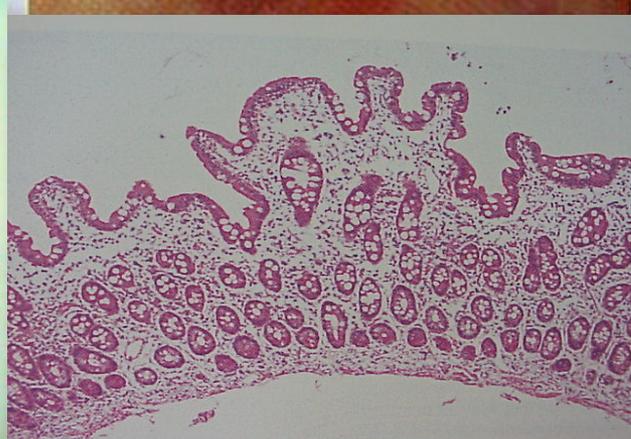
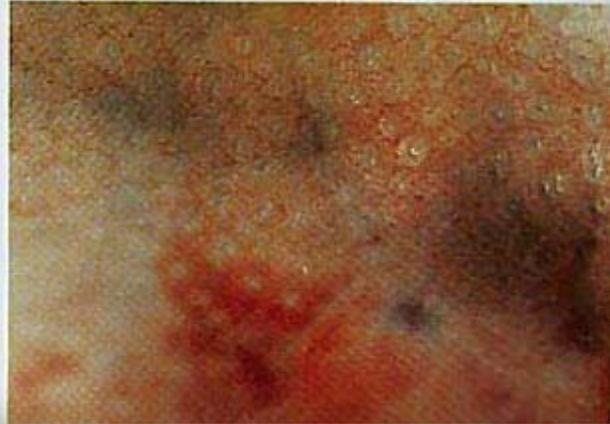
### b- Carences d'absorption

#### ➤ Etiologies iléales proximales

- ☞ *résection intestinales hautes*
- ☞ *sprues tropicales*
- ☞ *maladie de Whipple*
- ☞ *malabsorptions prolongées*

### c - Carences mixtes:

- ☞ *Etiologies iléales*



## II - ANEMIES MACROCYTAIRES NON CARENTIELLES

### A - ALCOOLISME

- *En France, c'est l'étiologie la plus fréquente des macrocytoses:*
  - γ **GT à faire systématiquement**
- *Tableau clinique évocateur + **macrocytose modérée: 100/110 m3***
- *Plusieurs mécanismes:*
  - ☞ *carence d'absorption en folates*
  - ☞ *inhibition du cycle entéro-hépatique de l'acide folique*
  - ☞ *toxicité directe de l'alcool sur les érythroblastes*
  - ☞ *acanthocytose par dyslipémies*

### B - ETIOLOGIE TOXIQUE OU MEDICAMENTEUSE

- De nombreuses molécules peuvent entraîner une anémie macrocytaire:
  - ☞ soit en ⚡ le métabolisme des folates ou de la cobalamine
  - ☞ soit en ⚡ la synthèse de DNA
- tableau **d'anémie macrocytaire +/- mégaloblastique**

## ● Molécules:

### ➤ anti-néoplasiques:

- ☞ **antifoliques: MTX**
- ☞ *antipyrimidines: Aracytine, 5FU*
- ☞ *antipurines: 6-mercaptopurine, thioguanine, Azathioprine*
- ☞ *inhibiteurs de la synthèse des désoxyribo -nucléotides:  
Hydroxyurée (Hydréa\*)*



### ➤ anti-infectieux:

- ☞ **salazopyrine**
- ☞ **trimethoprime** (Bactrim<sup>R</sup>)
- ☞ **pyrimethamine** (Malocide<sup>R</sup>)

### ➤ anti-inflammatoires:

- ☞ *colchicin* □ □ □

### ➤ diurétiques:

- ☞ *triamtérène*

### ➤ anti-épileptiques:

- ☞ *hydantoïnes*
- ☞ *barbituriques*

## ● protoxyde d 'azote

**C – MDS (QS)**

**D - HYPOTHYROIDIE**

↪ association fréquente: **Hypothyroidie + Biermer**

**devant** ☞ **Rechercher systématiquement une maladie de Biermer  
toute hypothyroidie avec une macrocytose**