

Anémies macrocytaires

Sommaire

- **Introduction**
- **Epidémiologie**
- **Physiopathologie**
- **Diagnostic biologique**
- **Diagnostic étiologique**
- **Traitement**
- **Conclusion**

Introduction

Définition: de l'anémie macrocytaire (AM) :

- Anémie « Hb bas » + VGM > 100 fl « adulte ».
- Chez le nouveau-né, la macrocytose est physiologique (105-125 fl).
- Chez l'enfant (2 mois-12 ans), on parle de macrocytose si VGM > 95 fl.

Epidémiologie

- 0,7 à 3,6% des hémogrammes des hospitalisés selon la littérature.

Seulement 50 à 60% des macrocytoses ont une anémie associée.

- La carence vitaminique est la cause la plus fréquente « vit B12,... » des AM.

Physiopathologie

Une macrocytose peut se rencontrer dans différentes situations pathologiques:

- Anémies très régénératives avec hyperréticulocytose, les réticulocytes ayant un diamètre supérieur à celui des GR adultes.
- Au cours d'hépatopathies, alcooliques en particulier. La macrocytose est un très bon signe biologique d'imprégnation éthylique chronique.

- Lors d'anomalies de synthèse de l'ADN en rapport avec des carences en folate ou en vitamine B12.

Le défaut de synthèse d'ADN se traduit « MO »

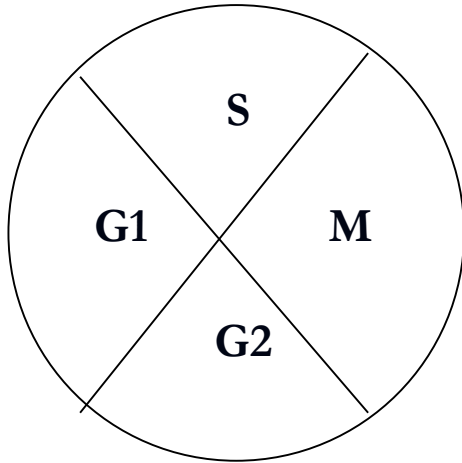
par :

↓ mitoses érythroblastiques « hémoglobinisation N »

⇒ asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique

⇒ => érythropoïèse inefficace

⇒ => avortement érythroblastique intramédullaire.



G1 : Post mitotique Repos « 3 – 6H » $2n$

G 2 : Pré mitotique 24H

S : Synthèse d'ADN active « réplication » $4n$

M : Mitotique

Asynchronisme de maturation nucleo-cytoplasmique

☛ **Gigantisme cellulaire**

➤ Folate : Acide folique = vitamine B9.

Tetrahydrofolate = forme active.

- Élément indispensable à la synthèse des acides nucléaires (ADN).
- *Leur carence inhibe les divisions cellulaires.*
- Retentissement sanguin sur toutes les lignées => pancytopenie.
- Besoins en folates :
 - => 200 µg/j chez l'adulte.
 - => Augmentation pendant la grossesse.
 - => Apport alimentaire dans les *légumes frais, foie et viande.*
- Absorption dans le jéjunum proximal (1ère partie du grêle).
- Réserves = 50% dans le foie (5-10 mg) => épuisement des réserves en 4 mois.

- Cobalamine : Vitamine B12.
- Fonction : rôle important dans la synthèse de la méthionine (idem folates).
- Le déficit de la vitamine B12 empêche l'action des folates.
- Besoins : 2-5 $\mu\text{g}/\text{j}$.
- Apport alimentaire : origine animale.
- Absorption : => Possible quand liaison avec Facteur intrinsèque (origine gastrique).
 - => Si absence de liaison => maladie de Biermer.
 - => Dans l'iléon (partie distale du grêle).
- Réserves 5 mg = épuisement en 4 ans.

Diagnostic biologique

Les données de l'hémogramme:

- Anémie variable, parfois sévère ($Hb < 6 \text{ gr/dl}$)
- Macrocytose: $VGM > 100 \text{ fl}$, on parle de mégaloblastose si le $VGM > 120 \text{ fl}$
- TCMH augmenté $> 33\text{pg}$, CCMH normale
- Neutropénie modérée fréquente $< 2 \text{ Giga/L}$, plaquettes normales ou discrètement diminuées $< 150 \text{ Giga/L}$
- Sur le frottis, on note une anisocytose avec une majorité de macrocytes ($\emptyset > 9\mu$) sans zone claire centrale, une poïkilocytose avec macro-ovalocytes, une anisochromie avec hyperchromasie, des Polynucléaires neutrophiles hypersegmentés

Les données du myélogramme: indispensable au diagnostic

- Hyperplasie érythroblastique > 30% avec excès de formes jeunes (proEB, EB basophiles)**
- Anomalies morphologiques de la lignée érythroïde = signes de dysérythropoïèse.**

Les EB sont de grande taille (mégalo blasts) avec asynchronisme de maturation N/P : cytoplasmes normalement hémoglobinisés contrastant avec une immaturité nucléaire (chromatine perlée non condensée, œdème chromatinien), fragmentation nucléaire (corps de Jolly), mitoses anormales polyploïdes.

Anomalies de la lignée granuleuse: myélocytes et métamyélocytes de grande taille, PNN à noyau hypersegmenté

– Anomalies de la lignée plaquettaire : mégacaryocytes hypersegmentés

Numération des réticulocytes

■ Taux variable selon le type régénératif ou arégénératif de l'anémie macrocytaire

Bilan martial

■ Sidérémie normale ou légèrement augmentée en raison de l'hémolyse intramédullaire (avortement érythroblastique)

■ Ferritine élevée

Diagnostic étiologique

1- Anémie macrocytaire régénérative : numération des réticulocytes élevée

- **Le volume moyen des réticulocytes est de 110-130 fl, et un nombre élevé augmente le volume moyen des hématies.**
- **Le diagnostic est celui d'une anémie régénérative, et la démarche est globalement la même que pour une anémie régénérative normocytaire**
- **le VGM est modérément augmenté (rarement > 105-110 fl).**
- **On réalise un bilan d'hémolyse (bilirubine ...), et un test de Coombs direct érythrocytaire.**

Principales étiologies :

- Suites d'anémies aiguës hémorragiques, les anémies hémolytiques, et les régénérations médullaires (post-chimiothérapie, début de traitement des carences en vitamine B12 et folates).

2- Anémie macrocytaire arégénérative : nombre des réticulocytes normal ou abaissé.

Dans la plupart des cas ce type d'anémie est d'origine centrale

a) Anémies mégalo-blastiques par carence vitaminique (Folate et/ou B12)

Anémie ++, Hb < 6 gr/L

- **Réticulocytose basse < 20 Giga/L**
- **Neutropénie et thrombopénie modérée**
- **Le myélogramme est indispensable, réalisé avant tout traitement**
- **Le diagnostic de la carence vitaminique se traduit par une diminution du taux de B12 sérique (dosage radio-immunologique) et/ou des folates sériques et surtout érythrocytaires.**

Certaines étiologies nécessitent une exploration limitée ou adaptée :

- **Imprégnation éthylique chronique importante (la macrocytose peut atteindre 120 fl sans anémie).**
- **Hypothyroïdie (faire doser les hormones thyroïdiennes).**
- **Affections hépatiques (cirrhoses, hépatites chroniques) : faire un bilan adapté (enzymes hépatiques, sérologies, ...).**
- **Agglutinines froides (phénomène de Raynaud) : réaliser l'hémogramme à 37°C. (rechercher et titrer les agglutines froides, réaliser un bilan de syndrome lymphoprolifératif).**

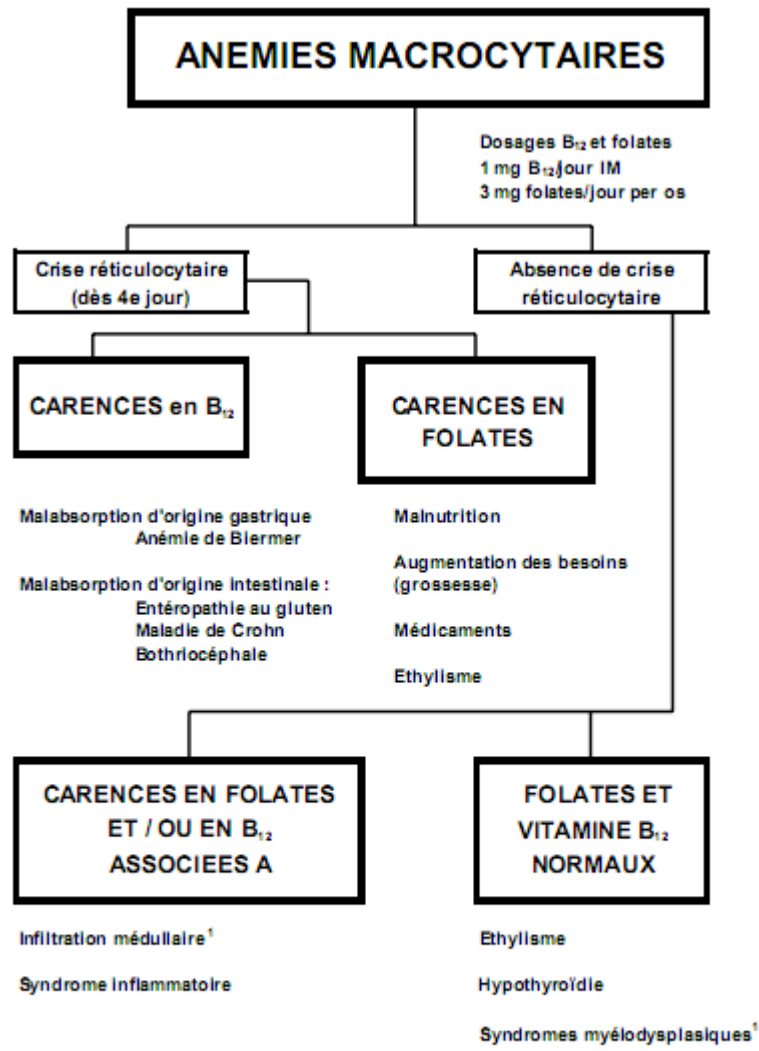
b) Les myélodysplasies

Maladie de la cellule souche myéloïde avec une insuffisance quantitative et qualitative de l'hématopoïèse.

Il s'agit de pathologies malignes (états préleucémiques),

c) Autres : Moelle pauvre ou difficile à aspirer.

- Les aplasies médullaires : sont parfois discrètement macrocytaires**
- Une biopsie ostéomédullaire est nécessaire.**
- Au cours de myélofibroses (tricholeucocytoses, splénomégalie myéloïde chronique, myélodysplasies avec myélofibrose) on peut observer une macrocytose ;**



¹ Indication à l'examen de la moelle osseuse :

- Cytologie
- Histologie
- Marqueurs immunologiques
- Cytogénétique
- Biologie moléculaire

Démarche diagnostic des anémies macrocytaires

Les anémies mégalo-blastiques :

- La lignée érythroblastique est anormale, avec asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique : les noyaux ont une chromatine immature alors que le cytoplasme est celui des stades bien différenciés.
- **Hémogramme** : anémie parfois importante (jusqu'à 4 g/dl), macrocytaire (souvent > 120 fl), normochrome, avec leucopénie et souvent thrombopénie.
- L'examen du frottis sanguin recherchera : macrocytose ; schizocytes ; anomalies morphologiques des granulocytes (noyau hypersegmenté).
- **Myélogramme** : moelle riche avec mégalo-blastose portant sur les érythroblastes, mais également sur la lignée granulocytaire (myélocytes et métamyélocytes géants), et les mégacaryocytes peuvent être hypersegmentés et géants.
- **Bilan complémentaire** : on se rapprochera de celui d'une anémie de Biermer (voir plus loin).

Diagnostic étiologique

Principales étiologies:

Carences en folates :

- Carence alimentaire en folates (réserves pour environ 2 mois).
- Consommation accrue : enfance, grossesse, hyperactivité médullaire continue (anémies hémolytiques chroniques...) anomalies intestinales étendues (résections étendues, entéropathies).

Carences en vitamine B12 :

- Les déficits en facteur intrinsèque au cours de la maladie de Biermer, des gastrites atrophiques, des gastrectomies totales ou partielles.
- Certaines malabsorptions intestinales.
- Des formes rares ou selon le contexte : la bothriocéphalose, la maladie de Imerslund, le déficit en protéines sériques porteuses (déficit en transcobalamine II), situation extrême de déficit alimentaire, la maladie de Crohn, la sprue, maladie cœliaque, insuffisance pancréatique, achlorhydrie gastrique, sclérodermie...

Abus d'alcool : l'éthylisme chronique est associé à une macrocytose dans au moins la moitié des cas, avec ou sans anémie (n'est pas toujours liée à une carence folique, et peut constituer le premier test anormal avant élévation de la gamma-GT).

La prise de médicaments et les effets secondaires des chimiothérapies :

- Chimiothérapies anticancéreuses : cyclophosphamide, hydroxyurée, méthotrexate, ...
 - Traitement du SIDA : AZT (zidovudine), autres ...
- (NB : il existe par ailleurs une malabsorption B 12 chez les patients HIV+)
- Sulfamides (effet antifolique)
 - PAS (effet anti-B12)
 - Colchicine, néomycine, anti-acides (effets anti FI)
 - Contraceptifs oraux
 - Anticonvulsivants, barbituriques
 - Oxyde d'azote

Diagnostic étiologique

Maladie de Biermer :

A) Mécanisme

- Carence en vitamine B12, lié au déficit en Facteur intrinsèque.
 - Maladie auto-immune, se dirigeant contre les cellules pariétales de l'estomac et contre le facteur intrinsèque.
 - Associée à d'autres maladies immunologiques : thyroïdites, diabète, vitiligo.
 - Rarement avant 40 ans => 60-70 ans.

B) Clinique

- · Maladie progressive (diminution des réserves sur 4 ans).
- · **Syndrome anémique :**
- => Très progressif, souvent absent.
- => Parfois aspect particulier : teint subictérique, cheveux gris, visage bouffi (attention aux erreurs diagnostiques).
- · **Syndrome digestif :**
- => Glossite : langue décapillée, sèche, lisse ; Gène douloureuse à l'alimentation.
- => Diarrhée.
- => Douleur gastrique rarement.
- · **Syndrome neurologique :**
- => Exceptionnel aujourd'hui car diagnostiqué plus tôt.
- => Dû au déficit en vitamine B12.
- => Myélite => paraplégie spasmodique.
- => Atteintes pyramidale et cordonale postérieure (sensibilité profonde).
- => Quand le syndrome neurologique est installé, la régression des symptômes par apport de vitamine B12 est très modeste.

C) Biologie

1) Hémogramme (très révélateur)

- **Anémie macrocytaire** ($> 160 \mu^3$).
 - **Arégénérative**.
 - \pm Neutropénie ($= 1\ 800$).
 - **Thrombopénie** ($< 150\ 000$).
- = **PANCYTOPENIE**.

2) Myélogramme (obligatoire)

- Moelle riche **mégaloblastique** (gigantisme des mégacaryocytes).

3) Bilans complémentaires

- Dosage sérique de **B12 = effondrement**.
 - Dosage de la **gastrine = augmentation** (+++).
- => Augmentation dans 2 circonstances : Biermer et Sd de Zollinger Ellison.

- · **Ac anti-facteur intrinsèque, anti-estomac.**
 - **Fibroskopie** pour dépister un état pré-cancéreux = gastrite atrophique.

- **Test de Schilling :**
 - => A pour but de démontrer le déficit d'absorption de vit.B12 et le déficit en facteur intrinsèque.
 - => Consiste à mesurer l'absorption de Vit.B12 en différentes étapes.
 - # Injection IM d'une dose importante de Vit.B12 pour saturer.
 - # Absorption par la bouche de Vit.B12* marquée isotopiquement au cobalt159.
 - # Dosage de Vit.B12* dans les urines/24 H.
 - => *Remarque* : Ce test n'est pas à faire dans les cas typiques.

D) Traitement

Vit.B12 parentérale

- **Injection IM hebdomadaire d'une ampoule de Vit.B12** (1 000 µg). Cette injection fait disparaître la mégaloblastose en quelques heures.

Les GR se multiplient d'où **crise réticuloocytaire** pendant quelques heures (augmentation vers le 5ème jour).

Puis la macrocytose diminue progressivement (ne pas refaire le myélogramme).

L'anémie est corrigée en 4-8 semaines (injection de B12 pendant 4-8 semaines).

- **Traitement à vie : injection IM mensuelle de Vit.B12.**

Traitement

- Selon l'affection causale
- Supplémentations en vitamines antipernicieuses
- Autres

Conclusion

