

UNE ANÉMIE DE BIERMER SE DISSIMULANT SOUS LES TRAITES D'UNE ANÉMIE NORMOCYTAIRE

J. Dewulf*¹, A. Dermine*², J.-P. Defour¹, M.-C. Vekemans²

* Ces auteurs ont contribué de manière égale à la réalisation de ce travail

A pernicious anemia masking itself under the guise of a normocytic anemia

Megaloblastic anemia due to vitamin B12 or folate deficiency is a well-known clinical entity. Diagnosis is easily made on the basis of vitamin deficiency associated with macrocytosis. Several conditions can, however, hide the conventional macrocytosis, rendering the diagnosis less straightforward. We report the case of a 45-year-old woman presenting with relatively well-tolerated severe anemia (7g/dL) and mild thrombocytopenia. The mean corpuscular volume (MCV) was normal (86,9 fL) with low reticulocytosis. Biology revealed signs of hemolysis and a low vitamin B12 level combined with anti-intrinsic factor antibodies, which corroborated the diagnosis of pernicious anemia. To exclude a bicytopenia of central origine, a bone marrow aspiration was performed, which confirmed the megaloblastosis. The normal MCV prompted us to search for a cause that could mask the classic macrocytosis observed in megaloblastic anemias. Ferritin and C-reactive protein levels were in the normal range, as was hemoglobin electrophoresis. We finally detected an α -thalassemia with 3,7 kb deletion while using molecular biology techniques. The patient recovered within a few weeks after being given intramuscular vitamin B12.

This case of normocytic hemolytic anemia that turned out to be a pernicious anemia associated with an alpha-thalassemia minor illustrates that normal MCV does not suffice to rule out vitamin B12 deficiency. The major reasons for normocytic anemia under these circumstances are its combination with microcytic anemia, mostly due to iron deficiency and thalassemia, or its coexistence with macrocytic erythrocytes comprising erythrocyte fragments.

KEY WORDS

Megaloblastic anemia, vitamin B12 (cobalamin), pernicious anemia, alpha-thalassemia, mean corpuscular volume (MCV)

L'anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B12 ou en folate est bien connue. Son diagnostic est aisément posé par l'association d'une carence en vitamine et d'une macrocytose globulaire. Toutefois, diverses circonstances peuvent masquer la macrocytose et, donc, compliquer le diagnostic. Nous rapportons le cas d'une patiente se présentant pour une anémie hémolytique normocytaire qui s'avère être après mise au point, une anémie de Biermer associée à une alpha-thalassémie mineure.

Que savons-nous à propos ?

Une anémie mégalo-blastique par carence en vitamine B12 ou en folate est généralement évoquée devant une anémie macrocytaire à composante hémolytique non-régénérative.

Que nous apporte cet article ?

Un diagnostic différentiel des causes entraînant un volume globulaire moyen (VGM) normal malgré la présence d'une anémie mégalo-blastique.

Un rappel sur les étiologies des déficits en vitamine B12, les macrocytoses, les α -thalassémies et les alternatives de substitution en vitamine B12.

What is already known about the topic?

- Megaloblastic anemia due to vitamin B12 or folate deficiency is usually suspected in cases exhibiting macrocytic anemia with a non-regenerative hemolytic component.
- Certain causes associated with a normal mean corpuscular volume (MCV) in spite of megaloblastic anemia are already known.

What does this article bring up for us?

This article represents a reminder of vitamin B12 deficiency etiologies, macrocytosis and α -thalassemia, along with vitamin B12 substitution alternatives.

INTRODUCTION

Les anémies mégalo-blastiques résultent le plus souvent d'une carence en vitamine B12 ou en folate. Une carence en vitamine B12 entraîne un déficit en dérivés particuliers du folate, eux-mêmes coenzymes indispensables de plusieurs voies métaboliques et notamment de la thymidylate synthase. C'est le défaut de cette enzyme qui empêche la synthèse en ADN, (1-4) donnant ainsi aux cellules sanguines et médullaires leur aspect particulier. L'hématopoïèse mégalo-blastique d'origine carentielle se manifeste initialement par une macrocytose asymptomatique, puis par une anémie et finalement par une pancytopenie. Cliniquement, outre les signes d'anémie, on peut observer un ictère lié à l'érythropoïèse inefficace ainsi qu'une glossite ou une stomatite angulaire. En cas de déficit en vitamine B12, une symptomatologie neurologique peut survenir en l'absence d'anémie mégalo-blastique.

Les étiologies des déficits en vitamine B12 sont multiples et s'expliquent par la physiologie complexe de son absorption (tableau 1) (1, 2, 5-8).

Tableau 1 Etiologies des déficits en vitamine B12 (cobalamine)

La majorité du contenu alimentaire en vitamine B12 nécessite un mécanisme d'absorption particulier dépendant du facteur intrinsèque (FI). La vitamine B12 est principalement liée à des protéines. L'action du suc gastrique permet grâce à l'HCl et à la pepsine de libérer la vitamine qui forme immédiatement un complexe avec la protéine R, elle-même sécrétée dans la salive et le suc gastrique. La protéine R protège la vitamine B12 jusque dans le duodénum car son affinité pour la vitamine B12 est très importante, plus importante que celle du FI pour la vitamine B12. Le FI est lui-même sécrété dans la lumière gastrique par les cellules pariétales. Dans le duodénum, les enzymes pancréatiques dégradent spécifiquement la protéine R, ce qui permet à la cobalamine libérée de se complexer au FI présent dans le bol alimentaire. Le complexe B12-FI est ensuite internalisé au niveau du récepteur cubam dans l'iléon terminal.

ANOMALIE	MÉCANISME	EXEMPLES
Déficits nutritionnels	<i>Risque chez les végétaliens stricts</i>	
Atteintes gastriques	Défauts de protéolyse intra-gastrique	- Gastrite atrophique, caustique ou post-radiothérapie - Gastrectomie partielle ou totale, IPP, anti H2
	Déficit en facteur intrinsèque (FI)	- Congénital (mutation <i>GIF</i>) - Auto-immun : anémie pernicieuse de Biermer
Pathologies dans la lumière intestinale	Défauts de dégradation de la protéine R	- Insuffisance pancréatique exocrine - Syndrome de Zollinger-Ellison
	Liaison inadéquate au FI	- Syndrome de stase bactérienne dans l'intestin grêle (anse borgne, défauts de motilité comme dans l'amyloïdose, diverticulose jéjunale, fistules iléo-coliques, déficits immunitaires,...) - <i>Diphyllobotrium latum</i>
Pathologies de la muqueuse intestinale	Dysfonction ou absence des récepteurs cubam	Syndrome d'Imerslund-Gräsbeck (mutation de la cubiline ou d'amnionless, protéines formant l'hétérodimère cubam)
	Défauts d'architecture ou de fonction intestinale	Résections, fistules, bypass, sprue tropicale, maladie coeliaque, Crohn,...
	Interférences médicamenteuses	Metformine, cholestyramine, colchicine, neomycine
Défauts de transport plasmatique	Déficit congénital en transcobalamine II (TCII)*	
	Défaut de liaison du complexe B12-TCII à son récepteur cellulaire*	
Désordres du métabolisme intracellulaire	Acquis*	Intoxication chronique au N ₂ O (gaz hilarant utilisé en anesthésie)
	Constitutionnels*	Groupes de complémentation Cobalamine A-B-C-D-E-F-G-J-X. Chacun de ces groupes correspond à l'atteinte d'un gène codant pour une protéine particulière impliquée dans le métabolisme intracellulaire de la vitamine B12. Certaines de ces maladies rares, plus souvent décrites en pédiatrie sont parfois diagnostiquées à l'âge adulte. (28)

* Ces pathologies impliquant le métabolisme de la vitamine B12 sont caractérisées par un taux de vitamine B12 plasmatique normal. Pour les diagnostiquer, il est nécessaire de doser l'acide méthylmalonique, l'homocystéine totale et la méthionine dans le plasma.

OBSERVATION CLINIQUE

Nous rapportons le cas d'une femme de 45 ans, métisse d'origine belgo-congolaise, qui consulte pour mise au point d'une anémie sévère (hémoglobine à 7g/dL) dans un contexte d'altération de l'état général évoluant depuis quelques semaines. La patiente décrit une asthénie s'accompagnant d'une dyspnée d'effort inhabituelle de grade II selon NYHA et d'une perte de 3 kg en un mois, sans notion d'épisode fébrile. Elle signale des lipothymies avec vertiges et vision trouble. Elle a présenté un épisode de cystite le mois précédent traité par fosfomycine. La patiente a séjourné en Afrique centrale à deux reprises, 3 et 8 mois avant la consultation, sous couverture anti-malarique (atovaquone et proguanil). Elle ne prend pas de médicaments habituellement et il n'y a pas de notion d'anémie dans ses antécédents familiaux.

L'examen clinique est sans particularité hormis un teint ictérique. Il n'y a pas de viscéromégalie. La tension artérielle est à 110/60 mmHg. Le pouls est régulier à 64', ce qui suggère une installation progressive de l'anémie. L'examen de la cavité buccale ne révèle pas de glossite et l'examen neurologique est normal.

La biologie sanguine de base montre une anémie à 6,9 g/dL avec un volume globulaire moyen (VGM) à 86,9 fL (85-95 fL), une numération réticulocytaire à 25 000/ μ L (30 000-100 000/ μ L), 4530 leucocytes/ μ L dont 2270 neutrophiles et 2170 lymphocytes avec des plaquettes à 103 000/ μ L (150 000-350 000/ μ L). On note des stigmates d'hémolyse avec des LDH à 2757 UI/L, une bilirubine totale à 5,3 mg/dL (bilirubine indirecte 4,7 mg/dL) et une haptoglobine effondrée (<10 mg/dL). Il n'y a pas de syndrome inflammatoire.

Il s'agit donc d'une anémie normocytaire peu régénérative à composante hémolytique associée à une légère thrombopénie, bien tolérée cliniquement.

Nous lançons un bilan biologique d'anémie. Une hémolyse d'origine auto-immune est exclue par un test de Coombs direct négatif. La recherche de schizocytes visant à exclure une éventuelle microangiopathie thrombotique s'avère négative. Le frottis de sang périphérique montre une importante anisocytose avec poïkylocytose et des dacryocytes ainsi que des neutrophiles hypersegmentés (figure 1A). Nous n'y objectivons pas de *Plasmodium*, ce qui est confirmé sur une goutte épaisse. La ferritine est normale, mesurée à 32 mg/L (10-270) mais ne permet pas d'exclure une carence en fer étant donné l'hémolyse associée. On identifie par contre une carence en vitamine B12 avec une valeur de 143 pg/mL (>180 pg/mL). Le folate est dans les normes à 11,6 ng/mL (>4 ng/mL). On ne trouve pas de clone d'hémoglobinurie paroxystique nocturne en cytométrie en flux.

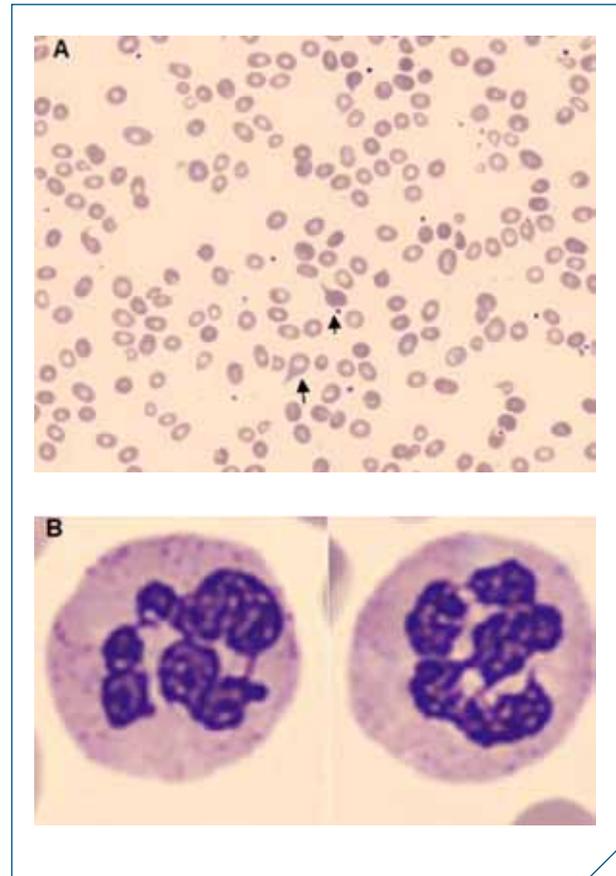


Figure 1. La lignée érythroïde n'est pas la seule à être touchée par un déficit en vitamine B12. En effet, la lignée granulocytaire a également besoin de vitamine B12 pour dupliquer son ADN lors de chaque mitose. Cytologiquement, on peut observer des anomalies morphologiques comme des métamyélocytes « géants » mais aussi des polymorphonucléaires neutrophiles hypersegmentés.

- A.** Frottis de sang périphérique où l'on retrouve une anisocytose, une poïkylocytose et quelques dacryocytes (↑).
- B.** Polymorphonucléaires neutrophiles présentant une hyperlobulation nucléaire, observés sur un frottis de sang périphérique.

Le dosage des enzymes G6PD et pyruvate-kinase objective une activité enzymatique intra-érythrocytaire supérieure aux normes : 27,7 UI/ g Hb (8-18) et 20,6 UI/ g Hb (11-19), respectivement. Les sérologies auto-immunes testées sont négatives (anticorps anti-nucléaire, anticorps anti-phospholipides, facteur rhumatoïde, ANCA, gliadine IgA, transglutaminase IgA et gliadine IgG, anticorps anti-cellules gastriques) à l'exception des anticorps anti-FI, franchement positifs à 245,25 AU/mL (< 1,5 AU/mL), confortant le diagnostic d'anémie de Biermer. Une biopsie gastrique montrera l'image de gastrite atrophique habituelle dans cette maladie.

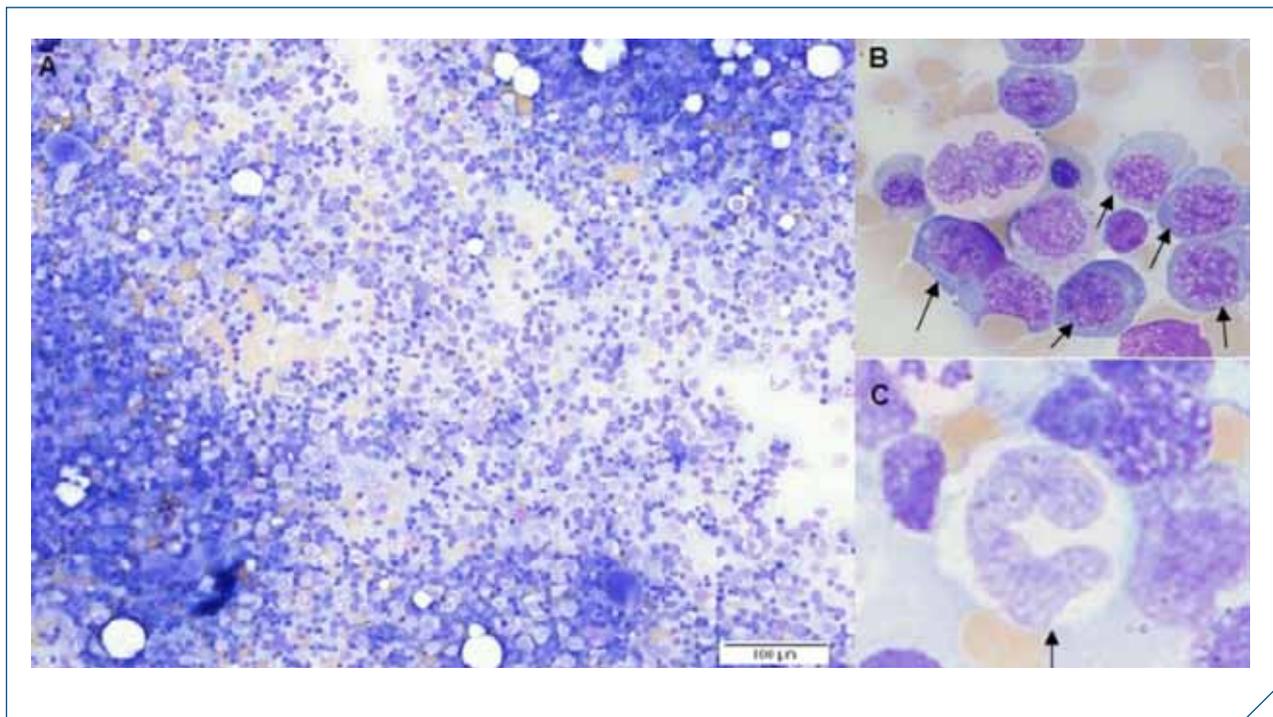


Figure 2. Au niveau médullaire, l'aspect morphologique mégalo-blastique résulte d'un asynchronisme nucléo-cytoplasmique.

- A.** Moelle "bleue" en raison de l'hypercellularité et de l'hyperplasie érythroblastique (Grossissement 100x).
- B.** Mégalo-blastose des précurseurs érythroblastiques(↑) (Grossissement 500x).
- C.** Métamyélocyte « géant »(↑) (Grossissement 500x).

La ponction de moelle réalisée afin d'exclure une origine centrale de l'anémie en présence d'une réticulocytose basse et d'une thrombopénie, confirme la mégalo-blastose (Figures 1 et 2).

La patiente entreprend ensuite un traitement de substitution par injections intramusculaires de vitamine B12, administrées selon le schéma utilisé aux Etats-Unis (cfr implications pour la pratique Annexe 1). L'hémogramme se normalise et les stigmates hémolytiques disparaissent en quelques semaines mais apparaît une microcytose, avec un volume globulaire moyen à 78.8 fL en l'absence de carence en fer (ferritine normale à 19µg/L). Après exclusion d'anomalie à l'électrophorèse des hémoglobines, la recherche d'une α -thalassémie par biologie moléculaire se révèle positive, la patiente étant porteuse d'une α -thalassémie de type α^+ avec délétion de 3,7 kb (cfr annexe 2) (9,10).

DISCUSSION

Ce cas clinique nous a d'abord fait rechercher différentes causes d'anémie hémolytique. Cependant, le caractère aré-génératif objectivé par la réticulocytose basse et l'absence de splénomégalie ne plaident pas pour les causes classiques d'anémie hémolytique.

Le dosage plasmatique de la vitamine B12 nous a permis d'orienter le diagnostic. Il s'agit d'un test très sensible en cas de suspicion clinique franche. Si on suspecte un faux-négatif ou si le dosage de vitamine B12 se situe dans la limite inférieure basse, il est intéressant de doser l'homocystéine totale ou l'acide méthylmalonique. Les concentrations de ces dernières seront augmentées en cas de déficit en vitamine B12. L'homocystéine totale plasmatique est un marqueur sensible de déficit en vitamine B12 mais sa spécificité n'est pas parfaite car une élévation peut aussi s'observer en cas de déficit en folate, en vitamine B6, en cas d'insuffisance rénale et dans certaines maladies constitutionnelles ou polymorphismes génétiques. De plus, le prélèvement nécessite d'être prélevé sur glace et centrifugé rapidement. L'acide méthylmalonique plasmatique est également un bon marqueur de déficit en vitamine B12 et ne nécessite pas de précautions particulières lors du prélèvement. Il peut aussi être augmenté dans d'autres situations comme une insuffisance rénale, une hémoco-concentration ou un syndrome de l'anse stagnante mais pas en cas de déficit en folate ou en vitamine B6. Le dosage de l'homocystéine totale peut se faire de manière automatisée au laboratoire, alors que l'acide méthylmalonique nécessite une technique de séparation par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (1, 11-14, 29).

L'hémolyse avec réticulocytose basse observée chez notre patiente s'explique par l'érythropoïèse inefficace intramédullaire.

La discrète élévation d'activité des enzymes érythrocytaires (G6PD et pyruvate kinase) a été rapportée dans la maladie de Biermer (1).

L'anémie mégaloblastique par carence en vitamine B12 est généralement évoquée par la présence d'une macrocytose. Ce signe est non spécifique puisqu'il existe bien d'autres causes de macrocytose (tableau 2) (2, 13,15-17).

Cette observation nous a permis de rappeler qu'il existe des situations pouvant masquer la macrocytose, compliquant ainsi la démarche diagnostique. C'est le cas de la carence en fer, des hémoglobinopathies à tendance microcytaire et des anémies d'origine inflammatoire, lorsqu'elles sont associées à une carence en fer. On a également décrit, dans la maladie de Biermer, la présence de fragments de globules rouges qui coexistent avec des macrocytes ; lorsque ces fragments sont suffisamment nombreux, le volume globulaire moyen peut apparaître normal. L'examen du frottis sanguin qui fait apparaître des macrocytes associés à ces fragments permet de déjouer ce piège diagnostique (18).

Chez notre patiente, la carence en fer et les causes d'anémies inflammatoires ont pu être exclues par le dosage de la ferritine sérique et de la CRP. Par ailleurs, la coexistence de macrocytes avec des fragments de globules rouges a pu être exclue après examen du frottis de sang. Nous avons diagnostiqué une thalassémie alpha de type α^+ , expliquant l'absence de macrocytes malgré le déficit en vitamine B12. Les dacryocytes, observés sur le frottis sanguin de cette patiente, sont classiquement observés en cas de

myélofibrose mais ils peuvent aussi se rencontrer dans les thalassémies (19).

L'étiologie de cette carence en vitamine B12 a pu être élucidée par le dosage des anticorps anti-FI et par la biopsie gastrique : il s'agit bien d'une maladie de Biermer. La présence d'anticorps anti-FI est très spécifique mais peu sensible au contraire des anticorps anti-cellules gastriques. De façon curieuse ces derniers se sont révélés négatifs dans notre observation. Nous n'avons pas observé non plus la classique « glossite » et cette patiente ne présentait aucun des troubles neurologiques associés à la maladie de Biermer. La gastrine plasmatique est habituellement élevée dans la maladie de Biermer en raison de l'achlorhydrie mais n'a pas été dosée dans ce cas particulier. La sensibilité de cette analyse est élevée mais sa spécificité est faible, en partie du fait que bon nombre de patients prennent des inhibiteurs de la pompe à proton induisant une achlorhydrie iatrogène (20). En cas de doute sur le diagnostic d'anémie de Biermer, il est intéressant de réaliser des biopsies du fundus gastrique qui, habituellement, montrent une gastrite chronique atrophique avec hyperplasie linéaire des cellules ECL (Enterochromaffin-like) stimulées par l'hypergastrinémie. La maladie de Biermer est souvent associée à d'autres affections auto-immunes, notamment l'hypothyroïdie d'Hashimoto, le diabète de type 1 ou le vitiligo qu'il convient de rechercher (21-23).

Le traitement d'un déficit en vitamine B12 repose sur deux objectifs : la substitution thérapeutique (Annexe 1) et le traitement causal (11).

En cas d'anémie de Biermer, le traitement doit être maintenu à vie. En cas de troubles neurologiques secondaires au déficit en cobalamine, l'amélioration est rapide dès le

Tableau 2 Causes de macrocytose

Ce tableau distingue les causes de vraies macrocytoses des situations de « fausses macrocytoses » par mauvaise estimation sur l'automate du laboratoire. Un frottis de sang périphérique examiné au microscope permet de faire la différence.

- **Macrocytose constitutionnelle**
- **Anémies mégaloblastiques (dont les déficits en vitamine B12 et en folate)**
- **Alcoolisme**
- **Maladie hépatique**
- **Médicaments (hydroxyurée et tous les médicaments entraînant un déficit en folate : methotrexate, triamterène, triméthoprim, pyriméthamine, sulfamidés : sulfasalazine et cotrimoxazole, anticonvulsants)**
- **Hypothyroïdie**
- **Syndromes myélodysplasiques**
- **Dysérythropoïèses congénitales**
- **« Fausses » macrocytoses mesurées par l'automate de laboratoire : réticulocytose, sang vieilli > 3 jours, agglutinats ou rouleaux de globules rouges (myélome multiple ou agglutinines froides)**

début de la substitution, bien que certaines polyneuropathies puissent persister plusieurs mois, ou ne pas récupérer si elles sont présentes de longue date. L'anémie et le volume globulaire moyen se normalisent dans les huit semaines (14). En l'absence de crise réticulocytaire et donc de réponse, il est indispensable de rechercher une autre cause surajoutée d'anémie, comme une carence en fer associée (11). Pour rappel il faut éviter de transfuser un patient porteur d'une anémie carencielle puisqu'elle est curable rapidement par un traitement de substitution et qu'elle est habituellement bien tolérée puisque d'apparition chronique (14).

CONCLUSION

Cette observation rappelle qu'une anémie normocytaire ne permet pas d'exclure le diagnostic de carence en vitamine B12. Les principales causes de volume globulaire moyen normal dans cette situation sont l'association de la carence en vitamine B12 à une anémie microcytaire (carence en fer, hémoglobinopathie à tendance microcytaire) et la coexistence de macrocytes avec des fragments d'érythrocytes. Nous avons également profité de cette observation pour rappeler le diagnostic différentiel des déficits en vitamine B12 et des macrocytoses. Enfin, nous avons pu décrire les protocoles de substitution en vitamine B12 utilisés en clinique de même que le suivi et les bilans complémentaires à réaliser face à une anémie de Biermer.

RÉFÉRENCES

- Hoffman R, Benz EJ, Siberstein LE, et al. *Hematology: Basic principles and practice* 6st edition. Elsevier, 2013.
- Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al. *Harrison's principles of internal medicine* 17th edition. Mc Graw Hill, 2008.
- Fenneteau O, Lainey E. Valeur diagnostique du myélogramme au cours des pathologies constitutionnelles de l'enfant. *Ann Biol Clin* 2007; 65(5): 483-503.
- Briani C, Dalla Torre C, Citton V, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013; 5: 4521-4539.
- Watkins D, Rosenblatt D. Update and new concepts in vitamin responsive disorders of folate transport and metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2011; 35(4): 665-670.
- Sarafoglou K, Hoffmann G, Roth S. *Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism*. McGraw-Hill, 2009.
- Schilling RF. Is nitrous oxide a dangerous anesthetic for vitamin B12 deficient subjects? *JAMA* 1986; 255: 1605-1606.
- Ng J, O'Grandy G, Pettit T, et al. Nitrous Oxide use in first-year students at Auckland University. *Lancet* 2003; 361: 1349-1350.
- Galanello R, Cao A. Alpha-thalassemia. *Genet Med* 2011; 13(2):83-8.
- Vichinsky EP. Clinical manifestations of alpha-thalassemia. *CSH Perspectives in Medicine* 2013; 1; 3(5).
- Rodgers GP, Young N.S. *The Bethesda Handbook of Clinical Hematology*, Third Edition, Wolters Kluwer, Lippincott Williams and Wilkins 2013.
- Stabler SP, Allen RH, Savage DG, et al. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990; 76: 871-881.
- Burtis C, Ashwood E, Bruns D, *Tietz Textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*, 5th edition. Elsevier 2012.
- Carmel R. How I treat cobalamin deficiency. *Blood* 2008; 112: 2214-2221.
- Aslinia F, Mazza J, Yale S. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res* 2006; 4(3): 236-241.
- Galloway M, Hamilton M. Macrocytosis: pitfalls in testing and summary of guidance. *BMJ* 2007; 335: 884-887.
- Iolascon A, Heimpel H, Wahlin A, et al. Congenital dyserythropoietic anemias: molecular insights and diagnostic approach. *Blood* 2013; 122(13): 2162-2165.
- Sekhar J, Stabler SP. Life-threatening megaloblastic pancytopenia with normal mean cell volume: case series. *Eur J Intern Med* 2007; 18(7): 548-550.
- Chan CWJ, Liu SYH, Kho CSB, et al. Diagnostic clues to megaloblastic anaemia without macrocytosis. *Int J Lab Hematol* 2007; 29: 163-171.
- Lahner E, Norman GL, Severi C, et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2071-2079.
- Annibale B, Azzoni C, Corleto VD, et al. Atrophic body gastritis patients with enterochromaffin-like cell dysplasia are at increased risk for the development of type I gastric carcinoid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1449-1456.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Trois causes sont à rechercher en cas d'anémie mégalo-blastique sans macrocytose.

- Une carence en fer et les causes d'anémies inflammatoires : dosage de la ferritine et de la protéine C-réactive.
- Une hémoglobinopathie à tendance microcytaire : électrophorèse des hémoglobines et recherche génétique de thalassémie α .
- La coexistence de macrocytes avec des schizocytes : frottis de sang.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS

Three etiologies must be excluded in megaloblastic anemia cases without macrocytosis:

- Iron deficiency and inflammatory anemia by measuring ferritin and C-reactive protein levels;
- Microcytic hemoglobinopathies by using hemoglobin electrophoresis and genetic research of α -thalassemia;
- The coexistence of macrocytes with erythrocytes fragments: blood smear.

22. Wu MS, Chen CJ, Lin JT. Host-environment interactions: their impact on progression from gastric inflammation to carcinogenesis and on development of new approaches to prevent and treat gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1878-1882.
23. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia : New Insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 2009 ; 15(41): 5121-5128.
24. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 144-150.
25. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency. An update. *Haematologica* 2006 ; 91 : 1506-1512.
26. Kuzminski AM, Giacco EJD, Allen RH, *et al.* Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998 ; 92: 1191-1198.
27. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, *et al.* Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anaemia: a single center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25: 3124-3134.
28. Biotti D, Esteban-Mader M, Diot E, *et al.* Clinical reasoning: a young woman with rapid mental deterioration and leukoencephalopathy: a treatable cause. *Neurology* 2014; 83 (21): 182-186.
29. Devalia V, Hamilton M, Molloy A. *British J Haematol* 2014; 166: 496-513.

AFFILIATIONS

- ⁽¹⁾ Département de Biologie clinique, Biologie hématologique, Cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Brussels, Belgium
- ⁽²⁾ Département de Médecine interne, Hématologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, 1200 Brussels, Belgium

Correspondance

Drs. JOSEPH DEWULF ET ALEXANDRE DERMINE

Cliniques universitaires Saint-Luc
 Département de Biologie Clinique
 avenue Hippocrate 10, B-1200 Bruxelles
 Tel : 0032 27646722
 Fax : 0032 27643703

joseph.dewulf@uclouvain.be et alexandre.dermine@uclouvain.be

ANNEXES

Annexe 1 : Implications pour la pratique: Substitution en vitamine B12

- *Schéma des « Etats-Unis »* (24) : injection intramusculaire avec 1 mg par jour durant 6 jours, puis 1 mg par semaine pendant 4 semaines et enfin 1 mg tous les 2 mois (cyanocobalamine) ou 3 mois (hydroxycobalamine).
- *Alternative « Suédoise »* (25) : voie orale, en l'absence d'urgence thérapeutique (l'urgence concerne principalement l'atteinte neurologique) et en cas de bonne compliance du patient : vitamine B12 per os, 1 à 2 mg par jour à prendre de préférence à jeun. (26-27)

En Belgique il s'agit d'une forme magistrale à préparer à la pharmacie.

Il est primordial de doser les réticulocytes entre 4 et 7 jours après le début du traitement. Cela permet de suivre le pic de réticulocytose qui rend compte de l'efficacité du traitement, et conforte le diagnostic en cas de doute. Ce pic élève d'ailleurs légèrement le VGM.

Annexe 2 : Les α -thalassémies

L'hémoglobine est une molécule tétramérique constituée de 4 chaînes protéiques, les globines. Chacune entoure un groupement prosthétique, l'hème, qui via son atome central de fer permet de lier et transporter l'O₂. La majeure partie de l'hémoglobine chez un adulte normal est constituée de l'assemblage de 2 globines β et de 2 globines α .

Chez un individu normal, les gènes codant pour les globines α se situent sur 2 loci différents du chromosome 16 (gènes $\alpha 2$ et $\alpha 1$) et sont chacun dupliqués. Il y a donc 4 gènes fonctionnels codant pour les globines α .

Les thalassémies α sont des hémoglobinopathies où l'on retrouve un défaut de synthèse des globines α . Il existe 4 types principaux de thalassémies alpha et dans la majorité des cas, elles sont entraînées par des délétions impliquant l'un ou les 2 loci α .

La première situation (« porteur silencieux ») appelée α^{\pm} consiste en une délétion d'un des 4 gènes α . La seconde (« trait thalassémique ») appelée α^0 consiste en une délétion de 2 des 4 gènes α . En cas de délétion de 3 gènes α , on parle de maladie « hémoglobine H » et en l'absence des 4 gènes α , il s'agit du syndrome d'hydrops fœtal avec hémoglobine Bart, pathologie généralement létale in utero ou rapidement après la naissance.

Il existe aussi des thalassémies α « non-délétionelles » (α^{ND}). Celles-ci sont moins fréquentes et occasionnées par diverses mutations dans le cluster des gènes α .

Les situations α^+ et α^0 (appelées aussi « thalassémies mineures ») ne peuvent pas être détectées par l'électrophorèse des hémoglobines classique étant donné l'absence d'hémoglobine anormale, à l'inverse de la maladie hémoglobine H (où on retrouve jusqu'à 30% d'Hb H constituée de tétramères $\beta 4$) et de l'hydrops fœtal avec hémoglobine Bart (où on retrouve une très grande quantité d'Hb Bart constituée de tétramères $\gamma 4$ et d'une faible quantité d'Hb Portland 1: $\zeta 2 \gamma 2$ et Portland 2 : $\zeta 2 \beta 2$).

Les 2 premières formes de thalassémie α sont les plus fréquentes et font partie du diagnostic différentiel des microcytoses. Leur confirmation ne peut se faire que par biologie moléculaire à la recherche de l'anomalie génétique.

Les délétions de 3,7kb et de 4,2kb sont les formes les plus fréquentes de porteur silencieux d'alpha-thalassémie α^+ .