



Macrocytose et carence en acide folique et en vitamine B₁₂

savez-vous toujours bien les distinguer ?

par Alex Chatelier

Un retraité de 67 ans se présente à la clinique sans rendez-vous accompagné de son épouse. Cette dernière vous dit que l'état de son mari l'inquiète beaucoup. Elle a remarqué des problèmes de mémoire plus fréquents et aussi un changement de l'humeur. De plus, la sœur de son mari souffre de la maladie d'Alzheimer. Elle sait que votre confrère est en vacances, bien méritées, précise-t-elle, mais vous sentez qu'elle ne peut attendre son retour pour prendre rendez-vous. La formule sanguine complète (FSC) demandée initialement et versée au dossier est normale, sauf pour un volume globulaire moyen de 102 fl.

62

ON CALCULE le volume globulaire moyen (VGM) en femtolitres (fl ou 1×10^{-15} litres). Lorsque les globules rouges ont un volume corpusculaire moyen supérieur à 100 fl, ils portent le nom de macrocytes. Chez les nouveau-nés, les enfants et les adolescents, le VGM normal varie en fonction de l'âge. Chez l'adulte, il se situe habituellement entre 80 fl et 100 fl.

Les réticulocytes libérés par la moelle sont des macrocytes, car ils sont initialement plus volumineux que les globules rouges arrivés à maturité. Tous

Le Dr Alex Chatelier, omnipraticien, est responsable de la formation clinique à l'Unité de médecine familiale du CLSC des Faubourgs, à Montréal.

les autres globules rouges macrocytaires en circulation sont le produit de facteurs tels que les anomalies congénitales, les anomalies acquises au moment de l'érythropoïèse, les changements qui se produisent au niveau de la membrane cellulaire ou les changements osmotiques. Certains macrocytes sont le produit de précurseurs médullaires mégalo-blastiques (carences en acide folique ou en vitamine B₁₂) alors que d'autres sont issus de précurseurs normoblastiques (alcoolisme, maladies du foie, certains médicaments).

Prévalence

De 1,7 % à 3,6 % des FSC font état d'une macrocytose¹ que l'on retrouve

également chez plus de 6 % des hommes âgés et chez 3 % des femmes âgées maintenus à domicile². Les causes les plus fréquentes en sont l'alcoolisme, les maladies hépatiques, l'hypothyroïdie et les anémies mégalo-blastiques¹.

Les causes de la macrocytose (tableau I)

Anomalies du métabolisme de l'acide désoxyribonucléique (ADN)

Des anomalies congénitales ou acquises de l'acide nucléique peuvent se manifester sous la forme d'une macrocytose. Une carence en acide folique (vitamine B₉) ou en vitamine B₁₂ (cyanocobalamine), par manque d'apport ou par malabsorption, peut entraver

Les carences en acide folique ou en vitamine B₁₂ peuvent, toutes deux, causer une anémie mégalo-blastique secondaire d'une érythropoïèse inefficace, mais seule la carence en vitamine B₁₂ est associée à des anomalies neurologiques caractéristiques et à une atteinte du système nerveux central.

La viande et les produits laitiers sont les seules sources de vitamine B₁₂.

la synthèse de l'ADN. Certains médicaments peuvent aussi réduire l'absorption intestinale des vitamines ou inhiber autrement la synthèse de l'ADN érythrocytaire.

Les carences en acide folique ou en vitamine B₁₂ peuvent, toutes deux, causer une anémie mégalo-blastique secondaire d'une érythropoïèse inefficace, mais seule la carence en vitamine B₁₂ est associée à des anomalies neurologiques caractéristiques et à une atteinte du système nerveux central.

● **Carence en vitamine B₁₂**

La viande et les produits laitiers sont les seules sources de vitamine B₁₂. Le régime alimentaire nord-américain type contient de 5 µg à 20 µg de vitamine B₁₂ par jour. D'après les recommandations alimentaires, l'apport devrait être de 6 à 9 µg par jour, selon l'âge ou l'état physiologique (grossesse ou allaitement). Les besoins physiologiques habituels sont de l'ordre de 1 µg par jour. En absence d'un nouvel apport, des réserves de 2000 µg à 5000 µg sont suffisantes pour une période de 3 à 4 années.

L'absorption d'une quantité suffisante de vitamine B₁₂ dépend de plusieurs facteurs complexes, dont un apport adéquat, la présence d'un complexe acide-pepsine gastrique, des protéases pancréatiques suffisantes, la sécrétion de facteur intrinsèque par les cellules gastriques

T A B L E A U I

Causes de la macrocytose

Anomalies du métabolisme de l'ADN

- Carence en vitamine B₁₂
- Carence en acide folique
- Médicaments : anticonvulsivants (phénytoïne, primidone, phénobarbital), antinéoplasiques (cyclophosphamide, méthotrexate, hydroxyurée), pyriméthamine, triamtérene, sulfasalazine, sulfaméthoxazole, triméthoprime

Anomalies de l'érythropoïèse

- Réticulocytose importante
- Érythropoïèse de stress
- Aplasie médullaire
- Aplasie pure des érythrocytes

Anomalies médullaires primaires

- Syndromes myélodysplasiques
- Anémie dysérythropoïétique congénitale
- Leucémie lymphocytaire à larges granules

Anomalies lipidiques

- Maladies hépatiques
- Hypothyroïdie
- Hyperlipidémie

Mécanismes inconnus

- Abus d'alcool
- Myélome multiple ou autres anomalies des plasmocytes

Artefacts

- Agglutinines froides ou chaudes
- Hyperglycémie importante
- Leucocytose très importante

pariétales et un iléon avec des récepteurs cyanocobalamine-facteur in-

CENTRE HOSPITALIER DU QUÉBEC
HÉMATOLOGIE GÉNÉRALE

STAT ROUTINE

DIAGNOSTIC
Fatigue

HÉMATOLOGUE		TECHNICIENNE	
<i>3</i>	LCKS X 10 ⁹ /l		4,5 - 10,5
✓	ERCS X 10 ¹² /l	♂ 4,7 - 6 ♀ 4,2 - 5,6	
✓	Hb g/l	♂ 140 - 180 ♀ 120 - 160	
✓	HT	♂ 0,42 - 0,52 ♀ 0,37 - 0,47	
✓	VGM fl		80 - 100
	HGM pg		27 - 32
	CHGM g/l		320 - 370
	IDVE		11,5 - 15,5
	PLT X 10 ⁹ /l		150 - 450
<input type="checkbox"/> SÉDIMENTATION mm/h			
	N. ABSOLU X 10 ⁹ /l		
✓	NEUTRO		2,3 - 7,6
	LYMPHO		0,5 - 4
	MONO		0,09 - 0,97
	ÉOSINO		0 - 0,55
	BASO		0 - 0,1

trinsèque (Cbl-FI).

Cependant, la carence en vitamine B₁₂ est généralement due à la combinaison d'un apport insuffisant et d'une diminution de l'absorption, secondaire d'une anémie pernicieuse.

● **Anémie pernicieuse**

La carence en vitamine B₁₂ en cas d'anémie pernicieuse (anémie de Biermer) est due à des auto-anticorps dirigés vers le facteur intrinsèque (anticorps anti-FI) et à une gastrite chronique atrophique, associée à des anticorps anti-cellules pariétales. Le risque de néoplasie gastrique est accru.

L'anémie pernicieuse est la cause

d'environ 70 % des carences en vitamine B₁₂. Elle est plus fréquente chez les patients originaires d'Europe du Nord, mais elle est également présente dans toutes les autres populations blanches et noires. Tout comme la gastrite atrophique, elle est plus fréquente chez les personnes âgées blanches (incidence de plus de 2 % à 4 %)³. On la retrouve parfois aussi chez les personnes de moins de 30 ans, souvent associée à d'autres maladies auto-immunes, telles que la dysthyroïdie et le vitiligo. La présentation classique de la femme grisonnante, originaire d'Europe du Nord, au teint pâle, ictérique, qui manifeste un ralentissement cognitif, une démarche ataxique et une langue brillante, signe de glossite atrophique, est de nos jours plus rare. **Les présentations neuropsychiatriques complexes, avec paresthésies, engourdissements, faiblesse, perte de dextérité, troubles de mémoire, hallucinations et changements de personnalité sont maintenant plus fréquentes.** Puisque la présence de vitamine B₁₂ est essentielle aux tissus qui se renouvellent rapidement, on rencontre parfois des manifestations de glossite, d'atrophie vaginale et de malabsorption.

Environ 45 % des patients présentent des problèmes neurologiques spécifiques à la carence en vitamine B₁₂⁴, soit une dégénérescence des cordons spinaux latéraux et postérieurs. La neuropathie symétrique touche davantage les membres inférieurs que les membres supérieurs. Initialement, on note des paresthésies et de l'ataxie, avec perte du sens vibratoire et du sens de la position. En évoluant, la maladie peut conduire à une faiblesse marquée, à la spasticité, à des clonies, à la paraplégie et même à l'incontinence urinaire et fécale. Les autres anomalies neurologiques, soit les troubles de mémoire, l'irritabilité et la démente, sont attribuables à la dégénérescence du système nerveux central. Les patients peuvent également présenter un signe de Babinski ou un signe de Lhermitte (flexion de la nuque provoquant une sensation de décharge électrique qui irradie vers les pieds).

◦ Régimes alimentaires

Les végétaliens stricts, qui ne consomment ni viande, ni produits laitiers ni œufs, ainsi que les femmes enceintes végétariennes ou qui allaitent (chez lesquelles les besoins sont accrus) peuvent présenter une carence en vitamine B₁₂.

◦ Gastrites et gastrectomie

Dans les cas de gastrite ou de gastrectomie, l'absence d'acide gastrique et de pepsine induit la malabsorption de la vitamine B₁₂.

◦ *Helicobacter pylori*

Il est possible que la présence de *Helicobacter pylori*, démontrée par endoscopie, contribue à la carence en vitamine B₁₂ et que son élimination aide à résoudre cette carence⁵.

◦ Médicaments

De 10 % à 30 % des patients sous metformine présentent un problème d'absorption de la vitamine B₁₂, qui peut être renversé par un apport supplémentaire de calcium⁶. Les inhibiteurs de la pompe à protons, utilisés pendant une période prolongée, peuvent aussi entraver l'absorption de la vitamine B₁₂, en diminuant l'acidité gastrique⁴.

● Carence en acide folique

La présentation classique de la carence en acide folique diffère de celle de l'anémie pernicieuse.

Les patients souffrent souvent de dépendance à l'alcool ou aux drogues, en plus d'avoir une alimentation inadéquate.

L'abus d'alcool entraîne une baisse importante du taux d'acide folique sérique en l'espace de 2 à 4 jours, en limitant son absorption et le cycle entérohépatique. Les personnes âgées ou vivant seules peuvent ne pas consommer en quantité suffisante des aliments riches en acide folique, tels que les produits d'origine animale et les légumes feuillus, ou détruire la vitamine à la suite d'une cuisson prolongée (> 15 min). Les patients souffrant de malabsorption présentent également plus de risques de carence, tout comme les femmes enceintes et les personnes souffrant d'anémie hémolytique chronique, chez lesquelles les besoins sont accrus.

Les manifestations cliniques d'une carence en acide folique sont comparables à celles d'une carence en vitamine B₁₂, sauf que les anomalies neurologiques sont absentes.

Une personne alcoolique dont l'alimentation contient une quantité insuffisante d'acide folique peut développer une mégalo-blastose dans une période de 5 à 10 semaines, contrairement aux personnes qui n'abusent pas de l'alcool et dont les réserves sont plus importantes, qui développeront une mégalo-blastose au bout de de 4 à 5 mois.

Les besoins physiologiques quotidiens d'une personne en bonne santé sont de 200 µg à 800 µg, et les réserves sont de 5000 µg à 8000 µg. Les recommandations nutritionnelles varient selon l'âge et l'état physiologique (grossesse ou allaitement).

Érythro-poïèse excessive

Le globule rouge nouvellement formé est de volume plus

important que l'érythrocyte mature. Par conséquent, tout phénomène qui induit une réticulocytose absolue significative ($> 100\,000$ réticulocytes/ μl) augmente le VGM.

Troubles médullaires

Presque tous les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique souffrent d'anémie macrocytaire au moment de la présentation. Les syndromes myélodysplasiques, tout comme la leucémie aiguë et l'aplasie médullaire empêchent la maturation normale de l'érythrocyte (voir *La myélodysplasie, une anémie causée par une moelle osseuse dysfonctionnelle* de la D^{re} Diane Roger-Achim, dans ce numéro).

Anomalies lipidiques

● Maladies hépatiques

Les maladies hépatiques, surtout celles qui sont reliées à l'abus d'alcool, sont souvent associées à une macrocytose et à des cellules cibles induites par une anomalie de la membrane lipidique érythrocytaire.

● Hypothyroïdie

Dix pour cent des patients souffrant d'hypothyroïdie auto-immune chronique présentent une anémie pernicieuse avec des anticorps anti-cellules pariétales, des mégalo blasts médullaires et un problème d'absorption de la vitamine B₁₂.

● Hyperlipidémie

Parfois, en présence d'hyperlipidémie, l'érythrocyte se dilate en incorporant des lipides dans sa membrane cellulaire.

Mécanismes inconnus

● Alcoolisme

L'alcoolisme est une cause fréquente de macrocytose, d'anémie, de leucopénie et de thrombocytopénie. On estime que chez 90 % des patients alcooliques, le VGM se situe entre 100 et 110 fl. La macrocytose précède souvent l'anémie⁷⁻⁹. La consommation de 80 g d'alcool par jour peut induire une macrocytose, même en l'absence de maladies hépatiques ou de carence en vitamine B₁₂ ou en acide folique. Le VGM peut aussi être modifié par d'autres mécanismes associés à l'abus d'alcool, soit l'anémie des maladies chroniques, le déficit en acide folique, le saignement des varices œsophagiennes ou gastriques, l'anémie ferriprive et l'hémolyse, en présence de splénomégalie.

En l'absence de facteurs favorisants additionnels, le VGM se normalise au bout de deux à quatre mois de sobriété et

nous permet de confirmer la cause de la macrocytose.

Artefacts

Les lecteurs hématologiques automatisés peuvent prendre des normocytes pour des macrocytes en présence d'agglutinines froides ou chaudes, lorsque les érythrocytes en amas produisent des VGM extrêmement élevés, ou encore à travers des mécanismes osmotiques, soit comme une hyperglycémie importante (> 30 mmol/l) ou la présence de leucocytes très nombreux ($> 50\,000/\mu\text{l}$) qui augmentent le VGM calculé.

L'évaluation de la macrocytose

Bilan initial

Si l'examen clinique n'apporte pas de renseignements utiles, le bilan initial peut comprendre les tests suivants : frottis sanguin, numération des réticulocytes, dosage de la vitamine B₁₂, de l'acide folique sérique et de la TSH, bilan hépatique et électrophorèse des protéines sériques, si on soupçonne un myélome multiple.

● Pour exclure la réticulocytose

On peut écarter une réticulocytose en présence d'un nombre absolu de réticulocytes inférieur à 100 000/ μl (nombre absolu de réticulocytes = nombre de globules rouges \times pourcentage de réticulocytes/100).

● Avant d'attribuer la macrocytose à l'alcool

Il est souvent difficile de faire une distinction entre les conséquences de l'abus d'alcool et la présence d'une anémie mégalo blastique. On peut confirmer une carence en acide folique ou en vitamine B₁₂ en dosant les vitamines directement ou leurs marqueurs métaboliques (voir *ci-dessous*). Cependant, il faut souvent examiner les autres causes d'un VGM augmenté, telles que les maladies hépatiques, l'hypothyroïdie, l'usage de certains médicaments (*tableaux II et III*) et les syndromes myélodysplasiques. On peut imputer une macrocytose directement à l'alcool lorsque la consommation dépasse 80 g par jour, ce qui correspond à environ 250 ml (9 onces) de spiritueux, une bouteille de vin ou 6 petites bières (masse d'alcool = volume [ml] \times concentration [%] \times 0,8). Par exemple : 750 ml d'alcool \times 12 % d'alcool \times 0,8 = 72 g d'alcool.

● Pour dépister un syndrome myélodysplasique

Une cytopénie variable, touchant une ou plusieurs lignées cellulaires et associée à des anomalies du frottis et à des taux normaux de vitamine B₁₂ et d'acide folique érythrocytaire, reflète un syndrome myélodysplasique (voir

T A B L E A U II

Causes d'une carence en acide folique

Régimes carencés

- Abus de substances toxiques
- Alcoolisme
- Faible apport
- Aliments trop cuits
- Dépression
- Hébergement en maison de retraite

Problèmes d'absorption

- Syndromes de malabsorption (maladie cœliaque, sprue)
- Maladies inflammatoires de l'intestin
- Maladies infiltrantes de l'intestin
- Syndrome de l'anse borgne

Augmentation des besoins

- Grossesse et allaitement
- Hémolyse chronique
- Dermite exfoliative

Médicaments

- Méthotrexate
- Triméthoprim
- Phénytoïne

Autres

- Carences héréditaires extrêmement rares
- Alcool

T A B L E A U III

Causes d'une carence en vitamine B₁₂

Régimes carencés

- Végétalisme (régime excluant la viande, les produits laitiers et les œufs)
- Végétarisme durant la grossesse (régime excluant seulement la viande)

Défauts d'absorption

- Anémie pernicieuse (anémie de Biermer)
- Gastrectomie
- Gastrite
- Syndromes de malabsorption
- Résection de l'iléon
- Maladie de Crohn
- Syndrome de l'anse borgne

Insuffisance pancréatique

Médicaments

- Néomycine
- Biguanides (metformine)
- Inhibiteurs de la pompe à protons

Autres

- Carences héréditaires rares
- VIH (causes multiples)

l'article *La myélodysplasie, une anémie causée par une moelle osseuse dysfonctionnelle* de la D^{re} Diane Roger-Achim, dans ce numéro).

● **Pour évaluer une carence en vitamine B₁₂ ou en acide folique**

Lorsque le VGM des patients anémiques est inférieur à 80 fl, la recherche systématique d'une carence en vitamine B₁₂ ou en acide folique n'est généralement pas utile. Cependant, on doit retenir que la macrocytose peut être masquée par des microcytes liés à un état ferriprive ou une thalassémie. On trouve parfois dans ce cas deux populations d'érythrocytes de volumes différents et un indice de déviation du volume érythrocytaire (IDVE) augmenté.

Si le VGM est supérieur à 80 fl, la probabilité d'une ca-

rence en vitamine B₁₂ ou en acide folique est proportionnelle au VGM, c'est-à-dire une probabilité inférieure à 25 % si le VGM est de 80 fl à 100 fl, de 50 % s'il est de 115 fl à 129 fl, et de 100 % s'il est supérieur à 130 fl¹⁰.

Les dosages de vitamine B₁₂ et d'acide folique doivent être interprétés avec prudence. En présence de réserves suffisantes, la concentration d'acide folique sérique peut être diminuée par la consommation d'alcool, la grossesse, certains médicaments et quelques jours de malnutrition. En cas de carence, un seul repas peut normaliser les taux sériques d'acide folique.

Bien que la concentration d'acide folique érythrocytaire se soit avérée un marqueur plus fiable des réserves tissulaires, cet examen a aussi ses lacunes. De plus, elle exige des techniques d'analyse plus complexes et plus coûteuses. Par exemple, la concentration d'acide folique peut être faussement diminuée en présence d'une carence en vita-

mine B₁₂¹¹, et faussement élevée ou diminuée en cas de grossesse ou d'alcoolisme¹².

Les concentrations de vitamine B₁₂ varient dans certains états physiologiques (la grossesse, par exemple) et selon la technique d'analyse utilisée. La présence d'une carence en acide folique ou d'un myélome multiple ou encore la consommation de mégadoses de vitamine C peut aussi donner des résultats faussement diminués au dosage sérique de la vitamine B₁₂¹¹.

Lorsque le frottis révèle une anémie macrocytaire avec un VGM supérieur à 110 fl, des neutrophiles hypersegmentés, des macro-ovalocytes et un mégalo-blaste occasionnel, une anémie mégalo-blastique peut être présente. Cependant, lorsque l'érythropoïèse est inefficace et la destruction érythrocytaire plus importante, on note des signes d'hémolyse, c'est-à-dire une haptoglobine diminuée, une hyperbilirubinémie non conjuguée légère et un lactico-déshydrogénase (LDH) augmenté (voir l'article *L'anémie hémolytique* de la D^{re} Diane Roger-Achim, dans ce numéro). Selon la gravité de la carence, le nombre de réticulocytes, de neutrophiles et de plaquettes sera de normal à nettement diminué, alors que la déviation du volume érythrocytaire (DVE) sera augmentée.

Cependant, une carence en vitamine B₁₂ est toujours possible même en l'absence de ces anomalies hématologiques caractéristiques. En effet, lors d'une étude menée chez 141 patients souffrant de problèmes neuropsychiatriques causés par une carence en vitamine B₁₂, on a constaté un hémocrite normal chez 24 % des sujets, un VGM normal chez 17 % d'entre eux et des résultats normaux aux deux tests chez 13 % d'entre eux¹³.

Enfin, lorsqu'on trouve une carence vitaminique, il importe d'en préciser la cause.

Bilan secondaire

● Homocystéine et acide méthylmalonique

Chez les patients présentant des valeurs intermédiaires de vitamine B₁₂ ou une forte probabilité de carence, ou encore chez ceux qui manifestent des symptômes neurologiques caractéristiques, on peut améliorer la valeur prédictive des analyses en mesurant la concentration des métabolites engagés dans les interactions biochimiques de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique.

En cas de carence en vitamine B₁₂, les concentrations sériques d'homocystéine (la sensibilité du test avec ce seul marqueur est supérieure à 95 %) et d'acide méthylmal-

onique (la sensibilité du test avec ce seul marqueur est supérieure à 98 %, et avec les deux marqueurs, supérieure à 99 %) s'élèvent avant que la concentration sérique de vitamine B₁₂ diminue. En cas de carence en acide folique, seule l'homocystéine est élevée (sensibilité > 90 %). Les deux métabolites se normalisent environ une semaine après le début du traitement vitaminique.

L'hyperhomocystéinémie est également présente en cas de carence en vitamine B₆ (pyridoxine), d'insuffisance rénale, d'hypovolémie et de mutations génétiques du métabolisme normal. Certaines de ces mutations sont très fréquentes, mais ne peuvent induire une hyperhomocystéinémie qu'en cas de carence vitaminique¹⁴.

Malheureusement, ces examens comportent des manipulations complexes. Au cours de la dernière année, les laboratoires du CHUM ont effectué un grand nombre de dosages d'homocystéine, mais seulement une douzaine de dosages d'acide méthylmalonique, analyses qui sont très coûteuses (*tableau IV*). Idéalement, les prélèvements pour l'homocystéine sérique et l'acide méthylmalonique sont effectués dans un centre hospitalier. Exceptionnellement, avec l'autorisation du laboratoire, on peut faire parvenir, en moins de 60 minutes, un prélèvement sur glace. Un retard de quelques heures augmentera faussement la mesure de l'homocystéine sérique¹¹.

Il demeure donc acceptable d'utiliser ces marqueurs lorsque les taux d'acide folique et de vitamine B₁₂ sont incertains ou ne sont pas fiables (grossesse, par exemple), lorsque les taux des deux vitamines sont diminués ou lorsque le taux sérique de vitamine B₁₂ est diminué, mais le diagnostic différentiel est complexe (neuropathie chez un diabétique ou macrocytose chez un alcoolique sans anémie, par exemple [*tableau V*])¹¹.

● Anticorps anti-FI

La présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque (anticorps anti-FI) est hautement spécifique pour le diagnostic de l'anémie pernicieuse, avec une sensibilité de 50 % à 84 %, selon la population étudiée. Les dosages des anticorps anti-cellules pariétales sont moins spécifiques et peuvent se révéler moins sensibles.

● Test de Schilling

Le test de Schilling permet d'évaluer la malabsorption de la vitamine B₁₂. L'épreuve consiste à administrer au patient à jeun de la vitamine B₁₂ radioactive par voie orale, suivie peu après d'une injection intramusculaire de vitamine B₁₂ non marquée. En présence d'anémie pernicieuse, le taux de

T A B L E A U IV

Prix et délais des analyses sanguines

Examen	Délai	Prix	Remarque
FSC	< 7 jours	5 \$	
Vitamine B ₁₂	< 7 jours	8 \$	Jeûne non requis
Acide folique sérique	< 7 jours	8 \$	Jeûne non requis
Acide folique érythrocytaire	< 7 jours	> 8 \$	Technique difficile
Frottis sanguin	< 7 jours	> 8 \$	Généralement interprété par un hématologue. Délai variable selon le laboratoire.
Réticulocytes	< 7 jours	5 \$	
TSH	< 7 jours	6 \$	
ALT	< 7 jours	1,50 \$	
Bilirubine totale	< 7 jours	1,50 \$	
Électrophorèse des protéines sériques	< 7 jours	> 8 \$	Généralement interprétée par un hématologue.
Anticorps anti-facteur intrinsèque	< 4 semaines	> 40 \$	Au Québec, tous les laboratoires acheminent leurs échantillons à l'Hôpital Royal-Victoria.
Homocystéine sérique	< 3 semaines	> 40 \$	À jeun depuis 8 heures. Prélèvement en centre hospitalier.
Acide méthylmalonique	> 4 semaines	> 70 \$	On doit confirmer la disponibilité de l'analyse dans le laboratoire du centre hospitalier. Prélèvement dans un centre hospitalier.

Nous présumons que le patient effectue son examen en centre hospitalier, et que le médecin reçoit le résultat par courrier. Le prix indiqué est approximatif. Ces paramètres diffèrent d'un laboratoire hospitalier à l'autre.

68

radioactivité contenue dans les urines au cours des 24 heures suivantes sera plus faible et témoignera d'une malabsorption de la vitamine B₁₂.

Dans un deuxième temps, on administre par voie orale de la vitamine B₁₂ marquée, fixée au facteur intrinsèque. Si le patient souffre d'anémie pernicieuse, l'absorption de la vitamine et la radioactivité mesurée se rapprochent de la normale. Si l'absorption est diminuée, il pourrait présenter un syndrome de l'anse borgne ou une maladie iléale. Malheureusement, cet examen complexe est difficile à interpréter en cas de collecte urinaire incomplète, d'insuffisance rénale et dans plusieurs autres circonstances.

On recommande généralement de soumettre le patient à un test de Schilling lorsque les dosages des anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales sont négatifs¹².

● Examen de la moelle

L'aspiration de moelle osseuse est rarement indiquée en première intention. Bien qu'elle ne nous renseigne pas sur la cause de la mégaloblastose, elle permet d'en confirmer rapidement la présence.

Quand rien ne va plus...

On peut effectuer un essai thérapeutique pour écarter une carence vitaminique, lorsque le problème clinique est trop complexe (par exemple, anémie vraisemblablement multifactorielle chez une personne alcoolique ayant de lourds antécédents médicaux et manifestant des symptômes neuropsychiatriques) ou lorsqu'un traitement doit être entrepris rapidement. Dans ces circonstances, on effectue tous les prélèvements nécessaires, y compris ceux qui sont liés aux marqueurs métaboliques, avant d'administrer, pen-

dant 10 jours, 1 mg d'acide folique par jour par voie orale et 1 mg de vitamine B₁₂ par jour par voie intramusculaire. On recherche la présence d'une réticulocytose dès le cinquième ou septième jour. En l'absence de réaction après 10 jours, le patient doit subir une évaluation plus approfondie¹¹.

Le traitement d'une carence en acide folique et en vitamine B₁₂

Acide folique

Pour traiter une carence en acide folique, le patient doit prendre de 1 mg à 5 mg d'acide folique par voie orale, par jour, pendant un à quatre mois, ou jusqu'à la disparition complète des anomalies hématologiques. Une dose de 1 mg par jour est généralement suffisante, même en cas de malabsorption. Bien qu'on trouve dans le commerce des comprimés de 0,4 mg, de 1 mg et de 5 mg, seul celui de 5 mg est assuré par la RAMQ. Parmi les préparations d'acide folique qu'on trouve en pharmacie, citons les marques Personnelle (flacons de 120 comprimés de 1 mg, au prix de 4 \$) et Apo[®]-Folic (flacons de 30 comprimés de 5 mg, au prix de 7,50 \$).

L'acide folique peut masquer les anomalies hématologiques d'une carence en vitamine B₁₂, mais ne prévient pas l'évolution des troubles neurologiques. C'est pour cette raison que l'on doit écarter une carence en vitamine B₁₂ avant de traiter une anémie mégalo-blastique par de l'acide folique. Cependant, on peut, le cas échéant, amorcer le traitement des deux ca-

T A B L E A U V

Diagnostic d'une carence en acide folique et en vitamine B₁₂

En présence de macrocytose (avec ou sans anémie), de pancytopenie de cause indéterminée ou de signes ou de symptômes neurologiques inexpliqués (notamment la démence), on doit rechercher une carence en vitamine B₁₂ ou en acide folique.

On peut aussi retrouver des carences vitaminiques en l'absence de macrocytose, dans des groupes à risque élevé (personnes âgées, personnes alcooliques, patients présentant des carences alimentaires).

En premier lieu, on doit demander un dosage de la vitamine B₁₂ et de l'acide folique sérique :

Si la concentration sérique de vitamine B₁₂ est :

- > 221 pmol/l, une carence est improbable (spécificité de 95 % à 99 %);
- < 148 pmol/l, une carence est probable (spécificité de 95 % à 99 %);
- de 148 pmol/l à 221 pmol/l, une carence est possible. On peut alors envisager un dosage de l'homocystéine sérique (sensibilité > 95 %).

Si la concentration d'acide folique sérique est :

- > 9,1 nmol/l, une carence réelle est exclue ;
- < 4,5 nmol/l, en l'absence d'un jeûne récent, la carence est confirmée ;
- de 4,5 nmol/l à 9,1 nmol/l, l'interprétation est plus difficile. Idéalement, on doit mesurer l'homocystéine sérique (sensibilité > 90 %). Sinon, en présence de changements récents des habitudes alimentaires (jeûne précédant l'évaluation médicale), on doit se fier à la concentration d'acide folique érythrocytaire¹¹.

Si la concentration d'homocystéine sérique est :

- > 14 µmol/l, on est très probablement en présence d'une carence en vitamine B₁₂ ou en acide folique. Pour déterminer laquelle des vitamines est en quantité insuffisante, on peut doser l'acide folique érythrocytaire. S'il existe une indication clinique et si le dosage de l'acide méthylmalonique peut être réalisé, il peut vous renseigner comme suit : le taux est élevé en cas de carence en vitamine B₁₂, et normal en cas de carence en acide folique.

rences vitaminiques en attendant les résultats des prélèvements sanguins.

L'acide folique peut masquer les anomalies hématologiques d'une carence en vitamine B₁₂, mais ne prévient pas l'évolution des troubles neurologiques.

R E P È R E

On continuera le traitement par l'acide folique jusqu'à la disparition du facteur causal.

Vitamine B₁₂

Le traitement classique de l'anémie pernicieuse consiste en l'administration, par voie intramusculaire, de 1000 µg de vitamine B₁₂ par jour pendant une semaine, puis de 1000 µg par semaine pendant 4 semaines, et enfin de 1000 µg par mois indéfiniment. Bien que des régimes à plus faible posologie aient été recommandés, l'administration d'une dose plus élevée n'a aucune conséquence néfaste, l'excédent étant excrété dans les urines. Par contre, une dose plus faible peut retarder une issue satisfaisante et permettre des complications neurologiques irréversibles.

La vitamine B₁₂ par voie orale à dose élevée est une option qui peut se révéler plus efficace que le traitement parentéral. Elle est principalement destinée aux patients sans atteinte neuropsychiatrique ou chez lesquels il faut entreprendre un traitement d'entretien à la suite de l'administration par voie parentérale. Le médecin doit cependant s'assurer que le patient est suffisamment fidèle à son traitement avant de lui prescrire un agent par voie orale. Cette méthode, qui ne dépend pas du facteur intrinsèque gastrique ni de la présence d'un iléon terminal fonctionnel, repose sur l'absorption entérale passive de doses élevées de vitamine B₁₂. Des doses par voie orale se situant entre 1000 µg et 2000 µg par jour suffisent pour combler les besoins vitaminiques. En raison de la variabilité d'absorption de cette vitamine, des doses plus faibles ne sont pas efficaces chez certains patients souffrant d'anémie pernicieuse.

Seules les préparations injectables sont assurées par la RAMQ et les assureurs privés. Parmi les préparations par voie orale en vente libre, citons les suivantes : Jamieson Vitamine B₁₂ à 1200 µg (60 comprimés pour 9,50 \$) et Swiss Vitamine B₁₂ à 1000 µg (60 comprimés pour 7 \$). Pour éviter que le patient utilise par erreur des comprimés de 100 µg, il est préférable de rédiger une ordonnance.

Suivi

Si le patient est anémique, le nombre de réticulocytes s'élèvera durant la première semaine. En l'absence d'autres facteurs, tels qu'une anémie ferriprive, une infection, une hypothyroïdie ou une néoplasie, on constatera une augmentation des concentrations d'hémoglobine et une normalisation du VGM dès le dixième jour et jusqu'à 8 semaines après le début du traitement.

Chez les patients souffrant d'anémie importante, les taux de fer sérique diminuent dès la première journée et ceux de LDH, dès les deux premiers jours. En cas d'hypokaliémie initiale due à l'érythropoïèse, on peut administrer des suppléments de potassium.

Les anomalies neurologiques s'améliorent durant les six mois qui suivent le début du traitement. Le niveau d'amélioration est proportionnel à l'intensité et à la durée de la maladie. Généralement, lorsque les symptômes sont présents depuis moins de trois mois, les anomalies sont complètement réversibles¹¹.

Bien que les données ne soient pas concluantes, chez les patients souffrant d'anémie pernicieuse, le dépistage des néoplasies oropharyngées, gastriques et colorectales pourrait s'avérer utile¹¹.

POUR REVENIR À NOTRE PATIENT du début, vous notez qu'il a consulté votre confrère à cause d'étourdissements et d'un trouble de l'humeur à deux reprises au cours des 6 derniers mois. À part une macrocytose à 102 fl, l'examen initial n'a montré aucune autre anomalie. Votre confrère avait alors demandé d'autres prélèvements sanguins. Il s'était aussi assuré auprès de l'épouse du patient que ce dernier ne prenait qu'une seule bière par jour (environ 13 grammes), qu'il consommait une quantité suffisante de viande et qu'il ne manifestait pas d'autres symptômes.

Selon les résultats du dernier bilan, que vous consultez

En présence de macrocytose (avec ou sans anémie), de pancytopenie de cause indéterminée, de signes ou de symptômes neurologiques inexpliqués (notamment la démence), on doit rechercher une carence en vitamine B₁₂ ou en acide folique. On peut aussi retrouver des carences vitaminiques en l'absence de macrocytose dans des groupes à risque élevé (personnes âgées, personnes alcooliques, patients présentant des carences alimentaires).

aujourd'hui, la concentration d'acide folique se situe à 15 nmol/l et la vitamine B₁₂ est diminuée à 92 pmol/l. Vous attribuez la macrocytose à une anémie pernicieuse probable et recommandez au patient de commencer immédiatement un traitement parentéral de cinq semaines à la vitamine B₁₂, suivi d'un traitement par voie orale, à raison de deux comprimés de 1000 µg par jour, en attendant de confirmer le diagnostic à l'aide du dosage des anticorps anti-FI. Quelques semaines plus tard, votre confrère, qui est revenu de vacances, confirme votre diagnostic et vous remercie pour le suivi que vous avez assuré. Vous en profitez justement pour lui glisser un mot au sujet de votre garde de vendredi prochain qui vous gêne un peu. ☺

Date de réception : 22 avril 2003.

Date d'acceptation : 25 août 2003.

Mots clés : macrocytose, acide folique, vitamine B₁₂.

Bibliographie

1. Davenport J. Macrocytic anemia. *Am Fam Physician* 1996 ; 53 : 155.
2. Inelmen EM, D'Alessio M, Gatto, MR, et coll. Descriptive analysis of the prevalence of anemia in a randomly selected sample of elderly people living at home: some results of an Italian multicentric study. *Aging (Milano)* 1994 ; 6 : 81.
3. Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Intern Med* 1996 ; 156 : 1097.
4. Marcuard SP, Albarnaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 211.
5. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, et coll. Helicobacter pylori Is it a novel causative agent in Vitamin B₁₂ deficiency? [In Process Citation]. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 1349.
6. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, et coll. Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 1227.
7. Seppä K, Sillanaukee B, Saarni M. Blood count and hematologic morphology in nonanemic macrocytosis: Differences between alcohol abuse and pernicious anemia. *Alcohol* 1993 ; 10 : 343.
8. Savage D, Lindenbaum J. Anemia in alcoholics. *Medicine* 1986 ; 65 : 322.
9. Girard DE, Kumar KL, McAfee JH. Hematologic effects of acute alcohol abuse. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987 ; 1 : 321.
10. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen, RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994 ; 96 : 239.
11. Anthony AC. Megaloblastic anemias. Dans : Hoffman, R, Benz, EJ, Shattil, SJ, et coll., rédacteurs. *Hematology: Basic principles and practice*. 3rd ed, New York : Churchill Livingstone 2000 p. 460.
12. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B₁₂ and folate deficiency. A guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 1289-98.

S U M M A R Y

Macrocytosis and deficiencies in folic acid and Vitamin B₁₂. Macrocytosis is a common clinical problem encountered in over 4 % of patients, most often elderly individuals. An increased mean cell volume may be due to DNA synthesis defects, including folic acid (B₉) and cobalamin (B₁₂) deficiencies; increased immature or stressed red cells, as found in reticulocytosis; primary bone marrow disorders, such as myelodysplastic syndromes; lipid and red cell membrane anomalies; and unknown mechanisms including alcohol related macrocytosis.

Vitamin B₁₂ deficiency is usually due to inadequate absorption associated with pernicious anemia or with gastric disease. Folic acid deficiency is generally attributable to an inadequate diet associated with alcoholism. Overall, the most common causes of macrocytosis are alcoholism, hepatic disease, hypothyroidism and megaloblastic anemia. Routine laboratory testing may include a blood smear, reticulocyte count, and analysis of serum for cobalamin, folate, thyroid stimulating hormone, tests of liver function, and protein electrophoresis. Red cell folate, homocysteine levels, methylmalonic acid and anti-intrinsic factor antibodies are sometimes helpful for diagnosis. Some of these exams are costly and difficult to obtain in Quebec. The Schilling test is of less value. Upon specific diagnosis, treatment of megaloblastic anemia may be accomplished by oral cobalamin or folic acid. Because of the risk of progressive neuropsychiatric disorders, one must always rule out cobalamin deficiency before beginning a treatment with folic acid.

Key words: macrocytosis, folic acid, vitamin B₁₂.

13. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et coll. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1720.
14. Lee R. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am* février 2003 ; 17 (1) ; 85.

Lectures suggérées

- Schrier SL. Macrocytosis. Dans : Rose BD, rédacteur. Wellesley, MA : *UpToDate*; 2003.
- Schrier SL. Etiology and clinical manifestations of vitamin B₁₂ and folic acid deficiency. Dans : Rose BD, rédacteur. Wellesley, MA : *UpToDate*; 2003.
- Schrier, SL. Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ and folic acid deficiency. Dans : Rose BD, rédacteur. Wellesley, MA : *UpToDate*; 2003.
- Hoffbrand V, Provan D. ABC of clinical haematology. Macrocytic anaemias. *BMJ* 1997 ; 314 : 430.
- Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994 ; 69 : 144.