

Le déficit en cuivre : une cause rare de bicytopenie centrale

Copper deficiency: a rare cause of central bicytopenia

BENMOUSSA A., NAIM S., KHOUBILA N., QACHOUH M., CHERKAOUI S.,
LMCHAHEB M., RACHID M. et MADANI A.

Service d'Hématologie clinique, CHU Ibn Rochd,
Hôpital 20 Août 1953, Casablanca
Faculté de Médecine et de Pharmacie, Casablanca, Maroc

RÉSUMÉ

La bicytopenie centrale liée à un déficit en cuivre est rarement décrite dans la littérature. Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 75 ans présentant un syndrome anémique chronique avec notion de douleurs articulaires diffuses et d'épigastalgies. Son bilan biologique objective une anémie macrocytaire arégénérative avec la présence de précurseurs érythroïdes vacuolés à l'étude du frottis médullaire faisant penser à une carence en cuivre. La cuprémie et la céruloplasminémie sont diminuées. L'évolution est marquée 6 semaines après le début d'un traitement à base de cuivre *per os* par la normalisation des signes cliniques et biologiques. L'objectif de l'article est de faire le point sur cette situation rare et d'inciter les cliniciens à penser au déficit en cuivre en cas de présence d'érythroblastes médullaires vacuolés.

Rev Med Brux 2024; 45 : 127-129

Doi : 10.30637/2024.21-040

Mots-clés : anémie, macrocytose, carence, cuivre

ABSTRACT

Central bicytopenia secondary to copper deficiency is rarely described in the literature. We report the case of a 75-year-old patient with chronic anemic syndrome and diffuse joint pain and epigastralgia. Its biology shows an aregenerative macrocytic anemia with vacuolated erythroid precursors at cytological study of the bone marrow. The levels of copper and ceruloplasmin are reduced. The evolution is marked 6 weeks after the start of an oral copper supplementation by the normalization of clinical and biological signs. The objective of this article is to clarify this rare situation and to encourage clinicians to think at copper deficiency in the event of vacuolated erythroblastosis.

Rev Med Brux 2024; 45: 127-129

Doi: 10.30637/2024.21-040

Key words: anemia, macrocytosis, deficiency, cooper

INTRODUCTION

Le déficit en cuivre est une cause rare et souvent méconnue des cytopénies arégénératives^{1,2}. Il est le plus souvent asymptomatique mais peut être caractérisé par une atteinte neurologique ou articulaire. Les retards diagnostiques et thérapeutiques peuvent parfois être responsables d'une aggravation des signes cliniques essentiellement hématologiques et neurologiques^{1,2}. Nous rapportons le cas d'une anémie macrocytaire et hypocuprémie.

CAS CLINIQUE

Une patiente de 75 ans, sans antécédents pathologiques à part une hypertension artérielle sous inhibiteur calcique *per os* présente depuis 3 mois une

asthénie avec une pâleur cutanéomuqueuse, des douleurs articulaires diffuses et des épigastalgies, le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général. La patiente a une alimentation variée et riche en cuivre (légumes, viande, céréales et foie...), sans notion de suppléments alimentaires.

L'examen clinique initial trouve une patiente consciente avec un score de Glasgow à 15/15, apyrétique, une tension artérielle de 15/10 cmHg, une saturation en oxygène de 100 %, une fréquence cardiaque à 80/min, des conjonctives décolorées sans glossite. Il n'y a pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie, les aires ganglionnaires sont libres, le reste de l'examen somatique est normal.

Le bilan biologique montre une anémie macrocytaire normochrome arégénérative avec Hb (hémoglobine) à

7,2 g/dl, VGM (volume globulaire moyen) à 113 femtolitre, TCMH (teneur corpusculaire en hémoglobine) à 30 et réticulocytes à $62 \times 10^9/L$, un nombre de plaquettes à $180 \times 10^9/L$ avec des globules blancs à $3,7 \times 10^9/L$, des polynucléaires neutrophiles (PNN) à $1,1 \times 10^9/L$ et des lymphocytes à $2,3 \times 10^9/L$. Le frottis sanguin montre une anisocytose, des macrocytes et des macroovalocytes. Le myélogramme est riche (R+++ M+++), montrant une hyperplasie érythroblastique avec des érythroblastes vacuolés et une dysplasie granulocytaire, la coloration de Perls montre des grains de fer dans les plasmocytes. Le taux de vitamine (vit) B12 (taux sérique à 250 pg/ml) est normal, de même que ceux de la vitamine B9 et de la ferritine (vitamine B9 sérique à 8 µg/l et ferritinémie à 100 µg/l). Les bilans rénal, hépatique et thyroïdien sont normaux ainsi que la cytogénétique médullaire. La fibroscopie œsogastroduodénale est normale.

Le diagnostic de syndrome myélodysplasique multilignée est probable mais l'aspect vacuolé des érythroblastes amène à demander une exploration du cuivre. La cuprémie (0,9 µmol/l) et la céruloplasminémie (0,07 g/l) confirment un déficit en cuivre. La patiente est mise sous supplémentation en cuivre par voie orale avec la disparition des signes cliniques, une normalisation de l'hémogramme et de la cuprémie au bout de 6 semaines.

COMMENTAIRE

Le cuivre compte parmi les oligo-éléments essentiels (3^e oligoélément présent dans l'organisme après le fer et le zinc). Il se retrouve dans le corps humain en très faible quantité, de l'ordre de 100 mg chez un adulte. L'apport oral quotidien recommandé varie entre 1,1 et 2 mg/j chez l'adulte, mais l'absorption est très variable (entre 20 % et 50 %). Le cuivre est essentiel à l'action de nombreuses enzymes. Il contribue à l'hématopoïèse, aux défenses immunitaires, à la minéralisation osseuse, à la régulation des neurotransmetteurs, à la production de mélanine. Il a aussi un rôle antioxydant (cofacteur de la superoxyde dismutase)³. Le diagnostic de déficit en cuivre est confirmé par le dosage sérique de cuprémie et de la céruloplasminémie. La carence en cuivre se définit par des concentrations en cuivre < 12 µmol/L (0,8 mg/dL) et une céruloplasmine (Cp) < 20 mg/dL.

Les manifestations cliniques de la carence en cuivre sont d'installation progressive, elles se développent sur des mois ou des années. Elles sont polymorphes en raison de sa participation dans l'action de plusieurs enzymes. Les signes hématologiques dont les mécanismes restent encore mal élucidés, peuvent se traduire par une anémie d'intensité variable (normocytaire ou parfois macrocytaire ou rarement microcytaire), environ un tiers des cas d'anémie chez les sujets âgés sont dus à des causes réversibles,

telles que la carence en cuivre⁴. Notre patiente avait une anémie macrocytaire arégénérative dont le mécanisme peut s'expliquer par l'altération des enzymes ferroxidases (héphestine et Cp), avec pour corollaire une altération de la synthèse de l'hémoglobine. Le diagnostic différentiel de l'anémie mégalo-blastique par carence en cuivre se pose essentiellement avec les syndromes myélodysplasiques⁵. La présence d'un facteur favorisant ou des signes morphologiques évocateurs de ce déficit doivent faire y penser.

Une leuco-neutropénie et plus rarement une thrombopénie, dans 10 % des cas, sont documentées^{6,7}. L'étude morphologique des précurseurs érythroïdes et granulocytaires objective la présence de vacuoles intracytoplasmiques et la coloration de Perls montre des grains de fer dans les plasmocytes. La présence de ces signes cytologiques doit faire penser à une carence en cuivre⁸. Historiquement, 48 cas de carence en cuivre ont été associés à des anomalies hématologiques. La plus grande série de cas publiés comprenait 10 patients. Tous les cas rapportés présentaient une anémie et une neutropénie absolue⁹.

L'atteinte neurologique avec neuropathie démyélinisante ou périphérique ressemblant à une carence en vit B12 peut parfois révéler ou compliquer un déficit en cuivre¹⁰. D'autres signes peuvent être observés tels que les douleurs articulaires, la fatigue et l'hypermotilité au froid...

La carence en cuivre peut survenir dans diverses circonstances¹¹⁻¹³ : la chirurgie bariatrique (Alvarez-Leite *et al.* ont estimé que l'incidence de l'anémie après chirurgie bariatrique était de 12 à 30 %), la gastrectomie, l'usage de chélateurs du cuivre, une alimentation parentérale prolongée ou une nutrition entérale mal équilibrée, la consommation excessive de boissons gazeuses, une supplémentation prolongée en zinc (qui augmente la synthèse de métallothionéine qui chélate le cuivre et augmente son excrétion), le syndrome de Menkès (affection congénitale liée à une mutation d'un transporteur de cuivre ATPase). Aucune cause de la carence en cuivre n'a été retrouvée chez notre patiente.

Il n'y a pas de consensus en termes de dose et durée pour le traitement de carence en cuivre, la supplémentation permet souvent la disparition rapide des anomalies. Elle se fait par voie orale ou intraveineuse sous forme de gluconate, de sulfate ou de chlorure de cuivre. En cas d'anémie grave, les directives de pratique clinique de l'*American Society for Metabolic and Bariatric Surgery* recommandent 2 à 4 mg/jour de cuivre par voie intraveineuse pendant 6 jours, suivis de 3 à 8 mg/jour de cuivre par voie orale jusqu'à normalisation des taux. Pour une anémie légère à modérée, la supplémentation de routine est de 2 mg/jour¹⁴. Notre patiente a bien répondu au traitement per os au bout d'un mois et demi.

CONCLUSION

La bicytopenie centrale par carence en cuivre est une situation rare pouvant parfois être méconnue et considérée comme un syndrome myélodysplasique d'où l'intérêt de l'évoquer devant la présence de facteurs favorisants ou l'existence de signes morphologiques évocateurs au niveau la lignée érythrocytaire ou granulocytaire.

Conflits d'intérêts : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Huff JD, Keung YK, Thakuri M, Beaty MW, Hurd D, Owen J *et al*. Copper deficiency causes reversible myelodysplasia. *Am J Hematol*. 2007;82:625-30.
2. Kumar N, Ahlskog JE, Klein CJ, Port JD. Imaging features of copper deficiency myelopathy: a study of 25 cases. *Neuroradiology*. 2006;48(2):78.
3. Angotti LB, Post GR, Robinson NS, Lewis JA, Hudspeth MP, Lazarchick J. Pancytopenia with myelodysplasia due to copper deficiency. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51(5):693-5.
4. Sklarz T, Italiano A, Menon N, Correia C, Sharma E, Wu S *et al*. Impact of correcting nutritional deficiency anemias in the elderly on hospitalizations, falls, and mortalities. *J Hematol*. 2021;10(6):233-45.
5. Wazir SM, Ghobriel I. Copper deficiency, a new triad: anemia, leucopenia, and myeloneuropathy. *J community Hosp Int med perspect*. 2017;7(4):265-8.
6. Kouamou E, Stépanian A, Khadra F, de Prost D, Teillet F. Une étiologie rare d'anémie: la carence en cuivre [An uncommon etiology of anemia: copper deficiency]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2013;71(4):481-4.
7. Crépin T, Bamoulid J, Tunda A, Moskovtchenko P, Ducloux D. Une cause rare d'anémie chez une patiente hémodialysée chronique [A rare cause of anemia in a chronic dialyzed patient]. *Nephrol Ther*. 2012;8(2):110-2.
8. Lazarchick J. Update on anemia and neutropenia in copper deficiency. *Curr opin hamatol*. 2012;19:58-60.
9. Myint ZW, Oo TH, Thein KZ, Tun AM, Saeed H. Copper deficiency anemia: review article. *Ann Hematol*. 2018;97(9):1527-34.
10. Rowin J, Lewisaff SL. Copper deficiency myeloneuropathy and pancytopenia secondary to overuse of zinc supplementation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:750-1.
11. Alvarez-Leite JL. Nutrient deficiencies secondary to bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(5):569-75.
12. Juhasz-Pocsine K, Rudnicki SA, Archer RL, Harik SI. Neurologic complications of gastric bypass surgery for morbid obesity. *Neurology*. 2007;68(21):1843-50.
13. Da Silva-Júnior FP, Machado AA, Lucato LT, Cançado ELR, Barbosa ER. Copper deficiency myeloneuropathy in a patient with Wilson disease. *Neurology*. 2011;76(19):1673-4.
14. Haddad AS, Subbiah V, Lichtin AE, Theil KS, Maciejewski JP. Hypocupremia and bone marrow failure. *Haematologica*. 2008;93(1):e1-5.

Travail reçu le 25 mai 2021; accepté dans sa version définitive le 28 mars 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

A. BENMOUSSA
CHU Ibn Rochd - Hôpital 20 Août 1953
Service d'Hématologie clinique
Rue Lahcen Al Aarjoun, 6 - Casablanca 20250, Maroc
E-mail : benmoussa-nadine@outlook.fr