



Hypovitaminose B12 : quoi de neuf ?

Rev Med Suisse 2012; 8: 1805-10

O. Braillard
A. Casini
K. Samii
P. Rufenacht
N. Junod Perron

Vitamin B12 deficiency: what's new?

Vitamin B12 screening is only recommended among symptomatic patients or in those with risk factors. The main cause of vitamin B12 deficiency is the food cobalamin malabsorption syndrom. Holotranscobalamin is a more reliable marker than cyanocobalamin to confirm vitamin B12 deficiency, but it has not been validated yet in complex situations. An autoimmune gastritis must be excluded in the absence of risk factors but in the presence of a probable deficiency. Oral substitution treatment is effective but requires excellent therapeutic compliance and close follow-up to monitor the response to treatment. It has not yet been studied among patients suffering from severe symptoms, inflammatory bowel disease and ileal resection.

La recherche d'une carence en vitamine B12 ne se justifie que chez les patients symptomatiques ou ceux présentant un facteur de risque. La cause principale de carence est le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses. L'holotranscobalamine semble être un marqueur plus fiable que la vitamine B12 pour rechercher un déficit, mais n'a pas encore été validé dans les situations complexes. En l'absence de facteur de risque et en cas de déficit probable, une gastrite auto-immune doit être recherchée. Le traitement par voie orale est efficace, mais nécessite un suivi plus rapproché de la réponse au traitement et une observance thérapeutique excellente. Il n'a cependant pas été étudié pour les patients atteints de symptômes sévères, de maladie inflammatoire de l'intestin et de résection intestinale iléale.

INTRODUCTION

Nous proposons un nouveau tour d'horizon depuis celui de 2008,¹ afin de relever les changements récents dans la prise en charge d'une carence en vitamine B12 et tenter de répondre aux questions suivantes :

- Chez quels patients rechercher un déficit ?
- Quelles sont les nouvelles mesures diagnostiques, et dans quelle mesure pouvons-nous les intégrer dans notre pratique ?
- Quel bilan étiologique faire ?
- Le traitement per os est-il suffisant ?

CAS CLINIQUE

Une patiente de 65 ans, connue pour un diabète de type II et une hypertension artérielle, traitée par metformine, lisinopril et aspirine cardio, consulte pour son suivi habituel. Il y a deux mois, elle a été traitée efficacement pour une gastrite à *Helicobacter pylori* (Hp). Elle se plaint d'une fatigue légère, présente depuis plusieurs mois.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence d'un déficit en vitamine B12 est élevée dans la population générale (entre 5 et 60% selon la définition utilisée).² Elle est plus forte dans la population gériatrique (12 à 14%) et institutionnalisée (30 à 40%).²

PHYSIOLOGIE

La vitamine B12, ou cobalamine, n'est pas produite de façon intrinsèque, et se trouve dans les produits animaliers (viande, œufs et produits laitiers).

Après ingestion, l'absorption dépend de deux systèmes distincts :

- la diffusion simple concerne entre 1 et 5% de l'apport alimentaire et s'effectue



principalement au niveau de la muqueuse buccale et du rectum. Cette voie est insuffisante pour un apport alimentaire habituel, mais est insaturable.

• *Le système facteur intrinsèque-dépendant*: dans l'estomac, grâce au milieu acide et à la pepsine, la cobalamine est libérée des protéines alimentaires auxquelles elle est fixée, puis se lie à l'haptocorrine. Les enzymes pancréatiques délient ensuite la cobalamine de l'haptocorrine, puis la vitamine B12 se lie au facteur intrinsèque (FI) sécrété dans l'estomac, qui permet l'absorption du complexe FI-B12 dans l'iléon en se liant à des récepteurs spécifiques (cubuline). Ce système est saturable.

Une fois dans le sang, la cobalamine se lie à trois transporteurs sériques différents, les haptocorrines (transcobalamines I et III) et la transcobalamine II. Cette dernière joue un rôle plus important dans l'apport de la vitamine aux voies de métabolisme intracellulaire.

ÉTIOLOGIES D'UNE CARENCE

Une carence peut être causée à toutes les étapes d'absorption de la vitamine B12 décrites précédemment (tableau 1).

La cause principale de carence est le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses, où la malabsorption est partielle avec une conservation de l'absorption passive par diffusion simple. L'installation de la carence est souvent lente.²

Les nouvelles étiologies: à intégrer à notre pratique clinique?

Au sein du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12, trois étiologies méritent une attention plus approfondie.

Gastrite atrophique auto-immune et/ou liée à *Helicobacter pylori* (Hp)

Le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 est

principalement dû à la gastrite atrophique, auto-immune (fréquente dans la population âgée), ou liée à la présence de Hp.² La gastrite atrophique auto-immune mène à l'anémie de Biermer lorsqu'il y a destruction non seulement des cellules pariétales, mais également du facteur intrinsèque par des autoanticorps.

Les patients connus pour une gastrite atrophique à Hp ont des valeurs moyennes de vitamine B12 plus basses que les patients avec gastrite Hp négative.⁴ Par ailleurs, l'éradication du Hp chez des patients porteurs d'une anémie et d'un déficit en vitamine B12 amène une correction des valeurs de cette dernière.⁵ Cela suggère une relation importante entre l'infection à Hp et la carence en vitamine B12. La recherche de Hp devrait donc être évoquée en cas d'hypovitaminose B12.

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Un traitement d'IPP à court terme diminue l'absorption de vitamine B12 d'origine alimentaire:⁶ la diminution de l'acidité dans l'estomac entrave la séparation de la vitamine B12 avec les protéines alimentaires. Les études restent cependant contradictoires concernant le traitement d'IPP à long terme.^{7,8}

Il est fort probable qu'il y ait un lien entre traitement d'IPP et carence en vitamine B12, particulièrement chez les patients âgés, dont les réserves sont déjà moindres. Il paraît donc raisonnable de dépister une carence en vitamine B12 chez les patients chroniquement sous IPP, surtout s'ils sont âgés.

Metformine

Des études randomisées contrôlées ont montré une diminution du taux de vitamine B12 dans le contexte d'un traitement à court⁹ et à long termes.¹⁰ Plus la durée du traitement de metformine est longue et les doses prescrites élevées, plus importante serait la carence en vitamine B12.¹¹ La malabsorption résulterait d'une altération des réactions

Tableau 1. Causes d'une carence en vitamine B12

(Adapté selon réf.^{2,3}).

Anomalies	Causes	Fréquence
Déficit d'apport	Végétarisme, végétalisme	2%
Sécrétion du facteur intrinsèque	Anémie de Biermer	18-33%
Milieu acide et activité de la pepsine gastrique	<ul style="list-style-type: none"> Achlorhydrie (IPP) Gastrectomie <i>Helicobacter pylori</i> Gastrite atrophique Zollinger Ellison Bypass gastrique 	53-60%
Protéases pancréatiques	Insuffisance pancréatique exocrine, par exemple: OH, mucoviscidose	
Absorption iléale	Metformine	
→ Intégrité du fonctionnement des récepteurs	Pullulation bactérienne	1-6%
→ Intégrité de la muqueuse	<ul style="list-style-type: none"> Réssection iléale terminale Maladie inflammatoire de l'intestin, infection, tumeur, radiothérapie 	
Anomalies aux niveaux des transporteurs sériques et des enzymes intracellulaires intervenant dans le métabolisme de la vitamine B12		Très rare
Cause indéterminée		11-14%



calcium-dépendantes sur la membrane cellulaire, diminuant ainsi l'absorption du complexe B12-FI dans l'iléon. L'adjonction de calcium à 1,2 g/jour aurait un effet bénéfique après un mois sur les taux d'holotranscobalamine.¹²

Il n'y a cependant actuellement pas de consensus sur la nécessité d'administrer conjointement du calcium ou de la vitamine B12 en cas de prescription de metformine afin de prévenir une carence. Cependant, un suivi des taux de vitamine B12 est recommandé, même si la fréquence du dosage et les mesures correctives proposées ne sont pas clairement établies.

Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de la carence en vitamine B12, très variables, sont résumées dans le tableau 2 par ordre de fréquence.

CHEZ QUELS PATIENTS RECHERCHER UN DÉFICIT ?

Il n'y a pas d'indication à dépister un patient asymptomatique en raison d'une spécificité insuffisante des tests de dépistage. La recherche d'un déficit ne se justifie que chez les patients symptomatiques ou présentant un facteur de risque (tableaux 1 et 2).¹³

Au vu de ses multiples facteurs de risques à développer une hypovitaminose B12, vous décidez de rechercher une carence en vitamine B12.

DOSAGE DE LA VITAMINE B12 : QUELLE MÉTHODE UTILISER ?

Le dosage de la cyanocobalamine est peu reproductible et reflète la vitamine B12 liée aux trois récepteurs sanguins, alors qu'une fraction seulement est métaboliquement active. En dépit de sa sensibilité modérée (tableau 3), il est communément utilisé en raison de son faible coût et sa grande disponibilité. Les faux positifs incluent la grossesse, les faux négatifs, les néoplasies myéloprolifératives et les hépatomes.

Les *cut-off* varient entre les laboratoires, mais de manière générale, on peut retenir les valeurs mentionnées dans le tableau 4.

L'*homocystéine*, augmentée en cas de carence, est plus sensible mais moins spécifique que le dosage de vitamine B12. Sa métabolisation par la B12 étant également dépendante de l'acide folique, elle augmente en cas de carence en folates, mais également en cas de carence en pyridoxine (et possiblement thiamine) et d'insuffisance rénale. Son taux est également influencé par d'autres facteurs d'hygiène de vie (tabac, alcool, café).¹³ Son utilisation est donc particulièrement limitée et ne peut pas remplacer la cyanocobalamine. Elle n'est pas recommandée en médecine de premier recours.

L'*acide méthylmalonique* (MMA), augmenté en cas de carence métabolique, est plus sensible que la cyanocobalamine (proche de 100%), mais sa spécificité est également sujette à débat. Alors qu'il augmente également en cas d'insuffisance rénale, il est actuellement considéré en recherche comme la valeur de référence. Son coût élevé et

Tableau 3. Sensibilité et spécificité de la cyanocobalamine et de l'holotranscobalamine (HoloTC) selon le cut-off
(Adapté de réf.¹⁵).

Test diagnostique	Cut-off	Sensibilité	Spécificité
Vitamine B12	145 pmol/l	53%	84%
Vitamine B12	180 pmol/l	64%	64%
HoloTC	32 pmol/l	83%	60%
HoloTC	21 pmol/l	64%	88%

En orange, le cut-off le plus sensible avec une spécificité acceptable, considéré le plus adéquat pour un test de dépistage.

Tableau 4. Cut-off de la cyanocobalamine communément admis

Taux	Conclusions
> 300 pmol/l	Déficit improbable
Entre 150 et 300 pmol/l	Zone grise
< 150 pmol/l	Déficit très probable

Tableau 2. Symptômes et signes évoquant un possible déficit en vitamine B12

(Adapté de réf.³).

	Systèmes atteints			
	Hématologique	Neuropsychiatrique	Digestif	Autres
Atteinte fréquente	Hypersegmentation des neutrophiles, anémie macrocytaire ou macrocytose isolée	Polyneuropathie (surtout sensitive), ataxie		Perte d'appétit
Atteinte rare	<ul style="list-style-type: none"> Thrombocytose ou neutrophilie isolée, pancytopenie Anémie hémolytique, microangiopathie thrombotique Élévation des LDH et bilirubine (destruction intramédullaire) 	Sclérose combinée de la moelle épinière	<ul style="list-style-type: none"> Ulcères cutanéomuqueux récidivants Glossite de Hunter, ictère 	
Encore débattu		Atteintes cognitives (dont démence) et psychiatriques (troubles du comportement, psychose...)	Douleur abdominale, dyspepsie, vomissements, diarrhées	Atrophie vaginale, vaginite et infection urinaire, hypofertilité, risque cardiovasculaire (par hyperhomocystinémie)



sa disponibilité limitée font que nous ne le recommandons pas en pratique de médecine de premier recours.

L'holotranscobalamine (holoTC), c'est-à-dire le complexe transcobalamine II-B12, représente la partie biodisponible de la vitamine B12. Ses valeurs varient peu au cours d'une journée (la mesure peut se faire à jeun ou pas) et elle varie plus rapidement que les autres marqueurs biologiques après un changement d'apport en vitamine B12 (dès deux jours). Elle augmente également en cas d'insuffisance rénale, bien que dans une moindre mesure que le MMA et l'homocystéine. Elle ne varie pas pendant la grossesse, contrairement à la vitamine B12.¹⁴

L'holoTC est un meilleur marqueur que la vitamine B12 pour un déficit chez des patients sans insuffisance rénale, avec une sensibilité meilleure et une spécificité similaire (selon les *cut-off* choisis).¹⁴ La sensibilité et la spécificité ne changent pas lors de dosage combiné de la vitamine B12 et de l'holotranscobalamine.¹⁵

Il existe encore de nombreuses situations dans lesquelles ce dosage n'a pas été validé : maladie hépatique, variantes génétiques, problème hématologique, carence concomitante en folates, consommation d'alcool, etc...¹⁶

Disponible dans certains laboratoires, ce dosage est une bonne alternative à la vitamine B12, dans certaines situations cliniques «simples», mais doit encore être validé chez les patients ayant d'autres comorbidités.

Le dosage de la vitamine B12, par la méthode standard, revient à 228 pmol/l. Le reste du bilan montre une macrocytose avec un MCV à 101 fL, sans anémie. Les folates sont dans la norme.

QUEL BILAN ÉTIOLOGIQUE ET POUR QUI?

Le consensus actuel est le suivant :

- En cas de facteur de risque clairement retrouvé, un bilan étiologique supplémentaire n'est pas d'emblée nécessaire. L'éviction du facteur de risque (si possible) et la substitution sont d'abord proposées (figure 1).¹⁴
- En l'absence de facteur de risque et en cas de déficit probable, une gastrite auto-immune doit être recherchée.¹³

Le test de Schilling n'est plus disponible dans la majorité des centres médicaux. Le dosage combiné des anticorps antifacteurs intrinsèques et des anticorps anticellules pariétales permet un diagnostic relativement fiable, particulièrement chez les patients présentant une anémie macrocytaire et une carence en vitamine B12 (sensibilité 72%, valeur prédictive négative 92%).¹⁷ En cas de haute suspicion de gastrite auto-immune, une œsogastroduodoscopie est recommandée, en raison du risque néoplasique.¹⁸

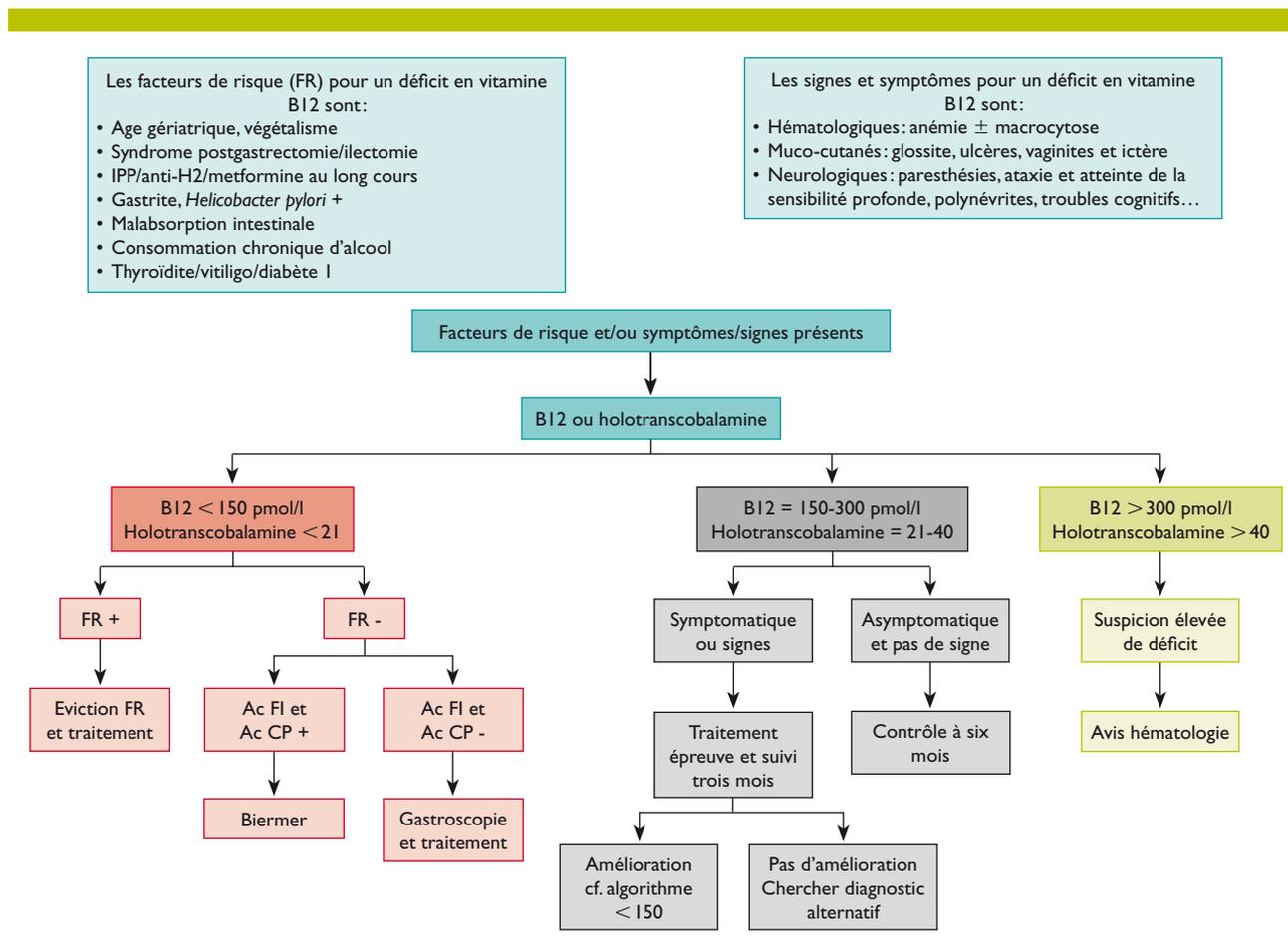


Figure 1. Algorithme décisionnel pour la recherche et la prise en charge d'une carence en vitamine B12

IPP: inhibiteurs de la pompe à protons; Ac FI: anticorps antifacteur intrinsèque; Ac CP: anticorps anticellule pariétale.



Tableau 5. Proposition de traitement d'une carence en vitamine B12

Etiologies	Administration IM ou SC	Administration per os
Atteinte neurologique ou atteinte de la muqueuse iléale	<ul style="list-style-type: none">• Dose de charge<ul style="list-style-type: none">– 1000 µg 1 x/jour pendant cinq jours puis 1 x/semaine pendant un mois• Entretien<ul style="list-style-type: none">– 1000 µg 1 x/mois au long cours, la fréquence dépendant de la réponse clinique et biologique	Encore non indiquée
Anémie de Biermer et syndrome de non-dissociation de la vitamine B12	<ul style="list-style-type: none">• Dose de charge<ul style="list-style-type: none">– 1000 µg 1 x/jour pendant cinq jours puis 1 mg/semaine pendant un mois• Entretien<ul style="list-style-type: none">– 1000 µg 1 x/mois au long cours pour le Biermer et si non-correction des facteurs de risque	<ul style="list-style-type: none">• Dose de charge<ul style="list-style-type: none">– 1000 µg/jour jusqu'à normalisation des valeurs si éviction des facteurs de risque• Entretien<ul style="list-style-type: none">– 1000 µg/jour à vie si Biermer ou non-correction des facteurs de risque
Végétalisme/végétarisme		<ul style="list-style-type: none">• 1000 µg/jour jusqu'à normalisation des valeurs• 15 µg/jour une fois la carence substituée

Vous avez décidé de ne pas lui faire un bilan étiologique d'emblée en raison des facteurs de risque qui peuvent expliquer sa carence en vitamine B12, mais de la traiter.

TRAITEMENT: SOMMES-NOUS PRÊTS POUR LA FORME ORALE?

Des études récentes ont démontré l'efficacité de l'administration per os (ou nasale) de vitamine B12 cristalline (doses allant de 125 à 2000 µg/jour) après trois mois de traitement.^{19,20} En effet, 1 à 5% de la vitamine B12 étant absorbée par diffusion passive, une haute dose de B12 orale serait donc suffisante pour substituer une carence. Cependant, l'efficacité à long terme ou chez des patients atteints de symptômes sévères, de maladie inflammatoire de l'intestin et de résection intestinale iléale, n'a pas été étudiée.

En dehors de ces situations, la voie orale semble une bonne alternative, mais nécessite un suivi plus rapproché de la réponse au traitement et une observance thérapeutique excellente. Actuellement, la forme orale de vitamine B12 à dose substitutive (soit 1000 µg/comprimé) n'est pas disponible en Suisse, mais peut être achetée en France, ou commandée en pharmacie.

La patiente préférant la prise quotidienne de vitamine B12 aux injections, vous lui prescrivez 1000 µg de vitamine B12 à prendre quotidiennement et prévoyez un contrôle sanguin à trois mois.

En l'absence de recommandations internationales unificables, la **figure 1** et le **tableau 5** proposent un algorithme décisionnel basé sur un avis d'expert pour la recherche, le bilan et le traitement d'une carence en vitamine B12.

CONCLUSION

Malgré une meilleure connaissance de la physiopathologie de la vitamine B12, il n'existe pas de guideline clair sur l'attitude à adopter face à une hypovitaminose B12. Une

compréhension des facteurs de risque d'une carence permet une utilisation plus ciblée des tests diagnostiques. Les méthodes de dosage évoluent rapidement et l'holotranscobalamine pourrait être prochainement validée comme gold standard. L'efficacité du traitement oral doit être encore validée sur le long terme et dans les situations plus complexes. ■

Implications pratiques

- En raison d'une fiabilité sous-optimale des marqueurs biologiques, la recherche d'une carence en vitamine B12 ne se justifie que chez les patients symptomatiques ou ceux présentant un facteur de risque
- La prise régulière de metformine, d'inhibiteurs de la pompe à protons ou la présence d'*Helicobacter pylori* représentent des étiologies découvertes relativement récemment et justifient la recherche d'une carence en vitamine B12
- L'holotranscobalamine s'avère être un marqueur plus fiable que la cyanocobalamine dans les situations simples
- Le traitement de substitution par voie orale peut être proposé chez les patients ayant une carence en vitamine B12 mais ne souffrant pas de symptômes sévères, de maladie inflammatoire de l'intestin et de résection intestinale iléale

Adresses

Drs Olivia Braillard et Noëlle Junod Perron
Service de médecine de premier recours
Département de médecine communautaire,
de premier recours et des urgences
Drs Alessandro Casini et Kaveh Samii
Service d'hématologie
Département des spécialités de médecine
HUG, 1211 Genève 14
olivia.braillard@hcuge.ch
noelle.junod@hcuge.ch
alessandro.casini@hcuge.ch
kaveh.samii@hcuge.ch

Dr Pierre Rufenacht
Médecin interniste généraliste
Rue des Lattes 57, 1217 Meyrin
pierre_ruf@hotmail.com



Bibliographie

- 1 Rufenacht P, Mach-Pascual S, Iten A. Vitamin B12 deficiency: A challenging diagnosis and treatment. *Rev Med Suisse* 2008;4:2212-7.
- 2 ** Dali-Youcef N, Andres E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009;102:17-28.
- 3 Andres E, Noel E, Kaltenbach G. Usefulness of oral vitamin B12 therapy in vitamin B12 deficiency related to food-cobalamin malabsorption: Short and long-term outcome. *Eur J Intern Med* 2005;16:218.
- 4 Sarari AS, Farraj MA, Hamoudi W, et al. Helicobacter pylori, a causative agent of vitamin B12 deficiency. *J Infect Dev Ctries* 2008;2:346-9.
- 5 Kaptan K, Beyan C, Ural AU, et al. Helicobacter pylori – is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000;160:1349-53.
- 6 Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:448-57.
- 7 den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:491-7.
- 8 Rozgony NR, Fang C, Kuczmarski MF, et al. Vitamin B(12) deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: Could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder* 2010;29:87-99.
- 9 Wulffele MG, Kooy A, Lehert P, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: A randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med* 2003;254:455-63.
- 10 de Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B12 deficiency: Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
- 11 Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, et al. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006;166:1975-9.
- 12 Bauman WA, Shaw S, Jayatilake E, et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000;23:1227-31.
- 13 ** Hvas AM, Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency – an update. *Haematologica* 2006; 91:1506-12.
- 14 Nexo E, Hoffmann-Lucke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B12 status: Analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr* 2011;94:359S-65.
- 15 Heil SG, de Jonge R, de Rotte MC, et al. Screening for metabolic vitamin B12 deficiency by holotranscobalamin in patients suspected of vitamin B12 deficiency: A multicentre study. *Ann Clin Biochem* 2012;49:184-9.
- 16 Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B12) status in the epidemiologic setting: A critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin ii. *Am J Clin Nutr* 2011;94:348S-58.
- 17 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;104:2071-9.
- 18 ** Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2011;83:1425-30.
- 19 Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: A systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2006;23:279-85.
- 20 Andres E, Mecili M. Oral vitamin B12 therapy. *Ann Surg Oncol* 2011;18(Suppl. 3):S196-8; author reply S199.

* à lire

** à lire absolument