



# Carences en vitamine B12 et fer: du diagnostic au suivi

Rev Med Suisse 2012; 8: 1348-51

**C. Bosco  
B. Favrat  
M. Cheseaux**

Drs Chiara Bosco, Bernard Favrat et Michel Cheseaux  
Consultation générale  
PMU, 1011 Lausanne  
chiara.bosco@chuv.ch  
bernard.favrat@chuv.ch  
michel.cheseaux@chuv.ch

## Vitamin B12 and iron deficiencies: from diagnostic to follow-up

Vitamin B12 and iron deficiencies are common problems in consultations of general internal medicine. They cause different symptoms that can be non-specific.

This article makes it possible, from a clinical frame of reference, to answer the following questions: What value of vitamin B12 should we consider a «deficiency», and what is the role of methylmalonate? What is the role of vitamin B12 oral supplements? How should we interpret values of ferritin? How should iron deficiency be investigated? What is the place of intravenous iron administration?

Les carences en vitamine B12 et en fer sont des problèmes couramment rencontrés dans une consultation de médecine interne générale. Elles provoquent différents symptômes qui peuvent être non spécifiques.

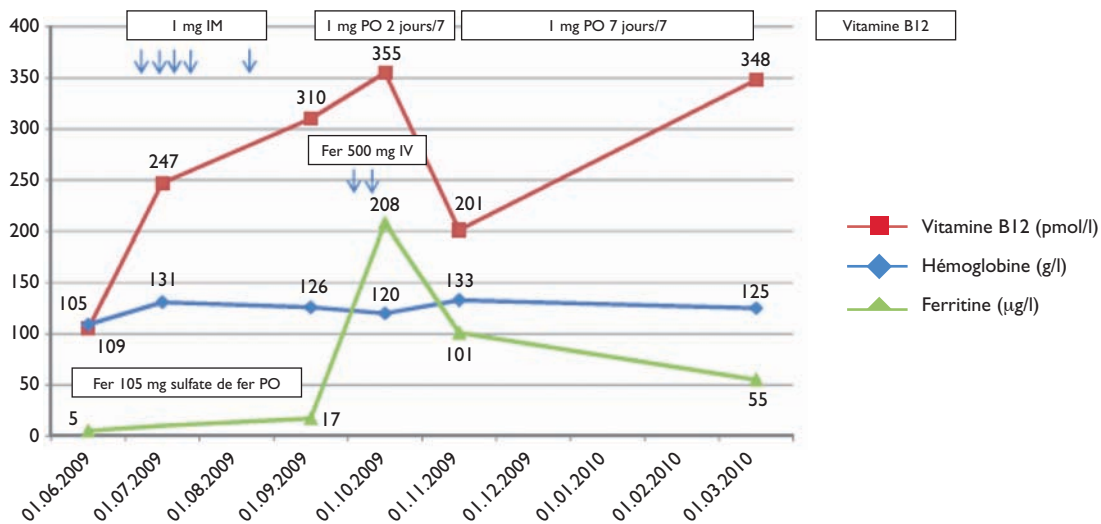
Cet article permet, au travers d'une vignette clinique, de répondre aux questions suivantes: à partir de quelle valeur de vitamine B12 faut-il penser à un déficit et quel est le rôle du méthylmalonate? Quelle est la place du traitement oral de substitution en vitamine B12? Comment interpréter les valeurs de ferritine? Comment investiguer une carence martiale? Quelle est la place du traitement intraveineux de substitution en fer?

## VIGNETTE CLINIQUE

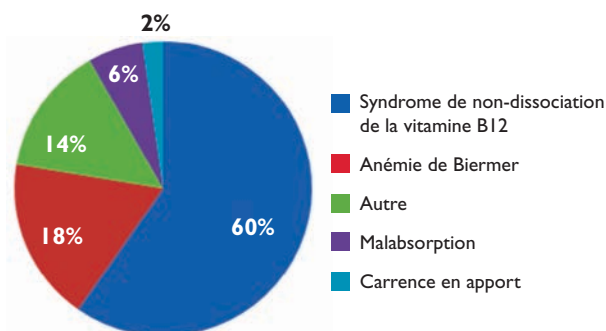
Une femme de 46 ans, suivie pour une algoneurodystrophie de la cheville gauche, présente une anémie normocytaire normochrome ferriprive avec une hémoglobine à 109 g/l (n: 117-157), un volume corpusculaire moyen normal à 89 fl (n: 81-99) et une concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine à 316 g/l (n: 310-360). Le bilan étiologique de l'anémie montre un déficit en fer avec une ferritine à 5 µg/l (n: 10-160) et une hypovitaminose B12 à 105 pmol/l (n: 133-675). Le taux d'acide folique est normal à 15,2 nmol/l (n: >5,3) et la TSH (*thyroid stimulating hormone*) également, à 1,87 mU/l (n: 0,2-3,5). La description des menstruations ne permet pas de suspecter une ménorragie. Une anémie de Biermer est écartée biologiquement par un dosage des anticorps (Ac) anticellules pariétales négatif et antifacteur intrinsèque inférieur à 0,2 (n: <1,1). Le dépistage de la cœliaque est négatif avec des Ac IgA antitransglutaminase tissulaire à 4 U (n: <20) et antiigliadine à 2 (n: <20) mais les IgA totaux sont abaissés à 0,57 (n: 0,71-4,07). Au vu du risque de faux négatif du dépistage biologique de la maladie cœliaque ainsi que la recherche d'une autre étiologie, une œsogastroduodénoscopie est proposée mais refusée par la patiente.<sup>1</sup> Une substitution martiale per os puis intraveineuse est débutée, ainsi que l'administration de vitamine B12 par voie intramusculaire puis per os. La **figure 1** montre l'évolution biologique des valeurs de la ferritine, de la vitamine B12 et de l'hémoglobine en fonction du type et de la voie de substitution.

## VITAMINE B12

La vitamine B12 ou cobalamine provient principalement des produits laitiers et carnés. A l'aide du facteur intrinsèque (FI) synthétisé dans l'estomac, la vitamine B12 est absorbée au niveau de l'iléon terminal pour être stockée essentiellement dans le foie. Les apports journaliers recommandés sont de 5 µg par jour pour un stock hépatique total de 2 à 5 mg. En cas d'interruption de l'absorption de la vitamine B12, un déficit se manifesterait après trois ans.<sup>2</sup> L'étiologie de la carence en vitamine B12 est résumée dans la **figure 2**. La cause la plus fréquente est le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses



**Figure 1. Evolution des valeurs de la ferritine, de la vitamine B12 et de l'hémoglobine en fonction du type et de la voie de substitution**



**Figure 2. Etiologie de carence en vitamine B12<sup>2</sup>**

Autres causes de carence en vitamine B12: variations du pH gastrique, prise d'antiacides de type inhibiteur de la pompe à protons, antihistaminique H2 ou biguanides comme la metformine, déficit en enzymes pancréatiques, anomalie du récepteur iléal au complexe FI-vitamine B12, altérations de la muqueuse iléale, pullulation bactérienne.

(maldigestion de la cobalamine alimentaire) qui est à distinguer de l'anémie de Biermer dans laquelle il y a une carence en FI. La vitamine B12 joue un rôle de coenzyme dans le métabolisme intracellulaire en participant à la transformation de l'acide méthylmalonique (AMM) en acide succinique, ainsi que l'homocystéine en méthionine.<sup>3</sup> Un déficit en vitamine B12 se manifeste par une augmentation de l'AMM et de l'homocystéine, même si cette dernière se révèle moins importante.<sup>4</sup> Dans la pratique, la carence est définie par un taux de vitamine B12 inférieur à 150 pmol/l (200 pg/ml), avec une zone grise entre 150 et 220 pmol/l (200-300 pg/ml). Dans ce cas un dosage de l'AMM permet, s'il est augmenté, de confirmer une carence en B12 au niveau cellulaire. Rappelons que l'insuffisance rénale peut augmenter l'AMM.<sup>5</sup>

## Clinique de la carence en vitamine B12

La présentation clinique et paraclinique d'un déficit en vitamine B12 peut inclure des troubles hématologiques (anémie macrocytaire, hypersegmentation des neutrophiles, thrombopénie), une glossite atrophique, des troubles neurologiques (polyneuropathie symétrique des membres inférieurs et supérieurs, ataxie, troubles mnésiques, instabilité) et psychiatriques (dépression, démence).<sup>3,5</sup>

## Substitution de la vitamine B12

Classiquement, la substitution en vitamine B12 se fait par voie intramusculaire. Différentes études<sup>6-8</sup> montrent que la voie orale semble également très efficace pour la substitution, même en cas de maladie de Biermer.<sup>9</sup> En effet, une absorption passive le long du tube digestif est possible sans l'intervention du FI.<sup>3</sup> Par voie orale, la biodisponibilité de la vitamine B12 est d'environ 1% par diffusion passive et d'environ 20% via le FI. L'absorption de la vitamine B12 présente une forte variabilité interindividuelle et 1000 µg au minimum sont nécessaires pour atteindre des concentrations satisfaisantes chez tous les patients. La posologie devrait donc être adaptée à chaque cas selon les résultats obtenus.<sup>10</sup> En Suisse, des comprimés (cp) à 1500 µg de cyanocobalamine sont disponibles, mais non remboursés par l'assurance de base. Il existe également des cp à 1000 µg au prix de CHF 30.- la boîte de 40 cp, à prendre une fois par jour avec une efficacité similaire à la substitution intramusculaire.<sup>6-8</sup> La réponse biologique à un traitement de 1,5 mg per os par jour se manifeste par une réticulocytose à sept jours, une normalisation du MCV (volume corpusculaire moyen) à 22 jours, des globules rouges à 70 jours et de l'hématocrite à 90 jours. Les symptômes cliniques disparaissent habituellement dès trois mois de substitution. Une persistance des symptômes au-delà de six mois, malgré un traitement bien conduit, parle en faveur de séquelles irréversibles.



## FERRITINE

Le fer joue un rôle important dans le transport de l'oxygène dans l'hémoglobine mais a également un rôle dans de nombreuses autres fonctions non hématologiques. Il est absorbé activement dans le duodénum ainsi que dans la partie supérieure du jéjunum. Cette absorption intestinale est de 1-2 mg/jour chez les hommes et les femmes ménopausées et de 3-4 mg chez les femmes préménopausées. Un mg de fer par jour durant un mois (30 mg/mois) peut compenser une perte de 70 ml de sang.<sup>11</sup>

### Clinique de la carence en ferritine

La carence martiale sans anémie est considérée comme responsable d'un état de fatigue, d'une alopecie, d'un syndrome de jambes sans repos, de troubles cognitifs, d'une susceptibilité aux infections et d'une diminution des performances physiques. Les causes d'un déficit en fer sont résumées dans le **tableau 1** et les signes cliniques potentiellement associés dans le **tableau 2**. La carence en fer est définie par une ferritine inférieure à 30 µg/l en l'absence de syndrome inflammatoire (CRP) et/ou d'une augmentation des tests hépatiques (ALAT). Entre 30 et 50 µg/l persiste une zone grise. Si la saturation de la transferrine est inférieure à 20 % dans cette zone grise, un déficit en fer est fort

**Tableau 1. Etiologie d'un déficit en fer<sup>11</sup>**

<b>Besoins accrus</b>	Fin de croissance, grossesse, accouchement, allaitement, sport
<b>Habitudes alimentaires</b>	Viande, poisson, fruits
<b>Inhibiteurs de la résorption du fer</b>	Thé, café, substances de lest végétales, calcium
<b>Troubles de la résorption</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Problème de poids, ballonnement, diarrhées, intolérances alimentaires</li> <li>• Anamnèse familiale de sprue ou diabète</li> <li>• Opération de l'estomac, prise d'antiacides, <i>Helicobacter pylori</i></li> </ul>
<b>Pertes excessives</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epistaxis prolongé, hématurie, méléna, macrohématurie, hémoptysie</li> <li>• Anamnèse de reflux ou ulcère, dons de sang</li> <li>• Ménarche, ménorragie,<sup>a,b</sup> contraception (pilule ou spirale)</li> </ul>

<sup>a</sup> La ménorragie est définie par une perte de plus de 80 ml lors d'une menstruation.

<sup>b</sup> Cliniquement, une ménorragie peut être suspectée selon les indices suivants :

- tampons seuls insuffisants ;
- plus de douze serviettes par menstruation ou plus de quatre serviettes/jour ;
- émissions de caillots de plus de 2 cm ou persistance de caillots le deuxième jour ;
- menstruation durant plus de sept jours.<sup>11</sup>

**Tableau 2. Signes cliniques pouvant être observés lors d'un déficit en fer<sup>12</sup>**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perte de cheveux</li> <li>• Ongles déformés et cassants</li> <li>• Peau sèche</li> <li>• Crevasses sur les lèvres (rhagade)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles digestifs</li> <li>• Langue lisse et brillante</li> <li>• Pâleur des muqueuses</li> </ul>
---	---

probable.<sup>12,13</sup> Si la valeur de la ferritine se trouve entre 50 et 100 µg/l et s'associe à une fatigue chronique, un traitement d'épreuve peut être considéré pour que le taux soit supérieur à 100 µg/l. En effet, une étude<sup>14</sup> a permis de démontrer qu'un déficit en fer intramédullaire peut être présent malgré une ferritine entre 50 et 100 µg/l, ce qui n'est plus le cas lorsque la ferritine est supérieure à 100 µg/l.

### Substitution en fer

En cas de substitution per os, la résorption intestinale du fer peut passer d'une résorption normale physiologique de 10 à 20-40%.<sup>9</sup> La prise à jeun, tout comme la vitamine C, permet une meilleure absorption. Toutefois, en cas d'intolérance digestive, la prise de fer per os lors des repas est mieux supportée et conserve une bonne absorption.<sup>15</sup> Une augmentation de 100 mg des réserves de fer correspond à une augmentation de la ferritine de 10 µg/l. En cas d'intolérance, de malabsorption, de mauvaise compliance ou d'anémie fortement symptomatique, une substitution veineuse peut être proposée d'emblée au patient. Une étude récente, randomisée et contrôlée, a montré l'intérêt de la substitution intraveineuse en cas de fatigue chez les femmes présentant un déficit en fer sans anémie.<sup>16</sup> La dose de fer perfusée hebdomadaire ne doit pas dépasser les 1000 mg ou 15 mg/kg pour les patients de moins de 67 kg.

## DISCUSSION

Cette patiente présente une carence en fer et en vitamine B12. Le calcul du déficit en fer est résumé dans le **tableau 3**.

Dans le cadre de la prise en charge, la patiente a reçu durant trois mois 105 mg de sulfate de fer par jour. La ferritine est montée de 5 à 17 µg/l. Cette augmentation de 12 µg/l de ferritine correspond à une restitution d'environ 120 mg de stock de fer en trois mois, soit 1,3 mg/jour d'absorption supplémentaire. L'anamnèse alimentaire n'ayant pas mis en évidence des besoins accrus, l'alimentation étant équilibrée, les inhibiteurs de la résorption du fer n'étant pas présents et des pertes digestives ou gynécologiques non observées, l'étiologie la plus probable reste donc un trouble de résorption. Hershko et coll.<sup>17</sup> ont étudié le pourcentage de résistance d'absorption de 100 mg de fer durant deux mois dans certaines pathologies digestives. En cas

**Tableau 3. Calcul rapide approximatif du déficit en fer**

$$\text{Manque d'hémoglobine (Hb)}^a \times \text{volume sanguin}^b \times 3,4^c + \text{manque de ferritine}^d \times 10^e$$

<sup>a</sup> Différence entre la valeur cible de l'Hb, par exemple 130 g/l, et la valeur mesurée.

<sup>b</sup> Volume sanguin évalué à cinq litres.

<sup>c</sup> 3,4 mg de fer sont contenus dans 1 g d'Hb.

<sup>d</sup> Différence entre la valeur cible de 100 µg/l et la valeur mesurée.

<sup>e</sup> Facteur de correspondance entre la ferritine et les réserves de fer. 10 µg/l de ferritine correspondent à une augmentation des réserves de fer de 100 mg.

Exemple : présence d'une anémie à Hb 76 g/l et d'une ferritine à 8 µg/l

- Manque d'Hb: 54 × 5 × 3,4 = 918 mg de fer
- Manque de ferritine: 92 × 10 = 920 mg de fer
- Déficit total en fer: 1800 mg



de maladie cœliaque, ils ont observé 100% de résistance à l'absorption, 71% pour la gastrite auto-immune, 68% pour l'infection à *Helicobacter pylori* (Hp) et 11% sans étiologie. Chez cette patiente, la maladie cœliaque et la présence d'Hp n'ont pas pu être formellement exclues vu qu'elle a refusé une œsogastroduodénoscopie et que nous n'avons pas fait d'autres tests de dépistage d'Hp. Après une substitution martiale par voie intraveineuse, on peut observer dans la **figure 1** qu'un contrôle biologique de la ferritine à un mois indique une valeur faussement élevée, non représentative des réserves de fer. La littérature conseille de reconstruire la ferritine entre 8-12 semaines après la perfusion.<sup>11,12</sup> Concernant la fréquence de la substitution, la **figure 1** montre que les deux dernières valeurs de ferritine sont passées de 101 à 55 µg/l en quatre mois, ce qui correspond à une différence d'environ 50 µg/l, soit un manque de 500 mg de fer. Une perfusion de 500 mg de fer sous forme de carboxymaltose tous les quatre à six mois permettrait dans cette situation de maintenir des réserves de fer à l'équilibre. Pour la carence en vitamine B12, un schéma classique de substitution par voie intramusculaire a permis de reconstituer les stocks. L'administration per os de 1 mg deux jours par semaine est insuffisante. Le passage à 1 mg/jour montre la même efficacité que les schémas en intramusculaire. Les Guidelines and protocols advisory committee canadiens recommandent la prescription orale de vitamine B12 aux doses de 1 à 2 mg/jour, sauf pour les patients souffrant de

troubles neurologiques importants.<sup>18</sup> Une étude lausannoise a montré une chute du taux sérique de la vitamine B12 dès le troisième mois après l'arrêt du traitement, avec également une répercussion fonctionnelle cellulaire par une augmentation de l'AMM.<sup>4</sup> En théorie, l'administration parentérale d'une dose de 1000 µg retient environ 150 µg versus 13 µg pour la voie orale.<sup>19</sup> Dans la pratique, cela implique en théorie que 12 cp à 1 mg per os équivaleraient à une injection parentérale de 1 mg. Un traitement de vitamine B12 per os durant un mois tous les trois mois pourrait être une piste intéressante de substitution autre que la forme traditionnelle intramusculaire. ■

### Implications pratiques

- La carence en vitamine B12 est définie par une valeur inférieure à 150 pmol/l (200 pg/ml), avec une zone grise entre 150 et 220 pmol/l (200-300 pg/ml)
- La substitution de la vitamine B12 se fait plus fréquemment par voie intramusculaire, mais la voie orale est tout aussi efficace, même en cas de maladie de Biermer
- La carence en fer se définit par une valeur de ferritine inférieure à 30 µg/l, avec une zone grise entre 30 et 50 µg/l qui justifierait de demander le taux de saturation de la transferrine

### Bibliographie

- 1 de Gottardi A, de Saussure P. Maladie cœliaque de l'adulte: le jeu des masques. Rev Med Suisse 2005;1:2008-11.
- 2 \* Rufenacht P, Mach-Pascual S, Iten A. Hypovitaminose B12: challenge diagnostique et thérapeutique. Rev Med Suisse 2008;4:2212-7.
- 3 Andrés E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamine B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ 2004;171:251-9.
- 4 Favrat B, Vaucher P, Herzig L, et al. Oral vitamin B12 for patients suspected of subtle cobalamin deficiency: A multicentre pragmatic randomised controlled trial. BMC Fam Pract 2011;12:2.
- 5 Chapuis TM, Favrat B, Bodenmann P. Cobalamin deficiency resulting in a rare hematological disorder: A case report. J Med Case Reports 2009;3:80.
- 6 Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. Blood 1998;92:1191-8.
- 7 Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, et al. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: A single-center, prospective, randomized, open-label study. Clin Ther 2003;25:3124-34.
- 8 Butler CC, Vidall-Alaball J, Cannings 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.
- 9 Andres E, Serraj K, Mecili M, Vogel T, Weitten T. Update of oral vitamin B12. Ann Endocrinol 2009;70:455-61.
- 10 Berger J, et al. Administration orale de vitamine B12. Actualité médicaments, 2009;4.
- 11 \* Martius F. Carence martiale sans anémie – un sujet brûlant? Forum Med Suisse 2009;9:294-9.
- 12 \* Fehr J, Favrat B, Schleiffenbaum B, et al. Diagnostique et traitement de la carence en fer sans anémie. Rev Med Suisse 2009;5:2229-34.
- 13 Wuillemin WA, Krähenbühl S. Hohe Ferritinwerte nach Eiseninfusion – gefährlich? Forum Med Suisse 2010;10:844-6.
- 14 Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, et al. Laboratory diagnosis of iron deficiency anemia: An overview. J Gen Int Med 1992;7:145-53.
- 15 Verdon F, Burnand B, Stubi CL, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: Double blind randomised placebo controlled trial. BMJ 2003;326:1124-7.
- 16 Krayenbuehl PA, Battegay E, Breyman C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. Blood 2011;118:3222-7.
- 17 Hershaka C, Hoffbrand AV, Keret D, et al. Role of autoimmune gastritis, Helicobacter pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. Haematologica 2005;90:585-95.
- 18 Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, et al. Effect of oral vitamin B12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B12 deficiency: A randomized, placebo-controlled trial. Am J Clin Nutr 2006;84:361-70.
- 19 Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood 2008;112:2214-21.

\* à lire

\*\* à lire absolument