



To B12
or
not to B12

Dr. P. Rufenacht, SMPR février 2011


Projet qualité B12

en cours d'élaboration

**Photographie de l'utilisation et du
raisonnement en amont d'une prescription**

Dre Olivia GIROUD
Dr Kaveh SAMII

Dre Noelle JUNOD
Dr Pierre RUFENACHT

Avec votre aide...  oui
nide
iou

La B12 pour moi, c'est...

L'anémie de Biermer...
le facteur intrinsèque...
les végétaliens...

1x/j 7j,
puis
1x/sem 4sem,
puis
1x/mois pdt...



... mais voilà,



Comment sortir de ce schéma?

Déficit B12
labo
↓
Schéma
injection



démarche
diagnostique
parfaite
↓
Traitement
adéquat

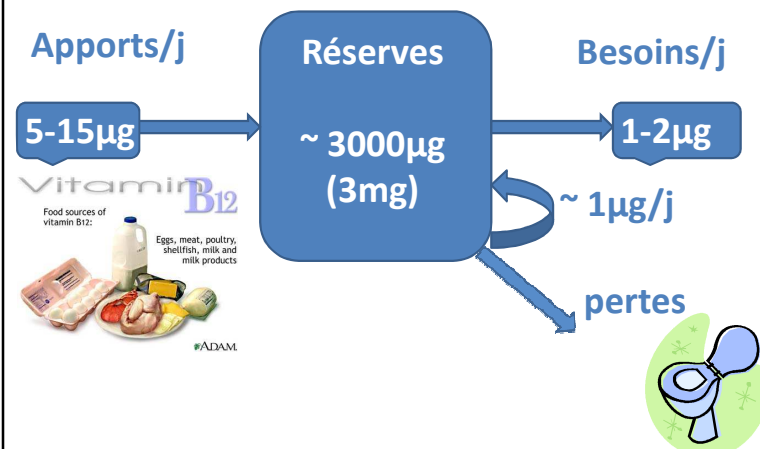
Pas de guidelines précises
Certaines connaissances utiles
Savoir vivre avec l'absence de consensus

Comment sortir de ce schéma?

- 1) Comprendre le **métabolisme** de la B12
- 2) Connaître les **manifestations** d'un déficit
- 3) Connaître les **étiologies** d'un déficit
- 4) Critiquer les **résultats** du dosage sanguin
- 5) Connaître les **options thérapeutiques**

- **Se dire que le déficit est un « symptôme »**

1) Comprendre le **métabolisme** de la B12



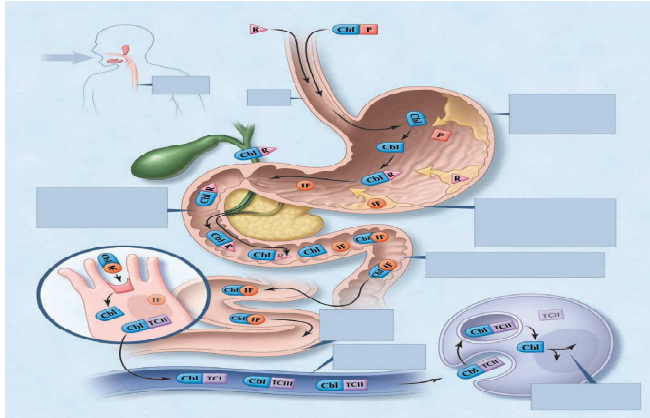
1) Comprendre le **métabolisme** de la B12

2 systèmes d'absorption:

spécifique, efficace et saturable
dépendant du facteur intrinsèque

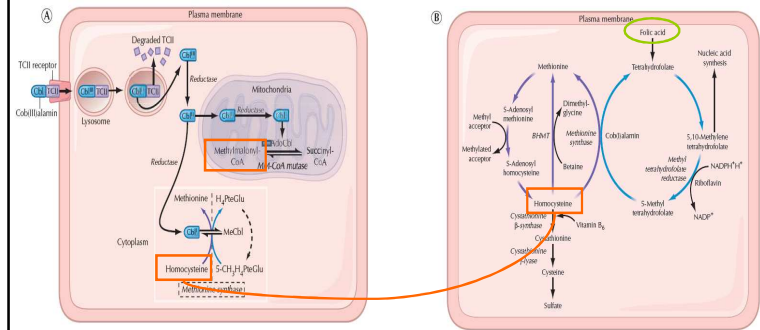
non-spécifique, peu efficace mais non-saturable
diffusion passive

1) Comprendre le **métabolisme** de la B12



1) Comprendre le **métabolisme** de la B12

- Cofacteur et coenzyme pour synthèse ADN et méthionine et Crebs



2) Connaître les **manifestations**

tissus à **renouvellement rapide** (synthèse ADN)

hématopoïèse, muqueuses

Neurologique **d'origine X**

Délai d'apparition (réserves > années)

pas de fort rapport avec taux B12

2) Connaître les **manifestations**

- Tableau déficitaire clinique



- déficit asymptomatique

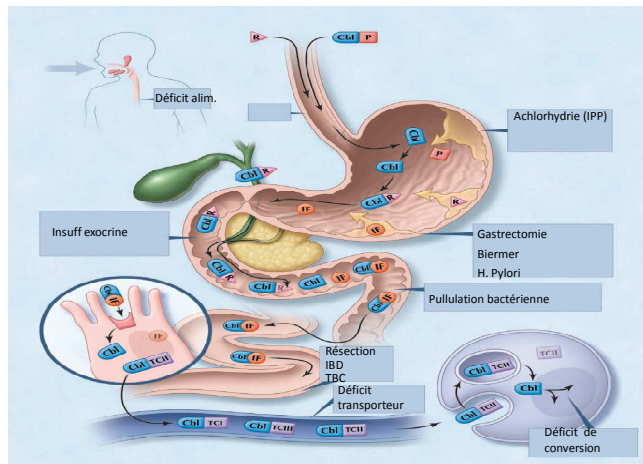
2) Connaître les manifestations réalité

- Hématologiques **REVERSIBLES**
 - Anémie, macrocytose 50%, déviation droite 30-55%, thrombopénie/leucopénie < 33%,
 - Mauvaise corrélation B12-Hb ou B12-MCV
 - Nihil 25%
 - CAVE microcytose associée (gastrite et déficit ferrique)
- Muqueuses **REVERSIBLES**
 - Glossite, vaginite
- Neurologiques **PARFOIS IRREVERSIBLES**
 - Mauvaise corrélation Hb / MCV / B12 et sévérité du tableau neurologique

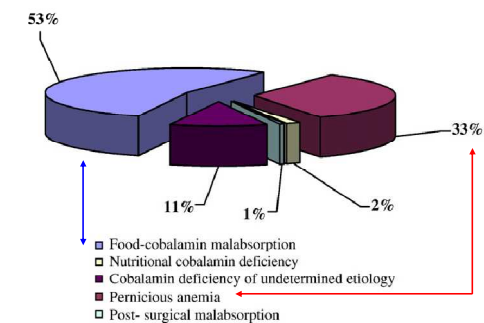
1)+2) RESUME

Vitamine non-synthétisée par l'homme
Système absorption double
Nécessité dans le métabolisme cellulaire
Enorme stock

Clinique variable (asymptomatique->franche)
atteinte neurologique potentiellement
IRREVERSIBLE



3) Connaître les différentes étiologies



Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy. E. Andrés and all, European Journal of Internal Medicine, 2007; 18; 456-462

Connaître les différentes étiologies

Tableau 1. Hypovitaminose B₁₂ due à la non-dissociation de la vitamine B₁₂ de ses protéines porteuses
Adapté d'après Andrés (Eur J Intern Med 2003;14:221-6).

Causes possibles	
Gastrite	
• Gastrite atrophique	• Bypass gastrique
• Infection à H. pylori	• Vagotomie
• Gastrectomie	
Insuffisance pancréatique	
• Abus d'alcool	• Mucoviscidose
Pullulation bactérienne	
• Achlorhydrie	• Syndrome d'Ogilvie
• Sprues	• Infection VIH
Médicaments	
• Antiacides : anti-H ₂ ou IPP	• Biguanides (metformine)
Diagnostic posé sur la base d'une cause et des conditions suivantes	
• Taux sérique de vitamine B ₁₂ diminué	
• Absence d'anticorps antifacteur intrinsèque	
• Apports suffisants (> 2 µg par jour)	

3) Connaître les différentes étiologies

Étiologies irréversibles (-> ttt au long cours)

- Biermer, (déficit congénitaux)
- Bypass/gastrectomie, ilectomie
- (IBD)

Étiologies réversibles (-> +/- ttt)

- IPP, metformine, gastrite HP
- Végétariens/liens
- Pullulation bactérienne intestinale, sprue

4) Critiquer les résultats du dosage sanguin

Dosage B12 sérique = TCI+TCII+TCIII

Variabilité du test pour un même patient

(fer, TA)

B12 sérique... reflet besoin métabolique?

(insuline plutôt que glucose pour diag diabète)

Pas de test pour réserves

(ferritine)

4) Critiquer les résultats du dosage sanguin

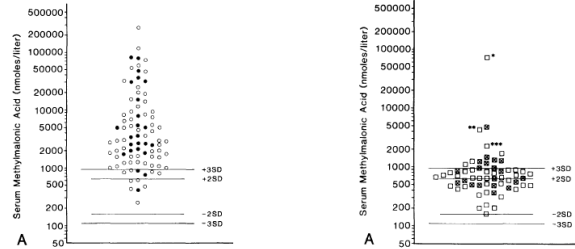
Définition incertaine:
insuffisante si posée uniquement sur le dosage sérique.

Quelques idées:

- inclure les dosages des métabolites
- inclure les éléments favorisants (co-morbidités)
- inclure la réponse au traitement (test thérapeutique)

4) Critiquer les résultats du dosage sanguin

Utilité MMA



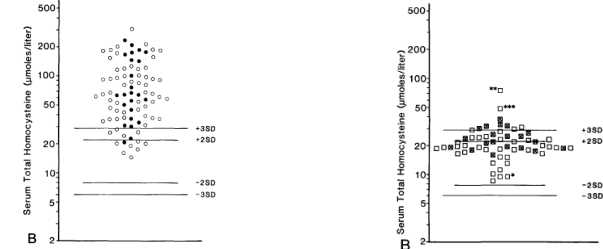
Ayant répondu à la substitution
B12 im

Sans réponse à la substitution
B12 im

1. **Clinical Spectrum and Diagnosis of Cobalamin Deficiency**, Sally P. Stabler, *Blood*. Vol 76, No 5 (September 1). 1990: pp 871-881

4) Critiquer les résultats du dosage sanguin

Utilité homocystéine



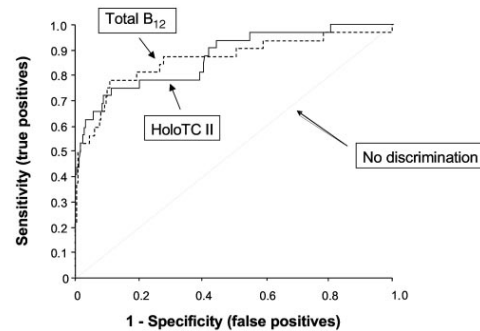
Ayant répondu à la substitution
B12

Sans réponse à la substitution
B12

1. **Clinical Spectrum and Diagnosis of Cobalamin Deficiency**, Sally P. Stabler, *Blood*. Vol 76, No 5 (September 1). 1990: pp 871-881

4) Critiquer les résultats du dosage sanguin

Utilité TC2 (transporteur actif)



1. **Measurement of total vitamin B12 and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B12 deficiency**. Miller JW, *Clin Chem*. 2006 ;52(2):278-85.

3)+4) RESUME

Étiologies variées, très souvent en lien avec absorption

Étiologies réversibles sans substitution

Dosage sérique B12 = test insuffisant

MMA (et homocystéine) peuvent aider

Et avec un mauvais test diagnostic...

3)+4) RESUME

... on diagnostique beaucoup de

« déficit sub-clinique »
(dosage infra-normal asymptomatique)

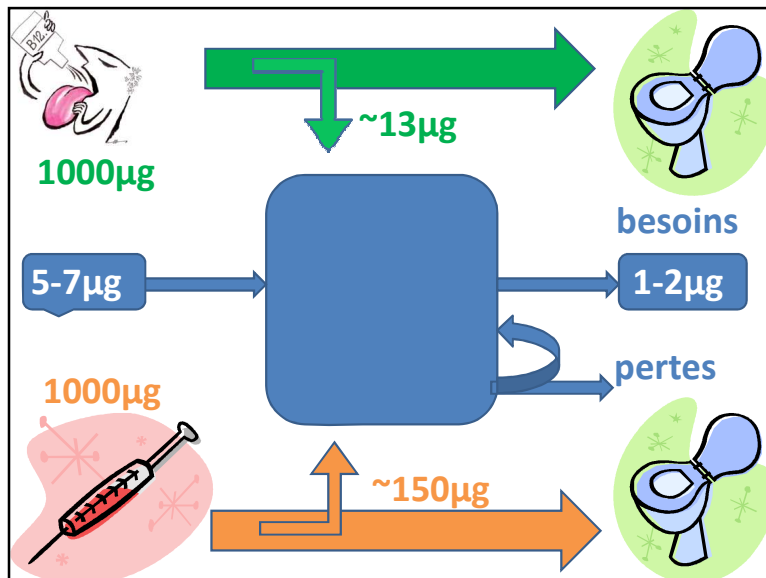
Pour peu de

« déficit clinique »
(clinique/biologie parlante)

5) Connaître les options thérapeutiques



B12
NON-liée aux protéines alimentaires
=
Pas de problème de dissociation
Absorption par diffusion



5) Connaître les options thérapeutiques

Galénique

ORAL = PARENTERAL
reconnues quelque soit l'étiologie (cave)

Posologies:

en fonction de l'origine et de la galénique

B12 dans ma pratique...



- A) Chez qui chercher un déficit?
- B) Comment lire les résultats?
- C) Chez qui pratiquer un bilan étiologique?
- D) Comment traiter un déficit?



... et à nouveau, pas de recette magique !!!

0 Chez qui chercher un déficit?



- Patients « **symptomatiques** »
 - Ataxie, paresthésies, mucite, diarrhées
 - Anémie macro/microcytaire, déviation droite
- Patients **à risque**
 - Végétaliens, patients âgés,
 - sp. Gastrectomie/ilectomie
 - IPP/anti-H2, metformine au long cours,
 - Basedow/thyroïdite, vitiligo, diabète 1



0 Chez qui chercher un déficit?

symptomatique

• Pourquoi?

- Éviter l'atteinte hématologique...
- Éviter l'atteinte neurologique pot. Irréversible
- Découvrir une maladie étiologique:
 - À risque tumorale (biermer, HP)
 - Curable
- Éviter la substitution de B12

Sub-clinique

B) Comment lire les résultats?



- B12=Mauvais test...
- > En regard de votre suspicion clinique (FR, anamnèse, clinique et FSS)

Forte suspicion +	B12 basse ->	bilan
Forte suspicion +	B12 norm ->	test sens/spé
Faible suspicion +	B12 norm ->	cô
Faible suspicion +	B12 basse ->	cô

B) Comment lire les résultats?



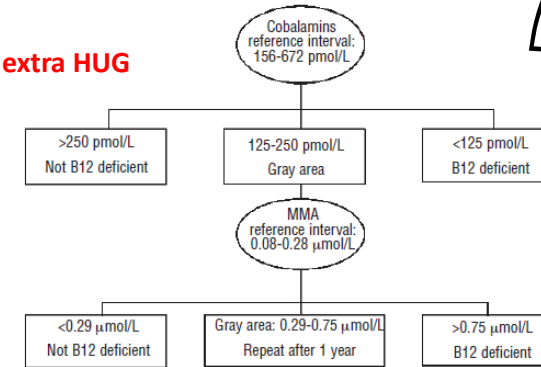
Éviter le noir/blanc d'un seuil de laboratoire
mais préférer réfléchir avec une zone grise

Serum vitamin B ₁₂ (pmol/L)	Probability of symptomatic deficiency
< 75	high
75 - 150	moderate
150 - 220	low
> 220	rare

B) Comment lire les résultats?



MMA
-Labo extra HUG
-Cher



C) Chez qui pratiquer un bilan étiologique?



BUT:

- Trouver le Biermer (Ca gastrique et ttt à vie)
- Trouver l'étiologie réversible (éviter le ttt de B12)
- Anamnèse: végétalisme/gastrectomie/ilectomie (stop et ttt)
- Bilan Biermer si déficit franc sans alternative étiologique après anamnèse de malabsorption (ttt, épigastralgies, diarrhées) ou FR Biermer (AI)

C) Chez qui pratiquer un bilan étiologique?



Bilan Biermer (diag)

- FSC, frottis périphérique
- hémolyse intramédullaire (LDH, haptoglobine, bili libre)
- Auto-immunité:
 - AC anti-FI (spé 100%, sens 70%)
 - AC anti-Cell. Pariétales (sens 90%, spé 15%)
- Gastroskopie (gastrite atrophique **fundique** auto-immune, avec infiltrat inflammatoire de cellules mononucléées, recherche de métaplasie/dysplasie)

D) Comment traiter un déficit? 

Traiter un patient (et non un laboratoire)
(il existe des déficits neurologiques à B12 normale)
Seule urgence=déficit neurologique

VOUS POUVEZ EVITER/DIMINUER LA SUBSTITUTION AUX:

étiologies réversibles asymptomatiques
Valeurs limites inférieures asymptomatiques

D) Comment traiter un déficit? 

Vérifier efficacité du ttt sur le signe d'appel
Galénique à choix (orale / parentérale)
Sauf pour les atteintes iléales (chir-IBD)

DOSAGE

Déficit apport = dose alimentaire
Déficit clinique= 1mg (1000µg)

D) Comment traiter un déficit? **Follow-up****Si anémie**

Réticulocytose (1semaine)
Hb/MCV (1-2mois)
Folates et bilan ferrique (autres ingrédients)

Nouveau dosage

Si symptômes
6 mois-1 an après l'arrêt du ttt d'épreuve
Ou si absence de traitement

1)+2)+3)+4)+A)+B)+C)+D) RESUME

Ne pas rater le déficit en B12 symptomatique
Relativiser le résultat du dosage sérique de B12
Savoir rechercher l'étiologie
Savoir éviter / diminuer la substitution si possible
Surveiller les patients « sub-clinique »
Surveiller l'efficacité en cas de substitution

D) Comment traiter un déficit?

- Végétaliens= substituer la dose alimentaire (6µg)
Vitarubine® Comprimés (15µg)
- À vie= décision partagée patient/médecin
 - Cpr 1mg, 1eo 40cp (F= 8.30€, CH=22.50Fr/3j)
 - Inj. 1mg (CH=2.-, plus geste)

Tableau 2. Principales manifestations cliniques des carences en vitamine B₁₂
 Adapté d'après Andrés (Rev Med Interne 2005;26:938-46) et Federici (Rev Med Interne 2007;28:225-31).

Manifestations	Fréquentes/classiques	Rares/exceptionnelles
Hématologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocytose • Anémie macrocytaire arégénérative • Mégaloblastose médullaire • Hypersegmentation des neutrophiles • élévation des LDH et de la bilirubine (hématopoïèse inefficace) 	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombopénie et neutropénie isolées • Pancytopénie • Pseudomicroangiopathie thrombotique
Neuropsychiatriques	<ul style="list-style-type: none"> • Polynévrites (surtout sensitives) • Ataxie • Signe de Babinski positif • Sclérose combinée de la moelle 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome cérébelleux • Atteinte des nerfs crâniens (névrite optique) • Atrophie optique • Incontinence urinaire/fécale • Altération des fonctions supérieures (démences): évaluation en cours
Cutanées/digestives	<ul style="list-style-type: none"> • Glossite de Hunter • Ictère 	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcères cutané-muqueux rebelles/récidivants

