

Département de médecine communautaire,
de premier recours et des urgences
Service de médecine de premier recours

DEFICIT EN VITAMINE B12

N. Junod Perron¹, O. Braillard¹, A. Casini²

¹Service de médecine de premier recours, HUG

²Service d'hématologie, HUG

Avril 2013

LES POINTS À RETENIR

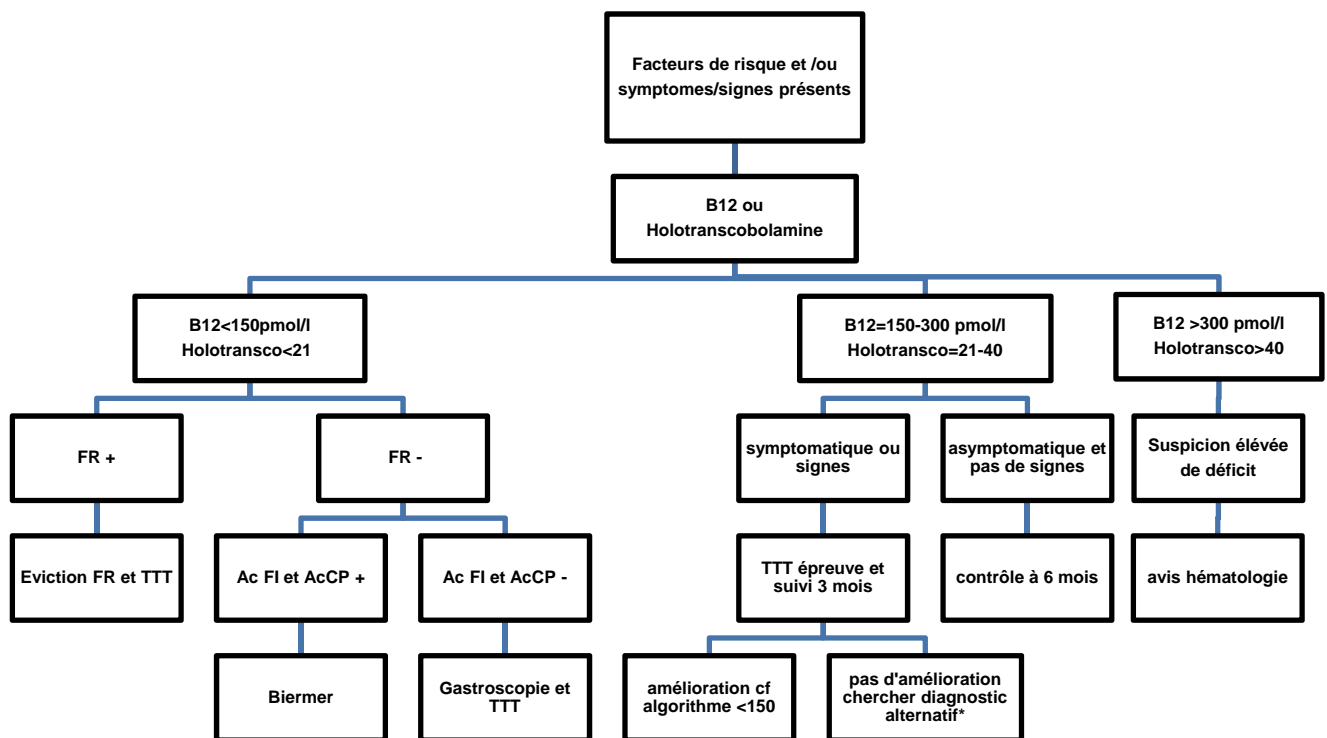
- En raison d'une fiabilité sous-optimale des marqueurs biologiques, la recherche d'un déficit en vitamine B12 ne se justifie que chez les patients symptomatiques ou avec un facteur de risque.
- L'holotranscobalamine s'avère être un marqueur plus fiable que la cyanocobalamine dans les situations simples mais n'est pas disponible dans tous les laboratoires et son utilisation doit être encore validée dans les situations complexes.
- En l'absence de facteurs de risque, le bilan étiologique comprend le dosage des anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellule pariétale et une oesogastroduodéno-scopie.
- La substitution par voie orale de la vitamine B12 peut être proposée aux patients ayant une carence en vitamine B12 mais qui ne souffrent pas de symptômes sévères, de maladie inflammatoire de l'intestin et de résection intestinale iléale. Un suivi biologique plus étroit de la réponse au traitement est requis.

Les facteurs de risque (FR) pour un déficit en B12 sont :

- Age gériatrique, végétalisme
- S/p gastrectomie/ilectomie
- IPP/ anti-H2/metformine au long cours
- Gastrite, HP+
- Malabsorption intestinale
- Consommation chronique d'alcool
- Thyroïdite/vitiligo/diabète 1

Les signes et symptômes pour un déficit en B12 sont :

- Hématologique : anémie +/- macrocytose, thrombopénie
- Muco-cutané : glossite, ulcères, vaginites et ic-tère
- Neurologique : paresthésies, ataxie et atteinte de la sensibilité profonde, polynévrites, troubles Neurologique : paresthésies, ataxie et atteinte cognitifs...



DEFICIT EN VITAMINE B12

Cette stratégie est largement inspirée d'un article paru dans la revue médicale suisse sur la prise en charge d'une carence en vitamine B12.¹

1. INTRODUCTION

La prévalence d'un déficit en vitamine B12 est de 20% mais varie entre 5% et 60% selon la définition utilisée.² La compréhension du métabolisme de cette vitamine est encore incomplète mais les connaissances actuelles permettent d'élaborer une réflexion diagnostique et thérapeutique. La vitamine B12 est hydrosoluble et n'est pas synthétisée par l'homme. Son apport dépend de l'alimentation (produits animaliers). Les apports alimentaires quotidiens consistent en 5 à 7 µg dont 1 à 2 µg seront utiles au métabolisme cellulaire.

L'absorption intestinale s'effectue par deux voies distinctes :

- 1) la première, spécifique, passe par le biais d'une cascade de liaisons protéiniques. Elle est efficace mais saturable.
- 2) L'autre, moins efficace mais non-saturable, par diffusion passive est estimée entre 1 et 5% de la dose ingérée. Cette voie n'est donc pas suffisante pour répondre aux besoins quotidiens si la dose ingérée provient uniquement d'un apport alimentaire standard.

La phase sérique consiste en un transport parallèle de la vitamine B12 par 3 transcobalamines, dont seule la II semble avoir un rôle dans la voie métabolique cellulaire.

Les réserves, majoritairement hépatiques, sont très importantes. L'élimination est rénale. Les stocks en B12 suffisent à éviter un déficit en cas de survenue épisodique d'une pathologie potentiellement provocatrice de déficit.

Au niveau cellulaire, la vitamine B12 joue un rôle dans le fonctionnement du cycle de Krebs et la synthèse des purines, utiles à la réplication cellulaire. Un déficit va entraîner une souffrance métabolique plus rapide pour les cellules à turn-over important.

2. DEFINITION / CLASSIFICATION

Une carence peut être causée à toutes les étapes d'absorption de la vitamine B12 (Tableau 1) :

1. Phase alimentaire
2. Phase gastrique décrites ci-dessus
3. Phase intestinale
4. Phase sanguine

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 lente².

	Anomalie	Cause	Fréquence
--	----------	-------	-----------

Phase alimentaire	Déficit d'apport	Végétarisme, végétalisme	2%	
Phase gastrique	Sécrétion du FI	Anémie de Biermer	18-33%	
	Milieu acide et activité de la pepsine gastriques	<ul style="list-style-type: none"> - Achlorhydrie (IPP) - Gastrectomie - H-Pylori - Gastrite atrophique - Zollinger Ellison - By-pass gastrique 	53%-60%	
Phase intestinale	Protéases pancréatiques	- Insuffisance pancréatique exocrine, par exemple OH, mucoviscidose		Sy de non dissociation de la B12
	Absorption iléale → intégrité du fonctionnement des récepteurs	Metformine	1-6%%	
		Pullulation bactérienne		
	→ Intégrité de la muqueuse	Résection iléale terminale Maladie inflammatoire de l'intestin, infection, tumeur, radiothérapie		
Phase sanguine	Anomalies au niveau des transporteurs sériques et enzymes intracellulaires intervenant dans le métabolisme de la vitamine B12		Très rare	
	Cause indéterminée		11-14%	

Tableau 1 : causes d'une carence en vitamine B12 adaptée selon Dali-Youcef² et al et Andrès et al³

3. MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'anamnèse permet de définir si votre patient est à risque de souffrir d'un déficit en B12 :

- les végétariens et végétaliens, par manque d'apport chronique,
- les patients d'âge gériatrique, en raison d'une prévalence augmentée de gastrite atrophique chronique, ou présentant des
- épigastralgies de longue date traitées ou non par IPP/anti-H2, soit par la gastrite sous-jacente ou par l'achlorhydrie « thérapeutique » et la rupture de la voie d'absorption de la B12.
- les patients souffrant de certaines maladies auto-immunes (thyroïdites, maladie de Basedow, vitiligo).
- les patients avec des troubles intestinaux (malabsorption, chirurgie d'exérèse gastrique/iléale)

- prise de biguanides au long cours
- consommation chronique d'alcool

L'examen clinique permet de rechercher les symptômes aspécifiques d'un déficit cellulaire au niveau neurologique et au niveau cutanéomuqueux (ORL, génital). En effet, l'atteinte biologique d'un déficit en vitamine B12 (via la synthèse des purines) entraîne une atteinte:

- **hématologique** : anémie +/- macrocytaire selon l'association à un déficit ferrique, déviation droite (neutrophiles hypersegmentés), thrombopénie, voire pancytopénie.
- **muco-cutanée** : glossite, ulcères, vaginites et ictère (par l'hématopoïèse inefficace).
- **neurologique** : paresthésie, ataxie, atteinte de la sensibilité profonde (sur sclérose combinée de la moelle épinière), polynévrite, possiblement troubles cognitifs.

4. DIAGNOSTIC

4.1 Tests diagnostiques

La recherche d'un déficit en vitamine B12 devrait se faire **exclusivement** à la suite de l'observation d'un tableau clinique, d'un diagnostic hématologique, ou chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque sus-mentionnés (point 5).

Différents marqueurs biochimiques sont à disposition pour évaluer les réserves en vitamines B12 :

- **Cyanocobalamines** : son dosage est un reflet du taux total de vitamine B12 circulant dans le sang, lié aux protéines de transport. Seule la fraction liée à la transcobalamine II, appelée transcobalamine, environ 6 à 20%, est biodisponible et donc biologiquement active. La sensibilité de ce test dépend d'une part du cut-off utilisé, d'autre part de la population investiguée et de l'immunoessai utilisé (Tableau 2). Les intervalles de références proposés aux HUG (Access® Vitamin B12 assay, Beckman Coulter) sont :
 - >300 pmol/l : déficit improbable
 - entre 150-300 pmol/l : zone grise
 - <150 pmol/l : déficit très probable

Les désavantages de cette méthode sont les variations des intervalles de références en fonction des différents immunoessais utilisés. Des faux positifs sont possibles si l'haptocorine est diminuée (grossesse) et des faux négatifs si elle est augmentée (néoplasies myéloprolifératives, hépatomes).

- **Homocystéine** : augmente en cas de carence en vitamine B12 car la cobalamine est un cofacteur nécessaire pour le métabolisme de certains acides aminés, notamment dans l'interconversion de la méthionine et l'homocystéine : une carence en vitamine B12 induit ainsi l'augmentation de ce métabolite. Ce marqueur est

considéré plus sensible que le dosage de la cyanocobalamine, toutefois avec une mauvaise spécificité ; des faux positifs sont possibles lors de carence en acide folique et vitamine B6. De plus son taux est augmenté en cas d'insuffisance rénale, de tabagisme actif, de consommation alcoolique ainsi que de café.⁴ Son utilisation n'est donc pas conseillée en routine. Les valeurs usuelles sont entre 5.0 et 15.0 umol/l.

- **L'acide méthylmalonique** : 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 sa disponibilité limitée font que nous ne la recommandons pas en pratique de médecine de premier recours. Il peut être demandé via ECA au CHUV.
- **L'Holotranscobalamine (holoTC)** : il s'agit du 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 2 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 B12.⁵ 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)⁵ (Tableau 2). La sensibilité et la spécificité ne changent pas lors de dosage combiné de la vitamine B12 et de l'holotranscobolamine.⁶

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

Tableau 2 : Sensibilités et spécificités de la vitamine B12 et de la HoloTC selon le cut-off. En orange, le cut-off le plus sensible avec une spécificité acceptable, considéré le plus adéquat pour un test de dépistage. Adapté de Heil et al.⁶

4.2 Tests étiologiques

Il n'y actuellement pas de consensus quant à l'évaluation diagnostique d'une carence en vitamine B12 et elle devrait être guidée par la suspicion clinique.

- les patients à risque : pas d'examens complémentaires étiologiques dans un premier temps⁴.
- autres patients : investigations afin d'infirmer ou confirmer une anémie de Biermer, (risque augmenté de néoplasie gastrique (RR 2-3x) et souvent associé à d'autres maladie auto-immunes).

Bien que de nombreux tests pour l'évaluation de la muqueuse gastrique soient disponibles, aucune recommandation pour une utilisation standardisée n'a été élaborée et aucun des ces biomarqueurs n'est considéré comme un gold standard.⁷

- **Anticorps anti facteur intrinsèque (ACFI)** : sensibilité environ 70%, spécificité proche de 100%
- **Anticorps anti cellules pariétales (ACCP)** : sensibilité 70-90%, spécificité 20-40%

Le dosage combiné des anticorps anti-facteur intrinsèque et des anticorps anti-cellules 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%).⁸

- **Oeso-gastro-duodénoscopie (OGD)**

En cas de suspicion de maladie de Biermer (déficit B12 franc, autre maladie auto-immune), une OGD permet de confirmer le diagnostic (l'atrophie gastrique de Biermer touche le fundus et l'antrum) et rechercher une possible néoplasie. De plus, elle permet le diagnostic de gastrite atrophique ou d'infection à *Helicobacter pylori*. A noter que 21% des patients avec une anémie de Biermer ont une gastrite à HP.⁹ Enfin un suivi endoscopique devrait être proposé chez les patients souffrant d'une anémie de Biermer en raison du risque de développement d'une néoplasie.¹⁰

Le test de Schilling n'est plus disponible dans la majorité des centres médicaux.

5. STRATEGIES THERAPEUTIQUES

La substitution par vitamine B12, quelle que soit la voie d'administration, n'est pas directement toxique, mais il existe de rares anaphylaxies. Le traitement consiste en deux phases :

- 1) traitement de charge : apporter de la vitamine B12 aux cellules déficitaires et former un stock.
- 2) entretien: apporter aux cellules l'équivalent de leurs besoins en B12.

Cette dernière phase n'est utile que lorsque la pathologie ayant entraîné le déficit n'est pas réversible. En cas de doute diagnostique d'un déficit en vitamine B12 (le taux sérique ne fait pas foi), on peut recourir à l'évolution clinique après un traitement de charge comme aide supplémentaire. Il suffit parfois d'écartier l'étiologie (p.ex. cure de la gastrite à HP, arrêt de l'IPP), sans traitement de charge pour quitter la situation d'un déficit.

5.1. Mode d'administration

- En cas d'atteinte de l'intégrité iléale terminale (ilectomie, Crohn,...) : substitution parentérale (im. ou sc. si diathèse hémorragique) obligatoire
- En cas d'atteintes gastriques, manque d'apport et autres : orale, sc. ou im

En effet, dans les atteintes gastriques, on peut compter sur le système d'absorption par diffusion passive pour court-circuiter le système d'absorption spécifique par les protéines transporteuses (y.c. le facteur intrinsèque) : seuls 1 à 5% de la dose ingérée est absorbée par diffusion passive.

- **Substitution**

Traitement de charge : en cas de déficit sérologique ou lorsque le taux reste non-conclusif en présence d'un/des facteur(s) de risque ou une symptomatologie (hématologique, cutanéomuqueuse ou neurologique).

- Evaluer le taux d'acide folique et des réserves ferriques car déficits souvent associés.
- En cas d'anémie : suivre biologiquement (réticulocytose après 1 semaine, taux d'Hb 2 mois) et cliniquement pour s'assurer de la bonne réponse au traitement et de surveiller les complications en cas d'erreur diagnostique. Une correction de l'hémoglobine/MCV à huit semaines de l'introduction du traitement³.
- En cas d'atteinte neurologique sévère : débiter la substitution par voie parentérale. En effet, l'atteinte neurologique est progressive et n'est pas toujours résolutive sinon lentement (6 semaines à 3 mois):

Traitement d'entretien : en cas de pathologie étiologique chronique (Biermer, exérèse chirurgicale, IPP/metformine au long cours...) avec adaptation de sa posologie selon besoin.

Les modalités pratiques de traitement d'un déficit en vitamine B12 (voie, posologie durée) sont décrites ci-dessous (Tableau 3) :

Etiologie	Administration im ou sc	Administration per os
Atteinte neurologie ou Atteinte de la muqueuse iléale	Dose de charge: <ul style="list-style-type: none"> 1000µg 1x/j pdt 5 jours puis 1x/sem pdt 1 mois Entretien: <ul style="list-style-type: none"> 1000µg 1x/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	Dose de charge: <ul style="list-style-type: none"> 1000µg 1x/j pdt 5 jours puis 1mg /sem pdt 1 mois Entretien <ul style="list-style-type: none"> 1000µg 1x/mois au long cours pour le Biermer et si non correction des FR 	ou <ul style="list-style-type: none"> 1000 µg/j jusqu'à normalisation des valeurs si éviction des FR 1000 µg à vie si Biermer ou non correction des FR
Végétalisme/végétarisme		<ul style="list-style-type: none"> 1000 µg jusqu'à normalisation des valeurs 15 µg/j une fois la carence substituée

Tableau 3 : modalités pratiques de traitement d'un déficit en vitamine B12 *

La réponse au traitement entéral au-delà de 4 mois n'a pas été rigoureusement étudiée. Cela nécessite par conséquent un suivi clinique et biologique plus serré et un passage à la forme parentérale en cas de non réponse. Par ailleurs, le remboursement des comprimés à 250 µg ou 1000 µg (commercialisés en France ou en Allemagne) par les caisses maladie n'est pas assuré. Le médecin prescripteur a donc un devoir d'information auprès du patient et demander vérification auprès du médecin-conseil. Finalement pour les patients végétaliens/végétariens un entretien per os avec des comprimés de 15 µg serait suffisant pour les déficits d'apport mais n'est plus disponible en Suisse. La prescription de comprimés comprenant de la vitamine B1, B6 et B12 n'est pas recommandée pour un déficit en vitamine B12 seul.

6. REFERENCES

1. Braillard O, Casini A, Samii K, Rufenacht P, Junod PN. [Vitamin B12 deficiency: what's new?]. *Rev Med Suisse*;8(355):1805-10.
2. Dali-Youcef N, Andres E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009;102(1):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(3):218.
4. Hvas AM, Nexo E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update. *Haematologica* 2006;91(11):1506-12.
5. Nexo E, Hoffmann-Lucke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr* 2011;94(1):359S-65S.
6. Heil SG, de Jonge R, de Rotte MC, van Wijnen M, Heiner-Fokkema RM, Kobold AC, 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(Pt 2):184-9.
7. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008;112(6):2214-21.
8. Lahner E, Norman GL, Severi C, Encabo S, Shums Z, Vannella L, et al. Reassessment of intrinsic factor and parietal cell autoantibodies in atrophic gastritis with respect to cobalamin deficiency. *Am J Gastroenterol* 2009;104(8):2071-9.
9. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, et al. Helicobacter pylori--is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000;160(9):1349-53.
10. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2011;83(12):1425-30.

Mise à jour : décembre 2011 par P. Rufenacht, A. Casini, N. Junod Perron, K. Samii

Pour tout renseignement, commentaire ou question : marie-christine.cansell@hcuge.ch