

Vitamine B₁₂ : « La piqûre fait mal, docteur... »

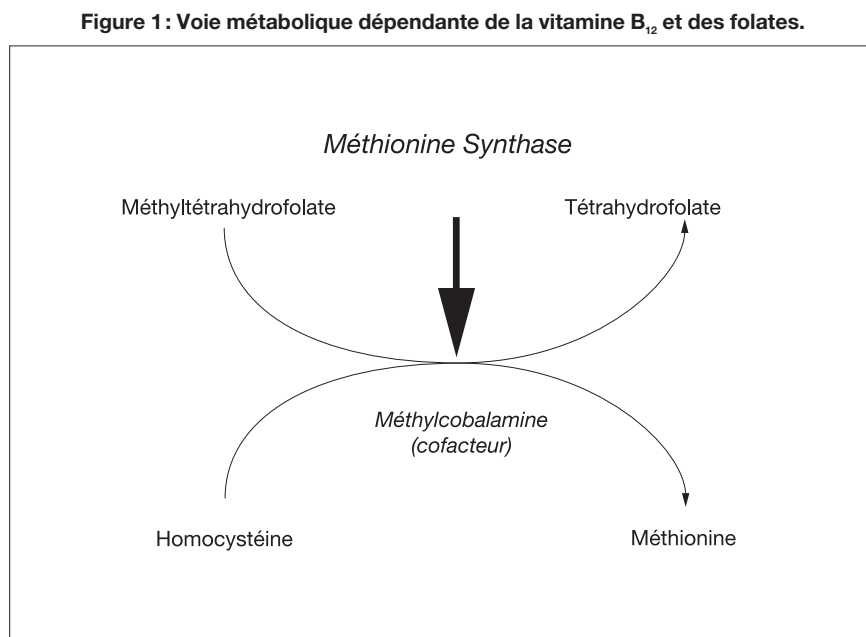
Le déficit en vitamine B₁₂ est chez la personne âgée un problème fréquent, dont la prévalence est de 10 à 15%.^{1,2} Une telle carence se manifeste principalement sous forme de troubles neurologiques, psychiatriques (sclérose combinée médullaire, dépression, démence) et/ou hématologiques (anémie). C'est pourquoi, on préconise souvent un dépistage du déficit et une substitution thérapeutique, voire préventive dans certaines situations.

Cet article se penche sur l'indication à une substitution en cyanocobalamine et le choix de la voie d'administration.

Vitamine B₁₂, rappel

La vitamine B₁₂, ou cobalamine, est hydrosoluble. Les besoins quotidiens, entre 2 et 5 µg, sont généralement couverts par l'alimentation : viande (foie, reins), poisson, champignons, œufs et produits laitiers.³ La vitamine B₁₂ intervient dans la synthèse des acides nucléiques et joue un rôle crucial dans le développement des globules rouges et le bon fonctionnement du système nerveux, tout comme les folates, qui sont impliqués dans une voie métabolique commune.⁴ La vitamine B₁₂ est un cofacteur de l'enzyme méthionine synthase, qui synthétise de la méthionine à partir d'homocystéine (réaction de méthylation) en utilisant du méthyltétrahydrofolate comme donneur de groupe méthyle (Figure 1).

La vitamine B₁₂ est présente dans l'organisme sous deux formes, la



méthylcobalamine et l'adénosylcobalamine (cobamamide).

On dispose pour la substitution de deux dérivés, la **cyanocobalamine** (Vitarubin, Vitamine B₁₂ Amino) et l'**hydroxocobalamine** (Vitarubin dépôt). La seconde se maintient plus longtemps dans l'organisme en raison d'une forte liaison aux protéines du plasma.

Après ingestion, la vitamine B₁₂ doit se lier au facteur intrinsèque, une protéine produite par l'estomac, pour pouvoir être absorbée au niveau de l'iléon (Figure 2).

Certaines études des années 1950 et 1960 ont toutefois mis en évidence un mécanisme d'absorption indépendant du facteur intrinsèque ou de l'intégrité de l'iléon.⁵ On estime que 1 à 5% d'une dose orale de vitamine B₁₂ sont absorbés par ce se-

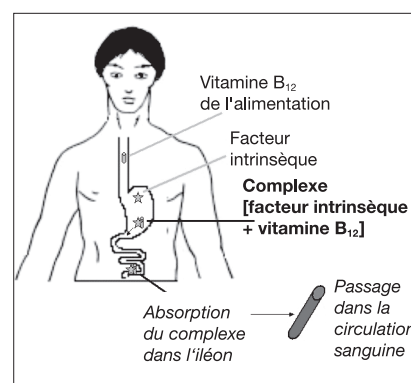


Figure 2 : Devenir de la vitamine B₁₂ dans le tractus gastro-intestinal.

cond mécanisme, par simple diffusion passive, sans liaison au facteur intrinsèque.^{6,7} Un apport quotidien de doses élevées de cobalamine par voie orale (0,1 à 2 mg) pourrait donc suffire à couvrir les besoins chez les patients souffrant de carence.

Causes de carence chez la personne âgée

Chez la personne âgée, la cause principale de carence en vitamine B₁₂ est une malabsorption de la cobalamine alimentaire, qui découle souvent d'une gastrite atrophique.⁶ La cobalamine est normalement libérée des protéines auxquelles elle est liée au sein des aliments grâce à l'acide gastrique et à la pepsine. Une gastrite atrophique diminue la quantité de ces dernières avec pour conséquence une réduction de la biodisponibilité de la cobalamine alimentaire. Les médicaments qui modifient la physiologie gastrique (inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H₂) ont un effet similaire. La cholestyramine, le chloramphénicol, la néomycine et la metformine sont également néfastes à l'absorption de la vitamine B₁₂.

Pourquoi substituer ?

Les manifestations cliniques d'une carence en vitamine B₁₂ sont principalement neurologiques, hématologiques et psychiatriques (tableau 1). De sérieuses complications neurologiques et neuropsychiatriques peuvent survenir si la carence n'est pas traitée. On a également suggéré un risque augmenté d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral, quoiqu'aucun lien causal n'ait été formellement démontré.⁷ Néanmoins, de nombreux patients déficitaires en vitamine B₁₂ ne présentent que peu, voire pas d'anémie et d'autres affections, telles qu'une

carence martiale concomitante, peuvent masquer la macrocytose. En cas de suspicion de carence en cyanocobalamine, l'évaluation comprend la documentation du déficit en vitamine B₁₂ ainsi que la recherche de ses causes.

Le diagnostic de déficience est basé sur l'examen microscopique du sang périphérique (neutrophiles hypersegmentés notamment), la mesure de la vitamine B₁₂ sérique et des concentrations érythrocytaires ou sériques des folates, éventuellement la mesure de métabolites spécifiques (méthylmalonate et homocystéine) et, en cas d'anémie pernicieuse, la présence d'anticorps antifacteur intrinsèque et anticellules pariétales. L'interprétation de la mesure de la vitamine B₁₂ sérique, surtout un dosage isolé, se heurte toutefois à certaines difficultés.

Dans un rapport, la variation intra-individuelle médiane des concentrations de cyanocobalamine sériques mesurées atteignait 23% (fourchette 0 à 119%).⁹ Chez 21% des patients, des différences absolues de > 100 pmol/l étaient observées lors de répétition du test.

Par ailleurs, la concentration sérique de cyanocobalamine peut s'avérer normale pour près de 5% des patients à la déficience en vitamine B₁₂ documentée (cliniquement et avec les métabolites).^{10,11}

Finalement, une étude de 84 patients ayant une valeur basse de cyanocobalamine (< 180 pg/ml), n'a confirmé le diagnostic de carence en vitamine B₁₂ que chez 16 patients (valeur prédictive positive de 22%).¹²

Néanmoins, les concentrations sériques de vitamine B₁₂ peuvent en général être interprétées de la manière suivante :

- 300 pg/ml (> 221 pmol/l) : résultat normal. Carence en vitamine B₁₂ improbable (probabilité 1 à 5% des cas).
- 200 à 300 pg/ml (148 à 241 pmol/l) : résultat à la limite de la norme. Carence possible.
- < 200 pg/ml (< 148 pmol/l) : taux bas, indicatif d'une carence en cyanocobalamine (spécificité 95 à 100%).

La mesure de la concentration sérique de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine permet de clarifier le diagnostic lorsque les mesures de cyanocobalamine ou de folates sont équivoques.

Le déficit en vitamine B₁₂ reste largement sous-diagnostiqué. Une récente étude de cohorte chez plus de 1000 patients âgés a montré que ce diagnostic n'avait pas été posé chez 78% des sujets atteints.¹³ Plusieurs auteurs recommandent donc un dépistage systématique chez les personnes de plus de 75 ans, même en l'absence de symptôme.^{4,13}

Dix pour cent des personnes carencées en vitamine B₁₂ sont conjointement déficitaires en folates, un problème fréquent chez la personne âgée.² La détection et le traitement de cette dernière carence sont donc cruciaux afin de prévenir des lésions neurologiques. Toutefois, une substitution en acide folique seul en cas de carence concomitante en vitamine B₁₂ n'est pas indiquée car les symptômes neurologiques liés à cette dernière ne seraient alors pas traités adéquatement.

Comment substituer ?

Voie parentérale

Le traitement usuel des patients déficitaires en vitamine B₁₂ consiste

Tableau 1 : manifestations cliniques d'une carence en vitamine B₁₂ (adapté de Oh et al.).⁸

Système concerné	Manifestations cliniques
Hématologique	Anémie mégaloblastique. Pancytopénie
Neurologique	Paresthésie. Faiblesse
Psychiatrique	Irritabilité, troubles de la personnalité. Troubles de la mémoire, démence. Dépression. Psychose
Cardio-vasculaire	Anémie et ses conséquences cliniques

en injections **intramusculaires** périodiques, selon le schéma posologique suivant :^{1,14}

- 1000 µg par jour pendant une semaine, puis
- 1000 µg par semaine pendant quatre semaines, puis
- 1000 µg par mois à vie.

On prescrit parfois des doses plus faibles mais la vitamine B₁₂ n'étant ni toxique ni coûteuse, des suites indésirables à un « surtraitement » sont peu probables. Le Vitarubin ampoules conc/superconc (cyanocobalamine 30, 200 ou 1000 mg/ml) est également enregistré pour l'injection par voie **sous-cutanée**,¹⁵ contrairement aux formes dépôts de vitamine B₁₂ (Vitarubin dépôt, Betolvex).

La monographie du Compendium mentionne aussi la **voie intraveineuse** pour le Vitarubin ampoules mais cette voie est **déconseillée** en raison d'une élimination rapide de l'organisme.¹⁶

Voie orale

Un certain nombre de publications indiquent que l'administration orale est efficace.^{5,17-21} Dans ces études, des schémas posologiques très variables ont été employés :

- 100 µg/j;¹⁸
- 250, 500 ou 1000 µg/j;¹⁹
- 1000 µg soit tous les jours, soit tous les 2 jours, soit tous les 4 jours;²⁰
- 2000 µg/j;⁵
- 1000 µg/j pendant 10 jours, puis 1000 µg/semaine pendant 4 semaines puis 1000 µg/mois durant le reste de la vie.²¹

Toutes ces études ont montré des résultats positifs de la substitution orale sur la carence en vitamine B₁₂. Une récente étude a cherché à évaluer l'effet de différentes doses de cyanocobalamine (2,5, 100, 250, 500 et 1000 µg/j) sur la concentration d'acide méthylmalonique

(MMA), un marqueur biochimique témoignant d'une carence en vitamine B₁₂ s'il est présent en quantités élevées.²² Des doses de 650 à 1000 µg/j étaient ainsi nécessaires à une normalisation des concentrations de MMA chez des personnes âgées atteintes d'une carence légère en vitamine B₁₂.

En **Suisse**, la seule forme orale de vitamine B₁₂ disponible est le Vitarubin qui se présente sous forme de comprimés à **15 µg**. En revanche, il existe en **France** des comprimés hautement dosés : Vitamine B₁₂ Bayer à **1000 µg**, enregistrés pour les anémies par carence d'apport alimentaire en vitamine B₁₂ chez les végétaliens stricts depuis plus de 4 ans.²³ Le traitement d'une carence chez des patients âgés est donc une utilisation hors indication officielle, ce qui implique que son **remboursement par les caisses n'est pas garanti d'office** (non plus que par la Sécurité sociale française). Le médecin prescripteur a alors un **devoir d'information** auprès du patient et se doit de **vérifier que le médecin conseil de la caisse-maladie accepte de cautionner le remboursement du traitement**.

Voie sublinguale

Selon deux études de petite taille, l'administration de vitamine B₁₂ par voie sublinguale à des doses de 2000 µg/j²⁴ ou 500 µg/j²⁵ permet également une normalisation des taux de vitamine B₁₂. Cette forme galénique n'est pas disponible en Suisse.

Voie intranasale

Un gel pour administration intranasale est disponible aux Etats-Unis mais pas en Suisse. La spécialité Nascobal délivre 500 µg de cyanocobalamine par dose et a une biodisponibilité relative de 8,9% par rapport à une injection intramusculaire.²⁶ Ce gel doit être administré une fois par semaine chez les patients en rémission après un traitement par

voie parentérale. Il est commercialisé à un prix de US\$180.- par flacon de 8 doses (!)²⁷

Mais alors... quelle voie choisir ?

Le choix d'un traitement de substitution en cas de carence en vitamine B₁₂ doit prendre en compte l'efficacité, la tolérance et le coût. La voie orale semble une alternative intéressante à la voie intramusculaire traditionnelle. L'**efficacité** et la **sécurité** à court et moyen terme (jusqu'à 3 ans de suivi)¹⁷ de la voie orale ont été démontrées dans plusieurs études et par ailleurs confirmées par une récente revue de la collaboration Cochrane.⁷ Selon les auteurs, de hautes doses orales de vitamine B₁₂ sont aussi efficaces qu'une administration intramusculaire mais les preuves restent limitées. De plus, aucun schéma posologique standard n'a encore été validé.²⁸

Du point de vue du **coût**, la voie orale présenterait un potentiel d'économies. Selon une étude canadienne, le coût annuel d'un traitement ambulatoire parentéral de vitamine B₁₂ est de Can\$ 146.- par personne (= CHF 148.-), comprenant le produit et les visites du médecin pour les injections, alors qu'il est de Can\$ 92.- (= CHF 93.-) pour un traitement oral.²⁹ Passer d'un traitement parentéral à une forme orale peut ainsi se révéler très avantageux tant pour les patients que pour le système de santé, bien que cela puisse augmenter les problèmes d'observance.

D'après des estimations faites aux hôpitaux universitaires de Genève (HUG), un **traitement annuel** de vitamine B₁₂, comprenant uniquement le produit, le matériel et le travail infirmier, revient à environ **CHF 130.-** par patient pour la voie **intramusculaire** (dose d'attaque puis injection mensuelle). Ce coût serait certainement plus important pour des patients suivis ambulatoirement.

rement car une consultation serait alors facturée. Un traitement par **voie orale** reviendrait approximativement à **CHF 15.-** par patient **la première année, puis à CHF 15.- tous les deux ans** les années suivantes, sur la base d'une posologie similaire à celle de l'étude de Bolaman, soit 1000 µg/j pendant 10 jours, suivis de 1000 µg/semaine pendant 4 semaines et 1000 µg/mois durant le reste de la vie.²¹ La première année de traitement nécessiterait ainsi 25 comprimés, puis 12 les années suivantes. La posologie optimale par voie orale n'a pas encore été déterminée mais même si elle nécessite des doses annuelles plus élevées, son coût demeurera certainement inférieur à celui de la voie intramusculaire, surtout si l'on prend en compte les coûts indirects liés à celle-ci (douleur et inconfort

du patient lors d'une injection intramusculaire, éventuels coûts supplémentaires en cas d'infection, etc.). Une boîte de 40 comprimés de Vitamine B₁₂ Bayer cpr 1 mg coûte environ CHF 15.- (+ 2.- à 3.- de taxe selon le grossiste). Elle peut être importée par une pharmacie de ville, dans un délai d'environ 2 jours, via un grossiste international tel qu'Euromedex ou une pharmacie internationale.

Que retenir ?



La carence en vitamine B₁₂ est fréquente chez les personnes âgées et nécessite d'être traitée.

Des ampoules destinées à l'administration intramusculaire et sous-cutanée (Vitarubin) et des compri-

més fortement dosés (Vitamine B₁₂ Bayer 1 mg) sont disponibles.

Bien que limitées, des données suggèrent que la voie orale est une alternative efficace, bien tolérée, et moins coûteuse, même au sein de populations gériatriques. Des études à plus large échelle et à long terme demeurent toutefois nécessaires pour valider cette pratique ainsi que la posologie optimale.

La Vitamine B₁₂ Bayer cpr 1 mg est un médicament français. Les patients ambulatoires peuvent se procurer cette spécialité dans une pharmacie de ville mais son remboursement est soumis à l'aval du médecin conseil de la caisse d'assurance, car le traitement des carences chez les personnes âgées n'en est pas une indication officielle.

Références

1. Wolters. *Prev Med.* 2004; 39(6):1256.
2. Clarke. *Age Ageing.* 2004; 33(1):34.
3. Sweetman. In Martindale, *The Complete Drug Reference*, 33rd ed, Pharmaceutical Press, London 2002.
4. Clarke. *Am J Clin Nutr* 2003;77(5):1241.
5. Kuzminski. *Blood* 1998; 92(4):1191.
6. Andres. *CMAJ* 2004;171(3):251.
7. Vidal-Alaball. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.
8. Oh R. *Am Fam Physician.* 2003;67(5):979.
9. Solomon. *Blood* 2005;105(3):978.
10. Lindenbaum. *Am J Hematol* 1990;34: 99.
11. Naurath. *Lancet* 1995;346(8967):85.
12. Matchar. *Am J Med Sci* 1994;308:276.
13. Loikas. *Age Ageing* 2007; 36(2):177.
14. Up-to-Date 2005: Diagnosis and treatment of vitamin B12 and folic acid deficiency.
15. *Compendium suisse des médicaments*, 26^e édition, Documed, Bâle 2005.
16. McEvoy. *AHFS Drug Information*, Bethesda: ASHP, 2003.
17. Roth. *Am J Med* 2004;116:358.
18. Verhaeverbeke. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:124.
19. Andres. *Clin Lab Haematol.* 2003;25(3):161.
20. Kaltenbach. *Presse Med* 2005;34(5): 358.
21. Bolaman. *Clin Ther* 2003; 25(12):3124.
22. Eussen. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1167.
23. *Le Dictionnaire Vidal*, 76^e éd, Editions du Vidal, Paris 2000.
24. Delpre. *Lancet* 1999; 354:740.
25. Sharabi. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(6):635.
26. *Physician Desk Reference*, 55th ed, Medical Economics Co, Montvale NJ 2001.
27. www.drugstore.com/pharmacy/drugindex/default.asp (consulté le 26.06.06)
28. Andres. *Eur J Intern Med.* 2005;16(3):218.
29. Van Walraven. *Can Fam Phys* 2001;47:79.

La rédaction remercie Mme Kuntheavy-Roseline ING, pharmacienne, et le Dr Dimitrios Samaras pour leur contribution à ce numéro.

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules

Rédacteur responsable: Dr J. DESMEULES – E-mail: Jules.Desmeules@hcuge.ch

Comité de rédaction: Prof J. BIOLLAZ, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Prof P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr T. BUCCLIN, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr J. CORNUZ, Division d'évaluation et de coordination des soins, CHUV, Lausanne. Prof P. DAYER, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr J. DESMEULES, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof J. DIEZL, Institut de pharmacologie et toxicologie, Lausanne. Prof J.P. GUIGNARD, Service de pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr C. LUTHY, Clinique de médecine interne de réhabilitation, Genève. Dr M. NENDAZ, Clinique de médecine I, HUG, Genève. Dr P. SCHULZ, Unité de psychopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr N. VOGT, Unité de gérontopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève.

Secrétariat de rédaction: Mme F. Morel, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital cantonal, 1211 Genève 14, Suisse. Tél. 022 382 99 32 - Fax 022 382 99 40 - Email: florence.morel@hcuge.ch.

Administration et abonnements: Editions Médecine et Hygiène, Case postale 475, 1225 Chêne-Bourg, Suisse. Tél. 022 702 93 11 - Fax 022 702 93 55 - Email: abonnements@medhyg.ch

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse: institutionnel CHF 56.-, € 37.-; individuel CHF 49.-, € 32.- étranger CHF 89.-, € 58.- (étudiants et assistants: CHF 26.-).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2008 – Genève