

CAPP-INFO

Bulletin d'information du CAPP
(Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique)

N°41, Juin 2006

Bips : Pharmacie : 68 593 58

Gérontopharmacologie: 68 565 60

VITAMINE B12 : “LA PIQURE FAIT MAL, DOCTEUR...”

I. INTRODUCTION

Un déficit en vitamine B₁₂ est un problème fréquent chez les personnes âgées, avec une prévalence de l'ordre de 10 à 15% (1, 2). Les conséquences d'une telle carence comprennent principalement des troubles hématologiques (anémie) et neuropsychiatriques (polyneuropathie, dépression, démence). C'est pourquoi la substitution thérapeutique ou même préventive est souvent préconisée, traditionnellement par des injections intramusculaires. Ces dernières étant douloureuses, la substitution par voie orale pourrait s'avérer être une alternative intéressante et éventuellement présenter un potentiel d'économie.

II. LA VITAMINE B₁₂, RAPPEL

Les vitamines sont des substances nécessaires pour un métabolisme correct. Elles doivent être fournies par l'alimentation car l'organisme n'est pas capable de les produire. La vitamine B₁₂ ou cobalamine est une vitamine hydrosoluble dont les besoins journaliers, situés entre 2 et 5 µg, sont généralement couverts par l'alimentation : viande (foie, reins), poisson, champignons, œufs et produits laitiers (3). Elle intervient dans la synthèse des acides nucléiques. Elle joue un rôle crucial dans le développement des globules rouges et le bon fonctionnement du système nerveux.

Dans l'organisme, la vitamine B₁₂ est présente sous deux formes : méthylcobalamine et adénosylcobalamine (cobamamide).

Pour la substitution, deux dérivés sont disponibles : la **cyanocobalamine** (Vitarubin®, Vitamine B₁₂ Amino) et l'**hydroxocobalamine** (Vitarubin® dépôt). La seconde est retenue plus longtemps par 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 ensuite être absorbée au niveau de l'iléon :

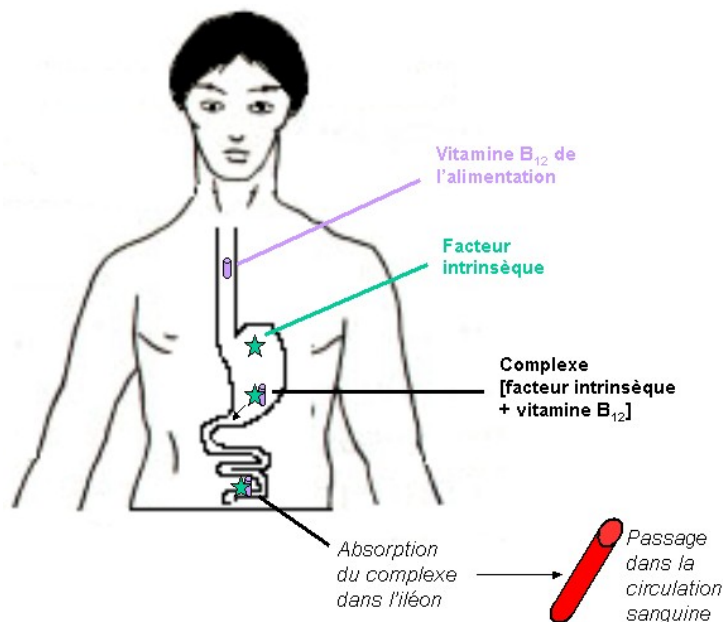


Figure 1: devenir de la vitamine B₁₂ dans le tractus gastro-intestinal

Certaines études des années 50 et 60 ont toutefois mis en évidence un mécanisme d'absorption indépendant du facteur intrinsèque ou d'un iléon intact (4). On estime que 1 à 5% d'une dose orale de vitamine B₁₂ est absorbé par ce second mécanisme (5). Un apport quotidien de doses élevées de cobalamine par voie orale (100 à 100'000 µg) pourrait donc suffire à couvrir les besoins chez les patients souffrant de carence.

III. CAUSE DE CARENCE CHEZ LA PERSONNE AGÉE

Chez la personne âgée, une malabsorption de la cobalamine alimentaire est la cause principale de carence en vitamine B₁₂ (5). L'existence d'une gastrite atrophique chronique est souvent à l'origine de cette malabsorption. Normalement, la cobalamine est libérée des protéines auxquelles elle est liée dans les aliments grâce à l'acide gastrique et à la pepsine. En cas de gastrite atrophique, la quantité d'acide gastrique et de pepsine est diminuée, avec pour conséquence une réduction de la biodisponibilité de la cobalamine alimentaire. Les médicaments qui modifient la physiologie gastrique produisent un effet similaire : inhibiteurs de la pompe à protons, antagoniste des récepteurs H₂. La cholestyramine, le chloramphénicol, la néomycine et la metformine ont également une influence négative sur l'absorption de la vitamine B₁₂,

IV. POURQUOI SUBSTITUER... ?

Les manifestations cliniques d'une carence en vitamine B₁₂ sont principalement hématologiques, neurologiques et psychiatriques.

Tableau 1: manifestations cliniques d'une carence en vitamine B₁₂ (adapté de Oh et al (6))

Système concerné	Manifestations
Hématologique	Anémie mégalo-blastique Pancytopénie
Neurologique	Paresthésie Neuropathie périphérique
Psychiatrique	Irritabilité, troubles de la personnalité Troubles de la mémoire, démence Dépression Psychose
Cardio-vasculaire	Augmentation possible du risque d'infarctus de d'accident vasculaire cérébral

Si la carence n'est pas traitée, de sérieuses complications neurologiques et neuropsychiatriques peuvent survenir. Un risque augmenté d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral a également été suggéré, mais un lien causal n'a pas encore formellement été démontré (7).

V. COMMENT SUBSTITUER ?

Voie parentérale

Le traitement des patients déficients en vitamine B₁₂ se fait traditionnellement par une injection **intramusculaire** périodique (1). Le schéma posologique suivant est parfois adopté (8) :

- 1000 µg par jour pendant une semaine, puis
- 1000 µg par semaine pendant quatre semaines, puis
- 1000 µg par mois durant le reste de la vie

Des doses plus faibles sont parfois prescrites, mais la vitamine B₁₂ étant non toxique et peu coûteuse, des conséquences indésirables à un « surtraitement » sont peu probables. Le Vitarubin® ampoules conc/superconc (cyanocobalamine 30, 200 ou 1000 µg/ml), spécialité de la liste des médicaments HUG est également enregistré pour l'injection par voie **sous-cutanée** (9), ce qui n'est en revanche pas le cas des formes dépôts de vitamine B₁₂ (Vitarubin® dépôt, Betolvex®).

La **voie intraveineuse** est également mentionnée dans la monographie du Compendium pour le Vitarubin® ampoules. Mais cette voie est **déconseillée** en raison d'une élimination rapide de l'organisme (10).

Voie orale

Un certain nombre de publications ont indiqué que l'administration orale était efficace (4, 11-15).

Dans ces études, des **schémas posologiques très variables** ont été employés :

- 100 µg/j (12)
- 250, 500 ou 1000 µg/j (13)
- 1000 µg soit tous les jours, soit tous les 2 jours, soit tous les 4 jours (14)
- 2000 µg/j (4)
- 1000 µg/j pendant 10 jours, puis 1000 µg/semaine pendant 4 semaines puis 1000 µg/mois durant le reste de la vie (15)

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 (16). Des doses de 650 à 1000 µg/j étaient ainsi nécessaires pour permettre 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 Roche à **1 mg** (17). Cette spécialité fait partie de la liste des médicaments HUG. Elle est importée de France par la pharmacie de notre institution et disponible sans conditions particulières au sein des HUG, à un prix public 2006 de 0.67 Frs par comprimé. En France, cette spécialité est enregistrée pour les anémies par carence d'apport alimentaire en vitamine B₁₂ chez les végétaliens stricts depuis plus de 4 ans. 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 remboursé non plus par la sécurité sociale française). Le médecin prescripteur aurait alors un **devoir d'information** auprès du patient et aurait intérêt à **vérifier que le médecin conseil de la caisse accepte** de cautionner le remboursement du traitement par la caisse.

Voie sublinguale

Selon deux études de petite taille, l'administration de vitamine B₁₂ par voie sublinguale à des doses de 2000 µg/j (18) ou 500 µg/j (19) permet également une normalisation des taux de vitamine B₁₂.

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 (20). 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 (!), chaque flacon pouvant délivrer 8 doses (21).

VI. MAIS ALORS... QUELLE VOIE D'ADMINISTRATION CHOISIR ?

Pour le choix d'un traitement, plusieurs critères sont à prendre en compte : efficacité, tolérance, coût. La voie orale pour le traitement de substitution en cas de carence en vitamine B₁₂ semble être une alternative intéressante à la voie intra-musculaire traditionnellement employée. L'**efficacité** et la **sécurité** à court et moyen terme (jusqu'à 3 ans de suivi (11)) de la voie orale ont été démontrées par plusieurs études, et par ailleurs confirmées par une très récente revue de la collaboration Cochrane (7). Selon les auteurs de cette revue, de hautes doses orales de vitamine B₁₂ sont aussi efficaces qu'une administration intramusculaire, mais les évidences restent limitées. De plus un schéma posologique standard n'a encore été validé (22).

Du point de vue **coût**, la voie orale présenterait également un potentiel d'économie. Selon une étude canadienne, le coût annuel d'un traitement ambulatoire parentéral de vitamine B₁₂ est de Can\$146.- par personne, comprenant le produit et les visites du médecin pour les injections, alors qu'il est de Can\$92.- pour un traitement oral (23). Une conversion des patients sous vitamine B₁₂ parentérale vers un traitement oral peut ainsi se révéler très avantageuse pour les patients et le système de santé, bien qu'elle puisse poser plus de problèmes de compliance.

D'après nos estimations, le **coût** d'un traitement **annuel** de vitamine B₁₂ au sein des **HUG**, comprenant uniquement le produit (prix public), le matériel et le travail infirmier, s'élève à environ **SFr 130.- par patient** pour la voie **intramusculaire** (dose d'attaque puis injection mensuelle), et à **SFr 250.-** pour la voie **orale** (un comprimé à 1 mg par jour). La difficulté de ces estimations est que la posologie optimale d'un traitement oral n'a pas été validée. En imaginant une **posologie dégressive** similaire à l'étude de Bolaman (15), c'est-à-dire 1000 µg/j pendant 10 jours, puis 1000 µg/semaine pendant 4 semaines puis 1000 µg/mois durant le reste de la vie, les coûts directs annuels d'un traitement oral deviendraient nettement inférieurs à ceux d'un traitement par voie intramusculaire : **SFr 17.-** au lieu de SFr 130.- (Cf. Tableau 2 pour le détail des calculs). Ces coûts ne tiennent pas compte de la douleur et de l'inconfort du patient lors d'une injection intramusculaire, des coûts lors d'une éventuelle infection etc. Une analyse coût-efficacité parentéral versus oral prenant en compte les coûts directs et indirects (y compris intangibles) serait utile, bien qu'il est aisé d'imaginer que la voie orale présente un meilleur rapport coût/efficacité : confort du patient, diminution de la charge de travail infirmier, risque infectieux réduit, pour une efficacité qui semble similaire d'après les études disponibles.

Tableau 2: calcul des coûts annuels directs et par patient d'un traitement de vitamine B₁₂

	Voie intramusculaire	Voie orale	
Spécialité liste HUG	Vitarubin® amp 1 ml, 1000 µg/ml	Vitamine B ₁₂ Roche cpr 1 mg	
Prix unitaire (prix public 2005)	1.80 SFrs/amp	0.67 SFrs/cpr	0.67 SFrs/cpr
Schéma posologique adopté pour le calcul	- 1 mg/j pendant 1 sem - 1 mg/sem pendant 4 sem - 1 mg/mois le reste de la vie	1 cpr/jour	- 1 mg/j pendant 10 j - 1 mg/sem pendant 4 sem - 1 mg/mois le reste de la vie
Nombre de doses par année et par patient	22	365	25
Temps infirmier par injection	5 minutes	0 (avec les autres médicaments)	0 (avec les autres médicaments)
Coût du travail infirmier *	3.9 SFrs	0	0
Matériel	1 seringue + 2 aiguilles = 0.076 SFrs		
Total	127 SFrs	245 SFrs	17 SFrs

* Base (2005) : infirmier en classe 15, annuité 8, salaire mensuel de 7500 SFrs ⇒ 47 SFrs/heure (40 h/sem)

VII. QUE RETENIR ?

- La carence en vitamine B₁₂ est fréquente chez les personnes âgées et nécessite d'être traitée
- Ampoules pour voies intramusculaire et sous-cutanée (Vitarubin®) et comprimés hautement dosés (Vitamine B₁₂ Roche 1 mg) sont disponibles aux HUG
- Bien que limitées, les données suggèrent que la voie orale est une alternative efficace, bien tolérée et moins coûteuse, y compris dans des populations gériatriques
- Des études à plus large échelle et à long terme demeurent toutefois encore nécessaires pour valider cette pratique ainsi que la posologie optimale
- La Vitamine B₁₂ Roche cpr 1 mg importée de France n'est pas enregistrée pour le traitement des carences chez les personnes âgées, ce qui implique que son remboursement par les caisses n'est pas garanti d'office (il faut l'aval du médecin conseil)

VIII. REFERENCES

1. Wolters M, Strohle A, Hahn A. Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. *Prev Med.* 2004 Dec;39(6):1256-66.
2. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing.* 2004; 33(1):34-41.
3. SC Sweetman et coll, Martindale, The Complete Drug Reference, 33rd edit, 2002, Pharmaceutical Press, London.
4. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998 Aug;92(4):1191-1198.
5. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 2004 Aug 3;171(3):251-9.
6. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2003 Mar 1;67(5):979-86.
7. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, McDowell I, Papaioannou A. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.
8. Up-to-Date 2005 : Diagnosis and treatment of vitamin B12 and folic acid deficiency.
9. J Morant, H Ruppanner, Compendium suisse des médicaments, 26^{ème} édition, 2005, version française, Editions Documed, Bâle.
10. McEvoy GK (Ed). *AHFS Drug Information*, Bethesda : ASHP, 2003.
11. Roth M, Orija I. Oral vitamin B₁₂ therapy in vitamin B₁₂ deficiency. *Am J Med* 2004 Mar;116:358.
12. Verhaeverbeke I, Mulkens K. Normalization of low vitamin B₁₂ serum levels in older people by oral treatment. *J Am Geriatr Soc* 1997 Jan;45:124-125.
13. Andres E, Kaltenbach G, Noel E, Noblet-Dick M, Perrin AE, Vogel T et al. Efficacy of short-term oral cobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies related to food-cobalamin malabsorption: a study of 30 patients. *Clin Lab Haematol.* 2003 Jun;25(3):161-6.
14. Kaltenbach G, Andres E, Barnier-Figue G, Noblet-Dick M, Noel E, Vogel T et al. Low vitamin B₁₂ levels in elderly patients cured within one week by oral cobalamin therapy. *Presse Med* 2005 Mar;34(5):358-62 [Abstract Medline].
15. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther.* 2003 Dec;25(12):3124-34.
16. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med.* 2005 May 23;165(10):1167-72.
17. Le Dictionnaire Vidal, 76^{ème} édition, 2000, Editions du Vidal, Paris.
18. Delpre G, Stark P, Niv Y. Sublingual therapy for cobalamin deficiency as an alternative to oral and parenteral cobalamin supplementation. *Lancet* 1999; 354:740-1.
19. Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, Garty M. Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Dec;56(6):635-8.
20. *Physician Desk Reference*, 55th edit 2001, Medical Economics Co, Montvale NJ.
21. <http://www.drugstore.com/pharmacy/drugindex/default.asp> (consulté le 26.06.06)
22. 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 Jun;16(3):218.
23. Van Walraven C, Austin P, Naylor CD. Vitamin B₁₂ injections versus oral supplements, How much money could be saved by switching from injections to pills? *Can Fam Phys* 2001 Jan;47:79-86.

Nous remercions Mlle Kuntheavy-Roseline ING, pharmacienne, et le Dr Dimitrios SAMARAS pour leur contribution à ce numéro.