

# CAPP-INFO

Bulletin d'information du CAPP

(Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique)

N° 60, septembre 2011

Bips : Pharmacie : 079 55 31080  
Gérontopharmacologie : 079 55 38360

## DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DU DEFICIT EN VITAMINE B<sub>12</sub>

(mise à jour et élargissement du Capp-Info N° 41 de juin 2006,  
*Vitamine B<sub>12</sub> : « La piqûre fait mal, Docteur... »*)

### I. INTRODUCTION

La carence en vitamine B<sub>12</sub> est une situation clinique rencontrée fréquemment, en particulier chez le sujet âgé. Dans cette population on estime que la prévalence se situe entre 10 et 15% [1-2].

Les causes de carence en vitamine B<sub>12</sub> sont nombreuses [3]. On retiendra particulièrement la malabsorption, la gastrite atrophique, les situations chirurgicales avec atteinte gastrique (bypass gastrique, gastrectomie), l'achlorhydrie infectieuse ou médicamenteuse (anti-H<sub>2</sub>, inhibiteurs de la pompe à proton), l'anémie pernicieuse (anémie de Biermer) ou encore la prise de metformine.

Les conséquences d'une telle carence comprennent des troubles hématologiques (anémie, pancytopenie) et neuropsychiatriques (polyneuropathie, dépression, psychose et démence) [4]. Il existe également de nombreux cas de déficits peu ou pas symptomatiques [5].

Les méthodes diagnostiques et les options thérapeutiques, notamment par rapport à la voie d'administration de la vitamine B<sub>12</sub>, seront revues ici.

### II. LA VITAMINE B<sub>12</sub>

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 B<sub>12</sub> ou cobalamine est une vitamine hydrosoluble. Chez l'homme les besoins journaliers, situés entre 2 et 5 µg, sont généralement couverts par l'alimentation : viande, poisson, champignons, œufs et produits laitiers [6]. Elle 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.

Dans l'organisme, la vitamine B<sub>12</sub> est présente sous deux formes : méthylcobalamine et adénylcobalamine (cobamamide).

Après ingestion, la vitamine B<sub>12</sub> doit se lier au facteur intrinsèque, une protéine produite par l'estomac, pour pouvoir ensuite être absorbée au niveau de l'iléon, comme décrit dans la figure 1.

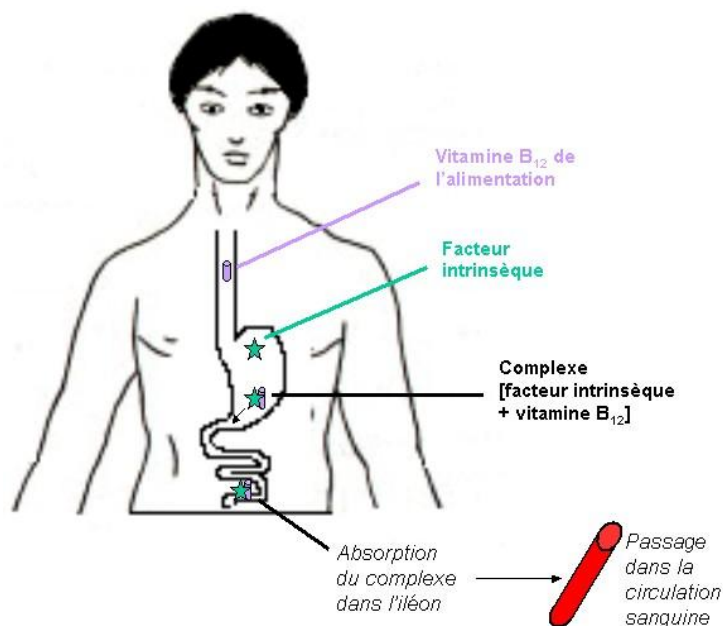


Figure 1: devenir de la vitamine B<sub>12</sub> dans le tractus gastro-intestinal

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 [7]. On estime que 1 à 5% d'une dose orale de vitamine B<sub>12</sub> est absorbé par ce second mécanisme [8]. 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. CAUSES DE CARENCE CHEZ LA PERSONNE AGÉE

Chez la personne âgée, une malabsorption de la cobalamine alimentaire est la cause principale de carence en vitamine B<sub>12</sub> [8]. 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 H<sub>2</sub>. La cholestyramine, le chloramphénicol, la néomycine et la metformine ont également une influence négative sur l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub>.

### IV. POSER LE DIAGNOSTIC

Un déficit en vitamine B<sub>12</sub> devrait être évoqué dans les situations cliniques suivantes [9] :

- Face à une macrocytose (MCV > 100 fL) avec ou sans anémie associée.
- En présence de neutrophiles hypersegmentés (> 5% de neutrophiles avec ≥ 5 lobes ou ≥ 1% de neutrophiles avec ≥ 6 lobes).
- En cas de pancytopenie d'origine peu claire.
- Lors de symptômes neurologiques non expliqués (démence, faiblesse, ataxie, paresthésie).
- Chez des patients à risque (patients âgés, alcooliques, malnutris ou végétariens).
- Chez des patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique.

Le diagnostic de la carence en vitamine B<sub>12</sub> se base habituellement sur le **dosage sérique de la cobalamine** en cas de suspicion clinique. L'interprétation de cette mesure n'est pas aisée, de par une importante variation intra- et interindividuelle. Toutefois, on admet les valeurs seuils suivantes [9] :

- > **221 pmol/l** : résultat normal, une carence en vitamine B<sub>12</sub> est improbable.
- **148 à 221 pmol/l** : résultat à la limite de la norme, une carence est possible.
- < **148 pmol/l** : taux bas, une carence en vitamine B<sub>12</sub> est probable (spécificité 95-100%) [10].

L'**acide méthylmalonique** et l'**homocystéine** sont également utilisés comme marqueurs du déficit en vitamine B<sub>12</sub>. Ils augmentent lors d'une carence cellulaire en vitamine B<sub>12</sub> en raison d'une diminution de leur métabolisme, les enzymes catalysant leur biotransformation nécessitant la cobalamine comme cofacteur [11]. Ces marqueurs semblent plus sensibles pour le diagnostic d'une déficience en vitamine B<sub>12</sub> que le taux sérique de cobalamine [12].

L'homocystéine peut toutefois également augmenter dans d'autres situations qu'une carence en cobalamine, en particulier lors d'une insuffisance rénale, une hypothyroïdie ou une hypovolémie [13].

L'acide méthylmalonique a une sensibilité comparable à l'homocystéine, mais une spécificité supérieure [14]. Comme l'homocystéine, l'acide méthylmalonique peut augmenter dans d'autres situations cliniques, telles qu'une pullulation bactérienne, une hypovolémie ou un déficit enzymatique [15].

L'**holotranscobalamine** (HoloTC) correspond à la fraction active de la vitamine B<sub>12</sub>. Elle a été évaluée comme marqueur d'un déficit. En prenant l'acide méthylmalonique comme marqueur de référence d'un déficit métabolique en vitamine B<sub>12</sub>, *Clarke et coll.* ont estimé que l'HoloTC avait des performances diagnostiques légèrement supérieures au taux sérique de cobalamine mais ne devrait pas être utilisée comme test de screening dans une population asymptomatique [16]. L'HoloTC peut également augmenter dans certaines situations cliniques, telles que lors d'une atteinte rénale ou hépatique ou encore en présence d'un polymorphisme génétique [17].

Dans une étude comprenant 700 patients âgés, *Valente et coll.* ont comparé la plupart de ces marqueurs dans le diagnostic d'un déficit en vitamine B<sub>12</sub> [18]. La carence en cobalamine était définie comme un taux de cobalamine érythrocytaire inférieure à 33 pmol/l. Il s'agit de la première étude comparant les marqueurs traditionnels du déficit en vitamine B<sub>12</sub> à un taux de cobalamine érythrocytaire. Les auteurs concluent que l'HoloTC est le meilleur marqueur de la carence en cobalamine avec une aire sous la courbe ROC à 0.90 (IC 95% : 0.86-0.93). Cette performance était nettement supérieure à celle des autres marqueurs étudiés (cobalamine sérique, acide méthylmalonique, homocystéine). Les auteurs recommandent le dosage de l'HoloTC comme premier test diagnostique à la recherche d'un déficit en vitamine B<sub>12</sub>. Ils proposent la stratégie diagnostique suivante :

- En présence d'une **HoloTC < 20 pmol/l**, un traitement devrait être initié.
- Si l'**HoloTC est ≥ 30 pmol/l**, aucun traitement n'est nécessaire.
- Dans la **zone « grise »**, les auteurs recommandent d'effectuer le dosage de la concentration érythrocytaire en folate. Un taux ≤ 778 nmol/l permet de confirmer le déficit en vitamine B<sub>12</sub>.

Ces deux études apportent des conclusions contradictoires, mais l'HoloTC semble avoir une meilleure performance diagnostique quelque soit l'« étalon or » choisi (acide méthylmalonique

ou cobalamine érythrocytaire). Par ailleurs, dans l'étude de *Clarke et coll.*, l'HoloTC a été comparée à l'acide méthylmalonique. Ce marqueur a plusieurs limites chez les patients âgés, il semble être fortement associé à l'âge et à la fonction rénale [19].

Le dosage de l'HoloTC pourrait donc s'intégrer dans la démarche diagnostique du déficit en vitamine B<sub>12</sub>. Il n'est toutefois pas disponible de routine aux Hôpitaux Universitaires de Genève.

*Willis et coll.* ont revu l'efficacité des tests diagnostiques utilisés pour déterminer la carence en cobalamine [20]. En l'absence d'un « étalon or » déterminant l'indication à un traitement en vitamine B<sub>12</sub>, les auteurs concluent qu'une telle carence ne peut pas être déterminée sur la seule base d'une cobalamine sérique basse [20-21]. Le diagnostic du déficit en vitamine B<sub>12</sub> doit donc intégrer les symptômes, les anomalies hématologiques, les facteurs de risque, les valeurs biologiques et la réponse au traitement [5,21].

Finalement, si une anémie pernicieuse est suspectée, la recherche d'anticorps dirigés contre le facteur intrinsèque est une aide diagnostique importante [9].

## V. POURQUOI SUBSTITUER... ?

Les manifestations cliniques d'une carence en vitamine B<sub>12</sub> sont principalement hématologiques, neurologiques et psychiatriques.

Tableau 1: manifestations cliniques d'une carence en vitamine B<sub>12</sub> (adapté de Oh et al [4])

Système concerné	Manifestations
Hématologique	Anémie mégaloblastique Pancytopenie
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 et 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 [22].

## VI. OPTIONS THERAPEUTIQUES

Pour de nombreux médecins, le traitement habituel du déficit en vitamine B<sub>12</sub>, en particulier dans le cadre d'une anémie pernicieuse, consiste en injections intramusculaires de cobalamine selon le schéma suivant [9] :

- 1 mg par jour pendant une semaine, puis
- 1 mg par semaine pendant quatre semaines, puis
- 1 mg par mois à vie si la cause du déficit n'est pas réversible (par ex. : anémie pernicieuse, résection chirurgicale de l'iléon terminal, gastrectomie totale).

Si l'origine du déficit en vitamine B<sub>12</sub> est réversible (par ex. : malnutrition, médicaments), le traitement peut être arrêté lorsque le déficit a été corrigé et la cause éliminée [9].

Pour la substitution, deux dérivés injectables sont disponibles en Suisse : la **cyanocobalamine** (Vitarubin Superconcentrée, Vitamine B<sub>12</sub> Amino) et l'**hydroxocobalamine** (Vitarubin Dépôt). La seconde est retenue plus longtemps par l'organisme en raison d'une forte liaison aux protéines plasmatiques. La vitamine B<sub>12</sub> en comprimés (Vitarubin cpr 15 µg) n'est plus disponible en Suisse.

Le traitement oral du déficit en vitamine B<sub>12</sub> est sujet à débat depuis plusieurs années. En effet, l'absorption intestinale de la vitamine B<sub>12</sub> est dépendante de plusieurs paramètres, dont l'acidité gastrique, la présence du facteur intrinsèque et de calcium. Toutefois, **une fraction de vitamine B<sub>12</sub> est absorbée par diffusion passive**. En raison d'une très mauvaise biodisponibilité, les doses habituellement prescrites *per os* se situent **entre 1 et 2 mg par jour**, soit plus de 200 fois la dose quotidienne minimale recommandée chez le sujet sain [23].

On trouve peu d'études randomisées-contrôlées dans la littérature évaluant l'efficacité d'une substitution orale en comparaison d'une substitution par voie intramusculaire. Certaines études comparant la prise de 1 à 2 mg par jour de cobalamine *per os* au traitement intramusculaire habituel chez des patients déficients en vitamine B<sub>12</sub> ont montré une efficacité comparable pour traiter les symptômes hématologiques et neurologiques [24-26].

Une étude randomisée multicentrique a montré qu'une substitution *per os* de 1 mg par jour de cobalamine pendant un mois permettait de normaliser les marqueurs métaboliques du déficit en vitamine B<sub>12</sub> (acide méthylmalonique, homocystéine, hématoците, MCV). L'effet de ce traitement disparaissait dans les trois mois après l'arrêt de la prise vitaminique indiquant que dans la plupart des cas, la substitution doit être poursuivie à vie [27].

Certains auteurs recommandent de commencer par un traitement parentéral de vitamine B<sub>12</sub> en raison d'une possible absorption erratique de la forme orale. Une fois le déficit en cobalamine corrigé, le passage à une forme orale comme traitement de maintien peut débuter [9]. Chez le patient dont la cause du déficit est irréversible, le traitement devra être poursuivi à vie. Les incertitudes concernant la substitution orale pèsent plus lourdement lorsqu'on doit soigner un patient ayant une atteinte neurologique. Dans ce cas, l'administration parentérale de vitamine B<sub>12</sub> est sans doute plus prudente, du moins jusqu'à correction du déficit.

Certains médecins débutent toujours la substitution vitaminique par voie parentérale (quelque soit la gravité clinique de la carence) afin de minimiser le risque d'échec dû à une mauvaise adhésion au traitement. En médecine ambulatoire, il est néanmoins difficile d'affirmer de façon certaine que l'adhésion sera meilleure avec la forme parentérale, étant donné l'inconfort des injections qui sont douloureuses.

Les comprimés de vitamine B<sub>12</sub> ne sont plus disponibles en Suisse et étaient de toute manière insuffisamment dosés pour la substitution lors de déficits. En revanche, des **comprimés à dosage élevé disponibles en Allemagne (B<sub>12</sub> Anker mann cpr 1 mg)** sont actuellement stockés aux HUG et peuvent être obtenus dans la plupart des pharmacies de ville ; comme ce médicament est étranger, il n'est en principe pas pris en charge par l'assurance-maladie.

## VII. MAIS ALORS... QUELLE VOIE D'ADMINISTRATION CHOISIR ?

Pour le choix d'un traitement, plusieurs critères sont à prendre en compte : l'**efficacité**, la **tolérance** et le **coût**. La voie orale pour le traitement de substitution en cas de carence en vitamine B<sub>12</sub> semble être une alternative intéressante à la voie intramusculaire traditionnellement employée.

L'efficacité et la sécurité à court et moyen terme (jusqu'à 3 ans de suivi [28]) de la voie orale ont été démontrées par plusieurs études et par ailleurs confirmées par une revue de la collaboration *Cochrane* [22]. Selon les auteurs de cette revue, de hautes doses orales de vitamine B<sub>12</sub> sont aussi efficaces qu'une administration intramusculaire, mais les évidences restent limitées. De plus un schéma posologique standard n'a pas encore été validé [29].

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 B<sub>12</sub> 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 [30]. Une conversion des patients sous vitamine B<sub>12</sub> parentérale vers un traitement oral peut ainsi se révéler avantageuse pour les patients et le système de santé, bien qu'elle puisse poser plus de problèmes d'adhésion au traitement.

D'après nos estimations, le coût d'un traitement annuel de vitamine B<sub>12</sub> à Genève, comprenant uniquement le produit (prix public), le matériel et le travail infirmier, s'élève à environ CHF 135.- par patient pour la voie intramusculaire (dose d'attaque puis injection mensuelle), et à CHF 208.- 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 celle utilisée dans l'étude de *Bolaman et coll* [31], c'est-à-dire 1 mg/j pendant 10 jours, puis 1 mg/semaine pendant 4 semaines puis 1 mg/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 : CHF 14.- au lieu de CHF 135.- (cf. tableau 2 pour le détail des calculs).

Tableau 2: calcul des coûts annuels directs et par patient d'un traitement de vitamine B<sub>12</sub>

	Voie intramusculaire	Voie orale	
Spécialité liste HUG	Vitarubin superconcentrée ampoule 1 ml, 1000 µg/ml	B <sub>12</sub> Anckermann comprimé 1 mg	
Prix unitaire (prix public 2005)	CHF 1.80/ampoule	CHF 0.57/comprimé	CHF 0.57/comprimé
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 mg/j	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 *	CHF 4.30.-	0	0
Matériel	1 seringue + 2 aiguilles = CHF 0.076		
<b>Total</b>	<b>CHF 135.-</b>	<b>CHF 208.-</b>	<b>CHF 14.-</b>

\* Base (2011) : infirmier en classe 15, annuité 8, salaire annuel de CHF 99'000.- ⇒ CHF 51.50/heure (40 h/sem).

Par ailleurs, ces coûts ne tiennent pas compte de la douleur et de l'inconfort du patient lors d'une injection intramusculaire, ni des coûts liés à une éventuelle infection, etc.

Une analyse coût-efficacité d'un traitement parentéral versus oral prenant en compte les coûts directs et indirects (y compris intangibles) serait utile, bien qu'il soit 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.

## VIII. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Le diagnostic du déficit en vitamine B<sub>12</sub> reste **basé sur la clinique et le dosage de la cobalamine** sérique. En cas de doute, des dosages de l'acide méthylmalonique, de l'homocystéine et de l'holotranscobalamine (HoloTC) pourront aider à l'établir. En l'absence d'un « *étalon or* », ces marqueurs ont été uniquement comparés les uns aux autres. Ceci ne permet pas d'établir avec certitude la suprématie de l'un d'eux. L'HoloTC semble quand même supérieure, mais ceci devra être confirmé dans d'autres études cliniques. Par ailleurs son dosage n'est pas actuellement disponible de routine aux HUG.

La recommandation souvent faite de débiter systématiquement par un traitement de cobalamine parentérale est basée sur des données de faible niveau de preuve (grade 2B : recommandation faible dont les évidences proviennent d'études randomisées contrôlées comportant d'importantes limites ou d'autres sources).

Néanmoins, chez le **patient avec une atteinte neurologique**, on préférera **débiter un traitement de cobalamine par voie parentérale** jusqu'à correction du déficit.

Dans les **autres situations cliniques**, un **traitement par voie orale** pourra être débuté à des doses entre **1 et 2 mg par jour** de cobalamine.

Un schéma thérapeutique par voie orale dégressif tel que présenté ci-dessus (1 mg/jour pendant 10 jours, puis 1 mg/semaine pendant 4 semaines puis 1 mg/mois) reste envisageable, mais l'absence de preuve scientifique confirmant l'efficacité de ce schéma thérapeutique particulier ne permet pas de le recommander avec assurance.

La **durée du traitement** varie en fonction de la **cause du déficit**. Il pourra être stoppé si la cause de la carence est corrigée. Il se poursuivra à vie si celle-ci est irréversible.

## IX. QUE RETENIR ?

- La carence en vitamine B<sub>12</sub> est **fréquente chez les personnes âgées** et nécessite un traitement.
- Bien que limitées, les données suggèrent que la **voie orale est une alternative efficace, bien tolérée et moins coûteuse**, y compris dans les populations gériatriques.
- Face à un patient avec une **atteinte neurologique**, on préférera toujours **débiter un traitement de cobalamine par voie parentérale**.
- Dans les **autres situations** cliniques, un traitement par **voie orale** pourra être débuté à des doses de **1 à 2 mg par jour**.
- Des **ampoules pour voies intramusculaire et sous-cutanée** (Vitarubin) et des **comprimés hautement dosés** (B<sub>12</sub> Ankermann cpr 1 mg) sont disponibles aux HUG.
- Les comprimés **B<sub>12</sub> Ankermann 1 mg importés d'Allemagne** ne sont pas enregistrés en Suisse. Le **remboursement par les caisses-maladie** n'est donc **pas garanti** (il faut demander et obtenir l'aval du médecin conseil).

## X. BIBLIOGRAPHIE

1. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A, Prentice A, Johnston C, Ueland PM, Refsum H, Sherliker P, Birks J, Whitlock G, Breeze E, Scott JM. **Vitamin B12 and folate deficiency in later life.** Age Ageing. 2004 Jan;33(1):34-41.
2. Wolters M, Ströhle A, Hahn A. **Cobalamin: a critical vitamin in the elderly.** Prev Med. 2004 Dec;39(6):1256-66. Review.
3. Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloysel F, Andrès E. **Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12 : données personnelles et revue de la littérature.** Rev Med Interne. 2007 Apr;28(4):225-31. Epub 2006 Nov 14. Review.
4. Oh R, Brown DL. **Vitamin B12 deficiency.** Am Fam Physician. 2003 Mar 1;67(5):979-86. Review.
5. Rufenacht P, Mach-Pascual S, Iten A. **Hypovitaminose B12: challenge diagnostic et thérapeutique.** Rev Med Suisse. 2008 Oct 15;4(175):2212-4, 2216-7. Review.
6. SC Sweetman et coll, Martindale, **The Complete Drug Reference**, 33rd edit, 2002, Pharmaceutical Press, London.
7. 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.
8. 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.
9. Schrier S, Mentzer W, Landaw S. **Diagnosis and treatment of vitamin B12 and folic acid deficiency.** UpToDate online, version 19.2. Août 2011.
10. Matchar DB, McCrory DC, Millington DS, Feussner JR. **Performance of the serum cobalamin assay for diagnosis of cobalamin deficiency.** Am J Med Sci. 1994 Nov;308(5):276-83.
11. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. **Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency.** FASEB J. 1993 Nov;7(14):1344-53. Review.
12. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. **Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations.** Am J Hematol. 1990 Jun;34(2):99-107.
13. Snow CF. **Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician.** Arch Intern Med. 1999 Jun 28;159(12):1289-98. Review.
14. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. **Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies.** Am J Med. 1994 Mar;96(3):239-46.
15. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. **Update on cobalamin, folate, and homocysteine.** Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003:62-81. Review.
16. Clarke R, Sherliker P, Hin H, Nexo E, Hvas AM, Schneede J, Birks J, Ueland PM, Emmens K, Scott JM, Molloy AM, Evans JG. **Detection of vitamin B12 deficiency in older people by measuring vitamin B12 or the active fraction of vitamin B12, holotranscobalamin.** Clin Chem. 2007 May;53(5):963-70.
17. Schneede J, Ueland PM. **Novel and established markers of cobalamin deficiency: complementary or exclusive diagnostic strategies.** Semin Vasc Med. 2005 May;5(2):140-55. Review.
18. Valente E, Scott JM, Ueland PM, Cunningham C, Casey M, Molloy AM. **Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin, and other indicators of tissue vitamin B<sub>12</sub> status in the elderly.** Clin Chem. 2011 Jun;57(6):856-63.
19. Vogiatzoglou A, Oulhaj A, Smith AD, Nurk E, Drevon CA, Ueland PM, Vollset SE, Tell GS, Refsum H. **Determinants of plasma methylmalonic acid in a large population: implications for assessment of vitamin B12 status.** Clin Chem. 2009 Dec;55(12):2198-206.



20. Willis CD, Elshaug AG, Milverton JL, Watt AM, Metz MP, Hiller JE; For the ASTUTE Health Study Group. **Diagnostic performance of serum cobalamin tests: a systematic review and meta-analysis.** Pathology. 2011 Aug;43(5):472-481.
21. Carmel R. **Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II.** Am J Clin Nutr. 2011 Jul;94(1):348S-358S.
22. 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.
23. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH, van Staveren WA. **Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial.** Arch Intern Med. 2005 May 23;165(10):1167-72.
24. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. **Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin.** Blood. 1998 Aug 15;92(4):1191-8.
25. 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.
26. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, McCaddon A, Hood K, Papaioannou A, McDowell I, Goringe A. **Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials.** Fam Pract. 2006 Jun;23(3):279-85. Epub 2006 Apr 3. Review.
27. Favrat B, Vaucher P, Herzig L, Burnand B, Ali G, Boulat O, Bischoff T, Verdon F. **Oral vitamin B12 for patients suspected of subtle cobalamin deficiency: a multicentre pragmatic randomised controlled trial.** BMC Fam Pract. 2011 Jan 13;12:2.
28. Roth M, Orija I. **Oral vitamin B<sub>12</sub> therapy in vitamin B<sub>12</sub> deficiency.** Am J Med 2004 Mar;116:358.
29. 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.
30. Van Walraven C, Austin P, Naylor CD. **Vitamin B<sub>12</sub> injections versus oral supplements, How much money could be saved by switching from injections to pills?** Can Fam Phys 2001 Jan;47:79-86.
31. 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.

**Correspondance** : Nicole-B.Vogt-Ferrier@hcuge.ch

**Responsables de rédaction** : Dr pharm Bertrand Guignard, Dr med Nicole Vogt-Ferrier

**Pour toute question ou renseignement complémentaire** : +41 79 55 38360

**Remerciements** : Nous remercions le Dr Alexis Zawodnik pour sa contribution à ce numéro.