

Médecine thérapeutique

Les carences en vitamine B12 et leur traitement

Volume 10, numéro 2, Mars-Avril 2004

[Imprimer](#)[Ajouter à mes favoris](#)[Citer cet article](#)[Envoyer un lien vers article](#)

Résumé

Texte intégral

Références

Illustrations

Auteur(s) : Emmanuel Andrès¹, Esther Noël¹, Frédéric Maloisel², Stéphane Affenberger¹, Georges Kaltenbach³

¹ Service de Médecine interne, Diabète et Maladies métaboliques de la Clinique Médicale B, Service de Médecine Interne et Gériatrie, Hôpitaux Universitaires, de Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France.

² Département d'Onco-hématologie

La carence en vitamine B12, ou cobalamine, est fréquente, notamment chez les sujets âgés [1], mais reste souvent méconnue, voire inexplorée, essentiellement en raison de manifestations cliniques frustes. Néanmoins, la gravité potentielle de ses complications, en particulier neuropsychiatriques mais également hématologiques [1-4], invite à la rechercher systématiquement, particulièrement dans toute situation faisant évoquer une carence vitaminique ou nutritionnelle. A partir d'une revue de la littérature et de données personnelles [Groupe de travail sur les carences en vitamine B12 aux Hôpitaux universitaires de Strasbourg], cet article résume les acquisitions récentes concernant les carences en vitamine B12, avec un intérêt particulier pour leur traitement par voie orale.

DÉFINITION

Le *tableau 1* reprend les principales définitions de la carence en vitamine B12 proposées dans la littérature en 2004 [5-7]. Leur pertinence chez le sujet âgé est discutable, notamment en raison de la prévalence élevée des manifestations neuropsychiatriques et de l'absence de normes bien établies pour l'homocystéine et l'acide méthyl malonique [7]. De plus, l'homocystéine et l'acide méthyl malonique, marqueurs de carence fonctionnelle en vitamine B12, ne sont pas toujours disponibles en routine clinique. De nouveaux kits de dosage de la vitamine B12 sérique (holotranscobalamine) sont en cours d'étude [8]. En pratique, l'item 3 du *tableau 1* semble le plus pertinent et le plus utilisé pour affirmer une carence en vitamine B12 (en l'absence d'insuffisance rénale, de carence en folate ou en B6) [9].

Tableau 1. Définitions de la carence en vitamine B12 [5-7, 9]

| Définition | Référence |
|--|-----------|
| Vitamine B12 sérique < 200 pg/ml (sur 2 prélèvements) | [9] |
| Vitamine B12 sérique < 160 pg/ml | [6] |
| Vitamine B12 sérique < 200 pg/ml + homocystéine totale sérique > 13 µmol/l ou acide méthyl malonique > 0,4 µmol/l (en l'absence d'insuffisance rénale et de déficits en folate et vitamine B6) | [7] |
| Vitamine B12 sérique < 200 pg/ml + signes cliniques (neurologiques) et/ou anomalies hématologiques | [5] |

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les études épidémiologiques indiquent une prévalence des carences en cobalamine autour de 20 % (entre 5 et 60 %) dans la population générale des pays industrialisés, 15 % dans l'étude de Framingham [10]. Chez le sujet âgé et/ou institutionnalisé, cette prévalence semble plus élevée : entre 30 et 40 % [11, 12]. Toutefois, ces chiffres sont discutables puisqu'ils sont directement dépendants des seuils de normalité retenus par les auteurs. Ainsi, cette prévalence est inférieure à 5 % dans l'expérience strasbourgeoise en appliquant la définition 3 du *tableau 1* [données personnelles présentées au 47^e Congrès de la Société nationale française de médecine interne à Bordeaux, 11-13 juin 1998].

MÉTABOLISME

Les différentes étapes du métabolisme de la vitamine B12 et les principaux intervenants sont décrits dans la *figure 1* [4, 14-16]. La vitamine B12 est apportée exclusivement par l'alimentation ; les besoins journaliers étant estimés entre 2 et 5 µg (Afssa) [13]. Les réserves, essentiellement hépatiques, sont importantes (> 1,5 mg), expliquant le délai de 5 à 10 ans entre l'installation d'un déficit en vitamine B12 et l'apparition de manifestations cliniques. Ce délai s'explique également par l'existence d'un cycle entéro-hépatique [4, 14]. En clinique, l'étape d'absorption est explorée (± imparfaitement) par le test de Schilling [4, 9], dont la commercialisation a été malheureusement arrêtée en novembre 2003. Soulignons que 1 à 5 % de la vitamine B12 sont absorbés selon les individus par un mécanisme de diffusion passive, mécanisme qui est à la base du traitement par voie orale des carences en cobalamine [4, 17, 18].

MON COMPTE

[Créer un compte](#)

Connexion à mon compte personnel

OK

[Connexion au compte d'une institution](#)[Activer mon compte](#)[Identifiants oubliés](#)

ALERTES SOMMAIRE

PETITES ANNONCES



ÉTIOLOGIES

Chez l'adulte, les étiologies des carences en vitamine B12 sont représentées principalement par le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses et par la maladie de Biermer, plus rarement par les carences d'apport et les malabsorptions [1, 9, 11] (*figure 1*).

CARENES D'APPORT

La carence d'apport ou nutritionnelle est rare chez l'adulte « bien portant » dans les pays dits industrialisés : inférieure à 5 % dans l'expérience strasbourgeoise [15]. Elle se limite à de rares cas de régime d'exclusion stricte de type végétalien, en particulier chez des sujets déjà dénutris, comme par exemple les personnes âgées ou institutionnalisées ou les personnes hospitalisées en hôpital psychiatrique [13, 21]. En clinique, l'appréciation des apports en vitamine B12 est extrêmement difficile en raison d'une grande variabilité inter-investigateurs [9].

MALABSORPTIONS

Chez l'adulte, les gastrectomies et les résections chirurgicales du grêle terminal sont une des étiologies classiques mais rares (< 5 %) de malabsorption de la vitamine B12 [4, 8, 22]. Parmi les autres causes de malabsorption (± sélective) de la vitamine B12, encore plus rarement rencontrées (< 2 % dans notre pratique [15]), citons la maladie de Crohn, les lymphomes, la tuberculose, l'amylose, la sclérodémie, la maladie de Whipple... voire la maladie cœliaque [4, 7], la prise de colchicine ou de cholestyramine [7, 23] ; et, pour être complet, l'agammaglobulinémie, le sida et les infections par le bothriocéphale [4]. Actuellement, l'étiologie la plus fréquente est représentée par les déficits de la fonction exocrine du pancréas suite à une pancréatite chronique (habituellement alcoolique) ou à une pancréatectomie [11, 19, 23].

MALADIE DE BIERMER

La maladie de Biermer représente 20 à 50 % des étiologies des carences en vitamine B12 chez l'adulte [24, 25] : plus de 25 % dans notre expérience [19, 26]. Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par : 1) la destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique, par un processus d'auto-immunité à médiation principalement cellulaire [27] ; 2) la présence de divers anticorps, notamment au niveau plasmatisque et des sécrétions gastriques : anticorps anti-facteur intrinsèque (sensibilité 50 %, spécificité > 98 %) et anti-cellules pariétales gastriques (sensibilité > 90 %, spécificité 50 %) [24, 27]. Cette maladie se caractérise en outre par la présence d'une malabsorption de la vitamine B12 corrigée par l'adjonction de facteurs intrinsèques lors du test de Schilling (spécificité > 99 %) [24, 26]. Une hypergastrinémie réactionnelle est également souvent rapportée (sensibilité > 80 %, spécificité < 50 %) [24, 25]. Sur le plan clinique, l'une des particularités de la maladie de Biermer est d'être associée à de nombreux désordres auto-immuns : vitiligo, dysthyroïdies, maladie d'Addison, syndrome de Sjögren [24, 26]. Soulignons également que l'évolution de cette maladie est souvent marquée au long cours par l'apparition de néoplasmes gastriques : adénocarcinomes, lymphomes et tumeurs carcinoïdes [24, 25]. Il est ainsi admis, de façon consensuelle, d'effectuer une surveillance endoscopique avec des biopsies multiples systématiques tous les 3 à 5 ans [26]. Notons la quasi-absence de *Helicobacter pylori* des muqueuses de patients atteints d'une maladie de Biermer [26].

SYNDROME DE NON-DISSOCIATION DE LA VITAMINE B12 DE SES PROTÉINES PORTEUSES

Décrit initialement par Carmel dans les années 1990 [28], ce syndrome (ou *food cobalamine malabsorption*) est caractérisé par une incapacité à libérer la vitamine B12 des protéines alimentaires et/ou des protéines intestinales de transport (*figure 1*), notamment en cas d'hypochlorhydrie, l'absorption de la vitamine B12 « non liée » étant normale. Il s'agit de la principale étiologie des carences en vitamine B12 chez l'adulte : plus de 60 % dans l'expérience strasbourgeoise [15, 29]. Comme l'illustre le *tableau 2*, ce syndrome est en pratique avant tout un diagnostic d'exclusion, marqué notamment par un test de Schilling normal, ce dernier excluant une malabsorption ou une maladie de Biermer [15, 28, 29]. En théorie, notons que la preuve de l'existence de cette non-dissociation de la vitamine B12 repose sur la présence d'une malabsorption lors d'un test de Schilling « modifié », utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines animales (saumon, truite...) [4, 28]. Le *tableau 2* montre que la principale cause de ce syndrome est l'atrophie gastrique, en rapport ou non avec une infection à *H. pylori* [11, 30]. Mais d'autres facteurs prédisposant sont rapportés : la pullulation microbienne intestinale (carence réversible sous antibiothérapie) [22], la prise au long cours d'anti-acides (anti-histaminiques 2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) [31, 32], notamment dans le cadre du syndrome de Zollinger-Ellison [33] et de biguanides (metformine) [34, 35], l'intoxication alcoolique chronique, les antécédents de chirurgie ou de plastie gastrique (*by-pass* pour obésité) ou l'insuffisance pancréatique exocrine partielle [4, 15], voire le syndrome de Sjögren [36].

Tableau 2. Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses selon Andrès *et al.* [15, 19]¹

| |
|---|
| 1. Concentration sérique de vitamine B12 < 200 pg/ml |
| 2. Test de Schilling standard (avec de la cyanocobalamine libre marquée au cobalt 58) normal ou test de Schilling « modifié » (utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines alimentaires) anormal ² |
| 3. Pas de carence nutritionnelle en vitamine B12 (apport > 5 µg/j) |
| 4. Existence d'un facteur prédisposant à la carence en vitamine B12 : |
| – gastrite atrophique, infection chronique à <i>Helicobacter pylori</i> , gastrectomie, <i>by-pass</i> gastrique, |
| – insuffisance pancréatique exocrine (éthylisme, mucoviscidose), |
| – éthylisme chronique, |
| – prise d'anti-acides (anti-histaminiques 2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) ou de biguanides (metformine), |
| – pullulation microbienne, sida, |
| – syndrome de Sjögren, sclérodémie |
| – idiopathique : lié à l'âge ou au déficit congénital en haptocorrine |

¹ La présence des trois premiers items est nécessaire au diagnostic.

² Le test de Schilling « modifié » utilise de la vitamine B12 liée à des protéines d'œuf, de poulet, de poisson [4].

MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME DE LA VITAMINE B12

Celles-ci comprennent les déficits en facteur intrinsèque, en cubiline (comme dans la maladie d'Imlerslund-Grasbeck) ou en transcobalamine II et, exceptionnellement, des déficits en enzymes intracellulaires participant à la chaîne de transduction du signal dans les cellules, par exemple dans les voies de méthylation [4, 8]. Notons que ces déficits sont de révélation

néonatale et ne concernent habituellement pas les adultes.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les principales manifestations cliniques des carences en vitamine B12 sont décrites dans le *tableau 3*. Elles sont extrêmement polymorphes et de gravité variable, allant des polynévrites sensitives banales ou d'anomalies isolées de l'hémogramme à type de macrocytose ou d'hypersegmentation des neutrophiles, jusqu'à des tableaux gravissimes de sclérose combinée de la moelle ou d'anémie hémolytique, voire de pancytopenie [2, 4, 15, 37]. Sur le plan pratique, il faut noter que la carence en vitamine B12 peut mettre plusieurs années avant de se révéler et que les manifestations neuropsychiatriques peuvent être isolées (sans anomalie de l'hémogramme) et sont fréquemment irréversibles (aggraver par des apports intempestifs en folate) [2]. Nous ne détaillerons pas plus en avant ces manifestations cliniques, les revues sur ce sujet étant nombreuses [2, 4, 16, 23, 24]. Toutefois, concernant les troubles des fonctions supérieures, remarquons que, si les études épidémiologiques semblent conclure à l'existence d'un lien statistiquement significatif entre la carence en vitamine B12 et les altérations des fonctions supérieures [4, 38], les études d'intervention ne permettent pas pour l'instant de conclure de façon indiscutable [18, 39]. En effet, les résultats des différentes études sont discordants, avec de plus des méthodologies variables et des populations étudiées très hétérogènes. Dans notre expérience, nous n'avons jamais réussi à guérir des troubles démentiels évoluant dans le cadre d'une démence établie ou évolutive par un traitement à base de vitamine B12 [9, 15, 40, 41]. Les mêmes constatations et réserves s'appliquent aux études s'attachant à démontrer un lien entre carence en vitamine B12 et maladie thromboembolique veineuse ou accident vasculaire ischémique, *via* l'hyperhomocystéinémie [42], et carence en cobalamine et hypofertilité ou pertes fœtales inexplicables [43]. Dans notre expérience, la prévalence des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires est la même dans une population de 120 sujets présentant une carence en vitamine B12 documentée et de témoins hospitalisés [42].

Tableau 3. Principales manifestations cliniques des carences en vitamine B12 [2, 4, 15, 16, 23, 24, 37]

| |
|--|
| Manifestations hématologiques |
| – Fréquentes : macrocytose, hypersegmentation des neutrophiles, anémie macrocytaire arégénérative, mégaloblastose médullaire (« moelle bleue ») |
| – Rares : thrombopénie et neutropénie isolées, pancytopenie |
| – Exceptionnelles : anémie hémolytique, tableau de microangiopathie thrombotique (présence de schizocytes) |
| Manifestations neuro-psychiatriques |
| – Fréquentes : polynévrites (surtout sensitives), ataxie, signe de Babinski |
| – Classiques : sclérose combinée de la moelle |
| – Rares : syndrome cérébelleux, atteintes des nerfs crâniens dont névrite optique, atrophie optique, incontinence urinaire et/ou fécale |
| – En cours d'étude : altérations des fonctions supérieures, voire démences, accident vasculaire et athérosclérose (hyperhomocystéinémie), syndromes parkinsoniens, dépression, épilepsie |
| Manifestations digestives |
| – Classiques : glossite de Hunter, ictère et élévation des LDH et de la bilirubine (« avortement intramédullaire ») |
| – Liens discutables : douleurs abdominales, dyspepsie, nausées et vomissements, diarrhées, troubles fonctionnels intestinaux |
| – Rares : ulcères cutanéomuqueux rebelles et/ou récidivants |
| Manifestations gynéco-obstétriques |
| – Discutables : atrophie de la muqueuse vaginale et infections chroniques vaginales (surtout mycoses) et/ou urinaires |
| – En cours d'étude : hypofertilité et avortements à répétition |
| Autres |
| – En cours d'étude : maladie thromboembolique veineuse et angor (<i>via</i> l'hyperhomocystéinémie) |

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

La démarche diagnostique que nous proposons devant une carence en B12 est détaillée dans la *figure 2*. Elle se veut avant tout pragmatique, en particulier chez les personnes âgées, en évitant les explorations invasives ou systématiques, voire « inutiles », comme par exemple le myélogramme systématique, qui est souvent uniquement réalisé à titre de documentation de la carence en vitamine B12 [4-6, 15].

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

TRAITEMENT CLASSIQUE : ADMINISTRATION PARENTÉRALE

Le traitement des carences en vitamine B12 repose classiquement sur l'administration parentérale de cette vitamine, sous forme de cyanocobalamine, plus rarement d'hydroxocobalamine (réservée aux intoxications au NO en France), et cela en dehors des carences nutritionnelles [1, 17, 18, 24]. Le schéma préconisé repose sur l'injection de vitamine B12 en intramusculaire, l'administration par voie intraveineuse étant exceptionnelle (risque allergique). Afin de recharger rapidement les stocks tissulaires vitaminiques et de corriger l'hypovitaminose B12 sérique, l'administration de 1 000 µg/j pendant 1 semaine, puis 1 000 µg par semaine pendant 1 mois, puis 1 injection mensuelle de la même dose 1 fois par mois, est recommandée en France, et ce habituellement à vie, en particulier dans la maladie de Biermer [24, 25] (*figure 3*). Dans les pays anglo-saxons, des posologies de 100 à 1 000 µg/j sont utilisées selon des schémas semblables, avec la même efficacité [17].

NOUVEAUX MODES DE TRAITEMENT : ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE OU NASALE

En dehors des carences d'apport, il faut noter que d'autres voies d'administration de la vitamine B12 ont été récemment proposées, en particulier la voie orale (*per os*) [17, 18, 39-41, 44] et la voie nasale [45, 46]. Ainsi, nous avons démontré une efficacité de la vitamine B12 sous forme de cyanocobalamine « cristalline » administrée par voie orale dans le cadre du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses [9, 15, 20, 29, 40, 41, 48] et de la maladie de Biermer [26, 47, 49, 50]. Le *tableau 4* reprend les quatre études prospectives ouvertes que nous avons menées avec la vitamine B12 *per os* [40, 41, 49, 50]. L'analyse de ce tableau montre que : 1) une correction rapide, pendant le premier mois de traitement, des concentrations sériques de vitamine B12 est obtenue pour des posologies de vitamine B12 *per os* supérieures à 500 µg/j dans le syndrome de non-dissociation et de 1 000 µg/j dans la maladie de Biermer ; 2) un amendement des anomalies hématologiques peut être obtenu en 3 mois avec des posologies semblables

de vitamine B12 administrée par voie orale ; 3) des posologies entre 125 à 500 µg/j pourraient s'avérer efficaces en traitement d'entretien dans le cadre des non-dissociations et de 1 000 µg/j dans la maladie de Biermer. De cette analyse découle le schéma thérapeutique que nous proposons dans la *figure 3*. Ces données sont en accord avec celles de la littérature, en particulier les deux études randomisées disponibles en langue anglaise, comparant administration orale, entre 1 000 et 2 000 µg/j, *versus* intramusculaire chez 20 sujets [17, 51]. Dans ces dernières, notons que les étiologies des carences en vitamine B12 ne sont pas connues et/ou détaillées. Nos données sont également en accord avec celles de Sharabi *et al.* qui ont comparé l'efficacité du traitement par vitamine B12 administrée par voie orale 500 µg/j ou sublinguale chez 30 sujets [52]. Néanmoins, les modalités de ce traitement oral par vitamine B12 ne sont pas encore totalement validées. Ainsi, une supplémentation continue jusqu'à correction des désordres associés (arrêt des médicaments incriminés ou de l'exogénose, traitement d'une infection par *H. pylori* ou d'une insuffisance pancréatique exocrine...), une administration à vie ou le cas échéant une administration séquentielle peuvent être envisagées et proposées [48]. De même, l'efficacité et l'intérêt au long cours de ce traitement par vitamine B12 *per os* ne sont pas encore validés, en dehors d'une étude récente de Roth *et al.* [53] ; des données (non publiées) de notre groupe de travail étant également en faveur de l'efficacité à long terme de la vitamine B12 *per os* : recul moyen de 3 ans. De ce fait, des études sont actuellement en cours pour déterminer les modalités et l'efficacité au long cours de la vitamine B12 administrée par voie orale.

Tableau 4. Études prospectives strasbourgeoises sur l'intérêt d'un traitement par vitamine B12 administré par voie orale [40, 41, 49, 50]

| Type d'étude – population concernée | Modalités thérapeutiques | Principaux résultats | Références |
|---|---|---|------------|
| – Étude prospective ouverte – N = 10 sujets – Carence en vitamine B12 documentée en rapport avec un syndrome de NDB12PP | Cyanocobalamine <i>per os</i> 650 µg/j pendant 3 mois | – Normalisation de la vitamine B12 sérique chez 80 % des sujets – Élévation significative de l'Hb de 1,9 g/dL et diminution significative du VGM de 7,8 fL – Disparition des anomalies cliniques chez 20 % des sujets | [41] |
| – Étude prospective ouverte – N = 30 – Carence en vitamine B12 documentée en rapport avec un syndrome de NDB12PP | Cyanocobalamine <i>per os</i> entre 1 000 et 250 µg/j pendant 1 mois | – Normalisation de la vitamine B12 sérique chez 87 % des sujets – Élévation significative de l'Hb de 0,6 g/dL et diminution significative du VGM de 3 fL ; correction de l'Hb et du VGM chez 54 % et 100 % des sujets, respectivement – Mise en évidence d'un effet dose (posologie > 500 µg/j plus efficace) | [40] |
| – Étude prospective ouverte – N = 30 – Carence en vitamine B12 en rapport avec un syndrome de NDB12PP | Cyanocobalamine <i>per os</i> entre 1 000 et 125 µg/j pendant 1 semaine | – Normalisation de la vitamine B12 sérique chez les sujets traités à une posologie > 250 µg/j ; mise en évidence d'un effet dose (posologie > 500 µg/j plus efficace) | [50] |
| – Étude prospective ouverte – N = 10 sujets – Carence en vitamine B12 documentée en rapport avec une maladie de Biermer | Cyanocobalamine <i>per os</i> 1 000 µg/j pendant 3 mois | – Normalisation de la vitamine B12 sérique chez 100 % des sujets – Élévation significative de l'Hb de 5,45 g/dL et diminution significative du VGM de 10,4 fL – Disparition des anomalies cliniques chez 30 % des sujets | [49] |

NDB12PP : non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses ; Hb : hémoglobine ; VGM : volume globulaire moyen.

ESPACE PARTENAIRES

Publicité • Partenaires • Auteurs revues • Auteurs livres

SERVICES

Abonnez-vous • Achetez un numéro • Article à la carte • Congrès • Petites annonces



Infos légales • Aide/FAQ • Qui sommes-nous ? • Contact • Quelle est mon adresse IP ?

Copyright © 2017 JOHN LIBBEY EUROTTEXT