

DEFICIT EN VITAMINE B12

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION
2. PHYSIOLOGIE
3. MANIFESTATIONS CLINIQUES
4. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE
5. ANAMNÈSE EXAMEN CLINIQUE
6. STRATÉGIES D'INVESTIGATION DIAGNOSTIQUES
7. STRATÉGIES D'INVESTIGATION ÉTIOLOGIQUES
8. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES
9. RÉFÉRENCES

1 INTRODUCTION

La prévalence d'un déficit en vitamine B12 est de 20% mais varie entre 5% et 60% selon la définition utilisée¹. La compréhension du métabolisme de cette vitamine est encore incomplète mais les connaissances actuelles permettent d'élaborer une réflexion diagnostique et thérapeutique.

2 PHYSIOLOGIE

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 seront utiles au métabolisme cellulaire².

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.

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.

Les réserves, majoritairement hépatiques, sont très importantes. L'élimination est rénale. Il existe un cycle entéro-hépatique dépendant d'une réabsorption par liaison au facteur intrinsèque.

Les stocks en B12 suffisent à éviter un déficit en cas de survenue épisodique d'une pathologie potentiellement provocatrice de déficit³.

3 MANIFESTATIONS CLINIQUES

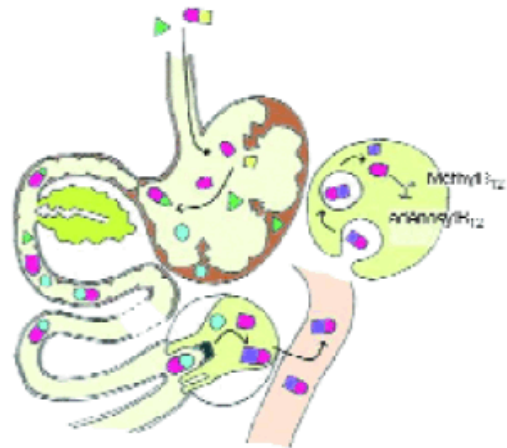
L'atteinte biologique d'un déficit en vitamine B12 (via la synthèse des purines) entraîne une atteinte:

- **hématologique** : anémie +/- macrocytaire selon l'association à un déficit ferrique, déviation droite (neutrophiles hypersegmentés), voire pancytopenie.
- **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 ETIOLOGIQUE

La liste des principales pathologies provoquant un déficit en vitamine B12 est présentée dans le tableau 1 ci-dessous⁴.

1. Phase alimentaire
 - Déficit d'apport
2. Phase gastrique
 - Achlorhydrie (IPP)
 - Gastrectomie
 - H. Pylori
 - Anémie pernicieuse
 - Gastrite atrophique
 - Zollinger-Ellison
3. Phase intestinale
 - Insuffisance pancréatique (OH)
 - Résection iléale terminale
 - Mucites chroniques (infection, inflammation, tumeur, radiothérapie)
 - Pullulation bactérienne (antibiotique, montage chirurgical)
 - Metformine



- Complexe B₁₂-protéine alimentaire
- ▲ Haptocorrine
- Facteur intrinsèque
- Complexe B₁₂-haptocorrine
- Complexe B₁₂-facteur intrinsèque
- Complexe B₁₂-transcobalamine

Vitamine B₁₂, métabolisme et carences principales
Adaptée d'après Andrés (CMAJ 2004;171:251-9).

Tableau 1 : liste des principales pathologies à l'origine d'un déficit en vitamine B12

La majorité des déficits en vit. B₁₂ est causée par la maldigestion ou la non-dissociation de la vit. B₁₂ de ses protéines porteuses (alimentaires et haptocorrines) et englobe les pathologies suivantes (Tableau 2).

Tableau 2 : maldigestion ou non dissociation de la vit B12 de ses protéines porteuses

Gastrite <ul style="list-style-type: none"> • Gastrite atrophique • Infection à H. Pylori • Gastrectomie 	<ul style="list-style-type: none"> • Bypass gastrique • Vagotomie
<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance pancréatique • Abus d'alcool 	<ul style="list-style-type: none"> • Mucoviscidose
Pullulation bactérienne <ul style="list-style-type: none"> • Achlorhydrie • Sprues 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome d'Ogilvie • Infection VIH
Médicaments <ul style="list-style-type: none"> • Antacides : anti-H2 ou IPP 	<ul style="list-style-type: none"> • Biguanides (metformine)

5 ANAMNESE EXAMEN CLINIQUE

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'**achlorydrie** « 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)¹.
 - 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
 - status neurologique
 - atteinte cutanéomuqueuse (sphère ORL, génitale)

6 STRATEGIES D'INVESTIGATION 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 :

1. Cyanocobalamines

Le dosage du taux de cyanocobalamine 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, et **varie entre 93 et 97%**³. 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)³.

2. Homocystéine

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 café¹. **Son utilisation n'est donc pas conseillée en routine.** Les valeurs usuelles sont entre 5.0 et 15.0 umol/l.

3. L'acide méthylmalonique

Le dosage de l'acide méthylmalonique n'est pas effectué aux HUG. Comme dans le cas de l'homocystéine, son taux dépend de l'isomérisation du méthylmalonique CoA en succinyl CoA dont la cobalamine en est le cofacteur. Ce marqueur est **peu spécifique**, avec des faux positifs possibles lors d'insuffisance rénale ; de plus il s'agit d'une **analyse coûteuse et complexe** (spectrométrie de masse en chromatographie gazeuse) **rendant son utilisation limitée à des situations particulières.** Il peut être demandé via ECA au CHUV.

4. Holotranscobalamine

La transcobalamine est une protéine de transport responsable de la présentation et de l'utilisation de la vitamine B12 dans les cellules. **Le complexe transcobalamine associé à la vitamine B12, appelé holotranscobalamine, est donc théoriquement le meilleur reflet du taux de vitamine B12 disponibles pour les tissus.** Récemment plusieurs méthodes de dosage ont été introduites et des études sont en cours pour évaluer la sensibilité et la spécificité de ce test en combinaison avec les autres biomarqueurs³. **Son utilisation est à l'heure actuelle réservée à des domaines de recherche** et n'est pas disponible aux HUG.

7 STRATEGIES D'INVESTIGATION ETIOLOGIQUES

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 (point 5) : **pas d'examens complémentaires étiologiques³** dans un premier temps.
- 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 ne sont considérés comme un gold standard².

1. Anticorps anti facteur intrinsèque (ACFI)

La présence d'anticorps anti facteur intrinsèque est pathognomonique d'une anémie de Biermer, avec une **spécificité s'approchant du 100%** mais avec une **sensibilité médiocre d'environ 70%**¹. Ce test fait partie du bilan étiologique.

2. Anticorps anti cellules pariétales (ACCP)

Les cellules pariétales sécrètent le facteur intrinsèque. La présence d'anticorps contre les cellules pariétales peut être retrouvée selon les séries analysées chez 50-90% des patients avec une anémie de Biermer. La **spécificité est faible** (présent chez 20 à 40% de patient sans anémie de Biermer et jusqu'à 16% des plus que 60 ans), toutefois la **sensibilité est bonne** (varie entre 70% et 90%

selon les études) et améliore le rendu du dosage des anticorps facteur intrinsèque
Il est effectué aux HUG, avec une analyse qualitative et quantitative.

3. Oeso-gastro-duodéoscopie (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'antra) 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 HP⁵. Enfin un suivi endoscopique devrait être proposé chez les patients souffrant d'une anémie de Biermer.

8 STRATEGIES THERAPEUTIQUES

8.1 Généralités

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.

8.2 Mode d'administration

- Atteinte de l'intégrité iléale terminale (ilectomie, Crohn,...) : substitution parentérale (im. ou sc. si diathèse hémorragique) obligatoire
- 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.

8.3 Traitement de charge et 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).
 - 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), contrairement à l'anémie : une réticulocytose apparaît à une

semaine et une correction de l'hémoglobine/MCV à huit semaines de l'introduction du traitement³.

- 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.

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

8.4 Dose

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

Type d'atteinte	Traitement	
<ul style="list-style-type: none"> • atteinte neurologique sévère • atteinte de la muqueuse iléale (ex malabsorption, s/p chirurgie iléale, Crohn,...) 	<p>dose de charge parentérale :</p> <p>1mg (=1000µg) sc/im par jour pendant 5 jours puis 1mg sc/im par semaine pendant 1 mois</p> <p>puis entretien parentéral:</p> <p>1mg sc/im par mois au long cours, fréquence variant selon réponse clinique et biologique et correction de la cause du déficit</p>	
	1 ^{er} choix	Alternative possible*
Patient avec <ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Biermer • Maldigestion (tableau 2) 	<p>dose de charge parentérale :</p> <p>1mg (=1000µg) im/sc par jour pendant 5 jours puis 1mg sc/im par semaine pendant 1 mois</p> <p>puis entretien parentéral :</p> <p>1mg sc/im par mois au long cours pour le Biermer et si non correction des facteurs de</p>	<p>dose de charge entérale :</p> <p>1mg (1000µg) 1x/j po pendant 1 mois</p> <p>puis entretien entéral :</p> <p>1mg (1000µg)/j 1x/j po au long cours</p>

	risque	
Patient végétalien/végétarien : substitution à long cours	entretien per os (15 µg)	

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 1000ug (commercialisés en France) 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 (disponible en Suisse) est suffisant pour les déficits d'apport.

9 REFERENCES

1. Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. Blood Rev 2006;20:299-318.
2. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood 2008;112:2214-21.
3. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update. Haematologica 2006;91:1506-12.
4. Rufenacht P, Mach-Pascual S, Iten A. [Vitamin B12 deficiency: a challenging diagnosis and treatment]. Rev Med Suisse 2008;4:2212-4, 6-7.
5. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, et al. Helicobacter pylori--is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? Arch Intern Med 2000;160:1349-53.

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