



Hypovitaminose B₁₂ : challenge diagnostique et thérapeutique

Rev Med Suisse 2008; 4: 2212-7

P. Rufenacht
S. Mach-Pascual
A. Iten

Drs Pierre Rufenacht et Anne Iten
Service de médecine interne générale
Dr Sara Mach-Pascual
Service d'hématologie
Département de médecine
HUG, 1211 Genève 14
pierre.rufenacht@hcuge.ch
sara.mach-pascual@hcuge.ch
anne.iten@hcuge.ch

Vitamin B₁₂ deficiency : a challenging diagnosis and a secret treatment

Vitamin B₁₂ deficiency is usually evoked in presence of compatible hematologic or clinical (usually neurologic) signs. However, many cases of deficiency are little or not symptomatic. Pernicious anemia, caused by a deficiency in intrinsic factor, is a rare cause of vitamin B₁₂ deficiency. The most frequent causes are gastric disorders, pancreatic insufficiency, or chronic drug treatment (proton pump inhibitors or metformin) that interfere with the digestion of vitamin B₁₂ digestion, or disorders of the ileum mucosa reducing the absorption of vitamin B₁₂. Oral treatment of vitamin B₁₂ deficiency is possible whatever the etiology, but it has only been validated in small series. Parenteral treatment remains indicated for severe neurologic deficits or whenever patient adherence with treatment is doubtful.

Un déficit en vitamine B₁₂ est souvent évoqué en présence de signes hématologiques ou cliniques compatibles. Toutefois, il existe de nombreux cas de déficits peu ou pas symptomatiques. L'anémie pernicieuse est en réalité une cause rare d'hypovitaminose B₁₂, dont le mécanisme est une insuffisance de facteur intrinsèque. Les causes les plus fréquentes sont des pathologies gastriques, une insuffisance pancréatique exocrine, une pullulation bactérienne, ou la prise de médicaments, qui interfèrent avec la digestion de la vitamine B₁₂, ou encore une atteinte de la muqueuse iléale qui diminue son absorption. Le traitement de la carence en vitamine B₁₂ est possible par voie orale, quelle qu'en soit la cause, mais il n'a été validé que dans des petites séries. Le traitement parentéral demeure donc indiqué en cas de troubles neurologiques sévères ou de doutes sur la compliance du patient.

INTRODUCTION

Le déficit en vitamine B₁₂ (vit. B₁₂) est surtout connu sous sa forme sévère, l'anémie de Biermer. Il se manifeste le plus souvent par des signes et des symptômes frustrés qui rendent son diagnostic difficile. En plus du déficit lié au facteur intrinsèque (FI), des étiologies moins connues mais plus prévalentes méritent d'être discutées qui découlent de la physiologie de l'absorption de cette vitamine (figure 1). Depuis quelques années, nous disposons d'une alternative au traitement parentéral : le traitement oral. Déjà adopté par certains pays industrialisés, il est encore discuté par certains auteurs. Le but de cet article est donc de faciliter la démarche diagnostique des praticiens et de leur préciser les indications de la thérapie orale.

lentes méritent d'être discutées qui découlent de la physiologie de l'absorption de cette vitamine (figure 1). Depuis quelques années, nous disposons d'une alternative au traitement parentéral : le traitement oral. Déjà adopté par certains pays industrialisés, il est encore discuté par certains auteurs. Le but de cet article est donc de faciliter la démarche diagnostique des praticiens et de leur préciser les indications de la thérapie orale.

MÉTABOLISME

La vit. B₁₂ ou cobalamine est synthétisée uniquement par des bactéries et provient exclusivement de produits animaliers. Selon le régime alimentaire, son apport quotidien varie entre 5 et 7 µg pour une dose recommandée de 2 µg/j. Cette vitamine est principalement stockée dans le foie et on estime ses réserves entre 2 et 5 mg, ce qui correspond à environ 1000 jours d'apport. Les conditions de stockage hépatique participent à la difficulté diagnostique du dosage sérique de la cobalamine et expliquent le délai existant entre le déficit d'apport et le début du déficit cellulaire.

Deux systèmes distincts contribuent à son absorption intestinale. Le premier, dépendant du FI, est spécifique et efficace mais saturable : une succession de transports intraluminaux aboutit à la liaison du complexe vit. B₁₂-FI au récepteur de la cellule iléale terminale. Le second, indépendant du FI, permet l'absorption par diffusion simple de 1% à 5% de la dose ingérée de vit. B₁₂ : il est insuffisant pour apporter à l'organisme la dose quotidienne nécessaire lors d'un régime alimentaire équilibré, mais il est non saturable, ce qui explique la possibilité de la substitution orale.

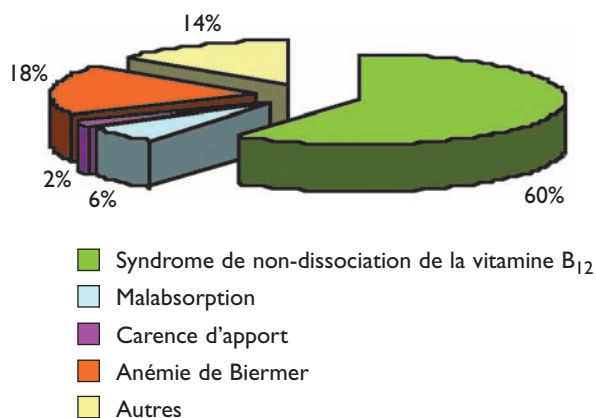


Figure 1. Distribution des étiologies de carence en vitamine B₁₂

Adaptée d'après Andrès (Rev Med Interne 2005;26:938-46).

Même si la compréhension de la physiologie de la phase sanguine est encore incomplète, on sait que trois transporteurs sériques, les transcobalamines (TC I-III), participent à des systèmes de transport parallèles. Seule la holotranscobalamine II (HoloTC II) semble avoir un rôle physiologiquement important par liaison spécifique à la membrane cellulaire, permettant ainsi l'apport vitaminique aux voies métaboliques cellulaires. Son dosage sérique est plus précis que celui de la vit. B₁₂ qui lui, quantifie la quantité de cobalamine liée aux trois transporteurs.

La vit. B₁₂ intervient principalement en tant que coenzyme dans deux voies du métabolisme cellulaire :

- sous la forme d'adénosyl-B₁₂ intramitochondriale, elle permet la conversion du propionyl-CoA en méthylmalonyl-CoA et finalement en succinyl-CoA, un métabolite du cycle de l'acide citrique.

- Sous la forme de méthyl-B₁₂ par déméthylation du folate, elle permet la conversion de l'homocystéine (HC) en méthionine et l'utilisation du folate dans la synthèse des purines.

L'acide méthylmalonique (AMM) et l'HC sont deux marqueurs métaboliques de ces voies, ils augmentent en cas de carence cellulaire en vit. B₁₂.

L'élimination du surplus sérique est rénale. Le taux sérique est modulé par l'utilisation des réserves hépatiques, par un système de réabsorption tubulaire rénale et par un cycle entéro-hépatique.

ÉTIOLOGIES POSSIBLES

Les étiologies de la carence en vit. B₁₂ sont intimement liées aux étapes de sa digestion, le FI n'étant que le dernier maillon de la chaîne digestive (figure 2).

La cobalamine ingérée est complexée à des protéines alimentaires dont elle se détache dans l'estomac sous l'action du suc gastrique et de la pepsine. Toujours dans l'estomac, elle se lie ensuite à un transporteur protéinique appelé haptocorrine, sécrété par les glandes salivaires et les cellules gastriques. Puis, en contact avec les sécrétions biliaires et pancréatiques, ce complexe est lysé dans le duodénum. C'est à ce niveau que la sécrétion biliaire du cycle entéro-hépatique se produit. Enfin, le FI sécrété par les cellules gastriques se lie à la vit. B₁₂. Contrairement à l'haptocorrine, il permet de protéger la cobalamine du

1. Phase alimentaire

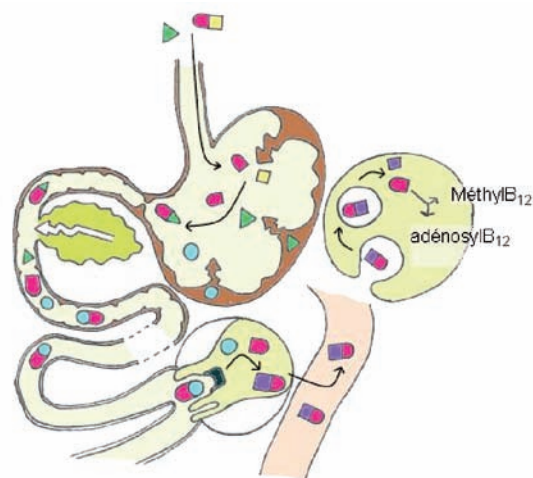
- Déficit d'apport

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

Figure 2. Vitamine B₁₂, métabolisme et carences principales

Adaptée d'après Andrès (CMA) 2004;171:251-9).



catabolisme bactérien iléal et se lie spécifiquement à la cellule iléale terminale par un récepteur appelé cubuline. S'ensuit un mécanisme calcium-dépendant d'internalisation par endocytose. De manière globale, on remarque les rôles primordiaux de la suffisance d'apport, de la fonction gastrique et pancréatique exogène ainsi que de l'intégrité de la muqueuse iléale.

Le manque d'apport, par exemple chez les végétariens stricts, est une étiologie souvent évoquée. Toutefois, ce dernier, tout comme le déficit auto-immun en FI, ne constitue qu'une part mineure des étiologies carencielles.^{1,2} 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), un syndrome décrit dans les années 90. Ce syndrome, défini par les critères de Carmel, regroupe les pathologies responsables d'une rupture de l'intégrité du système de transport (**tableau 1**) et semble causer des tableaux cliniques et hématologiques moins graves que l'anémie pernicieuse.¹ Il peut également être à l'origine d'un déficit sans répercussions cliniques. Enfin, reste l'atteinte de l'intégrité de la muqueuse iléale: toute pathologie inflammatoire, infectieuse, tumorale ou iatrogène (résection, radiothérapie) de cette portion de l'intestin grêle peut contribuer au déficit de vit. B₁₂.

Il existe également de rares maladies congénitales, responsables de mutations des récepteurs cellulaires ou des transporteurs sériques.

Trois étiologies d'hypovitaminose B₁₂ méritent d'être discutées plus en détail car elles sont fréquentes et deux d'entre elles sont liées à des médicaments fréquemment prescrits et réversibles sans substitution vitaminique:

- la metformine: une étude chinoise³ documente l'élévation du risque carenciel en fonction de la dose (moyenne: 2 g/j) et de la durée du traitement (moyenne: quatre ans). Une hypothèse étiologique voudrait que l'endocytose, calcium-dépendante, du complexe vit B₁₂-FI par la cellule

iléale soit gênée par la charge positive que confère la metformine à la membrane cellulaire luminale. Selon une étude américaine,⁴ une substitution orale de carbonate de Ca⁺⁺ (1,2 g/j) majore le taux d'HoloTC+II. Il s'agirait donc d'assurer un apport calcique suffisant lors d'un traitement de metformine au long court pour empêcher une carence en vit. B₁₂.

- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP):⁵ par l'achlorhydrie induite, la dissociation du complexe vit. B₁₂-protéine alimentaire est réduite. D'une part, ce complexe n'est pas absorbé, et d'autre part, sans protection du FI, la vit. B₁₂ est catabolisée par les bactéries, dont la pullulation est favorisée par l'achlorhydrie.⁶ Les patients sous IPP sont à considérer comme susceptibles de développer une carence en vit. B₁₂.

- L'infection chronique à *H. pylori* est également responsable d'un déficit en cobalamine.⁷ Un traitement d'éradication suffit à corriger le taux de vit. B₁₂ sérique et l'anémie macrocytaire.

En raison des implications thérapeutiques (modalité ou durée du traitement substitutif), la recherche étiologique d'un déficit en vit. B₁₂ est une étape majeure de la prise en charge.

CARENCE AUX FACETTES MULTIPLES

Le déficit chronique d'apport en vit. B₁₂ s'exprime de façons très différentes (**tableau 2**) et dans un délai de temps variable selon l'étiologie de la carence. Il se répercute plus volontiers sur les cellules à réplication rapide (hématopoïétiques, digestives et cutanées) car la cobalamine participe à la formation de l'ADN. L'origine de l'atteinte myélinique n'est pas encore élucidée, malgré plusieurs hypothèses physiopathologiques. De plus, de nouvelles méthodes diagnostiques, plus sensibles, sont maintenant disponibles et élargissent encore le spectre clinique de cette carence.

Ainsi, l'hypovitaminose B₁₂ se présente sous des formes très multiples. Une équipe strasbourgeoise⁸ décrit un collectif de patients dont le diagnostic de déficit en vit. B₁₂ est établi: la présence d'une anémie macrocytaire est observée dans moins de 50% des cas, l'hypersegmentation des neutrophiles dans 30 à 55% des cas et il n'y a aucune anomalie hématologique dans 21 à 28% des cas.⁹

A cela s'ajoute qu'une population carencée en vit. B₁₂ peut souffrir d'autres pathologies masquant les signes hématologiques: prenons pour exemple l'absence de macrocytose dans les cas d'hypovitaminose B₁₂ associée à une anémie ferriprive microcytaire.

DIFFICULTÉ DIAGNOSTIQUE: LE DOSAGE SÉRIQUE DE LA VIT. B₁₂

Le dosage sérique de la vit. B₁₂, dont les résultats ne sont pas toujours reproductibles,¹⁰ reflète le taux sérique de la vit. B₁₂ fixée à ses trois transporteurs, dont une partie seulement est active. Néanmoins, il reste la pierre angulaire du processus diagnostique. L'élévation des taux sériques d'AMM et de l'HC semble être un meilleur traducteur de la carence en vit. B₁₂, car elle reflète le déficit cellulaire.

Tableau 1. Hypovitaminose B₁₂ due à la non-dissociation de la vitamine B₁₂ de ses protéines porteuses

Adapté d'après Andrés (Eur J Intern Med 2003;14:221-6).

Causes possibles	
Gastrite	
• Gastrite atrophique	• Bypass gastrique
• Infection à <i>H. pylori</i>	• Vagotomie
• Gastrectomie	
Insuffisance pancréatique	
• Abus d'alcool	• Mucoviscidose
Pullulation bactérienne	
• Achlorhydrie	• Syndrome d'Ogilvie
• Sprues	• Infection VIH
Médicaments	
• Antiacides: anti-H ₂ ou IPP	• Biguanides (metformine)
Diagnostic posé sur la base d'une cause et des conditions suivantes	
• Taux sérique de vitamine B ₁₂ diminué	
• Absence d'anticorps antifacteur intrinsèque	
• Apports suffisants (> 2 µg par jour)	



Tableau 2. Principales manifestations cliniques des carences en vitamine B₁₂

Adapté d'après Andrès (Rev Med Interne 2005;26:938-46) et Federici (Rev Med Interne 2007;28:225-31).

Manifestations	Fréquentes/classiques	Rares/exceptionnelles
Hématologiques	<ul style="list-style-type: none">• Macrocytose• Anémie macrocytaire arégénérative• Mégaloblastose médullaire• Hypersegmentation des neutrophiles• Elévation des LDH et de la bilirubine (hématopoïèse inefficace)	<ul style="list-style-type: none">• Thrombopénie et neutropénie isolées• Pancytopénie• Pseudomicroangiopathie thrombotique
Neuropsychiatriques	<ul style="list-style-type: none">• Polynévrites (surtout sensitives)• Ataxie• Signe de Babinski positif• Sclérose combinée de la moelle	<ul style="list-style-type: none">• Syndrome cérébelleux• Atteinte des nerfs crâniens (névrite optique)• Atrophie optique• Incontinence urinaire/fécale• Altération des fonctions supérieures (démences) : évaluation en cours
Cutanées/digestives	<ul style="list-style-type: none">• Glossite de Hunter• Ictère	<ul style="list-style-type: none">• Ulcères cutané-muqueux rebelles/récidivants

A noter que l'AMM est plus spécifique que l'HC, qui peut être élevée pour d'autres raisons (déficit en folates notamment).

Une autre approche diagnostique, plus pragmatique, consiste à poser le diagnostic d'hypovitaminose B₁₂ par l'observation de la régression des signes cliniques et biologiques sous traitement d'épreuve, sans se soucier des valeurs sériques. Maintenant que nous disposons d'un traitement oral efficace, cette approche a été retenue dans plusieurs recommandations de prise en charge. Par contre, elle n'est pas dépourvue de dangers compte tenu de la lenteur de régression de certains symptômes, notamment neurologiques.¹¹

Chaque méthode comporte ses inconvénients¹² et divers protocoles diagnostiques ont été proposés.^{2,11,13} Néanmoins, la plupart des études récentes appliquent les critères suivants pour diagnostiquer un déficit en vit. B₁₂:²

- taux sérique de vit. B₁₂ < 200 pg par millilitre (soit 150 pmol par litre) lors de deux mesures séparées.
- Association d'un taux sérique de vit. B₁₂ < 200 pg par millilitre (soit 150 pmol par litre) et de l'élévation d'un marqueur métabolique (AMM > 0,4 μmol par litre ou HC > 13 μmol par litre), en l'absence d'insuffisance rénale ou de déficit conjoint en folates ou vitamine B₆.

A partir du dosage sérique de cobalamine, trois situations se dessinent:¹⁰

- si le taux est inférieur à 200 pg/ml, le diagnostic d'hypovitaminose B₁₂ est très probable (spécificité de 95%).
- Si le taux est supérieur à 300 pg/ml, le diagnostic d'hypovitaminose B₁₂ est hautement improbable (5% de faux négatifs).
- Si le taux se situe entre ces deux valeurs, le diagnostic d'hypovitaminose B₁₂ est possible. Le dosage de l'AMM et de l'HC permet d'exclure un déficit en vit. B₁₂ en cas de normalité (AMM < 0,4 μmol par litre; HC < 13 μmol par litre) avec 0,2% de faux négatifs, ou de le confirmer si les valeurs sont augmentées. En effet, ces dosages ont une bonne sensibilité et spécificité, respectivement de 86 et de 99%.

Néanmoins, aucun de ces tests biologiques ne constitue un *gold standard* et ceux-ci doivent être intégrés dans une approche diagnostique qui englobe les symptômes,

les anomalies hématologiques, la notion de populations à risque et la réponse au traitement.

MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES

Historiquement salvatrice en cas d'anémie de Biermer jusqu'alors mortelle, la voie thérapeutique parentérale est restée de mise pour la majorité des praticiens.¹⁴ Ce constat résulte de la méconnaissance de la voie d'absorption alternative moins efficace mais non saturable qu'est la diffusion passive. De nombreuses études démontrent l'efficacité de la voie orale :

- lors d'une étude randomisée pratiquée chez 38 patients carencés en vit. B₁₂ (toutes étiologies confondues), deux régimes étaient comparés sur une période de quatre mois : l'un oral à raison de 2 mg par jour (dose totale de 240 mg) et l'autre intramusculaire (dose totale : 9 mg). Après quatre mois de traitement, le dosage sérique de cobalamine et d'AMM parlaient en faveur d'une efficacité comparable entre les deux traitements.¹⁵
- Une deuxième étude prospective, randomisée, contrôlée, réalisée en Turquie, a observé pendant trois mois 60 patients souffrant d'une anémie macrocytaire due à un déficit sérique en vit. B₁₂ (toutes étiologies confondues). Les traitements oral et intramusculaire comparés étaient dose-équivalents. Après un mois de traitement, les auteurs ont objectivé dans les deux groupes de l'étude une correction significative et similaire du taux sérique de la cobalamine, du taux d'hémoglobine, du MCV et de la thrombocytémie. Les troubles neurologiques ont régressé chez un pourcentage de patients comparable.¹⁶
- E. Andrès rapporte dans deux études prospectives, réalisées avec des collectifs d'une dizaine de patients, que des doses orales de cobalamine permettent une amélioration significative des taux sériques de cobalamine et des paramètres hématologiques (hémoglobine et MCV), que ce soit chez des patients atteints du syndrome de non-dissociation de la cobalamine de ses protéines porteuses¹⁷ ou d'anémie de Biermer.¹⁸
- S. Eussen s'est intéressée à déterminer la dose orale de cobalamine nécessaire à réduire de 80 à 90% la concentra-



tion plasmatique d'AMM. Selon les données collectées chez 120 patients, elle conclut qu'il faut prescrire une dose minimale de 650 µg par jour, soit 200 fois la dose quotidienne recommandée pour un régime alimentaire normal.¹⁹

Si ces études démontrent la faisabilité du traitement oral de l'hypovitaminose B₁₂, il faut néanmoins en relever quelques limites. Il s'agit de très petites séries avec une durée de suivi brève, et le traitement a été conduit avec la forme galénique adaptée, soit des comprimés de 1 mg. En Suisse, nous ne disposons pas de cette forme galénique orale et le traitement oral nécessiterait la prise d'un grand nombre de comprimés. Ainsi, il est prudent de privilégier un schéma thérapeutique parentéral, en tout cas initialement, en cas de tableau clinique neurologique aigu. En cas de doute concernant la compliance médicamenteuse, le traitement parentéral devrait également être préféré.

IMPLICATIONS PRATIQUES

A la lumière de ces études cliniques et d'une étude de coûts,²⁰ des recommandations pratiques ont été rédigées. Au Canada, le Guidelines and protocols advisory committee²¹ recommande la prescription orale de cobalamine aux doses de 1 à 2 mg par jour, sauf pour les patients souffrant d'un déficit neurologique sévère pour lesquels le traitement doit être intramusculaire. Cette précision vaut aussi pour les patients dont l'intégrité iléale est sévèrement compromise. La durée du traitement varie selon l'étiologie; en cas d'anémie de Biermer, le traitement doit être prescrit à vie. Chez des patients souffrant d'une anémie

pernicieuse, la réponse attendue à une substitution orale de 1,5 mg/j est rapide: réticulocytose à 7 jours (6-14), normalisation du MCV à 22 jours (5-47), des globules rouges à 70 jours (42-121) et de l'hématocrite à 90 jours (42-169).²² En l'absence de la réponse attendue, le diagnostic doit être reconsidéré. La disparition des signes cliniques d'hypovitaminose B₁₂ et la normalisation des taux de cobalamine sériques devraient être les critères à utiliser pour décider d'interrompre la substitution. Ceci pour autant que l'étiologie de la carence soit corrigée. A noter que le traitement de l'anémie de Biermer se poursuit à vie, et qu'il convient de pratiquer une gastroscopie chez cette population à risque de carcinome de l'estomac.

Reste la question du suivi des patients une fois le traitement interrompu. Une seule étude ébauche une réponse à ce problème pratique. Elle relève la chute rapide du taux sérique de la cobalamine dès le troisième mois et la latence de sept mois pour détecter une augmentation significative de l'AMM, reflet d'une récurrence de carence cellulaire en vit. B₁₂.²³

En conclusion, le diagnostic d'hypovitaminose B₁₂ peut être évident en présence d'un tableau clinique et biologique typique, mais il est plus difficile lorsque ces éléments sont absents, ce qui est le cas le plus fréquent. Au vu des étiologies possibles et de leurs modalités thérapeutiques, le praticien doit s'efforcer de comprendre la cause du déficit. Désormais, en dehors du tableau neurologique sévère, il peut choisir une substitution orale à condition de disposer de la forme galénique adéquate (des comprimés à 1 mg) et d'être sûr de la compliance thérapeutique de son patient. ■

Bibliographie

- 1 Andrés E, Perrin AE, Demangeat C, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *Eur J Intern Med* 2003;14:221-6.
- 2 ** Andrés E, Affenberger S, Vinzio S, et al. Carences en vitamine B₁₂ chez l'adulte: étiologies, manifestations cliniques et traitement. *Rev Med Interne* 2005;26:938-46.
- 3 Ting RZW, Szeto CC, Chan MHO, et al. Risk factors of vitamin B₁₂ deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006;166:1975-9.
- 4 Bauman WA, Shaw S, Jayatilake E, et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000;23:1227-31.
- 5 Marquard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B₁₂). *Ann Intern Med* 1994;120:211-5.
- 6 * Wolters M, Ströhle A, Hahn A, et al. Cobalamin: A critical vitamin in the elderly. *Prev Med* 2004;39:1256-66.
- 7 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.
- 8 ** Federici L, Loukili NH, Zimmer J, et al. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B₁₂: données personnelles et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2007;28:225-31.
- 9 * Stabler SP, Allen RH, Savage DG, et al. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990;76:871-81.
- 10 Schrier SL. Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ and folic acid deficiency. *UpToDate*, 2006;1-17.
- 11 ** Watine J, Berteau P, Hacin J. Diagnostiquer ou exclure une carence en vitamine B₁₂. *Ann Biol Clin* 2002;60:238-40.
- 12 Devalia V. Diagnosing vitamin B₁₂ deficiency on the basis of serum B₁₂ assay. *BMJ* 2006;333:385-6.
- 13 * Andrés E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004;171:251-9.
- 14 Graham D, Jette N, Tetroe J, et al. Oral cobalamin remains medicine's best kept secret. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44:49-59.
- 15 Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92:1191-8.
- 16 Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, et al. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: A single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003;25:3124-34.
- 17 Andrés E, Kurtz JE, Perrin AE, et al. Oral cobalamin therapy for the treatment of patients with food-cobalamin malabsorption. *Am J Med* 2001;111:126-9.
- 18 Andrés E, Loukili NH, Noel E, et al. Effects of oral crystalline cyanocobalamin 1000 µg/d in the treatment of pernicious anemia: An open-label, prospective study in ten patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 2005;66:13-22.
- 19 Eussen SJPM, de Groot LCPGM, Clarke R, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B₁₂ deficiency, a dose-finding trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1167-72.
- 20 van Walraven C, Austin P, Naylor D. Vitamin B₁₂ injections versus oral supplements. How much money could be saved by switching from injections to pills? *Can Fam Physician* 2001;47:79-86.
- 21 Guidelines and protocols advisory committee, B₁₂ deficiency – Investigation & management of vitamin B₁₂ and folate deficiency. British Columbia medical association guidelines, December 15, 2006.
- 22 Eussen SJPM, Ueland PM, Hiddink GJ, et al. Changes in markers of cobalamin status after cessation of oral B-vitamin supplements in elderly people with mild cobalamin deficiency. *Eur J Clin Nutr* 2007;doi:10.1038.
- 23 Eussen SJPM, de Groot LC, Joosten LV, et al. Effect of oral vitamin B₁₂ with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B₁₂ deficiency: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;84:361-70.

* à lire

** à lire absolument