

PRÉSENTATION INHABITUELLE D'UN DÉFICIT EN VITAMINE B12

Auteurs: Drs ROSETTE MÜRNER^a, RACHEL HERENT^b, STÉPHANE COURT^c et KAVEH SAMII^d

Rédaction: Dr PIERRE-ALAIN PLAN

Rev Med Suisse 2018; 14: 159-61

Une femme de 61 ans, en bonne santé habituelle, consulte en mars et se plaint d'un état de faiblesse, d'une baisse de moral, d'une inappétence et d'une sensation de lourdeur épigastrique. L'examen physique à ce moment est sans particularité si ce n'est une discrète perte pondérale. Sur la base de l'anamnèse et des résultats des examens sanguins (**tableau 1**), le diagnostic d'anémie macrocytaire associé à un déficit en vitamine D3 est retenu et la patiente reçoit 2500 UI/jour de vitamine D3 et 40 mg de pantoprazole pendant deux semaines en raison des symptômes digestifs.

Trois mois plus tard (en mai), la patiente présente un état anxiodépressif et se plaint de paresthésies aux quatre extrémités, prédominant aux membres inférieurs, associées à un manque de force et à un sentiment intermittent d'engourdissement. L'examen neurologique effectué à ce moment n'objective rien de particulier. Depuis la dernière consultation, l'hémoglobine a légèrement augmenté, le MCV est stable et le taux de vitamine D est à nouveau dans la norme (**tableau 1**). Un traitement de sertraline (50 mg/jour) et de prazépam (10 mg/jour) est introduit dans le but d'améliorer les symptômes psychiques.

Le mois suivant (en juin), la patiente se plaint d'asthénie et d'une augmentation des paresthésies aux quatre membres. L'examen physique met en évidence un trouble de l'équilibre, avec signe d'Unterberger positif. La patiente est alors examinée dans le cadre d'un conseilium neurologique durant lequel l'examen clinique relève une hypopallesthésie avec discrète hypoesthésie aux membres inférieurs. Aucune cause neurologique susceptible d'expliquer la baisse de l'état général n'est mise en évidence.

En juillet, en raison d'une aggravation marquée de la symptomatologie neurologique, notamment une faiblesse généralisée, une marche instable avec élargissement du polygone de sustentation et des troubles de l'équilibre, la patiente est hospitalisée. Le premier diagnostic retenu est celui d'une neuropathie sur carence en vitamine B12. Le traitement de substitution (injections IM de vitamine B12 1 x/semaine pendant un mois, puis 1 x/mois pendant 6 mois, suivies de l'administration PO 1 x/semaine de Vitarubine B12 Anker 1 mg) a permis la reconstitution des stocks et une nette amélioration des troubles neurologiques et de l'état général a été observée au cours des semaines suivantes.

Une suspicion de linite plastique a été infirmée par un CT-scan abdominal et l'OGD a révélé l'existence d'une atrophie de la muqueuse gastrique (gastrite chronique modérée) et l'absence de *H. pylori*. Le diagnostic finalement retenu est celui d'une gastrite auto-immune. La sensation de lourdeur épigastrique s'est elle aussi progressivement améliorée sous traitement vitaminique.

Questions aux spécialistes

1. Comment expliquer que la HTC (holotranscobalamine: vitamine B12 «active») ait été dans la norme alors que la vitamine B12 (non dosée au début de la prise en charge) était à l'évidence basse? Comment faut-il interpréter les valeurs de HTC?

Il n'existe actuellement aucun test parfait permettant d'évaluer une carence en vitamine B12. Le test de référence actuel en recherche est le dosage de l'acide méthylmalonique (AMM) même s'il ne s'agit pas formellement d'un gold standard en raison d'une sensibilité et d'une spécificité limitées.¹

Plusieurs études ont cherché à mesurer la performance du dosage de l'holotranscobalamine (HTC) et de la vitamine B12 totale (cyanocobalamine) par rapport à l'AMM. Les résultats de ces études sont assez variables et portent sur des populations différentes avec des valeurs limites d'AMM, d'HTC et de vitamine B12 différentes. La sensibilité de l'HTC varie de 46 à 87% selon les études alors que la spécifi-

TABLEAU 1

Résultat des examens sanguins

Dosage (valeurs normales)	Il y a 7 ans	Mars	Mai	Juillet	Novembre
Hémoglobine (120-160 g/l)		107	119	124	124
MCV (82-98 fl)		112,3	112,4	118	85
CRP (<5,0 mg/l)		<5			
Ferritine (30-240 µg/l)		196			
Acide folique (7-47 nmol/l)		32			
Vitamine B12 totale (>300 pmol/l)	500			32	1470
Holotranscobalamine (>50 pmol/l)		83		77,1	113
Acide méthylmalonique (73-271 nmol/l)				22 400	
TSH (0,35-4,94 mU/l)		4,1			
Calcium (2,10-2,55 mmol/l)		2,25			
Protéines (64-83 g/l)		69			
Vitamine D (>75 nmol/l)		27	113,6		
Anticorps anti-facteur intrinsèque				Négatifs	
Anticorps anti-cellules pariétales (<10)				40	

^a Médecine générale, Champs de la Fin 81, 1470 Seiry/FR,

^b Médecin assistante, Gynécologie obstétrique, Hôpital des Samaritains, 1800 Vevey, ^c Chef de clinique, Service de médecine communautaire, de premier recours et des urgences, HUG, 1211 Genève 14, ^d Médecin adjoint, Service d'hématologie, HUG, 1211 Genève 14

cité varie de 28 à 96%. Concernant la vitamine B12 totale, la performance est encore moindre, avec une sensibilité variant selon les études de 33 à 73% et une spécificité de 64 à 98%. Finalement, six études sur huit montrent une meilleure sensibilité/spécificité pour l'HTC comparée à la vitamine B12 totale, alors que deux études montrent que ces deux tests sont équivalents.²

Ces deux tests courants restent donc imparfaits et des faux positifs et faux négatifs peuvent être fréquents. Dans le cas présent, le dosage normal de l'HTC peut être interprété comme un probable faux négatif.

2. Quels examens (vitamine B12 totale, HTC, acide méthylmalonique, autres) faut-il effectuer pour dépister les carences en vitamine B12 et dans quel ordre?

Comme mentionné ci-dessus, l'AMM représente le gold standard actuel et est donc à considérer comme l'examen le plus fiable.¹ Il ne faut toutefois pas oublier que cela reste un test indirect puisqu'il mesure l'accumulation de précurseurs secondaires au ralentissement du métabolisme de la vitamine B12 et que même ce test reste imparfait en pratique. L'utilisation de ce test en première intention est toutefois fortement limitée par son coût (110 CHF environ) et sa disponibilité. Ce test est parfois utile en deuxième intention, lorsque la suspicion clinique est élevée et que les autres tests de dépistage (HTC et vitamine B12 totale) sont négatifs ou dans la zone grise. Les dosages de l'HTC et de la vitamine B12 totale ont des performances assez proches même si celui de l'HTC semble plus performant.² Le dosage de l'HTC reste en pratique moins disponible et plus cher (60 CHF environ) que celui de la vitamine B12 totale (25 CHF environ). Ces deux tests peuvent donc tous deux être utilisés en première intention, même si nous avons une préférence pour la vitamine B12 totale en raison de son moindre coût.

Heil et coll. ont cherché à les combiner pour en améliorer la performance. Sur un total de 360 patients, un test combiné a permis de mettre en évidence 40 cas vrais positifs contre 39 avec uniquement le dosage de l'HTC.² L'utilisation d'un test combiné n'est donc actuellement pas recommandée.

Finalement, l'homocystéine (HC) augmente lors de carence en vitamine B12 à l'image de l'AMM (accumulation de précurseur). Son dosage est plus sensible que les deux précédents.³ L'HC augmente typiquement de manière isolée lors de carence en acide folique et est donc moins

spécifique que l'AMM. Ce test ne devrait donc pas être utilisé de manière systématique mais peut parfois être utile dans des cas douteux.

3. Un dosage de l'acide folique et de la vitamine B12 doit-il être systématiquement effectué chez les personnes de plus de 60 ans? Si oui, quels dosages demander?

L'âge avancé représente un facteur de risque de carence en vitamine B12 avec une prévalence variant selon les études entre 5 et 40%. Cette prévalence augmente même jusqu'à 40% si l'on utilise un cut-off de vitamine B12 à 350 pg/ml ou une élévation de l'AMM ou de l'HC comme critère diagnostique. Cette prévalence est majoritairement expliquée par l'augmentation de la prévalence de la gastrite atrophique et d'autres causes de malabsorption. Une diminution des apports augmente également le risque de carence.⁴ Il n'existe actuellement pas d'étude prospective permettant de statuer sur l'utilité ou non d'un dépistage systématique. La US Preventive Services Task Force (USPSTF) n'a actuellement émis aucune recommandation pour ou contre un dépistage systématique.⁵ Néanmoins, la prévalence élevée, la présence d'un test de dépistage disponible et relativement peu coûteux, ainsi que la possibilité d'un traitement simple et efficace, poussent à penser qu'un dépistage est probablement justifié. L'âge à partir duquel le dépistage doit être proposé reste encore à définir.

4. Le traitement (dose et forme galénique du médicament) d'un déficit en vitamine B12 diffère-t-il selon le degré de carence? Dans quelles situations, la substitution par voie IM, orale/sublinguale et/ou endonasale est-elle indiquée?

La substitution de vitamine B12 se fait historiquement, lors de maladie de Biermer ou d'autres malabsorptions par voie parentérale (IM), avec un schéma classique de 1000 µg 1 x/jour pendant 1 semaine puis 1 x/semaine pendant 1 mois, puis 1 x/mois au long cours.⁶ Lors de déficit par manque d'apport, quelques doses seulement de 1000 µg sont suffisantes pour reconstituer les stocks.

Une revue *Cochrane* de 2005, portant sur deux études randomisées et 108 patients ambulatoires, a montré qu'une substitution orale avec 1000-2000 µg était tout aussi efficace qu'une substitution intramusculaire en termes d'amélioration des symptômes neurologiques ou hématologiques.⁷ Les don-

nées restent de relativement faible qualité et les populations étudiées hétérogènes, que ce soit en termes d'étiologie du déficit ou de symptomatologie. Par conséquent, il reste raisonnable de débiter une substitution par voie parentérale (IM ou SC) en cas de symptômes neurologiques sévères ou de malabsorption d'origine iléale (maladie inflammatoire, résection iléale). En cas d'étiologie gastrique, la substitution orale peut être tentée en raison d'une absorption passive qui représente 1 à 5% de la vitamine ingérée et ne dépend donc pas des protéines gastriques.

La vitamine B12 est bien absorbée par voie nasale.⁸ Néanmoins, l'absence de formulation disponible par cette voie sur le marché et la présence d'une alternative PO efficace dans la majorité des situations rendent la voie nasale peu utilisée. Cela pourrait toutefois être une alternative théoriquement intéressante chez les patients souffrant de malabsorption d'origine iléale et chez qui on voudrait éviter l'inconfort de la voie parentérale.

5. Quels sont les facteurs de risque de développement d'une carence en vitamine B12?

La carence en vitamine B12 fait intervenir différents mécanismes physiopathologiques, le manque d'apport et la malabsorption. Une insuffisance d'apport est possible en cas de régime excluant les produits animaux (végétariens, véganes). L'âge avancé et la dépendance à l'alcool sont également des facteurs de risque de manque d'apport.⁹

Il existe de multiples situations pouvant mener à une malabsorption de vitamine B12. Les anomalies gastriques représentent les principales. On peut citer l'anémie pernicieuse lors de gastrite auto-immune avec déficit en facteur intrinsèque, mais également les status après chirurgie gastrique, y compris après by-pass, l'infection à *Helicobacter pylori* et toute autre cause de gastrite chronique. La pullulation bactérienne, la metformine, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et autres antiacides, l'insuffisance pancréatique ainsi que les pathologies iléales, notamment d'origine inflammatoire, sont également des facteurs de risque de malabsorption. Et comme déjà mentionné précédemment, l'âge est un facteur de risque important faisant intervenir plusieurs mécanismes (gastrite, manque d'apport, malabsorption).^{4,6} Enfin, il existe de très rares causes génétiques qui sont généralement découvertes dans l'enfance.¹⁰

6. A partir de quelle durée de traitement d'IPP existe-t-il un risque de carence en vitamine B12? Y a-t-il une différence de risque selon que le patient prend un IPP à courte ou à longue durée d'action?

Le lien entre utilisation d'IPP à long terme et survenue d'un déficit en vitamine B12 est controversé. Les données contradictoires se basent sur les résultats d'études in vitro, de recherches expérimentales sur de petits collectifs, d'études observationnelles et d'une méta-analyse de cinq études observationnelles.¹¹ A l'heure actuelle, on ne peut définir précisément un délai entre l'introduction d'un IPP et la survenue d'un éventuel déficit en vitamine B12, même si la survenue de cet effet indésirable semble liée à un usage des IPP sur le long terme. Dans ce contexte, une mesure généralisée de la concentration de vitamine B12 n'est pas recommandée pour tous les patients sous IPP. La Société espagnole des pathologies digestives recommande une mesure de la vitamine B12 deux à trois ans après le début d'un traitement par IPP chez les patients présentant des facteurs de risque de déficit en vitamine B12 (maladie de Crohn, antécédent de chirurgie bariatrique, anémie pernicieuse, végétarisme ou véganisme et dénutrition).¹¹⁻¹³

Concernant l'implication de la durée d'action, même si la demi-vie des IPP est courte, leur action biologique est nettement plus longue en raison de l'inhibition irréversible des pompes à protons qu'ils entraînent. Ils ont ainsi tous une durée d'action biologique relativement semblable.¹⁴ La durée d'action des IPP ne devrait donc pas influencer le risque de survenue de carence en vitamine B12.

7. Hormis la gastrite dont souffrait la patiente, d'autres maladies auto-immunes peuvent-elles être associées à un déficit en vitamine B12?

La maladie de Biermer peut parfois faire partie d'une polyendocrinopathie auto-immune (PEA). Elle est présente en effet dans 16-19% des PEA de type 1, 1-4% des PEA de type 2 et dans la PEA de type 3.¹⁵ Ces différents syndromes impliquent de multiples maladies auto-immunes telles que maladie d'Addison, diabète de type 1,

hypoparathyroïdie, thyroïdites auto-immunes, insuffisance gonadique, alopecie, vitiligo, syndrome de Sjögren, myasthénie. Toutes ces maladies peuvent donc être associées à la maladie de Biermer. Une association entre le lupus et la maladie de Biermer a par ailleurs été décrite dans plusieurs rapports de cas et une carence en vitamine B12 a été retrouvée chez 18,4% des patients avec un lupus systémique.^{16,17} On peut donc dire que d'autres pathologies auto-immunes peuvent effectivement être associées à une carence en vitamine B12, le plus souvent via la présence d'une maladie de Biermer. La littérature reste toutefois pauvre dans ce domaine et les mécanismes physiopathologiques encore mal compris. En pratique, nous pouvons proposer, lors de la découverte d'une maladie de Biermer, de contrôler la TSH, les électrolytes à la recherche d'une éventuelle maladie d'Addison, la glycémie, et de rechercher un vitiligo à l'examen clinique.

- 1 Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Diagnosis of cobalamin deficiency I: usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34:90-8.
- 2 Heil SG, de Jonge R, de Rotte MC, et al. Screening for metabolic vitamin B12 deficiency by holotranscobalamin in patients suspected of vitamin B12 deficiency: a multicentre study. *Ann Clin Biochem* 2012;49:184-9.
- 3 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;34:99-107.
- 4 Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: Is it worth screening? *Hong Kong Med J* 2015;21:155-64.
- 5 www.uspreventiveservicestaskforce.org/BrowseRec/Search?s=cobalamin.
- 6 Dali-Youcef N, André E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009;102:17-28.
- 7 Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20(3).
- 8 van Asselt DZ1, Merkus FW, Russel FG, Hoefnagels WH. Nasal absorption of hydroxocobalamin in healthy elderly adults. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:83-6.
- 9 Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1999;40:1197-204.
- 10 UpToDate Etiology and clinical manifestations of vitamin B12 and folate deficiency. www.uptodate.com/contents/etiology-and-clinical-manifestations-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency?source=search_result&search=b12%20deficiency&selectedTitle=2~150#H5.
- 11 Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and

- 12 vitamin B-12 deficiency. *JAMA* 2013;310:2435-42.
- 13 Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, et al. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: A systematic review and meta-analysis. *Intern Med* 2015;45:409-16.
- 14 Rozgoni NR, Fang C, Kuczmarski MF, et al. Vitamin B12 deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder* 2010;29:288-92.
- 15 Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:25-35.
- 16 Maréchaud R. Autoimmune polyendocrinopathies. *Ann Endocrinol* 2005;66:77-9.
- 17 Singh A. An uncommon cause of anemia in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum* 2013;16:783-5.
- 18 Molad Y, Rachmilewitz B, Sidi Y, et al. Serum cobalamin and transcobalamin levels in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1990;88:141-4.

Autres références

- Boulart O, Rey F, Mooser V. Marqueurs biologiques des statuts vitaminiques B12 et D: aspects analytiques d'importance clinique. *Rev Med Suisse* 2012;8:2052-8.
- Hersdorffer CS, Longo DL. Drug-induced megaloblastic anemia. *N Engl J Med* 2015;373:1649-58.
- Short-Raport 14, labo Risch, juillet 2009: Détermination de l'ac. méthylmalonique (AMM) par CL/SM (chromatographie liquide-spectrométrie de masse) pour la mise en évidence d'un manque de vitamine B12.
- Junod Perron N, Braillard O, Casini A. Déficit en vitamine B12. Service de médecine de premier recours, HUG. 2011 (www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/deficit_vitamine_b12_arce_2013.pdf)
- Rufenacht P, Mach-Pascual S, Iten A. Hypovitaminose B12: challenge diagnostique et thérapeutique. *Rev Med Suisse* 2008;4:2217-7.

SOUMETTEZ UN CAS

Interrogez le spécialiste de votre choix.

Posez-lui des questions directement en lien avec un problème de médecine de premier recours auquel vous avez été confronté.

Envoi des textes à: redac@revmed.ch (avec mention «rubrique court-circuit»)

COMITÉ DE LECTURE

Dr Gilbert Abetel, Orbe;
Dr Cédric Amstutz, Estavayer-le-Lac;
Dr Vincent Guggi, Payerne;
Dr Philippe Hungerbühler, Yverdon-les-Bains;
Dr Pierre-André Luchinger, Bulle;
Dr Ivan Nemitz, Estavayer-le-Lac;
Dr Pierre-Alain Plan, Grandson