Carence en vitamine B12
schémas d'administration et formes disponibles

TABLE DES MATIERES

1 Vitamine B12 2
2 Absorption de la vitamine B12 2
3 Manifestations cliniques 2
4 Etiologie de la carence 2
4.1. Cause médicamenteuse 2
4.1.1. Metformine 2
4.1.2. Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) 3
4.1.3. Autres médicaments 3
5 Prévalence de la carence et seuils 3
6 Schémas de supplémentation en vitamine B12 4
6.1. Administration parentérale 4
6.1.1. Différences entre hydroxocobalamine et cyanocobalamine 4
6.2. Administration orale 4
6.3. Administration nasale 4
7 Formes disponibles sur le marché 5
8 Références 6

Schéma posologique proposé par la PIC et recommandations

Comme aucun test n'est reconnu comme le Gold standard, le dosage de la vitamine B12 totale est l'examen de laboratoire le plus répandu pour caractériser une carence en vitamine B12 chez les patients à risque. L'interprétation du résultat devrait tenir compte de la situation clinique et des valeurs seuil proposées par le laboratoire. La carence est définie par un taux de vitamine B12 **< 150 pmol/L,** avec une zone grise entre 150 et 220 pmol/L.

Lors du bilan de carence en vitamine B12, **rechercher une étiologie médicamenteuse** (ex. metformine, inhibiteur de la pompe à proton (IPP)). En cas de prise d'IPP, s'assurer qu'il y a une indication au traitement et réévaluer l'intérêt à le poursuivre.

Schémas posologiques retenus par la PIC :

Voire parentérale : ***Vitamine B12*** (cyanocobalamine) par voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC)

1 mg une fois par jour pendant **1 semaine** puis, **1mg une fois par semaine** pendant **1 mois**, puis **1 mg** une **fois par mois** jusqu'à normalisation hématologique ou à vie.

Voire orale : ***Vitamine B12 cpr 1 mg*** 1 comprimé une fois par jour.

L'administration orale nécessite une bonne **compliance médicamenteuse** et devrait s'accompagner d'un **suivi** des effets thérapeutiques.

1 VITAMINE B12

La vitamine B12 ou cobalamine est une vitamine hydrosoluble qui n'est pas synthétisée par le corps mais qui est apportée par la consommation de viande, œufs ou produits laitiers[1]. L'apport journalier approche les 2 à 3 mcg mais seule la moitié est absorbée[2]. En cas de régime vegan, cet apport est réduit à moins de 0,25 mcg/j[1]. Comme les stocks corporels sont de l'ordre de 2000 et 2500 mcg et que le besoin quotidien est d'environ 1 mcg, la réduction de la consommation ne se manifeste cliniquement par un déficit qu'après plusieurs années[1].

2 ABSORPTION DE LA VITAMINE B12

La séquence d'étapes nécessaires à l'absorption de la vitamine B12 est illustrée dans la Figure 3 de la publication de Stabler et al[3] (lien vers la figure).

La cobalamine (CBl) contenue dans l'alimentation est rapidement liée à l'haptocorrine (HC) dans l'estomac[3].

Dans le duodénum, ce complexe est clivé par les protéases pancréatiques et la cobalamine se lie au facteur intrinsèque (IF)[3].

La majeure partie de l'absorption (saturable) dépend de la présence du IF synthétisé par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique[2]. Son rôle est de transporter la vitamine B12 jusqu'à son site d'absorption dans l'iléon[1], le récepteur nommé cubiline.

La cause la plus fréquente de déficit en vitamine B12 est la maladie de Biermer (ou anémie pernicieuse), une forme de gastrite auto-immune où les auto-anticorps détruisent les cellules pariétales, ce qui engendre un déficit en facteur intrinsèque[1,3].

Ensuite, le complexe se dissocie et la vitamine B12 entre dans la circulation sanguine. Elle est ensuite liée soit à la transcobalamine II (TC, environ 20% de la totalité) et constitue la forme utilisable ou active, soit à l'haptocorrine (80% restant) qui constitue la forme de stockage destinée au foie[1,2].

Une faible proportion de l'apport alimentaire, entre 1 à 5%, est absorbée par diffusion passive sans faire intervenir le facteur intrinsèque[2]. Cette voie n'est pas saturable et justifie une supplémentation orale avec de hautes doses[1].

3 MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le large tableau clinique de la carence en vitamine B12 se caractérise principalement par des symptômes **hématologiques** en lien avec l'anémie (pâleur, dyspnée), des symptômes **neuropsychiatriques** (syndrome confusionnel, dépression, manie, irritabilité) et des atteintes **du système nerveux périphérique** (paresthésie, trouble de la proprioception), et **autonome** (hypotension orthostatique).

4 ETIOLOGIE DE LA CARENCE

Les principales causes de carence décrites sont les suivantes (liste non exhaustive)[2] :

- manque d'apport ou d'absorption (régime végétarien, alcoolisme),
- maladie auto-immune (anémie de Biermer, syndrome de Sjögren),
- malabsorption (insuffisance pancréatique, maladie cœliaque, maladie de Crohn, gastrite chronique, etc),
- chirurgie (gastrectomie, résection iléale)
- grossesse (besoins augmentés)
- cause génétique (déficit en transcobalamine II)
- médicamenteuse : metformine, inhibiteurs de la pompe à proton (IPP).

4.1. Cause médicamenteuse

4.1.1. Metformine

La prise de metformine réduit les taux de vitamine B12 de façon dose-dépendante et temps-dépendante[4,5]. Cette réduction des taux est de l'ordre de 20% et s'installe progressivement avec la prise de metformine[4]. Chaque gramme de metformine quotidiennement administré triple le risque de déficit en vitamine B12[6].
Il n'est pas possible de mettre en évidence une association entre la prise de metformine et les neuropathies périphériques en raison de la prévalence de cette complication chez les diabétiques.
Le mécanisme n'est pas clairement élucidé et plusieurs hypothèses sont proposées comme une prolifération bactérienne qui interfère avec l'absorption du complexe vitamine B12-facteur intrinsèque, une réduction de la motilité intestinale, ou

encore une inhibition de l'absorption au niveau iléal[4,6]. Cette malabsorption serait due à l'impossibilité de lier le complexe IF-vitamine B12 au récepteur iléal cubiline en présence de metformine qui empêche le mécanisme de liaison calcium-dépendant par ses propriétés physicochimiques[4]. (En raison de la charge positive de la metformine lorsqu'elle est liée à la membrane cellulaire, une force répulsive déplace le calcium divalent et empêche la liaison calcium dépendante au récepteur cubiline).[4]

4.1.2. Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)

L'utilisation d'un IPP durant une période prolongée (plus d'une année) est un facteur de risque de carence en vitamine B12[7]. Aucune étude n'a permis de mettre en évidence une corrélation entre la prise d'IPP et une carence mais plusieurs rapports de cas montrent une association[7]. Ceci peut s'expliquer aussi par le fait qu'il n'existe pas de définition claire de la carence en vitamine B12, que les cut-off de substitution sont différents entre les études et que souvent les autres causes de carence ne sont pas identifiées ou décrites.

4.1.3. Autres médicaments

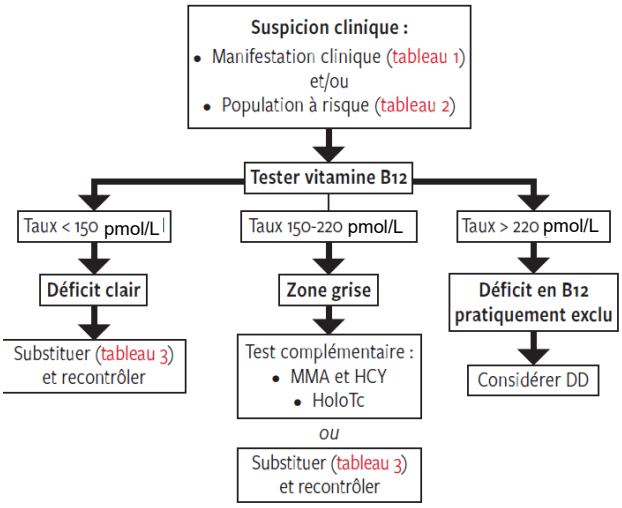
D'autres médicaments sont impliqués dans des rapports de cas de malabsorption de vitamine B12 comme la colchicine[8] pour laquelle on retrouve peu de données récentes[9]. La néomycine est également mentionnée dans certaines sources[10].

5 PREVALENCE DE LA CARENCE ET SEUILS

Suivant les seuils utilisés pour définir la carence et la population étudiée, la prévalence varie entre **1% et 15%**[1]. Chez les patients avec une anémie macrocytaire, le déficit en vitamine B12 est retrouvé dans 17 % des cas[11]. Les personnes âgées, femmes enceintes ou allaitantes et les personnes vegan sont considérées comme des populations à risque chez qui des symptômes suggestifs devraient justifier une mesure du taux de vitamine B12 même en l'absence d'anémie[11]. De même, pour les patients ayant eu une chirurgie bariatrique, il est recommandé de doser annuellement le taux de vitamine B12[1].

Bruttin *et al*[1] (lecture recommandée), dans la Figure 1, proposent une hiérarchisation des tests à effectuer pour diagnostiquer une carence. Ils recommandent de **ne rechercher une carence qu'en cas de suspicion clinique et/ou situation à risque,** afin de limiter les erreurs de diagnostic et les traitements superflus.

Figure 1 : Algorithme d'investigation proposé par Bruttin J-P, Gilet P, Grandoni F, Alberio L, Favre L et Gavillet M. Vitamine B12 en pratique : quand tester ? Comment tester ? Et qui substituer ? Rev Med Suisse 2021;17:582-7 (avec permission)[1]



Proposition d'un plan d'investigations hiérarchisées pour diagnostiquer la carence en vitamine B12.
DD: diagnostic différentiel; HCY: homocystéine; HoloTC: holotranscobalamine; MMA: méthylmalonate.

Dosage en 1ère intention : **vitamine B12 totale** (reflet de la forme liée aux protéines de transport).
Ce dosage présente l'avantage d'être **peu cher et largement disponible**. Il est cependant soumis à de nombreux paramètres pouvant influencer l'inexactitude analytique auxquels s'ajoute une variabilité biologique intra-individuelle importante. En conséquence, l'interprétation des résultats est un exercice délicat particulièrement dans les résultats de la zone grise, dont les *cut-off* varient selon les sources.

Parfois, le recours à un dosage complémentaire de l'acide méthylmalonique (MMA) ou de l'holotranscobalamine (HoloTc) peut être utile, ou alors, un traitement d'épreuve est débuté au vu du faible risque de surdosage.
La publication de Bruttin *et al*[1] mentionne les différents tests diagnostiques disponibles avec les spécificités et sensibilités propres à chaque dosage. Au moment de l'interprétation des résultats, attention à ne pas confondre les seuils propres à chaque dosage.

Le laboratoire Viollier (EHC) propose de doser l'holotranscobalamine (Holo-Tc) avec les seuils suivants :

- carence : < 35 pmol/L
- zone grise : entre 35-40 pmol/L
- si Holo-Tc > 40 pmol/L, l'interprétation dépend de la fonction rénale du patient.
- Dans la zone grise et en cas d'insuffisance rénale avec une Holo-Tc > 40 pmol/L, le dosage de l'acide méthylmalonique urinaire (MMA) est conseillé. S'il est abaissé, il permet de confirmer une carence.

Le dosage d'Holo-Tc est également possible au laboratoire du GHOL, sur site.

6 SCHEMAS DE SUPPLEMENTATION EN VITAMINE B12

6.1. Administration parentérale

Il n'existe **pas de consensus** sur le schéma de substitution de la vitamine B12 dans la littérature. Dans les atteintes neurologiques et hématologiques sévères, une correction rapide par voie parentérale est souvent recommandée[1,12,13].

Il existe de nombreux schémas selon les sources consultées. Le schéma proposé pour la voie parentérale chez l'adulte est le suivant[1,12,14] :

Cyanocobalamine par voie intramusculaire (IM) ou sous-cutanée (SC)* :

- ✓ **1 mg une fois par jour** pendant **1 semaine** puis,
- ✓ **1 mg une fois par semaine** pendant **1 mois**,
- ✓ puis **1mg une fois par mois** jusqu'à normalisation hématologique ou à vie

*Il est possible d'administrer la *VITARUBIN sol inj* ® par voie sous-cutanée en cas de risque hémorragique notamment. Mais, l'injection est tout autant douloureuse qu'en *i.m.*[1].

Durée de traitement : Selon la cause initiale, la durée de traitement varie.
Dans le traitement de l'anémie de Biermer, le traitement parentéral est poursuivi à vie[2]

Pour les détails de l'administration, se référer à la monographie du MMI.

6.1.1. Différences entre hydroxocobalamine et cyanocobalamine

Bien que la pharmacocinétique diffère entre les deux formes parentérales de vitamine B12 à savoir la cyanocobalamine (Vitarubin sol inj®) et l'hydroxocobalamine (Vitarubin dépôt®), dans **le traitement de la carence et celle de l'anémie mégaloblastique, ces deux formes sont équivalentes**[15].

La forme dépôt permet théoriquement une administration moins fréquente (chaque deux à trois mois au lieu d'une fois par mois). Mais, cet avantage ne semble pas être relevant d'un point de vue clinique étant donné que la réduction des concentrations plasmatiques au cours du temps est la même pour les deux formes. En raison de la possibilité de formation d'anticorps contre le complexe hydroxocobalamine-transcobalamine II, certains auteurs préfèrent la cyanocobalamine[15].

VITARUBIN sol inj® (cyanocobalamine) est dans la Liste des Médicaments et présente l'avantage de pouvoir s'administrer par voie sous-cutanée lorsque le risque de saignement est important (éviction de la voie IM)[1,16].

6.2. Administration orale

L'administration quotidienne de hautes doses (entre **1 et 2 mg**) de vitamine B12 par voie orale s'est montré autant efficace qu'une administration intramusculaire mensuelle[3,12]. Bien que cette voie doit encore être étudiée avec des études rigoureuses de bonne qualité et de plus grande ampleur, elle est proposée en cas de carence due à[1,3,12] :

- une alimentation vegan ou végétarienne,
- une malabsorption d'origine médicamenteuse,
- une gastrite,
- ou dans le traitement d'entretien après correction des symptômes aigus.

Une absence de preuve persiste quant à l'administration *per os* de vitamine B12 dans les populations souffrant de malabsorption sévère (chirurgie bariatrique, gastrectomie, etc) pour lesquelles la voie parentérale est préférée[1].

L'administration orale nécessite une bonne **compliance médicamenteuse** et devrait s'accompagner d'un **suivi** des effets thérapeutiques (mesure des taux : 3 à 4 fois durant la première année de traitement[12]). Pour maximiser l'absorption, une prise à jeun peut être proposée[17].

6.3. Administration nasale

L'administration nasale est encore peu étudiée ou l'est dans des collectifs de petite taille avec des données de faible qualité. Tillemans et al[18] ont étudié la pharmacocinétique de la cyanocobalamine administrée par voie intranasale (1000 mcg) chez 10 sujets âgés et décrivent une biodisponibilité de l'ordre de 2%. Cette voie reste insuffisamment documentée pour recommander son utilisation dans le traitement des carences sévères.

En Suisse, aucune spécialité n'existe sur le marché à la dose hebdomadaire de 500 mcg par pulvérisation, dose équivalente à celle de la préparation américaine Nascobal®. En revanche, une préparation magistrale de vitamine B12 intranasale peut être prescrite à une posologie d'**un spray de 500 mcg dans une narine une fois par semaine en alternant la narine chaque semaine** [13]. **Un monitoring des taux** 1 mois après le but du traitement ou après tout changement de posologie, puis tous les 3 à 6 mois est recommandé dans la monographie du Nascobal®.

L'administration intranasale peut constituer une alternative aux voies orale et injectable en extrahospitalier pour les doses de maintenance.[17] Elle est moins appropriée à l'usage hospitalier, notamment en raison du coût de l'emballage réservé à un seul patient et de l'administration hebdomadaire.

7 FORMES DISPONIBLES SUR LE MARCHE

Spécialité	Composition	Voie d'admin.	Liste de la PIC	Remboursement par l'assurance de base	Coût
Vitarubin Oral ® 1000 mcg 30 cpr	**Cyanocobalamine** : **1000 mcg**	Orale	**En liste**	Remboursé	19Fr30 /boîte de 30 cpr [19] ~ 65 cts /cpr
* **B12 Ankermann ®** 50 cpr	**Cyanocobalamine : 1000 mcg**	Orale	**En liste**	*Non remboursé, médicament importé d'Allemagne.	~ 31Fr /boîte de 50 cpr ~ 65 cts /cpr (pas de prix fixe, prix selon fournisseur)
Benexol B12 ® 50 cpr	1 comprimé contient : - **Cyanocobalamine** : **1000 mcg** - Vitamine B_1 : 250 mg - Vitamine B_6 : 250 mg	Orale	**En liste**	Non remboursé	~ 64Fr /boîte de 50 cpr ~ 1Fr30 /cpr (pas de prix fixe, prix selon fournisseur)
Vitarubin sol inj ® solution inj. 1 mg/mL	**Cyanocobalamine** : **1000 mcg** Excipients: sodium chlorure, sodium acétate, édétate tétrasodique, eau ppi	IM, SC (IV → à éviter, car élimination trop rapide)	**En liste**	Remboursé	17Fr75 / boîte 10 amp [19] ~ 1Fr75 /amp
Vitarubin Dépôt ® solution inj. 1 mg/mL	**Hydroxocobalamine** : **1000 mcg** Excipients: sodium chlorure, sodium acetate, edetate tétrasodique, E 218, eau ppi	IM **seulement**	HL	Remboursé	14Fr60 /boîte 5 amp [19] ~ 2Fr90 /amp
Spray nasal de vitamine B12 préparation magistrale : sol. 5 mg/mL, flc 10 mL 500 mcg/ pulvérisation 100 pulv./flc	**Cyanocobalamine** : **500 mcg**/pulvérisation	Intranasal	HL	Remboursé si prescrit comme préparation magistrale	~ 32Fr /flc ~ 35 cts/pulv.
Alpinamed B12 Trio spray doseur ® flc 30 mL 100 mcg/ pulvérisation 300 pulv./flc	Vitamine B12 (*ut* **hydroxocobalamine**, méthylcobalamine, désoxyadénosylcobalamine) : **100 mcg**/ pulvérisation → 5 sprays/j en 1 fois ou répartis sur plusieurs prises Excipients: eau, sorbate de potassium, acide citrique	Intranasal ou buccal	HL	Non remboursé	~ 25Fr /flc ~ 45 cts/5 sprays (pas de prix fixe, prix selon fournisseur)

NB : Becozym forte ® cpr ne convient pas à une substitution en cas de carence puisque le contenu en vitamine B12 est de seulement 10 mcg/comprimé.

8 REFERENCES

1. Bruttin J-P, Gilet P, Grandoni F, Alberio L, Favre L et Gavillet M. Vitamine B12 en pratique : quand tester ? Comment tester ? Et qui substituer ? Rev Med Suisse 2021;17:582-7 (avec permission).
2. Shipton M, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clinical medicine (London, England)*. 2015;15(2):145-150.
3. Stabler SP. Vitamin B 12 Deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368(2):149-160. doi:10.1056/NEJMcp1113996
4. Ahmed MA. Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? *J Pharm Pharm Sci*. 2016;19(3):382. doi:10.18433/J3PK7P
5. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754-1761. doi:10.1210/jc.2015-3754
6. Fitzgerald MA. Drug-Induced Vitamin B12 Deficiency. *The Nurse Practitioner*. 2007;32(9). https://journals.lww.com/tnpj/Fulltext/2007/09000/Drug_Induced_Vitamin_B12_Deficiency.2.aspx
7. Linder L, Tamboue C, Clements JN. Drug-Induced Vitamin B $_{12}$ Deficiency: A Focus on Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Antagonists. *Journal of Pharmacy Practice*. 2017;30(6):639-642. doi:10.1177/0897190016663092
8. Gemici AI, Sevindik ÖG, Akar S, Tunca M. Vitamin B12 levels in familial Mediterranean fever patients treated with colchicine. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(77):57-59.
9. Colchicine Neuropathy or Vitamin B12 Deficiency Neuropathy? *N Engl J Med*. 1987;317(20):1290-1291. doi:10.1056/NEJM198711123172012
10. Hesdorffer CS, Longo DL. Drug-Induced Megaloblastic Anemia. Drazen JM, ed. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1649-1658. doi:10.1056/NEJMra1508861
11. Sukumar N, Saravanan P. Investigating vitamin B12 deficiency. *BMJ*. Published online May 10, 2019:l1865. doi:10.1136/bmj.l1865
12. UptoDate. Treatment of vitamin B12 and folate deficiencies.June 23, 2020.
13. Andrès E, Zulfiqar A-A, Vogel T. State of the art review: oral and nasal vitamin B12 therapy in the elderly. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2020;113(1):5-15. doi:10.1093/qjmed/hcz046
14. Furger P. *SURF Méd, Guidelines Médecine Interne Générale.* Vol 3ème édition. Editions D&F GmbH.; 2018.
15. Sugrue A. Author's reply to Charkin. *BMJ*. 2014;349(sep03 3):g5391-g5391. doi:10.1136/bmj.g5391
16. Swissmedicinfo. Information sur le médicament.www.swissmedicinfo.ch. Published 2021. Accessed May 20, 2021.
17. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*. 2008;112(6):2214-2221. doi:10.1182/blood-2008-03-040253
18. Tillemans MPH, Donders EMVJ, Verweij SL, Van der Hoeven RTM, Kalisvaart KJ. Effect of Administration Route on the Pharmacokinetics of Cobalamin in Elderly Patients: A Randomized Controlled Trial. *Current Therapeutic Research*. 2014;76:21-25. doi:10.1016/j.curtheres.2014.01.001
19. Liste des spécialités, Confédération suisse, Office fédérale de la santé publique, http://www.xn--spezialittenliste-yqb.ch/default.aspx, consulté le 8.4.2023.

* Texte original élaboré et rédigé en 2021 par Elodie Barbay, pharmacienne clinicienne

Copyright© Pharmacie Interhospitalière de la Côte