

Carence en vitamine B₁₂ : diagnostic et prise en charge



Les seuls êtres vivants capables de synthétiser la vitamine B₁₂ (ou cobalamine) sont des bactéries filogénétiquement très anciennes, appelées archéobactéries. La cobalamine est pourtant essentielle pour l'homme. En effet, elle intervient en tant que coenzyme dans deux voies clés du métabolisme cellulaire aboutissant à la synthèse de l'ADN et de la méthionine, à partir de l'homocystéine⁽¹⁾.

Dr Pauline Delannoy, Service d'Endocrinologie. *CHU de Liège* ;
Dr Laura Vranken, Service de Chimie Médicale, *CHU de Liège* ;
Dr Etienne Cavalier, Professeur (Ulg), Service de Chimie Médicale, *CHU de Liège* ;
Dr Hernan Valdes-Socin, Chargé de Cours adjoint (Ulg),
Service d'Endocrinologie. *CHU de Liège*.

L'homme se procure la vitamine B₁₂ en consommant de la viande et des œufs essentiellement. Les végétaliens sont donc une population à risque pour une carence en B₁₂. Selon le régime alimentaire, l'apport quotidien de B₁₂ varie entre 5 et 7 µg, pour une dose recommandée de 2,4 µg/j⁽²⁾. La cobalamine est principalement stockée dans le foie. En effet, les hépatopathies chroniques perturbent le métabolisme de la cyanocobalamine (le préfixe « cyano » désigne un dérivé ayant un groupement cyanure). On estime les réserves de B₁₂ entre 2 et 5 mg : ceci correspond à environ à 1000 jours d'apport⁽³⁾. Compte tenu des réserves importantes, une carence en vitamine B₁₂ n'aura de retentissement sur l'hématopoïèse que plusieurs mois ou années après son installation.

La vitamine B₁₂ ingérée est liée à des protéines alimentaires. La cobalamine se détache dans l'estomac sous l'action du suc gastrique et de la pepsine, pour se lier à des protéines de transport appelées haptocorrines, sécrétées notamment par les glandes salivaires⁽³⁾⁽⁴⁾.

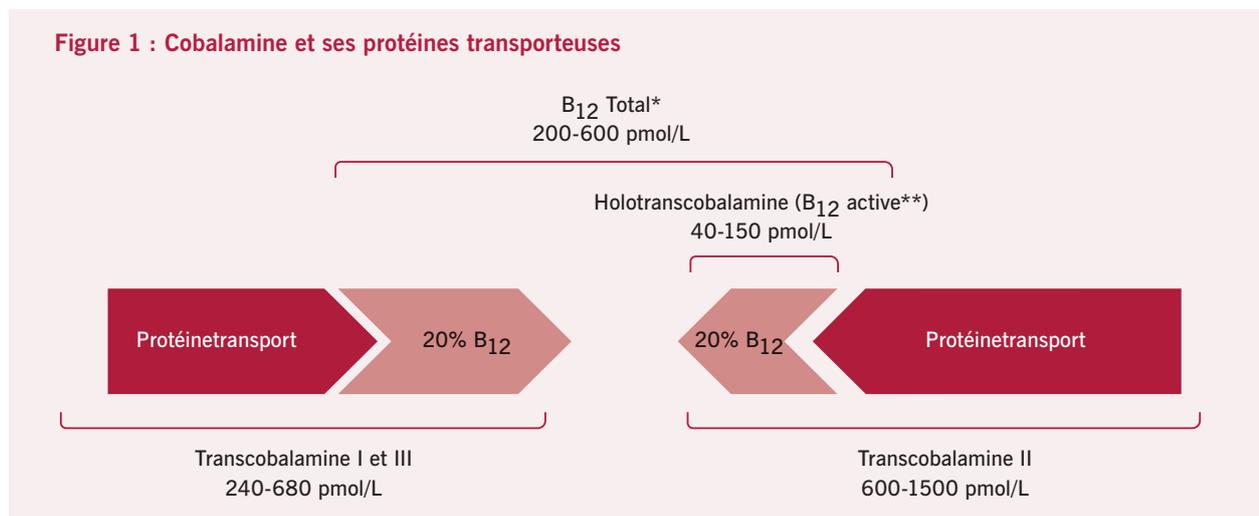
Ce complexe haptocorrine-vitamine B₁₂ est lysé au contact des sécrétions biliaires et pancréatiques dans le duodénum, permettant la fixation de la vitamine B₁₂ au Facteur Intrinsèque (FI), glycoprotéine synthétisée par les cellules pariétales gastriques.

La formation de ce complexe vitamine B₁₂-FI, protège la cobalamine du catabolisme bactérien iléal et se lie à un récepteur spécifique situé au niveau de l'iléon terminal, appelé cubuline⁽³⁾⁽⁴⁾. S'ensuit un mécanisme d'endocytose calcium-dépendant du complexe FI-B₁₂. Il s'agit d'un mécanisme saturable.

Outre cette absorption active, une partie de l'incorporation de la vitamine B₁₂ se fait par simple diffusion⁽³⁾. Ce dernier mécanisme intervient pour 1% à 5% de la dose ingérée de vitamine B₁₂ et 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. Celle-ci est efficace dans la mesure où on administre per os des doses massives de B₁₂ (entre 500 et 1000 µg/j).

La vitamine B₁₂ est ensuite exportée vers la circulation sanguine via la protéine transporteuse d'anions organiques MRP1 (*Multi Drug resistance-associated protein 1*)⁽⁵⁾. La physiologie de la

Figure 1 : Cobalamine et ses protéines transporteuses



phase sanguine reste partiellement inconnue. Trois transporteurs sériques sont impliqués : les transcobalamines (TC I-II et III). Cependant, seule la vitamine B₁₂ liée à TC II (ou holotranscobalamine) est biodisponible et donc biologiquement active (voir figure 1).

La holotranscobalamine ou vitamine B₁₂ « active » est capable de lier 20% de la B₁₂ circulante. Ses concentrations normales sont de 40 à 150 pmol/L. Elle est capable de transporter 4 mmol/jour de B₁₂ vers toutes les cellules du corps (en dehors du foie). La TCII filtre au niveau rénal et est réabsorbée via sa liaison avec un récepteur situé au niveau du tubule proximal rénal, la mégaline.

Les TC I et III lient 80% de la B₁₂ circulante. Elles transportent uniquement 0,1 mmol/L de B₁₂/jour avec comme seule destination le foie en se liant à leur récepteur, une asialoglycoprotéine. Le dosage sérique de la holotranscobalamine, dans notre expérience et dans celles d'autres auteurs, semble plus sensible et spécifique, que celui de la vitamine B₁₂ totale qui elle, représente la cobalamine liée aux trois transporteurs^(39,40).

Epidémiologie du déficit en vitamine B₁₂

La prévalence est évaluée à 20 % dans la population générale des pays industrialisés ; elle s'élèverait entre 30 et 40% chez les sujets âgés et/ou institutionnalisés^{(7) (8)}.

Étiologies du déficit en vitamine B₁₂

Les étiologies du déficit en vitamine B₁₂ sont étroitement liées aux étapes de la digestion et d'absorption. La majorité des déficits en vitamine B₁₂ dépend de la non-dissociation de la vitamine B₁₂ de ses protéines porteuses (alimentaires et haptocorrines)^{(6) (9)}.

C'est le cas de la gastrite à *Helicobacter Pylori*, de l'insuffisance pancréatique ainsi que lors de l'utilisation de certains médicaments tels que la metformine et les inhibiteurs de la pompe à protons ou bien les antiacides anti-H₂^{(10) (9) (11)}.

Le risque de déficit en vitamine B₁₂ en lien avec la prise chronique de metformine n'apparaît que pour une dose moyenne de 2g/j et après une durée moyenne de 4 ans de traitement⁽¹²⁾. La metformine confère une charge positive à la membrane des cellules pariétales de l'iléon avec pour conséquence une inhibition de l'endocytose calcium dépendante du complexe vitamine B₁₂-FI. Un apport calcique suffisant contrecarrerait cette inhibition⁽¹³⁾. Les perturbations du microbiote intestinal par la metformine ont également été évoquées comme cause d'un déficit absorbant de la vitamine.

Définition et diagnostic du déficit en vitamine B₁₂⁽⁶⁾ :

- Taux sérique de vitamine B₁₂ totale (cyanocobalamine) à deux reprises inférieur à 200 pg/mL (ou 150 pmol/L) (spécificité 95%). En Belgique, ce dosage est seulement remboursé une fois par an.
- Taux sérique de vitamine B₁₂ totale inférieur à 160 pg/mL dès le premier prélèvement
- Taux sérique de vitamine B₁₂ inférieur à 200 pg/mL + homocystéine totale sérique supérieur à 13 μmol/L ou acide méthyl malonique supérieur à 0,4 μmol/L (sans insuffisance rénale ni déficit en folates et vitamine B₆, ni présence d'un mutant de la méthylentetrahydrofolate reductase (MTHFR).

Ces critères sont toutefois non applicables à la personne âgée.

Le dosage de l'homocystéine est considéré comme plus sensible que le dosage de la cyanocobalamine.

La spécificité demeure toutefois faible avec de nombreux faux positifs en cas d'insuffisance rénale, tabagisme actif, consommation d'alcool ou de café.

Le dosage de l'acide méthyl malonique (MMA) est également plus sensible que la cyanocobalamine avec une spécificité faible (majoration en cas d'insuffisance rénale).

Le dosage de la holotranscobalamine (dosage sans remboursement en Belgique à l'heure actuelle), à son tour, semble présenter une meilleure sensibilité avec spécificité similaire à la cyanocobalamine, chez des patients sans insuffisance rénale.

Les résultats de ces tests biologiques doivent être intégrés dans une approche diagnostique globale, qui comprend également les anomalies hématologiques, la notion de population à risque et la réponse au traitement.

Les tableaux cliniques et hématologiques associés à des phénomènes de non-dissociation sont souvent moins graves que dans l'anémie pernicieuse où il y a un déficit de la sécrétion acide et un déficit en FI simultanément en lien avec la destruction de la muqueuse gastrique⁽¹⁴⁾. Dans notre pratique, la gastrite auto-immune⁽³⁹⁾ est fréquemment retrouvée en association aux thyroidites auto-immunes, dans le cadre du syndrome thyrogastrique auto-immun ou de la poly-endocrinopathie auto-immune de type III.⁽⁴⁰⁾ Une malabsorption de B₁₂ est caractéristique après chirurgie de bypass gastrique, et en association avec les maladies inflammatoires intestinales pouvant affecter l'intestin grêle (Maladie de Crohn, maladie cœliaque, etc.).

Il existe quelques rares syndromes congénitaux pouvant toucher les nouveau-nés, associés à une carence en vitamine B₁₂ en lien avec un déficit enzymatique, en transporteur ou une anomalie d'un récepteur⁽¹⁵⁾. Par exemple, dans la maladie d'Imerslund-Gräsbeck, il existe un déficit de production en cubuline. Cette maladie autosomique récessive s'accompagne d'un défaut sélectif de l'absorption de la vitamine B₁₂ et d'une protéinurie tubulaire par défaut d'expression du récepteur (la cubuline) et d'un cofacteur produit du gène AMN à la surface de l'entérocyte et du tubule rénal par anomalie de structure.

Les végétaliens sont une population à risque pour une carence en B12



La carence en lien avec un apport insuffisant est rare dans les pays industrialisés (prévalence évaluée à 5% sur base d'une étude Strasbourgeoise)^{(16) (17)} et est essentiellement associée à un régime végétarien⁽¹⁸⁾.

Symptomatologie de la carence en vitamine B₁₂

Les manifestations sont principalement hématologiques, neurologiques et psychiatriques, initialement frustrées et d'installation insidieuse

(tableau 1). La symptomatologie découle de l'implication métabolique de la vitamine B₁₂ dans la synthèse de l'ADN et de méthionine à partir de l'homocystéine, tel qu'explicité précédemment⁽¹⁹⁾.

Un déficit en B₁₂ entraîne un blocage de maturation cellulaire affectant essentiellement les cellules à multiplication rapide, telles que les cellules hématopoïétiques mais aussi la synthèse de la myéline des nerfs de la moelle épinière.

Anomalies hématologiques

On observe une destruction intramédullaire en lien avec une hématopoïèse inefficace entraînant une pancytopenie accompagnée d'une mégaloblastose⁽²⁰⁾.

Il existe fréquemment une hypersegmentation des neutrophiles qui sont également de taille supérieure à la normale (déviation vers la droite de la formule d'Arneht) (figure 3). Cliniquement, le syndrome anémique s'associe à un subictère en lien avec la composante hémolytique. On peut observer un véritable syndrome hémolytique (avec augmentation de la bilirubine et des LDH et baisse de l'haptoglobine) voire, dans certains cas, un syndrome simulant une micro-angiopathie thrombotique⁽²⁰⁾.

Tableau 1 : Principales manifestations cliniques des carences en vitamine B₁₂

Manifestations	Fréquentes/classiques	Rares/exceptionnelles
Hématologiques	<ul style="list-style-type: none"> - Macrocytose globulaire - Anémie macrocytaire arégénérative - Mégaloblastose médullaire - Hyper segmentation des neutrophiles - élévation des LDH et de la bilirubine (hématopoïèse inefficace) 	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombopénie et neutropénie isolées - Pancytopenie - Pseudomicroangiopathie thrombotique
Neuropsychiatriques	<ul style="list-style-type: none"> - Polynévrites (surtout sensitives) - Ataxie - Diminution de la pallesthésie - 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 - Troubles sphinctériens - Altération des fonctions supérieures (démences): évaluation en cours
Cutanées/digestives	<ul style="list-style-type: none"> - Glossite de Hunter - Stomatodynie - Ictère 	<ul style="list-style-type: none"> - Ulcères cutanéomuqueux rebelles/récurrents - Atrophie de la muqueuse buccale et génitale
Vasculaires		<ul style="list-style-type: none"> - Thrombose veineuse profonde

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

Manifestations neuropsychiatriques

Les troubles neurologiques en lien avec la carence en vitamine B₁₂ sont polymorphes et ils peuvent survenir de manière isolée sans aucune perturbation de l'hémogramme ⁽²¹⁾. Leur mécanisme étiologique demeure imparfaitement compris. L'hypothèse principale est une altération de synthèse de la protéine basique de la myéline en lien avec l'altération de synthèse de la méthionine.

La vitamine B₁₂ serait également impliquée dans la régulation de la synthèse et de l'activité de certaines cytokines neurotoxiques telles que le *tumor necrosis factor alpha* (TNF alpha) et le *nerve growth factor* (NGF) avec baisse concomitante de cytokines neurotrophiques ⁽²²⁾.

On observe de façon prépondérante des anomalies des oligodendrocytes de la substance blanche. Ces anomalies, aspécifiques, rendent parfois difficile le diagnostic différentiel avec des maladies dégénératives démyélinisantes. Les manifestations neurologiques les plus fréquentes sont les polynévrites, l'ataxie et les paresthésies. L'atteinte est typiquement symétrique et plus marquée au niveau des membres inférieurs que des membres supérieurs.

La sclérose combinée de la moelle épinière, associant un syndrome cordonal postérieur et un syndrome pyramidal, est caractéristique.



Figure 2 :

Glossite de Hunter ou glossite atrophique. Décrite en 1900, par le chirurgien William Hunter (1861-1937) chez sept patients avec une anémie pernicieuse. La langue présente de petites taches rouges sur les bords, douloureuses au contact. Elle devient sèche, lisse et vernissée (brillante et rouge vif), par atrophie des papilles filiformes. Ces lésions régressent après traitement substitutif.



Ce dernier peut être suspecté en faisant le test de Romberg et avec l'aide d'un diapason pour rechercher des troubles de la pallesthésie. Le test de Romberg évalue la proprioception. Le patient doit se tenir debout, talons joints, bras tendus, puis fermer les yeux : le déficit en B₁₂ se traduit par des troubles évidents de la posture et de l'équilibre ⁽⁶⁾. D'autres manifestations ont été décrites sans qu'un rapport de causalité n'ait été formellement démontré : syndrome parkinsonien, dépression, états maniaques, psychose, troubles obsessionnels compulsifs et troubles du sommeil. Certains de ces troubles, le plus souvent, semblent irréversibles une fois la carence substituée. ⁽²³⁾.

Manifestations vasculaires

La carence en vitamine B₁₂ est associée à une hyperhomocystéinémie modérée, qui représente un facteur de risque indépendant de maladie thromboembolique veineuse, via un effet pro coagulant sur les cellules endothéliales ⁽²⁴⁾. Les études portant sur le rôle de la vitamine B₁₂ et les accidents cérébrovasculaires restent controversées. La supplémentation en vitamine B₁₂ et la réduction des taux de homocystéine n'a pas été efficace en prévention secondaire pour réduire le risque d'infarctus, AVC ou décès de cause cardiovasculaire ⁽²⁵⁾.

Manifestations stomatologiques

La glossite de Hunter constitue un signe classique et fréquent d'une carence en vitamine B₁₂ ⁽²⁶⁾. La glossite de Hunter (figure 2) est rarement observée car elle correspond à un stade avancé ⁽²⁷⁾. Elle peut se présenter sous deux formes cliniques. La forme initiale, inflammatoire, est caractérisée par l'apparition de zones lisses et de plaques érythémateuses brillantes et sèches, préférentiellement situées au niveau de la pointe et des bords de la langue. Ces plaques peuvent s'ulcérer. La phase atrophique fait suite à la phase inflammatoire ou survient d'emblée. Les papilles disparaissent, la langue prend un aspect vernissé. Une autre manifestation classique de la carence en vitamine B₁₂ est la stomatodynie, caractérisée par des sensations douloureuses intéressant la cavité buccale. Des dysgueusies sont parfois décrites ⁽²⁸⁾. D'autres signes buccaux ont été plus rarement rapportés : lésions ulcérées, aphtose ⁽²⁹⁾, perlèche ⁽²⁸⁾.



Figure 3 :
neutrophile hypersegmenté sur déficit en B12.

Grossesse et allaitement

Durant la grossesse, les besoins en vitamine B₁₂ sont accrus. Un déficit serait responsable d'avortement à répétition par le biais de l'hyperhomocystéinémie, de prématurité et d'anomalie du développement foetal avec notamment des atteintes neurologiques⁽¹⁹⁾.

Traitement de la carence en vitamine B₁₂

Il convient de corriger la cause de la carence si cela s'avère possible. Kaptan et al.⁽³⁰⁾ ont prouvé que l'éradication de l'*H. Pylori* gastrique était suffisante pour corriger la carence en cobalamine. En outre, il est recommandé d'évaluer les réserves en acide folique et en fer avant toute supplémentation en vitamine B₁₂. En cas d'atteinte neurologique, seul un traitement substitutif précoce garantit une récupération clinique totale.

Le traitement classique de la carence avérée en vitamine B₁₂, en particulier si la carence n'est pas due à un apport alimentaire insuffisant, consiste en des injections intramusculaires de cyanocobalamine, d'hydroxycobalamine ou de méthylcobalamine⁽³⁰⁾. La voie intraveineuse doit être évitée en raison d'un risque de développer des allergies⁽³¹⁾.

L'hydroxycobalamine présente une certaine supériorité comparativement aux autres formes, en lien avec sa captation tissulaire et à un meilleur stockage^{(19) (31)}. En Belgique, seuls la cyanocobalamine et l'hydroxycobalamine sont disponibles. La posologie d'administration diffère d'un pays à l'autre⁽¹⁹⁾.

En Belgique, le schéma thérapeutique classique par voie intramusculaire en cas de carence en cyanocobalamine consiste en une dose initiale de 1 mg d'hydroxycobalamine ou de cyanocobalamine par voie intramusculaire tous les 2 à 3 jours jusqu'à un total de 6 mg. Par la suite, une dose d'entretien est recommandée à hauteur de 1 mg par voie intramusculaire tous les 2 mois (cyanocobalamine) ou tous les 3 mois (hydroxycobalamine). Dépendant des étiologies de la carence en B₁₂, le traitement devra être proposé à vie.

L'efficacité de la supplémentation intramusculaire est démontrée sur la totalité des signes et manifestations cliniques. Après injection intramusculaire, les lésions muqueuses régressent totalement en 2 à 7 jours, les lésions neurologiques pouvant ne pas être réversibles, dépendant de la durée et l'intensité de la carence⁽³³⁾.

L'efficacité du traitement par voie orale par cyanocobalamine est documentée avec amélioration significative du taux sanguin de vitamine B₁₂ et des paramètres hématologiques (réticulocytose à 7 jours, normalisation du MCV et de l'anémie ensuite) de manière comparable à la voie intramusculaire, aussi bien chez les patients atteints de syndrome de non dissociation de la vitamine B₁₂ de ses protéines porteuses que chez ceux atteints d'une anémie de Biermer^{(30) (32)}. L'efficacité de cette voie est basée sur un mécanisme d'absorption passive de la vitamine B₁₂ libre (ou cristalline), ne requérant pas de facteur intrinsèque, nécessitant de fortes doses de vitamine B₁₂ (dose journalière supérieure à 500 µg/jour⁽³⁴⁾).

La voie orale permettrait de limiter les coûts inhérents à la supplémentation intramusculaire (soins infirmiers) et d'éviter les inconvénients liés à l'inconfort des piqûres (intérêt en cas d'anticoagulation)⁽³⁶⁾. La compliance est bien évidemment essentielle. Toutefois, l'efficacité du traitement par cobalamine orale sur les manifestations neurologiques sévères n'est, à ce jour, pas suffisamment documentée. Il est donc recommandé d'avoir recours à la voie parentérale chez cette catégorie de patients⁽³⁰⁾. En outre, une supplémentation orale est, bien entendu, inefficace en cas de maladie inflammatoire de l'intestin et de résection intestinale iléale. Un suivi biologique étroit de la réponse au traitement est requis. Les voies nasales et sublinguales, enfin, ont également fait l'objet d'étude avec des résultats satisfaisants⁽⁸⁾. Elles permettent de court-circuiter la voie digestive.

Conclusions

La vitamine B₁₂ est indispensable pour la synthèse des globules rouges, pour le bon fonctionnement du système nerveux, et pour différentes réactions métaboliques. Les sources alimentaires de vitamine B₁₂ sont exclusivement d'origine animale (viande, poisson, lait, œufs)⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Une carence B₁₂ est souvent observée chez les végétariens, les personnes âgées, les patients avec un bypass gastrique, avec une gastrite chronique auto-immune⁽³⁸⁻³⁹⁾, les patients atteints de maladies inflammatoires intestinales ou traités par metformine⁽⁴⁰⁾, par exemple. Pour ces groupes à risque, il peut donc être justifié, surtout après des manifestations biologiques et cliniques, de prendre des compléments contenant de la vitamine B₁₂, tout en veillant à des apports suffisants en acide folique. ■



Contact : hg.valdessocin@chuliege.be

Remerciements : Les auteurs souhaitent remercier Mme Véronique Gatzweiler pour la relecture du manuscrit et le Pr Beguin, pour l'image d'une glossite de Hunter.