

# Vitamine B12 au cabinet: quel casse-tête!

N. Junod Perron et S. Malacarne  
Service de médecine de premier recours  
HUG

Avec la collaboration des Drs  
I. Morard, gastroentérologue aux HUG  
F. Verholen, hématologue aux HUG  
K. Saami, hématologue consultant aux HUG



15 Juillet 2008

1

## Mme H.W, 1962, érythréenne MC: Paresthésies

- Erythréenne, requérante d'asile, en CH depuis 2007
- Diabète non insulino-requérant
- Se plaint de fourmillements au niveau de la plante des pieds depuis 17 ans, en exacerbation depuis 2 ans
- Ne mange plus de viande depuis 2 ans
- Résultats de la prise de sang
  - Hb 129 g/l, MCV 85.8, Lc 4 G/L, Tc 260 G/L
  - **Cyanocobalamine 97 pmol/L** (135-700 pmol/L)
  - Folates 9.7 (6.6-35.4 nmol/l)
  - Ferritine pas faite

2

## Quel bilan?

- Recontrôle ?
- Dosage d'AC ? (si oui, lesquels)
- Substituer pdt 6 mois et puis revoir ?
- OGD ?
- Schilling ?
- Autre?

3

## Enquête auprès de 4 médecins

Patiente de 46 ans avec dysesthésies des pieds

|           |  |
|-----------|--|
| Médecin 1 | Substitution sc, dosage des Ac pour le Biermer puis réévaluer (OGD?)   |
| Médecin 2 | Dosage des Ac pour le Biermer et la coeliakie<br>Si négatif, substitution et test de Schilling<br>Si Schilling +, OGD  |
| Médecin 3 | Substitution po/sc pdt 3-6 mois et contrôle trois mois après le ttt<br>Si déficit persiste:<br>Dosage des AC pour le Biermer et la coeliakie; Breath test; OGD |
| Médecin 4 | Substitution sc 6 mois et contrôle après ttt<br>Si déficit persiste: Breath test et OGD  |

4

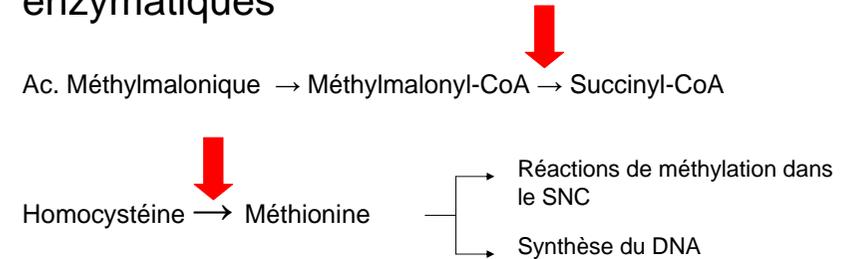
## Plan

- Rappel
  - Fonction de la vitamine B12
  - Métabolisme de la vitamine B12
  - Causes d'un déficit en vitamine B12
  - Diagnostic d'un déficit en vitamine B12
- Elaboration d'une démarche diagnostique et thérapeutique

5

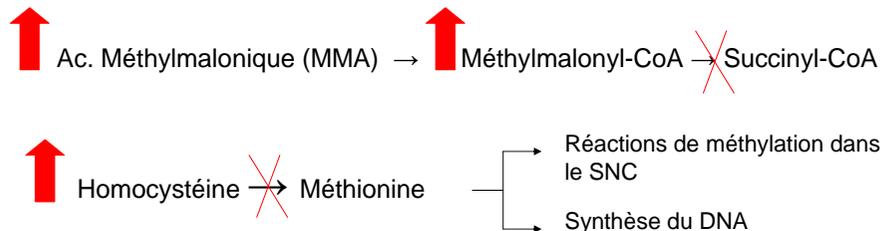
## A quoi ça sert?

- La vit B12 intervient dans deux réactions enzymatiques



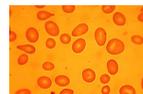
6

## En cas de déficit en Vit B12



Résultats:

- Défaut de synthèse du DNA



- Défaut de formation de la myéline

7

## D'où vient la vitamine B12?

- Source de vitamine B12: viande et produits laitiers, oeufs
- Besoins journaliers 6-9 ug/j
- Stock corporel: 2-5 mg (1/2 dans le foie)

**Un déficit s'installe sur des années!**

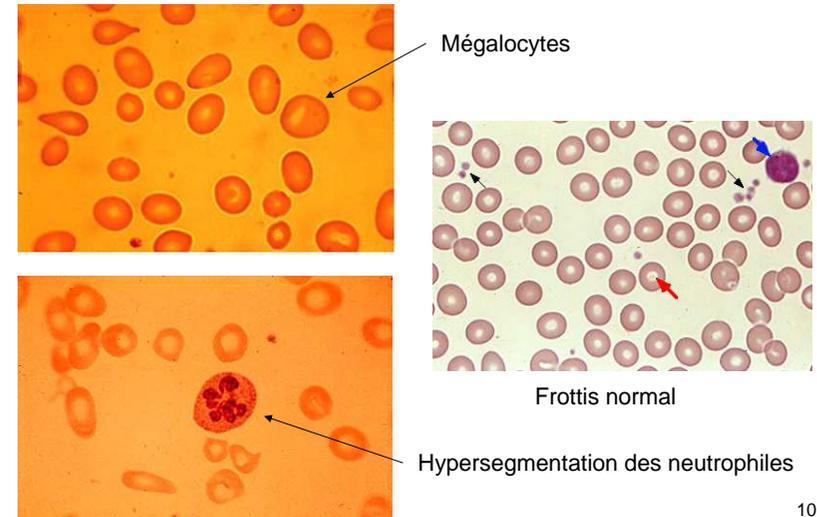
8

## Quand faut-il penser à doser la vitamine B12?

- Anomalies hématologiques
  - Anémie macrocytaire/normocytaire (si déficit en fer associé)
  - Frottis:
    - Hypersegmentation des neutrophiles
    - Mégalocytes

9

## Anomalies hématologiques



10

## Quand faut-il penser à doser la vitamine B12?

- Anomalies hématologiques
  - Anémie macrocytaire/normocytaire
  - Frottis:
    - Hypersegmentation des neutrophiles
    - Mégalocytes
- Symptômes neuropsychiatriques
  - Paresthésies, ataxie, hypopallesthésie, diminution de la proprioception
  - Perte de mémoire, irritabilité, démence

11

## Quand faut-il y penser?

- Symptômes et signes suggestifs **même en l'absence** d'anémie ou de macrocytose
- Prévalence:
  - 20% (5-60% selon la définition du déficit en vit B12) dans la population générale
  - 12% à 40% dans la population âgée\*
  - 30-40% dans la population institutionnalisée\*\*

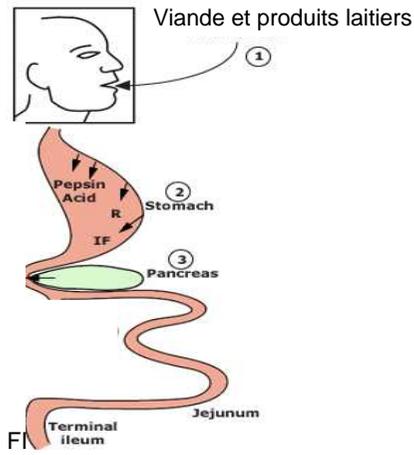
\*Lindenbaum et al, Am J Clin Nutr 1994; Naurath HJ, Lancet 1995

\*\*Pautas et al, Presse Med 1999

12

# Métabolisme de la vitamine B12

1. Ingestion de vitamine B12

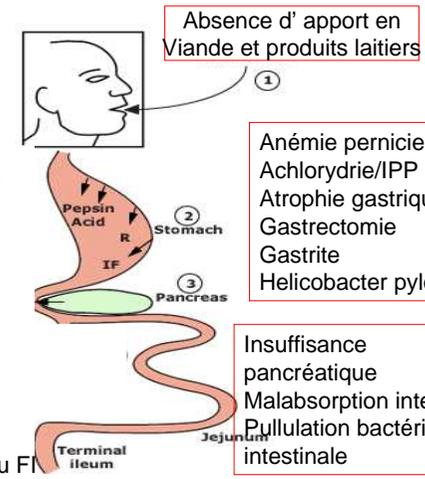


2. Estomac:  
Dissociation par acidité gastrique  
Liaison au facteur R  
Sécrétion du facteur intrinsèque
3. Duodenum:  
Dissociation VitB12-fact R par enzymes pancréatiques  
Liaison au facteur intrinsèque
4. Iléon:  
Absorption du complexe vit B12 au FI

Adapté de ©2008 UpToDate® 13

# Quelles causes à un déficit en vitamine B12?

1. Ingestion de vitamine B12



2. Estomac:  
Dissociation par acidité gastrique  
Liaison au facteur R  
Sécrétion du facteur intrinsèque
3. Duodenum:  
Dissociation VitB12-fact R par enzymes pancréatiques  
Liaison au facteur intrinsèque
4. Iléon:  
Absorption du complexe vit B12 au FI

Déficits congénitaux transcobalamines 14

# Comment pose-t-on le diagnostic de déficit en Vit B12?

• Dosage de la Vit B12 sérique

MAIS

- Grandes variations dans la sensibilité et spécificité du test – pas de gold standard
  - Différentes méthodes de laboratoire
  - Variations intra-individuelles (23%)\*
  - Taux sérique normal chez des patients avec un déficit (5%) \*\*
  - Taux sériques bas: 16/84 avaient un déficit en vit B12 \*\*\*

\*Solomon, Blood 2005, \*\*Lindenbaum et al Am J hematomol 1995, \*\*\*Matchar et al, am J Med Sci 1994 15

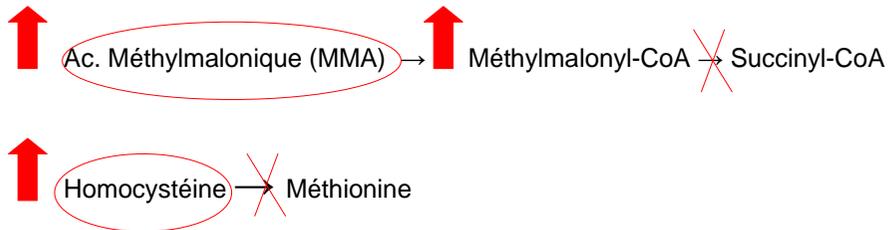
# Interprétation des valeurs sériques de vitamine B12

Normes HUG 135-700pmol/l; normes Unilabs 150-700 pmol/l

| Dosage sérique de la vitamine B12 | Présence d'un déficit en vitamine B12 |
|-----------------------------------|---------------------------------------|
| > 221 pmol/l (HUG: > 200)         | Déficit improbable 1-5%               |
| 148-221 pmol/l (HUG: 150-200)     | Déficit possible                      |
| < 148 pmol/l (HUG: < 150)         | Déficit hautement probable            |

Lindenbaum et al, Am J Hematomol. 1990; Antony AC in Hematology: basic principles, 4th edition, 2005<sup>16</sup>

# Dosage des métabolites, une solution?



17

# Dosage des métabolites

|              | Déficit en vitamine B12 | Déficit en ac. folique |
|--------------|-------------------------|------------------------|
| MMA          | augmenté                | normal                 |
| Homocysteine | augmenté                | augmenté               |
| Sensibilité  | 94%                     | 86%                    |
| Spécificité  | 99%                     | 99%                    |

Savage et al, Am J Med 1994

18

# Une solution!



19

# MAIS...

blood

2005 105: 978-985  
Prepublished online Oct 5, 2004;  
doi:10.1182/blood-2004-04-1641

Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing

Lawrence R. Solomon

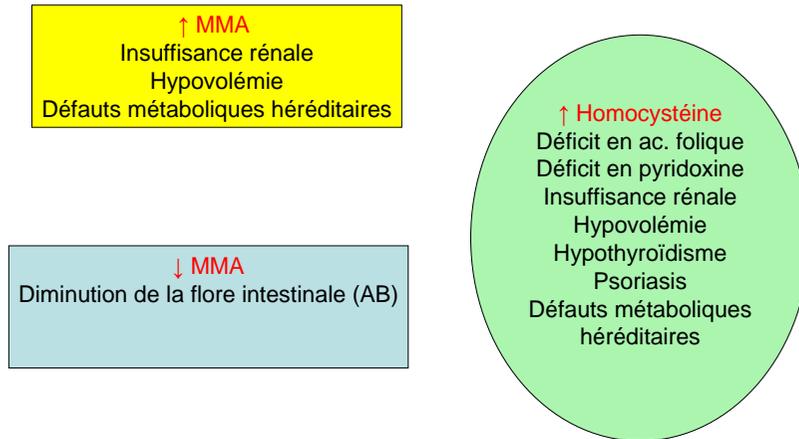
ORIGINAL INVESTIGATION

Increased Plasma Methylmalonic Acid Level Does Not Predict Clinical Manifestations of Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency

Anne-Mette Hvas, MD; Jørgen Ellegaard, MD; Ebba Nexø, MD Arch Intern Med. 2001;161:1534-1541

20

## Causes d'une altération des valeurs sériques des métabolites



Snow C, Arch Intern Med 1999

21

## Conclusion: le dosage des métabolites n'aide pas forcément au diagnostic

- Larges variations des taux sériques des métabolites
- Métabolites fréquemment normaux chez des patients avec anomalies hémato-neuro
- La présence de taux élevés de métabolites ne permet pas de prédire une réponse clinique au traitement par Vitamine B12.
- **MMA n'est plus dosé aux HUG et très peu demandé à Unilabs**

Solomon L, Blood 2005

22

## Pourquoi faut-il chercher la cause d'un déficit en Vit B12?

- ### Pourquoi faut-il rechercher la cause?
- Anémie de Biermer
    - Cause fréquente de déficit en Vit B12\* (2-4% d'une population communautaire)
    - Risque accru de développer un adénocarcinome gastrique \*\*
      - Incidence standardisée de cancer 1.4% (IC 1.2-1.5)
      - Incidence standardisée de cancer gastrique 2.9% (IC 2.4-3.5)
    - Association avec d'autre pathologie auto-immunes (hypothyroïdie)

\*Carmel R, Arch Intern Med 1996

\*\*Hsing et al, Cancer 1993; Talley et al, Ann Intern Med 1989

23

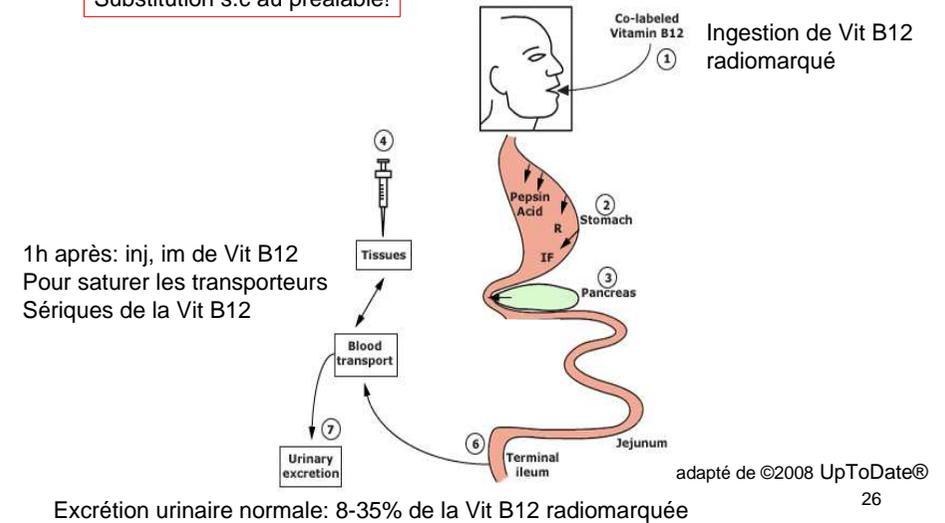
24

## Comment recherche-t-on un déficit en vitamine B12?

25

## Test de Schilling?

Substitution s.c au préalable!



26

## Mais...

- Indisponible dans de nombreux centres de radiologie (médecine nucléaire)
- Faux positifs et faux négatifs

Aux HUG

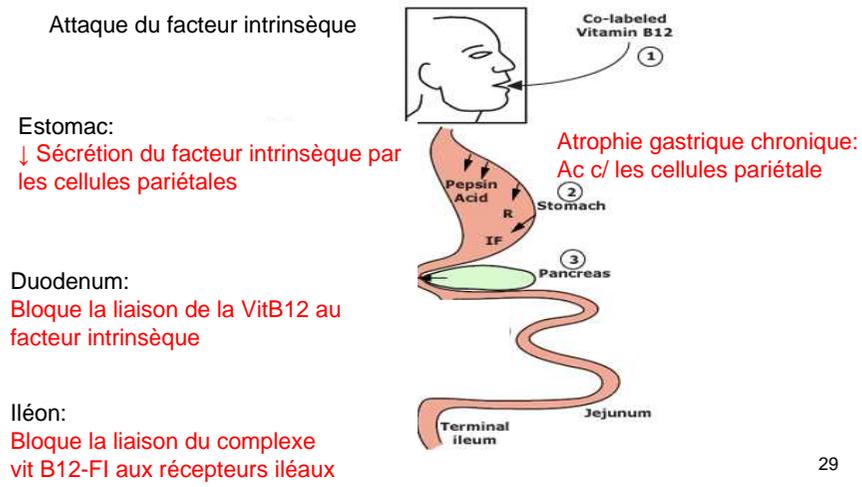
- Coûte 800.- CHF
- Environ 30-40 tests/année
- Ne fait pas l'unanimité parmi les hématologues

27

## Anticorps?

28

# Maladie de Biermer



# MAIS...

- Ac anti-facteur intrinsèque
  - Sensibilité 50-84%
  - Spécificité env. 100%
- Ac anti-cellules pariétales
  - Sensibilité moins bonne
  - Spécificité moins bonne

Carmel R, Clin Exp Immunol 1992  
 Ottesen M, Ugeskr Laeger 1992

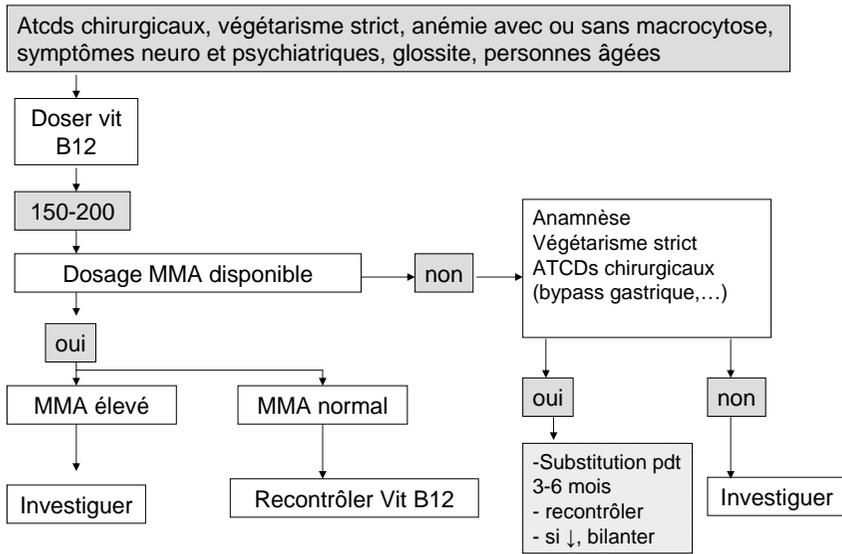
# OGD?

- Différencier les différents types de gastrite
    - une atteinte diffuse causée par l'Hp
    - atrophie gastrique de Biermer: fundus / antre
  - Détecter un carcinome gastrique
  - Rechercher l'Helicobacter pylori\* (ou Breath test)
- Helicobacter pylori  
 Facteur dans le dév. d'une atrophie gastrique  
 Normalisation de la vitamine B12 après éradication Hp
- Biopsie duodénum à la recherche d'une maladie coeliaque

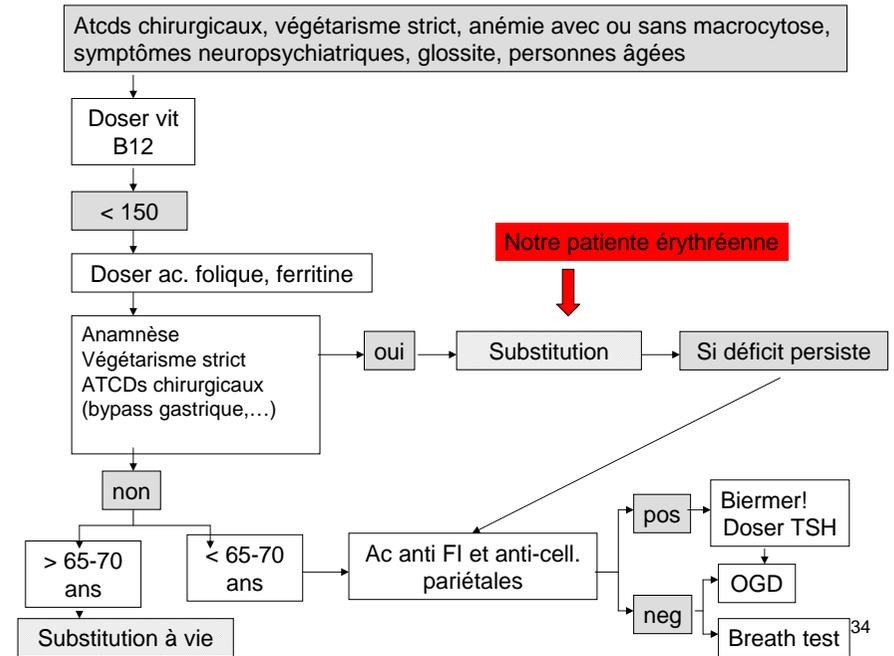
\*Kaptan et al, Arch Intern Med 2000

# Mme H.W, 1962, érythréenne MC: Paresthésies

- Erythréenne, requérante d'asile, en CH depuis 2007
- Diabète non insulino-requérant
- Se plaint de fourmillements au niveau de la plante des pieds depuis 17 ans, en exacerbation depuis 2 ans
- Ne mange plus de viande depuis 2 ans
- Résultats de la prise de sang
  - Hb 129 g/l, MCV 85.8, Lc 4 G/L, Tc 260 G/L
  - **Cyanocobalamine 97 pmol/L** (135-700 pmol/L): **et si c'était 155 pmol/L**
  - Folates 9.7 (6.6-35.4 nmol/l)
  - Ferritine pas faite



33



34

## Conclusion

- Il n'y a pas de consensus international sur la démarche diagnostique et étiologique
- Stratification de la démarche diagnostique en fonction du dosage de la Vit B12 (>200, 150-200, <150)
- Recherche étiologique se justifie en raison du risque accru de carcinome gastrique chez les patients atteints d'une maladie de Biermer
- Recherche étiologique à pondérer en fonction de l'anamnèse, des antécédents et de l'âge
- OGD: permet de mettre en évidence l'atrophie gastrique, le type d'atrophie gastrique, l'Hp, une possible coeliakie, un cancer...

35

On peut prendre le temps, notamment en l'absence de symptômes et signes évocateurs d'une anémie de Biermer ou de tr. gastro-intestinaux



36