

Vitamine B12 en pratique: quand tester? Comment tester? Et qui substituer?

Dr JEAN-PHILIPPE BRUTTIN^{a,b*}, Dre PATRICIA GILET^{c*}, Dr FRANCESCO GRANDONI^a,
Pr LORENZO ALBERIO^a, Dre LUCIE FAVRE^c et Dre MATHILDE GAVILLET^{a,d}

Rev Med Suisse 2021; 17: 582-7

La carence en vitamine B12 est fréquente en médecine ambulatoire et hospitalière, avec des conséquences neuropsychiatriques et hématologiques potentiellement sévères, nécessitant un diagnostic et un traitement adéquat. Les différents tests diagnostiques ont tous leurs limitations mais peuvent être utilisés de manière complémentaire. Nous proposons de refaire un point sur les possibilités de traitement en fonction des différentes étiologies de la carence, en mettant notamment en exergue les différents coûts des thérapies et leur prise en charge par l'assurance de base.

Vitamin B12 in practice: When to test? How to test? And who should be treated?

Vitamin B12 deficiency is common in outpatients and inpatient populations, with potentially severe neuropsychiatric and hematological impact, which requires timely diagnosis and treatment. The different diagnostic tests all have their limitations but can be combined, sequentially. We propose to review the treatment options according to the different etiologies of the deficiency, highlighting the costs of the therapies and their coverage by the health insurance.

INTRODUCTION

La carence en vitamine B12 doit être diagnostiquée, car il s'agit d'une cause réversible de trouble hématopoïétique et de symptômes neurologiques potentiellement graves. Cependant, le tableau clinique franc reste rare et on retrouvera plutôt des atteintes subcliniques avec des taux sériques de vitamine B12 limites.¹ Le diagnostic de ces formes frustes n'est pas aisé, les différentes méthodes de dosage présentant toutes certaines limites quant à leur interprétation. Dans cet article, nous proposons de refaire un point de la situation avec les aspects cliniques de la carence en vitamine B12, les différents tests diagnostiques disponibles et les recommandations actuelles de substitution.

^aService et laboratoire central d'hématologie, Département d'oncologie et département de médecine de laboratoire et pathologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService de médecine interne, CHUV, 1011 Lausanne, ^cService d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, Consultation de prévention et traitement de l'obésité, CHUV, 1011 Lausanne, ^dTransfusion interrégionale CRS, Route de la Corniche 2, 1066 Epalinges
jean-philippe.bruttin@chuv.ch | patricia.gilet@chuv.ch
francesco.grandoni@chuv.ch | lorenzo.alberio@chuv.ch
lucie.favre@chuv.ch | mathilde.gavillet@chuv.ch
*Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

ASPECTS CLINIQUES DE LA CARENCE EN VITAMINE B12

Les conséquences cliniques et biologiques d'une carence avérée sont principalement hématologiques et neuropsychiatriques (tableau 1).^{2,3} Une macrocytose prononcée (> 115 fl) est très évocatrice d'une carence en vitamine B12 (ou folates), par rapport aux autres causes possibles (par exemple: syndrome myélodysplasique, hypothyroïdie, hépatopathie, alcool, médicaments).⁴ Les atteintes neuropsychiatriques peuvent survenir indépendamment de manifestations hématologiques

TABLEAU 1		Manifestations cliniques et biologiques d'une carence en vitamine B12
Niveau anatomique	Conséquences cliniques/biologiques	
Sang - moelle hématopoïétique	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie pernicieuse ou maladie de Biermer (causée par des autoanticorps bloquant le facteur intrinsèque, les cellules pariétales gastriques ou les deux) • Anémie mégalo-blastique avec asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique (précurseurs érythroïdes et myéloïdes) • FS: macrocytose, anisocytose, absence de réticulocytose, neutrophiles hypersegmentés, leucopénie possible, thrombocytopenie, pancytopenie • Augmentation des LDH, de la bilirubine, des ASAT, et diminution de l'haptoglobine (hémolyse intramédullaire secondaire à l'érythropoïèse inefficace) • Teint jaune pâle («paille») 	
SNC - cerveau	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome confusionnel et troubles cognitifs • Symptômes psychiatriques: dépression, manie, irritabilité, paranoïa, délire, insomnie 	
Paires crâniennes	Atrophie optique, anosmie, perte de goût	
SNC - moelle épinière	<ul style="list-style-type: none"> • Myélopathie, dégénérescence spongieuse • Examen clinique: paresthésie, troubles de la proprioception, troubles de la marche (ataxie), symptômes extrapyramidaux, syndrome des jambes sans repos • Dégénérescence des cordons postérieurs 	
Système nerveux périphérique	Hypoesthésie, paresthésie, diminution de la pallesthésie, hyporéflexie, perte de force symétrique	
Système nerveux autonome	Hypotension orthostatique, incontinence, dysfonction érectile	
Système reproducteur	Infertilité	
Peau et muqueuses	Glossite, hyperpigmentation cutanée	
Général	Fatigue, risque d'ostéoporose et de fracture	

chez un quart des patients.⁵ Elles sont la manifestation de troubles de la myélinisation, classiquement au niveau des colonnes dorsolatérales de la moelle épinière, et plus rarement de la substance blanche cérébrale, des nerfs périphériques ou crâniens.⁶

ABSORPTION ET MÉTABOLISME

La vitamine B12, ou cobalamine, hydrosoluble, ne peut pas être synthétisée par le corps humain et doit obligatoirement être ingérée à partir de produits d'origine animale (viande, poisson, œufs, produits laitiers). Alors qu'une alimentation variée permet un apport minimal d'environ 2 à 3 µg/jour, dont 50 à 60% sont absorbés,² l'apport des végans n'est que de 0 à 0,25 µg/jour.⁷ Le stock corporel d'un adulte non carencé atteignant 2000 à 2500 µg, dont les deux tiers dans le foie, un déficit en vitamine B12 s'installe sur plusieurs années, le besoin quotidien étant de 1 µg.³

L'absorption de la vitamine B12 commence par sa liaison à l'haptocorrine salivaire, qui la protège de l'acidité gastrique. Puis, le facteur intrinsèque (FI), sécrété par les cellules pariétales de l'estomac, se lie à la vitamine B12 dans le duodénum, où l'haptocorrine est déliée et réabsorbée. Le complexe FI-B12 est absorbé dans l'iléon distal. Cette voie, dépendante du facteur intrinsèque, efficace mais saturable, permet une absorption de 1,5 µg/jour. Une seconde voie d'absorption par diffusion, indépendante du FI, peu efficace mais insaturable, permet une assimilation de 1 à 5% de la dose prise⁸ depuis la muqueuse buccale et rectale.⁹ Cette dernière justifie le recours à une supplémentation orale avec de hautes doses de vitamine B12.¹⁰

Au niveau plasmatique, la cobalamine se lie à 2 transporteurs:¹¹
1) l'haptocorrine sanguine (formant l'holohaptocorrine) et
2) la transcobalamine (formant l'holotranscobalamine, HoloTC) (figure 1). L'haptocorrine transporte 80% de la vitamine B12 circulante, représente une forme inactive de stockage. L'HoloTC, environ 20% du total, est la forme utilisable, ou B12 active.^{9,12}

La vitamine B12 est le cofacteur de deux réactions enzymatiques codépendantes de l'acide folique. Une carence conduit à une accumulation des précurseurs de ces réactions: l'acide méthylmalonique (MMA) et l'homocystéine (figure 1).

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA CARENCE EN B12

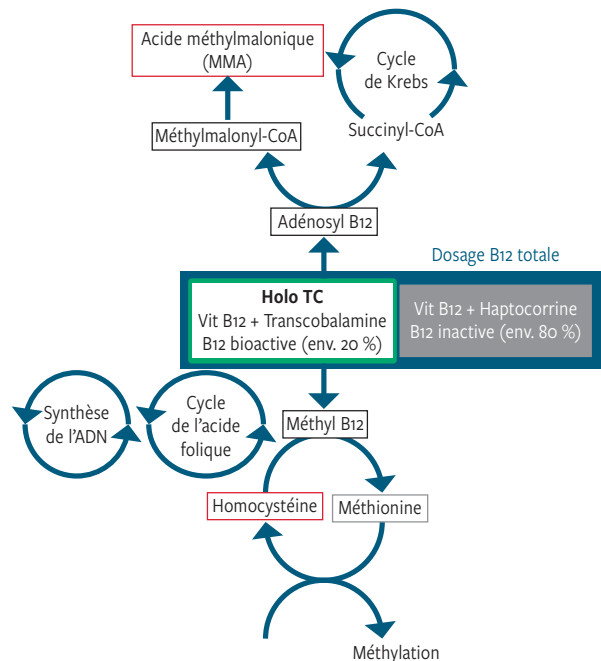
La prévalence varie fortement selon les populations étudiées, les tests et les seuils utilisés, allant de 1% à près de 15%.^{3,13-15}

Influence des seuils

Dans une étude américaine de 2011,¹⁶ une carence en vitamine B12 était retenue en cas de vitamine B12 < 148 pmol/l et MMA > 210 nmol/l. Ceci concernait 1% de la population. 2% présentaient un taux abaissé de vitamine B12 sans élévation du MMA, pouvant être une pseudo-carence en vitamine B12. Par ailleurs, 5% présentaient une élévation du MMA témoignant probablement d'une carence en vitamine B12 débutante. À noter que si le seuil de vitamine B12 est retenu à 200 pmol/l,

FIG 1 Voies métaboliques dépendant de la vitamine B12

Représentation schématique des voies métaboliques dans lesquelles la vitamine B12 est nécessaire avec, en surimpression, les principaux tests diagnostiques disponibles: a) vitamine B12 totale (cadre bleu); b) vitamine B12 active ou HoloTC (cadre vert); c) les métabolites qui s'accumulent en cas de carence en vitamine B12, le MMA et l'homocystéine (cadre rouge).
ADN: acide désoxyribonucléique; CoA: coenzyme A; HoloTC: holotranscobalamine.



(Adaptée de réf. 18).

la prévalence monte à plus de 10%. La prévalence varie d'un facteur dix, passant de 3 à près de 30% de la population selon le seuil retenu.¹⁷

Populations à risque élevé

Manque d'apports

Les végétaliens sont particulièrement à risque de développer une carence en vitamine B12 en l'absence de substitution. Les personnes âgées le sont également, par une consommation de produits d'origine animale diminuée.

Malabsorption

Les causes de carence en vitamine B12 concernent un panel large de la population et ne se restreignent pas à l'anémie de Biermer, mais récapitulent les étapes de son absorption digestive (tableau 2). Les patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique sont particulièrement à risque et un dosage annuel est recommandé. La littérature rapporte une prévalence de carence entre 20 et 34%^{3,7} au sein de cette population. Toutefois, il faut souligner que la majorité des patients étudiés prennent une supplémentation multivitaminique enrichie en vitamine B12.

Besoins augmentés

Grossesse, allaitement et croissance sont des phases de besoins accrus nécessitant de l'attention. Notamment, un nourrisson allaité par une mère carencée peut présenter un

TABLEAU 2		Causes d'une carence en vitamine B12	
Estomac			
Déficit en facteur intrinsèque	• Maladie de Biermer (anémie pernicieuse) • Intervention chirurgicale de type gastrectomie ou réduction gastrique (chirurgie bariatrique)		
Diminution acidité gastrique (défaut de libération gastrique de la vitamine B12 alimentaire)	• Médicaments (IPP, antihistaminiques H2, antiacides) • Gastrite à <i>Helicobacter pylori</i> , gastrite atrophique métaphasique autoimmune		
Intestins			
Défaut de séparation duodénale haptocorrine-vitamine B12	• Déficit en enzymes pancréatiques (pancréatectomie, mucoviscidose, alcool)		
Défaut d'absorption iléale	• Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin • Maladie cœliaque • Infections parasitaires • Flore intestinale inadaptée • Résection/by-pass iléal		
Besoins augmentés			
	• Grossesse • Lactation • Période de croissance intense		
Autres			
	• Apports insuffisants: régime végétan strict, bébé allaité par une mère carencée en vitamine B12 • Paludisme, infection VIH, tuberculose • Néomycine, metformine (modification gradient électrochimique de la membrane pariétale) • Dépendance à l'alcool ou au tabac		

déficit sévère se traduisant par un retard de développement et des séquelles neurologiques.

Patients âgés

Le déficit en vitamine B12 augmente fortement avec l'âge et les comorbidités, notamment la prévalence de la gastrite atrophique.^{18,19} Environ 6% des personnes de plus de 60 ans ont un taux de B12 bas (< 150 pmol/l) et 20% sont dans une zone grise (150-220 pmol/l).^{3,14} Selon le calcul du quotient de Fedosov prenant en compte les 4 dosages (vitamine B12, HoloTC, MMA, homocystéine), on retrouve une carence, en Suisse, chez 8% des 60 à 70 ans, 13,4% des 70 à 80 ans, et 19% chez les plus de 80 ans.¹⁵

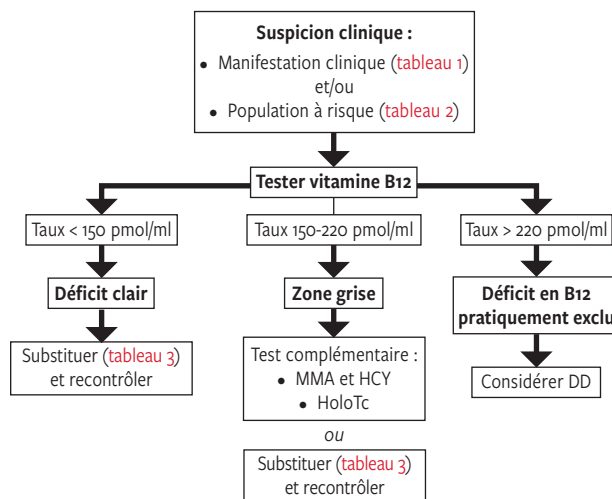
DIAGNOSTIC ET LIMITATIONS DES DIFFÉRENTES MÉTHODES

En raison du manque de fiabilité et de critères solides, la recherche d'une carence en vitamine B12 devrait être proposée en cas de symptômes ou de facteurs de risque.²⁰ Nous proposons dans l'algorithme de la **figure 2** une hiérarchisation des tests en cas d'indication à une investigation.

En pratique, la mesure directe de la vitamine B12 totale est le test le plus répandu. La vitamine B12 en circulation est principalement liée à 2 protéines de transport, la transcobalamine et l'haptocorrine. Seule la fraction liée à la transcobalamine (HoloTC) (10-20%) est biodisponible, et donc biologiquement active.^{16,17}

FIG 2 Algorithme d'investigation d'une carence en vitamine B12

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



(Adaptée de réf.26).

De nombreux laboratoires utilisent un seuil de 148 pmol/l, ce qui offre une excellente sensibilité (95%) pour identifier les déficits symptomatiques (tableau 3).^{2,25} Certaines recommandations internationales proposent une synthèse pragmatique que nous soutenons (figure 2): taux sérique de vitamine B12 > 220 pmol/l = dans les normes, déficit peu probable; 150-220 pmol/l = zone grise; < 150 pmol/l = compatible avec un déficit.

La bonne interprétation des résultats doit tenir compte des éléments suivants: 1) Les valeurs varient significativement entre les dosages pour un même individu.²² 2) Étant donné que la mesure de la vitamine B12 totale inclut également la forme liée à l'haptocorrine (80 à 96% du total), biologiquement inactive, le résultat peut être faussement abaissé en cas de déficit en haptocorrine. Il s'agit alors de patients asymptomatiques avec un taux de vitamine B12 totale abaissé et une HoloTC normale sans augmentation du MMA. Le déficit en haptocorrine peut être congénital ou induit. Le dosage de l'haptocorrine n'est pas disponible en pratique courante, mais son déficit n'est pas rare et concernerait jusqu'à 15% des patients avec un taux de vitamine B12 abaissé.^{3,23} 3) Inversement, certaines conditions peuvent induire une augmentation de l'haptocorrine et ainsi masquer une carence en vitamine B12.²⁴ 4) Les autoanticorps de la maladie de Biermer peuvent interférer avec le test et augmenter artificiellement le taux de vitamine B12.

La mesure directe de l'HoloTC a une performance très légèrement supérieure,^{2,21,25,26} mais son coût plus élevé (environ le double du test global) et sa disponibilité réduite en font un test de deuxième intention pour des cas sélectionnés.

Comme mentionné précédemment, un déficit en vitamine B12 conduit à l'accumulation de MMA et d'homocystéine

TABLEAU 3 Investigations d'une carence en vitamine B12

Plusieurs dosages existent, sans consensus clair sur le gold standard ni les seuils diagnostiques. Ces différents dosages sont détaillés ci-dessous avec leurs caractéristiques biologiques et techniques. La corrélation entre ces différents tests n'est pas parfaite et leur sensibilité/spécificité varie selon les seuils utilisés. Ac: anticorps; ECLIA: Electro-Chemiluminescence Immuno-Assay; ELISA: Enzyme Linked Immuno-Sorbent Assay; FI: facteur intrinsèque; HPLC: High Performance (or Pressure) Liquid Chromatography; LC-MS/MS: Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry; MMA: méthylmalonate; ND: non déterminé; Sens.: sensibilité; Spéc.: spécificité.

Test	Méthode	Facteurs confondants		Sensibilité/ Spécificité
		Élévation du taux	Diminution du taux	
Vitamine B12 totale (sérum)	ECLIA de liaison compétitive: dissociation des transporteurs plasmatiques et liaison avec FI extrinsèque; puis quantification du FI résiduel	Via augmentation du taux circulant d'haptocorrine: <ul style="list-style-type: none"> • Tumeur occulte (en particulier néoplasie myéloproliférative) • Hépatopathie (en particulier cirrhose alcoolique) • Insuffisance rénale avancée • Anticorps antifacteur intrinsèque (interférence avec la méthode de mesure) 	Déficit en haptocorrine congénital ou acquis dans le contexte de: <ul style="list-style-type: none"> • Grossesse • Contraception orale • Infection VIH • Myélome multiple • Carence en folate • Traitement par diphénylhydantoïne 	Limite < 148 pmol/l: Sens. 95-97%; Spéc. < 80 Limite > 220 pmol/l [2, 25]
Holo transcobalamine	ELISA	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale • Activation macrophagique • Autoanticorps contre la transcobalamine 		Limite < 20-45 µmol/l: Sens. 46-89%; Spéc. ND [2, 25]
MMA	LC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale • Maladie hépatique • Pullulation bactérienne intestinale • Hypovolémie 		Limite > 400 nmol/l: Sens. 95-98%; Spéc. mauvaise en cas d'insuffisance rénale [2, 25]
Homocystéine	HPLC	<ul style="list-style-type: none"> • Carence en vitamines B9, B6, B2 • Insuffisance rénale • Tabac, alcool et café • Hypothyroïdie • Hypovolémie • Psoriasis • Maladies neurodégénératives 		Limite > 15 µmol/l: Sens 95-96%; Spéc. ND [2, 25]

(figure 1). La mesure du MMA est souvent considérée comme le gold standard diagnostique de la carence en vitamine B12, mais sa corrélation avec la clinique est incertaine, notamment en cas d'insuffisance rénale.^{15,27} Le dosage de l'homocystéine, aussi sensible, n'est pas spécifique de la carence en B12, mais est également augmenté en cas de carences en folates, tabagisme actif, consommation d'alcool ou insuffisance rénale.²⁵

Nous proposons de doser en première intention la vitamine B12 totale.²⁸ En cas de doute, la mesure du MMA ou l'HoloTC peuvent intervenir en complément pour orienter la suspicion (figure 2). Alternativement, un traitement d'épreuve par vitamine B12 peut être instauré sur la base d'une clinique compatible malgré des résultats de laboratoire non conclusifs, le risque de surdosage étant minime.

Le diagnostic de la carence en vitamine B12 durant la grossesse est complexe. D'une part, il s'agit d'une période de besoins accrus, et la supplémentation systématique en acide folique durant le premier trimestre peut précipiter une carence latente. D'autre part, il existe une baisse physiologique du taux d'haptocorrine lors de la grossesse, justifiant des normes adaptées à cette population.²⁹ Recourir systématiquement au dosage de l'HoloTC permettrait de s'affranchir de cet impact,³⁰ mais au vu de l'impact délétère de la carence en B12 pour le développement de l'enfant (in utero et au cours de l'allaitement), de l'absence de toxicité et du coût peu élevé de la substitution, nous recommandons plutôt une substitution

empirique, reconnue sans risque pour le fœtus,³¹ et un contrôle du taux dans le post-partum.¹⁷

INDICATION ET SCHÉMAS DE SUBSTITUTION

En présence d'une carence avérée, plusieurs schémas de substitution existent (tableau 4). Le traitement préférentiel dépend de l'urgence et de l'étiologie. La fréquence est à adapter en fonction de l'amélioration clinique et du suivi biologique. La résolution de l'anémie mégalo-blastique est en général rapide (6 à 8 semaines). Les symptômes neurologiques peuvent quant à eux s'aggraver dans un premier temps avant de régresser en quelques semaines ou mois.

Traitement parentéral

Les atteintes neurologiques justifient une correction rapide par voie parentérale, il en va de même pour les malabsorptions sévères (anémie pernicieuse, gastrectomie partielle ou totale, chirurgie bariatrique, résection iléale, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin). Ce traitement est historiquement donné selon le schéma de 1 mg intramusculaire (IM) 1 fois par jour pendant une semaine, puis 1 fois par semaine pendant 1 mois, puis 1 fois par mois, à vie.² En cas de risque hémorragique (anticoagulation, plaquettes < 50 G/l notamment), la cyanocobalamine peut, par précaution, être administrée en sous-cutané, toutefois sans amélioration significa-

TABLEAU 4 Modalité de substitutions face à une carence en vitamine B12

^aCalculée d'après Carmel et coll.³

Cpr: comprimés; IM: intramusculaire; inj: injectable; LAMal: loi fédérale sur l'assurance-maladie; SC: sous-cutanée.

Forme d'administration	Posologie	Préparations	Contenu en vitamine B12 par dose (rétention ^a)	Coûts
IM (ou SC en cas de contre-indication aux injections intramusculaires)	Dose de charge en cas de situation urgente (symptômes, grossesse): 1000 µg IM 1 x/ jour pendant 5 jours, puis 1 x/ semaine pendant 4-8 semaines, puis 1 x/mois à vie	<ul style="list-style-type: none"> Vitamine B12 Amino sol inj 1000 mcg Vitarubin sol inj 1000 mcg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> 1000 µg (150 µg) 1000 µg (150 µg) 	Environ 250-300 francs pour la charge et le maintien la première année (1,70 franc/dose + 10 francs par injection selon TARMED) puis environ 140 francs/an Pris en charge par la LAMal
Orale	Malabsorption: 500-2000 µg/ jour per os à vie	<ul style="list-style-type: none"> Benexol B12 Vitasprint B12 	<ul style="list-style-type: none"> 1000 µg (11 µg) 500 µg (9 µg) 	<ul style="list-style-type: none"> 1,5 franc/dose (550 francs/an) 3,5 francs/dose (1278 francs/an) Non pris en charge par la LAMal
	Insuffisance d'apports: 2-10 µg/ jour per os en complément alimentaire	<ul style="list-style-type: none"> Bécozyme forte Andreavit Berocca Burgerstein geriatricum Supradyn Energy Supradyn 50+ 	<ul style="list-style-type: none"> 10 µg (1,6 µg) 2,6 µg (1,3 µg) 10 µg (1,6 µg) 12 µg (1,6 µg) 4 µg (1,4 µg) 1,5 µg (0,8 µg) 	<ul style="list-style-type: none"> 0,27 franc/dose (99 francs/an) 0,50 franc/dose (183 francs/an) 0,70 franc/dose (255 francs/an) 0,57 franc/dose (208 francs/an) 0,78 franc/dose (285 francs/an) 0,78 franc/dose (285 francs/an) Non pris en charge par la LAMal sauf Bécozyme, limité à 80 cpr/an
Spray nasal	500 µg par push: 1 push dans 1 narine 1-2 x/semaine	<ul style="list-style-type: none"> Préparation magistrale 	<ul style="list-style-type: none"> 500 µg (30 µg) 	<ul style="list-style-type: none"> Environ 0,30 franc/dose (10 ml = 31,20 francs pour un an) Préparation magistrale prise en charge par la LAMal

tive de la douleur au site d'injection. La voie intraveineuse (IV) est déconseillée en raison d'une élimination rapide.

Traitement oral

La malabsorption due aux médicaments ou à une gastrite peut être traitée oralement par des comprimés hautement dosés en B12 (0,5-1 mg/jour) à vie² dont l'absorption passive est indépendante du FI.^{2,32} C'est également le cas pour la phase d'entretien du traitement des malabsorptions sévères (1-2 mg 1 fois par jour au lieu de l'injection IM mensuelle). L'insuffisance d'apport peut être substituée par des comprimés moins dosés en vitamine B12, après correction initiale par dose de charge si nécessaire (**tableau 4**).

Voie intranasale

Un spray nasal d'hydroxocobalamine, dont la biodisponibilité est supérieure à la voie orale, peut être prescrit sous forme de préparation magistrale. Cette voie de substitution est peu onéreuse et aisée pour les substitutions chroniques (1 push de 500 µg 1 à 2 fois par semaine en traitement d'entretien).

Traitement des carences multiples

En cas de carence concomitante en folates (vitamine B9), la substitution en vitamine B12 doit être débutée en premier pour éviter que la substitution en acide folique puise dans les dernières réserves de B12 et entraîne une dégénérescence combinée subaiguë de la moelle. En cas d'anémie avec une

carence isolée en vitamine B12, un traitement de substitution en acide folique devrait également être débuté.¹²

CONCLUSION

Le diagnostic d'une carence en vitamine B12 est délicat en dehors des formes cliniques franches qui restent rares. Aucun test n'est établi comme gold standard et la sensibilité et la spécificité des différents tests varient grandement en fonction de la situation clinique et du seuil utilisé. Dans les situations floues, il peut donc être utile d'associer un deuxième dosage. La recherche d'une carence en vitamine B12 devrait se limiter aux suspicions cliniques ou aux situations à risque afin d'éviter un diagnostic erroné et des substitutions inutiles.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les tests diagnostiques actuellement disponibles ont tous leurs limitations
- Ils permettent d'identifier trois cas de figure: carence claire, carence exclue ou «zone grise»
- Dans ce dernier cas, si le patient appartient à une catégorie à risque ou présente une clinique compatible, une substitution empirique est justifiée, avec un suivi de l'évolution clinicobiologique
- En cas de carence concomitante en folates (vitamine B9), la substitution en vitamine B12 doit être débutée en premier pour éviter d'épuiser les dernières réserves de B12 et précipiter une atteinte neurologique

1 Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 Deficiency – A 21st Century Perspective. *Clin Med (Lond)* 2015;15:145-50.

2 **Stabler SP. Clinical Practice. Vitamin B12 Deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60.

3 **Carmel R. How I Treat Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Blood* 2008;112:2214-21.

4 Kaferle J, Strzoda CE. Evaluation of Macrocytosis. *Am Fam Physician* 2009;79:203-8.

5 Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric Disorders Caused by Cobalamin Deficiency in the Absence of Anemia or Macrocytosis. *N Engl J Med* 1988;318:1720-8.

6 Edward JA, Bowman A, Heppe DB. Reversible Neurogenic Dysphagia: A Rare Presentation of Vitamin B12 Deficiency. *eNeurologicalSci* 2018;13:31-2.

7 Allen LH. Causes of Vitamin B12 and Folate Deficiency. *Food Nutr Bull* 2008;29(Suppl.2):S20-34; discussion S35-7.

8 Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral Treatment of Pernicious Anemia with High Doses of Vitamin B12 without Intrinsic Factor. *Acta Med Scand* 1968;184:247-58.

9 Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CBF, Nexø E, Moestrup SK. Vitamin B12 Transport from Food to the Body's Cells—a Sophisticated, Multistep Pathway. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:345-54.

10 Wang H, Li L, Qin LL, et al. Oral Vitamin B12 Versus Intramuscular Vitamin B12 for Vitamin B12 Deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD004655.

11 Boulat 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.

12 Hunt AD, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 Deficiency. *BMJ* 2014;349:g5226.

13 Stouten K, Riedl JA, Droogendijk J,

et al. Prevalence of Potential Underlying Aetiology of Macrocytic Anaemia in Dutch General Practice. *BMC Fam Pract* 2016;17:113.

14 Allen LH. How Common Is Vitamin B-12 Deficiency? *Am J Clin Nutr* 2009;89:693S-6S.

15 *Risch M, Meier DW, Sakem B, et al. Vitamin B12 and Folate Levels in Healthy Swiss Senior Citizens: A Prospective Study Evaluating Reference Intervals and Decision Limits. *BMC Geriatr* 2015;15:82.

16 Bailey RL, Carmel R, Green R, et al. Monitoring of Vitamin B-12 Nutritional Status in the United States by Using Plasma Methylmalonic Acid and Serum Vitamin B-12. *Am J Clin Nutr* 2011;94:552-61.

17 Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cobalamin and Folate Disorders. *Br J Haematol* 2014;166:496-513.

18 **Green R, Allen LA, Bjørke-Monsen AL, et al. Vitamin B12 Deficiency. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17040.

19 Tillemans MP, 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. *Curr Ther Res Clin Exp* 2014;76:21-5.

20 Braillard O, Perron NJ, Casini A, Samii K, Rufenacht P. Hypovitaminose B12 : quoi de neuf ? *Rev Med Suisse* 2012;8:1805-10.

21 Heil SG, de Jonge R, de Rotte MCFJ, 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(Pt 2):184-9.

22 Solomon LR. Low Cobalamin Levels as Predictors of Cobalamin Deficiency: Importance of Comorbidities Associated with Increased Oxidative Stress.

Am J Med 2016;129:115.e9-115.e16.

23 Carmel R. Mild Transcobalamin I (Haptocorrin) Deficiency and Low Serum Cobalamin Concentrations. *Clin Chem* 2003;49:1367-74.

24 Green R. Vitamin B12 Deficiency from the Perspective of a Practicing Hematologist. *Blood* 2017;129:2603-11.

25 Oberley MJ, Yang DT. Laboratory Testing for Cobalamin Deficiency in Megaloblastic Anemia. *Am J Hematol* 2013;88:522-6.

26 Herrmann W, Obeid R. Utility and Limitations of Biochemical Markers of Vitamin B12 Deficiency. *Eur J Clin Invest* 2013;43:231-7.

27 Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and Treatment of Vitamin B12 Deficiency—an Update. *Haematologica* 2006;91:1506-12.

28 Mürner R., Herent R, Court S, Samii K, Plan PA. Présentation inhabituelle d'un déficit en vitamine B12. *Rev Med Suisse* 2018;14:159-61.

29 Koebnick C, Heins UA, Dagnelie PC, et al. Longitudinal Concentrations of Vitamin B12 and Vitamin B12-binding Proteins during Uncomplicated Pregnancy. *Clin Chem* 2002;48:928-33.

30 Morkbak AL, Hvas AM, Milman N, Nexø E. Holotranscobalamin Remains Unchanged during Pregnancy. Longitudinal Changes of Cobalamins and their Binding Proteins during Pregnancy and Postpartum. *Haematologica* 2007;92:1711-2.

31 Delaloye JF, Panchaud A, Buclin T. Médicaments, grossesse et lactation. 4e éd. Chêne-Bourg: Éditions Médecine et Hygiène, 2015.

32 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;CD004655.

* à lire
** à lire absolument