

Vitamine B12 : supplémentation chez l'adulte

Synthèse

La voie parentérale est privilégiée pour le traitement d'un déficit en vitamine B12 chez les patients symptomatiques et les situations à risque. Le schéma généralement proposé est 1mg/jour de cyanocobalamine pendant 1 semaine, puis 1mg/semaine pendant 1 mois, puis 1mg/mois pour une durée à définir au cas par cas.

La voie orale semble être une alternative efficace dans les autres situations (1-2 mg/j); elle évite l'inconfort, les inconvénients et les coûts des injections. Depuis janvier 2023, VITARUBIN Oral cpr pell 1000mcg est disponible en Suisse, il contient de la vitamine B12 seule et est remboursé par l'assurance de base.

La voie nasale serait possible aussi, bien que moins étudiée ; un spray nasal peut être prescrit en préparation magistrale.

Introduction

Physiologie

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble présente dans les aliments d'origine animale (viande, œufs, produits laitiers); l'absorption orale de la vitamine B12 intervient par deux mécanismes distincts^(1,2):

- Le système facteur intrinsèque (FI)-dépendant : dans le milieu acide de l'estomac, la cobalamine est libérée des protéines alimentaires auxquelles elle est fixée et elle se lie au FI sécrété par les cellules pariétales qui permet l'absorption du complexe FI-B12 dans l'iléon. Ce système est saturable.
- La diffusion simple : concerne entre 1 et 5% de l'apport alimentaire. Cette voie est insuffisante pour un apport alimentaire habituel, mais elle présente l'avantage d'être non saturable.

Selon le régime alimentaire, l'apport quotidien varie entre 5 et 7 mcg alors que l'apport journalier recommandé chez un adulte est de de 4 mcg/jour⁽³⁾. La vitamine B12 est principalement stockée dans le foie et ses réserves sont estimées être entre 2 et 5 mg, ce qui permet de couvrir les besoins pendant 3 à 4 ans⁽⁴⁾.

Causes et manifestations cliniques d'un déficit en vitamine B12

Un déficit en vitamine B12 peut avoir plusieurs causes dont un déficit d'apport (végétarisme, végétalisme) ou d'absorption (résection ou maladie inflammatoire de l'intestin), un défaut de sécrétion du FI (anémie pernicieuse), des médicaments (IPP, metformine)⁽¹⁾.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes du déficit en vitamine B12 sont hématologiques (anémie macrocytaire) et neuropsychiatrique (polyneuropathie, ataxie). En effet, la vitamine B12 joue un rôle crucial dans la synthèse d'ADN et ARN ; un déficit peut donc perturber leur synthèse. Les cellules hématopoïétiques étant les cellules qui se divisent le plus rapidement dans le corps, elles sont les premières à souffrir d'un manque de vitamine B12. Le mécanisme par lequel un déficit en vitamine B12 affecte les fonctions neuronales est peu clair⁽⁵⁾.

Définition d'un déficit de vitamine B12^(1,6)

La prévalence d'un déficit en vitamine B12 est élevée et varie fortement selon les populations étudiées, les tests et les seuils utilisés, allant de 1 % à près de 15 %. Le déficit en vitamine B12 augmente fortement avec l'âge et les comorbidités, notamment la prévalence de la gastrite atrophique.

En dépit de sa faible reproductibilité et de sa sensibilité - spécificité modérée, le dosage de la cyanocobalamine est communément utilisé en raison de son faible coût et de sa grande disponibilité. Les limites varient entre les laboratoires, mais on peut retenir les valeurs suivantes : < 150 pmol/L : déficit très probable; 150-220 pmol/L : zone grise (év. faire des tests complémentaires); > 220 pmol/L : déficit très improbable.

Principes généraux de l'administration de vitamine B12

Il n'y a pas de recommandations internationales uniformes, on trouve dans la littérature des propositions d'experts basées sur la littérature disponible. Dans la plupart des pays, le traitement standard d'un déficit en vitamine B12 consiste en une administration parentérale, malgré les preuves d'efficacité de la voie orale⁽⁷⁾.

Prévention et traitement

- **Prévention**

La prévention n'est en principe pas nécessaire chez les individus qui ont une alimentation variée. Cependant, certaines situations sont associées à un plus grand risque de déficit dont le régime végétarien et végétalien et la chirurgie gastrique ou bariatrique. La voie orale est appropriée dans un contexte de prévention ^(8,9).

- **Traitement**

Approches courantes, selon la situation et la cause du déficit ^(2,6,10):

- **Symptômes sévère et situations à risque** (anémie symptomatique, troubles neurologiques ou neuropsychiatriques, grossesse, anémie pernicieuse, atteinte de la muqueuse) : **l'administration parentérale est à privilégier** dans ces situations.
- **Autres situations**: les patients peuvent être traités par **voie orale** car l'absorption est supposée normale mais cela nécessiterait un **suivi plus rapproché** de la réponse au traitement et une bonne **observance thérapeutique**.

Durée de traitement:

La durée de traitement dépend de la cause initiale et de la persistance du déficit. Le traitement dure toute la vie pour les patients faisant face à une cause non réversible (anémie pernicieuse, bypass). Si la cause du déficit peut être éliminée ou traitée (anorexie, déficit induit par un médicament), la supplémentation peut être abandonnée une fois le déficit corrigé ^(7,10).

Posologies et voies d'administration

Plusieurs voies d'administration ont été étudiées pour la vitamine B12.

- **Parentérale**

Il s'agit de la voie traditionnelle pour le traitement des patients avec un déficit en vitamine B12. La cyanocobalamine est généralement administrée par injection **intramusculaire**, mais elle peut également être administrée par voie **sous-cutanée** ; la voie intraveineuse est possible mais déconseillée en raison d'une élimination rapide. Il n'existe pas d'évidence en faveur d'un schéma plutôt qu'un autre et divers schémas sont proposés selon les sources. Le schéma suivant, facile à mémoriser, est historiquement utilisé pour le traitement d'un déficit en vitamine B12 par voie IM/SC: cyanocobalamine **1mg/j pendant 1 semaine, puis 1mg/semaine pendant 1 mois, puis 1mg/mois pour une durée à définir** ^(2,6,10). L'hydroxocobalamine se distingue par des propriétés pharmacocinétiques différentes et sa dose de maintenance s'administre tous les 2-3 mois ^(10,11).

- **Orale**

Plusieurs études ont montré que l'administration orale de vitamine B12 (1-2 mg/j) est efficace et non inférieure à la voie intramusculaire dans le traitement du déficit en vitamine B12 ^(12,13). Des doses de 0.5-2mg/jour permettent une absorption par diffusion simple ^(6,10). Des doses plus faibles peuvent être utilisées en cas de déficit d'apport ^(6,14). Un traitement oral présente l'avantage d'éviter l'inconfort, les inconvénients et les coûts par rapport à des injections fréquentes.

Une revue Cochrane de 2018 a étudié l'efficacité de la vitamine B12 orale versus intramusculaire dans le traitement du déficit en vitamine B12 ⁽¹²⁾. Trois RCT étaient éligibles ; schémas testés : 1mg/j de cobalamine PO ou IM pdt 10j, puis 1x/semaine pdt 4 semaines, puis 1x/mois pdt 3 mois ⁽¹⁵⁾; cyanocobalamine, 1mg IM à J1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60, et 90 ou 2mg/j PO pdt 120 jours ⁽¹⁶⁾; vitamine B12 sans précision de la forme, 1M 1mg/j pdt 1 semaine puis 1mg/semaine pdt 8 semaines, PO 1mg/j pdt 3 mois ⁽¹⁷⁾. Elles ont montré que la substitution de vitamine B12 per os a la même efficacité – sécurité que la voie intramusculaire tout en étant moins chère. Cependant, le niveau d'évidence est bas, principalement à cause du petit nombre d'études et de patients. Nouvelle RCT parue en 2020, 283 patients, IM : 1 mg/2j pdt 2 semaines, puis 1mg/semaine pdt 6 semaines, puis 1mg/mois jusqu'à 1 an ; PO : 1mg/j pdt 8 semaines puis 1mg/sem jusqu'à 1 an ; non infériorité à 8 semaines, PO très légèrement inférieur à 1 an, suggérant une dose de maintenance de 2mg/sem chez les patients avec un déficit très important ⁽¹³⁾.

- **Intranasale**

Selon une étude de petite taille chez l'adulte (6 patients), l'administration de vitamine B12 par voie intranasale à une dose de 1.5mg/semaine a permis de normaliser les taux de vitamine B12 ⁽¹⁸⁾. Cependant, **l'utilisation de formes intranasales ne serait pas recommandée** car cette modalité d'application reste insuffisamment étudiée, expose à une variabilité d'absorption, à des rhinorrhées et le coût de ces dispositifs est élevé ⁽¹⁰⁾.

- **Sublinguale**

Selon une étude de petite taille chez l'adulte (18 patients), l'administration de vitamine B12 par voie sublinguale à une dose de 2mg/jour a également permis une normalisation des taux de vitamine B12 ⁽¹⁹⁾. D'autres études ont montré que l'administration sublinguale de vitamine B12 était au moins aussi efficace que l'administration intramusculaire ^(14,20,21) ou orale ⁽²²⁾; cependant, rien dans les méthodologies ne permet de s'assurer que la vitamine B12 a réellement été administrée par voie sublinguale et non orale.

Références

1. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency - UpToDate 2020
2. Braillard D, Casini A, Samii K, Rufenacht P, Junod PN. [Vitamin B12 deficiency: what's new?]. Rev Med Suisse. 26 sept 2012;8(355):1805-10.
3. Valeurs de référence DACH [Internet]. Disponible sur: <http://www.sge-ssn.ch/fr/science-et-recherche/denrees-alimentaires-et-nutriments/recommandations-nutritionnelles/valeurs-de-reference-dach/>
4. Rufenacht P, Mach-Pascual S, Iten A. [Vitamin B12 deficiency: a challenging diagnosis and treatment]. Rev Med Suisse. 15 oct 2008;4(175):2212-4, 2216-7.
5. Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies - UpToDate 2021
6. BRUTTIN J-P. Vitamine B12 en pratique : quand tester ? Comment tester ? Et qui substituer ? RMS. 2021; 17 : 582-7.
7. Andrés E, Zulficar A-A, Vogel T. State of the art review: oral and nasal vitamin B12 therapy in the elderly. QJM. 1 janv 2020;113(1):5-15.
8. Treatment of vitamin B12 and folate deficiencies - UpToDate 2021
9. Mechanick JL, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE PERIOPERATIVE NUTRITION, METABOLIC, AND NONSURGICAL SUPPORT OF PATIENTS UNDERGOING BARIATRIC PROCEDURES - 2019 UPDATE. Endocr Pract. déc 2019;25(12):1346-59.
10. Treatment of vitamin B12 and folate deficiencies - UpToDate 2020
11. swissmedicinfo.ch.
12. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. Cochrane Database Syst Rev. 15 2018;3:CD004655.
13. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I, et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). BMJ Open. 20 août 2020;10(8):e033687.
14. Del Bo' C, Riso P, Gardana C, Brusamolino A, Battezzati A, Ciappellano S. Effect of two different sublingual dosages of vitamin B12 on cobalamin nutritional status in vegans and vegetarians with a marginal deficiency: A randomized controlled trial. Clin Nutr. 2019;38(2):575-83.
15. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. Clin Ther. déc 2003;25(12):3124-34.
16. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. Blood. 15 août 1998;92(4):1191-8.
17. Arun Ramaswamy Saraswathy, Amit Dutta, Ebby G. Simon, Ashok Chacko. Randomized Open Label Trial Comparing Efficacy of Oral Versus Intramuscular Vitamin B12 Supplementation for Treatment of Vitamin B12 Deficiency. AGA Abstracts. 2012;S-216.
18. Slot WB, Merkus FW, Van Deventer SJ, Tytgat GN. Normalization of plasma vitamin B12 concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B12-deficient patients. Gastroenterology. août 1997;113(2):430-3.
19. Delpre G, Stark P, Niv Y. Sublingual therapy for cobalamin deficiency as an alternative to oral and parenteral cobalamin supplementation. Lancet. 28 août 1999;354(9180):740-1.
20. Bensky MJ, Ayalon-Dangur I, Ayalon-Dangur R, Naamany E, Gafter-Gvili A, Koren G, et al. Comparison of sublingual vs. intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency. Drug Deliv Transl Res. juin 2019;9(3):625-30.
21. Tuğba-Kartal A, Çağla-Mutlu Z. Comparison of Sublingual and Intramuscular Administration of Vitamin B12 for the Treatment of Vitamin B12 Deficiency in Children. Rev Invest Clin. 22 déc 2020;72(6):380-5.
22. Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, Garty M. Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route. Br J Clin Pharmacol. déc 2003;56(6):635-8.

Aperçu des produits contenant de la vitamine B12 disponibles en Suisse et à l'étranger

Nom	Voie	Forme de Vit B12	Dose Vit B12	Autres composants	Posologie fabricant	PP (PA) en CHF	Remise	Remboursé
<i>Suisse</i>								
Benexol® B12 cpr.	Po	CC	1mg	vit B1 250mg, vit B6 250mg	1 cpr/j	*(45.80/ 50pc)	Sur ordonnance	non
Becozym® forte	Po	CC	10mcg	vit B1 15mg, vit B2 15mg, vit B6 10mg	1-3 drag/j	5.30/20pc	Sans ordonnance	oui (80pc/an)
Vitamine B12® spr. nas. PM	In	CC	500mcg /spr	-	-	39.70/pc	Sur ordonnance	oui
VITARUBIN Oral cpr pell	Po	CC	1mg	-	1 à 2 cpr/j	19.30/30pc	Sans ordonnance	oui
Vitarubine® sol. inj.	Inj	CC	1mg	-	1000 mcg tous les 2 j à 1000 mcg par mois	1.90/pc	Sur ordonnance	oui
Vitarubine® Dépôt sol. inj.	Inj	HC	1mg	-	1000 mcg 2-3x/sem à 1000mcg tous les 2-3 mois	2.90/pc	Sur ordonnance	oui
<i>Compléments alimentaires (non exhaustif):</i>								
Alpinamed B12 Trio spray 30ml	In/po	HC, MC,DC	100mcg /spr (0.1ml)	-	1 à 5 pulvérisations par jour	*(16.50/pc)	Sans ordonnance	non
Burgerstein Vitamin B12 Boost cpr	Po	MC	500mcg	-	1 cpr/j	*(12.45/100cpr)	Sans ordonnance	Non
Chrisana Vitamin B12 cpr	Po	MC	500mcg	-	1 cpr/j	27.90/180cpr	Sans ordonnance	non
<i>Etranger (non exhaustif)</i>								
B12 Ankermann® cpr. (D)	Po	CC	1mg	-	1-4 cpr/j	nd	nd	non
Nascobal® spr. nas. (USA)	In	CC	500mcg /spr	-	1 dose/semaine dans 1 narine	nd	nd	non

En gras : médicament en liste hospitalière ; po : orale ; inj : injectable ; in : intranasale ; CC : cyanocobalamine ; HC : hydroxocobalamine ; MC : méthylcobalamine ; DC : désoxyadénosylcobalamine ; PM : préparation magistrale ; PP : prix public ; PU ; prix achat ; *médicament sans prix public, l'officine détermine son prix sur la base du prix d'usine; **le contenu des ampoules de Vitarubine® sol. inj. peut être bu après dilution dans verre d'eau; nd : non déterminé.