

Vitamine B12 : supplémentation

Synthèse

La voie parentérale est privilégiée pour le traitement d'une carence en vitamine B12 pour 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 (1-2mg/j) ; elle évite l'inconfort, les inconvénients et les coûts des injections fréquentes. Les médicaments oraux disponibles en Suisse sont la Vitamine B12 Amino® (le contenu des ampoules peut être bu) et le Benexol® (avec vitamines B1 et B6). Il existe des comprimés à 0.5mg de vitamine B12 enregistrés comme compléments alimentaires. 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) ^(1,2). L'absorption orale de la vitamine B12 dépend de deux mécanismes distincts

- 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.
- Le système facteur intrinsèque (FI)-dépendant : dans le milieu gastrique acide, la vitamine B12 se lie au FI qui permet l'absorption du complexe FI-B12 dans l'iléon. Ce système est 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'une carence en vitamine B12 ⁽¹⁾

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

Les manifestations cliniques les plus fréquentes de la carence en vitamine B12 sont hématologiques (anémie macrocytaire) et neuropsychiatrique (polyneuropathie, ataxie).

Epidémiologie ^(1,2)

La prévalence d'un déficit en vitamine B12 est élevée dans la population générale (entre 5 et 60% selon la définition utilisée). Elle est plus forte dans la population gériatrique (12 à 14%) et institutionnalisées (30 à 40%).

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 : > 300 pmol/L : déficit improbable ; 150-300 pmol/L : zone intermédiaire ; < 150 pmol/L : déficit très probable.

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 ⁽⁵⁾.

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 probablement la plus appropriée dans un contexte de prévention ⁽⁶⁾.

• Traitement

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

- **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 de la déficience. Le traitement dure toute la vie pour les patients faisant face à une cause non réversible (anémie pernicieuse, bypass). Si la cause de la déficience peut être éliminée ou traitée (anorexie, déficit induit par un médicament), la supplémentation peut être abandonnée une fois le déficit corrigé ^(5,6).

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. Elle est généralement administrée par injection **intramusculaire**, mais elle peut également être administrée par voie **intraveineuse** ou **sous-cutanée**. 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 souvent utilisé dans nos établissements 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** ^(2,5-7). La cyanocobalamine et l'hydroxocobalamine se distinguent par des propriétés pharmacocinétiques différentes, la dose de maintenance de cyanocobalamine est administrée chaque mois alors que celle d'hydroxocobalamine tous les 2-3 mois ^(6,8).

- **Orale**

Plusieurs études ont montré que l'administration orale de vitamine B12 est efficace ⁽⁹⁾. Des doses de **1-2mg/jour** permettent une absorption par diffusion simple ⁽⁶⁾. Des doses plus faibles (0.35mg 1x/semaine) ont permis d'obtenir la même valeur cible que des doses élevées (2mg 1x/semaine) chez 40 patients véganes ou végétariens ⁽¹⁰⁾. 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 ⁽⁹⁾. Trois RCT étaient éligibles (schémas testés : 1mg/j de cobalamine PO ou IM pendant 10j, puis 1x/semaine pendant 4 semaines, puis 1x/mois pendant 3 mois ⁽¹¹⁾; cyanocobalamine, 1mg IM à J1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60, et 90 ou 2mg/j PO pdt 120 jours ⁽¹²⁾; vitamine B12 sans précision de la forme, 1mg/j pdt 1 semaine puis 1mg/semaine pdt 8 semaines, PO 1mg/j pdt 3 mois ⁽¹³⁾). 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.

- **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 ⁽¹⁴⁾. 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 ⁽⁶⁾.

- **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 ⁽¹⁵⁾. D'autres études prétendent avoir étudié l'administration sublinguale de vitamine B12. Cependant, rien dans les méthodologies ne permet de s'assurer qu'il s'agit réellement d'une administration sublinguale et non orale (comprimés orodispersibles) ^(10,16).

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
Vitamine B12 Amino® sol. Inj.	Inj (po**)	CC	1mg	-	250-1000 mcg tous les 2 j à 100-200 mcg par mois	1.80/pc	Sur ordonnance	oui
Vitamine B12® spr. nas. PM	in	CC	500mcg /spr	-	-	39.70/pc	Sur 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	-	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 Vitamine B12 Amino peut être bu tel quel, sans dilution ; nd : non déterminé.

Références

1. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency - UpToDate [Internet]. [cité 25 juin 2020].
2. Braillard O, 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. Andrès E, Zulfiqar 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.
6. Treatment of vitamin B12 and folate deficiencies - UpToDate [Internet]. [cité 25 juin 2020].
7. CAPP-INFO. Vitamine B12: « La piqure fait mal docteur... » 2006.
8. swissmedinfo.ch.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.