

Carence en vitamine B12

RÉSUMÉ

La vitamine B12 ne peut être obtenue que par l'alimentation. La substitution fréquemment utilisée par les véganes à base d'extraits d'algues (spiruline) ou de champignons est presque inefficace, car leur forme de vitamine B12 ne possède pas d'activité biologique dans le métabolisme humain.

La carence en vitamine B12 est fréquente, en particulier au sein de certains groupes à risque : les femmes enceintes, les véganes, celles atteintes de maladies gastro-intestinales, les personnes âgées, les personnes infectées avec le VIH, les alcooliques, les usagers de substances psychoactives et les personnes exposées au protoxyde d'azote.

Moins de 20% des patients présentant une carence en vitamine B12 développent une anémie. Les manifestations neurologiques sont beaucoup plus fréquentes → en cas de symptômes neurologiques inexplicables, toujours penser à une carence en vitamine B12.

Le dosage de l'holotranscobalamine (HoloTC) améliore le dépistage précoce d'une carence en vitamine B12. Le taux de vitamine B12 peut rester longtemps dans la plage normale, même si les cellules de l'organisme présentent déjà une carence. Pour des valeurs de HoloTC < 50 pmol/l, il est recommandé de doser également l'homocystéine, l'acide méthylmalonique (MMA) et le folate.

Des auto-anticorps dirigés contre le facteur intrinsèque (IF) et contre les cellules pariétales gastriques sont fréquemment détectés chez les patients avec une carence en vitamine B12. Ils sont également importants pour le diagnostic de laboratoire : la vitamine B12 peut sembler faussement basse si ces anticorps sont présents dans le sérum.

La vitamine B12 est peu toxique. Recommandation : poursuivre le traitement jusqu'à la disparition complète de tous les symptômes associés à la carence en vitamine B12, même si les taux de vitamine B12 se sont normalisés.

Il est recommandé d'associer à la supplémentation en vitamine B12 un apport en acide folique et en vitamine B6, en particulier chez les patients âgés.

IMPORTANCE

La carence en vitamine B12 est largement répandue. Parmi les groupes à risque figurent les véganes et les bébés allaités par des mères véganes, les personnes suivant un régime végétarien strict, les patients âgés, les individus atteints de maladies gastro-intestinales entraînant une absorption altérée de la vitamine B12 (gastrite atrophique chronique, auto-anticorps contre le facteur intrinsèque (IF) et/ou contre les cellules pariétales gastriques, maladie de Crohn, maladie coeliaque, interventions chirurgicales type bypass gastrique), les personnes prenant certains médicaments (metformine, antiacides, inhibiteurs de la pompe à protons), les personnes infectées avec le VIH, les alcooliques, les usagers de substances psychoactives et les personnes qui inhalent du protoxyde d'azote.

INTRODUCTION

La vitamine B12 (cobalamine) ne peut être synthétisée que par des bactéries. Ni les plantes ni les animaux, y compris l'homme, n'en sont capables. L'organisme dépend donc de l'apport de cette vitamine par l'alimentation. Certains micro-organismes vivant en symbiose avec des animaux, produisent de la vitamine B12. Elle se retrouve donc dans la viande, le poisson, le lait, les produits laitiers et les oeufs. Dans les pays occidentaux, la vitamine B12 est souvent ajoutée aux aliments ou apportée par des préparations vitaminées. Elle est presque totalement absente en cas de régime strictement végétarien.

Une carence en vitamine B12 se manifeste cliniquement par de la fatigue, une faiblesse, une pâleur et surtout par divers symptômes neurologiques et neuropsychiatriques. Ces derniers résultent de lésions du système nerveux telles que la démyélinisation et la mort de cellules nerveuses dans le système nerveux central et périphérique. L'anémie n'est présente que chez 20% des patients présentant une carence en vitamine B12. [1]

IMPORTANTANCE

Le développement d'une carence en vitamine B12 est, sauf chez le nouveau-né, un processus de longue durée. On distingue quatre stades dans cette évolution, présentés dans le Tableau 1.

Stade 1	Subclinique. La consommation dépasse l'apport en vitamine B12. <u>Laboratoire</u> : la vitamine B12 est encore dans la norme, tandis que l'holoTC diminue progressivement.
Stade 2	Subclinique. <u>Laboratoire</u> : HoloTC est abaissée.
Stade 3	Premiers signes cliniques. Fatigue, faiblesse, troubles de la concentration. <u>Laboratoire</u> : granulocytes hypersegmentés. L'homocystéine et l'acide méthylmalonique (MMA) sont augmentés. HoloTC est abaissée et, chez 50% des patients, la vitamine B12 est également abaissée.
Stade 4	Cliniquement manifeste. Anomalies neurologiques telles que picotements, sensations d'engourdissement, faiblesse musculaire, troubles cognitifs, symptômes psychiques, démence. <u>Laboratoire</u> : vitamine B12 diminuée, HoloTC basse, MMA et homocystéine augmentées, anémie macrocytaire. Les atteintes neurologiques peuvent être irréversibles, même en cas de substitution en vitamine B12, vitamine B6 et acide folique (voir ci-dessous).

Tableau 1 : Quatre stades du développement d'une carence en vitamine B12, valeurs de laboratoire et clinique.

La prévalence d'une carence en vitamine B12 encore subclinique (Stades I et II) est nettement plus élevée qu'on pourrait le supposer. Cette constatation a été rendue possible grâce à l'amélioration continue des méthodes de dosages de la vitamine B12 et de l'HoloTC dans les laboratoires de routine.

LE PARCOURS DE LA VITAMINE B12 (COBALAMINE) : DE L'ALIMENTATION À LA CELLULE

La vitamine B12 ingérée avec l'alimentation est d'abord liée dans l'estomac à la protéine de transport haptocorrine (également appelée transcobalamine I) ce qui lui permet de traverser l'estomac sans être dégradée. Dans l'intestin grêle proximal, elle est libérée de l'haptocorrine par les peptidases pancréatiques et forme ensuite un complexe avec l'IF sécrété par la muqueuse gastrique. Les entérocytes de l'iléon internalisent le complexe vitamine B12/IF par pinocytose. Dans les lysosomes des entérocytes, la vitamine B12 est à nouveau libérée de ce complexe et absorbée au niveau de la membrane basale, dans les capillaires sous-endothéliaux. Dans le sang, la vitamine B12 se lie à des protéines de transport. La plus grande partie se lie à l'haptocorrine, tandis qu'environ 20% se lie à la transcobalamine II, formant ainsi le complexe HoloTC. Ce n'est que sous forme de complexe HoloTC que la vitamine B12 peut être absorbée par les cellules de l'organisme et exercer son effet biologique. La fraction plus importante de vitamine B12 liée à l'haptocorrine est biologiquement inactive, mais constitue une réserve de vitamine B12.

LabPoint propose le profil VITB12HOLO dans lequel HoloTC est mesuré si la vitamine B12 < 300 pmol/l.

	Valeur de référence	Valeur optimale
Vitamin B12	145 – 569 pmol/l	> 300 pmol/l
HoloTC	> 37.5 pmol/l	> 50 pmol/l
MMA	< 271 nmol/l	
Homocystein	< 12 µmol/l	< 10 µmol/l

ANALYSES DE LABORATOIRE RECOMMANDÉES POUR CONFIRMER UNE CARENCE EN VITAMINE B12

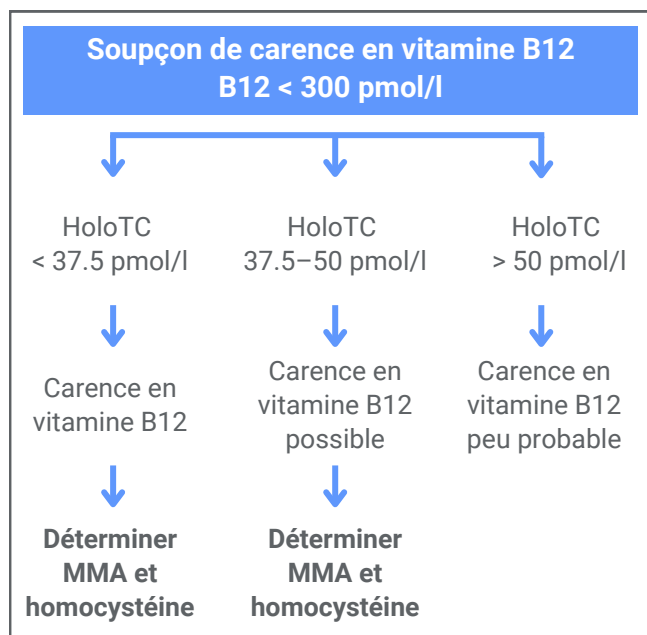


Figure 1 : Arbre décisionnel avec HoloTC en cas de suspicion de carence en vitamine B12.

Chez LabPoint, la plage de référence pour la vitamine B12 se situe entre 145 et 569 pmol/l, avec une valeur optimale > 300 pmol/l. Des valeurs <145 pmol/l indiquent une carence manifeste en vitamine B12 et nécessitent une supplémentation; il est toutefois judicieux de doser aussi l'HoloTC, car la carence en vitamine B12 au niveau cellulaire peut être bien plus importante que ne le suggère le simple taux sérique de vitamine B12. Une carence en vitamine B12, manifestée soit par une valeur de B12 basse (<145 pmol/l), une valeur de B12 limite (entre 145 et 300 pmol/l) et/ou par des symptômes cliniques correspondants, doit être complétée par le dosage de l'HoloTC selon le schéma ci-dessus (Figure 1).

En cas de carence manifeste en vitamine B12 (Figure 1, branche de gauche), la détermination du MMA et de l'homocystéine est utile pour le suivi de la thérapie de substitution. Pour les valeurs d'HoloTC dans la zone limite (Figure 1, branche centrale), la détermination du MMA et de l'homocystéine est recommandée afin de quantifier les répercussions biochimiques de la carence.

Pour des valeurs de vitamine B12 < 300 pmol/l et une HoloTC > 50 pmol/l, une carence en vitamine B12 est peu probable (Figure 1, branche de droite); une substitution en vitamine B12 n'est donc généralement pas nécessaire. En revanche, même avec des valeurs de vitamine B12 supérieures à 300 pmol/l, une carence fonctionnelle en vitamine B12 peut être présente si HoloTC est inférieure à 50 pmol/l.

COMBIEN DE PATIENTS AVEC UN TAUX SÉRIQUE NORMAL DE VITAMINE B12 COMPRIS ENTRE 145 ET 300 PMOL/L PRÉSENTENT EN RÉALITÉ UNE CARENCE FONCTIONNELLE EN VITAMINE B12 ?

Pour répondre à cette question, HoloTC a été dosé dans une banque de 2000 échantillons archivés et anonymisés provenant de participants dont le taux de vitamine B12 avait été mesuré (Figure 2) [2].

Les résultats ont montré que 52% des participants présentaient des valeurs de vitamine B12 dans la plage de référence (vitamine B12 >145 pmol/l). 21% des participants présentaient à la fois des taux bas de vitamine B12 et de HoloTC, indiquant une carence manifeste en vitamine B12.

25% des participants avaient des taux de vitamine B12 compris entre 145 et 300 pmol/l (dans la plage de référence), mais des valeurs de HoloTC inférieures à 37.5 pmol/l. Cela suggère une carence fonctionnelle en vitamine B12 malgré des taux sériques normaux, les cellules de ces participants ne pouvant absorber qu'insuffisamment la vitamine B12 active. Enfin, 2% des participants présentaient des valeurs limites de vitamine B12, mais des taux élevés de HoloTC, probablement en lien avec une supplémentation préalable.

VITAMINE B12 ET HOLOTC

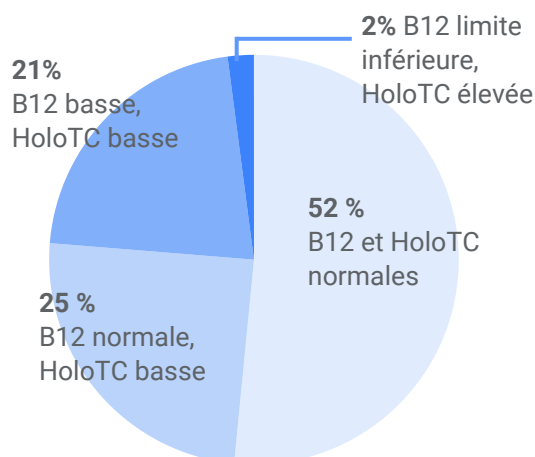


Figure 2 : Valeurs de vitamine B12 et de HoloTC chez 2000 participants non sélectionnés [2]

ANALYSES COMPLÉMENTAIRES UTILES : ACIDE MÉTHYLMALONIQUE (MMA), HOMOCYSTÉINE ET FOLATE

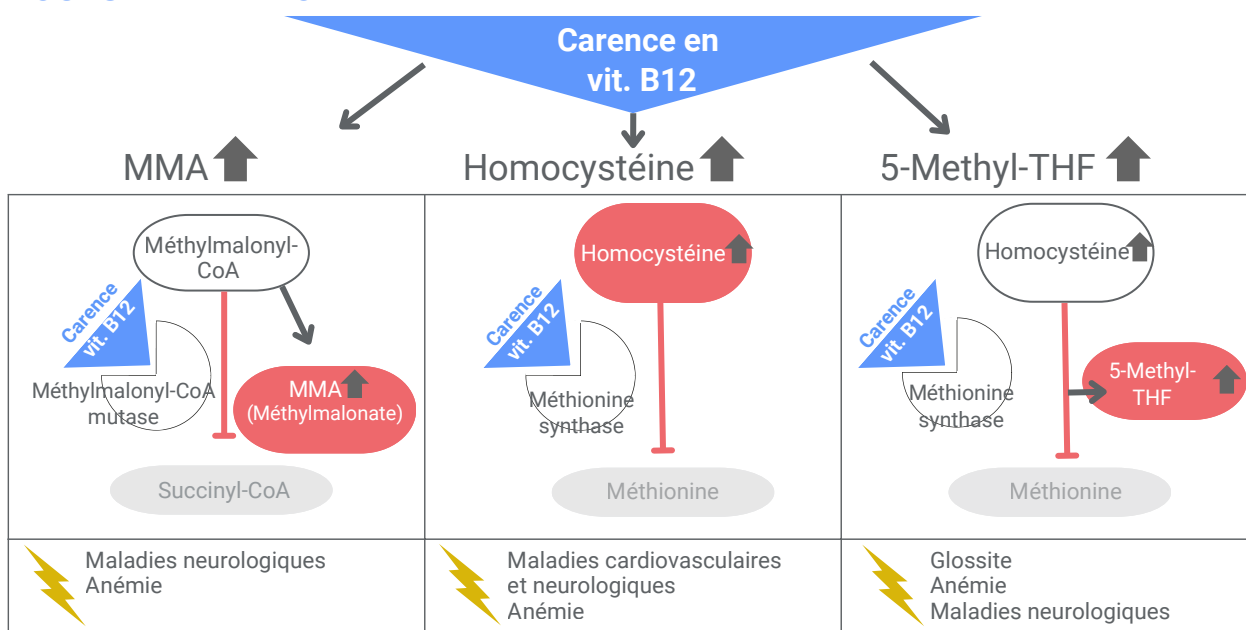


Figure 3 : Effets d'une carence en vitamine B12 sur les trois principales voies métaboliques. Justification du dosage de l'acide méthylmalonique (MMA) et de l'homocystéine en cas de carence en vitamine B12 et pendant la thérapie de substitution.

Chez les patients présentant un taux de vitamine B12 entre 145 et 300 pmol/l, il est recommandé d'inclure le dosage du MMA et de l'homocystéine lors du bilan. Cette recommandation repose sur la fonction de la vitamine B12 dans le métabolisme cellulaire. Trois processus biochimiques essentiels, qui ne peuvent se dérouler sans vitamine B12, sont particulièrement concernés :

1. La carence en vitamine B12 augmente l'acide méthylmalonique (MMA). L'enzyme méthylmalonyl-CoA mutase, qui catalyse l'isomérisation du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, requiert la vitamine B12 comme cofacteur. Par conséquent, en cas de déficit en vitamine B12, la concentration de MMA augmente, tandis que la formation de succinyl-CoA diminue. Comme le succinyl-CoA est essentiel pour la synthèse de l'hème, son déficit contribue largement à l'anémie typiquement observée en cas de carence en vitamine B12. Par ailleurs, des concentrations élevées de MMA peuvent conduire à une myélinisation altérée. (Figure 3, gauche)

2. La carence en vitamine B12 augmente l'homocystéine. L'enzyme méthionine-synthase, qui catalyse la conversion de l'acide aminé homocystéine en acide aminé méthionine, requiert aussi la vitamine B12 comme cofacteur. En absence de vitamine B12, cette réaction ne peut pas se produire. Par conséquent, le taux d'homocystéine augmente (→ hyperhomocystéinémie, homocystinurie). Cela accroît le risque de maladies cardiovasculaires et neurologiques, ainsi que celui d'anémie. (Figure 3, centre)

Attention : des valeurs d'homocystéine élevées isolées peuvent aussi avoir d'autres causes, telles qu'une carence en vitamine B6 ou en acide folique, des troubles de la fonction rénale, une hypothyroïdie ou une hyperhomocystéinémie familiale. La dégradation de l'homocystéine via d'autres voies est soutenue par la vitamine B6.

3. La carence en vitamine B12 entraîne une carence fonctionnelle en folate : une carence en vitamine B12 provoque une diminution du folate dans la cellule, même si l'apport alimentaire en folate est suffisant. Le folate, sous forme de tétrahydrofolate méthylé (5-méthyl-THF), intervient dans de nombreux processus impliquant le transfert de groupes méthyle, notamment lors de la synthèse des acides nucléiques. Comme mentionné au point 2, la méthionine-synthase a besoin de 5-méthyl-THF pour transférer le groupe méthyle de l'homocystéine afin de produire la méthionine. En cas de carence en vitamine B12, l'acide folique méthylé (5-méthyl-THF) reste bloqué (phénomène appelé piège à folates). Même en cas d'apport alimentaire suffisant en acide folique, cela peut entraîner une carence fonctionnelle en acide folique. Les conséquences sont une glossite, une anémie et des affections neurologiques. (Figure 3, droite)

Conclusion :

1. Des taux élevés d'homocystéine et de MMA confirment une carence en vitamine B12.
2. Une carence fonctionnelle en folate peut être corrigée par un apport en vitamine B12.

VITAMINE B12 ET DÉMENCE

Déjà à l'époque de Thomas Addison, on savait que des symptômes neurologiques pouvaient faire partie du tableau clinique d'une carence en vitamine B12.

Aujourd'hui, la substitution en vitamine B12 est utilisée chez les patients présentant des symptômes neurologiques dans le cadre d'une chimiothérapie. Les patients présentant des symptômes du spectre de l'autisme, une sclérose latérale amyotrophique ou des signes de démence sont également traités par substitution en B12. Des améliorations significatives des symptômes sont surtout observées chez les patients présentant une démence légère, alors que les patients présentant une démence avancée bénéficient moins de la substitution. Une étude représentative menée auprès de plus de 300 participants âgés de plus de 70 ans, ayant reçu pendant 24 mois une supplémentation en vitamine B12 et acide folique, a montré que les concentrations sanguines de vitamine B12 et de folate étaient deux à trois fois supérieures. Les imageries par IRM après la substitution ont révélé une nette diminution de l'atrophie de la substance grise par rapport aux données IRM avant la substitution; par endroits, l'épaisseur du cortex a même augmenté, suggérant qu'une atrophie préexistante peut être partiellement réversible. [3] D'autres études ont montré une amélioration des capacités cognitives après substitution par acide folique et vitamine B12. En raison de la complexité des mécanismes biochimiques, il n'est actuellement pas possible de déterminer avec certitude si l'amélioration du statut neurologique dépend de la vitamine B12, de l'acide folique ou de la réduction de l'homocystéine et du MMA induite par la substitution. [3]

Les données de l'OFSP montrent qu'en Suisse, plus de 30'000 nouveaux cas de démence sont enregistrés chaque année. Une analyse détaillée du statut en vitamine B12 chez les patients âgés, le cas échéant avec une substitution en vitamine B12, acide folique et vitamine B6, pourrait, dès les premiers stades de la maladie, offrir une approche thérapeutique efficace et peu coûteuse.

Conclusion : une substitution en vitamine B12 devrait toujours être optimisée avec un apport concomitant en acide folique et vitamine B6.

TRAITEMENT D'UNE CARENCE EN VITAMINE B12

La substitution, en plus d'une modification de l'alimentation, reste la seule option thérapeutique en cas de carence en vitamine B12. La mise en place de la substitution relève de la responsabilité du médecin traitant, tout en tenant compte d'une éventuelle automédication par le patient.

En présence de symptômes neurologiques typiques (fatigue, indolence, paresthésies des mains et des pieds, crampes musculaires, ataxie, troubles de la concentration, difficultés de recherche de mots), des injections intramusculaires (i.m.) d'hydroxocobalamine peuvent être indiquées. Une normalisation des paramètres de laboratoire de la vitamine B12 et d'HoloTC n'est pas une indication pour interrompre la substitution; il est plutôt recommandé d'arrêter la substitution seulement lorsque les symptômes se sont nettement améliorés. [3]

Il existe d'innombrables préparations orales en vente libre pour la substitution en vitamine B12, parfois associées à l'acide folique. Les comprimés sublinguaux sont particulièrement utiles pour les patients atteints de maladies gastro-intestinales, car la plus grande partie de la vitamine est absorbée directement par la muqueuse buccale, contournant ainsi le tractus gastro-intestinal. Des taux de vitamine B12 comparables à ceux obtenus avec des injections i.m. peuvent être atteints, mais cela prend beaucoup plus de temps. [4]

Cependant, une revue Cochrane a qualifié les preuves de « faibles ». [5]

Les surdosages sont très rares, mais ont été décrits en cas d'automédication non contrôlée : des éruptions cutanées de type acnéique sont typiques.

Auteurs :

Cet article a été rédigé pour LabPoint par Madame **Dr. phil. nat. Brigitte Fierz, spécialiste de laboratoire, FAMH Chimie clinique, LabPoint**, et Madame **PD Dr. med. vet. Carine Gennari-Moser, conseillère scientifique LabPoint**, sur la base de connaissances scientifiques actuelles et d'une recherche soigneuse.

Traduction et révision scientifique et terminologique:

La traduction française a été réalisée et révisée par Madame **Prof. Dr Geneviève Escher, conseillère scientifique LabPoint**.

Conflit d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas voir de conflit d'intérêts en lien avec cet article.

© LabPoint SA – Tous droits réservés.



LITTÉRATURE

1. Wolfenbüttel B.H.R., Wouters H.J.C.M. et al. (2019) The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Mayo Clin Inn Qual Out* 2019; 3:200-21 <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002>
2. Fierz W.M. Données propres non publiées 2010
3. Smith A.D., Smith S.M. et al. (2010) Homocysteine-Lowering by B Vitamins Slows the Rate of Accelerated Brain Atrophy in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *Plos Online* 5: e12244 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012244>)
4. Elangovan E., Baruteau J. (2022) Inherited and acquired Vitamin B12 deficiencies: which administration route to choose for supplementation? *Front. Pharmacol.* 13:972468
doi: 10.3389/fphar.2022:972468
5. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y et al. (2025) Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD004655.
doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub3.