

Université de Lille

Année Universitaire 2025/2026

UFR3S-Pharmacie

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11 Mai 2026
Par Marie Mercier**

**Vitamine B12 : Stratégies de supplémentation et place du pharmacien
dans la prise en charge**

Membres du jury :

Président : M. Dine Thierry, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier,
Service de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique à l'Université
de Lille

Assesseur : Mr Grzych Guillaume, Maître de conférences - Praticien Hospitalier,
Service de Biochimie à l'Université de Lille

Membre extérieur : Mme Lefèvre Marie, Docteur en Pharmacie, Pharmacienne
titulaire à Hérin

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/11

Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/11

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

 		LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal			Page 4/11

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/11

Maitres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/11

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maitres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/11

M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/11

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	

 		LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal			Page 10/11

Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

		LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal			Page 11/11

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour



UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



UFR3S-Pharmacie - 3, rue du Professeur Laguesse - 59000 Lille
T. +33 (0)3 20 96 40 40 - <https://pharmacie.univ-lille.fr>

REMERCIEMENTS

À Monsieur Thierry Dine,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Soyez assuré de ma reconnaissance pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

À Monsieur Guillaume Gryzch,

Je vous adresse mes remerciements pour avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre accompagnement, vos conseils et votre confiance tout au long de ce travail.

À Madame Marie Lefèvre,

Je vous remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Vous avez été ma première titulaire, et je garde une profonde reconnaissance pour tout ce que vous m'avez transmis lors de mes débuts en officine. Votre bienveillance et votre expérience ont largement contribué à façonner ma pratique professionnelle.

À mes parents,

Merci maman pour ton amour, ton soutien indéfectible et ta présence tout au long de ces années. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir accompagnée jusqu'au bout de ce parcours.

À mon père, dont le souvenir m'accompagne aujourd'hui.

À Lucas,

Merci pour ton soutien, ta patience et ton amour immense. Tu as été présent dans les moments de doute, comme dans les étapes plus heureuses de ce parcours. Merci pour tes relectures attentives, tes encouragements, tes conseils, et pour avoir su m'aider à garder le cap jusqu'au bout. Ta présence à mes côtés m'a apporté la force, la confiance et la sérénité pour avancer. Je suis heureuse de tourner cette page en sachant que les prochaines s'écriront à tes côtés.

Je remercie également mon oncle Philippe pour son soutien particulier, son regard avisé et l'expérience qu'il a su apporter dans l'aboutissement de ce travail.

À ma famille,

Merci pour votre affection, vos encouragements et votre présence tout au long de ces années.

À ma belle famille,

Merci pour votre présence en ce jour important et pour l'affection que vous me témoignez. Je suis heureuse de partager avec vous ce moment.

À Lucie,

Merci d'avoir pris le temps de relire cette thèse avec autant d'attention et de bienveillance. Ton aide, tes remarques et ton soutien sans faille m'ont permis d'avancer plus sereinement. Merci pour ton amitié qui compte tant pour moi.

À Loïc et Bastien,

Merci pour toutes ces heures de travail, ces « sessions thèses » partagées, que l'on ne compte plus! Merci pour le soutien et la motivation qui a permis de rendre ce travail plus agréable.

À Ariane et Alexandre, Mathilde et Paul,

Merci pour votre amitié depuis toutes ces années, votre bienveillance et tous ces précieux moments partagés tous ensemble, qui ont rendu ces années plus belles.

À tous mes amis,

Merci à chacun d'entre vous pour votre présence et votre amitié tout au long de ces années. Merci pour les rires, les discussions, les souvenirs partagés. Vos amitiés ont été, et sont toujours, une grande richesse.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	2
LISTE DES ABREVIATIONS.....	8
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION.....	13
I) Les différentes vitamines.....	13
A) La vitamine A : Rétinol.....	14
B) La vitamine D (D3 : Cholécalférol - D2 : Ergocalciférol)	16
C) La vitamine E : Tocophérol.....	17
D) La vitamine K : Phylloquinone (K1), Phytoménadione (K2)	19
E) La vitamine C : Acide Ascorbique.....	21
F) Les vitamines du groupe B.....	22
II) Physiologie de la vitamine B12.....	32
A) Généralités	32
B) Pharmacocinétique.....	34
1) L'absorption de la vitamine B12	35
2) Le transport sanguin de la vitamine B12.....	35
3) Le métabolisme intracellulaire de la vitamine B12.....	36
4) Le stockage de la vitamine B12	37
5) L'élimination	37
C) Les fonctions biologiques de la vitamine B12	37
1) Fonctions de la vitamine B12 dans la synthèse de l'ADN et la division cellulaire.....	37
2) Fonction hématopoïétique de la vitamine B12.....	41
3) Rôle de la vitamine B12 dans le métabolisme énergétique	41
4) Fonctions neurologiques de la vitamine B12 : la formation et le maintien de la gaine de myéline	42
5) L'impact de la vitamine B12 sur la fonction cardio-vasculaire.....	44
III)Étiologies de la carence de la vitamine B12.....	45
A) Carence induite par apport insuffisant.....	45
B) Carence induite par absorption insuffisante	46
1) Altération de l'absorption gastrique de la cobalamine.....	46
2) L'impact des interventions chirurgicales sur l'absorption de la vitamine B12	47
3) Les pathologies pancréatiques et intestinales altérant l'absorption.....	47
4) L'effet des médicaments sur l'absorption de la vitamine B12	48

48	5) Les facteurs de compétition intestinale influençant l'absorption de la vitamine B12	
	C) Carence induite par inhibition fonctionnelle	49
	D) Déficiets enzymatiques congénitaux.....	50
	1) Les déficits affectant l'absorption de la vitamine B12	50
	2) Les déficits impactant le transport sanguin	51
	3) Les déficits influençant le métabolisme intracellulaire	51
	IV)Epidémiologie de la vitamine B12 : Prévalence et populations à risque.....	53
	A) Les populations à risque	53
	B) Prévalence de la carence en vitamine B12 dans des populations spécifiques à risque	54
	1) Prévalence chez les végétariens et végétaliens	54
	2) Prévalence chez les personnes âgées	55
	3) Prévalence chez les femmes enceintes.....	56
	4) Prévalence chez les personnes ayant subi une chirurgie	57
	5) Prévalence chez les patients atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)	57
	IMPACT CLINIQUE DE LA CARENCE EN VITAMINE B12 ET APPROCHE DIAGNOSTIC	59
	I. Conséquences cliniques d'une carence en vitamine B12	59
	A) Conséquence hématologique : l'anémie mégalo-blastique	59
	B) Les troubles neurologiques et psychiatriques liés à la carence en vitamine B12	60
	C) Impact de la carence en vitamine B12 sur le neurodéveloppement de l'enfant...	62
	D) Altération de la fonction cardio-vasculaire.....	63
	E) Les manifestations gastro-intestinales	63
	II) Diagnostic de la carence en vitamine B12	64
	A) L'anamnèse	64
	B) Evaluation clinique : signes fonctionnels et examen physique.....	65
	C) L'exploration des biomarqueurs : Tests biologiques pour le diagnostic	66
	1) La Cobalamine (Cbl) sérique	66
	2) Le Volume Globulaire Moyen (VGM)	67
	3) L'HoloTC (Holotranscobalamine)	67
	4) L'Homocystéine Totale (tHcy).....	67
	5) L'Acide Méthylmalonique (MMA).....	68
	D) Arbre décisionnel pour le diagnostic de la carence en vitamine B12	69
	E) Les examens complémentaires.....	72
	F) Méthodes et outils de mesure des biomarqueurs.....	73
	G) L'hypervitaminose B12.....	76
	PRISE EN CHARGE DU DEFICIT EN VITAMINE B12.....	77

I) L'étude comparative des différentes formes de coenzymes de la vitamine B12 :.....	77
A) Stabilité des formes de vitamine B12	77
B) Absorption et biodisponibilité.....	78
C) Transport plasmatique.....	78
D) Distribution tissulaire et stockage hépatique.....	79
E) Conversion intracellulaire et activation enzymatique :	79
F) Efficacité clinique	81
G) Indications spécifiques.....	82
II) Les différentes galéniques.....	83
A) La voie orale.....	84
B) La voie intramusculaire	85
C) La voie sublinguale	86
D) La voie intra nasale	87
E) La voie sous-cutanée	88
F) La voie ophtalmique	89
III) Les spécialités disponibles.....	91
A) Comprimés sécables de cyanocobalamine.....	91
B) Ampoules injectables en voie intramusculaire ou buvables de cyanocobalamine.....	92
C) Ampoules injectables en voie intramusculaire d'hydroxycobalamine.....	94
D) Poudre d'hydroxycobalamine pour solution pour perfusion	95
E) Spray nasal de cyanocobalamine	96
MISE EN PRATIQUE DES STRATEGIES DE SUPPLÉMENTATION ET RÔLE DU PHARMACIEN	99
I) Synthèse des connaissances et repères pour la prise en charge	99
A) Identifier une carence en vitamine B12 : quand évoquer le diagnostic ?.....	99
B) Adapter la supplémentation à la situation clinique	100
1) La supplémentation orale.....	100
2) Supplémentation injectable (intramusculaire)	102
C) Supplémentation en folate	103
D) Le suivi du traitement.....	103
II) Revue des stratégies de supplémentation en vitamine B12 en pratique.....	104
A) Carences Congénitales en Vitamine B12.....	104
B) Carences Acquisées en Vitamine B12	105
III) Le rôle du pharmacien dans la prévention et dans la prise en charge des carences en vitamine B12.....	110
A) Le pharmacien, acteur central de la prévention	110
B) Le conseil au comptoir	111

C) Gestion de la pénurie de vitamine B12 en ampoule.....	112
CONCLUSION.....	114
BIBLIOGRAPHIE.....	115
ANNEXES	123

LISTE DES ABREVIATIONS

ACCP : Anticorps AntiFI
ACFI : Anticorps anti-cellules pariétales
ACP : Protéine porteuse d'acyle
ADN : Acide désoxyribonucléique
AdCbl : Adénosylcobalamine
AJR : Apports journaliers recommandés
AMH : Acidémie méthylmalonique avec homocystinurie
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOD : Anticoagulants oraux directs
AR : Acide rétinoïque
AS : Apport satisfaisant
ASMR : Amélioration du service médical rendu
ATP : Adénosine triphosphate
AVC : Accident vasculaire cérébral
AVK : Antivitamines K
BCAA : Acides aminés à chaîne ramifiée
BDNF : Brain-derived neurotrophic factor
BNF : British national formulary
BNM : Besoin nutritionnel moyen
CAM-1 : Molécule d'adhésion cellulaire-1
Cbl : Cobalamine
CBLA : test de chimiluminescence à liaison compétitive
CEPS : Comité économique des produits de santé
CNCbl : Cyanocobalamine
CRP : Protéine C réactive
DHF : Dihydrofolate
DHFR : Dihydrofolate réductase
DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge
dTMP : deoxythymidylate
dUMP : doxyuridylate monophosphate
ECLIA : Immunologie par électrochimiluminescence
EFSA : European Food Safety Authority
ER : Équivalent rétinol / Ester de rétinol
FAD : Flavine adénine dinucléotide

FDA : Food and drug administration
FI : Facteur intrinsèque
FMN : Flavine mononucléotide
G6P : Glucose-6-phosphate
GABA : Acide gamma-aminobutyrique
HAS : Haute autorité de santé
HC : Haptocorrine
HDL : High Density Lipoprotein
HoloTC : Holotranscobalamine
IGS : maladie d'Imerslund-Gräsbeck
IL : Interleukine
IM : Intramusculaire
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
LDL : Low Density Lipoprotein
MAT : méthionine-adénosyl transférase
MeCbl : Méthylcobalamine
MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MMA : Acide méthylmalonique
MMSE : Mini mental state examination
MoCA : Montreal cognitive assessment
MS : Méthionine synthase
MTHFR : Méthylène-tétrahydrofolate réductase
MUT : Méthylmalonyl-CoA mutase
NAD⁺ : Nicotinamide adénine dinucléotide
NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide réduit
NADP : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit
NFS : Numération formule sanguine
NGF : Nerve growth factor
OHCbl : Hydroxycobalamine
PLP : Phosphate de pyridoxal
PTL : Pancréatique triacylglycérole lipase
R5P : Ribose-5-Phosphate
RAL : Rétinal
RAR : Récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque
RBP4 : Retinol Binding Protein 4
RCH : Rectocolite hémorragique
REH : Retinyle ester hydrolase
RNP : Référence nutritionnelle pour la population
ROL : Rétinol

ROS : Espèces réactives de l'oxygène
RXR : Récepteur nucléaire X des rétinoïdes
SAM : S-adénosylméthionine
SAH : S-adénosylhomocystéine
SHMT : Sérine hydroxyméthyltransférase
SLA : Sclérose latérale amyotrophique
SMR : Service médical rendu
SNC : Système nerveux central
SNP : Système nerveux périphérique
SR-BI : Scavenger Receptor Class B Type I
SVCT : Sodium-dependent Vitamin C Transporter
TC : Transcobalamine
THF : Tétrahydrofolate
TMP : Thiamine monophosphate
TNF- α : facteur de nécrose tumorale- α
TPP : Pyrophosphate de thiamine
tHcy : Homocystéine totale
TS : Thymidylate synthase
UI : Unité internationale
USPO : Union des syndicats de pharmaciens d'officine
UVB : Ultraviolets B
VGM : Volume globulaire moyen
VLDL : Very Low Density Lipoprotein
VNR : Valeurs nutritionnelles de référence

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Métabolisme général de la vitamine A : de l'ingestion à la libération du rétinol dans la circulation sanguine.

Figure 2 : Synthèse endogène de la vitamine D à partir du 7-déhydrocholestérol, la métabolisation par les différents cytochromes hépatiques puis rénales jusqu'à la forme biologiquement active.

Figure 3 : Métabolisme de la vitamine E : l'absorption par les entérocytes via les micelles, transport vers le foie grâce aux chylomicrons, l'intégration de l' α -tocophérol par la protéine α -TTP aux protéines lipidiques pour permettre le transport et la distribution tissulaire.

Figure 4 : Métabolisme général de la vitamine C : de l'ingestion à l'excrétion urinaire.

Figure 5 : Implication de la thiamine au niveau cellulaire : rôle du TPP comme cofacteur de la transcétolase dans la conversion du G6P en R5P dans le cytoplasme, rôle du TPP en tant que cofacteur de la pyruvate déshydrogénase dans la mitochondrie ainsi que son rôle de cofacteur pour l' α -cétoglutarate déshydrogénase dans le cycle de Krebs.

Figure 6 : Les différentes voies de production du NAD⁺.

Figure 7 : Implication des vitamines B1, B2, B6, B8 et B9 comme cofacteurs enzymatiques dans différentes voies métaboliques.

Figure 8 : Structure moléculaire de la vitamine B12.

Figure 9 : Références nutritionnelles retenues pour les vitamines issues de l'avis de l'ANSES.

Figure 10 : La vitamine B12 de l'ingestion à sa libération dans la circulation sanguine.

Figure 11 : Métabolisme intracellulaire de la vitamine B12 et synthèse des formes actives : MeCbl dans le cytoplasme et AdoCbl dans la mitochondrie.

Figure 12 : Rôle de la vitamine B12 dans le cycle des folates.

Figure 13 : Synthèse du dTMP à partir du 5,10-méthylèneTHF et de la thymidylate synthétase et rôle des vitamines du groupe B en tant que cofacteurs.

Figure 14 : Rôle de la vitamine B12 dans la mitochondrie : synthèse du succinyl-CoA et acide méthylmalonique.

Figure 15 : Rôle des vitamines B12, B1 et B6 dans la régénération nerveuse.

Figure 16 : Effet du protoxyde d'azote sur les mécanismes intracellulaires de la vitamine B12, B9, B6 et B2.

Figure 17 : Le dosage de la vitamine B12 par la méthode CBLA.

Figure 18 : Le dosage de la vitamine B12 par la méthode ECLIA.

Figure 19 : L'hypervitamiémie B12 et les hémopathies malignes.

Figure 20 : Différentes étapes d'absorption, de transport et de conversion intracellulaire des différentes formes de cobalamine.

Figure 21 : Aliments avec une teneur élevée en vitamine B12.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Les différentes vitamines liposolubles et hydrosolubles et leurs principales caractéristiques.

Tableau II : Les différentes étiologies des carences en vitamine B12.

Tableau III : Exemple d'arbre décisionnel du diagnostic de la carence en vitamine B12.

Tableau IV : Les différentes caractéristiques des formes moléculaires de vitamine B12.

Tableau V : Valeurs obtenues chez les 4 patients avant et après le traitement.

Tableau VI : Les différentes voies d'administration de la cobalamine dans le traitement de la carence en vitamine B12.

Tableau VII : Les différentes spécialités disponibles en France pour le traitement de la carence en vitamine B12.

Tableau VIII : Stratégies de supplémentation en vitamine B12 en fonction de l'étiologie de la carence.

INTRODUCTION

La vitamine B12 est un nutriment essentiel au bon fonctionnement de l'organisme, en particulier du système nerveux. Contrairement à d'autres vitamines, celle-ci est présente presque exclusivement dans les aliments d'origine animale. Cette caractéristique peut s'avérer problématique pour certaines populations, notamment celles suivant des régimes spécifiques ou souffrant de pathologies particulières, en entraînant un déséquilibre susceptible d'affecter l'absorption de la cobalamine. Les carences en vitamine B12 peuvent avoir de graves conséquences, allant de l'anémie à des atteintes neurologiques. Face à ces enjeux, une supplémentation en vitamine B12 est souvent recommandée, en préventif ou en curatif. L'objet de cette thèse est d'identifier la stratégie de supplémentation la plus adaptée en fonction de l'étiologie et du profil patient, de comprendre les bases physiologiques et diagnostiques et de préciser la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge. L'objectif final est l'élaboration d'un livret d'information à destination des professionnels de santé.

L'étude débute avec la présentation de l'ensemble des vitamines existantes afin de mieux comprendre les caractéristiques propres à la vitamine B12.

I) Les différentes vitamines

L'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail) définit les vitamines comme : « des substances sans valeur énergétique mais pourtant essentielles pour l'organisme. Ces substances sont nécessaires à un grand nombre de processus physiologiques » (1). En effet, les vitamines sont indispensables au fonctionnement de l'organisme et interviennent le plus souvent en tant que co-enzyme ou co-facteur, participant à un grand nombre de réactions chimiques nécessaires à la vie cellulaire.

De plus, les vitamines sont des micronutriments le plus souvent présents dans notre alimentation. Il s'agit de « substances organiques actives, vitales et indispensables en infime quantité à la croissance et au bon fonctionnement de l'organisme, qui ne peut en effectuer lui-même la synthèse » (2).

Dans la majorité des cas, les vitamines doivent être apportées de façon exogène, c'est-à-dire par l'alimentation. Toutefois, l'organisme est capable de synthétiser deux d'entre elles : la vitamine D, produite au niveau cutané sous l'effet des rayons UVB du soleil et la vitamine

K, synthétisée, en partie, par le microbiote intestinal. Outre leur présence naturelle dans les aliments, les vitamines peuvent également être disponibles sous forme de compléments alimentaires ou de médicaments.

On distingue deux grands types de vitamines : les vitamines liposolubles telles que les vitamines A, D, K, E et les vitamines hydrosolubles qui incluent les vitamines B et C.

L'analyse débutera avec les vitamines liposolubles qui peuvent se dissoudre dans les graisses.

A) La vitamine A : Rétinol

La vitamine A comprend quatre formes principales : le rétinol (ROL), le rétinal (RAL), l'acide rétinoïque (AR) et l'ester de rétinol (ER) (3). Parmi elles, les formes actives sont le ROL, le RAL et l'AR, qui assurent les fonctions biologiques de la vitamine A dans l'organisme.

On distingue deux sources alimentaires principales :

- La vitamine A préformée (ER principalement et un peu de ROL et AR) retrouvée dans les produits d'origine animale comme le foie, le beurre, les poissons ou encore l'huile de foie de morue (4).
- La provitamine A, représentée par les caroténoïdes (notamment le β -carotène). Elle est retrouvée dans les légumes et fruits colorés (comme la patate douce, la carotte et la mangue) ou dans certains légumes verts à feuilles (tel que le pissenlit ou encore le persil) (4).

Après ingestion des aliments, les ER sont tout d'abord solubilisés dans la lumière intestinale sous forme de micelles avec les lipides et les sels biliaires puis hydrolysés par des enzymes comme la pancréatique triacylglycérole lipase (PTL)(5) et la retinyle ester hydrolase (REH) (5, 8). Cette hydrolyse libère le ROL, qui est ensuite absorbé par les entérocytes via un transport actif saturable à faibles concentrations, ou par diffusion passive à concentrations élevées (5). Quant aux caroténoïdes, leur absorption par les entérocytes est médiée par le récepteur scavenger classe B type I (SR-BI), puis ils sont convertis en RAL puis en ROL (8).

Le ROL, à l'intérieur des entérocytes, est ensuite estérifié pour donner des ER. Ces derniers seront transportés dans les chylomicrons jusqu'au foie, principal organe de stockage (notamment dans les cellules étoilées hépatiques) (5, 8).

Lors de besoins physiologiques, ces réserves sont mobilisées : les ER sont hydrolysés en ROL, lequel est libéré dans la circulation sanguine après liaison avec la protéine binding rétinol (RBP4) (8). Le ROL pénètre dans les cellules cibles et, à l'intérieur des cellules il est

converti en AR (8). Cet AR se fixe aux récepteurs RAR (Récepteur nucléaire à acide rétinoïque) et RXR (Récepteur nucléaire X rétinoïque) afin de moduler l'expression de certains gènes (5). Cette caractéristique fait de l'acide rétinoïque la forme active principale.

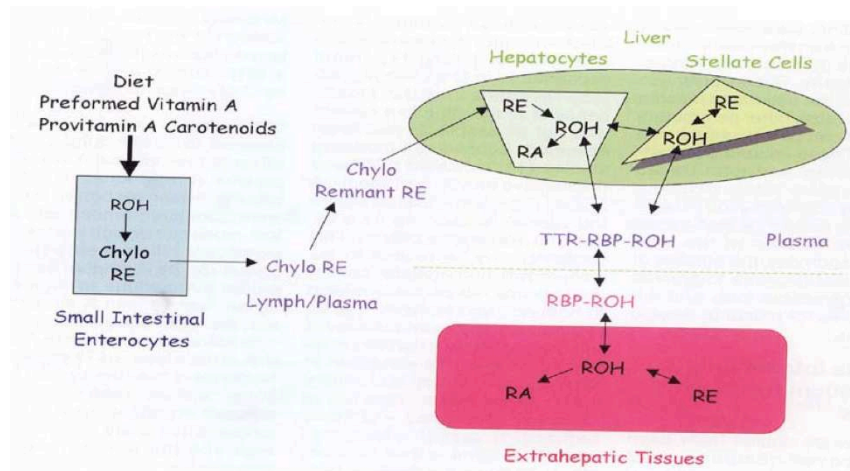


Figure 1 : Le métabolisme général de la vitamine A : de l'ingestion via le bol alimentaire jusqu'à la libération du rétinol dans la circulation sanguine (5).
ROH : rétinol

Selon l'ANSES (2016), les besoins en vitamine A sont estimés à environ 750 µg d'équivalent rétinol (ER) par jour pour les hommes et à 650 µg par jour pour les femmes (4). L'équivalent rétinol représente l'activité vitaminique A par rapport au rétinol. Par exemple, 6 mg de β-carotène est égal 1 mg de rétinol (4).

La vitamine A joue un rôle essentiel dans la vision (notamment la vision nocturne), l'immunité, la cicatrisation, la différenciation cellulaire et l'embryogenèse (3,4,5). Elle est également utilisée dans le traitement de l'acné sévère sous forme d'isotrétinoïne.

Un déséquilibre entre les apports et les besoins physiologiques peut se traduire de différentes manières :

- Une hypervitaminose A peut entraîner des effets tératogènes responsables de malformations des membres, de la peau ou encore des organes. Chez l'adulte, un excès de vitamine A provoque une augmentation de la pression du liquide céphalo rachidien provoquant, une hypertension intracrânienne, de la fatigue ou migraines (4,5).

L'hypervitaminose demeure rare et survient le plus souvent en cas de supplémentation ou d'apports excessifs.

Par ailleurs, il est établi que la supplémentation en β-carotène chez le sujet fumeur augmente le risque de cancer du poumon (4,6). En effet, son rôle dans la prolifération cellulaire et la régulation de l'expression de certains gènes peuvent être associés à une prolifération non contrôlée des cellules pulmonaires induite par le β-carotène (7).

- A l'inverse, une hypovitaminose A peut se traduire par des troubles visuels comme l'hyperkératinisation du tissu conjonctif de l'oeil il ou de la cornée, pathologie appelée

xérophtalmie, dont le premier symptôme est la cécité nocturne. L'hypovitaminose provoque également des problèmes immunitaires ou de reproduction (5).

L'hypovitaminose A survient le plus souvent en cas de malnutrition ou de maladies intestinales qui provoquent une malabsorption des nutriments et une utilisation excessive des apports (notamment en cas d'inflammations intestinales) (5).

B) La vitamine D (D3 : Cholécalférol - D2 : Ergocalciférol)

La vitamine D bien que classifiée comme vitamine, peut aussi être qualifiée comme une hormone. Elle existe sous deux formes principales :

- La vitamine D3 ou Cholécalférol, synthétisée par l'organisme humain sous l'effet des rayons UVB du soleil. Une exposition de 15 min par jour est recommandée pour assurer la synthèse endogène du cholécalférol (9).
- La vitamine D2 ou Ergocalciférol, produite par les végétaux.

La forme active de la vitamine D, la 1,25-dihydroxyvitamine D, est une hormone hypercalcémiant et joue un rôle dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique de l'organisme. Elle agit à plusieurs niveaux :

- D'une part, elle augmente la capacité d'absorption intestinale du calcium et du phosphore.
- D'autre part, elle diminue la fuite urinaire calcique en augmentant la réabsorption tubulaire rénale. Enfin, en réponse à une hypocalcémie, elle mobilise le calcium osseux en activant la résorption osseuse (10).

Le précurseur de la vitamine D3 : 7-déhydrocholestérol est présent dans la peau où, sous l'influence des rayons UVB du soleil, il est converti en pré-vitamine D3 puis isomérisé en cholécalférol.

Au niveau hépatique, ce cholécalférol est hydroxylé sous l'action de différents cytochromes (CYP27A1, CYP2R1, CYP2J3 ou CYP3A4) pour donner la 25-hydroxyvitamineD3.

Dans le rein, le CYP27B1 catalyse une seconde hydroxylation qui convertit la 25(OH)D3 en 1,25-dihydroxyvitamineD3, forme biologiquement active de la vitamine D. La vitamine D3 active diffuse ensuite dans divers tissus cibles de l'organisme tels que l'intestin, les os, le rein ou encore la peau afin d'exercer ses effets physiologiques (10).

Par ailleurs, il existe un stockage hépatique, sous forme de 25-hydroxyvitamineD3, permettant de constituer une réserve mobilisable.

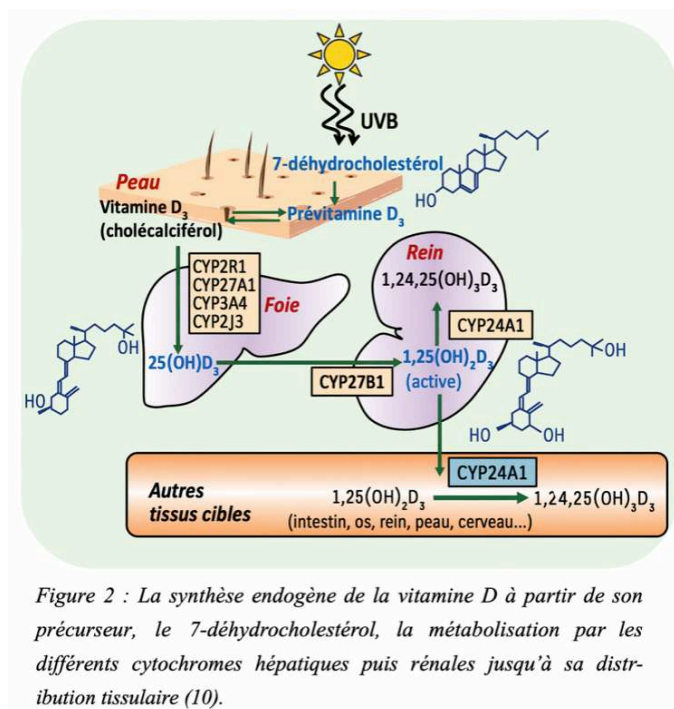


Figure 2 : La synthèse endogène de la vitamine D à partir de son précurseur, le 7-déhydrocholestérol, la métabolisation par les différents cytochromes hépatiques puis rénales jusqu'à sa distribution tissulaire (10).

L'apport quotidien recommandé en vitamine D est estimé à 400 UI sans dépasser 800 UI par jour (9). Cette vitamine peut être apportée par l'alimentation, principalement à travers les poissons gras, les œufs ou les produits laitiers.

L'intoxication à la vitamine D reste rare et fait suite essentiellement à une supplémentation excessive. Elle se manifeste par une hypercalcémie, entraînant une altération de l'état général (anorexie, fatigue, perte de poids), des symptômes digestifs, et peut évoluer, dans les formes sévères vers une insuffisance rénale (9).

A l'inverse, une carence en vitamine D peut provoquer, chez l'enfant, un rachitisme, caractérisé par une minéralisation osseuse déficiente à l'origine de malformations squelettiques.

Chez l'adulte, elle peut conduire à une ostéomalacie, définie par une décalcification osseuse qui entraîne une fragilité du tissu osseux et un risque de fracture accru accompagnée de douleurs (9).

Une hypovitaminose D peut résulter d'une malabsorption, d'une insuffisance rénale ou encore d'une exposition solaire insuffisante.

C) La vitamine E : Tocophérol

La vitamine E désigne un ensemble de huit composés liposolubles parmi lesquels, l' α -tocophérol est la forme biologiquement active dans l'organisme et la plus répandue dans

l'organisme (11). La vitamine E comprend également : β -, γ -, δ -tocophérol et α -, β -, γ -, δ -tocotriénol (12).

Cette vitamine est présente dans les huiles végétales (olives, soja, tournesol), dans les légumes à feuilles vertes foncées, dans les fruits à coque (amandes grillées) ainsi que dans les matières grasses des viandes et des poissons (11, 13).

Elle est connue principalement pour son effet anti-oxydant en protégeant les membranes cellulaires du stress oxydatif induit par les radicaux libres.

Cette propriété lui confère aussi indirectement une capacité anti-coagulante en limitant la formation de thromboses. En effet, elle inhibe l'oxydation du LDL-cholestérol ce qui contribue à réduire l'inflammation des parois des vaisseaux et à prévenir la formation de plaque d'athérome.

Par ailleurs, bien que les mécanismes d'action ne soient pas encore totalement élucidés, elle serait impliquée dans la prévention ou le ralentissement de certaines pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, la maladie d'Alzheimer ou encore la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) (11).

Concernant son métabolisme, elle emprunte également la voie des lipides :

elle est ainsi absorbée au niveau intestinal en présence de lipides et de sels biliaires, après solubilisation sous forme de micelles.

Avant d'être absorbée, une étape d'hydrolyse préalable est nécessaire afin d'obtenir l' α -tocophérol. L'absorption se fait par diffusion passive ou par transporteur spécifique. Une fois dans l'entérocyte, la vitamine E est incorporée dans les chylomicrons puis transportée via le système lymphatique jusqu'au foie, où elle est stockée (13). Elle sera ensuite libérée dans le sang pour répondre aux besoins physiologiques (13).

Lors de la lipolyse, la vitamine E reste dans les lipoprotéines et peut être captée par le foie par l'intermédiaire des récepteurs LDL (13). Au niveau hépatique, l' α -tocophérol est ensuite réintégrée dans les VLDL et LDL grâce à la protéine α -TTP, permettant sa distribution tissulaire (13).

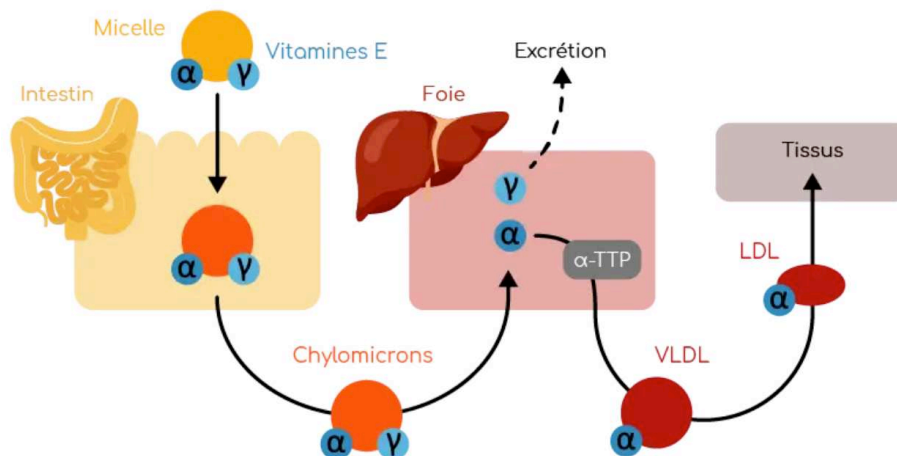


Figure 3 : Le métabolisme de la vitamine E : l'absorption par les entérocytes via les micelles, transport vers le foie grâce aux chylomicrons, l'intégration de l' α -tocophérol par la protéine α -TTP aux protéines lipidiques pour permettre le transport et la distribution tissulaire (14).

Une carence en vitamine E est rare, elle survient le plus souvent dans un contexte de malabsorption liée à une prise médicamenteuse ou chez des personnes souffrant de pathologies gastro-intestinales chroniques.

Sur le plan clinique, elle se caractérise par des neuropathies périphériques (paresthésies et sensations de brûlure au niveau des extrémités) (11).

D) La vitamine K : Phylloquinone (K1), Phytoménadione (K2)

La vitamine K a un rôle dans la synthèse des facteurs de coagulation dits « vitamine K dépendants » que sont les facteurs II, VII, IX et X. En effet, la vitamine K intervient en tant que cofacteur dans la maturation de ces protéines de la coagulation indispensables au bon déroulement de l'hémostase.

De plus, elle est nécessaire à l'action de l'ostéocalcine : une protéine impliquée dans la minéralisation osseuse (15,16), ce qui confère à la vitamine K une action sur la santé des os (15).

Elle est apportée par l'alimentation, en particulier les légumes verts pour la vitamine K1 (choux et épinards par exemple) (15), ou la viande de foie pour la vitamine K2 (16) mais peut aussi être produite en petite quantité par le microbiote intestinal (15, 16).

Le métabolisme et l'absorption de la vitamine K se déroulent comme les autres vitamines liposolubles (16).

Les réserves hépatiques sont de l'ordre de quelques jours mais il existe également une réserve osseuse, cutanée et musculaire (16).

Une carence peut se manifester par l'apparition d'ecchymoses, d'hémorragies externes ou encore de mélénas ou rectorragies (15, 16).

Certains médicaments anti-coagulants inhibent l'action de la vitamine K, ce qui nécessite une vigilance particulière quant aux interactions potentielles avec une supplémentation vitaminique ou alimentaire. Cependant, suite à l'émergence d'une nouvelle classe de molécule que sont les anticoagulants oraux (AOD), les antivitamines K (AVK) ne sont plus prescrites en première intention dans la plupart des indications. Ces dernières tendent à disparaître en raison de la marge thérapeutique étroite ainsi que du suivi rigoureux qu'elles imposent aux patients.

Une supplémentation est indiquée pour les nouveaux-nés allaités (15) car le lait maternel n'en contient pas, à l'inverse des laits maternisés qui en sont enrichis. L'apport quotidien recommandé est de 10 µg/kg/jour chez le nourrisson et de 1 µg/kg/jour chez l'adulte (16).

En résumé, bien que les vitamines liposolubles se distinguent par leurs fonctions biologiques et leurs sources d'apports, elles partagent des caractéristiques communes. Elles peuvent être stockées dans l'organisme ce qui expose au risque d'hypervitaminose (même s'il est rare) mais cela permet également de répondre aux besoins de l'organisme lorsque c'est utile.

Par ailleurs, les lipides alimentaires sont nécessaires pour solubiliser ces vitamines et former des micelles qui permettent leur absorption intestinale. En cas de faible apport lipidique, cette absorption sera réduite, entraînant des carences en vitamines liposolubles malgré une consommation adéquate de ces vitamines via l'alimentation.

D'autre part, on constate qu'une dyslipidémie (qui affecte le métabolisme des graisses (cholestérol et triglycérides)), peut perturber le transport des vitamines liposolubles qui est assuré par des lipoprotéines (chylomicrons, LDL, HDL). Un excès de lipides circulants influence alors la distribution vitaminique, compliquant leur utilisation par l'organisme.

A l'inverse, les vitamines hydrosolubles regroupant les vitamines du groupe B ainsi que la vitamine C, peuvent se dissoudre dans l'eau.

E) La vitamine C : Acide Ascorbique

La vitamine C, également appelée acide ascorbique est une substance organique indispensable au bon fonctionnement de l'organisme.

La vitamine C est surtout reconnue pour son rôle antioxydant : en neutralisant les radicaux libres, elle limite le stress oxydatif et protège l'ADN cellulaire contre les espèces réactives de l'oxygène (ROS) (17, 19). Elle contribue également à la régénération de la vitamine E, renforçant ainsi son action protectrice sur les membranes vasculaires (19).

Au-delà de son action anti-oxydante, la vitamine C intervient dans plusieurs processus métaboliques : elle participe à la synthèse du collagène, en stabilisant une enzyme sous forme réduite afin de lui permettre de remplir sa fonction dans la maturation des fibres de collagène (19). Elle agit également au niveau de certaines enzymes impliquées dans la maturation de neurotransmetteurs tels que la noradrénaline (17, 19). La vitamine C participe au renforcement du système immunitaire en favorisant le recrutement de polynucléaires neutrophiles par chimiotactisme (19).

Enfin, elle améliore l'absorption intestinale du fer non héminique (17, 19) en le réduisant de fer ferrique (Fe^{3+}) en fer ferreux (Fe^{2+}) du fait de sa capacité à donner un électron (19).

On la retrouve principalement dans les fruits et les légumes, (17) notamment la goyave, le persil, le poivron ou encore le brocoli (19). La vitamine C étant thermolabile la cuisson d'un aliment à partir de 60° peut entraîner une dégradation de sa teneur dans les aliments (19).

En France, les apports nutritionnels conseillés quotidiens en vitamine C sont de 110 mg/j (19).

La vitamine C est absorbée dans l'iléon par un transport actif saturable (18) via les transporteurs SVCT1 et SVCT2 (19). Une fois la capacité de ces transporteurs dépassée, l'absorption se poursuit de manière passive. Dans le sang, elle circule sous forme d'acide ascorbique et se diffuse dans l'ensemble des tissus, avec des concentrations particulièrement élevées dans l'hypophyse et les glandes surrénales.

L'élimination de la vitamine C est essentiellement rénale (19) et il n'existe pas de stockage de cette vitamine (18).

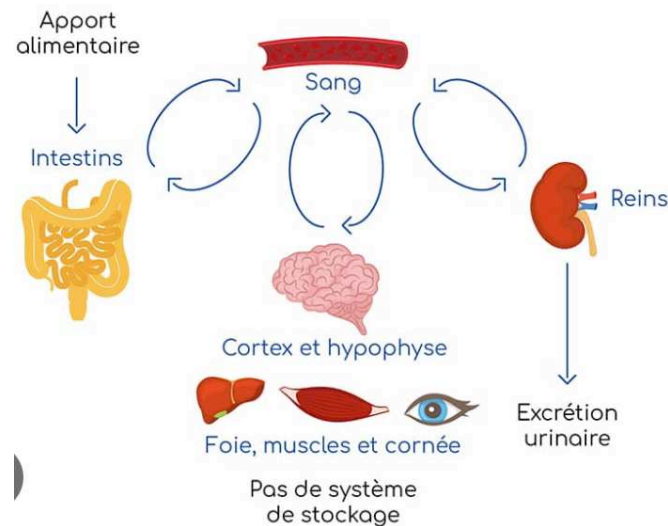


Figure 4 : Le métabolisme général de la vitamine C dans l'organisme : de l'ingestion à l'excrétion urinaire (20).

Une carence sévère en vitamine C peut entraîner le scorbut, une pathologie aujourd'hui rare dans les pays développés. Elle se manifeste par des hémorragies gingivales, un déchaussement dentaire, ainsi que des douleurs articulaires, conséquences d'une consommation insuffisante de fruits et légumes (17).

F) Les vitamines du groupe B

Les vitamines du groupe B comprennent : la vitamine B1 (Thiamine), la vitamine B2 (Riboflavine), la vitamine B3 (Niacine), la vitamine B5 (Acide pantothénique), la vitamine B6 (Pyridoxine), la vitamine B8 (Biotine), la vitamine B9 (Folate) et la vitamine B12 (Cobalamine) dont nous allons détailler les caractéristiques.

La vitamine B1 ou Thiamine :

La thiamine, ou vitamine B1, est une vitamine hydrosoluble essentielle au métabolisme énergétique cellulaire notamment dans la dégradation des glucides et des acides aminés (21). Elle existe sous d'autres formes phosphorylées : la thiamine monophosphate (TMP) et la thiamine pyrophosphate (TPP). Cette dernière étant la forme bioactive dans l'organisme.

La thiamine intervient dans le métabolisme énergétique cellulaire, notamment glucidique et celui des acides aminés, elle a aussi un rôle dans la transmission nerveuse : en tant que cofacteur enzymatique, sous sa forme active TPP (thiamine pyrophosphate), elle est impliquée dans des réactions essentielles du cycle de Krebs, en particulier avec les enzymes pyruvate déshydrogénase et α -cétoglutarate déshydrogénase. Ces enzymes assurent la

production optimale d'ATP et participent à la conversion des glucides et des acides gras en énergie.

La thiamine est également nécessaire à l'activité de la transcétolase, une enzyme qui clive le glucose-6-phosphate (G6P) pour produire du ribose-5-phosphate (R5P). Ce processus est essentiel pour la biosynthèse des nucléotides et pour la production d'énergie à partir du glucose (21,22).

Dans le métabolisme des pentoses, la thiamine intervient via l'enzyme transcétolase, qui est indispensable à la synthèse des nucléotides et acides nucléiques ;

Au niveau de la régulation des neurotransmetteurs, la thiamine participe à la régulation des niveaux de GABA (acide gamma-aminobutyrique) : un neurotransmetteur inhibiteur clé dans le système nerveux central (22).

Après ingestion, la vitamine B1 est absorbée principalement au niveau du jéjunum via un transport actif saturable à faible concentration, bien que des mécanismes de diffusion facilitée interviennent à plus forte concentration (21).

Dans la circulation sanguine, elle circule sous forme de thiamine monophosphate (TMP) puis elle est rapidement phosphorylée au niveau hépatique en pyrophosphate de thiamine (TPP), sa forme biologiquement active, qui joue un rôle clé en tant que cofacteur enzymatique (22).

Le TPP exerce ses fonctions au niveau cellulaire :

- dans le cytoplasme, il est cofacteur de la transcétolase qui convertit le glucose-6-phosphate (G6P) en ribose-5-phosphate (R5P).
- dans la mitochondrie, il participe aux réactions de décarboxylation oxydative via la pyruvate déshydrogénase et l' α -cétoglutarate déshydrogénase (22).

La vitamine B1 peut être stockée temporairement dans le foie, jusqu'à 30 mg, sous forme de TPP pour quelques jours (21, 22). Son élimination se fait principalement par voie urinaire sous forme inchangée ou métabolisée en dérivés inactifs (21,22).

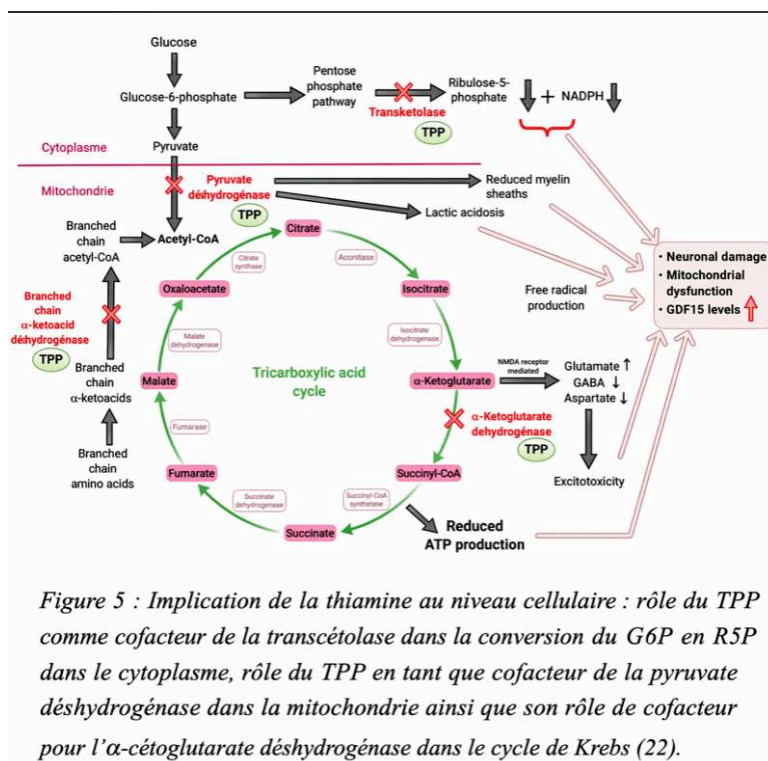


Figure 5 : Implication de la thiamine au niveau cellulaire : rôle du TPP comme cofacteur de la transcétolase dans la conversion du G6P en R5P dans le cytoplasme, rôle du TPP en tant que cofacteur de la pyruvate déshydrogénase dans la mitochondrie ainsi que son rôle de cofacteur pour l'α-cétoglutarate déshydrogénase dans le cycle de Krebs (22).

Les apports nutritionnels conseillés sont de 1,3 mg par jour pour l'homme et de 1,2 mg par jour pour la femme (22).

Une carence en thiamine peut entraîner des troubles neurologiques sévères, dont les plus connus sont :

- Le béri-béri, fréquemment associé à l'alcoolisme chronique, est caractérisé par des atteintes sensitives, motrices et réflexes, touchant principalement les membres inférieurs et souvent accompagnées de douleurs (21, 22) ;
- Le syndrome de Wernicke-Korsakoff, se manifeste par la triade clinique : confusion, ataxie et troubles oculomoteurs, avec le nystagmus comme signe le plus fréquent (mouvement rythmique et involontaire des yeux) (21, 22).

La vitamine B2 ou Riboflavine

La vitamine B2, ou riboflavine, est également une vitamine hydrosoluble essentielle au métabolisme énergétique.

Elle agit principalement sous formes coenzymatiques : le flavine mononucléotide (FMN) et le flavine adénine dinucléotide (FAD) (23). Ces coenzymes jouent un rôle clé dans de nombreuses réactions d'oxydoréductions : dans la production d'ATP via la chaîne respiratoire mitochondriale, le métabolisme des glucides et de certains acides aminés, le métabolisme du fer, la réparation de l'ADN et la protection contre le stress oxydatif (24).

La riboflavine est absorbée au niveau de l'intestin (25) et transportée dans la circulation sanguine liée à des protéines plasmatiques comme l'albumine et les globules rouges (26).

Les réserves en riboflavine dans l'organisme sont limitées et principalement localisées dans le foie, le cœur et les reins. L'excès est éliminé par voie urinaire (25, 26).

Une carence en riboflavine peut entraîner des troubles neurologiques, des troubles musculaires (atrophie), une anémie, des anomalies du développement fœtal et des maladies cardiovasculaires (24).

La vitamine B3 ou Niacine

La niacine, ou vitamine B3, est un nutriment essentiel que l'on retrouve dans l'alimentation notamment dans la viande blanche, le poisson (thon, saumon, morue), et les graines de sésame et de tournesol. Historiquement, elle était utilisée pour traiter la dyslipidémie avant l'arrivée des statines. Elle suscite aujourd'hui un regain d'intérêt pour son potentiel thérapeutique dans les pathologies neurologiques telles que la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson ou encore la maladie d'Alzheimer.

La niacine est cruciale pour produire le NAD⁺ (nicotinamide adénine dinucléotide), impliqué dans de nombreux processus métaboliques et énergétiques cellulaires.

Il existe plusieurs voies de synthèse du NAD⁺ :

- Voie du kynurénine : À partir du tryptophane, un acide aminé alimentaire.
- Voie Preiss-Handler : Conversion de l'acide nicotinique (niacine) en NAD⁺.
- Voie de sauvetage : Recyclage du nicotinamide pour produire du NAD⁺.

Une fois formé, le NAD⁺ est essentiel à de nombreuses réactions enzymatiques dans le corps, notamment celles qui génèrent de l'ATP (27).

La niacine participe à la réponse aux dommages de l'ADN et à la signalisation du calcium (Ca²⁺). Le NAD⁺ est réduit pour former du NADH, qui agit comme donneur de protons dans la chaîne de transport des électrons, générant ainsi le gradient de protons mitochondrial nécessaire à la production d'ATP. De plus, le NAD⁺ est phosphorylé pour donner du NADP (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate), qui sert de précurseur au R5P. Ce dernier est essentiel pour la synthèse des acides nucléiques tels que l'ADN et l'ARN. Enfin, le NADP est réduit pour former du NADPH, un cofacteur qui agit comme réducteur dans la synthèse des acides gras, des stérols et des nucléotides.

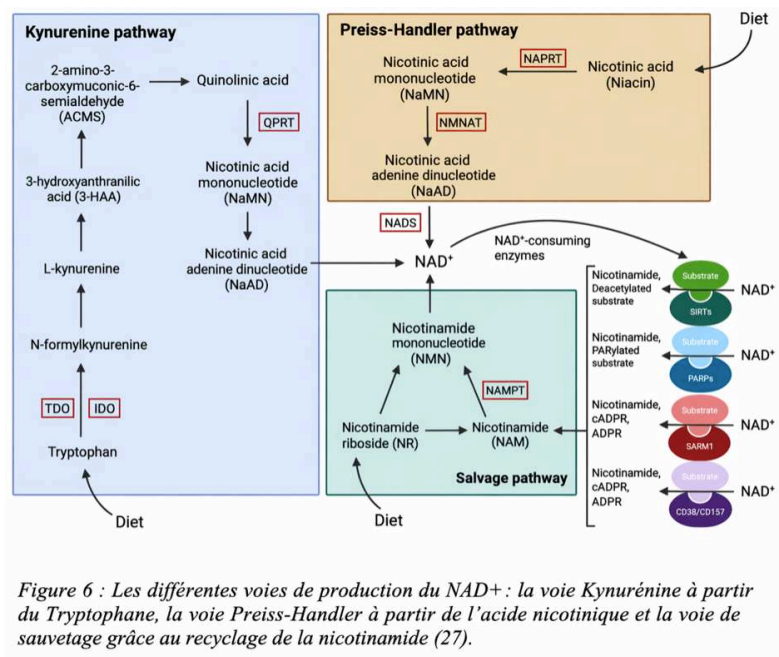


Figure 6 : Les différentes voies de production du NAD⁺ : la voie Kynurénine à partir du Tryptophane, la voie Preiss-Handler à partir de l'acide nicotinique et la voie de sauvetage grâce au recyclage de la nicotinamide (27).

La niacine exerce également une action importante au niveau des récepteurs Hcar2 dans différents types de cellules, notamment les adipocytes et les cellules immunitaires :

- Dans les adipocytes, la niacine exerce son action en inhibant l'activité de l'adénylyl cyclase, ce qui inhibe la voie de la lipolyse (27). Cette inhibition entraîne la diminution de la libération des acides gras circulants, réduisant ainsi les processus pro-inflammatoires qu'induisent les acides gras. En conséquence, on peut observer une amélioration du profil lipidique, ce qui traduit l'impact bénéfique de la niacine sur le métabolisme lipidique.
- Dans les cellules immunitaires, la liaison de la niacine à Hcar2 conduit à une augmentation du calcium intracellulaire (Ca²⁺) par l'activation de la phospholipase C. L'un des effets majeurs de l'augmentation du calcium intracellulaire est qu'il inhibe la phosphorylation de p65, un composant du facteur de transcription NF-κB, qui est responsable de la réponse inflammatoire. En effet, NF-κB régule l'expression de cytokines pro-inflammatoires, et sa phosphorylation est souvent un signal pour lancer la réponse inflammatoire. En inhibant cette phosphorylation, la niacine aide à réduire l'inflammation.

De plus, lorsque la cellule est exposée à un stress, elle peut activer l'inflammasome NLRP3, une protéine qui joue un rôle dans l'inflammation et la défense immunitaire. Cependant, en régulant les niveaux de calcium, la niacine réduit l'activation de l'inflammasome, ce qui aide à prévenir une réaction inflammatoire excessive et à maintenir une réponse immunitaire appropriée. Cela permet à la cellule d'éviter des dommages associés à un stress cellulaire excessif, tout en contrôlant la réponse inflammatoire (27).

En plus de ces rôles, la niacine est également impliquée dans la myélinisation dans la mesure où elle facilite l'élimination des débris de myéline par les microglies et macrophages (27), et contribue à l'efflux de cholestérol (processus de sortie du cholestérol des cellules), qui est une étape essentielle dans la remyélinisation. En effet, l'accumulation intracellulaire de cholestérol peut conduire à la formation de cristaux pro-inflammatoires. De plus, le processus de remyélinisation est médié par des transporteurs tels que ABCA1 et ABCG1, dont l'expression est stimulée par la niacine, favorisant ainsi la formation de nouvelles couches de myéline.

Une carence sévère peut provoquer la pellagre, une maladie grave caractérisée par des symptômes tels que la démence, une dermatite, la diarrhée et parfois la mort si la pathologie n'est pas traitée par supplémentation (27).

La vitamine B5 ou Acide pantothénique

L'acide pantothénique est un précurseur essentiel de deux cofacteurs : la coenzyme A (CoA) qui permet de produire l'énergie mitochondriale et de la protéine porteuse d'acyle (ACP). (28) La CoA et l'ACP jouent un rôle métabolique en tant que transporteurs de groupes acyle et activateurs de groupes carbonyle dans de nombreuses transformations métaboliques, y compris le cycle de l'acide tricarboxylique et le métabolisme des acides gras (28).

Dans l'alimentation, l'acide pantothénique est principalement présent sous forme complexée à la CoA et à l'ACP. Une hydrolyse enzymatique préalable est donc nécessaire dans le tractus digestif pour libérer la vitamine sous sa forme libre, apte à être absorbée (28). L'acide pantothénique est absorbé par transport actif et diffusion facilitée.

La vitamine B6 ou Pyridoxine

La vitamine B6, ou pyridoxine, est présente sous 3 formes dans l'alimentation selon le groupement fonctionnel auquel elle est liée : l'alcool (pyridoxine), l'aldéhyde (pyridoxal) et l'amine (pyridoxamine).

La vitamine B6 intervient physiologiquement dans le métabolisme des acides aminés et du glycogène. Elle participe également à la synthèse de l'ADN, de l'hémoglobine, responsable du transport de l'oxygène dans le sang, ainsi que de divers neurotransmetteurs cérébraux (30).

Une fois les formes de B6 libérées des complexes protéiques alimentaires par digestion, elles sont hydrolysées par une phosphatase intestinale puis absorbées au niveau du jéjunum proximal par diffusion passive (29).

Une fois dans la circulation sanguine, elles se dirigent vers le foie dans lequel elles pénètrent également par diffusion passive. C'est au niveau hépatique qu'elles sont converties en

phosphate de pyridoxal (PLP), la forme biologiquement active (29). Le PLP est ensuite distribué aux tissus périphériques pour y exercer ses fonctions métaboliques. L'excédent est éliminé par voie urinaire (29).

La vitamine B8 ou Biotine

La vitamine B8, ou biotine, intervient dans le métabolisme énergétique des acides aminés, des lipides et des glucides. La biotine est importante à la santé de la peau et des phanères (cheveux et ongles), ainsi que pour le maintien de l'équilibre neuropsychique (31).

Son rôle principal est d'agir comme un groupe prosthétique pour plusieurs carboxylases, notamment la pyruvate carboxylase, la propionyl-CoA carboxylase, la bêta-méthylcrotonyl-CoA carboxylase et l'acétyl-CoA carboxylase (32).

On la retrouve naturellement dans presque tous les aliments et elle est également produite en petite quantité par la flore intestinale (31).

La vitamine B9 ou Folate ou Acide Folique

La vitamine B9, également appelée folate sous sa forme naturelle biologiquement active, ou acide folique lorsqu'elle est synthétique, occupe une place centrale dans plusieurs processus cellulaires. Elle participe au renouvellement cellulaire, notamment en participant à la synthèse d'ADN et d'ARN ainsi que dans la maturation des globules rouges. Elle intervient aussi dans la croissance du système nerveux et notamment lors de la fermeture du tube neural chez l'embryon.

Sur le plan nutritionnel, la vitamine B9 est apportée par l'alimentation et plus particulièrement dans le foie et les légumineuses (33).

Une carence en folates avant et pendant la grossesse peut entraîner des anomalies de fermeture du tube neural, telles que le spina bifida ou une anencéphalie. C'est pourquoi une supplémentation en acide folique est systématiquement recommandée chez les femmes ayant un projet de grossesse et jusqu'à la fin du premier trimestre.

De manière plus générale, une déficience en vitamine B9 peut provoquer le ralentissement de la multiplication cellulaire, troubles de la croissance, ou encore une anémie mégaloblastique, se traduisant par des symptômes tels que fatigue, vertiges et pâleur (33).

La vitamine B12 ou Cobalamine

La vitamine B12 ou cobalamine va intervenir dans divers processus :

- La production de globules rouges et l'oxygénation.
- Le fonctionnement du système nerveux avec la formation de la gaine de myéline.
- La synthèse d'ADN et d'ARN (34).

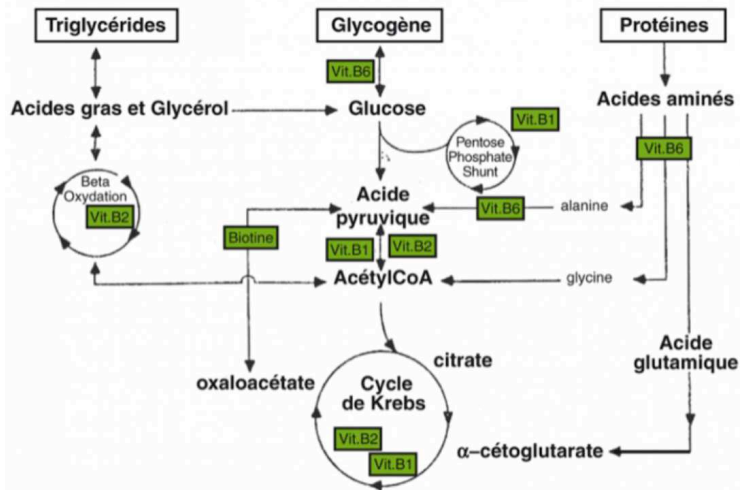


Figure 7 : Implication des vitamines B1, B2, B6, B8 et B9 en tant que cofacteur enzymatique dans différentes voies métaboliques (35).

Parmi les vitamines hydrosolubles c'est la seule que l'organisme peut stocker durablement au niveau hépatique (34).

De manière générale, les vitamines du groupe B sont impliquées en tant que cofacteurs dans le métabolisme énergétique, la synthèse des neurotransmetteurs, le renouvellement cellulaire, ou encore la production de globules rouges. Ce qui leur confère une importance majeure dans la physiologie humaine.

Parmi elles, seule la vitamine B12 possède la particularité de pouvoir être stockée sur le long terme par l'organisme.

En revanche, les autres vitamines hydrosolubles ne s'accumulent pas, et un excès ne provoque pas d'intoxication puisque l'excédent est éliminé par voie urinaire. Toutefois, l'absence de stockage les rend plus facilement sujettes au risque de carence.

Enfin, leur absorption se distingue de celle des vitamines liposolubles puisqu'elle ne requiert pas la présence de lipides dans le bol alimentaire, mais repose sur un mécanisme de transport actif. Lorsqu'il est saturé, un mécanisme de diffusion passive prend le relais.

	NOMS	FORME ACTIVE	FONCTIONS PRINCIPALES	SI EXCES	SI CARENCE	STOCKAGE
LIPO-SOLUBLE	VITAMINE A, RETINOL	ROL, RAR, AR	Vision, peau, immunité, embryogenèse	Effet tératogène	Xérophtalmie	Oui, hépatique
LIPO-SOLUBLE	VITAMINE D, CHOLECALCIFEROL	1,25-dihydroxy-vitamineD	Minéralisation osseuse. Hormone hypercalcémiant	Symptômes digestifs ou insuffisance rénale	Ostéomalacie, ostéoporose	Oui, hépatique sous forme 25-hydroxy-vitamineD
LIPO-SOLUBLE	VITAMINE E, TOCOPHEROL	α-tocophérol	Anti-oxydant	Hémorragie	Douleur, sensation de brûlure aux extrémités	Oui, hépatique
LIPO-SOLUBLE	VITAMINE K, PHYLLOQUINONE ; PHYTOMENADIONE	PHYLLOQUINONE ; PHYTOMENADIONE	Anticoagulante, Santé des os	Coagulation irrégulière	Hémorragie, ecchymose	Oui, hépatique (quelques jours)
HYDRO-SOLUBLE	VITAMINE B1, THIAMINE	TPP	Métabolisme énergétique des glucides et des acides aminés	Éliminée si excès	Béribéri, troubles neurologiques	Non, élimination urinaire
HYDRO-SOLUBLE	VITAMINE B2, RIBOFLAVINE	FMN, FAD	Production ATP, métabolisme du fer, réparation ADN	Éliminée si excès	Anémie, troubles neurologiques, maladies cardiovasculaires	Faible stockage hépatique, élimination urinaire
HYDRO-SOLUBLE	VITAMINE B3, NIACINE	NAD+	Production NAD+, lipolyse, immunité, myélinisation	Hypolipémiant	Pellagre	Non, élimination urinaire
HYDRO-SOLUBLE	VITAMINE B5, ACIDE PANTOTHENIQUE	ACIDE PANTOTHENIQUE	Précurseur CoA et ACP : rôle métabolisme énergétique	Éliminée si excès	Fatigue par perturbation du métabolisme énergétique	Non, élimination urinaire
HYDRO-SOLUBLE	VITAMINE B6, PYRIDOXINE	PLP	Métabolisme énergétique, synthèse ADN et hémoglobine	Éliminée si excès	Fatigue par perturbation du métabolisme énergétique	Non, élimination urinaire
HYDRO-SOLUBLE	VITAMINE B8, BIOTINE	BIOTINE	Production d'énergie, synthèse des AG, santé des cheveux, ongles et de la peau	Éliminée si excès	Anémie, problème de peau	Non, élimination urinaire
HYDRO-SOLUBLE	VITAMINE B12, COBALAMINE	COBALAMINE	Production de globules rouges, synthèse ADN et ARN, système nerveux, myélinisation	Éliminée si excès	Anémie, douleurs neuropathiques	Stockage hépatique
HYDRO-SOLUBLE	VITAMINE C, ACIDE ASCORBIQUE	ACIDE-L-ASCORBIQUE	Anti-oxydant, synthèse du collagène, absorption du fer	Éliminée si excès	Scorbut	Non, élimination urinaire

Tableau 1 : Les différentes vitamines liposolubles et hydrosolubles et leurs principales caractéristiques.

En conclusion, les mécanismes d'absorption des vitamines varient selon leur solubilité. Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) sont absorbées en présence de lipides alimentaires, qui facilitent leur solubilisation sous forme de micelles. Ainsi, leur assimilation est optimisée lorsque l'apport alimentaire est riche en graisses. En revanche, une alimentation pauvre en lipides peut compromettre leur absorption, indépendamment des apports vitaminiques. À l'inverse, les vitamines hydrosolubles (groupe B et vitamine C) sont principalement absorbées au niveau des entérocytes, par des transporteurs spécifiques ou, lorsque

nécessaire, par diffusion passive. Ce mode d'absorption rend leur biodisponibilité plus rapide, mais aussi plus dépendante de la fréquence des apports.

Une alimentation saine, variée et équilibrée, sans restriction, suffit généralement à couvrir les besoins en vitamines de l'organisme. Toutefois, comme pour tout nutriment, un déséquilibre, qu'il s'agisse d'un excès (hypervitaminose) ou d'un déficit (carence), peut avoir des conséquences cliniques.

Selon le Larousse médical, une hypervitaminose désigne : « toute affection liée à la présence en excès de certaines vitamines dans l'organisme » (36). De manière complémentaire, une carence est définie à la fois « comme un manque ou une absence de », mais aussi le « fait pour quelqu'un ou pour un organisme de manquer à sa tâche » (37). En pratique, une carence survient lorsqu'il existe un déséquilibre entre les apports et les besoins, ces derniers pouvant varier selon l'âge (nourrisson, personne âgée), les états physiologiques (grossesse, allaitement), les pathologies (intégrité du système digestif, de la muqueuse intestinale), les interactions médicamenteuses ou encore des habitudes alimentaires spécifiques (végétarisme, végétalisme, régimes restrictifs, consommation excessive d'alcool).

Face à une carence vitaminique identifiée, plusieurs stratégies sont envisageables :

La première consiste à adapter le régime alimentaire en privilégiant les sources alimentaires riches en la vitamine concernée.

L'ANSES a mis en place une table de composition des aliments en ligne : Ciqua. Elle est utile pour prendre connaissance de la composition détaillée (ou abrégée) des aliments et permettre d'orienter son régime alimentaire.

Il existe quelques repères au niveau des apports quotidiens :

- AJR : Apports Journaliers Recommandés : représentent une valeur fixe identique pour toute la population. Ce n'est pas adapté aux cas particuliers.
- VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence : ces valeurs remplacent aujourd'hui les AJR. Elles sont définies en fonction d'un type de population (âge, sexe...).
- BNM : Besoin Nutritionnel Moyen : correspond à un besoin moyen constaté dans la population.
- RNP : Référence Nutritionnelle pour la Population : ce sont les BNM +10 à 15% : on ajoute un coefficient de variation qui permet d'adapter la posologie en fonction du métabolisme lent ou rapide.
- AS : Apport Satisfaisant : représente l'apport moyen pour lequel la population est considérée en bonne santé.¹

¹ Pr Hennebelle. Variation des besoins en nutriments. BB4-UE 4.1 : Alimentation et santé. 06/12/2022. 6ème année officine. Université de Lille.

La seconde repose sur une supplémentation, qui peut être effectuée sous conseil médical, afin d'en évaluer la pertinence, d'ajuster la forme galénique et la posologie appropriée et de prévenir toute redondance ou interaction médicamenteuse.

Bien que toutes les vitamines soient indispensables au bon fonctionnement de l'organisme, certaines se distinguent par leur importance métabolique, leur mécanisme d'absorption ou les risques spécifiques associés à leur carence.

Parmi elles, la vitamine B12 occupe une place particulière : ses différentes fonctions, ses sources alimentaires limitées ou encore les mécanismes spécifiques de son assimilation en font un sujet d'étude à part entière.

Ainsi il convient d'analyser la physiologie de la vitamine B12 afin d'appréhender ses mécanismes d'absorption, de transport, de distribution et d'élimination, et ainsi mieux comprendre comment une altération de ces processus peut entraîner des déséquilibres métaboliques aux conséquences cliniques significatives.

II) Physiologie de la vitamine B12

Connaître la physiologie de la vitamine B12 est essentiel pour comprendre ses fonctions vitales, dépister et prévenir ses carences, et comprendre les éléments du diagnostic.

A) Généralités

La vitamine B12, également nommée cobalamine (Cbl), fait partie des vitamines hydrosolubles. Sa structure est caractérisée par un noyau corrine au centre duquel se trouve un atome de cobalt.

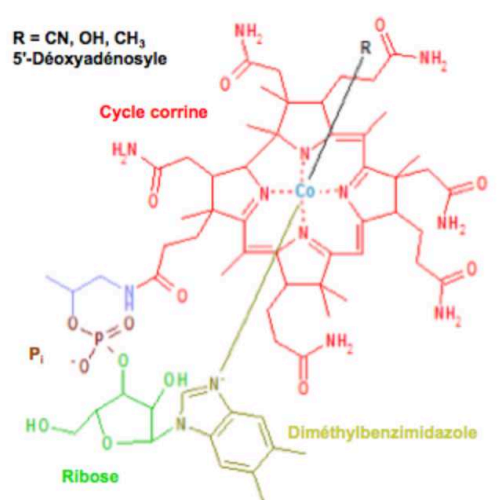


Figure 8: Structure moléculaire de la vitamine B12

Les concentrations circulantes normales en vitamine B12 sont considérées comme supérieures à 200 pg/mL (soit environ 145 pmol/L), bien qu'il n'existe pas de consensus dans la littérature scientifique concernant une valeur seuil universelle (39, 40, 41).

La cobalamine ne peut être synthétisée par l'organisme humain (40) et elle doit donc être apportée par l'alimentation, principalement à travers les protéines d'origine animale.

On la retrouve dans différentes denrées comme la viande, le poisson, le fromage, les oeufs, les produits laitiers ou encore les crustacés (39, 41). Par ailleurs, elle est également synthétisée par des microorganismes, principalement des bactéries et des archées (42) et peut parfois être présente dans certains produits végétaux fermentés (42).

Les apports nutritionnels en vitamine B12 varient selon l'âge (les besoins augmentent de la naissance jusqu'à l'âge avancé) et la situation physiologique. Les besoins quotidiens recommandés sont d'environ 2 à 5 µg (40).

Ces besoins peuvent cependant augmenter, comme par exemple chez la femme enceinte pour laquelle l'apport satisfaisant recommandé est de 4,5 µg/jour selon ce tableau de l'avis de l'ANSES relatif à « Actualisation des références nutritionnelles françaises en vitamines et minéraux »

Tableau 2. Références nutritionnelles retenues pour les vitamines (suite)

Groupes de population	Vitamine B5 (mg/j)	Vitamine B6 (mg/j)			Vitamine B8 (µg/j)	Vitamine B9 (µg/j EFA)			Acide folique (µg/j)	Vitamine B12 (µg/j)		Vitamine C (mg/j)	
	AS	BNM	RNP	LSS	AS	BNM	RNP	LSS	AS	BNM	RNP		
Nourrissons de moins de 6 mois	2		0,1*		4		65*		0,4				20*
Nourrissons de 6 mois et plus	3		0,3*		6		80*		1,5				20*
Enfants de 1 à 3 ans	4	0,5	0,6	5	20	90	120	200	1,5	15	20		
Enfants de 4 à 6 ans	4,5	0,6	0,7	7	25	110	140	300	1,5	25	30		
Enfants de 7 à 10 ans	5	0,9	1,0	10	25	160	200	400	1,5	40	45		
Adolescents de 11 à 14 ans	6	1,2	1,4	15	35	210	270	600	2,5	60	70		
Adolescents de 15 à 17 ans	6	1,5	1,7	20	35	250	330	800	2,5	85	100		
Adolescentes de 15 à 17 ans	5	1,3	1,6	20	35	250	330	800	2,5	85	100		
Hommes de 18 ans et plus	6	1,5	1,7	25	40	250	330	1000	4	90	110		
Femmes de 18 ans et plus	5	1,3	1,6	25	40	250	330	1000	4	90	110		
Femmes enceintes	5	1,5	1,8	25	40		600 ^a	1000	4,5	100	120		
Femmes allaitantes	7	1,4	1,7	25	45	380	500	1000	5	140	170		

* Apport satisfaisant

^a s'applique aux femmes susceptibles de devenir enceintes et aux femmes enceintes. Valeur possiblement surestimée pour les 2^e et 3^e trimestres EFA, équivalent folates alimentaires

Figure 9 : Références nutritionnelles retenues pour les vitamines issues de l'avis de l'ANSES relatif à « Actualisation des références nutritionnelles françaises en vitamines et minéraux » (42).

B) Pharmacocinétique

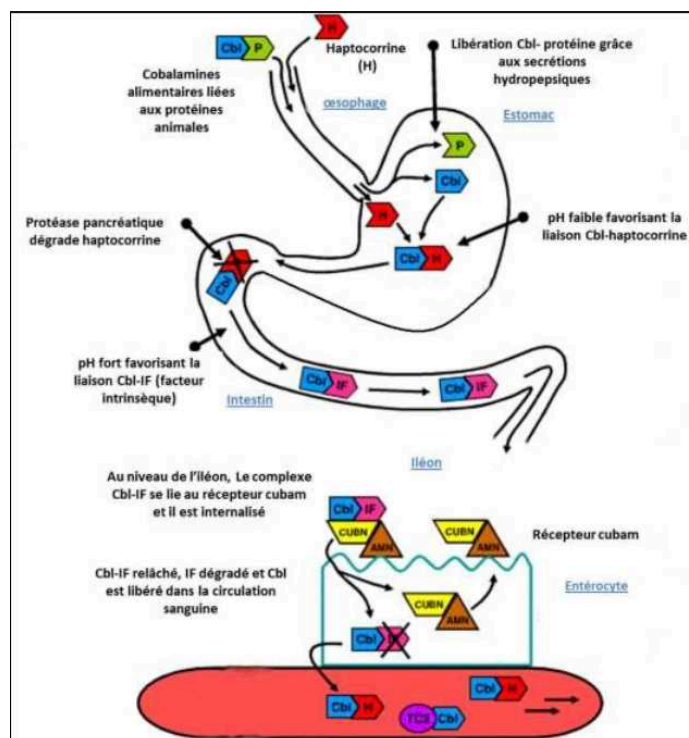


Figure 10 : La vitamine B12 de l'ingestion à sa libération dans la circulation sanguine (43).

Afin de mieux appréhender les différentes fonctions de la vitamine B12 dans l'organisme, il est essentiel de comprendre les étapes de son métabolisme, depuis son ingestion jusqu'à son utilisation au sein des cellules.

1) L'absorption de la vitamine B12

Au niveau gastrique :

Après ingestion d'un aliment riche en vitamine B12, la **cobalamine** (représentée en bleu sur le schéma) est initialement liée aux **protéines alimentaires** (en vert).

Dans l'environnement acide de l'estomac (39, 40), la pepsine et le HCl clivent la cobalamine des protéines alimentaires permettant sa libération. La vitamine B12 libre se lie alors à la **protéine R Haptocorrine** salivaire et le complexe formé passe dans le duodénum (44, 45).

Au niveau du duodénum :

Une enzyme pancréatique clive le complexe cobalamine-haptocorrine, libérant de nouveau la vitamine B12. Celle-ci est alors captée par le Facteur Intrinsèque.

Le **Facteur Intrinsèque**, ou FI, est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique. Elle se fixe spécifiquement à la vitamine B12. Leur affinité est particulièrement forte en milieu acide (45). Le FI protège la cobalamine du catabolisme bactérien (40) et facilite l'absorption de la vitamine B12 dans l'intestin grêle (45).

Au niveau de l'iléon :

L'absorption du complexe Cbl-FI par les entérocytes a lieu au niveau de l'iléon distal :

- Grâce à la fixation sur le récepteur spécifique de la protéine **Cubuline** (44), en association avec des **protéines transmembranaires amnionless**.

Ce complexe est appelé Cubam. (45). Ce transport est actif, saturable et dépendant du FI. C'est le mécanisme d'absorption préférentiel pour la vitamine B12 (39, 40, 45).

- Un transport passif par diffusion simple, indépendant du FI. Cependant, il est moins efficace (40) et n'intervient que pour des concentrations en vitamine B12 très élevées. (45).

Une fois internalisé, le complexe Cbl-FI-Cubam est dirigé vers le lysosome, où a lieu la dissociation du complexe : le récepteur Cubam est recyclé, tandis que la cobalamine poursuit sa voie métabolique.

2) Le transport sanguin de la vitamine B12

Dans la circulation sanguine, la Cobalamine se lie majoritairement à la protéine de transport **Transcobalamine II** (TC) (39), formant alors le complexe HoloTC. Environ 20% de la cobalamine va se lier à la TC (45).

Ce complexe facilite l'absorption par endocytose de la vitamine B12 à travers les membranes plasmiques des cellules cibles via le récepteur CD320.

En parallèle, une fraction de la cobalamine est liée aux transcobalamine I et III mais ces complexes ne semblent pas avoir de rôle physiologique (40).

La cobalamine peut également se lier à la protéine Haptocorrine (HC) pour former le complexe HoloHC, une forme circulante inactive. Ce complexe participe au cycle entéro-hépatique (39, 40, 45), favorisant le stockage hépatique (44).

3) Le métabolisme intracellulaire de la vitamine B12

Après internalisation du complexe holo-transcobalamine (holoTC) dans les cellules cibles via le récepteur CD320, il est acheminé vers les lysosomes où la cobalamine est libérée de la transcobalamine II. La translocation vers le cytoplasme est ensuite assurée par les transporteurs membranaires spécifiques, LMBD1 et ABCD4 (45).

Dans le cytosol, la vitamine B12 est prise en charge par les protéines MMACHC et MMADHC (45). La cobalamine subit ensuite des modifications enzymatiques pour être convertie en formes actives coenzymatiques :

- Dans le cytoplasme, un groupement méthyle est transféré du méthyltetrahydrofolate à la cobalamine pour former la méthylcobalamine (MeCbl) (45). Cette forme, biologiquement active, est utilisée dans le cytoplasme comme cofacteur de la méthionine synthase (MS), enzyme impliquée dans la reméthylation de l'homocystéine en méthionine et du tétrahydrofolate. Cette voie est impliquée dans la synthèse de la S- adénosylméthionine (SAM), un donneur universel de groupements méthyles.
- Dans la mitochondrie, la cobalamine inactive est réduite avant d'être adénosylée par l'ATP-adénosyltransferase pour former l'adénosylcobalamine (AdoCbl), une forme active de cobalamine (45).

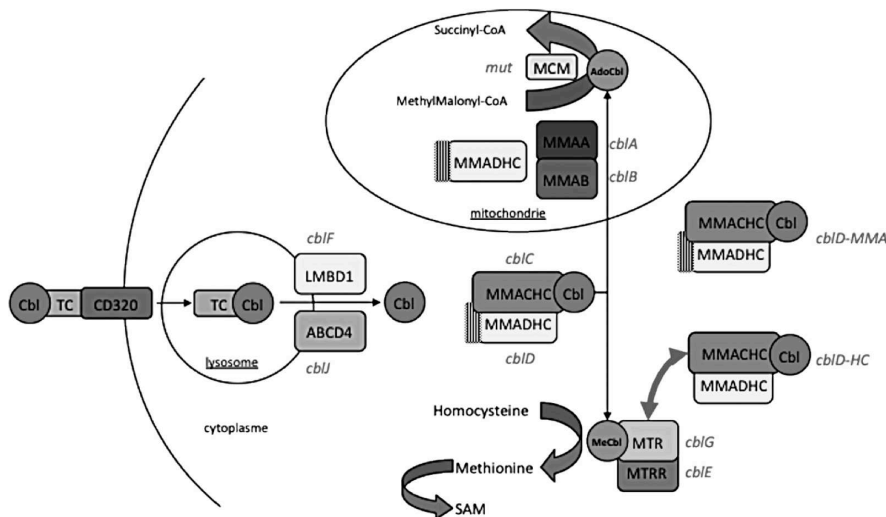


Figure 11: Métabolisme intracellulaire de la vitamine B12 et synthèse des formes actives : MeCbl dans le cytoplasme et AdoCbl dans la mitochondrie (45).

Cette dernière est donc activée dans la mitochondrie, où elle est essentielle au fonctionnement de la méthylmalonyl-CoA mutase (MUT), enzyme clé dans le métabolisme des acides gras à chaîne impaire et de certains acides aminés (45).

4) Le stockage de la vitamine B12

Le stockage de la vitamine B12 est donc principalement hépatique (39, 40, 41) avec une capacité allant de 3 à 5 mg (39). En l'absence d'apport, ces réserves peuvent subvenir aux besoins de l'organisme jusqu'à 3 à 5 ans avant de s'épuiser, selon les individus (39).

5) L'élimination

L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire. Il existe un mécanisme de réabsorption de la vitamine B12 au niveau du tubule rénal proximal dans l'urine primitive, (40) limitant les pertes vitaminiques. En revanche, la cobalamine qui n'est pas réabsorbée dans l'iléon sera excrétée par voie fécale.

Maintenant que les différentes étapes du métabolisme de la vitamine B12, de son absorption à son activation intracellulaire, sont établies, il devient pertinent de s'intéresser aux fonctions biologiques. En effet, les rôles physiologiques de la cobalamine découlent des voies métaboliques qu'elle régule ce qui permet de mieux comprendre les conséquences potentielles d'un déséquilibre ou d'une carence

C) Les fonctions biologiques de la vitamine B12

La vitamine B12 exerce ses effets biologiques en tant que coenzymes actives : la méthylcobalamine dans le cytosol et l'adénosylcobalamine dans la mitochondrie. Ces deux formes résultent d'un processus d'activation intracellulaire, décrit précédemment. Elles interviennent en tant que cofacteur à des réactions enzymatiques spécifiques, à l'origine de fonctions physiologiques majeures de la vitamine B12.

1) Fonctions de la vitamine B12 dans la synthèse de l'ADN et la division cellulaire

L'implication de la vitamine B12 dans le cycle des folates

La vitamine B12 a un rôle dans le métabolisme des folates en agissant en tant que cofacteur de la méthionine synthase (MS) pour donner le tétrahydrofolate (THF).

Initialement, la vitamine B9 ou acide folique est inactive : elle va être réduite par la dihydrofolate réductase (DHFR) pour former le dihydrofolate (DHF) puis le tétrahydrofolate (THF), la forme active de la vitamine B9 (46).

Ce THF est impliqué dans de nombreux processus biochimiques.

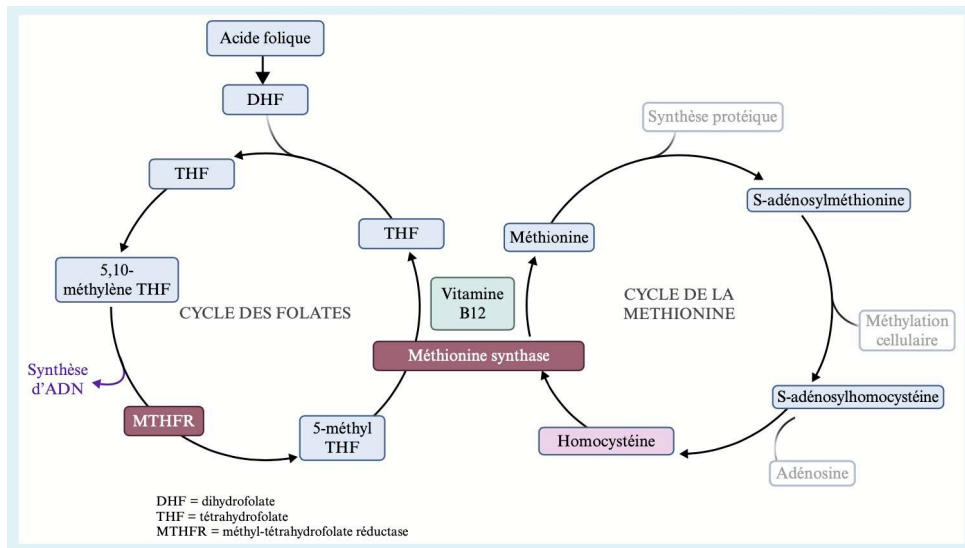


Figure 12 : Le rôle de la vitamine B12 dans le cycle des folates, à gauche et le cycle de la méthionine, à droite (44).

Le THF est converti en 5,10-méthylène-THF via la sérine hydroxyméthyltransférase (SHMT), une enzyme qui nécessite la vitamine B6 comme cofacteur. Ensuite, la méthylation du 5,10-méthylène-THF en 5-méthyl-THF est catalysée par la méthyl-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) (46).

Une autre voie est celle de la conversion du 5,10-méthylène-THF en 5-méthyl-THF par l'enzyme MTHFR (méthylène-tétrahydrofolate réductase), qui nécessite la vitamine B2, est également possible (46).

Le 5-méthyl-THF est le principal donneur de méthyle dans le cycle de la méthionine : le méthyle est capturé par la cobalamine et va pouvoir être transféré à l'homocystéine pour former la méthionine.

En cas de carence en vitamine B12, l'activation de la vitamine B9 est inhibée. Le méthyl-THF s'accumule, rendant la vitamine B9 inutilisable pour la synthèse de l'ADN (46). Par conséquent, l'homocystéine n'est plus correctement convertie en méthionine, ce qui augmente son taux sanguin. Or, son accumulation peut être toxique pour la fonction cardiovasculaire et nerveuse (44).

On constate que les vitamines B2, B6, B9 et B12 peuvent agir en synergie dans les réactions cellulaires.

Métabolisme des acides aminés et rôle de la vitamine B12

La méthionine, comme l'ensemble des acides aminés, est présente dans les protéines alimentaires et est impliquée dans quasiment toutes les synthèses protéiques. Plus précisément, elle intervient à l'étape d'initiation de la traduction protéique en association avec un ARNt initiateur, EIF-2, et une sous unité 40S ribosomale (48).

Initialement, la méthionine est activée par la méthionine-adenosyl transférase (MAT) pour donner le S-adenosylméthionine (SAM) qui est la forme active de la méthionine (48).

Le SAM est le principal donneur de méthyle de l'organisme (45). Il est utilisé notamment lors de la méthylation de l'ADN, des protéines ou des lipides (45, 46). Le SAM donne donc son méthyle dans divers processus biochimiques et forme ensuite le S-adenosylhomocystéine (SAH). Le SAH hydrolysé va ensuite donner l'homocystéine (Hcy) et l'adénosine (44, 46, 48).

L'homocystéine est un acide aminé sulfuré (49), pouvant être métabolisé selon deux voies :

- **Recyclage en méthionine :**

Comme vu précédemment, l'homocystéine peut être reconvertie en méthionine par l'action de la méthionine synthase (MS), une enzyme nécessitant la vitamine B12 comme cofacteur (41, 44, 46, 48). Le foie peut aussi utiliser la bétaine comme alternative pour convertir l'homocystéine en méthionine, indépendamment de la vitamine B12 (46, 49).

- **La trans sulfuration de l'homocystéine :**

Cette voie de transfert requiert la vitamine B6 sous sa forme pyridoxal-5'-phosphate (forme active de la vitamine B6) pour donner la cystathionine (49). Ensuite, grâce à une enzyme, la cystathionine-béta-synthase, il y a formation de la cystéine, un acide aminé sulfuré (49).

La cystéine peut ensuite être utilisée pour synthétiser du glutathion, un puissant antioxydant impliqué dans la protection contre le stress oxydatif et la détoxification (48, 49).

Une carence en vitamine B12 peut conduire à une hyperhomocystéinémie (44, 45).

En effet, en l'absence de vitamine B12, cette dernière ne peut plus exercer son rôle de cofacteur de la MS, impliquée dans le recyclage de l'Hcy en méthionine. Or, le cycle de méthionine a une importance dans la synthèse protéique (44), la production d'adénosine ou la méthylation cellulaire (44).

La vitamine B12 et la synthèse d'ADN

Lors de la synthèse d'ADN et d'ARN, la vitamine B12 agit en association avec la vitamine B9, ces deux vitamines étant également impliquées dans la multiplication cellulaire (40).

La vitamine B12 est la co-enzyme qui convertit le methylTHF en THF, cofacteur à la synthèse de l'ADN (41).

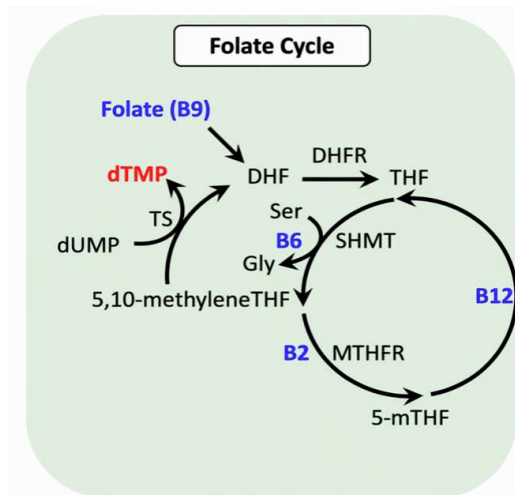


Figure 13 : Synthèse du dTMP à partir du 5,10-méthylèneTHF et de la thymidylate synthétase (46) et rôles des vitamines du groupe B : la B2, B6, B9 et B12 en tant que cofacteurs.

En effet, le 5,10-méthylène-THF, issu du cycle des folates comme vu précédemment, est utilisé par la thymidylate synthase (TS) dans la conversion de la doxyuridylate monophosphate (dUMP) en deoxythymidylate (dTMP), indispensable à la réplication de l'ADN (45, 46).

Cette réaction permet la formation de la thymine, un ribonucléotide qui se lie à l'adénine lors de la formation de l'ADN. La thymine est remplacée par l'uracile dans l'ARN.

La vitamine B12 permet donc de régénérer le THF actif et de maintenir un niveau suffisant en THF, qui sera le cofacteur de la synthèse des bases nucléiques.

Par conséquent, la vitamine B12 joue un rôle dans la prolifération cellulaire et une perturbation du système peut entraîner un retard de division cellulaire (40).

Pour résumer, La vitamine B12 intervient indirectement dans plusieurs processus biochimiques tels que la synthèse de l'ADN, la division cellulaire et la synthèse protéique. Elle est impliquée dans l'activation des folates, qui sont à leur tour nécessaires pour la production de bases nucléiques, notamment la thymine, essentielle à la réplication de l'ADN. En assurant la régénération du THF actif, la vitamine B12 permet également le bon déroulement de la synthèse de l'ADN, ce qui est nécessaire pour la multiplication cellulaire.

Par ailleurs, la vitamine B12 à travers son rôle dans le cycle de la méthionine, participe à un processus clé pour la méthylation de l'ADN et des protéines. Grâce à ce cycle, la vitamine B12 contribue à la formation de la méthionine et de la S-adénosylméthionine (SAM), qui sont essentiels à la synthèse protéique et à la division cellulaire.

2) Fonction hématopoïétique de la vitamine B12

La vitamine B12 est nécessaire à la maturation normale des érythrocytes qui transportent l'oxygène dans l'organisme (47).

Sans une quantité adéquate de vitamine B12, la voie de génération du THF (la forme active de B9) est bloquée. La synthèse de l'ADN dans les cellules souches hématopoïétiques est perturbée, ce qui entraîne une production anormale des précurseurs des globules rouges mais cela peut toucher également les autres lignées (47). En effet, le THF est utilisé pour produire le dTMP qui sera ensuite cofacteur dans la synthèse des bases nucléiques (46).

Par conséquent, un déficit en vitamine B12 peut entraîner une anémie mégaloblastique, caractérisée par des globules rouges de grande taille et une faible quantité de ces cellules dans le sang, ce qui peut entraîner différents symptômes.

La vitamine B12 est donc essentielle pour maintenir un processus d'hématopoïèse sain et une production adéquate de cellules sanguines dans l'organisme.

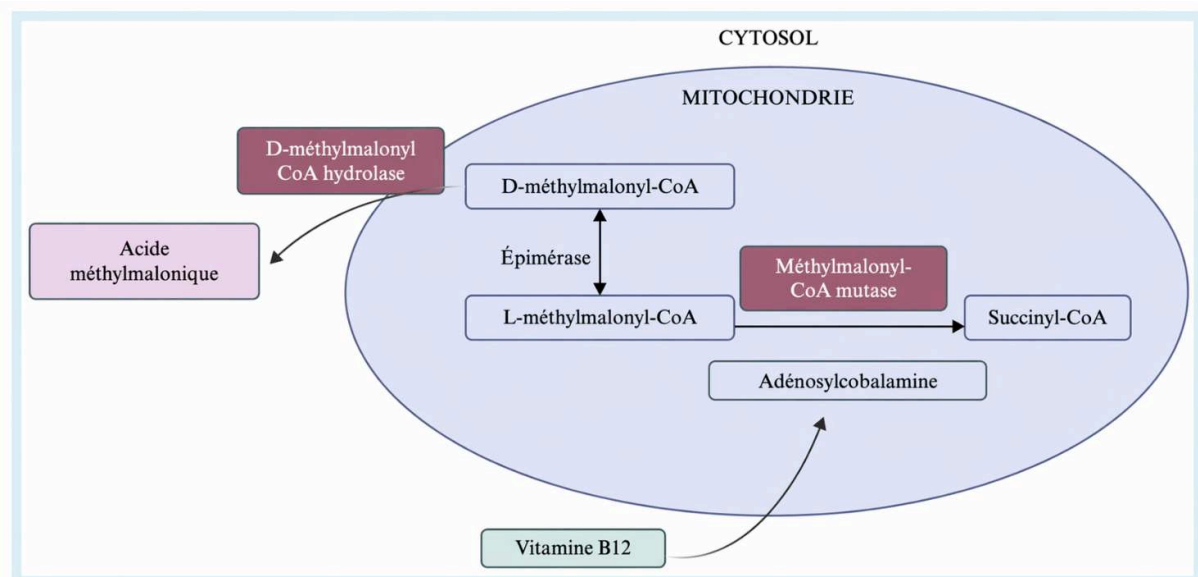


Figure 14 : Rôle de la vitamine B12 dans la mitochondrie : synthèse du succinyl-CoA et Acide méthylmalonique (44).

3) Rôle de la vitamine B12 dans le métabolisme énergétique

En parallèle des mécanismes décrits précédemment, la vitamine B12 est également impliquée dans le métabolisme énergétique en tant que cofacteur de la Méthylmalonyl-CoA Mutase (MUT), une enzyme qui convertit le L-méthylmalonyl-CoA en Succinyl-CoA, au sein de la mitochondrie (41, 44, 45, 46).

Ce processus permet la dégradation des acides aminés à chaîne ramifiée (BCAA), les acides gras à nombre impair de carbones et le cholestérol (46).

Le succinyl-CoA produit entre ensuite dans le cycle de Krebs, une voie centrale de la respiration cellulaire, qui a lieu dans la matrice mitochondriale.

Le cycle de Krebs permet la production d'ATP, la principale source d'énergie pour la cellule, dont les différentes étapes de respiration cellulaire aérobie sont :

- La glycolyse qui va dégrader une molécule de glucose en 2 pyruvates.
- puis ces pyruvates vont subir une decarboxylation oxydative, ce qui correspond à sa conversion en Acetyl CoA.

Cet Acetyl CoA va pouvoir entrer dans le cycle de Krebs et constituer la première étape pour aboutir, après 8 étapes, à la production d'ATP (adénine triphosphate) et de 6 CO₂ (dioxyde de carbone) et donc à la respiration cellulaire. Les intermédiaires produits lors des différentes étapes vont pouvoir produire de l'ATP grâce à la chaîne respiratoire mitochondriale.

Ainsi, la vitamine B12 participe indirectement à la production d'énergie en facilitant la conversion du méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA, ce qui contribue au bon fonctionnement du cycle de Krebs, soutient la respiration cellulaire et la production d'énergie de la cellule.

Par ailleurs, en cas d'excédant de la L-méthylmalonyl-CoA, cette dernière est convertie par une épimérase en D-méthylmalonyl-CoA qui sera elle-même hydrolysée en Acide MéthylMalonique (MMA) (41, 44). L'accumulation de MMA perturbe le métabolisme énergétique mitochondrial et peut induire des altérations neurologiques, en raison de l'effet toxique du MMA sur les cellules nerveuses (44, 45, 46).

Une carence en B12 peut entraîner une accumulation de L-méthylmalonyl-CoA (44, 46) et donc une augmentation de MMA (44, 45). En effet, étant donné que la vitamine B12 ne peut plus exercer son rôle de cofacteur de MUT alors la voie de conversion par l'épimérase sera préférentielle.

Ainsi, en exerçant son rôle de cofacteur de MUT, la vitamine B12 soutient la respiration cellulaire et donc la production énergétique cellulaire. En cas de carence, cela nuit à ce processus mais peut créer des désordres liés à l'accumulation de MMA, neurotoxique.

4) Fonctions neurologiques de la vitamine B12 : la formation et le maintien de la gaine de myéline

La gaine de myéline est une structure protectrice autour des fibres nerveuses (axones) qui facilite l'influx nerveux dans le système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP). C'est une membrane cellulaire qui s'enroule autour de l'axone formant plusieurs couches (une centaine) serrées. Ces couches permettent l'isolation des fibres nerveuses, une protection ainsi qu'une vitesse de propagation rapide des impulsions nerveuses avec un coût énergétique réduit (51).

La vitamine B12 contribue au maintien de la gaine de myéline, à la survie des cellules nerveuses et à la remyélinisation des nerfs endommagés. En effet, elle va favoriser la

formation de la myéline (52). Cependant la vitamine B12 n'agit pas seule dans ce processus : elle coopère avec la vitamine B1 et la B6, qui participent aussi au maintien de la viabilité neuronale. Ensemble, ces vitamines assurent la régénération nerveuse et sont neuroprotectrices (52).

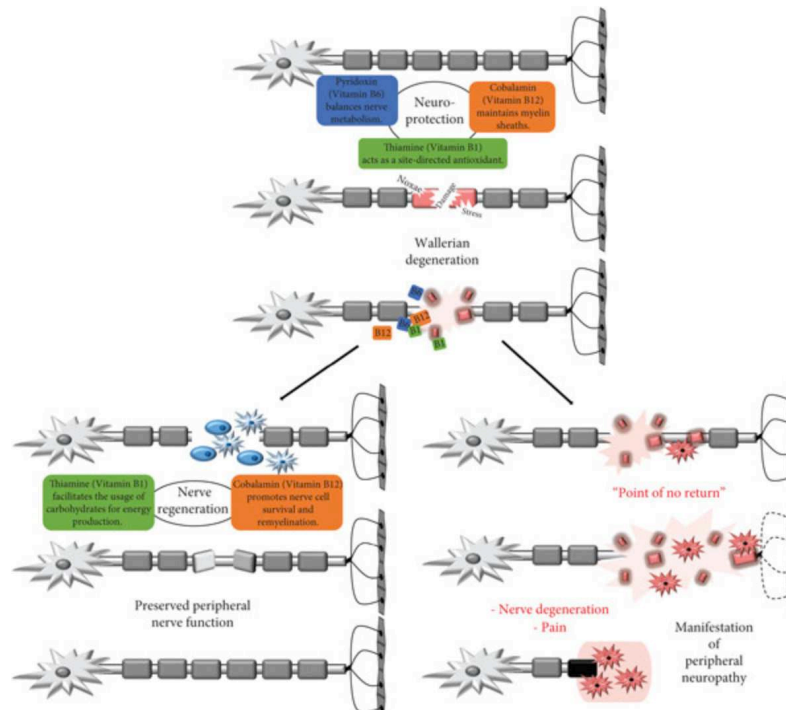


Figure 15 : Rôle des vitamines B12, B1 et B6 dans la régénération nerveuse (52).

Les lésions nerveuses peuvent résulter d'un déséquilibre entre les dommages qui surviennent naturellement (traumatisme, inflammation, ischémie...) et la capacité de régénération des nerfs (51, 52). La dégénérescence des cellules nerveuses qui en résulte peut entraîner des neuropathies périphériques (52).

Lorsqu'un nerf périphérique est lésé au niveau central, les cellules déclenchent un processus appelé dégénérescence Wallérienne (52). Ce processus débute par la fragmentation des axones endommagés, suivi par l'action des macrophages qui sont recrutés pour éliminer la myéline et les cellules mortes. Les vitamines dites neurotropes (B1, B6 et B12) créent un environnement favorable à la régénération des axones.

Si le processus de régénération échoue, notamment lorsque plus de 50 % des fibres nerveuses sont endommagées, la régénération des nerfs n'est plus possible, ce qui peut aboutir à une neuropathie périphérique (52).

La cobalamine est essentielle pour le cycle de la méthionine dépendant du folate. Si l'apport en B12 est insuffisant, des protéines essentielles (telles que la protéine basique de la myéline) (40, 52) ne peuvent être synthétisées. Cette carence entraîne aussi l'accumulation d'homocystéine, ce qui favorise le stress oxydatif et les dommages cellulaires. La vitamine

B12 améliore la régénération nerveuse en augmentant la densité et l'épaisseur des fibres myélinisées. Elle régule également les facteurs neurotrophiques tels que le NGF (Nerve Growth Factor) et le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), impliqués dans la survie et la croissance des neurones. De plus, la vitamine B12 réduit le stress du réticulum endoplasmique et l'inflammation, prévenant ainsi la dégénérescence des neurones (52).

Il en résulte que la vitamine B12 contribue à la formation et au maintien de la gaine de myéline. Elle participe ainsi à la remyélinisation et à la régénération des nerfs endommagés, en collaboration avec les vitamines B1 et B6.

Par son implication dans le cycle de la méthionine, la vitamine B12 permet la synthèse de protéines essentielles à la structure de la myéline, tout en régulant le métabolisme des lipides et des acides aminés.

5) L'impact de la vitamine B12 sur la fonction cardio-vasculaire

La vitamine B12 joue un rôle indirect dans la santé cardiovasculaire en régulant le métabolisme de l'homocystéine. En agissant comme cofacteur dans le cycle de la méthionine, elle permet de maintenir des niveaux d'homocystéine normaux dans le sang. Des taux élevés d'homocystéine, ou hyperhomocystéinémie, sont associés à un risque accru de maladies cardiovasculaires. En effet, une concentration élevée d'homocystéine peut endommager les cellules musculaires lisses de l'endothélium vasculaire, favorisant des lésions de la paroi des vaisseaux sanguins (49). Elle altère la fonction endothéliale, créant un environnement proinflammatoire et procoagulant, tout en augmentant la production de radicaux libres, ce qui contribue à un effet pro-athérogène (50).

En plus de réguler l'homocystéine, la vitamine B12 participe à la synthèse de l'ADN, ce qui est essentiel pour le renouvellement cellulaire et la réparation des tissus, y compris ceux des cellules cardiaques et des vaisseaux sanguins.

Elle est également impliquée dans le bon fonctionnement des globules rouges, garantissant une oxygénation adéquate des tissus. Par conséquent, un apport suffisant en vitamine B12 aide à prévenir la dysfonction endothéliale et réduit le risque de maladies cardiovasculaires. À l'inverse, une carence en vitamine B12 peut entraîner des niveaux élevés d'homocystéine et augmenter le risque de pathologies cardiovasculaires.

Ainsi, le rôle central de la vitamine B12 dans le métabolisme des folates, la synthèse de l'ADN et la régénération nerveuse met en évidence les conséquences potentielles d'un déséquilibre. Or, la survenue d'une carence peut résulter de mécanismes multiples, impliquant aussi bien les apports que les malabsorptions. En ce sens, il apparaît essentiel de préciser les principales étiologies, non seulement pour comprendre l'origine des déficits en

vitamine B12, mais aussi pour permettre le repérage des situations à risque de développer une carence en vitamine B12 et adapter la stratégie de prise en charge par la suite.

III) Étiologies de la carence de la vitamine B12

Une carence ne se résume pas à un simple déficit d'apport, mais traduit un déséquilibre entre les besoins fluctuants de l'organisme et sa capacité à y répondre. Cette rupture de l'homéostasie peut résulter de multiples facteurs, qu'ils soient d'origine nutritionnelle, fonctionnelle, congénitale ou dû à l'exposition à un toxique. Explorer les étiologies des carences en vitamine B12 permet ainsi de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à cette défaillance et d'en anticiper les conséquences.

A) Carence induite par apport insuffisant

Chez l'adulte, les réserves hépatiques en vitamine B12 sont importantes et peuvent mettre plusieurs années (environ 3 à 5 ans) à s'épuiser en cas de diminution des apports (39, 41, 44, 53). Ainsi, une carence ne se manifeste pas immédiatement mais s'installe progressivement, rendant son diagnostic parfois tardif.

Les apports recommandés en vitamine B12 sont généralement estimés à environ 2,4 µg par jour pour un adulte en bonne santé d'après l'Institute of Medicine Standing Committee (USA) (53, 54). Cependant, cet apport recommandé peut varier en fonction de l'âge ou encore de la situation physiologique (39, 42, 54).

Parmi les causes alimentaires de carence, les régimes végétariens et végétaliens occupent une place importante. Ces régimes ont gagné en popularité au cours des dernières décennies, notamment dans les pays développés, en raison de leurs potentiels bénéfiques sur la santé, parfois pour des raisons religieuses mais aussi pour leur impact environnemental (54). La vitamine B12 étant principalement présente dans les aliments d'origine animale, les végétariens peuvent encore en retrouver dans les produits laitiers et les œufs, tandis que les végétaliens, excluant toute source alimentaire animale, doivent recourir à une supplémentation pour éviter un déficit. Il convient également de souligner que des apports insuffisants peuvent résulter d'une alimentation déséquilibrée ou appauvrie en nutriments, indépendamment de tout régime particulier.

La question des apports recommandés concerne particulièrement les femmes enceintes et allaitantes, puisqu'une carence maternelle peut compromettre le stock hépatique en vitamine B12 du nouveau-né. Chez les femmes allaitantes végétaliennes, on observe ainsi une carence chez leurs enfants âgés de 4 à 6 mois, dans la mesure où ils n'auront pas eu

d'apport suffisant et n'auront pas pu constituer une réserve hépatique (55). Chez le nourrisson, ces réserves dépendent aussi des apports en B12 pendant la grossesse (53, 55). En outre, leurs besoins seront plus importants, étant donné qu'ils sont en plein développement.

Une faible consommation de vitamine B12 avant et pendant la grossesse a été associée à un risque accru de naissance prématurée, de faible poids à la naissance et de faible teneur en B12 dans le colostrum et le lait maternel au début de la lactation (53).

B) Carence induite par absorption insuffisante

L'absorption de la vitamine B12 repose sur un processus complexe nécessitant un environnement gastrique acide, impliquant plusieurs organes et protéines spécifiques, notamment le facteur intrinsèque et les cellules pariétales gastriques. Malgré un apport suffisant en vitamine B12, une altération de l'une de ces étapes peut compromettre l'absorption de la vitamine B12 et entraîner une carence, qu'elle soit due à une pathologie, un toxique, une intervention chirurgicale ou l'effet de certains médicaments.

1) Altération de l'absorption gastrique de la cobalamine

Un déficit en facteur intrinsèque est souvent observé chez les personnes âgées en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. En effet, cette perte du FI ou l'hyposialie peuvent être causés par le vieillissement de l'organisme.

Cette altération modifie l'environnement gastrique et empêche l'absorption de la vitamine B12 par les entérocytes. Parmi les causes possibles de ce phénomène d'absorption réduite figurent l'hyposialie, la gastrite, ou encore l'insuffisance pancréatique (40).

La maladie de Biermer, ou anémie pernicieuse, est l'une des causes les plus fréquentes de carence en vitamine B12, représentant 20 à 50% des cas : (40) cette gastrite chronique auto-immune entraîne une malabsorption de la vitamine B12 en raison de la diminution de l'acidité gastrique (hypochlorhydrie) et de la production du FI (44, 56).

Ce phénomène est causé par l'appauvrissement des cellules pariétales au niveau du fundus, responsables de la production du FI (40, 54).

La maladie de Biermer se caractérise par la production des anticorps anti-FI, empêchant l'absorption du complexe Cobalamine-FI dans l'iléon via son récepteur (40, 44) et par la production des anticorps anti-cellules pariétales gastriques. Ces deux types d'anticorps contribuent à la perturbation de la production du FI (40, 44).

L'hypochlorhydrie et la baisse de production de FI provoquées par cette maladie entraîne donc une anémie pernicieuse par malabsorption en vitamine B12 (56).

2) L'impact des interventions chirurgicales sur l'absorption de la vitamine B12

La chirurgie bariatrique modifie l'anatomie du système digestif afin de permettre une perte de poids par principe de restriction alimentaire liée à la réduction de la taille de l'estomac et entraîne parfois une malabsorption en court-circuitant le duodénum (by-pass).

- Le By-pass provoque une carence importante (40, 44) en diminuant à la fois la quantité d'aliments ingérés et l'assimilation de ces aliments par l'organisme. Les aliments vont directement dans la partie moyenne de l'intestin grêle et sont donc assimilés en moindre quantité (58). Une supplémentation vitaminique systématique est donc nécessaire (40, 57).
- La sleeve consiste à retirer 2/3 de l'estomac. Les aliments passent rapidement dans l'intestin. Cette technique ne perturbe pas la digestion des aliments (59).
- L'anneau gastrique diminue le volume de l'estomac et ralentit le passage des aliments mais ne perturbe pas la digestion des aliments (60).

De manière plus drastique, la gastrectomie totale, (39) qui consiste en une ablation complète de l'estomac, provoque la perte totale des cellules pariétales productrices du facteur intrinsèque. L'absence de cette protéine rend alors l'absorption intestinale de la vitamine B12 impossible, conduisant inévitablement à une carence sévère en l'absence de supplémentation (57).

3) Les pathologies pancréatiques et intestinales altérant l'absorption

Une insuffisance pancréatique, fréquemment rencontrée dans l'intoxication alcoolique chronique ou la mucoviscidose (40, 61), perturbe l'étape de libération de la cobalamine dans l'estomac et sa fixation au FI dans le duodénum par diminution de la quantité d'enzymes digestives (61).

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), comme la maladie de Crohn par exemple, peuvent entraîner une malabsorption en raison d'un syndrome inflammatoire chronique affectant l'intestin et/ou en raison de la résection d'une partie de l'intestin affecté (62). Ce d'autant plus qu'il existe une atteinte fréquente de l'iléon terminal dans la maladie de Crohn.

Une infestation par *Helicobacter Pylori*, peut causer une gastrite inflammatoire, conduisant également à un phénomène de malabsorption.

La maladie coeliaque est une pathologie auto-immune qui se caractérise par la présence d'anticorps anti-transglutaminase dirigés contre les protéines du gluten. La réaction immunitaire provoque une inflammation et une atrophie des villosités intestinales en réponse

au gluten, qui aboutissent à une malabsorption et une carence nutritionnelle, notamment en vitamine B12 (63).

4) L'effet des médicaments sur l'absorption de la vitamine B12

Plusieurs médicaments peuvent altérer l'absorption de la vitamine B12 en modifiant l'acidité gastrique ou en interférant avec son transport intestinal.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (44) réduisent l'acidité gastrique, ce qui empêche la libération de la vitamine B12 des protéines alimentaires et diminue son affinité pour le facteur intrinsèque dans le duodénum. Ce phénomène est particulièrement préoccupant lors de traitements prolongés.

Les antagonistes du récepteur H2 (cimétidine) sont concernés de la même façon (54).

D'autres classes médicamenteuses sont également impliquées dans la perturbation du métabolisme de la vitamine B12.

La metformine, couramment utilisée dans le traitement du diabète de type 2, est associée à une malabsorption dose-dépendante de la cobalamine. Cette malabsorption empêche la vitamine B12 d'exercer son rôle de cofacteur dans le métabolisme de l'homocystéine, entraînant une augmentation des taux d'homocystéine et d'acide méthylmalonique chez 1 à 10 % des patients traités (54).

Par ailleurs, des médicaments tels que la colchicine, la prégabaline, le phénobarbital et le topiramate ont été identifiés comme pouvant favoriser une carence en vitamine B12 (64).

La contraception orale peut entraîner une diminution du taux sérique de vitamine B12 (54) et d'HoloTC. Cette diminution n'est pas nécessairement corrélée à une carence clinique (64) car il s'agirait d'une redistribution de la vitamine B12 plutôt qu'un déficit. En effet, les hormones présentes dans les contraceptifs oraux pourraient interférer avec la synthèse de l'haptocorrine, protéine de transport de la vitamine B12.

En outre, une étude transversale menée auprès de 264 femmes a révélé que le taux de holoTC (vitamine B12 liée à la transcobalamine) était réduit de 25 % chez les utilisatrices de contraceptifs oraux par rapport au groupe témoin.

5) Les facteurs de compétition intestinale influençant l'absorption de la vitamine B12

Certains processus de compétition au sein du tractus intestinal peuvent conduire à une carence en vitamine B12 :

- une pullulation bactérienne excessive dans l'intestin grêle peut consommer la vitamine B12 avant son absorption iléale.

- de même, certaines infestations parasitaires, notamment le ténia du poisson (*Diphyllobothrium latum*), sont capables de consommer la cobalamine ingérée, privant ainsi l'hôte de cet élément essentiel (55).

C) Carence induite par inhibition fonctionnelle

L'intoxication par exposition au protoxyde d'azote (N_2O) : le protoxyde d'azote est un gaz anesthésique utilisé en milieu hospitalier, mais aussi comme propulseur de chantilly dans un usage alimentaire. Toutefois, il est également détourné à des fins récréatives (65, 66).

Lorsqu'il est utilisé pour un usage récréatif, le protoxyde d'azote peut induire différents effets, à court et à long terme :

- Les effets à court terme du N_2O comprennent une euphorie, un engourdissement, une sédation, des vertiges, des rires incontrôlés, des troubles de la coordination, une confusion ou encore des hallucinations (54, 66).

S'il est utilisé à fortes doses, le N_2O peut provoquer une diminution de la tension artérielle, une crise cardiaque voire le décès dû à l'hypoxie (54).

- Les effets à long terme ne conduisent pas seulement à une déficience sévère en vitamine B12 mais aussi à des troubles neurologiques (66) tels qu'une perte de mémoire, une myélopathie, une polyneuropathie démyélinisante, des spasmes des membres ou encore un système immunitaire affaibli. Des perturbations des systèmes reproducteurs, des troubles psychiatriques comme une dépression ou une psychose peuvent survenir. (54) Des cas de thrombose ont également été rapportés surement à une élévation du taux d'homocystéine (66).

Le N_2O agit comme un agent oxydant puissant en induisant une oxydation irréversible de l'atome de cobalt de l'état +1 à l'état +3 de valence, rendant ainsi la cobalamine inactive. (44) Cette oxydation perturbe le cycle métabolique normal de la vitamine B12 et bloque l'activité de la MS, empêchant ainsi la conversion de l'homocystéine en méthionine.

La perturbation de cette voie entraîne une homocystéinémie et une altération des processus de méthylation, ce qui peut avoir des conséquences neurologiques (41) et hématologiques graves (54, 66).

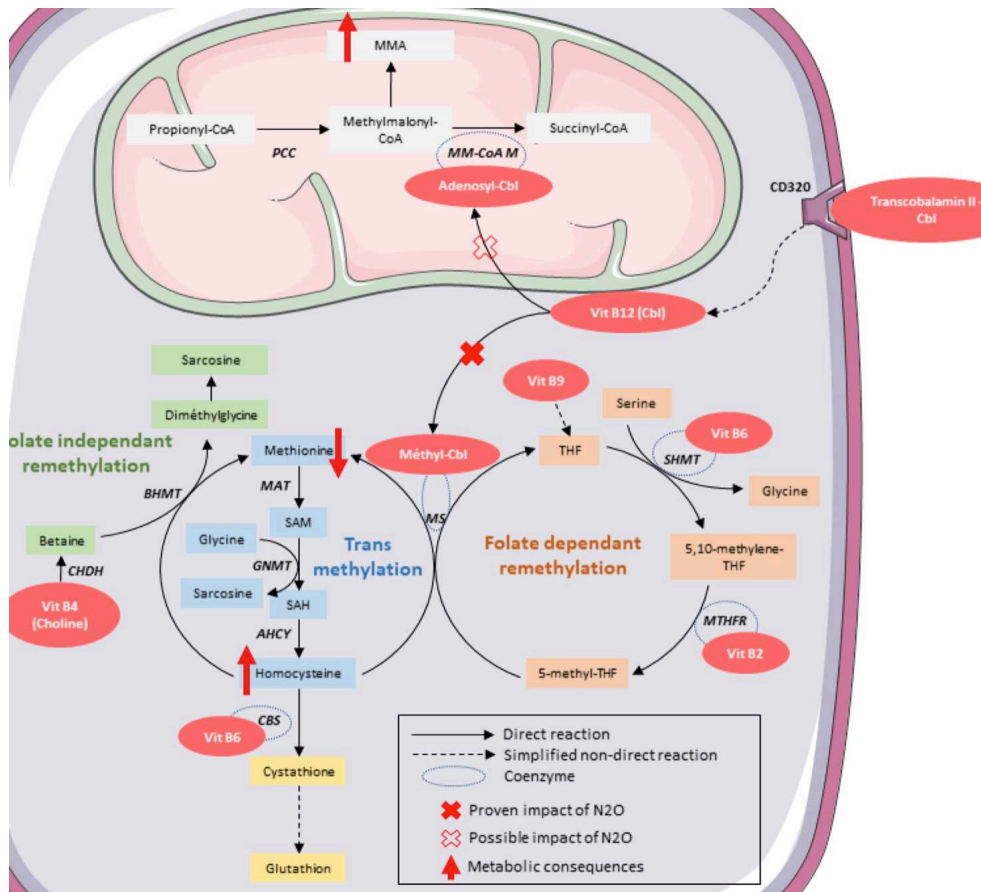


Figure 16: Effet du protoxyde d'azote sur les mécanismes intracellulaires de la vitamine B12, B9, B6 et B2 (66).

D) Déficiences enzymatiques congénitales

1) Les déficiences affectant l'absorption de la vitamine B12

Le déficit héréditaire en FI est une cause rare. La transmission est autosomique récessive. Cette maladie est caractérisée par un défaut quantitatif en FI et une diminution de l'acidité gastrique. Le gène GIF, qui code pour le FI, subit des mutations qui conduisent à une perte de fonction. La mutation c.290c provoque une diminution d'affinité entre le FI et la vitamine B12, alors que la mutation c.245-437delGAA diminue la capacité de liaison entre les deux.

La différence avec l'anémie de Biermer, vu précédemment, est l'existence d'un caractère auto-immun : le FI se comporte comme un auto-antigène (45).

La maladie d'Imerslund-Gräsbeck (IGS) ou anémie mégalo-blastique héréditaire de type 1 correspond à un défaut d'absorption de la vitamine B12, qui provoque une anémie mégalo-blastique, une réabsorption rénale diminuée et une protéinurie. Elle résulte de la mutation du gène de la cubuline ou du gène des protéines amnionless (indispensables à l'expression de la cubuline au niveau de la membrane). Pour rappel, le récepteur spécifique

de la protéine cubuline, couplé aux protéines transmembranaires amionless, forment le complexe cubam. Ce dernier assure l'absorption par les entérocytes de la vitamine B12.

L'expression du récepteur étant diminuée ainsi que l'affinité FI-vitamine B12, l'absorption n'est plus optimale (45).

2) Les déficits impactant le transport sanguin

Certaines conditions héréditaires peuvent affecter le métabolisme de la vitamine B12. Par exemple, les déficits en transcobalamine II, une protéine de transport essentielle pour la distribution de la vitamine B12 aux cellules, peuvent entraîner une carence, même avec des apports suffisants. Il s'agit d'une maladie autosomique récessive conduisant à une anémie sévère, un retard staturo-pondéral ou même parfois à des retards psychomoteurs et de développement mental (45).

3) Les déficits influençant le métabolisme intracellulaire

Des maladies génétiques peuvent impacter le métabolisme de la vitamine B12. Elles sont classifiées de cblA à cblJ.

Certaines mutations vont bloquer le relargage lysosomal dans la cellule :

- **cblF** (mutations du gène LMBRD1) entraîne une accumulation lysosomale de cobalamine libre.
- **cblJ** (mutations du gène ABCD4) provoque une mutation qui touche une protéine impliquée dans le relargage lysosomal (45, 54).

Pour rappel, les protéines LMBRD1 et ABCD4 transportent la cobalamine du lysosome vers le cytoplasme. (conformément au schéma sur le « Métabolisme intracellulaire de la vitamine B12 et synthèse des formes actives : MeCbl dans le cytoplasme et AdoCbl dans la mitochondrie, page 36)

Ensuite dans le cytoplasme, la cobalamine va être convertie en adénosylcobalamine ou méthylcobalamine. D'autres mutations vont être impliquées dans les étapes cytoplasmiques communes à la synthèse de l'adénosylcobalamine (AdoCbl) et méthylcobalamine (MeCbl), qui vont impacter la cobalamine :

- **cblC** (mutations du gène MMACHC) : Une fois dans le cytoplasme la cobalamine est prise en charge par une protéine codée par ce gène. La perte de fonction peut entraîner un déficit (54).
- **cblD** (mutations du gène MMADHC) : les mutations peuvent toucher AdoCbl, MeCbl ou les deux (45, 54).

Enfin, certaines mutations affectent les voies de synthèse de AdoCbl ou MeCbl :

Pour AdoCbl, dans la mitochondrie :

- **cbIB** (mutations du gène MMAB) : ce gène code pour la protéine MMAB ou ATPcobalamine I adényltransférase qui va venir adényler la cobalamine I en adénylcobalamine.
- **cbIA** (mutations du gène MMAA) : qui code donc pour la protéine MMAA qui est une protéine de liaison au GTP dans la synthèse de AdoCbl.
- **MUT** (mutations du gène MUT) : toujours pour la synthèse de AdoCbl, ce gène code pour la méthylmalonyl-CoA mutase donc une protéine présente dans la mitochondrie qui isomérisé la méthylmalonyl-coA en succinyl-coA (45, 54).

Concernant la voie de synthèse du MeCbl, dans le cytoplasme :

- **CbIG** (mutations du gène MTR) : celui-ci code pour la méthionine synthase dont la mutation provoque un défaut d'activité.
- **CbIE** (mutations du gène MTRR) qui code cette fois ci pour la méthionine synthétase réductase (45, 54).

Les 4 classes de déficit en cobalamine cblC, cblD, cblF et cblJ sont responsables d'acidémie méthylmalonique avec homocystinurie (AMH) qui est caractérisée par une anémie mégaloblastique, une léthargie, un retard de croissance staturo-pondéral, un retard de développement, un déficit intellectuel et une épilepsie (45).

ETIOLOGIES DES CARENCES EN VITAMINE B12	
APPORTS INSUFFISANTS	-Végétariens, végétaliens
ABSORPTION INSUFFISANTE	-Gastrite atrophique, Insuffisance pancréatique -Maladie de Biermer (action anticorps antiFI) -Chirurgie (bypass, gastrectomie) -Intoxication alcoolique -Médicaments (IPP, metformine) -Maladies inflammatoires (RCH, Crohn, Coeliaque) -Pullulation bactérienne (<i>Helicobacter Pylori</i>)
INHIBITION FONCTIONNELLE	-Intoxication au protoxyde d'azote
DEFICIT ENZYMATIQUE CONGENITAL	-Déficit en transcobalamine II -Déficit en FI -Maladie d'Imerslung Gräsbeck -Maladies génétiques : CblF, CblJ, CblC, CblD, CblA et CblB

Tableau II : Les différentes étiologies des carences en Vitamine B12.

IV) Epidémiologie de la vitamine B12 : Prévalence et populations à risque

La carence en vitamine B12 est un problème de santé mondial qui affecte différentes populations à des degrés variables (53). Elle est fréquente et potentiellement grave (40).

Cette étude épidémiologique a pour objectif de mesurer plus précisément l'ampleur du phénomène et les différentes populations touchées afin de comprendre l'intérêt de l'étude des différentes stratégies de supplémentation.

Dans la population générale des pays industrialisés, la carence en vitamine B12 est fréquente, avec une prévalence estimée d'environ 20 % (40). Ce chiffre peut varier en fonction du contexte de l'étude, des seuils biologiques utilisés pour définir la carence ou encore des caractéristiques de la population étudiée.

Bien que la carence en vitamine B12 soit fréquente dans la population générale, certaines populations présentent un risque accru de développer cette carence en raison de facteurs spécifiques.

A) Les populations à risque

A partir des différentes étiologies étudiées précédemment, découlent différents groupes à risque présentant des caractéristiques spécifiques qui expliquent leur vulnérabilité à développer une carence en vitamine B12.

En effet, les populations suivantes ont été identifiées comme particulièrement exposées :

- Les végétariens et végétaliens : La vitamine B12 étant principalement présente dans les aliments d'origine animale, les personnes suivant un régime strictement végétarien ou végétalien présentent un risque élevé de carence.
- Les personnes âgées : Avec l'âge, l'acidité gastrique et les capacités d'absorption de la vitamine B12 diminuent, augmentant ainsi le risque de carence. Cette dernière est plus fréquente chez les sujets âgés, quelle qu'en soit la cause (41). Toutefois, les étiologies dominantes sont la maladie de Biermer (15 à 20 % des cas) et le syndrome de non-dissociation du facteur intrinsèque (60 % des cas) (40).
- Les femmes enceintes et allaitantes : Parmi les besoins nutritionnels qui augmentent durant la grossesse et l'allaitement (fer, calcium, vitamines...) on répertorie la vitamine B12. Un apport alimentaire insuffisant peut alors entraîner une carence (40).

- Les patients ayant subi une chirurgie bariatrique de type bypass : Ce type d'intervention altère l'absorption de la vitamine B12 et expose à un risque accru de carence.
- Les patients atteints de troubles gastro-intestinaux : Certaines pathologies, comme la maladie de Crohn ou la maladie coéliqua, peuvent interférer avec l'absorption de la vitamine B12. Une étude révèle que la carence est fréquente chez les patients souffrant de la maladie de Crohn (67).

Maintenant que les différents groupes présentant des facteurs de risque sont identifiés, il est pertinent d'étudier la prévalence d'une carence en vitamine B12 au sein de ces populations spécifiques.

B) Prévalence de la carence en vitamine B12 dans des populations spécifiques à risque

1) Prévalence chez les végétariens et végétaliens

Une revue de la littérature portant sur 18 articles a analysé la prévalence des carences en vitamine B12 chez des populations végétariennes et vegans, incluant différentes populations (femmes enceintes, enfants, etc), issus de différents contextes géographiques (68). Les carences ont été évaluées à l'aide de biomarqueurs tels que l'acide méthylmalonique (MMA), la holo-transcobalamine II (HoloTC), ou une combinaison des deux.

Les données mettent en évidence des prévalences élevées dans certaines populations :

- Une étude menée en Éthiopie rapporte une prévalence de carence en vitamine B12 de 62% chez les femmes enceintes, dont l'alimentation est principalement basée soit sur le maïs soit sur l'ensète (plante retrouvée en Ethiopie) (68, 69).
- Chez les enfants végétariens américains, la prévalence atteint 55 %, avec une distinction notable selon le mode de vie : 67 % chez ceux ayant toujours suivi un régime végétarien et 25 % chez ceux l'ayant adopté plus tard (68). L'exposition précoce pourrait avoir un impact. En effet, l'enfant n'a pas pu constituer de réserves hépatiques en vitamine B12.
- Plus globalement, la prévalence de la carence en vitamine B12 chez les enfants végétariens varie entre 25 % et 86 %, selon les études (68, 69).

Les enfants et adolescents présentent des besoins accrus en raison de leur croissance. Parmi les adolescents, âgés de 9 à 15 ans, ayant suivi un régime macrobiotique durant les 6 premières années de leur vie, la prévalence de la carence en vitamine B12 se situe entre 21 % et 41 %. Ce type de régime exclut la viande et les produits d'origine animale, se basant principalement sur les céréales complètes (68, 69).

Ces chiffres illustrent l'impact d'une exposition précoce et prolongé à un apport insuffisant en vitamine B12.

Au sein de la population Indienne, environ 75 % des individus souffrent de carence en vitamine B12. Ce chiffre particulièrement élevé peut être expliqué en partie par une proportion importante de la population suivant un régime végétarien, souvent pour des raisons religieuses et culturelles (53).

De manière plus générale, il est observé que les individus végétariens depuis la naissance présentent un risque plus élevé de carence que ceux ayant adopté ce régime ultérieurement. Cette situation s'explique par de faibles réserves maternelles de vitamine B12, qui entraînent de faibles stocks hépatiques de vitamine B12 chez l'enfant. De plus, la carence est plus fréquente chez les véganes que chez les végétariens (68). En effet, bien que les végétariens conservent certaines sources naturelles de vitamine B12, comme les œufs ou les produits laitiers, ces apports demeurent limités et ne suffisent pas toujours à prévenir une carence.

Compte tenu la prévalence élevée de la carence en vitamine B12 chez les végétariens et les véganes, il est essentiel de renforcer l'information de ces populations concernant les risques liés à un apport insuffisant et si nécessaire de recommander une supplémentation pour prévenir les complications liées à cette carence.

2) Prévalence chez les personnes âgées

La carence en vitamine B12 est particulièrement fréquente chez les personnes âgées. Sa prévalence est comprise entre 30 % et 40 % (40).

Aux États-Unis, cette prévalence est estimée de 15 à 20 % dans cette population (53), tandis qu'en Allemagne, elle varie de 10 à 26 % (53). L'hétérogénéité des résultats peut s'expliquer notamment par des différences dans la méthodologie des études ou encore les seuils biologiques utilisés.

La gastrite atrophique fait partie des facteurs qui peuvent expliquer cette forte prévalence dans cette population. Elle est responsable d'une diminution de l'acidité gastrique, induisant à son tour une malabsorption de la cobalamine. Cette affection touche environ 24 % des personnes âgées de 60 à 69 ans et 37 % des plus de 80 ans (54). Cette altération de l'environnement gastrique contribue de manière significative à la malabsorption de la vitamine B12 chez le sujet âgé et donc, au développement d'une carence.

Ainsi, les personnes âgées représentent l'une des populations la plus à risque (54), en raison du vieillissement, qui entraîne une hypochlorhydrie, les syndromes de malabsorption, voire des épisodes de malnutrition. La prévalence élevée justifie une surveillance accrue de

cette population, notamment en raison des impacts graves sur la santé, tels que les troubles cognitifs et neurologiques.

Par ailleurs, environ 10 % des individus souffrant d'une carence en vitamine B12 présentent également une carence en folate (54, 70). Cette association revêt une importance clinique particulière, car elle impose de rechercher systématiquement une déficience concomitante et, le cas échéant, de corriger simultanément les deux carences afin d'éviter une prise en charge incomplète ou inefficace.

3) Prévalence chez les femmes enceintes

La grossesse constitue une période à risque accru de carence en vitamine B12 en raison de l'augmentation des besoins maternels et fœtaux. L'étude ECLIPSES, menée entre 2013 et 2017, analyse l'impact des niveaux maternels de vitamines et de minéraux sur la grossesse et la santé des nourrissons. Elle se concentre particulièrement sur la vitamine B12, le fer et le folate, en évaluant leur influence sur l'anémie maternelle, le développement fœtal et le neurodéveloppement des nourrissons. Cette étude a inclus 791 femmes enceintes en bonne santé, suivies tout au long de leur grossesse et évaluées jusqu'à 40 jours après l'accouchement (71).

L'étude ECLIPSES révèle que 25 % des femmes enceintes seraient en déficit de vitamine B12 (71). Ce chiffre reflète l'augmentation des besoins physiologiques en vitamine B12 au cours de la grossesse, en particulier au premier trimestre puisque c'est une période critique pour le développement neurologique fœtal. En effet, Des niveaux moyens de vitamine B12 en début de grossesse pourraient influencer le neurodéveloppement des nourrissons jusqu'à leur 40ème jour (71).

Cependant, l'étude comporte des limites et doit être interprétée avec prudence. En effet, on constate que le statut en vitamine B12 n'a pas été évalué avant la grossesse. De plus, l'impact chez les nourrissons n'est évalué que jusqu'à 40 jours après l'accouchement ce qui est n'est pas représentatif sur le long terme. La carence en vitamine B12 est évalué uniquement sur la concentration sérique en vitamine B12 et n'utilise pas d'autres biomarqueurs. Enfin, l'étude n'évalue pas le statut en vitamine B12 chez les nourrissons.

Des revues de la littérature soulignent des taux de carence encore plus élevés dans les pays d'Asie du Sud (Inde, Bangladesh), où 50 % ou plus des femmes enceintes peuvent être touchées par une carence en vitamine B12, principalement en raison de régimes alimentaires pauvres en produits d'origine animale (72).

Les femmes enceintes végétaliennes sont ainsi d'autant plus à risque de développer une carence. En effet, on constate le cumul de plusieurs facteurs de risque : un manque d'apport

du fait du régime alimentaire couplé à une augmentation des besoins physiologiques liés à la grossesse.

Par ailleurs, une carence en vitamine B12 au début de la grossesse peut prédire le statut en vitamine B12 chez les nouveau-nés, étant donné qu'ils ne pourront pas constituer leurs propres réserves hépatiques (71, 72). Ces résultats soulignent l'importance du statut vitaminique maternel dans les premiers stades de la grossesse afin de prévenir les répercussions sur la santé néonatale.

En conclusion, ces résultats mettent en évidence l'importance de développer des stratégies de prévention ciblées, notamment grâce à une information adaptée. La grossesse est une période où les besoins physiologiques augmentent et il faut être particulièrement vigilant en cas de régimes restrictifs associés.

4) Prévalence chez les personnes ayant subi une chirurgie

La chirurgie gastro-intestinale peut entraîner une diminution de l'absorption de la vitamine B12, provoquant un risque de carence chez certains patients. Environ 30 % des patients ayant subi une gastrectomie partielle développent une carence en B12 (54).

Cette dernière s'explique par différents mécanismes. La diminution de la surface gastrique entraîne la perte de cellules pariétales gastriques, responsables de la sécrétion du FI. De plus, l'hypochlorhydrie altère la libération de la B12 des protéines alimentaires et diminue l'affinité entre la cobalamine et le FI. Enfin, la motilité intestinale est modifiée puisque les aliments passent plus rapidement dans l'intestin et limite le temps de contact entre la vitamine B12 et le FI.

Par ailleurs, après une résection iléale, la prévalence de la carence en vitamine B12 varie entre 48 % chez les patients ayant perdu moins de 20 cm d'iléon et 65 % chez ceux ayant perdu plus de 20 cm (54). Ces chiffres s'expliquent par le fait que le site principal d'absorption de la vitamine B12 est l'iléon distal.

Ces résultats suggèrent que la diminution de la capacité d'absorption de la vitamine B12 après une chirurgie, peut être liée à la réduction de la surface d'absorption intestinale ou à une perte de cellules pariétales gastriques capables de synthétiser le FI. La chirurgie gastro-intestinale impacte donc le métabolisme d'absorption de la vitamine B12 et conduit à une carence.

5) Prévalence chez les patients atteints de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

La prévalence de la carence en vitamine B12 diffère selon le type de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Selon une étude, la prévalence de la carence en vitamine B12 chez

les patients atteints de la maladie de Crohn est de 33 %, tandis que ceux atteints de rectocolite hémorragique, atteignent 16 % (73, 75).

L'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) a publié des données concernant la vitamine B12 dans les MICI :

- La carence semble moins présente dans la rectocolite hémorragique (RCH) (74). La pathologie touchant essentiellement le côlon et le rectum, qui ne sont pas impliqués dans l'absorption de la vitamine.
- La prévalence de la carence en vitamine B12 varie de 5,6 à 38 % dans la maladie de Crohn. Cette variation est expliquée par le stade plus ou moins avancé de la maladie et notamment en fonction de la partie du tube digestif atteint, de la surface endommagée par l'inflammation ou encore du recours ou non à de la chirurgie.
- La carence est fortement associée à une résection de l'iléon de plus de 30 cm mais une résection d'iléon de 20 cm ne semble pas exposer au même niveau de risque (74). Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, une chirurgie de l'intestin grêle constitue un facteur de risque indépendant de faibles niveaux de vitamine B12 sérique (74, 75).

Il en résulte que la carence en vitamine B12 touche les patients atteints de la maladie de Crohn car cette pathologie est une atteinte inflammatoire de l'intestin grêle. Cette inflammation altère l'absorption de la vitamine B12. De plus, dans les stades plus avancés, la chirurgie par résection iléale réduit la surface d'absorption, ce qui contribue au risque de carence. La surveillance du statut vitaminique B12 est nécessaire chez les patients atteints de la maladie de Crohn, en raison de l'impact de l'inflammation et des interventions chirurgicales sur l'absorption de cette vitamine.

En conclusion, certaines populations présentent plus de risque de développer une carence en vitamine B12. L'identification de ces groupes à risque est essentielle pour permettre un repérage puis la mise en place de prévention ou si besoin, d'un traitement approprié pour limiter les conséquences de la carence.

Au regard des fonctions biologiques assurées par la vitamine B12, un déficit est susceptible d'entraîner de graves conséquences. Il convient donc d'examiner les principales manifestations cliniques de la carence en vitamine B12 ainsi que les différents éléments permettant d'orienter le diagnostic.

IMPACT CLINIQUE DE LA CARENCE EN VITAMINE B12 ET APPROCHE DIAGNOSTIC

—

I. Conséquences cliniques d'une carence en vitamine B12

Une carence en vitamine B12 peut avoir de graves répercussions sur la santé, en touchant divers systèmes de l'organisme. En raison de processus biochimiques essentiels dans lesquels la vitamine B12 est impliquée (synthèse de l'ADN, production de globules rouges, fonction neurologique) un déficit en cobalamine peut entraîner différentes pathologies.

Il apparaît nécessaire d'étudier les principales conséquences cliniques que peut induire une carence en cobalamine.

A) Conséquence hématologique : l'anémie mégaloblastique

La carence en vitamine B12 peut entraîner le développement d'une anémie mégaloblastique, une pathologie résultant d'une hématopoïèse inefficace qui affecte toutes les lignées cellulaires, mais en particulier les globules rouges (53, 54, 76, 77).

Cette forme d'anémie se caractérise par des altérations morphologiques des tissus hématopoïétiques, notamment la présence de globules rouges de grande taille et immatures, appelés mégaloblastes (40).

Parmi les anomalies morphologiques observées au niveau sanguin on retrouve :

- Des érythrocytes normochromes et macrocytaires,
- Une diminution du nombre de réticulocytes,
- Des neutrophiles hypersegmentés (44),
- Des anomalies au niveau des cellules de la moelle osseuse et des précurseurs plaquettaires (40, 44, 54).

La carence en vitamine B12 perturbe la synthèse de l'ADN, empêchant les cellules hématopoïétiques de se diviser et de se différencier correctement. Le défaut de maturation des précurseurs des cellules sanguines provoque la production de cellules immatures (mégaloblastes) (44, 54). Cette anomalie est souvent accompagnée de pancytopenie (une réduction du nombre de toutes les lignées cellulaires) (40, 76). Les hématies altérées ne parviennent pas à assurer un transport optimal de l'oxygène, ce qui se traduit par divers symptômes cliniques tels qu'une asthénie, une pâleur cutanéomuqueuse, des palpitations, ainsi que des troubles neurologiques tels que des paresthésies ou une instabilité de la marche (44, 76, 77).

L'anémie mégalo-blastique est le plus souvent causée par une carence en vitamine B9 et en vitamine B12 (76). Cependant, son installation est progressive en raison des réserves hépatiques en vitamine B12, pouvant couvrir les besoins de l'organisme pendant plusieurs années (40).

De part son rôle dans la synthèse de l'ADN et l'hématopoïèse, la carence en vitamine B12 entraîne des dysfonctionnements au niveau de la substance blanche et altère la prolifération cellulaire, notamment l'érythropoïèse. Les mégalo-blastes ne peuvent pas assurer le transport de l'oxygène aux cellules, provoquant divers symptômes. Ainsi, un déficit en vitamine B12 aboutit à une anémie mégalo-blastique.

B) Les troubles neurologiques et psychiatriques liés à la carence en vitamine B12

La carence en vitamine B12 peut aussi entraîner des symptômes neuropsychiatriques variés, incluant un déclin cognitif et des troubles psychotiques (80, 81). Ces troubles sont principalement liés à l'altération de la synthèse de la gaine de myéline, ce qui affecte la communication neuronale. De plus, une carence en vitamine B12 peut provoquer une accumulation de méthylmalonyl-CoA, qui est associée à une neurotoxicité, elle favorise le développement de symptômes neuro-psychiatriques (41, 80).

Les signes cliniques associés incluent des troubles cognitifs tels que des troubles mnésiques, une confusion, une dépression ou une psychose, associés ou non à des signes neurologiques comme une hypoesthésie, une hypotension orthostatique, une asthénie, ou une apathie (80, 82). D'autres manifestations mentales fréquentes incluent, l'agitation, des troubles de la concentration, l'insomnie, des délires de persécution, des hallucinations auditives et visuelles, ainsi que des pensées désorganisées (80), une fatigue importante et de la dyspnée (80, 82). Les manifestations neurologiques peuvent se produire indépendamment d'une perturbation de l'hémogramme. En effet, certains patients peuvent présenter des troubles neurologiques sans présenter d'anomalies sur la numération formule sanguine (NFS) (40, 54).

L'altération des parois de la gaine de myéline causée par une carence en vitamine B12 peut provoquer une dégénérescence combinée aiguë de la moelle épinière ainsi qu'une neuropathie périphérique, entraînant des troubles de la sensibilité profonde vibratoire. La neuropathie périphérique précoce se manifeste généralement par des altérations sensorielles progressives tels qu'une hypoesthésie (perte de sensibilité), des paresthésies (sensations d'engourdissements, fourmillements), des douleurs ou encore des sensations de brûlure, avec une distribution typique en "chaussette et gant" des extrémités (54, 78).

La myéline jouant un rôle dans la conduction des signaux nerveux, cela explique les neuropathies périphériques et troubles moteurs associés à cette carence.

De plus, une carence en vitamine B12 est fréquemment observée chez les patients atteints de maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou encore chez les individus ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) (40). Une revue de 43 études a révélé que des niveaux faibles de vitamine B12 sérique sont associés à un risque de développer des maladies neurodégénératives et des troubles cognitifs (54). De plus, des niveaux élevés d'homocystéine et de MMA ont été identifiés chez un petit groupe de patients atteints de la maladie de Parkinson, de paralysie supranucléaire progressive (parkinson atypique, maladie rare) et de sclérose latérale amyotrophique (SLA), comparativement aux sujets sains (53). Il est vrai que l'augmentation de ces biomarqueurs sanguins peut être la conséquence d'une carence en vitamine B12.

Cependant, le rôle causal de cette carence dans les troubles neurologiques tels que la maladie de Parkinson et Alzheimer reste controversé. En effet, ce sont des pathologies multifactorielles impliquant des facteurs environnementaux et/ou des prédispositions génétiques, ce qui rend compliqué d'établir un lien direct avec une carence en vitamine B12.

Concernant un potentiel bénéfique de la supplémentation en vitamine B12 sur les fonctions cognitives, une étude prospective cas-témoin a été menée entre mai 2020 et mai 2021. Elle inclue 115 participants diagnostiqués avec un trouble cognitif et dont les participants ont été répartis en deux groupes : un groupe traité avec de la vitamine B12 (500 mg/j par voie IM pendant 7 jours, puis 0,25 mg/j d'hydroxycobalamine et 0,50 mg/j de méthylcobalamine) et un groupe témoin (n = 57). Les performances cognitives ont été évaluées à l'aide du Mini-Mental State Examination (MMSE) et du Montreal Cognitive Assessment (MoCA) au début de l'étude et après six mois (83).

Les résultats montrent que les patients atteints de troubles cognitifs ayant reçu une supplémentation en vitamine B12 présentent une amélioration significative de leurs fonctions neuropsychologiques, en particulier dans l'attention, le calcul et les capacités visuo-constructives par rapport au groupe témoin (83). Cela suggère que la supplémentation en vitamine B12 pourrait améliorer ces fonctions chez les patients présentant un déclin cognitif. Ces résultats sont à interpréter avec prudence au regard du nombre limités de participants.

Par ailleurs, maintenir des niveaux élevés de vitamine B12 dans le sérum des personnes âgées pourrait être protecteur contre la maladie d'Alzheimer. En revanche, chez les patients déjà atteints de cette maladie, la carence en vitamine B12 est associée à un déclin cognitif plus rapide et à un risque accru de délirium (80). Un statut correct en vitamine B12 permettrait de prévenir le déclin cognitif.

En conclusion, la carence en vitamine B12 peut entraîner divers troubles neuropsychiatriques potentiellement graves et parfois réversibles. Ces symptômes sont

principalement causés par des altérations dans la synthèse de la myéline. Les études suggèrent que la supplémentation en vitamine B12 peut avoir un effet bénéfique sur la prévention de certains symptômes cognitifs. Par conséquent, il paraît important de surveiller les niveaux de vitamine B12, notamment chez les personnes âgées présentant des signes de déclin cognitif, afin de prévenir ou de traiter ces troubles de manière préventive ou thérapeutique.

C) Impact de la carence en vitamine B12 sur le neurodéveloppement de l'enfant

Chez le jeune enfant, une carence en vitamine B12 peut entraîner un retard du développement psychomoteur et des troubles de la croissance staturo-pondérale. Les nourrissons allaités par des mères végétaliennes non supplémentées en vitamine B12 sont particulièrement à risque. En effet, la plupart des cas de carence sévère ont été observés chez des nourrissons nourris exclusivement au sein par des mères elles-mêmes carencées (79). Les symptômes apparaissent généralement entre 2 et 12 mois et incluent des vomissements, une léthargie, un retard de croissance, une hypotonie, ainsi qu'une stagnation ou une régression dans les étapes d'acquisition des compétences. Certains enfants peuvent également présenter des mouvements anormaux, tels que des tremblements, des contractions musculaires ou des myoclonies (79).

Les résultats de l'étude ECLIPSES ont montré que des carences pendant la grossesse pouvaient avoir un impact négatif sur le neurodéveloppement des nourrissons, notamment au niveau des compétences motrices et linguistiques mesurées peu après la naissance (71). Effectivement, d'après l'étude, les nourrissons de mères ayant des niveaux corrects de B12 au premier trimestre avaient tendance à obtenir de meilleurs scores en compétences motrices et linguistiques, suggérant que des niveaux élevés en vitamine B12 peuvent favoriser de meilleurs résultats neurodéveloppementaux.

Toutefois, les résultats ont également montré que la relation entre les concentrations maternelles de B12 et le développement des nourrissons est complexe et non strictement linéaire.

En conclusion, les données de l'étude ECLIPSES mettent en évidence l'importance des niveaux de vitamine B12 maternels pendant la grossesse pour le neurodéveloppement des nourrissons. Ces conséquences soulignent l'importance d'une surveillance du statut en vitamine B12 chez les femmes enceintes et notamment pour celles dont les régimes alimentaires sont pauvres en produits d'origine animale.

D) Altération de la fonction cardio-vasculaire

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'augmentation du taux d'homocystéine peut avoir des conséquences sur la fonction cardiovasculaire, notamment en favorisant les maladies coronariennes et les accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Plus précisément, l'hyperhomocystéinémie provoque la production accrue de radicaux libres. En effet, l'homocystéine favorise la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), notamment l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et les radicaux hydroxyles (84). Ces ROS endommagent l'endothélium vasculaire et déclenchent une réponse inflammatoire dans les vaisseaux sanguins (84).

Par ailleurs, une activation de molécules pro-inflammatoires est provoquée par l'augmentation du stress oxydatif de la cellule. La production de molécules inflammatoires telles que la protéine C-réactive (CRP), la molécule d'adhésion cellulaire-1 (CAM-1), le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α) et les interleukines (IL-8 et IL-1 β) est alors stimulée. Ces molécules entretiennent un dysfonctionnement endothélial et l'athérosclérose (84). L'athérosclérose induit un rétrécissement de lumière artérielle et une diminution de la capacité de dilatation des vaisseaux sanguins et une augmentation du risque d'infarctus du myocarde ou d'événements cardiovasculaires.

Enfin, l'homocystéine contribue à l'élévation des niveaux d'angiotensine II. Ce peptide, en synergie avec l'homocystéine, favorise la vasoconstriction, l'inflammation et les dommages endothéliaux, aggravant ainsi le risque cardiovasculaire (84).

La carence en vitamine B12 conduit à une accumulation d'homocystéine dans l'organisme, ce qui déclenche une cascade de mécanismes biochimiques néfastes pour la santé cardiovasculaire.

E) Les manifestations gastro-intestinales

La glossite est l'une des conséquences de la carence en vitamine B12 (40, 41, 54). Cette pathologie se caractérise par une inflammation de la langue qui devient alors rouge, enflée et douloureuse et s'accompagne souvent d'une sensibilité accrue et d'une sensation de brûlure sur la langue (40, 41, 54). Ce phénomène s'explique par une perturbation du cycle cellulaire et par une altération de la maturation des cellules sanguines dans la moelle osseuse. Le renouvellement des cellules des épithéliums à renouvellement rapide est ralenti, comme ceux de la bouche, des organes génitaux et du tube digestif (85).

Parmi les autres manifestations cliniques, on peut observer l'apparition d'une stomatite (inflammation de la muqueuse buccale), qui entraîne des douleurs, des ulcères buccaux, et parfois une perte des papilles gustatives altérant ainsi le goût (dysgueusie) (40) pouvant entraîner une perte d'appétit, ce qui peut conduire à une perte de poids involontaire (40, 54). Enfin, des nausées, des vomissements ou des douleurs épigastriques peuvent être présents chez certains patients, souvent associés à une gastrite atrophique ou à une anémie sévère causée par la carence en B12 (44, 54).

La carence en vitamine B12 affecte différentes fonctions de l'organisme pouvant entraîner diverses pathologies. Les conséquences peuvent être graves en l'absence de diagnostic et de prise en charge. Il est donc essentiel de disposer d'outils diagnostiques pour identifier un déficit en vitamine B12 et traiter si besoin. Il convient d'examiner les méthodes permettant d'établir ce diagnostic.

II) Diagnostic de la carence en vitamine B12

Compte tenu des conséquences à court et à long terme d'une carence en vitamine B12, le diagnostic de cette carence est nécessaire afin de pouvoir la prévenir ou la traiter.

La démarche repose sur une combinaison de différents éléments : une anamnèse, les signes cliniques, les tests biologiques, et si besoin des examens complémentaires (40).

A) L'anamnèse

L'anamnèse permet de recueillir des informations sur le patient lui-même, ses antécédents médicaux, d'identifier les potentiels facteurs de risque de développer une carence et d'orienter le diagnostic.

Il est important d'interroger le patient sur ses habitudes alimentaires, en particulier pour savoir s'il suit un régime végétarien ou végétalien strict, car cela peut influencer ses apports en vitamine B12. Il convient également de vérifier s'il prend des suppléments de vitamine B12, ce qui peut contribuer à combler un déficit alimentaire.

L'anamnèse doit aussi explorer les antécédents médicaux personnels du patient, notamment s'il est sujet à une maladie chronique prédisposant à une carence en vitamine B12. Ce qui inclut les pathologies gastro-intestinales telles que la maladie de Crohn, la maladie cœliaque, ou des antécédents de chirurgies, comme une gastrectomie ou une résection iléale, qui altèrent l'absorption de cette vitamine. Il est également pertinent d'explorer des éventuelles carences en fer et/ou en folates, qui sont souvent associées à un déficit en

vitamine B12. De plus, une attention particulière doit être portée à des conditions spécifiques comme la grossesse ou l'allaitement, qui augmentent les besoins en vitamine B12.

Il est également essentiel de recueillir des informations sur les antécédents familiaux de maladies génétiques qui affectent l'absorption ou le métabolisme de la vitamine B12, comme la déficience en facteur intrinsèque par exemple.

Enfin, il est important de connaître les traitements en cours, ainsi que leur durée, afin de repérer tout facteur de risque supplémentaire (39).

B) Evaluation clinique : signes fonctionnels et examen physique

L'évaluation clinique de la carence en vitamine B12 repose principalement sur l'identification des signes et symptômes observés chez le patient.

La première manifestation est souvent l'asthénie, qui est généralement chronique. Une pâleur cutanéomuqueuse peut aussi être présente, souvent en raison d'une anémie mégalo-blastique associée.

Des troubles neurologiques tels que des paresthésies des extrémités, une ataxie ou encore des troubles cognitifs peuvent survenir dans des cas plus sévères et avancés.

Des problèmes gastro-intestinaux avec la glossite, la perte d'appétit voire une perte de poids peuvent se manifester également.

Cependant ces signes cliniques ne sont pas spécifiques d'une carence en vitamine B12.

Par ailleurs, il est possible d'avoir une carence en vitamine B12 sans présenter de symptômes cliniques apparents, ou, à l'inverse, de manifester des symptômes sans que les tests biologiques ne révèlent une carence. Par exemple, une étude menée par Herrmann et al. a montré que, bien que deux tiers des végétariens de l'étude présentaient des signes d'épuisement, de faibles taux sériques d'holoTC et des niveaux élevés de MMA, seuls quelques-uns avaient des symptômes cliniques visibles (68).

De plus, Herbert, qui a étudié les stades de carence en B12, a estimé que les manifestations cliniques apparaissent généralement après la déficience biochimique. Cela signifie que les symptômes peuvent être absents, alors que les valeurs des marqueurs biochimiques comme holoTC sont basses ou avec des valeurs élevées de MMA (68).

Les symptômes de la carence en vitamine B12 peuvent varier d'une personne à l'autre, et ne sont souvent pas toujours exclusifs à une carence en vitamine B12.

C'est pourquoi, un diagnostic basé uniquement sur les niveaux sériques de B12 ou uniquement sur des symptômes est souvent insuffisant. La carence en vitamine B12 présente une grande diversité de symptômes cliniques qui peuvent toucher plusieurs systèmes de l'organisme, en particulier le système hématologique, neurologique et gastro-

intestinal. Toutefois, les signes cliniques ne sont pas spécifiques et peuvent ne pas correspondre directement à des niveaux sériques faibles de B12. De plus, certains patients peuvent présenter une carence sérique en vitamine B12 sans symptômes apparents, rendant le diagnostic complexe. Cependant, la connaissance des symptômes que présente un patient permet d'orienter le diagnostic vers une carence en vitamine B12 ou non. Il est alors parfois nécessaire d'approfondir avec un test sanguin. Ainsi, un diagnostic précis nécessite une évaluation clinique combinée à des tests biochimiques, incluant l'analyse de différents biomarqueurs.

C) L'exploration des biomarqueurs : Tests biologiques pour le diagnostic

L'exploration des biomarqueurs est essentielle pour diagnostiquer la carence en vitamine B12, car les signes cliniques peuvent être non spécifiques ou absents dans certaines situations. Plusieurs biomarqueurs permettent d'orienter le diagnostic de la carence de manière plus fiable et d'évaluer ainsi son impact sur l'organisme.

Il existe cinq biomarqueurs principaux de la carence en vitamine B12, chacun ayant son intérêt et ses limites. C'est pourquoi une approche combinée est recommandée pour un diagnostic précis (53, 54).

1) La Cobalamine (Cbl) sérique

La vitamine B12 sérique mesure la quantité totale de vitamine B12 circulant dans le sang (86). Ce test est effectué en première intention. Il est peu coûteux et automatisé (84). Il est donc largement utilisé et disponible en laboratoire (39, 53, 54).

Cependant, une partie de la cobalamine est liée à des protéines de transport, principalement la transcobalamine et l'haptocorrine. Environ 20% de la cobalamine est liée à la transcobalamine (complexe HoloTC) et est biologiquement active (44, 53), tandis que 80% sont liés à l'haptocorrine (complexe HoloHC), permettant le stockage dans le foie. Ainsi, cette fraction n'est pas disponible pour l'organisme.

Il est donc important de noter que la concentration en vitamine B12 sérique ne reflète pas toujours la quantité intracellulaire de la vitamine B12. Par conséquent, elle ne doit pas toujours être utilisée seule pour établir un diagnostic et doit être combinée avec d'autres biomarqueurs pour être plus précise (53, 54).

Les seuils généralement admis pour la Cbl sérique sont :

- > 300 pmol/L : déficit peu probable
- 150-300 pmol/L : zone grise
- < 150 pmol/L : déficit très probable (40, 41, 53, 54).

Il faut noter que des symptômes sévères comme une neuropathie périphérique ou une dégénérescence combinée subaiguë de la moelle peuvent survenir même en l'absence de modifications hématologiques ou une baisse du niveau de vitamine B12 sérique. C'est pourquoi il est utile d'explorer d'autres biomarqueurs (87).

2) Le Volume Globulaire Moyen (VGM)

Le VGM est largement quantifié dans les NFS de routine et représente la taille moyenne des hématies. Sa valeur de référence est de 80-95 fL (41, 76).

Lorsque le VGM est augmenté, cela peut indiquer une anémie macrocytaire, souvent causée par une carence en folates ou en vitamine B12 (41, 76). Néanmoins, ce n'est pas un indicateur spécifique de la carence en vitamine B12 (87). Cet indicateur à l'avantage d'être dosé systématiquement lors d'une NFS ce qui permet d'obtenir le résultat facilement et rapidement et permet d'orienter le diagnostic.

3) L'HoloTC (Holotranscobalamine)

L'holoTC est le complexe cobalamine/transcobalamine II, qui représente la forme biologiquement active de la vitamine B12, prête à être utilisée par les cellules de l'organisme (44, 53).

Ce marqueur est plus sensible et précoce pour détecter une carence en B12 par rapport à la vitamine B12 sérique totale, car il évalue spécifiquement la fraction libre et active de la vitamine B12 (44, 53). En effet, un taux bas de holoTC dans le sang est un indicateur fiable d'une carence en vitamine B12. Contrairement aux niveaux de vitamine B12, le taux de holoTC diminue avant les autres signes biochimiques de la carence, ce qui en fait un excellent indicateur précoce de la carence en vitamine B12.

Il reflète directement la quantité de vitamine B12 réellement disponible pour les tissus.

4) L'Homocystéine Totale (tHcy)

La concentration d'homocystéine totale (tHcy) est un autre biomarqueur utilisé pour évaluer la carence en vitamine B12. Le taux d'homocystéine normal est généralement inférieur à 15 $\mu\text{mol/L}$ (40, 44, 53, 87).

Toutefois, ce biomarqueur présente des limites. Utilisé seul, il n'est pas suffisamment spécifique pour évaluer le statut en vitamine B12. En effet, ses concentrations sont également élevées en cas de carence en vitamine B9, en vitamine B6, chez les patients insuffisants rénaux, dans le cas d'une hypothyroïdie, et également à la suite de certains polymorphismes génétiques (44, 54, 87). Bien que la concentration en homocystéine soit influencée par d'autres facteurs, associée à des taux faibles de B12 sérique ou de holoTC, elle peut indiquer une carence en vitamine B12.

L'augmentation de la concentration en homocystéine se produit tôt dans le processus de carence, parfois avant l'apparition des symptômes, et s'aggrave à mesure que la carence progresse (87).

Ce n'est pas un test de routine étant donné que l'échantillon plasmatique doit être conservé au frais, puis centrifugé et séparé des globules rouges dans les 2 heures suivant la collecte (87). Cela rend l'analyse plus complexe.

5) L'Acide Méthylmalonique (MMA)

L'acide méthylmalonique est un autre biomarqueur clé dans le diagnostic de la carence en B12. En effet, sans un apport suffisant en vitamine B12, le MMA n'est plus converti en succinyl-CoA, entraînant son accumulation. Le dosage du MMA plasmatique est donc utile pour confirmer une carence en B12 (40, 44, 53). Des niveaux élevés de MMA plasmatique sont corrélés à une carence en B12.

Il est particulièrement utile dans les cas où les niveaux sériques de vitamine B12 sont proches de la limite inférieure de la normale, mais où une carence clinique est suspectée. Le dosage de MMA plasmatique est plus spécifique d'une carence en vitamine B12 que le dosage de l'homocystéine plasmatique (44, 87). Ce test intervient donc en complément d'autres tests pour confirmer ou non une carence en B12. Cependant son coût est élevé et sa disponibilité est limitée, ce n'est donc pas un test réalisé en routine ou en première intention.

Les taux normaux de MMA doivent être inférieurs à 0,4 $\mu\text{mol/L}$ (40, 44).

Les biomarqueurs tHcy et MMA sont des indicateurs fonctionnels du statut en vitamine B12. Ils sont utiles pour détecter une carence subclinique ou pour suivre la normalisation de la carence après traitement (86, 44).

Cependant, ces dosages peuvent être influencés par des facteurs externes tels que :

- L'insuffisance rénale (en particulier chez les personnes âgées) : principale limite du test MMA.
- L'hypothyroïdie (qui peut augmenter les niveaux d'Hcy).
- L'hémoconcentration (53, 54, 86).

Les différents biomarqueurs, tels que la vitamine B12 sérique, l'holoTC, l'homocystéine, le MMA et le VGM, jouent tous un rôle complémentaire dans le diagnostic, chacun ayant ses avantages et ses limites. Une approche combinée utilisant plusieurs biomarqueurs est ainsi recommandée pour évaluer correctement le statut en vitamine B12 (53) et mieux comprendre l'impact de la carence sur la santé du patient :

- Le VGM peut indiquer la présence d'une anémie mégaloblastique.

- La vitamine B12 sérique est un premier indicateur mais peu fiable car ne reflète pas la fraction biologiquement disponible pour l'organisme.
- L'holoTC se révèle particulièrement utile en tant que biomarqueur précoce, indiquant un déficit avant même que des signes cliniques n'apparaissent.
- De même, les dosages d'homocystéine et de MMA peuvent aider à affiner le diagnostic, surtout dans des situations où les valeurs sériques de vitamine B12 sont proches de la limite inférieure de la normale. En revanche, ces marqueurs présentent des limites.
- En effet, l'homocystéine est un indicateur précoce mais moins spécifique, ses valeurs pouvant être modifiées par d'autres facteurs.

La notion de carence subclinique est définie par un niveau de vitamine B12 sérique normal ou diminué, des niveaux d'tHcy et MMA élevés et une absence ou peu de symptôme (54, 87). Autrement dit, elle fait référence à un état où le patient présente des tests biologiques en faveur d'une carence mais sans manifester de symptômes cliniques apparents. Cette notion est importante à connaître car elle peut jouer un rôle dans la prévention des complications liées à la carence en vitamine B12.

En effet, la carence subclinique représente un stade précoce de la carence puisque les taux d'homocystéine et de MMA augmentent précocement (marqueurs sensibles) et même avant que des symptômes apparaissent. Cette caractéristique rend ces marqueurs également utiles pour vérifier l'efficacité d'un traitement.

D) Arbre décisionnel pour le diagnostic de la carence en vitamine B12

Devant une suspicion de carence en vitamine B12, l'arbre décisionnel permet de clarifier et synthétiser les différentes étapes du diagnostic.

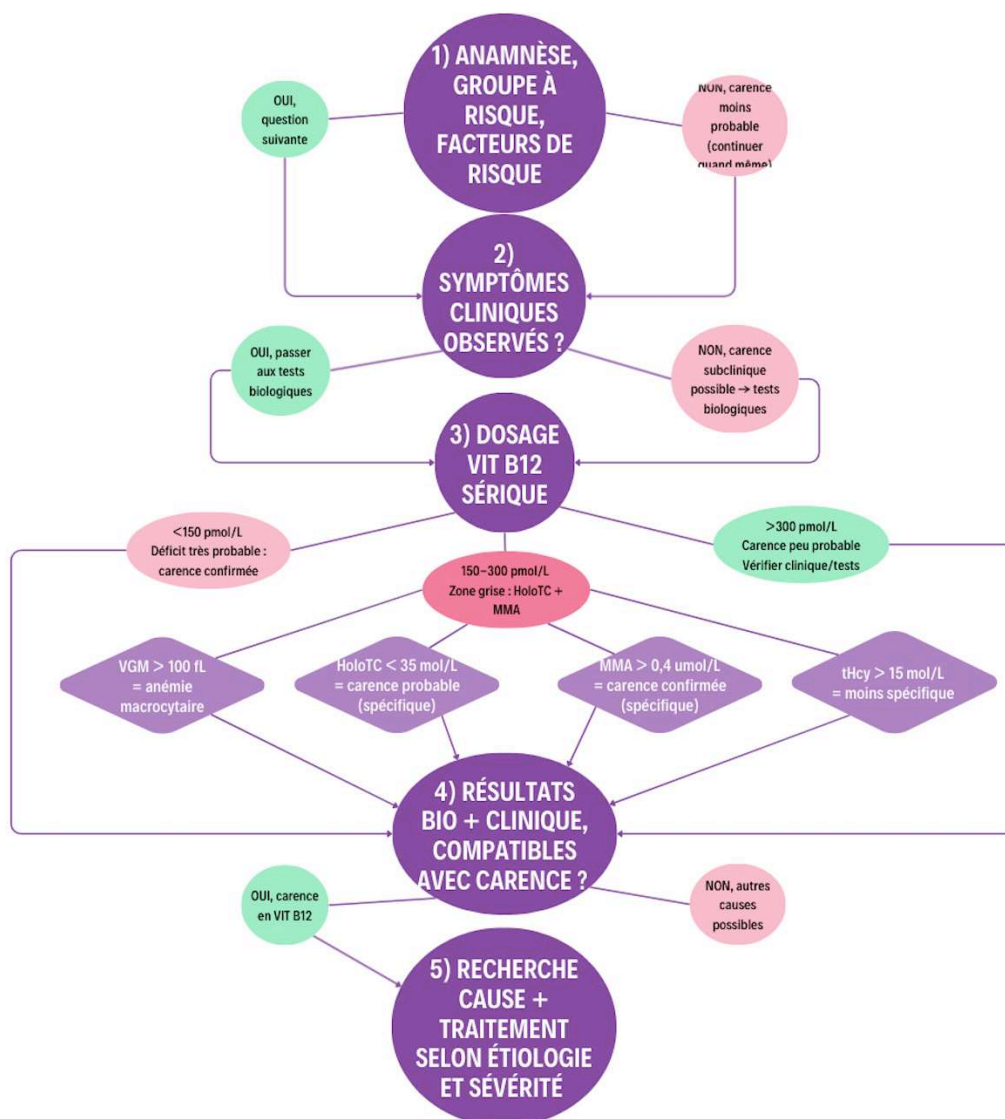


Tableau III : Exemple d'arbre décisionnel du diagnostic de la carence en vitamine B12.

1) L'anamnèse

Le patient appartient-il à un groupe à risque ou présente-t-il des facteurs de risque ?

Oui → Passer à la question suivante.

Non → Carence moins probable. Passer à la question suivante.

Groupes à risque : végétariens/végétaliens, personnes âgées, antécédents médicaux : chirurgie digestive, troubles de malabsorption, insuffisance rénale, traitements prolongés : inhibiteurs de la pompe à protons, metformine, problèmes de nutrition : grossesse, carence en folates ou fer...

2) Symptômes cliniques observés

Le patient présente-t-il des symptômes ?

Oui → Passer aux tests biologiques.

Non → Carence subclinique possible, passer aux tests biologiques.

Symptômes cliniques possibles : fatigue, asthénie, pâleur (anémie mégalo-blastique), troubles neurologiques : paresthésies, ataxie, troubles cognitifs, troubles gastro-intestinaux : glossite, perte d'appétit, perte de poids...

3) Tests biologiques de la vitamine B12

a) Dosage de la vitamine B12 sérique

Valeur sérique de la vitamine B12

- < 150 pmol/L → Déficit très probable : carence en B12 identifiée, ne pas faire d'autres tests.
- 150-300 pmol/L → Zone grise → poursuivre avec autres tests : HoloTC et MMA pour confirmer ou exclure la carence.
- > 300 pmol/L → Déficit peu probable, il est possible qu'il existe un diagnostic différentiel, poursuivre les tests en fonction des réponses aux questions précédentes (symptômes présents et persistants par exemple)

b) Tests supplémentaires

Dosage du VGM : doser en routine, valeur obtenue facilement.

- augmenté → anémie macrocytaire, souvent associée à la carence en B12. Nécessite la réalisation d'autres tests pour confirmer la carence.
- normal → carence peu probable. D'autres tests à réaliser.

Dosage de l'HoloTC (Holotranscobalamine) : marqueur précoce de la fraction de vitamine B12 active, permet de détecter une carence précoce avant qu'elle n'entraîne des symptômes ou une diminution de la vitamine B12 sérique.

- diminué → Carence confirmée ou très probable en vitamine B12.

Dosage de l'Acide Méthylmalonique (MMA) : marqueur spécifique et sensible, permet de confirmer une carence lorsque les résultats du dosage de la vitamine B12 sérique sont dans la zone grise.

- augmenté → Spécifique d'une carence en B12. Carence très probable.
- normal → Moins probable que la carence soit en cause.

Dosage de l'Homocystéine Totale (tHcy) : marqueur moins spécifique car beaucoup d'interférences possibles.

- augmenté → possibilité d'une carence en B12 ou autres facteurs (faire attention aux facteurs confondants comme insuffisance rénale, hypothyroïdie, etc).

4) Interprétation des résultats biologiques

Les résultats biologiques des différents biomarqueurs (HoloTC, tHcy, MMA) analysés, couplés à l'anamnèse et la clinique sont-ils compatibles avec une carence ?

Oui → Carence en vitamine B12.

Non → Envisager d'autres causes.

5) Recherche de la cause de la carence et/ou traitement en fonction de l'étiologie et de la sévérité des symptômes si carence confirmée.

En résumé, l'évaluation de la carence en vitamine B12 repose sur une approche combinée, incluant l'anamnèse, l'examen clinique et l'analyse de différents biomarqueurs. L'arbre décisionnel, en suivant les étapes définies, permet d'orienter efficacement le diagnostic en fonction des facteurs de risque, des symptômes cliniques et des résultats biologiques, offrant ainsi une vision globale de l'état du patient.

Des examens complémentaires peuvent être nécessaires pour affiner le diagnostic et explorer des causes sous-jacentes.

E) Les examens complémentaires

Evaluation thyroïdienne et rénale

L'évaluation de la fonction rénale et thyroïdienne permet principalement de réaliser un diagnostic différentiel. En effet, une élévation des biomarqueurs comme le MMA ou l'Hcy peut également résulter d'une insuffisance rénale ou thyroïdienne (53, 54, 70, 81, 88). Dans certains cas, il peut être nécessaire de distinguer une carence réelle et une altération des dosages due à une insuffisance rénale ou thyroïdienne.

De plus, une hypothyroïdie non traitée peut réduire l'absorption intestinale et exacerber les symptômes de carence en vitamine B12 (88).

Imagerie

L'imagerie sera plutôt utilisée pour évaluer des lésions au niveau cérébral ou encore gastrique (malabsorption) mais elle ne contribue pas au diagnostic de la carence en vitamine B12.

Exploration gastrique

Une oesogastroduodéoscopie permet de vérifier l'intégrité gastrique et aider au diagnostic d'une maladie de Biermer (atrophie gastrique). En cas de forte suspicion de gastrite auto-immune, une oesogastroduodéoscopie est recommandée, en raison du risque néoplasique associé (88).

De plus, devant un contexte clinique équivoque, un dosage des anticorps antiFI (ACFI) ou anticorps anti-cellules pariétales (ACCP) peut être réalisé afin d'établir un diagnostic fiable de la maladie auto-immune (88).

Le diagnostic de la carence en vitamine B12 présente de nombreuses difficultés :

- Les signes cliniques, souvent peu spécifiques et qui peuvent apparaître tardivement.
- La diversité des valeurs de référence pour les biomarqueurs.
- L'influence d'autres facteurs tels que la carence en fer, en folates, une hypothyroïdie non contrôlée ou une insuffisance rénale, qui peuvent altérer les résultats des tests.

F) Méthodes et outils de mesure des biomarqueurs

CBLA : test de chimiluminescence à liaison compétitive

Principe du test : Ce test repose sur la compétition entre la vitamine B12 présente dans l'échantillon et une forme marquée de la vitamine B12 pour se lier à un anticorps spécifique immobilisé sur une surface solide en utilisant la chimiluminescence.

Préparation : Pour la réalisation du test, la vitamine B12 est isolée puis hydrolysée pour obtenir la cyanocobalamine.

Dans le sérum on ajoute le complexe FI/phosphatase alcaline ainsi que des particules magnétique avec des anticorps monoclonaux anti-FI.

Réalisation : Dans l'échantillon, la vitamine B12 est liée au complexe facteur intrinsèque/ phosphatase alcaline, empêchant le complexe de se lier aux anticorps monoclonaux anti-FI.

Il y a une compétition entre la vitamine B12 libre dans l'échantillon et la vitamine B12 marquée pour se lier aux anticorps immobilisés. De ce fait, plus il y a de vitamine B12 libre dans l'échantillon, moins il y aura de vitamine B12 marquée qui se lie aux anticorps spécifiques. Ces derniers sont liés à une phase solide et sous un champ magnétique.

Ensuite, un lavage est effectué pour éliminer les particules non liées. Enfin, on ajoute le substrat chimiluminescent et la réaction chimique produit de la lumière.

On peut alors procéder à la mesure de la lumière.

Interprétation des résultats : La production de lumière est inversement proportionnelle à la concentration de vitamine B12 dans l'échantillon. Donc, plus la concentration de lumière est élevée, plus la concentration en B12 est faible et inversement (12).

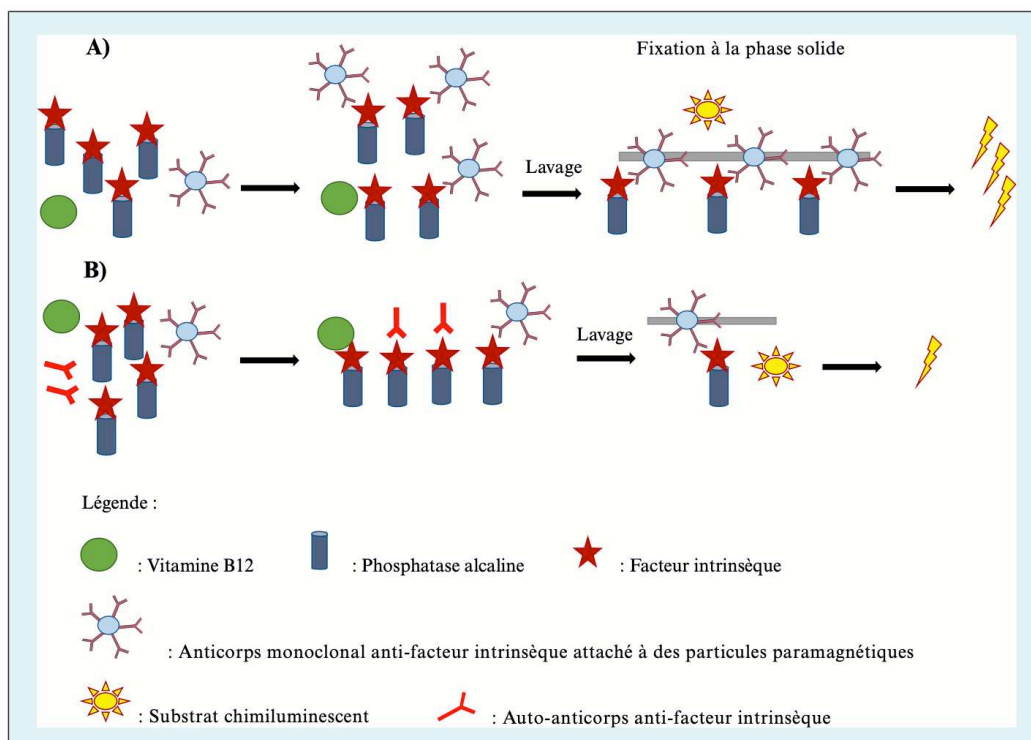


Figure 17: Le dosage de la vitamine B12 par la méthode CBLA. Le A) représente la situation normale et le B) représente la situation en présence d'anticorps anti-FI (44).

Le test est très sensible car il permet de détecter des taux très faibles de B12. Néanmoins, il peut produire des résultats faussement négatifs (absence de carence) en raison d'une possible interférence avec des anticorps anti-FI présents chez le patient (44, 54).

ECLIA : immunologie par électrochimiluminescence

Principe : Ce test repose sur la compétition entre la vitamine B12 sérique et la vitamine B12 biotinylée en utilisant une réaction chimiluminescente induite par une stimulation électrochimique

Préparation : L'échantillon est pré traité avec du dithiothréitol, du cyanure de sodium et de l'hydroxyde de sodium afin d'isoler la vitamine B12.

Réalisation : Incubation de l'échantillon avec du FI ruthénylé puis liaison avec la vitamine B12.

Ajout de microparticules couvertes de streptavidine et de la vitamine B12 biotinylée.

Compétition entre la vitamine B12 sérique et la vitamine B12 biotinylée pour les sites de fixation du FI.

Le complexe B12-FI se fixe à une phase solide. Les composants non liés sont éliminés par lavage, ne laissant que les complexes formés.

On applique un courant électrique à la surface contenant les complexes, ce qui génère un signal de chimiluminescence qui sera mesuré par photométrie (44).

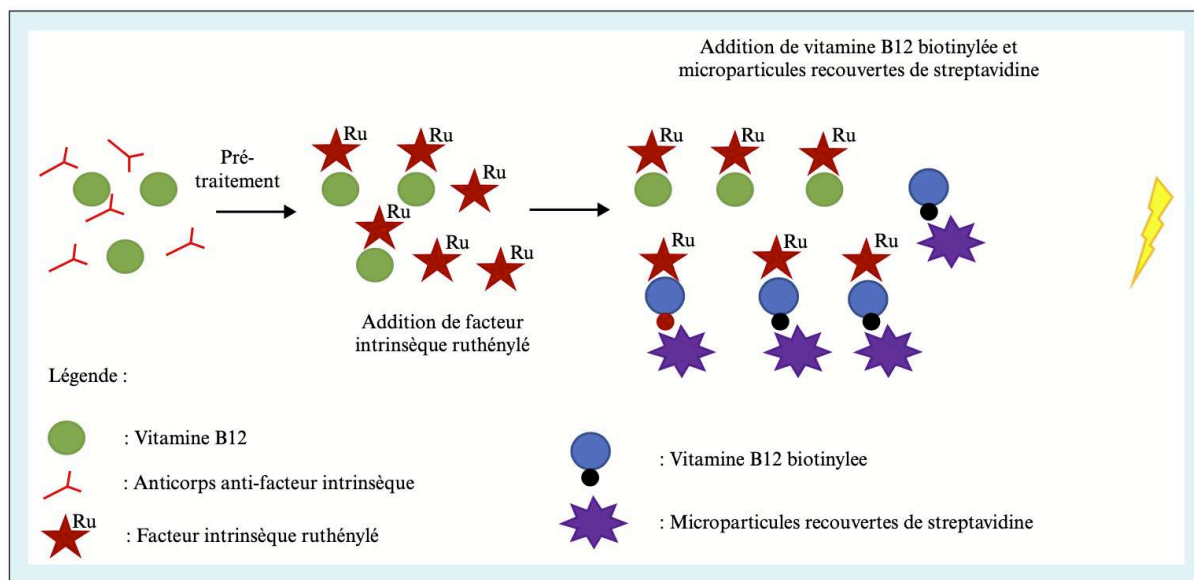


Figure 18 : Le dosage de la Vitamine B12 par la méthode ECLIA (44).

Interprétation des résultats : La production est inversement proportionnelle à la concentration de vitamine B12 dans l'échantillon. Donc, plus la concentration de lumière est élevée, plus la concentration en B12 est faible et inversement.

CBLA après absorption des IgG totales (anticorps antiFI)

Principe : identique à la première méthode après deux étapes d'élimination des IgG totales.

Préparation : élimination des IgG totales présentes dans l'échantillon du patient grâce à la protéine G Sepharose 4 Fast Flow. Nécessite également deux échantillons contrôles sans anticorps antiFI.

Réalisation : Incubation pendant 1h, à température ambiante, sous agitation. Ensuite, centrifugation et mesure de la B12 dans le surnageant.

Interprétation des résultats : identique à la première méthode.

Cette méthode permet d'écartier le risque d'interférence lié à la présence d'anticorps antiFI (44).

Le test de Schilling

Méthode, aujourd'hui rarement utilisée, qui a été développée en 1953 et appliquée au diagnostic de la malabsorption alimentaire du Cbl. Ce test n'est pas disponible en pratique, ils sont utilisés dans les laboratoires de recherche (40).

Cette méthode quantifie la fraction de Cbl marqué ingérée par voie orale et excrétée dans l'urine. Même si le test de Schilling était considéré comme la référence en matière de diagnostic d'un déficit en Cbl, l'utilisation de matières radioactives et les interférences chez les patients présentant des anticorps contre l'IF le rendent moins adapté à la pratique. (86).

G) L'hypervitaminose B12

L'hypervitaminose en vitamine B12 peut être utilisée comme valeur prédictive de cancer notamment lorsque les valeurs sont > 650 pmol/L (53).

Importance de l'hypervitaminémie B12	
Leucémie myéloïde chronique	Très fréquente, jusqu'à 10 x la normale
Maladie de Vaquez	30 à 50 % des cas, jusqu'à 3 x la normale
Myélofibrose primitive	1/3 des cas
Syndrome hyperéosinophilique primitif	Jusqu'à 30 x la normale
Leucémies aiguës	30 % des cas, plus fréquente dans la promyélocytaire

Figure 19: L'hypervitaminémie B12 et les hémopathies malignes (39).

On peut noter que des concentrations sériques élevées en vitamine B12 peuvent être observées dans le cas d'hémopathies malignes comme la leucémie myéloïde chronique (jusqu'à 10 fois la normale) ou encore la maladie de Vasquez (jusqu'à 3 fois la normale) (39).

En définitive, la carence en vitamine B12 peut entraîner des répercussions sur l'organisme, affectant notamment les systèmes hématologique et neuropsychiatrique.

Cependant la diversité et la non-spécificité des signes cliniques peut rendre le diagnostic de la carence en vitamine B12 compliqué. Celui-ci repose donc sur une approche combinée intégrant l'anamnèse, l'examen clinique et l'interprétation des plusieurs biomarqueurs. La démarche doit rester prudente en raison de l'existence de certains facteurs pouvant notamment influencer les biomarqueurs.

Une fois la carence en vitamine B12 confirmée, une prise en charge adaptée devient essentielle afin de corriger le déficit et de prévenir l'évolution des complications.

Le choix thérapeutique doit être fait en fonction de plusieurs paramètres comme la sévérité de la carence, la présence de symptômes cliniques (en particulier neurologiques) ainsi que de l'étiologie de la carence, qu'il s'agisse d'une malabsorption, une cause nutritionnelle ou d'autres facteurs pathologiques. Cependant, des questions subsistent sur les dosages optimaux et les formes d'administration les plus adaptées, au regard de la diversité des recommandations retrouvées dans la littérature.

Afin de mieux préciser leur place dans la stratégie de prise en charge, il convient d'examiner les différentes formes de vitamine B12 ainsi les différentes voies d'administrations possibles (telles que les formes orales, injectables, nasales et sublinguales) en analysant leurs avantages et inconvénients. Enfin, seront ensuite examinées les spécialités pharmaceutiques disponibles sur le marché et leurs indications thérapeutiques

PRISE EN CHARGE DU DEFICIT EN VITAMINE B12

I) L'étude comparative des différentes formes de coenzymes de la vitamine B12 :

Il existe plusieurs formes de la vitamine B12, toutes basées sur une structure commune comportant un noyau corrinoïde. Les différentes formes se différencient par le groupement chimique lié à l'atome de cobalt :

- La cyanocobalamine (CNCbl) : groupement cyanure attaché à l'atome de cobalt.
- L'hydroxycobalamine (OHCbl) : groupement hydroxyle fixé au cobalt.
- La méthylcobalamine (MeCbl) : groupement méthyle attaché à l'atome de cobalt. C'est la coenzyme active dans le cytosol.
- L'adénosylcobalamine (AdCbl) : groupement adénosyl lié au cobalt. C'est la coenzyme active dans la mitochondrie.

L'OHCbl, le MeCbl et l'AdoCbl représentent les formes naturelles de cobalamine.

Cette synthèse examine et compare ces formes selon les critères suivants : stabilité, absorption, transport, biodisponibilité, distribution tissulaire, conversion intracellulaire, efficacité clinique et indications spécifiques.

Toutes les formes de vitamine B12 sont converties en cobalamine dans le cytosol, avant d'être de nouveau converties en deux coenzymes actives : la méthylcobalamine (MeCbl) et l'adénosylcobalamine (AdCbl), quelle que soit la forme de vitamine B12 ingérée (69, 90, 91). De plus, elles sont toutes considérées comme efficaces pour augmenter la concentration en vitamine B12 dans l'organisme (69, 90).

A) Stabilité des formes de vitamine B12

La stabilité physico-chimique est un facteur important pour garantir l'efficacité d'une supplémentation en vitamine B12. Une molécule stable est moins susceptible de se dégrader lors du stockage, de l'exposition à la lumière ou à la chaleur ce qui permet une concentration constante du principe actif jusqu'à son absorption. La stabilité permet ainsi de garantir le dosage réellement administré et la bonne conservation du principe actif.

Une molécule stable se dégrade plus lentement, ce qui conduit à une apparition plus tardive des produits de dégradation dans l'organisme et un stockage plus durable.

Parmi les différentes formes, la cyanocobalamine est la plus stable et est largement utilisée en raison de son faible coût de production (69, 90, 91). Elle est stable à la lumière, à la chaleur et au stockage prolongé en raison de la forte liaison entre le cobalt et le cyanure (69, 91). C'est pourquoi c'est la forme fréquemment retrouvée dans les compléments alimentaires et dans les médicaments (69, 91).

En revanche, les formes naturelles MeCbl et AdoCbl sont plus sensibles à la photodégradation ce qui limite leur stabilité par rapport à la forme synthétique (90). En effet, leur liaison cobalt-carbone peut se rompre à la lumière, les transformant en hydroxycobalamine. Cette dernière est elle-même moins stable que la cyanocobalamine (91), ce qui peut limiter son usage par voie orale à long terme.

B) Absorption et biodisponibilité

La biodisponibilité des différentes formes de vitamine B12, qu'elles soient synthétiques ou naturelles, est globalement similaire.

En effet, toutes les formes de vitamine B12 utilisent les mêmes mécanismes d'absorption intestinale, c'est à dire un mécanisme actif dépendant du FI par les faibles doses et un mécanisme passif de diffusion passive pour les fortes doses ($\geq 500 \mu\text{g}$) (69, 91). Ce dernier mécanisme est particulièrement utile chez les personnes souffrant d'un déficit en FI.

Les données montrent que toutes les formes, CNCbl, OHCbl, MeCbl, AdoCbl, sont absorbées avec une efficacité comparable par voie orale. Aucune donnée ne permet d'affirmer une supériorité clinique significative des formes naturelles par voie orale.

La méthylcobalamine est bien absorbée par voie orale et est peut contribuer à réduire l'homocystéine, bien que sa photosensibilité en limite l'utilisation (69). Les données cliniques disponibles ne permettent pas de conclure à une supériorité démontrée par rapport aux autres formes de vitamine B12, tout comme pour l'adénosylcobalamine (69).

C) Transport plasmatique

Après son absorption intestinale, la cobalamine doit se lier à des protéines de transport. Les différentes formes sont globalement transportées de manière similaire, c'est à dire grâce aux transcobalamine I et II mais il existe une spécificité pour l'adénosylcobalamine. En effet, cette forme semble avoir une affinité plus forte pour la liaison à TC-II (69).

Étant donné que seul TC-II délivre la B12 à l'intérieur des cellules, en raison de récepteurs spécialisés, il semble que l'AdCbl soit délivrée plus efficacement aux tissus que la MeCbl (69), mais sans efficacité supérieure démontrée.

D) Distribution tissulaire et stockage hépatique

Après son transport, la vitamine B12 est distribuée vers les tissus, notamment dans le foie qui est le principal organe de stockage de la vitamine B12. Leur rétention dans les tissus varie (69).

La cyanocobalamine présente une rétention corporelle plus faible et elle est excrétée jusqu'à trois fois plus rapidement par voie urinaire (69, 91). Une meilleure rétention corporelle permet à la vitamine B12 de rester plus longtemps dans l'organisme avant son élimination, sans pour autant démontrer une supériorité clinique.

L'hydroxycobalamine semble avoir une rétention corporelle légèrement supérieure (91). Des études montrent une rétention corporelle après administration orale de 1 à 25 µg : 56 % pour OHcbl, 52 % pour MeCbl, 34 % pour AdoCbl et environ 20 % pour CNCbl (91). L'hydroxycobalamine est mieux retenue dans les tissus, en particulier à doses parentérales élevées, ce qui explique son utilisation dans des situations spécifique, notamment pour les patients souffrant de troubles génétiques du métabolisme de la vitamine B12 (69, 91).

Ces différences reflètent un métabolisme différent selon la forme administrée. Ces différences semblent rester faibles et varient selon l'état physiologique de l'individu (âge, fonction rénale, réserves hépatiques) (69, 91). La cyanocobalamine est éliminée plus rapidement par voie urinaire et présente une rétention et un stockage hépatique plus faibles comparativement aux autres formes de vitamine B12 (69). L'hydroxycobalamine, en revanche, est mieux retenue dans les tissus et stockée plus durablement au niveau hépatique (91), ce qui lui confère un intérêt dans la supplémentation par voie parentérale dans certaines indications. La méthylcobalamine, quant à elle, présente une rétention intermédiaire.

E) Conversion intracellulaire et activation enzymatique :

Quelle que soit la forme administrée, la vitamine B12 doit subir une série de transformations intracellulaires avant de devenir biologiquement active. Toutes les formes de vitamine B12 sont métabolisées en intracellulaire en une forme réduite de cobalamine, avant d'être transformées, grâce à la protéine, MMACHC en méthylcobalamine (dans le cytosol) ou adénosylcobalamine (dans la mitochondrie) (69, 91). Ainsi, même si l'on ingère directement

MeCbl ou AdoCbl, ces formes ne sont pas utilisées telles quelles, mais subissent le même désassemblage enzymatique que la cyanocobalamine.

De plus, les groupements méthyle de la MeCbl et adénosyle de l'AdoCbl ne sont pas conservés pour reformer les coenzymes actifs. En effet, les groupements sont éliminés. Les groupements méthyle utilisés pour reformer MeCbl et AdoCbl proviennent d'autres molécules comme : le 5-MTHF, la bétaine, l'ATP ou le SAM (69). L'administration de vitamine B12 sous ces formes ne présente donc pas d'avantage démontré particulier (69, 91).

Concernant l'hydroxycobalamine, elle semble pouvoir contourner la voie de conversion de cobalamine par MMACHC, ce qui favorise la conversion en coenzymes. (91) (Cf schéma à la page 36 « Métabolisme intracellulaire de la vitamine B12 et synthèse des formes actives : MeCbl dans le cytoplasme et AdoCbl dans la mitochondrie. ») Cette particularité est liée au fait de sa capacité à être réduite spontanément par le glutathion (91).

C'est intéressant notamment chez les patients atteints de troubles métaboliques (mutations cblC, cblF).

Par ailleurs, l'adénylcobalamine connaît une réduction lysosomale 67 fois plus lente que les autres formes : la synthèse intracellulaire d'AdoCbl est donc plus lente.

Enfin, la conversion de la cyanocobalamine en ses formes actives libère une quantité infime de cyanure, qui est un produit potentiellement toxique pour l'organisme, en particulier chez les individus ayant des niveaux élevés de cyanure dans leur corps (par exemple, les fumeurs). Bien que la quantité de cyanure libérée soit faible, elle pourrait s'accumuler avec une utilisation prolongée de la cyanocobalamine (69).

La répartition finale entre MeCbl et AdoCbl se fait en fonction des besoins et non en fonction de la forme ingérée. Donc après transformation métabolique, toutes les formes sont efficaces (69, 91).

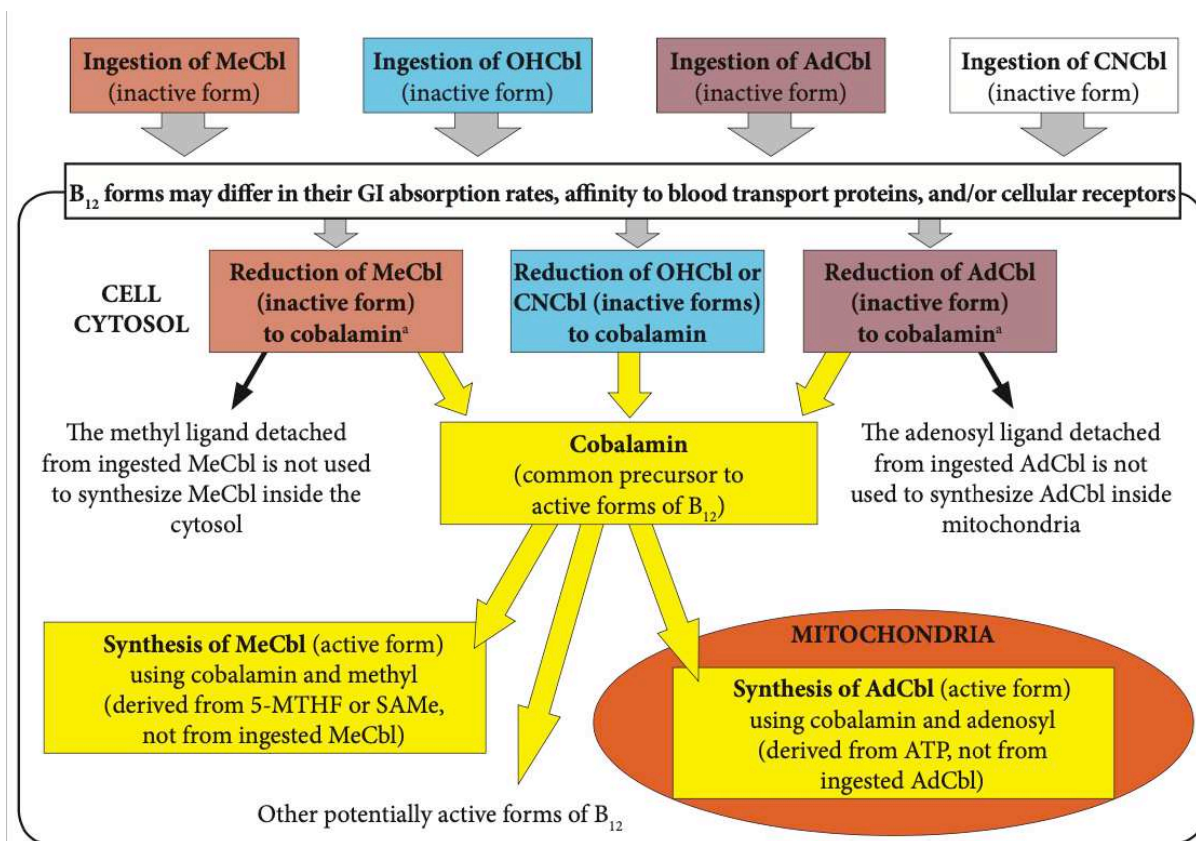


Figure 20 : Les différentes étapes d'absorption, de transport et de conversion intracellulaire des différentes formes de cobalamine (69).

F) Efficacité clinique

Toutes les formes ont montré des effets bénéfiques dans le traitement de la carence en B12 (69, 91). A ce jour, aucune donnée ne permet d'affirmer une supériorité thérapeutique globale d'une forme par rapport aux autres dans la prise en charge standard d'une carence en vitamine B12.

On distingue cependant quelques différences. En effet, la cyanocobalamine est efficace et largement utilisée chez la majorité des patients. Cependant, elle serait moins bien métabolisée chez certains individus génétiquement sensibles, notamment ceux affectant la protéine MMACHC. (69)

Concernant la méthylcobalamine, aucune étude n'a confirmé une supériorité thérapeutique en situation réelle (69).

Enfin, l'hydroxycobalamine, surtout administrée par voie parentérale, semble produire une activation enzymatique plus rapide et plus prolongée que la CNCbl, et elle est particulièrement utile en cas de déficit génétique de la voie métabolique de la B12 (91).

G) Indications spécifiques

Le choix de la forme de B12 doit être adapté au contexte clinique, à l'étiologie de la carence et aux caractéristiques du patient :

- En effet, l'hydroxycobalamine est recommandée pour le traitement de l'intoxication au cyanure (forte affinité pour CN), et en cas de troubles génétiques du métabolisme de la B12 (mutations MMACHC, LMBD1...) (91), du fait des caractéristiques décrites ci-dessus.
- La cyanocobalamine est la forme la plus largement utilisée en pratique. C'est la plus économique et plus la stable. Par conséquent, elle semble idéale pour la supplémentation orale classique, notamment en prévention (69).
- La méthylcobalamine et l'adénosylcobalamine, quant à elles, ne semblent pas montrer d'avantage clinique supérieur particulier (69, 91).

En résumé, toutes sont capables d'augmenter la concentration en vitamine B12 dans l'organisme. Toutes les formes de vitamine B12 sont absorbées, transportées et métabolisées de la même manière, indépendamment du ligand initial. Les formes coenzymatiques MeCbl et AdoCbl, bien que naturelles, ne sont pas utilisées telles quelles, et subissent les mêmes conversions métaboliques que les autres formes. Elles ne présentent donc pas d'avantage particulier par rapport aux autres formes et ne justifient pas leur coût supérieur.

D'une part, la cyanocobalamine reste la forme idéale pour la supplémentation orale, grâce à sa stabilité, son coût faible et sa large disponibilité (69). En revanche, si l'on souhaite éviter le risque lié à la potentielle libération de cyanure, en particulier lors d'un usage prolongé, il peut être envisagé d'utiliser la méthylcobalamine.

D'autre part, l'hydroxycobalamine, en raison de sa meilleure rétention, de son efficacité métabolique et de ses propriétés thérapeutiques spécifiques, semble être à privilégier en injection, ou dans les cas de malabsorption sévère et de mutations génétiques (91).

Le choix de la forme de B12 doit être adapté aux besoins spécifiques de chaque patient. Si toutes les formes sont efficaces après conversion métabolique, certaines peuvent être plus avantageuses dans des contextes particuliers, comme les troubles génétiques, la durée du traitement, la prise en compte des risques liés au tabac, l'étiologie de la carence ou encore l'observance dont fait preuve le patient.

	CYANOCOBALAMINE CNCbl	HYDROXYCOBALAMINE OHCbl	METHYLCOBALAMINE MeCbl	ADENOSYLCOBALAMINE AdCbl
Origine	Synthétique	Naturelle	Naturelle	Naturelle
Stabilité	Excellente (chaleur, lumière, stockage)	Moins stable, photosensible	Moins stable, photosensible	Moins stable, photosensible
Absorption	Bonne	Bonne	Bonne	Bonne
Rétention tissulaire	Faible, excrétion urinaire rapide	Excellente, rétention prolongée	Moyenne	Moyenne
Transport sanguin	Bonne liaison à TC	Bonne liaison à TC	Bonne liaison à TC	Forte affinité pour TC-II
Conversion intracellulaire	Transformation obligatoire en cobalamine	Peut contourner partiellement MMACHC	Transformation obligatoire (groupement méthyle éliminé)	Transformation obligatoire (groupement adénosyl éliminé)
Libération cyanure	Oui (potentiel toxique en usage prolongé)	Non	Non	Non
Efficacité clinique	Bonne	Bonne, surtout en injection	Bonne, mais sans supériorité démontrée	Bonne, mais sans supériorité démontrée
Indications	Supplémentation de base, prévention, par voie orale	Injections, malabsorption, mutations métaboliques	Cas particuliers (soutien à la méthylation, tolérance)	
Coût	Très faible	Modéré à élevé	Élevé	Élevé

Tableau IV : Les différentes caractéristiques des formes moléculaires de vitamine B12.

II) Les différentes galéniques

Au-delà des différentes formes de vitamine B12 que nous avons étudié précédemment, le choix de la forme galénique, c'est-à-dire de la voie d'administration, joue un rôle dans l'efficacité thérapeutique, la biodisponibilité et l'observance du traitement.

La vitamine B12 peut être administrée sous différentes formes galéniques : la voie orale, la voie sublinguale, la voie intramusculaire et la voie nasale et parfois par voie sous-cutanée. La voie ophthalmique existe pour d'autres indications.

Chaque voie présente des avantages et des limites en fonction du contexte clinique, du niveau de carence, de la présence ou non de malabsorption, ou encore des préférences et contraintes du patient.

L'étude des formes galéniques disponibles permet donc de mieux adapter la stratégie de supplémentation ou de traitement à chaque patient, en tenant compte des différentes caractéristiques des spécialités.

Cette section analysera les principales voies d'administration de la vitamine B12 ainsi que les éléments à considérer pour un choix clinique adapté.

A) La voie orale

L'administration orale de vitamine B12 constitue une option efficace pour le traitement de la carence. Contrairement à la vitamine B12 alimentaire, qui est liée aux protéines et nécessite une libération enzymatique préalable, la vitamine B12 supplémentée n'est pas complexée et se lie donc facilement à l'haptocorrine salivaire. Elle devient ainsi directement disponible pour être absorbée (69).

Cette voie d'administration est recommandée dans différents pays, comme la Suède, la Norvège et le Canada, en raison de son faible coût, sa facilité d'administration, l'absence de douleur et d'effets indésirables qui sont associées aux injections (93, 94). En revanche, elle nécessite une bonne observance de la part du patient (89), ce qui peut constituer une limite en pratique.

Trois études ont comparé les modalités d'administration intramusculaire (IM) et orale de la vitamine B12 dans des groupes de patients avec divers étiologies.

Les doses et la fréquence d'administration variaient, allant de 0,5 à 2 mg par jour (93).

Une revue Cochrane de 2018 (Cochrane est une organisation internationale dont le but est d'apporter des informations actualisées de haute qualité sur l'efficacité des interventions en santé), impliquant 153 patients, a montré des niveaux sériques de B12 comparables entre les deux voies d'administration orale et intramusculaire (93, 94).

Les revues concluent à une efficacité comparable entre l'administration orale et intramusculaire (40, 89, 93, 94).

Malgré ces résultats, plusieurs limites ont été identifiées dans ces études :

- l'absence d'évaluation des signes cliniques des patients.
- l'observance du patient pour la prise quotidienne de vitamine B12 orale est difficile à évaluer, ce qui pourrait influencer les résultats à long terme.
- le nombre restreint de patients (93).

Les formes orales de vitamine B12 sont en général moins recommandés chez les patients présentant une malabsorption avérée, par exemple dans la maladie de Crohn, ou suite à une iléectomie, la vitamine B12 ne peut pas être correctement absorbée dans le tractus gastro-intestinal (93). Dans ce cas, la voie intramusculaire doit être privilégiée car elle court-circuite les étapes d'absorption digestives (89, 93). Néanmoins, il apparaît qu'en saturant les récepteurs intestinaux avec des doses élevées de 0,5 à 2 mg/jour, la B12 orale pourrait également s'avérer efficace (41, 94). En effet, des doses élevées de vitamine B12 permet de saturer le transport actif et d'induire une absorption par diffusion passive.

La supplémentation orale est principalement indiquée dans les situations suivantes :

- Régime restrictif (carence d'apport),
- Malabsorption d'origine médicamenteuse (IPP, Metformine...)
- Gastrite : la diffusion passive peut prendre le relai mais il faut augmenter le dosage (88, 89, 94).

Pour résumer, la voie orale est efficace, bien tolérée et adaptée à la majorité des patients, sous réserve d'une bonne observance et d'une fonction intestinale adéquate. En cas de carence sévère, de trouble d'absorption avéré ou d'urgence thérapeutique, la voie intramusculaire est toutefois privilégiée.

B) La voie intramusculaire

La voie intramusculaire constitue la forme d'administration traditionnelle de la vitamine B12. Elle est recommandée dans le traitement de carences en vitamine B12 dues à des causes diverses, notamment dans les carences sévères ou lorsque le patient présente un syndrome de malabsorption (93).

Les formes de vitamine B12 couramment utilisées par voie IM sont la CNCbl et l'OHCbl. La nature de la forme utilisée peut influencer la fréquence des traitements.

Du fait de sa rétention tissulaire plus importante, l'OHCbl présente une diffusion plus lente depuis le site d'injection, et a une liaison plasmatique plus forte que la cyanocobalamine (54, 95). Ces différences se traduisent par des schémas de traitement distincts. Par exemple, la cyanocobalamine est généralement administrée à une dose de 1000 µg par mois, tandis que l'hydroxocobalamine, à la même dose, peut être administrée tous les deux ou trois mois (54, 95).

Une étude a également mis en évidence les différences d'excrétion urinaire entre les deux formes. Après une injection IM d'1 mg de CNCbl et d'OHCbl, on constate une excrétion urinaire après 24 heures de : 80 % pour la CNCbl et 25 % pour l'OHCbl donc une rétention respectivement de 20% et de 75% (95).

L'intérêt principal de la voie intramusculaire réside dans le contournement du système digestif, ce qui en fait la voie de choix en cas de malabsorption sévère. (88) Elle garantit également un effet rapide et une correction plus fiable des carences profondes.

Cependant, cette voie n'est pas exempte d'inconvénients comme des douleurs locales ou des réactions au point d'injection, la nécessité de matériel médical (aiguilles, seringues), d'un traitement adapté des déchets, un coût plus élevé que les formes orales et parfois une adhésion plus compliquée chez certains patients (douleur, invasive) (93, 94).

La voie intramusculaire est indiquée en première intention en cas de carence sévère, de trouble d'absorption avéré, ou lorsque l'observance orale ne peut être garantie. L'hydroxycobalamine présente des avantages pharmacocinétiques par rapport à la cyanocobalamine.

C) La voie sublinguale

La voie sublinguale est une alternative intéressante à la voie d'administration intramusculaire de la vitamine B12. Effectivement, elle permet de contourner le mécanisme d'absorption iléale et assure un passage direct dans la circulation sanguine via les veines sublinguales. Une part de la B12 administrée peut se lier à l'haptocorrine salivaire, pour être ensuite absorbée dans le tractus gastro-intestinal par le FI ou par diffusion passive. La biodisponibilité de la vitamine B12 n'est pas altérée par une hypochlorhydrie gastrique (93). Cette caractéristique en fait une alternative dans le cas d'une diminution de l'acidité gastrique.

La voie sublinguale présente plusieurs avantages et notamment une administration facile, rapide, indolore, sans matériel particulier (93). Ces caractéristiques peuvent être utiles notamment en pédiatrie.

La vitamine B12 administrée par voie sublinguale a également montré son efficacité dans le traitement de la carence en B12.

Plusieurs études ont été menées afin d'explorer l'efficacité de l'administration de vitamine B12 par voie sublinguale :

- Delpre et al. en 1999 ont administré 2 mg par jour de cobalamine par voie sublinguale pendant une période de 7 à 12 jours. Les niveaux de vitamine B12 dans le plasma ont été mesurés avant le début du traitement et à différents moments après le traitement. Ces dosages ont révélé une augmentation des niveaux de vitamine B12 sériques atteignant des niveaux thérapeutiques (40, 93).

- Del Bo et al. proposent une dose sublinguale de 50 µg/j (350 µg/semaine) pour atteindre un statut nutritionnelle adéquat en B12 chez les végétariens et les végétaliens, au lieu des 2000 µg/semaine souvent administrés en une seule dose (93, 94).
- L'étude la plus récente, conduite en 2020 par Tuğba-Kartal et Çağla-Mutlu a comparé l'efficacité de l'administration sublinguale à l'administration intramusculaire chez 129 patients pédiatriques. Les résultats mettent en évidence une efficacité similaire des deux voies (93, 94).

Cependant, on peut évoquer certaines limites à ces études comme :

- Les patients présentant une carence en B12 légère ou subclinique.
- L'absence de groupe témoin qui aurait pris la cobalamine par voie orale.
- L'absence d'étude sur le long terme.
- L'absence de suivi des signes cliniques ou d'autres bio-marqueurs (93).

Les études disponibles suggèrent que la voie sublinguale peut être une bonne alternative à la voie intramusculaire pour corriger certaines carences en vitamine B12, notamment légères à modérées. Elle constitue une option prometteuse, particulièrement dans les contextes où les injections sont mal tolérées ou difficiles à mettre en œuvre. Toutefois, les études présentent des limites (petits échantillons, durée courte, absence de groupe témoin, absence de suivi clinique) qui imposent une interprétation prudente des résultats (54, 93, 95).

Des essais cliniques de plus grande envergure et mieux contrôlés sont nécessaires pour confirmer la validité ces observations.

D) La voie intra nasale

L'administration de la vitamine B12 par voie nasale, tout comme la voie sublinguale, représente une alternative non invasive, indolore et simple d'utilisation, tout en contournant l'absorption au niveau du système digestif (93).

Des études ont été menés pour évaluer l'efficacité de la voie intra nasale :

- En 1997, Stot et al ont administrés une dose intra nasale de 1,5 mg d'OHCbl à 6 patients présentant une concentration plasmatique de vitamine B12 <200 ng/L. Les doses ont été administrées à J0, J14 et J21. Les concentrations plasmatiques ont été mesurés entre 1 heure et 35 jours après l'administration (94).

Les résultats ont montré une augmentation significative des concentrations moyennes de cobalamine dans le plasma, atteignant des niveaux huit fois plus élevés que ceux observés avant le traitement, et cette élévation a été maintenue pendant au moins une semaine après la dernière dose (93).

- Plus récemment, en 2020, Estourbie-van Burk et al ont étudiés l'utilisation de l'OHCbl intra nasale dans la population pédiatrique. Ils ont mesuré les concentrations plasmatiques en vitamine B12 avant et après traitement chez 10 enfants. Il s'est avéré que les concentrations étaient augmentées après traitement (93).

Cependant, on remarque que les études menées comportent des limites :

- La taille des échantillons réduites (93)
- L'absence de suivi sur le long terme,
- L'absence de groupe témoin avec comparaison avec d'autres voies d'administration.

Ces limites étaient déjà évoquées précédemment avec l'étude de la voie sublinguale mais la voie intra-nasale expose à d'autres limites directement liées au mode d'administration :

- Des variabilités d'absorption selon s'il existe des rhinorrhées ou congestion nasale par exemple
- Des dispositifs très coûteux (94).
- Possibilité d'effets secondaires comme une rhinorrhée ou une irritation nasale.

Comme pour la voie sublinguale, il serait nécessaire d'effectuer d'autres études pour fonder ces résultats (89, 94).

On constate que la voie intra nasale apparait également comme une alternative pertinente à l'administration intramusculaire, notamment en pédiatrie, en raison de son caractère non invasive, indolore et facile d'utilisation. Elle semble davantage indiquée en traitement d'entretien plutôt qu'en traitement d'attaque ou en traitement de correction d'une carence. Cependant, le manque d'études associé au coût élevé des dispositifs ainsi qu'à la probable survenue d'événements indésirables ne permet pas sa pratique courante.

E) La voie sous-cutanée

L'administration sous-cutanée de la vitamine B12 est parfois utilisée, notamment pour les patients présentant des erreurs innées du métabolisme de la cobalamine. Ces troubles nécessitent des dosages élevés pour maintenir des niveaux normaux de cobalamine dans les voies métaboliques dépendantes de la B12 (93).

Plusieurs études ont été menées sur l'efficacité de la voie sous-cutané :

- Grace et al., en 1998 ont démontré qu'une seule injection sous-cutanée de 2 mg de vitamine B12 augmente les concentrations sériques et hépatiques de vitamine B12 pour une durée de 24 heures.

- Lotz-Havla et al. en 2021 ont observé que l'administration sous-cutanée d'OHCbl chez 4 patients pédiatriques atteints de déficiences spécifiques (CblC, CblG, CblE) a permis de maintenir les niveaux d'homocystéine dans la plage cible (96).

De plus, cette voie d'administration a été mieux tolérée que la voie intramusculaire chez les patients en raison du caractère indolore (52).

Ces résultats suggèrent d'une part, que la voie sous cutanée est capable d'induire une augmentation rapide de la concentration sérique en vitamine B12 et d'autre part qu'elle permet le maintien des concentrations sériques d'homocystéine, biomarqueur utilisé dans le contrôle et le suivi de la carence en vitamine B12, malgré la sévérité des troubles enzymatiques.

	Homocystéine avant le traitement en (umol/l)	Homocystéine après le traitement en (umol/l)
Patient 1	198	47
Patient 2	180	53
Patient 3	164	<60
Patient 4	179	42

Tableau V : Valeurs obtenues chez les 4 patients avant et après le traitement (96).

Comme pour d'autres voies alternatives, les études disponibles sur l'administration sous-cutanée présentent certaines limites importantes :

- La taille des échantillons très petit,
- L'absence de suivi sur le long terme,
- L'absence de comparaison avec d'autres voies d'administration (intramusculaire (93)).

Ainsi, bien que prometteuse, notamment dans certaines situations cliniques particulières, la voie sous-cutanée nécessite des études supplémentaires, sur une population plus large, des études comparatives, sur de plus longues périodes et mieux contrôlées, afin de valider son efficacité et sa tolérance dans la prise en charge de la carence en vitamine B12.

F) La voie ophtalmique

Bien qu'elle ne soit pas utilisée dans le traitement d'une carence en vitamine B12, la cyanocobalamine existe également sous forme de collyre, indiquée en traitement d'appoint des troubles de la cicatrisation cornéenne (97).

Cette indication repose sur le fait que la vitamine B12 contribue à réduire le stress oxydatif à la surface de l'œil (98). L'instillation sous forme de collyre permettrait d'accélérer la réparation des lésions cornéennes et de favoriser la réinnervation (97). Ces observations sont en accord avec le fait qu'une carence en vitamine B12 est associée à une altération de l'innervation sensorielle (52, 97).

	VOIE ORALE	VOIE INTRAMUSCULAIRE	VOIE SUBLINGUALE	VOIE INTRANASALE	VOIE SOUS CUTANEE
AVANTAGES	-Facile à administrer -Faible coût -Non invasive -Bien tolérée	-Indépendante de l'absorption digestive -Correction rapide et fiable de la carence -Schéma d'administration moins contraignant	-Facile à administrer -Indolore -Non invasive -Utile en pédiatrie	-Facile à administrer -Indolore -Non invasive -Utile en pédiatrie	-Moins douloureuse que l'IM -Bien tolérée -Efficace pour certaines pathologies
LIMITES	-Dépend de l'intégrité du tube digestif -Moins efficace en cas de malabsorption -Nécessite une bonne observance	-Douleurs locales, réactions au point d'injection -Nécessite aiguilles et matériels -Nécessite traitement des déchets particulier -Coût plus élevé -Adhésion parfois compliqué	-Études limitées -Manque de données à long terme -Absence d'études comparatives	-Études limitées -Absence de données à long terme -Absence d'études comparatives -Coût élevé	-Études limitées -Absence de données à long terme -Absence d'études comparatives
INDICATIONS	-Prévention -Régimes restrictifs -Iatrogénie -Carences modérées	-Carences sévères -Neuropathies -Malabsorption -Troubles génétiques	-Alternative pédiatrique à l'IM	-Alternative pédiatrique à l'IM	- Traitement chez patients pédiatriques atteints de déficits congénitaux du métabolisme

Tableau VI : Les différentes voies d'administration de la cobalamine dans le traitement de la carence en vitamine B12.

L'administration de la vitamine B12 peut se faire par plusieurs voies galéniques, chacune présentant des avantages et des inconvénients en fonction de son coût, ses modalités d'administration, du contexte clinique, de l'étiologie de la carence, et des préférences du patient.

La voie intramusculaire reste la référence dans les cas de carence sévère, de malabsorption digestive ou de pathologies génétiques affectant le métabolisme de la cobalamine, en raison de sa fiabilité, de son efficacité et de sa capacité à corriger rapidement la carence. Lorsqu'elle est administrée sous forme d'hydroxycobalamine, le schéma d'administration peut être espacé de deux ou trois mois, contre un schéma mensuel pour les injections de cyanocobalamine.

La voie orale, en générale sous forme de cyanocobalamine, est une option simple, économique et efficace pour la prévention ou le traitement des carences légères à modérées. Toutefois, elle nécessite une bonne observance du traitement et une fonction

digestive intègre, bien que l'administration à fortes doses puisse compenser certaines déficiences d'absorption en activant le mécanisme de diffusion passive.

Les voies alternatives, telles que les formes sublinguales, nasales ou sous-cutanées, sont intéressantes dans des situations spécifiques : elles offrent une administration non invasive et indolore, particulièrement utile pour éviter la voie injectable en pédiatrie ou chez les patients réticents aux injections. Cependant, le niveau de preuve clinique reste encore limité, et des études complémentaires sont nécessaires pour valider leur équivalence thérapeutique à long terme, notamment en situation de déficit sévère.

Ainsi, le choix de la forme galénique doit tenir compte de l'étiologie de la carence, de l'observance du patient et de la facilité d'administration.

III) Les spécialités disponibles

Dans le prolongement de cette étude comparative des formes de cobalamine et des voies d'administration, il est pertinent d'examiner les spécialités pharmaceutiques actuellement disponibles sur le marché.

Ce chapitre permettra de mieux identifier les options thérapeutiques concrètes disponibles pour les professionnels de santé et d'orienter les choix en fonction des indications cliniques, de la population cible, et des préférences individuelles.

SPECIALITES DISPONIBLES EN FRANCE :

A) Comprimés sécables de cyanocobalamine

VITAMINE B12 GERDA 250 ug - comprimé sécable

INDICATIONS :

Ce médicament est recommandé pour traiter les anémies par carence en vitamine B12 dues à un apport alimentaire insuffisant, particulièrement chez les végétaliens stricts depuis plus de 4 ans et chez les patients âgés de plus de 6 ans.

Ces comprimés peuvent être utilisés pendant la grossesse et l'allaitement.

Il existe des boîtes de 24 comprimés dosés à 250 ug.

POSOLOGIE :

La posologie habituelle recommandée selon le Dorosz est :

- Traitement d'attaque pour restaurer les réserves hépatiques : 1 mg par jour pendant 15 jours à 1 mois.
- Traitement d'entretien, pour couvrir les besoins quotidiens : 1 mg tous les 10 jours.

EFFETS INDESIRABLES :

Les effets indésirables possibles incluent : une réaction allergique (démangeaisons, une urticaire, un eczéma, une rougeur de la peau, un œdème pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique), de l'acné ou une coloration en rouge/brun des urines (due à l'élimination urinaire de la vitamine B12).

Les comprimés sont déconseillés chez les moins de 6 ans en raison de la forme galénique (difficulté à avaler).

CONSERVATION :

Les comprimés sont à conserver à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

PRESCRIPTION MEDICALE ET REMBOURSEMENT :

Ce médicament non soumis à prescription médicale est non remboursé (99, 100).

B) Ampoules injectables en voie intramusculaire ou buvables de cyanocobalamine

VITAMINE B12 GERDA 1 000 µg/4 ml - solution injectable ou buvable

INDICATIONS :

Il est indiqué dans la prévention des atteintes neurologiques et le traitement de certaines formes d'anémie dues à un défaut d'absorption de la vitamine B12 par l'intestin (maladie de Biermer, de la maladie d'Imerslund ou chez les personnes ayant subi l'ablation de l'estomac ou d'une partie de l'intestin), ou à une insuffisance d'apport alimentaire (52) selon le Vidal.

Son utilisation est possible pendant la grossesse et l'allaitement.

Il existe des boîtes de 6 ampoules de 4 ml à base de cyanocobalamine.

POSOLOGIE :

Par voie injectable intramusculaire (IM)

- Traitement d'attaque : 1 ampoule par jour ou 3 fois par semaine en IM (10 ampoules au total)
- Traitement d'entretien : 1 ampoule en IM par mois.

Par voie orale

- Traitement d'attaque : 1 ampoule par jour pendant 15 jours à 1 mois.
- Traitement d'entretien : 2 000 µg/semaine soit 2 ampoules par semaine.

Chez la femme enceinte ou qui allaite :

- 4 000 µg tous 15 jours (les 2 premiers trimestres de la grossesse) puis,
- 5 000 µg (le 3ème trimestre et pendant l'allaitement) tous les 15 jours chez les femmes enceintes/allaitantes ayant un apport en vitamine B12 insuffisant.

Chez le nourrisson non allaité :

- 2000 µg/semaine (56).

EFFETS INDESIRABLES :

Les effets indésirables sont les mêmes que précédemment, mais il peut y avoir une réaction ou une douleur au point d'injection.

CONSERVATION :

Les modalités de conservation sont les mêmes que pour les comprimés.

PRESCRIPTION MEDICALE et REMBOURSEMENT :

Ce médicament est soumis à la prescription médicale et est remboursé à 65% (99, 101).

VITAMINE B12 DELAGRANGE 1000 microgrammes/2 ml - injection IM ou buvable**INDICATIONS :**

Ces ampoules sont indiquées dans les déficits prouvés en vitamine B12 dus à un défaut d'absorption (maladie de Biermer, la gastrectomie totale, la résection de l'iléon terminale, la maladie d'Imerslund) lorsqu'elle est utilisée par voie parentérale.

Par ailleurs, le laboratoire note une indication dans les anémies par carence d'apport alimentaire chez les végétariens depuis plus de 4 ans lorsque la vitamine est prise par voie orale.

Selon la base de données des médicaments, il n'est pas recommandé de l'utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement, en raison d'un manque d'étude avec cette spécialité.

Il existe en boîte de 6 ampoules de 2 ml.

POSOLOGIE :**Par voie injectable intramusculaire (IM) :**

- Traitement d'attaque : 1 ampoule par jour pendant 10 jours ou 3 fois par semaine en IM, soit 10 ampoules (10mg) au total.
- Traitement d'entretien : 1 ampoule en IM par mois.

Par voie orale :

- Traitement d'attaque : 1 ampoule par jour pendant 15 jours à 1 mois.
- Traitement d'entretien : 1 ampoule tous les 10 jours.

EFFETS INDESIRABLES :

Les effets indésirables sont les mêmes que pour la spécialité précédente (Vitamine B12 GERDA en ampoule).

PRESCRIPTION MEDICALE et REMBOURSEMENT :

Ce médicament est soumis à la prescription médicale. Le remboursement du médicament est de 65% (102).

C) Ampoules injectables en voie intramusculaire d'hydroxycobalamine

DODECAVIT 0,5 mg/ml - solution injectable IM

INDICATIONS :

Cette spécialité est indiquée dans les déficits en vitamine B12, dus à un défaut d'absorption (maladie de Biermer, ablation de l'estomac ou d'une partie de l'intestin, maladie d'Imerslund). Il y a peu d'études concernant la grossesse et l'allaitement.

Cependant des études montrent qu'il existerait un risque de toxicité de reproduction chez l'animal. De ce fait l'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante n'est pas recommandée.

Il existe des boîtes de 6 ampoules de 2ml.

POSOLOGIE :

La posologie est identique aux ampoules de cyanocobalamine.

EFFETS INDESIRABLES :

Les effets indésirables ainsi que les modalités de conservation sont également les mêmes.

PRESCRIPTION MEDICALE et REMBOURSEMENT :

Ce médicament est soumis à la prescription médicale. Ce médicament est remboursé à hauteur de 30% (99, 103).

Le taux de remboursement du Dodecavit inférieur à celui des formes injectables de cyanocobalamine reflète une ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) jugée plus faible.

Les taux de remboursement des médicaments sont estimés par la Commission de la Transparence de l'HAS (Haute Autorité de Santé) en fonction du SMR (Service Médical Rendu) et l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu). Ce dernier est donc évalué en comparaison aux spécialités déjà existantes, c'est à dire que si la spécialité apporte un bénéfice, le taux de remboursement est maintenu ou amélioré. En revanche, si la spécialité n'apporte pas d'avantage alors le taux de remboursement peut diminuer.

En application aux spécialités de cobalamine disponible en France, les différences de remboursement s'expliquent par leur indication thérapeutique et leur rapport coût/bénéfice. Les formes injectables à base de cyanocobalamine, bénéficient d'un remboursement à 65 %, car elles sont considérées comme traitements efficaces dans les carences sévères ou liées à de la malabsorption. En revanche, l'OHCbl injectable, bien qu'elle présente une meilleure rétention tissulaire, on considère qu'elle n'apporte pas un avantage significatif et est plus couteuse. Elle est donc remboursée à 30%.

Enfin, les formes orales à faible dose ne sont pas remboursées car elles sont principalement utilisées à des fins préventives.

Les spécialités de vitamine B12 disponibles en France offrent un large choix de formes galéniques adaptées à différentes indications et profils patients.

La cyanocobalamine est disponible en ampoule injectable et buvable ainsi qu'en comprimé. C'est la spécialité la plus couramment utilisé. L'hydroxycobalamine quant à elle n'est disponible qu'en forme injectable.

D) Poudre d'hydroxycobalamine pour solution pour perfusion

CYANOKIT 2,5 g

INDICATION :

Cyanokit est utilisé dans le traitement d'urgence des intoxications confirmées ou suspectées au cyanure à tous âges.

L'hydroxocobalamine réagit avec le cyanure dans l'organisme pour produire de la cyanocobalamine, un composé non toxique qui est éliminé dans les urines.

In vitro, l'injection en intraveineuse d'hydroxycobalamine est tératogène. Toutefois compte tenu du caractère potentiellement mortel de l'intoxication au cyanure, la grossesse ou l'allaitement ne constituent pas une contre-indication à l'administration du médicament.

POSOLOGIE :

- Pour les adultes, la dose initiale est de 5 g (2 x 100 mL) en perfusion.
- Pour la population pédiatrique : la dose initiale de Cyanokit est de 70 mg/kg de poids corporel sans dépasser un maximum de 5 g.

EFFETS INDESIRABLES :

Le plus fréquent est une coloration rouge de la peau et des muqueuses pendant 15 jours est possible ainsi que la coloration rouge des urines.

PRESCRIPTION MEDICALE et REMBOURSEMENT :

Le médicament est soumis à la prescription médicale, il est utilisé dans les hôpitaux ou services d'urgence. (104) Il n'est pas disponible dans les officines de ville.

AUTRE SPECIALITE DISPONIBLE AUX ETATS UNIS :

Afin d'illustrer la diversité des formes galéniques, nous allons présenter la spécialité CaloMist, qui est disponible aux Etats Unis mais non commercialisée en France. Ce produit permet également de montrer une application concrète de la forme intranasale dans le traitement d'entretien de la carence en vitamine B12.

E) Spray nasal de cyanocobalamine

CALOMIST

INDICATION :

Le spray CaloMist est indiqué pour le maintien des concentrations de vitamine B12 après une thérapie intramusculaire aboutie de vitamine B12, chez les patients présentant une carence en vitamine B12 sans atteinte du système nerveux.

L'efficacité de CaloMist chez les patients ayant une pathologie nasale n'a pas été déterminée : il est recommandé d'attendre la résolution des symptômes.

Chaque flacon de CaloMist contient 10,7 mL d'une solution de 25 µg de cyanocobalamine par 0,1 mL de solution par pulvérisation soit 30 pulvérisations de 30 µg dans un flacon.

POSOLOGIE :

Traitement d'entretien après correction de la carence par traitement en IM :

1 pulvérisation dans chaque narine 1 fois par jour (25 µg par narine, soit une dose quotidienne totale de 50 µg) et jusqu'à 1 pulvérisation dans chaque narine 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 100 µg).

L'administration concomitante à d'autres médicaments intranasaux doit être espacée de plusieurs heures. De plus, les paramètres hématologiques doivent être normaux avant d'entamer un traitement par CaloMist car il n'a pas été étudié pour traiter des cas nouvellement diagnostiqués mais en entretien.

EFFETS INDESIRABLES :

Les effets indésirables peuvent être une douleur abdominale épigastrique, un saignement des gencives ou du nez, une toux, un choc anaphylactique, une rhinorrhée, une douleur nasale ou encore un epistaxis (105).

CaloMist est une forme galénique innovante. Bien qu'onéreux, ce spray permet une administration indolore et contourne les étapes d'absorption classiques de la cobalamine. CaloMist représente une alternative intéressante aux injections et aux prises orales, particulièrement chez les patients réticents aux piqûres ou lorsqu'un suivi infirmier n'est pas possible.

Il est vrai qu'en France, les ampoules, buvables, permettent déjà de répondre à certaines contraintes, notamment pallier les injections. Néanmoins, l'administration nasale, rapide et autonome, pourrait constituer un outil supplémentaire en relai des injections, dans le cadre du traitement d'entretien des carences en particulier pour les cas où l'intégrité du tube digestif n'est pas conservé, de troubles de la déglutition ou en pédiatrie.

Les spécialités de vitamine B12 disponibles en France reposent principalement sur la cyanocobalamine sous forme orale (comprimés ou ampoules buvables) et injectable intramusculaire. De façon plus ponctuelle, il existe des spécialités à base d'hydroxycobalamine sous forme injectable intramusculaire ou en usage strictement hospitalier, le cyanokit.

Dans l'ensemble, ces spécialités répondent aux principales situations cliniques : prévention, prise en charge de carences légères à sévères, traitement dans le cas de malabsorption. Leur efficacité, leur tolérance et leur coût maîtrisés expliquent leur place centrale dans la stratégie thérapeutique actuelle.

On constate cependant l'absence sur le marché de formes à base d'adénosylcobalamine et de méthylcobalamine. Cela s'explique probablement pour des raisons économiques mais aussi par l'absence d'avantage démontré par rapport à la cyanocobalamine.

De même, les formes galéniques alternatives (sous cutanée, intra nasale et sublinguale) ne sont pas développées en France, sûrement parce que les formes orales et injectables de cyanocobalamine et d'hydroxycobalamine répondent de manière satisfaisante aux différentes situations cliniques.

Néanmoins, le développement d'autres formes permettraient en revanche de répondre à des situations spécifiques (pédiatrie par exemple).

Après avoir fait un état des lieux des connaissances scientifiques autour de la cobalamine ainsi que des spécialités actuellement disponibles en France, il apparaît désormais nécessaire d'étudier la manière dont ces traitements sont effectivement utilisés en pratique. Cela permet de relier les données théoriques aux situations cliniques concrètes et de préciser les repères utiles à la prise en charge des carences en vitamine B12.

	VITAMINE B12 GERDA 250 µg (comprimé)	VITAMINE B12 GERDA 1000 µg/4 ml (ampoule)	VITAMINE B12 DELAGRANGE 1000 µg/2 ml (ampoule)	DODECAVIT 0,5 mg/ml
DCI	Cyanocobalamine	Cyanocobalamine	Cyanocobalamine	Hydroxycobalamine
VOIE D'ADMINISTRATION	Orale (comprimé séccable)	Intramusculaire ou buvable	Intramusculaire ou buvable	Intramusculaire
INDICATIONS PRINCIPALES	Carence par apport insuffisant	Carence sévère, malabsorption	Carence prouvée ou apport insuffisant	Malabsorption
PRESENTATION	Boîte de 24 comprimés à 250 µg	Boîte de 6 ampoules de 4 ml	Boîte de 6 ampoules de 2 ml	Boîte de 6 ampoules de 2 ml
POSOLOGIE	-Attaque : 1 mg/j pdt 15-30j -Entretien : 1 mg/10 j	IM : 1/j ou 3x/sem -Entretien : 1/mois Orale : 1/j pdt 15- 30 j, puis 2/sem	IM : 1/j ou 3x/sem (10 j) Entretien : 1/mois Orale : 1/j puis 1/10 j	Idem à la cyanocobalamine injectable
EFFETS INDESIRABLES	Allergie, acné, coloration urinaire	Réactions locales, allergie, urines colorées	Idem Vit. B12 Gerda injectable	Idem Vit. B12 injectable
PRESCRIPTION MEDICALE	Non requise	Obligatoire	Obligatoire	Obligatoire
REMBOURSEMENT	Non remboursée	65 %	65 %	30 %

Tableau VII : Les différentes spécialités disponibles en France pour le traitement de la carence en vitamine B12.

MISE EN PRATIQUE DES STRATEGIES DE SUPPLÉMENTATION ET RÔLE DU PHARMACIEN

I) Synthèse des connaissances et repères pour la prise en charge

A) Identifier une carence en vitamine B12 : quand évoquer le diagnostic ?

La prise en charge d'une carence en vitamine B12 repose d'abord sur l'identification des situations dans lesquelles le diagnostic doit être évoqué. Cette démarche repose sur l'analyse d'une combinaison de plusieurs éléments : l'anamnèse, les symptômes cliniques, et, si nécessaire, les résultats biologiques.

Une supplémentation en vitamine B12 est généralement justifiée pour les personnes répondant à l'un des critères suivants :

- Symptômes évocateurs de carence, pouvant s'aggraver rapidement et altérer significativement la qualité de vie du patient (neuropathies, troubles neurologiques ou hématologiques tels que l'ataxie ou l'anémie).
- L'existence d'une pathologie chronique (exemple : gastrite auto-immune, chirurgie digestive).
- Situations physiologiques avec besoins accrus (comme la grossesse (surtout associée à un régime restrictif), l'allaitement, ou personnes âgées de plus de 65 ans).
- Facteurs iatrogènes (intoxication au protoxyde d'azote, certains traitements médicamenteux).
- Les régimes alimentaires particuliers.

Ces populations sont particulièrement exposées au risque de carence en vitamine B12. L'identification précoce de ces situations permet de prévenir l'apparition de complications parfois irréversibles, notamment sur le plan neurologique.

En cas de forte suspicion de carence, un bilan biologique peut être proposé, reposant sur la vitamine B12 sérique en première intention. Si la concentration de cobalamine sérique est normale ou est en « zone grise », le dosage de l'homocystéine et de MMA peut être envisagé afin de confirmer le diagnostic et de guider la stratégie thérapeutique.

Une fois la carence confirmée, il faut identifier la cause afin d'adapter la stratégie thérapeutique. En effet, différentes mesures peuvent être mises en place en fonction de la

sévérité de la carence et de son origine. En effet, la durée du traitement et la voie d'administration varient selon l'étiologie et la sévérité de la carence.

B) Adapter la supplémentation à la situation clinique

1) La supplémentation orale

Stratégie générale

La supplémentation orale est indiquée en première intention dans les cas de carence légère ou modérée, ou en prévention chez les populations à risque (végétaliens, personnes âgées, femmes enceintes) dont l'intégrité du système digestif est conservé.

Lorsque la carence est liée à un apport insuffisant, une correction peut passer par une adaptation diététique : par exemple en ajoutant des produits animaux à l'alimentation (viande, abats, œufs, produits laitiers, poissons et fruits de mer), qui sont les principales sources de vitamine B12 biodisponible.

Apports alimentaires et biodisponibilité

Selon Sobczyńska-Malefora et al. en 2021, une alimentation « classique » apporte entre 4 à 6 ug/jour dont 1 à 5 ug sont absorbés (54). Chez un sujet en bonne santé, la biodisponibilité de la vitamine B12 dans les aliments serait d'environ 50% (54).

On constate que l'absorption de la vitamine B12 varie selon le produit consommé :

- Les oeufs : 24 à 36% d'absorption pour une dose d'environ 0,3 à 0,94 ug de B12.
- Le poisson : 42% d'absorption pour une dose d'environ 1,95 à 2,18 ug.
- La viande maigre : 65% pour 0,95 ug de B12 absorbée (54).

En revanche pour la vitamine B12 cristalline, c'est à dire celle présente dans les compléments alimentaires et les produits enrichis, la biodisponibilité se situe entre 55 à 74% (54). La différence avec la biodisponibilité de la vitamine B12 alimentaire se situe dans le fait que la B12 cristalline est directement disponible à l'absorption.

D'après une étude, le dosage en vitamine B12 dans un supplément devrait être environ 100 fois supérieure à l'ANR (Apports Nutritionnels Recommandés) pour corriger une carence. Dans les cas de carence avérée, la dose devrait être au moins 200 fois supérieure à l'ANR (107). En effet, ces dosages élevés peuvent s'expliquer par la faible absorption intestinale en vitamine B12.

Concernant les recommandations nutritionnelles, aux Etats-Unis, la FDA préconise 2,4 ug de vitamine B12 par jour pour un adulte (53, 54, 69).

Au niveau Européen, *The European Food Safety Authority (EFSA)* a établi une estimation des apports adéquats par jour est de :

- 4 ug pour un adulte et un enfant à partir de 15 ans,
- 4,5 ug pour une femme enceinte,
- 5 ug pour une femme allaitante,
- 1,5 ug pour un enfant (90).

Aliments riches en vitamine B12		Teneur en vitamine B12 ($\mu\text{g } 100 \text{ g}^{-1}$)
Viande	Foie de bœuf	110 μg
	Foie de mouton	65 μg
	Foie de veau	60 μg
	Rognons de bœuf	35 μg
	Rognons de veau	25 μg
	Foie de volaille	20 μg
	Rognons de porc	15 μg
	Viande cuite (moyenne)	1.9 μg
Poisson et crustacés	Hareng	15 μg
	Huîtres	15 μg
	Maquereau	12 μg
	Morue séchée	10 μg
	Crabe	10 μg
	Sardine	10 μg
	Saumon	7 μg
	Thon	4 μg
	Poisson cuit (moyenne)	2.5 μg
Produits laitiers	Fromage frais	8 μg
	Camembert	3 μg
Œufs	Jaune seulement, cru	1,3 μg
Aliments supplémentés	Margarine fortifiée	5 μg
	Poudre de soja fortifiée	5 μg
	Lait de soja (1/2 l)	1 μg
	Jus multivitaminés, jus de fruits (1/5 à 2/3 l)	1 μg
Levure	Extrait de levures	2–50 μg

Figure 21 : Aliments avec une teneur élevée en vitamine B12 (45).

Les compléments alimentaires

Dans les situations où l'apport alimentaire reste insuffisant, la supplémentation orale peut prendre la forme de :

- Comprimés sécables de cyanocobalamine, à prendre à jeun, de préférence le matin. En effet, la voie orale est préférée à distance des repas pour éviter une compétition des récepteurs avec la B12 alimentaire (103).
- Ampoules buvables de cyanocobalamine.
- Compléments alimentaires : utiles en prévention, notamment chez les personnes suivant un régime restrictif ou les femmes enceintes pour qui les besoins physiologiques en vitamine B12 augmente transitoirement.

Sur le marché, il existe une multitude de compléments alimentaires à base de vitamine B12. Ils ne sont pas considérés comme des médicaments pour plusieurs raisons :

- Ils sont encadrés par la réglementation alimentaire et n'ont pas d'AMM (autorisation de mise sur le marché). Ils ne peuvent pas revendiquer d'effet thérapeutique. Pour les

compléments alimentaires on parle plutôt d'allégation santé. Ces produits ne nécessitent donc pas de prescription médicale et ne sont pas remboursés.

- Leur efficacité et leur toxicité ne sont pas systématiquement évalués. Leur fabrication est tout de même contrôlée.
- Les dosages peuvent rester modérés (106).

Néanmoins, la prise de ces compléments alimentaires peut se révéler adéquat dans certaines situations notamment en prévention, accompagnée de conseils de professionnels, lorsqu'il n'y a pas de contre-indication à la prise orale. Par ailleurs, la prise de complément alimentaire ne remplace pas une alimentation équilibrée, il s'agit bien d'un complément (69, 106).

La *FDA* a approuvé différentes indications pour le recours à une supplémentation en vitamine B12 : l'anémie pernicieuse, la malabsorption/carence alimentaire, la gastrite atrophique, l'utilisation au long cours des IPP, la gastrectomie, la pullulation bactérienne (*diphyllobothium latum* ou *helicobacter pylori*) et l'insuffisance pancréatique (90).

Attention néanmoins aux pseudo sources de B12, (aliments fermentés, algues, spiruline, à levure et champignons) qui ne contiennent pas de formes bioactives fiables, malgré les allégations sur les étiquettes des produits B12. En effet, une grande partie des composés analysés de type vitamine B12, n'ont d'une part, aucune activité de B12 dans la physiologie humaine. D'autre part, ces composés entrent en compétition avec les formes bioactives de B12 au niveau des protéines de transport sanguin, aggravant ainsi la carence en B12 (69).

Comme nous l'avons vu précédemment, une prise orale d'une grande quantité de vitamine B12 peut se révéler efficace sur les carences plus sévères, même en lien avec un syndrome de malabsorption, car l'absorption par diffusion passive (69) prend le relais.

2) Supplémentation injectable (intramusculaire)

Les formes injectables sont à privilégier en cas de :

- Carence sévère ou symptomatique, notamment des symptômes neurologiques. Ces atteintes indiquent une carence avancée et la voie orale peut être insuffisante, car l'absorption peut être altérée ou trop lente pour corriger rapidement le déficit. On privilégie la voie IM pour reconstituer les stocks hépatiques en vitamine B12.

Dans ce cas, une consultation spécialisée est recommandée afin d'examiner ces symptômes, d'exclure d'autres pathologies sous-jacentes et de mettre en place un suivi clinique approprié (54, 88, 93).

- Carence d'origine génétique (formes rares), entraînant des troubles du métabolisme intracellulaire de la vitamine B12. Ces carences nécessitent un traitement intramusculaire d'hydroxycobalamine, parfois en association avec d'autres traitements comme la bêtaïne ou le folate.

- Carence associée à des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif.
- Consommation récréative de protoxyde d'azote. L'arrêt de son usage est impératif, et une supplémentation à haute dose (orale ou IM) peut être requise.
- Lorsque le patient présente une malabsorption (41,88).
- Si la voie orale est inefficace ou non envisageable (trouble de la déglutition, observance difficile). Les injections permettent ainsi de contourner le mécanisme d'absorption classique.

En général, un traitement d'attaque est instauré suivi d'un traitement d'entretien. On considère que les stocks de vitamine B12 sont rétablis en 2 mois (88).

C) Supplémentation en folate

La supplémentation en vitamine B9 peut être envisagée dans certaines situations, notamment lorsqu'une carence associée à celle de la vitamine B12 est suspectée. En effet, ces deux vitamines fonctionnent de pair, notamment pour la production des globules rouges et le bon fonctionnement du système nerveux et qu'il existe un risque de carence secondaire en folate.

D) Le suivi du traitement

Le suivi du traitement de la carence en vitamine B12 repose sur plusieurs éléments. Il est important de contrôler la normalisation des taux sériques de vitamine B12, d'homocysteine et de MMA afin de s'assurer de la restauration des réserves. En complément, une NFS permet de suivre l'évolution des paramètres hématologiques, notamment en cas d'anémie.

Un suivi clinique est tout aussi essentiel, notamment pour évaluer l'amélioration ou la persistance des symptômes. Si c'est le cas, un ajustement des doses pourrait être nécessaire (103).

L'observance du traitement est cruciale pour corriger une carence en vitamine B12. Un usage moins fréquent des suppléments ou à des posologies inadaptées peut compromettre la reconstitution des réserves de vitamine B12. Il est important de suivre scrupuleusement les prescriptions médicales pour maintenir des taux adéquats de vitamine B12 (107).

La prise en charge d'une carence en vitamine B12 repose donc sur un diagnostic suivi d'une approche qui prend en compte la cause et la sévérité de la carence. Les choix thérapeutiques doivent ainsi s'appuyer sur l'origine de la carence (qu'elle soit alimentaire,

médicamenteuse, liée à une malabsorption ou d'origine génétique), la sévérité des symptômes ainsi que sur les préférences et contraintes du patient.

Il est important d'individualiser le traitement en fonction des besoins spécifiques de chaque patient, en tenant compte de ses antécédents médicaux, de son régime alimentaire, et de ses traitements en cours.

Un suivi des taux sériques et des symptômes est nécessaire pour évaluer l'efficacité du traitement et ajuster les doses si nécessaire.

La synthèse présentée dans cette première partie a permis de poser les bases d'une prise en charge adaptée des carences en vitamine B12.

Afin de compléter cette réflexion, il est désormais nécessaire d'examiner les stratégies de supplémentation actuellement décrites dans la littérature, en tenant compte de la diversité des approches selon les pays et les recommandations officielles.

Cette revue apportera un éclairage complémentaire sur la place respective des différentes formes galéniques et modalités thérapeutiques, avant d'aborder, dans un troisième temps, le rôle du pharmacien, acteur central à la fois dans la prévention et le conseil.

II) Revue des stratégies de supplémentation en vitamine B12 en pratique

Les stratégies de supplémentation varient en fonction des pays. En France, c'est la CNCbl qui est la plus largement utilisée (44).

A) Carences Congénitales en Vitamine B12

Déficit en facteur intrinsèque liant le cobalamine (CblIF)

- Traitement de charge : 1 mg d'hydroxocobalamine (OH-Cbl) ou de cyanocobalamine (CN-Cbl) en intramusculaire (IM)/jour en cas de pancytopenie sévère jusqu'à résolution.
- Après résolution, l'espacement des doses est basé sur les résultats des paramètres biologiques.
- A long terme : les patients se stabilisent généralement avec des injections tous les 6 mois de 1 mg de CN-Cbl ou OH-Cbl (93).

Syndrome d'Imerslund-Grasbeck (IGS)

- 1 mg IM OH-Cbl/jour pendant 10 jours, puis 1/mois à vie, ou

- 1 mg IM OH-Cbl/CN-Cbl/jour en cas de pancytopénie sévère jusqu'à résolution, avec suivi de l'espacement selon les paramètres biologiques.
- à long terme : les patients se stabilisent sur des injections tous les 6 mois de 1 mg de CN-Cbl ou OH-Cbl, avec une surveillance attentive (93).

Déficit de Cobalamine

- Traitement de charge : 1 mg IM OH-Cbl/jour, fréquence ajustée selon la réponse métabolique, ou
- Traitement d'attaque de 0,5 à 1 mg IM OH-Cbl ou CN-Cbl/jour pendant 4 à 8 semaines, suivie d'un traitement entretien de 0,5 à 1 mg/semaine d'OH-Cbl (93).

Déficit en Transcobalamine II

- Traitement : 1mg IM de OH-Cbl ou CN-Cbl/semaine à vie (93).

On remarque une préférence pour l'hydroxycobalamine dans le traitement des carences congénitales en vitamine B12. Ce choix est de nouveau expliqué par sa meilleure rétention et sa capacité à partiellement éviter le processus de métabolisation.

B) Carences Acquises en Vitamine B12

Il n'existe pas de recommandations uniformisées internationales sur la manière de supplémenter (93).

La méthode dite « classique » en France, couramment utilisée est :

- 1 ampoule de CN-Cbl/jour pendant 1 semaine
- puis 1/semaine pendant 1 mois
- et enfin 1/mois jusqu'à normalisation (109).

Carence alimentaire

- 1 mg CN-Cbl par voie orale/jour pendant 1 à 2 mois.

En France, selon le groupe CAREB12,

- 1 mg de CN-Cbl par voie orale/jour pendant 1 mois, puis 125 µg à 1 mg/jour jusqu'à correction de la cause (93) ou
- 1 mg de CN-Cbl IM/jour pendant 1 semaine, puis 1/semaine pendant 1 mois, puis 1/mois pendant 1 à 3 mois jusqu'à correction (93).

Anémie pernicieuse

Recommandation générale :

- 1mg/semaine pendant 1 mois en introduction puis 1mg/mois en IM (41).

En *Colombie-Britannique*,

- 1 mg de CN-Cbl par voie orale quotidiennement.

En *France*, les recommandations du Groupe de Recherche CARE B12 (CARE B12 est un groupe de recherche qui travaille sur les carences en vitamine B12 situé à Strasbourg et animé par E. Andres.)

- 1 mg de CN-Cbl par voie orale quotidiennement à vie (88,93) ou
- 1 mg de CN-Cbl IM/jour pendant 1 semaine, puis 1/semaine pendant 1 mois, puis mensuellement à vie (88, 93) et 1mg/jour en complément si le patient présente des symptômes neurologiques.

Au *Pays-Bas*, l'Institut Néerlandais de la Santé - Compass Pharmacothérapeutique propose

- Traitement d'attaque : 10 injections de 1 mg OH-Cbl à des intervalles d'au moins 3 jours
- Traitement d'entretien de 1 mg 1 fois tous les 2 mois ou 300 µg/mois, pour un supplément à vie si la cause sous-jacente n'est pas résolue.

En cas de troubles neurologiques évidents : 1 mg 1 ou 2 fois/semaine pendant 2 ans (54, 93).

Une étude montre qu'une saturation des récepteurs intestinaux via une supplémentation par voie orale peut être efficace (41).

Maladie de Crohn

- 1mg CN-Cbl IM toutes les 1 à semaine pour la maladie de Crohn (54).

Malabsorption

- 1mg IM tous les 2 mois à vie pour la malabsorption (54).

La maladie de Crohn ou un syndrome de malabsorption du à une maladie coeliaque nécessite une surveillance en raison de l'inflammation provoquée (41).

Pour la chirurgie bariatrique

La supplémentation orale, sublinguale ou buvable peut aller de doses de 350 µg à de doses de 1000 µg/jour, (54) alors que la voie parentérale nécessite en général une dose de 1000µg/mois (54).

- En prévention : 1000µg/mois
- Pour une carence : en général 1000µg/jour pour corriger.
- Pour une faible carence ou après l'intervention : 350µg/jour par voie orale
- Si l'alimentation du patient est correcte on peut suppléer à raison de 50 µg à 150 µg de B12 par voie orale/jour ou 1 injection de 1000µg 2 fois/an.

En cas de carence sévère on préconise plusieurs injectons pour reconstituer les stocks. Si l'on note l'amélioration de l'alimentation et normalisation des taux de B12, on peut arrêter les injections (54).

Pour les cas d'intoxication au protoxyde d'azote

- Dans un premier temps l'arrêt de la consommation est nécessaire, puis on procède à la supplémentation en vitamine B12. En effet, la première condition est indispensable sinon le protoxyde d'azote va continuer d'inactiver la vitamine B12.
- 1 mg OHCbl tous les 2 jours pendant 2 semaines jusqu'à amélioration des symptômes neurologiques.

Possibilité de proposer un accompagnement en addictologie pour maintenir l'abstinence. La prise par voie orale peut être proposée également car il n'y a pas d'atteinte de l'intégrité intestinale (111).

Patients sans atteinte neurologique

Au *Royaume Uni*, le British National Formulary (BNF) recommande 1 mg IM OH-Cbl 3/ semaine pendant 2 semaines afin de reconstituer les réserves, suivi d'une dose d'entretien de 1 mg IM OH-Cbl tous les 3 mois (54, 93).

Patients avec atteinte neurologique

- Au *Royaume Uni*, 1 mg IM OH-Cbl tous les 2 jours jusqu'à amélioration clinique, puis 1 mg IM OH-Cbl tous les 2 mois en entretien (54, 93).
- En *Colombie Britannique*, 1 mg IM/SC de CN-Cbl/jour pendant 1 à 5 jours, suivi de 1 à 2 mg de CN-Cbl par voie orale quotidiennement. Surveillance de la normalisation du sérum B12 après 4 à 6 mois (93).
- En *France*, 1 mg quotidiennement pendant 1 à 3 mois.

Cas limites/sub-cliniques

- Au *Royaume-Uni*, 50 ug par voie orale/jour de CN-Cbl (93).
- En *Australie*, 50 à 200 ug par voie orale/jour (93).

Pour rappel, un cas sub-clinique inclurait les patients présentant des tests biologiques en faveur d'une carence mais sans manifester de symptômes cliniques apparents.

Pour les végétariens/végétaliens

- 1mg par voie orale jusque'à normalisation puis 15ug en entretien (88) ou
- 250ug tous les 10 jours par voie orale (41).

Pour les femmes enceintes

Les recommandations du Royaume-Uni pour le traitement de l'anémie pernicieuse et des autres anémies macrocytaires dues à la carence en vitamine B12 pendant la grossesse :

- Sans atteinte neurologique : OHCbl IM : 1 mg trois fois/semaine pendant 2 semaines initiales, puis 1 mg tous les 2 à 3 mois.
- Avec atteinte neurologique : OHCbl IM : 1 mg par jour tous les 2 jours jusqu'à amélioration complète, puis 1 mg tous les 2 mois (110).

Pour les nourrissons avec carence clinique

Un nourrisson né d'une mère ayant des réserves suffisantes en vitamine B12 dispose de réserves hépatiques de 25 mg de vitamine B12 à la naissance et reçoit 0,25 mg/jour à travers le lait maternel, s'il est exclusivement allaité (79).

En Australie, l'Hôpital Royal pour Enfants de Melbourne propose :

- 250 µg à 1 mg IM OH-Cbl (préféré) ou CN-Cbl tous les 2 jours pendant 1 à 2 semaines, puis passer à 250 µg IM/semaine jusqu'à amélioration clinique, avant de passer au traitement oral.
- Pour les enfants plus âgés avec une carence légère : 1 mg orale/jour (93).

Bien qu'une prise orale de B12 soit considérée aussi efficace qu'une injection dans les situations qui le permettent, les recommandations semblent s'orienter vers des injections de cyanocobalamine dans de nombreuses situations.

On constate également la disparité de la pratique concernant la prise en charge d'une carence en vitamine B12. Cela met en évidence la nécessité d'une prise en charge individualisée.

Malgré la diversité des traitements proposés à l'international, on peut cependant détacher quelques grands principes communs dans le choix de la prise en charge :

- 1) Diagnostiquer la cause pour adapter la stratégie. Pour les atteintes neurologiques et hématologiques sévères, une correction rapide par voie parentérale est recommandée.
- 2) Traiter la cause si c'est possible (malnutrition, intoxication par exemple).
- 3) Choisir la bonne voie d'administration : en fonction de l'intégrité intestinale, de la sévérité des symptômes et du profil du patient.
- 4) Prévoir un traitement d'attaque afin de reconstituer les stocks hépatiques, par voie injectable.
- 5) Mettre en place un traitement d'entretien adapté, à vie si la cause est irréversible.
- 6) Chercher des déficits associés comme le déficit en B9 et en fer (88).
- 7) Réaliser un suivi biologique et un suivi des manifestations cliniques.

Cette revue renforce la validité des repères de prise en charge proposés précédemment.

En général, les formes injectables sont privilégiées et la forme orale vient ensuite pour les carences légères ou la prévention. On constate aussi que l'OH-Cbl et la CN-Cbl sont les formes préférentielles. Les voies d'administration choisies en fonction de l'indication sont les mêmes, ce qui renforce leur validation mais ne permet pas d'ouvrir la supplémentation vers d'autres alternatives.

Néanmoins, on remarque tout de même quelques divergences notamment des écarts dans les posologies, dans le rythme d'administration ou parfois dans la forme choisie.

INDICATION	VOIE	FORME	TRAITEMENT D'ATTAQUE	TRAITEMENT D'ENTRETIEN
Déficit en facteur intrinsèque (CblIF)	IM	OH-Cbl ou CN-Cbl	1 mg/j jusqu'à résolution	1 mg/6 mois
Syndrome d'Imerslund-Gräsbeck	IM	OH-Cbl ou CN-Cbl	1 mg/j pendant 10 j	1 mg/mois à vie
Déficit en cobalamine (cblC, etc.)	IM	OH-Cbl ou CN-Cbl en attaque	0.5-1 mg/j pendant 4-8 sem	0.5-1 mg/sem
Déficit en transcobalamine II	IM	OH-Cbl ou CN-Cbl	—	1 mg/sem à vie
Carence sans atteinte neuro	IM	OH-Cbl	1 mg 3×/sem pendant 2 sem	1 mg/3 mois
Carence avec atteinte neuro	IM	OH-Cbl	1 mg/2 jours jusqu'à amélioration	1 mg/2 mois
Anémie pernicieuse	IM	CN-Cbl	1 mg/j 1 sem → 1/sem 1 mois	1 mg/mois à vie
Carence alimentaire	PO	CN-Cbl	1 mg/j pendant 1 mois	125 µg à 1 mg/j
Post chirurgie bariatrique	PO ou IM	CN-Cbl	350-1000 µg/j	1000 µg IM tous les 2 mois ou 100µg/j
Protoxyde d'azote	IM	OH-Cbl	Arrêt consommation 1 mg/2 jours pendant 2 sem	—
Cas subcliniques	PO	CN-Cbl	50 µg/j	—
Végétariens/végétaliens	PO	CN-Cbl	1 mg/j	15 µg/j ou 250 µg/10 j
Grossesse sans atteinte neuro	IM	OH-Cbl	1 mg 3×/sem 2 sem	1 mg/2 mois
Grossesse avec atteinte neuro	IM	OH-Cbl	1 mg/2 jours	1 mg/2 mois
Nourrisson carencé	IM	OH-Cbl	250 µg-1 mg/2 j pendant 1 à 2 sem	250 µg/sem
Enfant carence légère	PO	CN-Cbl	1 mg/j	—

Tableau VIII : Les stratégies de supplémentation en vitamine B12 en fonction de l'étiologie de la carence.

Les données issues de la littérature montrent la diversité des stratégies de supplémentation en vitamine B12, selon l'étiologie, les habitudes thérapeutiques et l'accessibilité aux formes galéniques. Cette revue illustre également l'absence d'une stratégie universelle sur la prise en charge de la carence en vitamine B12.

Ces observations mettent en évidence le besoin d'une prise en charge individualisée, mais aussi le rôle clé des professionnels de santé dans l'accompagnement thérapeutique, en particulier du pharmacien, en première ligne dans le parcours de soin. En effet, à travers ses missions de conseil, de prévention, d'identification des situations à risque et de sécurisation de l'usage des spécialités ou compléments alimentaires, le pharmacien occupe une position stratégique dans la gestion des carences en vitamine B12.

La dernière partie de cette thèse s'intéresse donc à détailler la place que doit occuper le pharmacien dans la prise en charge globale des patients concernés.

III) Le rôle du pharmacien dans la prévention et dans la prise en charge des carences en vitamine B12

Après avoir décrit les stratégies de la prise en charge et exploré les principes thérapeutiques du traitement de la carence en vitamine B12, cette dernière partie s'attache à analyser le rôle du pharmacien dans la prévention et l'accompagnement des patients dans le cadre d'une carence en vitamine B12. En raison de son accessibilité, de sa proximité avec la population et de son expertise médicamenteuse, le pharmacien d'officine occupe une position privilégiée dans l'identification des situations à risque, l'orientation diagnostique et la sécurisation de la prise en charge.

A) Le pharmacien, acteur central de la prévention

Le pharmacien occupe une place importante dans la prévention des carences en vitamine B12 en raison de son accessibilité. Il est fréquemment sollicité par des patients présentant des symptômes peu spécifiques ou des demandes spontanées de supplémentation.

De manière générale, il joue un rôle clé dans l'orientation et le conseil des patients. En effet, ce professionnel de santé est facilement accessible sans rendez-vous et le pharmacien est aussi souvent le premier interlocuteur vers lequel se tournent les patients : en première ligne du parcours de soin, il offre une approche proactive de prévention.

Dans le cadre d'une carence en vitamine B12, le pharmacien peut identifier les situations à risque, notamment chez les patients suivant un régime végétalien, les personnes âgées ou encore les personnes suivant certains traitements susceptibles d'entraîner une carence en vitamine B12. Il pourra sensibiliser sur le risque de carence et éventuellement sur leurs besoins en supplémentation.

Face aux patients présentant des facteurs de risque, le pharmacien peut aussi être amené à identifier des signes d'alerte, en particulier s'il existe une anémie ou des manifestations neurologiques. Le pharmacien pourra informer et orienter le patient vers son médecin, qui pourra réaliser un diagnostic si nécessaire.

L'une des missions du pharmacien est de veiller à la bonne compréhension des traitements et à une utilisation dans les bonnes conditions. Il est particulièrement bien placé pour identifier les interactions médicamenteuses qui pourraient influencer sur l'absorption de la vitamine B12.

Ainsi, le pharmacien intervient à la fois dans la prévention, le repérage et l'orientation des patients vers une prise en charge adaptée.

B) Le conseil au comptoir

Le conseil officinal constitue un autre volet important de la prise en charge. Chez les patients présentant une insuffisance d'apport, le pharmacien peut proposer des conseils sur l'alimentation, en rappelant les aliments riches en vitamine B12. Parmi ces aliments, on trouve notamment les viandes, abats, poissons, crustacés, les œufs ainsi que les produits laitiers, qui sont les sources alimentaires principales de vitamine B12 (cf tableau page 100). Chez les patients suivant des régimes spécifiques, le pharmacien pourra leur recommander des aliments enrichis ou des compléments alimentaires adaptés.

De fait, en ce qui concerne la supplémentation, le pharmacien peut conseiller les différentes formes disponibles en fonction de la gravité de la carence.

Pour une carence légère, il recommandera généralement les comprimés, qui doivent être pris le matin avec un verre d'eau pour garantir une absorption optimale. Ces comprimés ne sont pas remboursés et sont disponibles en vente libre.

Un des risques majeurs avec les compléments alimentaires est l'automédication excessive, une tendance croissante parmi les patients qui s'auto-diagnostiquent une carence et augmentent leurs doses sans suivi médical. Le pharmacien a ici un rôle clé à jouer pour dissuader les patients de prendre des compléments à des doses trop élevées, non nécessaires ou les cures cumulatives pour tous types d'indications différentes. Suivant la raison de la supplémentation, il vaut mieux faire les cures une à une dans certains cas. Aussi, certaines vitamines peuvent présenter des risques en cas d'hypervitaminose. Il faut toujours se poser la question de l'utilité de la cure et ne pas oublier de se renseigner sur les cures éventuelles déjà en cours.

S'il y a mise en place d'un traitement, le pharmacien veillera au bon usage et à la bonne observance du traitement institué.

Lorsqu'il y a une demande spontanée de vitamine B12, le pharmacien doit questionner le patient afin de comprendre le motif réel de la demande. En effet, demander pourquoi pourrait permettre de détecter une carence nutritionnelle, une automédication basée sur une influence médiatique ou encore une tentative de dissimulation d'usage de protoxyde d'azote (N_2O), dont les complications neurologiques sont graves et directement liées à une inactivation fonctionnelle de la vitamine B12 (112). Ainsi en engageant un dialogue le pharmacien peut détecter différentes situations.

C) Gestion de la pénurie de vitamine B12 en ampoule

Au cours de l'année 2024, une crise d'approvisionnement a touché la vitamine B12 injectable en France. Les décisions tarifaires du CEPS (Comité économique des produits de santé) seraient en cause.

D'après l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), les difficultés viennent de l'arrêt de production par les laboratoires Zentiva et Substipharma, lié à des problèmes de fabrication, mais aussi de rentabilité.

En effet, selon Pierre-Olivier Variot, président de l'USPO (Union des syndicats de pharmaciens d'officine), la baisse des prix imposée par le CEPS aurait rendu la fabrication de la B12 injectable non viable pour un des laboratoires, provoquant son retrait (113).

La question soulevée par Pierre-Olivier Variot montre le dilemme des économies de santé publique : le CEPS en cherchant à maîtriser les coûts, aurait négligé l'impact sur la disponibilité des traitements essentiels. Cette situation est révélatrice d'un problème plus vaste dans l'industrie pharmaceutique, où la rentabilité devient cruciale pour la production de médicaments de faible coût mais essentiels (111).

L'ANSM suggérait que les pharmaciens privilégient la délivrance de la forme orale (comprimés), ce qui nécessite une démarche pédagogique avec les patients en expliquant le contexte.

Cependant, cette solution a des limites : les comprimés de B12 ne sont pas remboursés (Une boîte de 24 comprimés de 250 µg coûte entre 7 et 10 euros selon le fournisseur), ce qui peut poser un problème financier pour certains patients.

Cette pénurie posait un risque plus important pour les patients qui dépendent des traitements injectables, comme ceux souffrant de troubles de l'absorption (exemple : maladie de Crohn, chirurgie gastrique), pour qui les comprimés ne sont pas adaptés.

Les stocks de vitamine B12 en solution injectable intramusculaire et buvable, étaient alors réservés en priorité aux patients nécessitant une supplémentation par injection ou ceux ayant des besoins médicaux spécifiques non couverts par la forme orale.

L'ANSM a ainsi émis des recommandations pour éviter toute rupture dans la chaîne de traitement des patients vulnérables.

Dans ce contexte, les pharmaciens étaient appelés à :

- Prioriser la distribution injectable aux cas critiques : les ampoules étant réservées « aux patients présentant une ordonnance mentionnant une administration par injection intramusculaire ou rédigée par un médecin hospitalier spécialiste en oncologie, hématologie ou compétent en cancérologie. » d'après le courrier de l'ANSM de

Novembre 2024 (voir annexe). Les cas critiques sont donc les personnes souffrant d'un syndrome de malabsorption et ne pouvant pas recevoir de vitamine B12 par voie orale comme ceux souffrant de la maladie de Biermer ou ayant subi une gastrectomie totale. L'ANSM soulignait également l'importance de réserver les ampoules injectables aux personnes recevant des chimiothérapies de pémétréxed afin de prévenir les anémies.

- Encourager l'utilisation des comprimés de B12 : L'ANSM invite à proposer la vitamine B12 en comprimé pour les patients pour qui cette forme est efficace, comme les individus ayant une simple carence nutritionnelle ou suivant un régime végétalien strict. Cette forme est toutefois non remboursée, posant des enjeux financiers pour certains patients. Le coût de la boîte (une dizaine euros) peut représenter un obstacle chez certains patients à l'idée d'un produit non remboursé. Il faut préciser qu'avec une supplémentation orale de 250 ug tous les 10 jours en entretien, soit 3 comprimés par mois, la boîte de 24 comprimés peut servir pour une période de 8 mois. Le coût est ainsi perçu comme moins onéreux.
- Informer et sensibiliser les patients : Les professionnels doivent expliquer aux patients l'importance de cette priorisation pour les cas critiques et conseiller sur l'efficacité de la B12 orale lorsque cela est possible. (111, 113)

Depuis Mars 2025, les ampoules buvables et injectables de vitamine B12 sont de nouveau disponible dans les officines.

CONCLUSION

La vitamine B12 occupe une place singulière parmi les micronutriments en raison de la complexité de son absorption, de l'importance de ses fonctions biologiques et des conséquences potentiellement sévères de sa carence. À travers l'analyse de sa physiologie, de ses mécanismes de transport et de ses implications cliniques, cette thèse met en évidence la nécessité d'une approche rigoureuse et adaptée dans le dépistage et la prise en charge des déficits.

Dans un contexte marqué par le vieillissement de la population, l'évolution des habitudes alimentaires, la fréquence croissante des pathologies chroniques, la carence en vitamine B12 constitue un enjeu dont l'importance est amenée à croître.

Si les stratégies thérapeutiques actuelles permettent une prise en charge efficace des carences vitaminiques, elles doivent néanmoins être adaptées à chaque situation clinique, en tenant compte de l'étiologie, de la sévérité des manifestations et des caractéristiques propres au patient.

Certaines limites persistent notamment l'impact d'une carence subclinique, les variabilités interindividuelles des réponses aux traitements, ou encore l'hétérogénéité des recommandations existantes selon les pays. Ces éléments soulignent la nécessité d'une prise en charge individualisée, prenant en compte l'identification de l'étiologie, l'évaluation de la sévérité clinique et biologique, et l'adaptation des modalités de supplémentation.

Par ailleurs, le développement de différentes formes galéniques alternatives, moins invasives que la voie intramusculaire, constitue un axe de recherche prometteur qui permettrait de mieux s'adapter aux besoins des patients, notamment en pédiatrie.

En définitive, il apparaît essentiel de renforcer la sensibilisation concernant l'équilibre des apports en vitamines et à l'accompagnement des populations vulnérables, afin de prévenir les conséquences d'une carence et à promouvoir un état de santé optimal.

A ce titre, le pharmacien d'officine, apparaît comme un acteur clé, à la croisée de la prévention, du dépistage et de l'accompagnement thérapeutique. Par sa proximité avec les patients et son rôle dans le système de santé, il contribue activement à l'optimisation de la prise en charge des carences en vitamine B12. Plus récemment, les pharmaciens ont également joué un rôle de coordinateurs de santé, notamment lors de la période de pénurie d'approvisionnement, en étant à l'écoute des patients et en proposant des solutions adaptées.

Ainsi, la prise en charge de la carence en vitamine B12 ne se limite pas à une simple supplémentation mais s'inscrit dans une approche globale et individualisée du patient.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) : ANSES, France. Site disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-vitamines#:~:text=Les%20vitamines%20sont%20des%20substances,est%20incapable%20de%20les%20fabriquer.> (page consultée le 15/02/2024).
- (2) : Larousse, France. Site disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/vitamine/82243> (page consultée le 15/02/2024).
- (3) : McEldrew EP, Lopez MJ, Milstein H. Vitamin A. 2023 Jul 10.
- (4) : ANSES, France. Site disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-caroténoïdes-provitaminiques.> (page consultée le 15/02/2024)
- (5) : CONSTANTIN MANOLESCU, Daniel. Niveaux de vitamine A mesurés dans le sang de cordon ombilical et développement des nouveaux-nés. Mémoire : Médecine : Université de Montréal : 2009. p2-5.
- (6) : Kordiak J, Bielec F, Jabłoński S, Pastuszek-Lewandoska D. Role of Beta-Carotene in Lung Cancer Primary Chemoprevention: A Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. *Nutrients*. 2022 Mar 24.
- (7) : Piga R, van Dartel D, Bunschoten A, van der Stelt I, Keijer J. Role of Frizzled6 in the molecular mechanism of beta-carotene action in the lung. *Toxicology*. 2014 Jun 5.
- (8) : Timoneda J, Rodríguez-Fernández L, Zaragoza R, Marín MP, Cabezuelo MT, Torres L, Viña JR, Barber T. Vitamin A Deficiency and the Lung. *Nutrients*. 2018 Aug 21.
- (9) : VIDAL, France. Site disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/30030-le-cas-particulier-de-la-vitamine-d.html>. (page consultée le 15/02/24).
- (10) : Tissandié E, Guéguen Y, Lobaccaro JM, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées ; Vitamin D: metabolism, regulation and associated diseases ; *Med Sci (Paris)*. 2006 Dec 22.
- (11) : VIDAL, France. Site disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-e-tocopherols-tocotrienols.html> . (page consultée le 15/02/2024).
- (12) : Traber MG, Head B. Vitamin E: How much is enough, too much and why! *Free Radic Biol Med*. 2021 Dec.
- (13) : GUIGA Mohammed Saber, Vitamine E : Métabolisme, rôle physiologique. Intérêt et risques d'une supplémentation. Thèse de Pharmacie. Université de Lorraine. 2019. p15
- (14) : Nutrixéalinfo, France. Site disponible sur : <https://nutrixéal-info.fr/index/vitamine-e-tocopherols-tocotrienols/> (page consultée le 03/2/25)
- (15) : VIDAL, France. Site disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-k-phytomenadione-menaquinones.html>. (page consultée le 15/02/2024)
- (16) : Biomnis, Vitamine K, précis de bio pathologie analyses médicales spécialisées, 2013.
- (17) : ANSES, France. Site disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-c> (page consultée le 15/02/24)
- (18) : HAS. Argumentaire. Dosage de la vitamine C dans le sang. Mai 2018.

- (19) : TEMPERMAN, Manon. Les bénéfices santé de la vitamine C revisités : Zoom sur la nouvelle forme liposomale. Thèse d'exercice : Pharmacie : Lille. 2020. Page 32.
- (20) : Nutrixéalinfo, France. Site disponible sur : <https://nutrixéal-info.fr/dossier-vitamine-c/>. (Page consultée le 10/02/2025).
- (21) : Mallat J, Lemyze M, Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient! J Thorac Dis. 2016.
- (22) : Tetsuka, S., Hashimoto, R. Alcohol-Related Central Nervous System Disorders Associated with Vitamin B Deficiency. SN Compr. Clin. Med. 3, 528–537 (2021).
- (23) : VIDAL, France. Site disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/riboflavine-3050.html#:~:text=La%20riboflavine%2C%20ou%20vitamine%20B2,deux%20cofacteurs%20essentiels%20aux%20flavoprot%C3%A9ines>. (Page consultée le 12/02/2025)
- (24) : Balasubramaniam S, Christodoulou J, Rahman S. Disorders of riboflavin metabolism. J Inherit Metab Dis. 2019 Jul.
- (25) : Biomis, Vitamine B2, précis de bio pathologie analyses médicales spécialisées, 2013.
- (26) : Laboratoire Lescruyer, France. Site disponible sur : https://www.laboratoire-lescruyer.com/nos-actifs/vitamine-b2-riboflavine?srsId=AfmBOorCUY6lqqBCqJoZx-F5TS24hlfrAQLXLpETIRE5DwREWrGLFVj_. (Page consultée le 12/02/2025).
- (27) : Wuerch E, Urgoiti GR, Yong VW. The Promise of Niacin in Neurology. Neurotherapeutics. 2023 Jul;20.
- (28) : Gerald F. Combs, James P. McClung, Chapter 16 - Pantothenic Acid, The Vitamins (Fifth Edition), Academic Press, 2017, Pages 387-398
- (29) : Cahier de formation biologie médicale Bioforma n°38, Les vitamines, 2007, Pages 127 - 132.
- (30) : Vidal, France. Site disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b6-pyridoxine.html> (Page consultée le 13/02/25)
- (31) : Biomis, Vitamine B8, précis de bio pathologie analyses médicales spécialisées, 2013.
- (32) : Rodríguez Meléndez R. Importancia del metabolismo de la biotina [Importance of biotin metabolism]. Rev Invest Clin. 2000 Mars.
- (33) : ANSES, France. Site disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/tout-savoir-sur-la-vitamine-b9>. (page consultée le 15/02/2024).
- (34) : MDS Manuels, France. Site disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/vitamines/carence-en-vitamine-b12>. (Page consultée le 13/02/25).
- (35) : Bigard, X, Guezennec Charles-Yannick, Nutrition du Sportif, Elsevier Masson.
- (36) : Larousse, France. Site disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hypervitaminose/41121>. (Page consultée le 13/02/25).
- (37) : Larousse, France. Site disponible sur : <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/carence/13271> (Page consultée le 13/02/2025).
- (38) : Société Chimique de France, France. Site disponible sur : <https://new.societechimiquedefrance.fr/produits/vitamine-b12/> (page consultée le 13/03/2024)
- (39) : Biomis, Vitamine B12, Précis de bio pathologie analyses médicales spécialisées, 2012.

- (40) : Loup-Leuciuc A, Loup P-J, Lombardi T, Samson J, Carence en vitamine B12 (1ère partie) : mise au point, *Med Buccale Chir Buccale*. Volume 17, Number 3, 3 Août 2011, p.211-224
- (41) : A Ankar, A Kumer, Vitamin B12 Deficiency, National Library of Médecine, StatPearls, October 22, 2022, [Updated 2024 Sep 10].
- (42) : Anses. (2021). Actualisation des références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour les populations spécifiques (nourrissons, enfants, adolescents, femmes enceintes ou allaitantes et personnes âgées). (saisine 2018-SA-0238). Maisons-Alfort : Anses, 13 p, 75 p.
- (43) : ResearchGate, Site disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Mecanisme-dabsorption-de-la-vitamine-B12-modifie-dapres-Tanner-et-al-2012_fig8_324436758. Page consultée le 20/03/2024).
- (44) : Ghammad W, Sarthou A, Dutkiewicz M, Védie B, Neveux N, Le Guillou E, Soret L, Auditeau C, Dragon-Durey MA, Darnige L. Maladie de Biermer avec dosage de vitamine B12 faussement normal par interférence avec les anticorps anti-facteur intrinsèque : à propos d'un cas. *Ann Biol Clin* 2023 ; 81(5) : 531-539 p.
- (45) : Mondesert, E., Eiden, C., Peyriere, H., Formoso, A., Corti, L., Cristol, J. P., & Badiou, S. (2023). Functional vitamin B12 deficiency is a consistent feature in hospital admissions for neurological disorders due to the use of nitrous oxide. *Clinical Toxicology*, 61(9), 674–679.
- (46) : Lyon, P.; Strippoli, V.; Fang, B.; Cimmino, L. B Vitamins and One-Carbon Metabolism: Implications in Human Health and Disease. *Nutrients* 2020, 12, 2867.
- (47) : Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr*. 2004.
- (48) : Brosnan JT, Brosnan ME. The sulfur-containing amino acids: an overview. *J Nutr*. 2006 Jun.
- (49) : Selhub J., Annual review of nutrition. Volume 19, Juillet 1999, p.217-276.
- (50) : Demuth, K ; Drunat, S ; Paul, JL ; Moatti, N, Hyperhomocystéinémie et athérosclérose., *Med Sci (Paris)*, 2000, Vol. 16, N° 10; p.1081-90.
- (51) : Kister Alexander, Kister Ilya., Overview of myelin, major myelin lipids, and myelin-associated proteins. Volume 10, 2022.
- (52) : Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *Biomed Res Int*. 2021 Jul 13.
- (53) : Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, Jacobsen DW, Blom HJ. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016 Jun 27.
- (54) : Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, Ahmadi KR, Harrington DJ. Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency - clinical and laboratory pitfalls. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021 Sep.
- (55) : MDS Manuels, France. Site disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence,-d%C3%A9pendance-et-toxicit%C3%A9-des->

vitamines/carence-en-vitamine-b12#%C3%89tiologie_v44325111_fr. (Page consultée le 15/06/24).

(56) : MDS Manuels, France. Site disponible sur : https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/gastrite-et-ulc%C3%A8re-gastroduod%C3%A9nal/gastrite-atrophique-m%C3%A9taplasique-auto-immune#%C3%89tiologie_v54074359_fr. (Page consultée le 15/06/2024).

(57) : HAS : Chirurgie de l'obésité. Site disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/brochure_obesite_patient_220909.pdf. (Page consultée le 15/06/2024).

(58) : HAS : Chirurgie de l'obésité : Le Bypass gastrique. Site disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche_technique_bypass_080909.pdf (Page consultée le 01/03/2025).

(59) : HAS : Chirurgie de l'obésité : La gastrectomie longitudinale. Site disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche_technique_gastrectomie_080909.pdf (Page consultée le 01/03/2025)

(60) : HAS : Chirurgie de l'obésité : L'anneau ajustable. Site disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche_technique_anneau_gastrique_080909.pdf. (Page consultée le 01/03/2025)

(61) : MDS Manuals, France. Site disponible : https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/pancr%C3%A9atite/pancr%C3%A9atite-chronique#Causes_v35255672_fr (Page consultée le 01/03/2025)

(62) : Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépatogastroentérologie. Site disponible sur : <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/anemies-carences-ferriprives-et-vitaminiques/#:~:text=L'inflammation%20chronique%20est%20une,an%C3%A9mie%20occasionnelle%20dans%20les%20MICI>. (Page consultée le 15/06/2024).

(63) : ScienceDirect. Site disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866323006859?via%3Dihub>. (Page consultée le 15/06/2024).

(64) : NICE (National Institute for Health and Care Excellence), site disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng239/resources/vitamin-b12-deficiency-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-66143904531397>. (page consultée le 03/10/2024)

(65) : Mondesert, E., Eiden, C., Peyriere, H., Formoso, A., Corti, L., Cristol, J. P., & Badiou, S. (2023). Functional vitamin B12 deficiency is a consistent feature in hospital admissions for neurological disorders due to the use of nitrous oxide. *Clinical Toxicology*, 61(9), 674–679

(66) : Lucas A, Noyce AJ, Gernez E, El Khoury JM, Garcon G, Cavalier E, Antherieu S, Grzych G. Nitrous oxide abuse direct measurement for diagnosis and follow-up: update on kinetics and impact on metabolic pathways. *Clin Chem Lab Med*. 2024 Feb 21.

(67) : Mark G. Ward, Viraj C. Kariyawasam, Sathis B. Mogan, Kamal V. Patel, Maria Pantelidou, Agata Sobczyńska-Malefora, François Porté, Nyree Griffin, Simon H. C. Anderson, Jeremy D. Sanderson, Dominic J. Harrington, Peter M. Irving, Prevalence and

- Risk Factors for Functional Vitamin B₁₂ Deficiency in Patients with Crohn's Disease, *Inflammatory Bowel Diseases*, Volume 21, Issue 12, 1 December 2015, Pages 2839–2847.
- (68) : Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, Cullum-Dugan D, Lucus D. How prevalent is vitamin B(12) deficiency among vegetarians? *Nutr Rev*. 2013 Feb.
- (69) : Paul C, Brady DM. Comparative Bioavailability and Utilization of Particular Forms of B12 Supplements With Potential to Mitigate B12-related Genetic Polymorphisms. *Integr Med (Encinitas)*. 2017 Feb.
- (70) : Robert Clarke, Helga Refsum, Jacqueline Birks, John Grimley Evans, Carole Johnston, Paul Sherliker, Per M Ueland, Joern Schneede, Joseph McPartlin, Ebba Nexo, John M Scott, Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons¹², *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 77, Issue 5, 2003, Pages 1241-1247
- (71) : Cruz-Rodríguez J, Díaz-López A, Canals-Sans J, Arija V. Maternal Vitamin B12 Status during Pregnancy and Early Infant Neurodevelopment: The ECLIPSES Study. *Nutrients*. 2023.
- (72) : Finkelstein JL, Fothergill A, Krisher JT, Thomas T, Kurpad AV, Dwarkanath P (2021) Maternal vitamin B₁₂ deficiency and perinatal outcomes in southern India.
- (73) : Bermejo F, Algaba A, Guerra I, Chaparro M, De-La-Poza G, Valer P, Piqueras B, Bermejo A, García-Alonso J, Pérez MJ, Gisbert JP. Should we monitor vitamin B12 and folate levels in Crohn's disease patients? *Scand J Gastroenterol*. 2013 Nov.
- (74) : Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel Clin Nutr. 2020;39:632-53.
- (75) : Yakut, M. · Ustün, Y. · Kabaçam, G.
Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases
Eur J Intern Med. 2010; 21:320-323.
- (76) : HAFERLACH Torsten, BACHER Ulrike, THEML Harald, DIEM Heinz- Atlas de poche Hématologie. 4.4 : Anémies macrocytaires. Edition Lavoisier, 3ème édition, 2014, 189-192 p.
- (77) : Castle WB. Megaloblastic anemia. *Postgrad Med*. 1978 Oct.
- (78) : Castelli G, Desai KM, Cantone RE. Peripheral Neuropathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2020 Dec 15.
- (79) : Hasbaoui BE, Mebrouk N, Saghir S, Yajouri AE, Abilkassem R, Agadr A. Vitamin B12 deficiency: case report and review of literature. *Pan Afr Med J*. 2021.
- (80) : Sahu P, Thippeswamy H, Chaturvedi SK. Neuropsychiatric manifestations in vitamin B12 deficiency. *Vitam Horm*. 2022.
- (81) : Green R, Miller JW. Vitamin B12 deficiency. *Vitam Horm*. 2022.
- (82) : Niklewicz A, Smith AD, Smith A, Holzer A, Klein A, McCaddon A, Molloy AM, Wolffenbuttel BHR, Nexo E, McNulty H, Refsum H, Gueant JL, Dib MJ, Ward M, Murphy M, Green R, Ahmadi KR, Hannibal L, Warren MJ, Owen PJ; CluB-12. The importance of vitamin B12 for individuals choosing plant-based diets. *Eur J Nutr*. 2023 Apr.
- (83) : Zhou L, Bai X, Huang J, Tan Y, Yang Q. Vitamin B12 supplementation improves cognitive function in middle aged and elderly patients with cognitive impairment. *Nutr Hosp*. 2023 Aug 28.

- (84) : Dong-Feng Wu, Rui-Xing Yin, Jin-Long Deng, Homocysteine, hyperhomocysteinemia, and H-type hypertension, *European Journal of Preventive Cardiology*, Volume 31, Issue 9, July 2024, Pages 1092–1103.
- (85) : Campana F, Sibaud V, Taieb A, Fricain JC, Manifestations buccales révélatrices d'un déficit en vitamine B12 : à propos d'un cas, *médecine buccale chirurgie buccale*, volume 13, n°4, 2007, page 216.
- (86) : Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, et al. Biomarkers of vitamin B-12 status in NHANES: a roundtable summary. *Am J Clin Nutr*. 2011.
- (87) : 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 Aug.
- (88) : S. Mazouri. Déficit en vitamine B12, HUG, Département de médecine communautaire, de Premier recours et des urgences, Service de premier secours, 2017, 1-9p.
- (89) : Masconi M, Carence en vitamine B12 schémas d'administration et formes disponibles, Pharmacie Interhospitalière de la Côte, Version 1.3, Avril 2023.
- (90) : Temova Rakuša Ž, Roškar R, Hickey N, Geremia S. Vitamin B₁₂ in Foods, Food Supplements, and Medicines—A Review of Its Role and Properties with a Focus on Its Stability. *Molecules*. 2023
- (91) : Obeid R, Fedosov SN, Nexo E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2015 Jul
- (92) : Hannibal L, Jacobsen DW. Intracellular processing of vitamin B12 by MMACHC (CblC). *Vitam Horm*. 2022.
- (93) : Elangovan R, Baruteau J. Inherited and acquired vitamin B12 deficiencies: Which administration route to choose for supplementation? *Front Pharmacol*. 2022 Sep 29.
- (94) : CoP, vitamine B12 : supplémentation chez l'adulte. Pharmacie des hôpitaux du nord vaudois et de la broye, mise à jour 2023, Avril
- (95) : HERTZ H, KRISTENSEN HP, HOFF-JORGENSEN E. STUDIES ON VITAMIN B12 RETENTION. COMPARISON OF RETENTION FOLLOWING INTRAMUSCULAR INJECTION OF CYANOCOBALAMIN AND HYDROXOCOBALAMIN. *Scand J Haematol*. 1964.
- (95) : Sublingual cobalamin for pernicious anaemia Borchardt, Jakob et al. *The Lancet*, Volume 354, Issue 9195, 2081
- (96) : Lotz-Havla AS, Weiß KJ, Schiergens KA, Brunet T, Kohlhase J, Regenauer-Vandewiele S, Maier EM. Subcutaneous vitamin B12 administration using a portable infusion pump in cobalamin-related remethylation disorders: a gentle and easy to use alternative to intramuscular injections. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 May 12.
- (97) : Bucolo C, Maugeri G, Giunta S, D'Agata V, Drago F, Romano GL. Corneal wound healing and nerve regeneration by novel ophthalmic formulations based on cross-linked sodium hyaluronate, taurine, vitamin B6, and vitamin B12. *Front Pharmacol*. 2023 Feb 2.
- (98) : Seen S, Tong L. Dry eye disease and oxidative stress. *Acta Ophthalmol*. 2018 Jun.

- (99) : Dorosz guide pratique des médicaments, Hématologie, Antianémiques (V) : Vitamine B12, 2023, 42e édition, 1028-1029 p
- (100) : Base de données publique des médicaments, France. Site disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=61247741> (page consultée le 12/06/2024)
- (101) : Base de données publique des médicaments, France. Site disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65647512&typedoc=R> (page consultée le 12/06/2024)
- (102) : Base de données publique des médicaments, France. Site disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60423791&typedoc=N> (page consultée le 14/02/2025)
- (103) Base de données publique des médicaments, France. Site disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62597431&typedoc=N>. (page consultée le 14/02/2025)
- (104) : EMA, Europe. Site disponible sur : https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/cyanokit-epar-product-information_fr.pdf. (Page consultée le 05/09/2024)
- (105) : FDA, Etats-Unis. Site disponible sur : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/022102s004lbl.pdf. Pages consultée le 05/09/2024.
- (106) : Vidal, France. Site disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-complements-alimentaires/complements-alimentaires-pas-medicaments.html>. (page consultée le 25/03/2025).
- (107) : Roman Pawlak, Scott James Parrott, Sudha Raj, Diana Cullum-Dugan, Debbie Lucus, How prevalent is vitamin B₁₂ deficiency among vegetarians?, *Nutrition Reviews*, Volume 71, Issue 2, 1 February 2013
- (108) : Opinion of the scientific committee on food on the tolérable upper intake level of vitamin B12, expressed on 19 October 2020, p 45-47.
- (109) : L. Federici, N. Henoun Loukili, J. Zimmer, S. Affenberger, F. Maloisel, E. Andrés, Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12: données personnelles et revue de la littérature, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 28, Issue 4, 2007, Pages 225-231
- (110) : SPS, Royaume-Uni. Site disponible sur : <https://www.sps.nhs.uk/articles/vitamin-b12-deficiency-treatment-during-pregnancy/> (page consultée le 03/10/2024)
- (111) : Paris A, Lake L, Joseph A, et al Nitrous oxide-induced subacute combined degeneration of the cord: diagnosis and treatment *Practical Neurology* 2023;23:222-228
- (112) : LEDUC Clémence, Rôle du pharmacien d'officine dans la prévention et le suivi des intoxications chroniques au protoxyde d'azote, Pharmacie, Lille : Université de Lille, 2024, 149 pages.
- (113) : Elisabeth Duvernet-Prêt, Vitamine B12 : Le CEPS est-il allé trop loin dans la baisse des prix ?, *Le Moniteur des pharmacies*, 31/10/2024

(114) : Yolande Gauthier, Vitamine B12 : privilégier les comprimés pour le moment, Le Moniteur des pharmacies, 20/09/2024

ANNEXES

Annexe n°1 : Les stratégies de supplémentation en vitamine B12 en fonction de l'étiologie de la carence.

INDICATION	VOIE	FORME	TRAITEMENT D'ATTAQUE	TRAITEMENT D'ENTRETIEN
Déficit en facteur intrinsèque (CblIF)	IM	OH-Cbl ou CN-Cbl	1 mg/j jusqu'à résolution	1 mg/6 mois
Syndrome d'Imerslund-Gräsbeck	IM	OH-Cbl ou CN-Cbl	1 mg/j pendant 10 j	1 mg/mois à vie
Déficit en cobalamine (cblC, etc.)	IM	OH-Cbl ou CN-Cbl en attaque	0.5-1 mg/j pendant 4-8 sem	0.5-1 mg/sem
Déficit en transcobalamine II	IM	OH-Cbl ou CN-Cbl	—	1 mg/sem à vie
Carence sans atteinte neuro	IM	OH-Cbl	1 mg 3×/sem pendant 2 sem	1 mg/3 mois
Carence avec atteinte neuro	IM	OH-Cbl	1 mg/2 jours jusqu'à amélioration	1 mg/2 mois
Anémie pernicieuse	IM	CN-Cbl	1 mg/j 1 sem → 1/sem 1 mois	1 mg/mois à vie
Carence alimentaire	PO	CN-Cbl	1 mg/j pendant 1 mois	125 µg à 1 mg/j
Post chirurgie bariatrique	PO ou IM	CN-Cbl	350-1000 µg/j	1000 µg IM tous les 2 mois ou 100µg/j
Protoxyde d'azote	IM	OH-Cbl	Arrêt consommation 1 mg/2 jours pendant 2 sem	—
Cas subcliniques	PO	CN-Cbl	50 µg/j	—
Végétariens/végétaliens	PO	CN-Cbl	1 mg/j	15 µg/j ou 250 µg/10 j
Grossesse sans atteinte neuro	IM	OH-Cbl	1 mg 3×/sem 2 sem	1 mg/2 mois
Grossesse avec atteinte neuro	IM	OH-Cbl	1 mg/2 jours	1 mg/2 mois
Nourrisson carencé	IM	OH-Cbl	250 µg-1 mg/2 j pendant 1 à 2 sem	250 µg/sem
Enfant carence légère	PO	CN-Cbl	1 mg/j	—

Annexe n°2 : Lettre d'information de l'ANSM sur la conduite à tenir face à la pénurie de vitamine B12 en solution injectable et buvable, de Novembre 2024, à destination des professionnels de santé

C2-Internal



**INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS**

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Novembre 2024

VITAMINE B12, solution injectable (IM) et buvable : conduite à tenir dans un contexte de tensions d'approvisionnement – Réserver aux patients présentant une ordonnance mentionnant une administration par injection intramusculaire ou rédigée par un médecin hospitalier spécialiste en oncologie, hématologie ou compétent en cancérologie.

Information destinée aux pharmaciens d'officine et pharmaciens des PUI, médecins généralistes et hématologues

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

Les laboratoires Substipharm et Zentiva France, titulaires d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicaments à base de vitamine B12 (cyanocobalamine) commercialisés en France, en accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), recommandent de privilégier l'utilisation de la vitamine B12 en comprimés dès lors que le traitement peut être pris par voie orale.

Résumé

- Les spécialités Vitamine B12 Gerda 1000 µg/4 ml, solution injectable (IM) et buvable et Vitamine B12 Delagrang 1000 µg/2 ml, solution injectable (IM) et buvable sont indiquées dans les carences en vitamine B12 dues à un défaut d'absorption (notamment maladie de Biermer et gastrectomie totale) ou à un apport alimentaire insuffisant.
Les patients recevant certaines chimiothérapies, notamment le pémétrexed, doivent également pouvoir se voir administrer des ampoules de vitamine B12 afin de prévenir la survenue d'une anémie.
- Ces spécialités, actuellement en tension d'approvisionnement, font l'objet d'une distribution contingentée. Par ailleurs, pendant une durée indéterminée, seule la Vitamine B12 Gerda 1000 µg/4 ml, solution injectable (IM) et buvable sera disponible.
- La distribution depuis le dépositaire vers les hôpitaux est assurée à hauteur des besoins.
- Dans l'attente d'un retour à la normale (pas avant décembre 2024), nous demandons aux médecins et aux pharmaciens de suivre les consignes suivantes :

	Patients avec un défaut d'absorption ayant besoin d'une administration par voie intramusculaire (IM)	Patients avec un défaut d'absorption pouvant être traités par voie orale	Patients en oncologie traités notamment par pémétrexed
Prescription du médecin	mentionner la voie IM sur l'ordonnance	prescrire les comprimés (voir information complémentaire ci-dessous)	privilégier la prise de vitamine B12 à l'hôpital - au moment de la consultation initiale - puis, au moment des perfusions pémétrexed (cf RCP)
Dispensation par le pharmacien de ville	ne délivrer les ampoules que si la voie IM est explicitement mentionnée sur l'ordonnance	(pas de restriction particulière concernant la délivrance des comprimés)	(si le traitement n'a pas pu être donné à l'hôpital) ne délivrer les ampoules que si l'ordonnance émane d'un médecin hospitalier spécialiste en oncologie, hématologie ou compétent en cancérologie

Informations complémentaires

La vitamine B12 est nécessaire à la formation et à la maturation des globules rouges. Elle est commercialisée sous forme de solution en ampoule pouvant être administrée par voies injectable (IM) ou orale et sous forme de comprimé.

Pendant la période de tensions d'approvisionnement des ampoules de vitamine B12 (injectable et buvable), l'utilisation de comprimés de Vitamine B12 Gerda 250 µg doit être favorisée dès lors que la prise orale du traitement est possible. La conduite à tenir pour les patients présentant une anémie stabilisée par des prises orales de vitamine B12 est la suivante :

- Prendre des comprimés de Vitamine B12 Gerda 250 µg,
- Sinon consulter son médecin qui jugera de la conduite à tenir :
 - retarder, sans conséquence grave attendue pour le patient, la prise orale de vitamine B12, le temps du retour à la normale du stock d'ampoules de vitamine B12 dans les pharmacies de ville,
 - ou ne pas retarder le traitement, et donc prescrire une ordonnance de vitamine B12 mentionnant la voie d'administration intramusculaire.

Nous rappelons que la spécialité Vitamine B12 Gerda 250 µg, comprimé sécable contient du glucose, du saccharose et du lactose. Les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare) notamment ne doivent pas prendre cette spécialité.

Nous rappelons également qu'il convient d'adapter la posologie en fonction de la carence du patient et de la réponse clinique, et d'avoir au préalable consulté le RCP/notice.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre centre régional de pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

Pour plus d'informations sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Catherine COTTENOT
Pharmacien Responsable
SUBSTIPHARM

Stéphane COUVREUR
Pharmacien Responsable
ZENTIVA France

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : Mercier
Prénom : Marie

Titre de la thèse : Vitamine B12 : Stratégies de supplémentation et place du pharmacien dans la prise en charge.

Mots-clés : Vitamine B12, Carence, Supplémentation, Diagnostic, Stratégie

Résumé :

La vitamine B12 est un cofacteur essentiel au bon fonctionnement de l'organisme, en particulier dans la synthèse de l'ADN, l'hématopoïèse et le maintien de la fonction neurologique. Pourtant, les carences en vitamine B12 restent fréquentes dans certaines populations à risque et peuvent entraîner des conséquences cliniques parfois sévères, allant de l'anémie mégaloblastique aux atteintes neurologiques.

Cette thèse propose une analyse de la vitamine B12, depuis sa physiologie et ses mécanismes d'absorption jusqu'aux principales étiologies de carence, à leurs manifestations cliniques et aux outils diagnostiques disponibles. Elle s'intéresse également aux différentes formes de cobalamine, aux voies d'administration et aux stratégies de supplémentation.

L'ensemble de ce travail met en évidence qu'il n'existe pas de stratégie universelle de supplémentation : la prise en charge doit être individualisée selon l'étiologie, la sévérité de la carence et le contexte clinique du patient.

Cette thèse fait une revue des stratégies de supplémentation évoquées dans la littérature et nous rappelle le rôle du pharmacien dans la prise en charge d'une carence en vitamine B12.

Enfin, elle s'inscrit dans une démarche pratique en proposant un livret d'informations à destination des professionnels de santé.

Membres du jury :

Président : M. Dine Thierry, Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers, Service de Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique à l'Université de Lille

Assesseur : Mr Grzych Guillaume, Maître de conférences - Praticiens Hospitaliers, Service de Biochimie à l'Université de Lille

Membre extérieur : Mme Lefèvre Marie, Docteur en Pharmacie, Pharmacienne titulaire à Hérin