



Julie Simard Sauvageau,
B. Pharm., Pharmacie Picard
et Marcotte, CSSSTR

Réviseur scientifique :
Isabelle Paquet, Dt.P., nutritionniste-conseil,
ISA-Conseil en nutrition.

Objectifs pédagogiques

- ✓ Connaître davantage les considérations spécifiques relatives à la prise *per os* de la vitamine B₁₂.
- ✓ Connaître le rôle de la vitamine B₁₂ dans le corps humain ainsi que les principales manifestations cliniques d'une déficience.
- ✓ Déterminer les différentes sources de vitamine B₁₂ dans l'alimentation ainsi que les apports recommandés.
- ✓ Comprendre et cibler les facteurs de risque de souffrir d'une carence en B₁₂.

Publié grâce à une subvention sans restrictions de



Tout sur la vitamine B₁₂ !

Cyanocobalamine, méthylcobalamine, hydroxocobalamine... Qui n'a jamais noté ces différentes formes de vitamine B₁₂ parmi les ingrédients de multivitamines dans des articles scientifiques ou encore sur des ordonnances médicales ? Cette vitamine essentielle au fonctionnement de la majorité des cellules de l'organisme fait indéniablement partie de la pratique quotidienne des pharmaciens. C'est pourquoi il est primordial de bien la connaître.

La B₁₂ est une vitamine soluble dans l'eau qui, contrairement aux autres vitamines de cette catégorie, n'est pas rapidement excrétée dans l'urine¹. Elle s'accumule plutôt dans plusieurs organes¹. Bien que le foie constitue le principal site des réserves corporelles de la vitamine B₁₂, cette dernière peut aussi être stockée dans les reins, la moelle osseuse et les glandes surrénales¹⁻³. La quantité emmagasinée est de l'ordre d'environ 2 à 5 mg et, en l'absence d'un apport exogène supplémentaire, cette provision met de 2 à 7 ans avant de s'épuiser⁴⁻⁶. C'est donc dire qu'il peut s'écouler de nombreuses années entre l'installation d'une carence et l'apparition des manifestations cliniques qui y sont associées^{1,4,6}. Ce délai considérable s'explique également par d'autres facteurs que l'accumulation. En effet, la B₁₂ subit un cycle entérohépatique important, ce qui en limite beaucoup les pertes⁶. De plus, la présence du récepteur nommé « mégaline » au tube contourné proximal permet la réabsorption presque complète de la portion de B₁₂ excrétée dans l'urine⁶. Malgré tous ces mécanismes, pourtant très efficaces, des études épidémiologiques ont estimé la prévalence de carence en vitamine B₁₂ à environ 20 % dans les pays

industrialisés^{6,7,9}. Une déficience en B₁₂ peut avoir d'importantes conséquences étant donné le rôle considérable de la cobalamine dans le corps humain.

Fonctions physiologiques de la B₁₂:

La vitamine B₁₂ agit comme cofacteur dans deux réactions enzymatiques^{3,7-9}. Dans la première, elle est nécessaire à la conversion du L-méthylmalonyl-CoA en succinyl-CoA^{3,7-9}. Cette réaction biochimique est nécessaire au métabolisme des lipides et des protéines⁹. La B₁₂ intervient également comme cofacteur en transférant un groupement méthyl du méthyltétrahydrofolate à l'homocystéine, pour former la méthionine et le tétrahydrofolate^{3,7-9}. La méthionine peut ensuite être utilisée pour former de la S-adenosylméthionine, un donneur de groupement méthyl pour de multiples substrats, incluant les acides nucléiques, les protéines et les lipides⁹. Bien que le produit final de cette réaction soit important, les étapes menant à sa formation le sont également. En effet, la conversion de l'homocystéine permet d'en réduire les concentrations plasmatiques, ce qui diminue le risque de souffrir d'hyperhomocystéinémie. L'hyperhomocystéinémie est un facteur de risque indépendant de maladies cardiovasculaires^{3,8,9}. Cependant, les données actuelles n'appuient pas l'idée selon laquelle la prise d'un supplément de vitamine B₁₂ réduirait les risques de maladie cardiaque⁹. De plus, la déméthylation du méthyltétrahydrofolate ayant cours lors de la seconde réaction représente une étape critique dans la synthèse de l'ADN requis dans les cellules à renouvellement rapide, comme celles impliquées dans l'hématopoïèse³. Enfin, outre son implication dans ces deux réactions, la vitamine B₁₂ est également essentielle à la synthèse de la myéline, bien que le mécanisme exact par lequel elle entre en jeu dans sa formation demeure encore inconnu³.

Avec des fonctions aussi étendues, nul besoin de mentionner qu'une déficience peut entraîner une multitude de manifestations importantes et parfois irréversibles dont les principales sont détaillées au **tableau I**. Toutefois, la majorité de ces anomalies sont subtiles, peu spécifiques et d'intensité variable en fonction de l'individu touché^{6,7}. Il est donc très difficile de suspecter cliniquement une carence en B₁₂ et seules les analyses sanguines appropriées permettent indéniablement de la déceler. Dans le contexte actuel de l'exercice de

la pharmacie, peu de pharmaciens ont accès à des résultats de laboratoire. Comment est-il alors possible de détecter les patients souffrant potentiellement d'une carence afin de les adresser à leur médecin le plus rapidement possible ? Certains facteurs de risque pouvant être abordés avec les patients dans le cadre d'une rencontre à la pharmacie peuvent éveiller des soupçons quant aux probabilités qu'ont ces patients de développer une éventuelle carence. Ils seront discutés en détail subséquemment dans cet article. Il existe également une manifestation clinique neurologique survenant fréquemment, mais non exclusivement, lors d'une déficience en B₁₂ qui pourrait être mentionnée par un patient lors d'une visite à la pharmacie. Il s'agit de la sclérose combinée de la moelle.

La sclérose combinée de la moelle correspond à un ensemble de symptômes se manifestant à la suite d'une atteinte de deux zones de substance blanche de la moelle épinière, soit les cordons spinaux postérieurs et latéraux^{4,14,15}. La présentation clinique initiale est habituellement une sensation de picotements symétrique aux doigts et aux orteils^{4,14,15}. Puis, cette sensation se transforme en paresthésies des mains et des pieds^{14,15}. Les symptômes prédominant généralement dans les membres inférieurs^{4,9,16}. En progressant, la sclérose combinée de la moelle mène à une perte de sensibilité proprioceptive entraînant des déséquilibres posturaux, une démarche instable et de l'ataxie¹⁴. Dans sa forme plus avancée, cette maladie peut entraîner une faiblesse marquée, de la parapésie, de la spasticité et même des clonies⁴.

La vitamine B₁₂ dans l'alimentation

La B₁₂ est présente naturellement dans les aliments d'origine animale, incluant la viande, la volaille, le poisson, les mollusques, les crustacés, les œufs et les produits laitiers^{8,9,16}. Elle est ajoutée artificiellement aux céréales à prendre au petit déjeuner, aux substituts de viande à base de soya et à certaines boissons également à base de soya^{9,16}. Il faut consulter la valeur nutritive indiquée sur l'étiquette des aliments afin de connaître plus précisément leur teneur en B₁₂. Une consultation avec un nutritionniste peut également éclairer les patients sur cette question. Le **tableau II** présente la quantité de B₁₂ retrouvée dans quelques aliments pouvant être consommés dans le cadre d'une saine alimentation.

Figure 1
Absorption et transport de la vitamine B₁₂

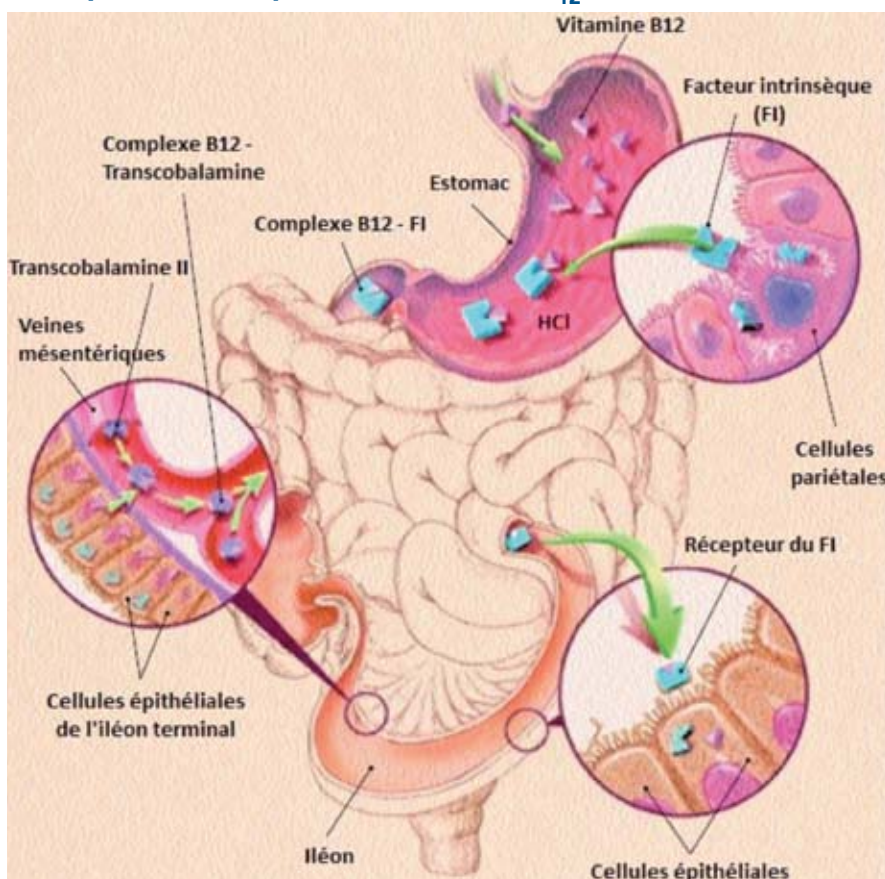


Schéma traduit et adapté de : Oh CR, Brown DL. Vitamin B₁₂ deficiency. *American Family Physician* 2003;67(5).

Tableau I

Manifestations fréquentes d'une déficience en vitamine B ₁₂ ⁶⁻¹³	
Manifestations hématologiques	Macrocytose Anémie macrocytaire arégnérative Hypersegmentation des neutrophiles Mégalo-blastose médullaire
Manifestations neurologiques*	Polynévrites (principalement sensitives) Ataxie Signe de Babinski Sclérose combinée de la moelle
Manifestations psychiatriques* (en cours d'étude)**	Irritabilité Modifications comportementales Démence Perte de mémoire Dépression Psychose
Manifestations digestives	Glossite de Hunter Ictère Élévation des LDH et de la bilirubine
Manifestations cardiovasculaires (en cours d'étude)**	Rôle possible d'augmentation du risque de souffrir d'une maladie thromboembolique veineuse et de cardiopathies ischémiques par l'intermédiaire d'une hyperhomocystéinémie
Autres manifestations	Perte de poids ou d'appétit inexplicée Fatigue Dyspnée Atrophie de la muqueuse vaginale (en cours d'étude)** Infections vaginales et urinaires chroniques (en cours d'étude)** Hypofertilité et avortements à répétition (en cours d'étude)**

* Les signes et symptômes neuropsychiatriques d'une carence en B₁₂ précèdent souvent les anomalies hématologiques. Ils peuvent également se présenter de manière isolée^{6,7,9,16}.

** Pour les manifestations indiquées comme étant en cours d'étude, il n'a pas été possible de confirmer avec certitude un lien de causalité entre des carences en B₁₂ et leur apparition. Par exemple, il a été remarqué qu'une déficience en B₁₂ semble se manifester plus fréquemment chez les patients souffrant de démence, de maladie de Parkinson, de dépression ou ayant subi un AVC. Cette carence n'a pas pour autant été identifiée comme étant à l'origine de ces pathologies⁷.

Apport maximal tolérable et apport nutritionnel recommandé

À ce jour, il n'existe pas suffisamment de données pour établir l'apport maximal tolérable de vitamine B₁₂^{9,16}. En fait, aucun cas de toxicité à la suite de l'ingestion d'une dose élevée de cette vitamine n'est rapporté dans la documentation scientifique⁹. Toutefois, les individus qui consomment des quantités de nutriments supérieures à l'apport nutritionnel recommandé doivent être prudents et le faire sous la supervision d'un professionnel de la santé.

L'apport nutritionnel recommandé pour la vitamine B₁₂ varie en fonction de l'âge. Il est possible d'en prendre connaissance au **tableau III**. Notons que chez les Québécois, les apports habituels de vitamine B₁₂ se chiffrent à 3,5 µg par jour pour les femmes et à 4,3 µg par jour pour les hommes, ce qui dépasse largement l'apport recommandé¹⁹. Ainsi, l'apparition d'une carence en B₁₂ d'origine alimentaire peut paraître improbable. Cependant, l'absorption et le transport de la B₁₂ une fois celle-ci ingérée constituent un phénomène très complexe se produisant en plusieurs étapes. Un problème survenant à l'une ou l'autre de ces étapes peut augmenter les probabilités d'apparition d'une carence.

L'absorption et le transport de la B₁₂: de l'assiette aux cellules humaines

L'absorption de vitamine B₁₂ *per os* est très variable et dépend de plusieurs facteurs. Il est possible de retrouver les principales étapes à la **figure 1**.

Tout d'abord, il est important de savoir que la B₁₂ présente naturellement dans les aliments de source animale, est liée à des protéines^{3,7-9}. L'environnement acide de l'estomac est nécessaire afin de scinder le lien protéine-B₁₂^{3,7-9}. Pour leur part, la vitamine B₁₂ contenue dans les aliments qui en sont enrichis artificiellement et celle se retrouvant dans les suppléments n'ont pas besoin de subir cette étape de séparation étant donné qu'elles sont déjà sous la forme libre⁹.

Une fois libérée, la B₁₂ forme un lien avec la transcobalamine I, également appelée « haptocorrine », pour être transportée jusqu'au duodé-

num^{3,7}. Puis, elle s'en dissocie sous l'effet de protéases pancréatiques^{3,7}. Dans le duodénum, la B₁₂, à nouveau libre, se lie au facteur intrinsèque sécrété par les cellules pariétales^{3,7-9}. Ce complexe facteur intrinsèque-B₁₂ poursuit sa route jusqu'à l'iléon terminal, pour être absorbé par un processus d'endocytose par récepteur interposé^{3,7,9}. Par la suite, la vitamine B₁₂ se rend dans la circulation systémique et se lie à la transcobalamine II, pour être répartie dans l'ensemble du corps^{7,8}. Elle sera enfin transformée en l'une ou l'autre de ses formes actives, la méthylcobalamine ou la 5-déoxyadénylsylcobalamine, afin d'exercer sa fonction de cofacteur expliquée précédemment¹⁶.

Approximativement 60 % d'une dose de 1 µg de vitamine B₁₂ naturellement présente dans les aliments est absorbée par ce mécanisme^{7,9}. Cependant, des recherches ont démontré qu'un mécanisme alternatif d'absorption existe et qu'il est indépendant de la production du facteur intrinsèque, d'acide chlorhydrique et même de la présence d'un iléon terminal fonctionnel^{4,8}. En fait, 1 % à 5 % de la vitamine B₁₂ libre est absorbée par diffusion passive un peu partout dans l'intestin^{4,7,8}. Toutefois, lorsque cette voie devient la seule à fonctionner adéquatement, de fortes doses de B₁₂ sont requises afin d'assurer un niveau d'absorption suffisant⁸. (Voir la section « suppléments de vitamine B₁₂ » pour plus d'informations.)

Facteurs de risque de carence

L'étiologie d'une carence en vitamine B₁₂ est souvent multifactorielle et, dans plusieurs cas, la cause exacte demeure inconnue^{9,16}. En effet, les personnes atteintes présentent habituellement plusieurs facteurs de risque qui, combinés, mènent à une carence. Ces facteurs de risque sont présentés au **tableau IV**. Il sera maintenant question des populations présentant fréquemment certains de ces facteurs.

Populations à risque de souffrir d'une carence en B₁₂

Végétariens

Tel que mentionné précédemment, la B₁₂ se retrouve de manière naturelle dans les produits

Tableau II

Teneur approximative en vitamine B ₁₂ de certains aliments ^{9,17,18}		
Aliment	Portion	Teneur
Bœuf, surlongue, cuit, braisé	75 g	1,488 µg
Fromage cheddar	50 g	0,200 µg
Fromage Cottage 2 % m.g.		
250 mL	1,070 µg	
Lait 2 % m.g.	250 mL	0,990 µg
Œuf, gros, poché*	1	0,760 µg
Poulet, viande blanche, grillée	75 g	0,260 µg
Sardines égouttées (conserves)	75 g	6,750 µg
Thon pâle égoutté (conserves)	75 g	2,240 µg
Yogourt nature 2 % m.g.	175 mL	1,401 µg

* Certaines sources mentionnent que les œufs contiennent un facteur nommé « avidine » qui bloquerait l'absorption de la B₁₂. Il n'y a cependant aucun risque lorsque le blanc d'œuf est cuit ou battu en neige.

dérivés des animaux. Il est juste d'affirmer que des substances analogues à la vitamine B₁₂ sont présentes dans certaines algues ou plantes². Cependant, elles ne sont pas actives dans le corps humain². Les végétariens et, plus particulièrement, les végétaliens présentent donc un risque accru de manifester une carence à long terme. Il est essentiel que leur alimentation comporte suffisamment d'aliments enrichis artificiellement en B₁₂. La prise d'un supplément peut également être suggérée afin de combler leurs besoins.

Personnes âgées

Les personnes âgées présentent plusieurs facteurs de risque de connaître une déficience en vitamine B₁₂. Premièrement, leur régime alimentaire, souvent peu varié, et leur faible appétit contribuent à un apport insuffisant⁸. De plus, ces personnes souffrent fréquemment de malabsorption de la B₁₂, que l'on retrouve naturellement dans les aliments. La gastrite atrophique chronique, une maladie touchant 10 % à 30 % des personnes âgées, est la principale cause de malabsorption dans cette population^{7,9,16}. Cette proportion grimpe à près de 40 % chez les personnes de 80 ans et plus⁷. Cette maladie se traduit par une diminution de la sécrétion d'acide chlorhydrique dans l'estomac et donc par une réduction de l'absorption de la B₁₂ liée aux protéines^{7,9}. Par ailleurs, un niveau d'acide chlorhydrique moindre contribue également à accroître la croissance des bactéries intestinales⁹. Celles-ci utilisent de la B₁₂, ce qui en diminue la quantité disponible et vient aggraver la carence⁹. La gastrite chronique atrophique a de nombreuses étiologies et elle se manifeste notamment, comme nous le verrons plus loin, chez les patients souffrant d'anémie pernicieuse¹⁵.

Étant donné les problèmes de malabsorption qu'il est possible de retrouver chez les personnes âgées, il est recommandé que cette population obtienne un apport de B₁₂ par la consommation d'aliments enrichis artificiellement ou encore par la prise de suppléments^{8,9}. Cependant, chez les patients souffrant de gastrite atrophique chronique, de fortes doses orales sont requises⁹.

Individus souffrant d'anémie pernicieuse

Également connue sous le nom de « maladie de Biermer », l'anémie pernicieuse est une maladie auto-immune affectant de 1 % à 2 % de la population⁹. La proportion de patients touchés augmente avec l'âge⁴. Elle se caractérise par la présence d'auto-anticorps dirigés contre le facteur intrinsèque et par une gastrite atrophique chronique engendrée par des anticorps antice-lules pariétales^{4,6}.

Bien que l'anémie pernicieuse ait été traitée pendant longtemps par l'administration de B₁₂ par voie intramusculaire, plusieurs études ont conclu à une efficacité équivalente lors de la prise d'un supplément *per os* à forte dose^{4,7-9}. Il faut cependant s'assurer d'obtenir une bonne observance de la part du patient afin que le traitement soit suffisamment efficace.

Femmes enceintes, femmes qui allaitent et nourrissons

La vitamine B₁₂ traverse le placenta durant la grossesse et elle est présente de manière naturelle dans le lait maternel⁹. Afin d'assurer un apport suffisant à leur nourrisson, les femmes enceintes ou celles qui allaitent doivent s'assurer de respecter les normes de l'apport nutritionnel recommandé, indiquées au **tableau III**. Puisque les mères qui suivent un régime végétarien strict présentent un risque accru de souffrir de carence, il est suggéré de leur fournir un supplément de B₁₂^{9,16}. La prise d'un supplément correspondant à l'apport suffisant présenté dans ce tableau devrait également être recommandée pour leur nourrisson^{9,16}.

Personnes prenant certains médicaments ou nutriments

La prise de certains médicaments ou nutriments peut avoir un impact sur le développement d'une carence en B₁₂. Plusieurs de ces interactions sont en cours d'investigation et leur impact clinique demeure indéterminé. Voici les plus intéressantes d'entre elles :

● Acide folique

Il est bien connu que l'acide folique et la vitamine B₁₂ sont intimement liés d'un point de vue biochimique. Par exemple, la synthèse de l'ADN dans les cellules hématopoïétiques sera mise en péril s'il y a un manque de l'une ou l'autre de ces deux vitamines³. Bien que le rôle de l'acide folique et de la vitamine B₁₂ soit lié, il semble que la B₁₂ remplit des fonctions au niveau du système nerveux central que l'acide folique ne peut compenser³. Dans le cas d'une carence non diagnostiquée en B₁₂, la prise d'acide folique seule, particulièrement à forte dose, corrigera les anomalies hématologiques associées à cette carence sans empêcher la détérioration du tableau clinique neurologique du patient^{4,9,16}. Ainsi, puisqu'il devient impossible de détecter les anomalies hématologiques du manque de B₁₂ lors d'un bilan de routine, les dommages neurologiques progresseront pour n'être détectés que trop tard alors qu'ils sont devenus irréversibles. C'est donc pour éviter de masquer une déficience en B₁₂ que l'apport maximal tolérable de l'acide folique, qui est de 1000 µg par jour pour les adultes, a été déterminé^{9,16}. Chez les patients devant prendre une dose quotidienne supérieure à 1000 µg, il est requis de réaliser des analyses sanguines afin de connaître les concentrations sériques en B₁₂ avant de procéder à l'ajout.

● Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Ces médicaments ont le potentiel d'interférer avec l'absorption de la vitamine B₁₂ présente naturellement dans les aliments, en réduisant la production d'acide chlorhydrique dans l'estomac^{20,21}. Ce faisant, l'absorption de la B₁₂ libre n'est pas touchée par la prise d'IPP. Toutefois, même en ce qui concerne la B₁₂ liée aux protéines animales, les données actuellement disponibles sont conflictuelles. La question est en effet de

Tableau III

Apport nutritionnel recommandé en vitamine B₁₂ en fonction de l'âge^{9,16}

Groupe d'âge	Vitamine B ₁₂ (µg/jour)
0-6 mois	0,4 µg*
7-12 mois	0,5 µg*
1-3 ans	0,9 µg
4-8 ans	1,2 µg
9-13 ans	1,8 µg
14-50 ans	2,4 µg
50 ans +	2,4 µg**
Grossesse	2,6 µg
Allaitement	2,8 µg

* Pour ces deux catégories d'âge, l'apport déterminé est un apport suffisant, et non un apport nutritionnel recommandé. L'apport suffisant est défini comme un apport nutritionnel quotidien moyen pour un bébé né à terme, en bonne santé et exclusivement nourri par allaitement^{9,16}.

** Étant donné le phénomène de malabsorption de la B₁₂, souvent observé chez les personnes âgées, il est recommandé qu'elles obtiennent l'apport nutritionnel recommandé par la consommation d'aliments enrichis artificiellement en B₁₂ ou en prenant un supplément¹⁶. Voir la section « facteurs de risque » pour de plus amples informations.

savoir si cette interaction est cliniquement significative ou non²²⁻²⁴. Il n'est donc pas recommandé de supplémenter les patients prenant des IPP en vitamine B₁₂, mais plutôt d'effectuer des prises de sang de routine, annuellement, afin de vérifier leur taux de B₁₂. Il est à noter que, d'après les études publiées à ce jour, le risque de manifester une éventuelle carence en B₁₂ augmenterait avec la prise prolongée des IPP⁹.

● **Antagonistes des récepteurs H₂**

Le principe de l'interaction est le même qu'avec les IPP. Cependant, étant donné que la baisse de la production d'acide chlorhydrique est généralement moins importante avec ces agents qu'avec les IPP, il est de mise de considérer le risque comme moindre. Bien que ces agents puissent théoriquement engendrer une déficience en B₁₂, il n'existe pas actuellement de données probantes indiquant que c'est bien le cas²⁵. Une prise régulière d'anti-H₂ pendant plus de deux ans pourrait augmenter les risques associés à leur prise²⁵. La conduite actuelle chez cette catégorie de patients est la même que chez ceux prenant des IPP.

● **Metformine**

Les mécanismes selon lesquels la prise de met-

Tableau IV

Principaux facteurs de risque pouvant mener à une déficience en B₁₂^{7,8,9}

Facteurs de risque liés à une déficience nutritionnelle	<ul style="list-style-type: none"> ● Régime végétarien ● Régime peu varié ● Consommation d'alcool excessive pendant plus de deux semaines
Facteurs de risque liés à une malabsorption	<ul style="list-style-type: none"> ● Utilisation de médicaments réduisant la production d'acidité de l'estomac ● Diminution du facteur intrinsèque ou du fonctionnement des cellules pariétales (anémie pernicieuse, gastrite atrophique chronique, après une gastrectomie, etc.)
Autres facteurs gastro-intestinaux	<ul style="list-style-type: none"> ● Malabsorption au niveau de l'iléon (résection de l'iléon, maladie de Crohn, etc.) ● Présence d'un trop grand nombre de bactéries utilisant la B₁₂ dans l'intestin ● Insuffisance pancréatique affectant la fonction exocrine ● Déficience en transcobalamine II (rare) ● VIH (causes multiples)

formine vient réduire l'absorption de la vitamine B₁₂ demeurent incertains. Plusieurs études ont formulé le postulat selon lequel la metformine réduirait les concentrations de B₁₂ par une altération de la capacité des récepteurs des cellules iléales à absorber le complexe vitamine B₁₂ – facteur intrinsèque²⁶⁻²⁹. Ce mécanisme semble à ce jour le plus probable.

De petites études et quelques rapports de cas suggèrent que 10 % à 30 % des patients prenant de la metformine souffriraient d'un risque augmenté de manifester une carence en cobalamine^{27,28}. Une étude randomisée contre placebo menée chez des patients souffrant de diabète de type 2 et utilisant de l'insuline et de la metformine est particulièrement intéressante à cet égard²⁹. Une diminution moyenne des niveaux de B₁₂ de 19 %, comparativement au groupe sous placebo, a été soulevée (p < 0,001). Le risque de manifester une déficience en B₁₂ à la fin de cette étude était 7,2 % plus élevé dans le groupe prenant de la metformine que dans le groupe prenant le placebo (p = 0,004). Selon les auteurs, ce risque serait fonction de la durée du traitement. Cette étude a le mérite d'être la première à effectuer une analyse à long terme – un total de 52 mois – de l'effet de la prise de metformine sur la B₁₂, sans pour autant suggérer une conduite précise à suivre quant à la détection et à la prévention d'une carence. Certains auteurs sont d'avis que la prise de calcium pourrait réduire, voire enrayer l'impact de la metformine sur les niveaux de B₁₂^{27,28}. L'hypothèse soulevée pour expliquer cet effet est que les récepteurs des cellules iléales, responsables de l'absorption du complexe vitamine B₁₂ – facteur

intrinsèque, dépendent du calcium pour fonctionner adéquatement²⁸. La metformine semble avoir la capacité de déplacer le calcium de ces cellules, engendrant ainsi une réduction de l'absorption de la cobalamine²⁸. En administrant une dose de calcium exogène, il y aurait suffisamment de molécules pouvant se lier et, ainsi, déplacer à nouveau la metformine des sites de liaison^{28,29}. Cependant, l'utilité et l'efficacité du calcium dans ce contexte sont loin de faire l'unanimité³⁰. Pour le moment, puisqu'il n'existe pas de recommandations exactes sur la prise en charge de cette interaction et que son impact clinique réel demeure peu documenté, il est de mise de faire preuve de prudence. Chez les patients devant prendre de la metformine à long terme, il semble de mise de considérer faire un suivi périodique des concentrations sériques de vitamine B₁₂ afin de détecter une éventuelle carence le plus rapidement possible.

Suppléments de vitamine B₁₂

Au Canada, les suppléments de vitamine B₁₂ par voie orale existent sous la forme de comprimés, comprimés sublinguaux, bandes fondantes, ainsi qu'en formulation liquide. Dans la plupart de ces suppléments, la vitamine B₁₂ se retrouve sous la forme de cyanocobalamine, soit de la cobalamine cristalline^{9,16}. Cependant, certains comprimés contiennent de la méthylcobalamine ou d'autres formes de vitamine B₁₂⁹. Ces suppléments sont mieux absorbés lorsque pris avec un repas. Il est également possible de lire sur plusieurs étiquettes de comprimés de B₁₂ sublinguaux que leur biodisponibilité est supérieure à celle des comprimés à avaler. Les données pré-

sentement disponibles semblent pourtant indiquer une biodisponibilité équivalente pour les deux formes⁹.

Les carences en B₁₂ sont encore de nos jours fréquemment traitées par des injections intramusculaires. Pourtant, depuis aussi tôt que 1968, des données sont venues confirmer que la prise *per os* de cette vitamine est aussi efficace que les injections. Pourquoi alors la forme prise par la bouche n'est-elle pas plus populaire auprès des prescripteurs ? Ce manque d'engagement s'explique en partie par le fait que les suppléments sous forme de comprimés ne sont pas assurés par la RAMQ. De plus, il n'existe pas actuellement de consensus quant aux doses à utiliser ou à la durée de traitement la plus appropriée avec la forme *per os*^{6,7}. Certaines études suggèrent une prise journalière pendant que d'autres sont plutôt en faveur d'une dose hebdomadaire^{7,9}. Certaines considèrent la nécessité d'une dose de charge et d'autres sont d'avis que la même dose doit être conservée durant toute la durée du traitement. Malgré cette confusion, il semble cependant raisonnable de croire qu'une dose élevée, soit entre 1000 et 2000 µg par jour, puisse assurer un apport adéquat à long terme, et ce, même chez les patients dépendant de la diffusion passive comme seul mode d'absorption⁴.

Conclusion

En conclusion, les symptômes d'une carence en cobalamine sont peu spécifiques et ardues à détecter. Il ne s'agit pas là du seul obstacle car, même en présence d'une certitude de carence, il est difficile de se positionner quant au régime posologique *per os* le plus approprié pour les patients. En attendant d'avoir des données plus précises sur les doses appropriées de B₁₂ par voie orale, il importe de se souvenir qu'il n'existe pas à ce jour de cas de toxicité engendrés par de la vitamine B₁₂ et qu'une dose élevée semble donc sécuritaire. Il est également essentiel de ne pas perdre de vue que les conséquences d'un retard dans le traitement de cette déficience peuvent être très importantes et irréversibles. Les suppléments de vitamine B₁₂ *per os* sont peu dispendieux, sécuritaires et efficaces. Il est donc préférable de suggérer à un patient un supplément en vente libre, à forte dose, et de le diriger rapidement vers un médecin en cas de suspicion de carence. Des séquelles irréversibles pourront ainsi être évitées. ❏

Entrevue-conseil

Voici différentes informations à prendre en compte avant de recommander un supplément de B₁₂ à un patient

- ✓ L'âge.
- ✓ L'alimentation.
- ✓ Le patient est-il végétarien ?
- ✓ Son alimentation est-elle suffisamment variée pour fournir l'apport nutritionnel recommandé en B₁₂ ? Il est possible de suggérer aux patients de rencontrer un nutritionniste afin d'avoir une évaluation détaillée de leur alimentation. Les nutritionnistes sont également en mesure d'éduquer adéquatement les patients sur la manière d'intégrer des aliments contenant de la B₁₂ à leur alimentation.
- ✓ Les antécédents pouvant influencer sur l'efficacité de la B₁₂ que l'on retrouve naturellement dans les aliments.
- ✓ La prise de multivitamines qui contiennent déjà de la B₁₂.
- ✓ La prise de certains médicaments pouvant interagir avec la B₁₂.
- ✓ Le choix de la formulation; il faut s'assurer que la forme suggérée convient au patient. Par exemple, la forme sublinguale est inadéquate chez les patients souffrant de xérostomie.
- ✓ S'il s'agit d'une femme, il est important de savoir si elle est enceinte ou si elle allaite.

Recommandations aux patients

La vitamine B₁₂

- ✓ La vitamine B₁₂ est importante pour assurer le bon fonctionnement des cellules humaines. Il faut donc en consommer suffisamment dans l'alimentation afin de s'assurer de combler les besoins de l'organisme.
- ✓ Le régime alimentaire nord-américain classique fournit assez de vitamine B₁₂ à la majorité des gens. Par contre, si le patient est végétarien ou que ses menus offrent peu de variété, il est possible qu'un supplément liquide ou sous forme de comprimés soit recommandé. Un nutritionniste pourra l'aider à choisir des sources fiables de B₁₂ lui permettant de combler ses besoins. Une consultation personnalisée peut parfois s'avérer essentielle.
- ✓ Le patient peut également avoir besoin de vitamine B₁₂ supplémentaire s'il souffre de certaines maladies ou présente certains facteurs de risque de carence. Ces facteurs sont entre autres :
 - Grossesse ou allaitement
 - Consommation excessive d'alcool
 - Antécédents de chirurgies de l'intestin ou de l'estomac
 - Certaines maladies de l'intestin
 - Maladies du pancréas
 - VIH
- ✓ Les suppléments de vitamine B₁₂ sont généralement très bien tolérés et efficaces.

Cette fiche a été rédigée par Julie Simard-Sauvageau, B. Pharm., pour L'actualité pharmaceutique de mai 2011. Reproduction autorisée.

Nutrition et vitamines

Tout sur la vitamine B₁₂ !

Question 1

Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ? La vitamine B₁₂...

- a) est une vitamine liposoluble, car elle s'accumule dans le corps au lieu d'être excrétée dans l'urine.
- b) est présente dans les végétaux et dans les produits dérivés des animaux.
- c) se retrouve dans les suppléments sous plusieurs formes, mais seule la cyanocobalamine est efficace.
- d) s'accumule dans de multiples tissus pour former une réserve qui est suffisante pendant plusieurs années, et ce, même en l'absence d'un apport exogène.

Question 2

Parmi les énoncés suivants, lequel est faux ?

- a) Les femmes enceintes ou celles qui allaitent peuvent avoir besoin de plus de vitamine B₁₂.
- b) La vitamine B₁₂ est excrétée dans le lait maternel et traverse le placenta.
- c) Un régime alimentaire végétarien augmente les probabilités de souffrir d'une carence en B₁₂.
- d) En raison de problèmes d'absorption lors de la prise orale, les patients souffrant d'anémie pernicieuse devraient toujours recevoir un supplément de B₁₂ intramusculaire.

Question 3

Concernant la vitamine B₁₂ et les interactions, il est vrai de dire que :

- a) L'apport maximal tolérable de l'acide folique a été déterminé en fonction du risque de masquer une déficience en B₁₂.
- b) L'impact clinique de la prise d'antagonistes des récepteurs H₂ ou d'IPP est déterminé.
- c) La B₁₂ libre et celle liée aux protéines animales sont toutes deux influencées par la prise d'un IPP.
- d) La prise concomitante de potassium et de metformine peut réduire son impact sur les concentrations plasmatiques de B₁₂.

Question 4

En ce qui a trait aux personnes âgées, il est faux de dire que :

- a) La gastrite atrophique chronique, une maladie qui touche 10 % à 30 % des personnes âgées, augmente le risque de manifester une carence en B₁₂.

- b) Parmi les personnes de 80 ans et plus, le pourcentage de celles touchées par la gastrite atrophique chronique est supérieur à 30 %.
- c) Une diminution des niveaux d'acide chlorhydrique entraîne une augmentation de la croissance des bactéries intestinales, ce qui a pour effet d'améliorer l'absorption de la B₁₂.
- d) Le régime alimentaire peu varié des personnes âgées peut avoir une influence sur leur apport alimentaire en B₁₂.

Question 5

Parmi les énoncés suivants, lequel est vrai ? La vitamine B₁₂ est impliquée directement ou indirectement dans le métabolisme des...

- a) acides nucléiques
- b) lipides
- c) Les énoncés A et B sont faux.
- d) Les énoncés A et B sont vrais.

Question 6

Une carence en B₁₂ peut entraîner des anomalies...

- a) hématologiques
- b) neurologiques
- c) psychiatriques
- d) Toutes ces réponses

Question 7

En ce qui a trait à l'apport nutritionnel en B₁₂, laquelle de ces réponses est vraie ?

- a) L'apport maximal tolérable n'a pas été établi pour cette vitamine.
- b) L'apport nutritionnel recommandé n'a pas été établi pour cette vitamine.
- c) L'apport maximal tolérable dépend de l'âge des patients.
- d) L'apport suffisant pour une femme qui allaite est de 2,8 µg par jour.

Question 8

L'absorption de la B₁₂ de source animale dépend de tous ces facteurs sauf un. Lequel ?

- a) L'acide chlorhydrique
- b) La présence d'un côlon intact
- c) La production du facteur intrinsèque
- d) La sécrétion de protéases pancréatiques

Références

1. Larsen HR. Summaries of the latest research concerning vitamin B₁₂. [En ligne.] (Page consultée le 22 octobre 2010.) www.yourhealthbase.com/vitamin_B12.html
2. Beyond Vegetarism. Comparative Anatomy and Physiology Brought Up to Date. Are Humans Natural Frugivores/Vegetarians, or Omnivores/Faunivores ? [En ligne.] (Page consultée le 21 octobre 2010.) www.beyondveg.com/billings-t/comp-anat/comp-anat-1a.shtml
3. Schrier LS. Physiology of vitamin B₁₂ and folic acid deficiency. UpToDate 2011.
4. Chatelier A. Macrocytose et carence en acide folique et en vitamine B₁₂ : savez-vous toujours bien les distinguer ? Le Médecin du Québec 2003; 38(10): 62-9.
5. Zittoun J, Zittoun R. Modern clinical testing strategies in cobalamin and folate deficiency. Sem Hematol 1999; 36: 35-46.
6. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, et coll. Carences en vitamine B₁₂ chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. La revue de la médecine interne 2005; 26: 938-46.
7. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. Q J Med. 2009; 102: 17-28.
8. Oh CR, Brown DL. Vitamin B₁₂ deficiency. American Family Physician 2003; 67(5).
9. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Vitamin B₁₂. [En ligne.] (Page consultée le 21 octobre 2010.) <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>
10. Andrès E, Federici L, Affenberger S, et coll. B₁₂ deficiency : A look beyond pernicious anemia. J Fam Pract 2007; 56: 537-42.
11. Andrès E, Loukili NH, Noel E, et coll. Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients. CAMJ 2004; 171: 251-60.
12. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, et coll. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. Blood 1990; 76: 871-81.
13. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. Annu Rev Med 2000; 51: 357-75.
14. Dorland. Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 30th edition. Philadelphia : Saunders (an imprint of Elsevier), 2003.
15. Delamare J, Garnier M. Dictionnaire illustré des termes de médecine, 29^e édition. Paris : Maloine, 2006.
16. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes : Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC : National Academy Press, 1998.
17. U.S. Department of Agriculture. Agricultural Research Service. National Nutrient Database for Standard Reference. [En ligne.] (Page consultée le 21 octobre 2010.) www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl
18. Santé Canada. Alimentation et nutrition. Valeur nutritive de quelques aliments usuels. [En ligne.] (Page consultée le 21 octobre 2010.) www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/fiche-nutri-data/nutrient_value-valeurs_nutritives-tc-tm-fra.php
19. Gouvernement du Québec. Institut national de la santé publique du Québec. La consommation alimentaire et les apports nutritionnels des adultes québécois. [En ligne.] (Page consultée le 10 janvier 2011.) www.inspq.qc.ca/pdf/publications/931_RapportNutritionAdultes.pdf
20. Bradford GS, Taylor CT. Omeprazole and vitamin B₁₂ deficiency. Ann Pharmacother 1999; 33: 641-3.
21. Howden CW. Vitamin B₁₂ levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. J Clin Gastroenterol 2000; 30: 29-33.
22. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, et coll. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B₁₂ levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Am J Med 1998; 104: 422-30.
23. Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects : H₂ blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B₁₂ deficiency in older adults. J Clin Epidemiol 2004; 57: 422-8.
24. Den Elzen WP, Groeneveld Y, De Ruijter W, et coll. Long-term use of proton pump inhibitors (PPIs) and vitamin B₁₂ status in elderly individuals. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 491-7.
25. Force RW, Nahata MC. Effect of histamine H₂-receptor antagonists on vitamin B₁₂ absorption. Ann Pharmacother 1992; 26: 1283-6.
26. Liu KW, Dai LK, Jean W. Metformin-related vitamin B₁₂ deficiency. Age Ageing 2006; 35: 200-1.
27. Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B₁₂ deficiency. Am Fam Physician 2004; 69: 264.
28. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke K, et coll. Increased intake of calcium reverses the B₁₂ malabsorption induced by metformin. Diabetes Care 2000; 23: 1227-31.
29. de Jager J, Kooy A, Leher P, et coll. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency : Randomised placebo controlled trial. BMJ 2010; 340: c2181.
30. Oh R, Brown DL. Use of metformin is a cause of vitamin B₁₂ deficiency. Author Reply - Am Fam Physician 2004; 69: 264-6.

Veillez noter que les articles de formation continue sont dorénavant valides pendant un an après leur publication ou mise en ligne.

L'Ordre des pharmaciens du Québec accordera 1,5 UFC aux participants qui auront au moins 6 bonnes réponses sur 8. Faites cette formation en ligne ou retournez ce questionnaire par télécopieur ou par la poste.

Date limite :

9 mai 2012

www.ProfessionSante.ca

L'actualité pharmaceutique, Formation continue

1200, avenue McGill College
Bureau 800
Montréal (Qc) H3B 4G7

Télécopieur : (514) 843-2182

Publié grâce à une subvention sans restrictions de



Prénom : _____ Nom : _____

Principale province émettrice du permis d'exercice : _____ Permis N° : _____

Deuxième province émettrice du permis d'exercice : _____ Permis N° : _____

Nom de la pharmacie : _____

Adresse (travail) : _____

Ville : _____ Province : _____ Code postal : _____

Année d'obtention du diplôme : _____ Tél. : _____ Téléc. : _____

Courriel : _____

Type de pratique : Chaîne ou franchise Bannière Indépendante Grande surface

Pharmacie d'épicerie Établissement Autre (précisez) _____

Veillez nous confirmer que ce contenu vous a été utile en répondant aux questions suivantes :

- 1) Après avoir lu ce contenu, pensez-vous être plus en mesure d'offrir des soins pharmaceutiques à vos patients dans ce domaine ?
 Oui Non
- 2) Ce contenu vous est-il utile dans l'exercice de votre profession ?
 Oui Non
- 3) Pourrez-vous mettre en pratique cette information ?
 Oui Non N.A.
- 4) Dans l'ensemble, êtes-vous satisfait(e) de ce contenu ?
 Très Assez Pas du tout

Coupon-réponse de mai 2011 Tout sur la vitamine B₁₂ !

- | | | | | | | | |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1) a <input type="checkbox"/> | b <input type="checkbox"/> | c <input type="checkbox"/> | d <input type="checkbox"/> | 5) a <input type="checkbox"/> | b <input type="checkbox"/> | c <input type="checkbox"/> | d <input type="checkbox"/> |
| 2) a <input type="checkbox"/> | b <input type="checkbox"/> | c <input type="checkbox"/> | d <input type="checkbox"/> | 6) a <input type="checkbox"/> | b <input type="checkbox"/> | c <input type="checkbox"/> | d <input type="checkbox"/> |
| 3) a <input type="checkbox"/> | b <input type="checkbox"/> | c <input type="checkbox"/> | d <input type="checkbox"/> | 7) a <input type="checkbox"/> | b <input type="checkbox"/> | c <input type="checkbox"/> | d <input type="checkbox"/> |
| 4) a <input type="checkbox"/> | b <input type="checkbox"/> | c <input type="checkbox"/> | d <input type="checkbox"/> | 8) a <input type="checkbox"/> | b <input type="checkbox"/> | c <input type="checkbox"/> | d <input type="checkbox"/> |

ProfessionSanté.ca

Pour répondre en ligne à cette leçon de formation continue

Si vous êtes déjà inscrit sur ProfessionSante.ca, veuillez cliquer ici :
http://www.professionsante.ca/pharmaciens/formation/fc-en-ligne#frameId=chn_frame&height=1110

Si vous n'êtes pas encore inscrit, vous devez d'abord le faire en cliquant ici : **www.professionsante.ca/**

Une fois votre inscription confirmée et activée, vous pourrez faire votre formation continue en cliquant sur l'onglet « Formation continue », puis sur « FC en ligne ».

Pour toute question, veuillez communiquer avec:

Francine Beauchamp

Formation continue pour Québec Pharmacie et L'actualité pharmaceutique

Fax: **514 843-2182**

Courriel: **francine.beauchamp@rci.rogers.com**

Mayra Ramos

Formation continue de Pharmacy Practice, de Pharmacy Post, des FC de Novopharm, d'autres FC approuvées par le CCEPP, de Teck Talk (anglais) ou Coin Technipharm (français).

Fax: **416 764-3937**

courriel: **mayra.ramos@rci.rogers.com**

