

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N° : 249

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
Diplôme d'État  
DES de Médecine Générale

PAR

NAGELEISEN Nicolas  
Né le 27/12/1994, à Strasbourg

---

**État des lieux des connaissances dans la prise en charge de la carence en vitamine B12  
par les médecins généralistes en Alsace.**

---

Président de thèse : Professeur Emmanuel ANDRES  
Directeur de thèse : Docteur Noel LORENZO VILLALBA















NUMÉRIQUE	DE	DES	DES
1000000000	10 <sup>9</sup>	DES	DES
100000000	10 <sup>8</sup>	DES	DES
10000000	10 <sup>7</sup>	DES	DES
1000000	10 <sup>6</sup>	DES	DES
100000	10 <sup>5</sup>	DES	DES
10000	10 <sup>4</sup>	DES	DES
1000	10 <sup>3</sup>	DES	DES
100	10 <sup>2</sup>	DES	DES
10	10 <sup>1</sup>	DES	DES
1	10 <sup>0</sup>	DES	DES
0,1	10 <sup>-1</sup>	DES	DES
0,01	10 <sup>-2</sup>	DES	DES
0,001	10 <sup>-3</sup>	DES	DES
0,0001	10 <sup>-4</sup>	DES	DES
0,00001	10 <sup>-5</sup>	DES	DES
0,000001	10 <sup>-6</sup>	DES	DES
0,0000001	10 <sup>-7</sup>	DES	DES
0,00000001	10 <sup>-8</sup>	DES	DES
0,000000001	10 <sup>-9</sup>	DES	DES

### DE - PROFESSIONS DES UNIVERSITÉS (interprofessionnel)

1000000000	10 <sup>9</sup>	DES	DES
100000000	10 <sup>8</sup>	DES	DES
10000000	10 <sup>7</sup>	DES	DES
1000000	10 <sup>6</sup>	DES	DES
100000	10 <sup>5</sup>	DES	DES
10000	10 <sup>4</sup>	DES	DES
1000	10 <sup>3</sup>	DES	DES
100	10 <sup>2</sup>	DES	DES
10	10 <sup>1</sup>	DES	DES
1	10 <sup>0</sup>	DES	DES
0,1	10 <sup>-1</sup>	DES	DES
0,01	10 <sup>-2</sup>	DES	DES
0,001	10 <sup>-3</sup>	DES	DES
0,0001	10 <sup>-4</sup>	DES	DES
0,00001	10 <sup>-5</sup>	DES	DES
0,000001	10 <sup>-6</sup>	DES	DES
0,0000001	10 <sup>-7</sup>	DES	DES
0,00000001	10 <sup>-8</sup>	DES	DES
0,000000001	10 <sup>-9</sup>	DES	DES

### DE - MATIÈRES DE COMPÉTENCES DES UNIVERSITÉS (interprofessionnel)

1000000000	10 <sup>9</sup>	DES	DES
100000000	10 <sup>8</sup>	DES	DES
10000000	10 <sup>7</sup>	DES	DES
1000000	10 <sup>6</sup>	DES	DES
100000	10 <sup>5</sup>	DES	DES
10000	10 <sup>4</sup>	DES	DES
1000	10 <sup>3</sup>	DES	DES
100	10 <sup>2</sup>	DES	DES
10	10 <sup>1</sup>	DES	DES
1	10 <sup>0</sup>	DES	DES
0,1	10 <sup>-1</sup>	DES	DES
0,01	10 <sup>-2</sup>	DES	DES
0,001	10 <sup>-3</sup>	DES	DES
0,0001	10 <sup>-4</sup>	DES	DES
0,00001	10 <sup>-5</sup>	DES	DES
0,000001	10 <sup>-6</sup>	DES	DES
0,0000001	10 <sup>-7</sup>	DES	DES
0,00000001	10 <sup>-8</sup>	DES	DES
0,000000001	10 <sup>-9</sup>	DES	DES

### C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

#### CE - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr. Marc ZINGALES  
 Pr. Marc ZINGALES  
 Pr. Marc ZINGALES  
 Pr. Marc ZINGALES  
 Pr. Marc ZINGALES

#### CE - MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Pr. DANIEL  
 Pr. DANIEL

#### CE - MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr. DANIEL  
 Pr. DANIEL  
 Pr. DANIEL  
 Pr. DANIEL  
 Pr. DANIEL

### E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

1. ANESTHÉSIOLOGUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>
2. CARDIOLOGUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>
3. CHIRURGIEN GÉNÉRAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>
4. DIABÉTOLOGUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>
5. GÉNÉRALISTE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>
6. GÉRIATRE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>
7. GYNÉCOLOGUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>
8. HÉPATOLOGUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>
9. INFECTIOLOGUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>
10. INTERNE GÉNÉRAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>
11. MÉDECIN GÉNÉRAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>
12. NÉPHROLOGUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>
13. OPHTHÉLMOLOGUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>
14. ORL	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>
15. PNEUMOLOGUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>
16. RADIOLOGUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>
17. UROLOGUE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pr. DANIEL</li> <li>Pr. DANIEL</li> </ul>





## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

Au président du jury,

Professeur Emmanuel ANDRES, vous m'honorez par votre présence, personne n'aurait été mieux placé pour présider cette thèse que l'expert du domaine que vous êtes.

A mon directeur de thèse,

Docteur Noel LORENZO VILLALBA, je te remercie pour toute l'aide que tu m'as apporté au long de ce travail. Ton engagement, tes conseils et ton temps auront été primordiaux.

A mes jurys,

Professeur Fabien ROUGERIE, que je remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et sans qui cette thèse n'aurait pu être soutenue.

Docteur Jean-Luc GRIES, je vous remercie pour l'implication que vous mettez dans ce que vous faites, j'ai beaucoup appris à vos côtés dans un mélange d'exigence et de bienveillance. Je suis heureux d'avoir été un de vos derniers internes et je vous exprime toute ma gratitude et mon profond respect.

Docteur Pascal VAN ASSCHE, je te remercie de m'avoir accompagné avec beaucoup de sympathie au cours de ces 3 années d'internats. J'ai eu beaucoup de chance de t'avoir eu comme tuteur et je suis heureux de vivre cette expérience de vie qu'est ma soutenance de thèse à tes côtés !

A ma famille,

Elisa, la vie est simple à tes côtés. Tu fais partie de mon cercle vertueux, toutes tes facettes sont magnifiques, je suis ton plus grand fan. J'ai hâte de voir ce que l'avenir nous réserve. Je t'aime.

Laure ! Je suis là depuis ton premier jour et j'espère pouvoir continuer de te soutenir tout du long de ton existence. Je suis fier de partager mon patrimoine génétique avec toi, tu es une formidable personne et tu dois t'en rendre compte, à toi de faire en sorte de devenir la personne que tu mérites d'être. Je t'adresse une tendresse infinie.

Papy et mamie, je vous dois tant. Ma vie aurait été radicalement différente sans vous, et ce, depuis mes premiers jours. Je vous écris ces mots difficiles à vous dire : je vous aime.

Papa, ce n'est pas toujours facile. Quoiqu'il en soit, j'espère que tu es fier de ce que tu as produit il y a bientôt 3 décennies. Avec tout l'amour d'un fils, je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi.

Maman, tu es une utopie d'un monde utopique, merci de me montrer qu'autrement est possible. Merci aussi de n'avoir jamais douté de moi, pleins de tendres bisous.

Papy Jean et mamie Béa, je suis fier de vous avoir rendu fiers.

Cathy et Michel, eh oui vous êtes devenus ma seconde famille. Tant de bons moments déjà passés ensemble et je l'espère beaucoup d'autres à venir ! Je vous embrasse.

A tonton Claude, tata Caro et leurs familles respectives, une pensée affectueuse.

Flo !! T'es aussi dans la famille sale schmitt. T'es mon frère d'une autre mère. On a tellement évolué ensemble. Aujourd'hui je te sens épanoui et j'espère pouvoir continuer à être spectateur de ton bonheur.

Enriquino, je n'en serais pas où j'en suis sans toi mon frerot. Tu es un des piliers de mon existence.

Enzo, tu m'impressionnes par ta force de volonté et ton travail acharné dans le sport mais pas que. Tu as une parole et tu es quelqu'un sur qui on peut toujours compter.

Mat, t'es un bon gars mais surtout un grand mariolle. On ne s'ennuie jamais avec toi !

A Sunny ma didou et à Koda ma doudou.

A mes amis,

Archia, souviens toi de cette phrase sur un toit à Sainte Maxime ! J'espère que notre amitié sera d'une vie. A Gaelle cette attendrissante dragonne, mère de votre magnifique Agathe que je chérirai comme ma propre fille.

Romain, j'te kiffe mon pote, tu es une personne formidable comme j'en ai rencontré peu ! Je te souhaite le meilleur, mais s'il te plait, change ton répondeur téléphonique.

Milad, tant de souvenir avec toi, ça a été de sacrées années qu'on a vécu !

Gabi, mon gars, il serait grand temps de revenir dans notre contrée, tu as fait assez d'humanitaire.

Alex, mon p'tit gars ! J'ai adoré être ton voisin pendant tout ce temps, cependant, laisse-moi redevenir plus fort que toi, je n'aimerai pas que ça entache notre amitié...

Florine, à tous les moments passés et à tous ceux qu'on passera encore ensemble.

Steph et Micka ! Rencontres inattendues mais qui m'auront apporté beaucoup, vous êtes de belles personnes.

A ces bons amis que je ne vois pas assez : Grosos, PAM, Jo, NicO, Amine, Julius.

A ces belles rencontres pendant l'internat : Nico, Claire et Victo.

A mes anciens Maîtres de stage.

Au personnel médical et paramédical avec qui j'ai partagé des heures de travail.

A toutes les autres personnes que je n'ai pas citées mais qui ont impacté positivement ma vie.

# TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>17</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>18</b>
<b>I. VITAMINE B12.....</b>	<b>18</b>
A. Historique:.....	18
B. Définition : .....	19
C. Source et voie métabolique: .....	20
D. Fonctions:.....	22
<b>II. Carence en Vitamine B12 : .....</b>	<b>22</b>
A. Epidémiologie:.....	22
B. Définition de la carence en vitamine B12 : .....	23
C. Etiologie des carences.....	24
D. Conséquences cliniques et biologiques .....	28
<b>III. Supplémentation d'une carence en vitamine B12.....</b>	<b>31</b>
A. Supplémentation intra-musculaire .....	31
B. Supplémentation orale .....	32
C. Supplémentation nasale .....	32
<b>MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>33</b>
<b>I. Design de l'étude .....</b>	<b>33</b>
<b>II. L'objectif principal .....</b>	<b>33</b>
<b>III. Le critère de jugement principal .....</b>	<b>34</b>
<b>IV. Tests statistiques.....</b>	<b>34</b>
<b>V. Recherches bibliographiques .....</b>	<b>34</b>
<b>RESULTATS.....</b>	<b>35</b>
<b>I. Données démographiques .....</b>	<b>35</b>
<b>II. Données liées à l'état des connaissances.....</b>	<b>36</b>
<b>III. Données liées à la mise en place d'une recommandation.....</b>	<b>46</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>48</b>
<b>I. Résultats majeurs .....</b>	<b>48</b>
<b>II. Limites et forces.....</b>	<b>53</b>
<b>III. Recommandations.....</b>	<b>54</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>56</b>
<b>ANNEXE :.....</b>	<b>57</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>61</b>

# INTRODUCTION

## I. VITAMINE B<sub>12</sub>

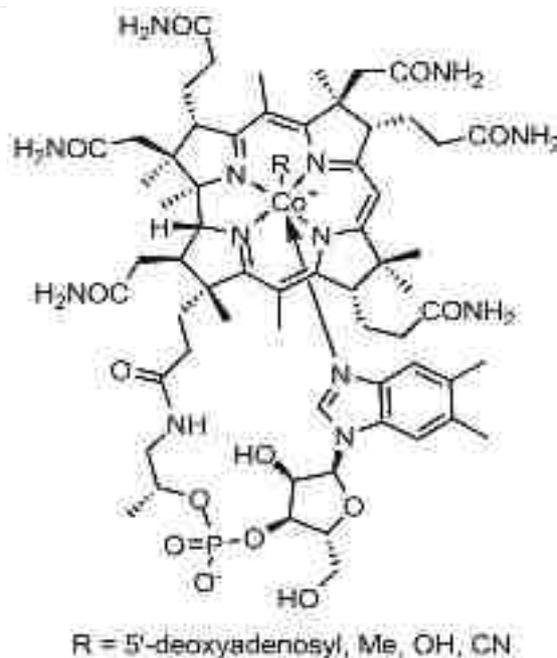
### A. Historique:

Les recherches concernant la vitamine B<sub>12</sub> débutent au début du XIXe siècle. Cependant ce n'est qu'un siècle et demi plus tard, en 1948 que la forme cristalline de la vitamine B<sub>12</sub> est isolée pour la première fois par l'équipe de Karl Folkers à partir de la bactérie *Streptomyces griseus* grâce aux travaux de Mary Shorb.

Plusieurs prix Nobel sont remis pour des travaux sur la vitamine B<sub>12</sub> au cours du XXe siècle. En 1962, Dorothy Crowfoot Hodgkin publie la structure de ce composé, après l'avoir élucidée par diffraction des rayons X. En 1964, elle reçoit le prix Nobel de chimie pour ses travaux en lien avec la découverte de la structure tridimensionnelle de la vitamine B<sub>12</sub>. (Figure 1a).

Ce n'est qu'en 1978 que la vitamine B<sub>12</sub> sera pour la première fois entièrement synthétisée par le chimiste d'origine suisse Albert Eschenmoser.

**Figure 1a.** Structure chimique de la vitamine B<sub>12</sub>.



Source: Dali-Youcef N. An update on cobalamin deficiency in adults. QJM. 2009; 102 (1):17-28.

## B. Définition :

Une vitamine correspond à une substance organique, composé majoritairement d'atomes de carbone plus ou moins associés à des atomes d'hydrogène, d'azote et d'oxygène.

Les vitamines sont des substances sans valeur énergétique mais qui restent essentielles au fonctionnement de l'organisme. La vitamine B<sub>12</sub> quant à elle est également connue sous le nom de Cobalamine (ou facteur extrinsèque de Castle). Ce nom de Cobalamine est lié à sa structure chimique unique : en son centre se trouve un atome de cobalt. (Figure 1b).

Figure 1b : Structure moléculaire en 3D de la vitamine B<sub>12</sub>.



Source : [www.diamond.ac.uk](http://www.diamond.ac.uk) ; [www.chemistry.about.com](http://www.chemistry.about.com)

Les vitamines se distinguent en 2 grands groupes : les vitamines liposolubles (A, D, E et K) et les vitamines hydrosolubles (groupe des vitamines B et C). La vitamine B<sub>12</sub> est donc une vitamine hydrosoluble, qui peut se rencontrer sous différentes formes dont principalement 2 formes stables : l'hydroxy cobalamine et la cyanocobalamine.

A l'exception de la vitamine D et K, le corps est incapable de fabriquer le reste des vitamines. Les besoins journaliers en vitamine B<sub>12</sub> sont de l'ordre de 2 à 3µg. Ces besoins progressent de la naissance jusqu'à l'âge adulte puis varient peu en fonction de l'âge et du sexe. Néanmoins pendant la grossesse

et la lactation, ces derniers sont légèrement majorés. (1) Un régime occidental typique permet l'apport de 3 à 30 µg de vitamine B12. (2) Des réserves hépatiques de l'ordre de 2 à 5 mg de vitamine B12 permettent un fonctionnement de plusieurs années avant l'apparition d'une carence et des conséquences clinico-biologiques qui en découlent.

### C. Source et voie métabolique:

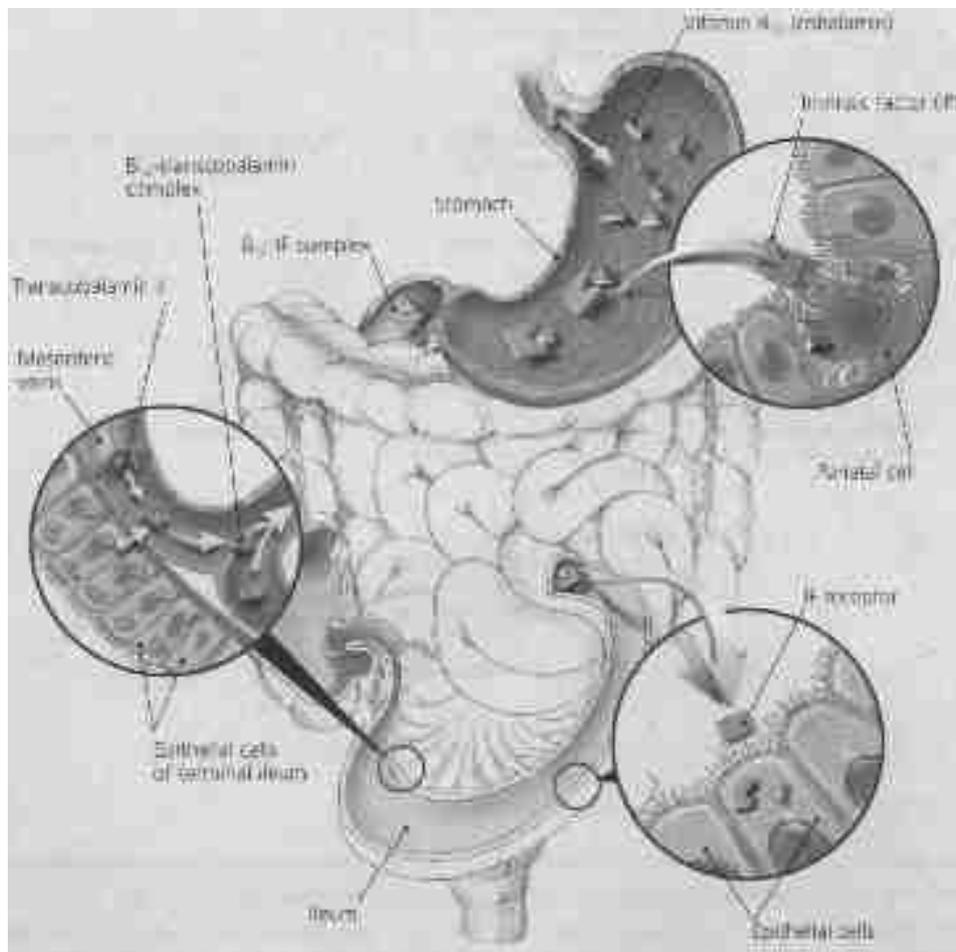
La vitamine B12 n'est pas synthétisée par l'organisme, cette dernière est donc obligatoirement apportée par l'alimentation. (3) Elle n'est pas présente dans les végétaux (fruits et légumes), à l'exception des légumes racines où elle est présente sous forme de trace. La vitamine B12 est exclusivement produite par synthèse microbienne dans le tractus digestif animal. (4) Les produits d'origine animale sont donc nécessaires à l'apport en vitamine B12 : foie, viande de bœuf, poissons mais également œufs et produits laitiers. (5) Par conséquent, les végétaliens sont susceptibles de développer une carence en vitamine B12.

La vitamine B12 est donc exclusivement apportée par l'alimentation, son métabolisme commence dès l'entrée en bouche au contact de la salive et se poursuit au niveau gastrique où l'acidité gastrique permet de dissocier la vitamine B12 initialement liée aux protéines animales. Cette dernière se lie ensuite aux haptocorrines (cobalophilines ou R protéines) qui sont des glycoprotéines porteuses présentes dans les sécrétions salivaires et gastriques.

Cette association entre haptocorrines et vitamine B12 est progressivement digérée dans le duodénum où la vitamine B12 se lie alors au Facteur Intrinsèque sous l'effet des sécrétions biliaires et pancréatiques. Le Facteur Intrinsèque est un cofacteur essentiel à l'absorption de la grande majorité de la vitamine B12, ce dernier est produit par les cellules pariétales gastriques. Le complexe vitamine B12 – Facteur Intrinsèque se lie finalement à son récepteur (la cubiline) au niveau de l'iléon terminal.

Après endocytose, le complexe se dissocie et la vitamine B12 se liera principalement à la transcobalamine de type II formant alors l'holotranscobalamine II. L'holotranscobalamine est la forme bioactive de vitamine B12 qui passe alors dans la circulation sanguine et permet le transport et l'apport de vitamine B12 aux différents tissus et cellules. (5) Ce mécanisme représente la voie principale de l'absorption en vitamine B12, cependant il est important de noter qu'environ 1 à 5% de la vitamine B12 est tout de même absorbée par mécanisme passif au niveau intestinal. (2) (Figure 2)

Figure 2. Absorption et digestion de la vitamine B12.



Source: Langan RC. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. 2017;96(6):6.

Une partie de la cobalamine hépatique est sécrétée dans la bile et un cycle entéro-hépatique participe également au maintien de son stock (6) tout comme une part de réabsorption rénale via la cubiline et la megalin exprimés au niveau du tube contourné proximal. (7)

#### D. Fonctions:

Cette vitamine est essentielle au bon fonctionnement de l'organisme, en particulier au niveau cellulaire avec un rôle dans la production d'ADN. En effet une partie de la vitamine B12 sert de cofacteur à la méthionine synthase permettant la transformation d'homocystéine en méthionine mais également à la méthyl tétrahydrofolate réductase pour la formation de tétrahydrofolate, précurseurs des bases puriques et pyrimidiques nécessaires à la formation d'acides nucléiques. (4)

Une autre partie de la cobalamine se retrouve dans les mitochondries et intervient dans la production d'énergie via le cycle de production des acides gras (en agissant sur la méthylmalonyl CoA mutase), ainsi que dans le cytoplasme pour le catabolisme d'acides aminés (en agissant sur la méthionine synthase). La cobalamine est indispensable à la multiplication cellulaire, particulièrement au niveau de cellules à renouvellement rapide comme les cellules hématopoïétiques ou les cellules du tractus digestif. (8)

Cette dernière participe également à la création de myéline.

Indirectement, une carence en vitamine B12 induit une hyperhomocystéinémie, facteur de risque de maladie thromboembolique veineuse. (9)

## II. Carence en Vitamine B12 :

#### A. Epidémiologie:

La proportion de la population sujette à une carence en vitamine B12 varie nettement en fonction des études, des définitions de carence en vitamine B12 retenues et de la population évaluée. Les chiffres vont de 2% dans les populations jeunes occidentales (2) jusqu'à 75% notamment dans certaines populations asiatiques. (10) Dans les populations gériatriques occidentales, populations les plus étudiées dans le contexte d'une carence en cobalamine, les chiffres varient majoritairement de 15%

dans la population générale jusqu'à 40% pour des patients institutionnalisés en EHPAD ou hôpitaux psychiatriques. (8)

#### B. Définition de la carence en vitamine B<sub>12</sub> :

La valeur sérique attendue de vitaminémie B<sub>12</sub> est de 150 à 750 pg/ml avec un maximum de concentration atteint 8 à 12h après ingestion et/ou administration de vitamine B<sub>12</sub>.

A l'heure actuelle, il n'y a toujours pas de test qualifié de « gold standard » avec un consensus international permettant une définition uniforme pour la carence en vitamine B<sub>12</sub>. Malgré des valeurs pouvant varier, notamment en rapport avec la technique d'analyse, l'Organisation Mondiale de la Santé a suggéré en 2008 d'établir le seuil de la borne inférieure pour la vitamine B<sub>12</sub> à 150 pmol/l. (11)

Certains pensent que ce seuil est trop bas et que des manifestations liées aux carences pourraient survenir avec des taux sériques supérieurs à 150 pmol/l. En effet, une des limites du dosage de la vitamine B<sub>12</sub> sérique est le fait que 80% de la vitamine B<sub>12</sub> est liée à l'haptocorine et n'est donc pas bioactive. (10)

A l'inverse, certaines personnes pourraient avoir des taux sériques de vitamine B<sub>12</sub> <150 pmol/l et pour autant ne pas avoir de déficit tissulaire en holotranscobalamine, la forme bioactive de vitamine B<sub>12</sub>. (12)

Même si cela reste discutée, une définition est nécessaire et on parlera donc de carence en cas :

- Cobalamine sérique <150 pmol/l (<200 pg/ml) ET symptômes cliniques et/ou anomalies biologiques associées
- Cobalamine sérique <150 pmol/l à 2 reprises
- Cobalamine sérique <120 pmol/l sur un dosage même unique

En cas de valeur basse ou normale-basse, des dosages supplémentaires peuvent être utiles pour s'assurer de la carence, cependant ces derniers sont plus difficiles d'accès et plus onéreux. Dans ces cas-là, le dosage de l'holotranscobalamine semble à privilégier en première intention, suivi en deuxième intention du dosage de l'acide méthylmalonique. Les valeurs considérées comme normales sont : holotranscobalamine > 50pmol/l et acide méthylmalonique variant entre 90 et 279 nmol/l (voir <300 nmol/l, sinon considérées pathologiques).

Toutefois, ces derniers peuvent varier en fonction de certains contextes pathologiques, notamment d'insuffisance rénale sévère. Le dosage de l'holotranscobalamine semble plus pertinent et précis que le dosage de la vitamine B<sub>12</sub> sérique totale dans le diagnostic de la carence en vitamine B<sub>12</sub>, cependant ce dernier n'est pas encore largement reconnu et adopté, en grande partie du fait d'une accessibilité réduite et d'un coût plus élevé. (13) Il est également à noter que l'utilisation de ces métabolites dans le dosage régulier de la vitamine B<sub>12</sub> aurait tendance à surestimer la carence et à entraîner un traitement par excès. (14)

Actuellement, il n'existe pas de recommandation en faveur d'un dépistage de masse systématique, même dans la population gériatrique. Cependant la prévalence accrue de la carence en vitamine B<sub>12</sub> avec l'avancement en âge, les symptômes parfois frustrés et donc difficiles à diagnostiquer, des conséquences clinico-biologiques pouvant avoir des effets graves et parfois irréversibles ainsi que l'existence d'un traitement simple et sûr laisseraient une place intéressante au dépistage individuel. (15)

### C. Étiologie des carences

Les causes de carence en vitamine B<sub>12</sub> sont présentées dans le tableau 1

Tableau 1 : Étiologies des carences en vitamine B<sub>12</sub> et leurs prévalences

Étiologie des carences	Prévalence
Non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (ou maldigestion de la vitamine B12)	60%
Maladie de Biermer	20-25%
Malabsorption digestive	<10%
Défauts d'apports	<5%
Non déterminée	<15%

Source : Andres E. Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. La Revue de Medecine Interne (2005) pp 938-946

- Non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuse ou « maldigestion de la vitamine B12 » :

Découverte dans les années 1990, bien que diagnostique d'exclusion, est la principale étiologie de carence en vitamine B12. Elle représente environ 60% des étiologies de carence. (9, 16) Cela consiste en l'impossibilité de dissocier la vitamine B12 des aliments et de ses protéines porteuses. On peut parler de maldigestion de la vitamine B12 si plusieurs critères sont réunis : taux sérique de cobalamine <200 pg/ml, apports alimentaires >2 µg par jour, test de Schilling normal ou test de Schilling modifié anormal, causes associées.

Parmi les causes associées, favorisant la maldigestion de la vitamine B12, on retrouvera l'ensemble des facteurs modifiant le pH gastrique, les sécrétions salivaires, pancréatiques et biliaires. Ainsi nous pouvons retrouver : les gastrites atrophiques associées ou non à H. Pylori, les antécédents de chirurgie gastrique ou de chirurgies bariatriques, la pullulation microbienne intestinale, les causes de pancréatites chroniques dont l'exogénose chronique, les maladies inflammatoires digestives ou systémiques, l'iatrogénie avec notamment la prise de metformine ou d'inhibiteur de pompe à proton. (17) Il est démontré qu'un traitement au long cours par metformine augmente le risque de carence en vitamine B12. (18) La metformine en agissant sur des réactions calcium dépendantes diminue

l'absorption du complexe vitamine B<sub>12</sub> - facteur intrinsèque. Les taux sériques de vitamine B<sub>12</sub> décroissent rapidement, dès 6 mois de traitement par metformine. (19) Les inhibiteurs de la pompe à proton, tout comme les anti H<sub>2</sub> participent à la malabsorption de la vitamine B<sub>12</sub> en diminuant la production d'acide gastrique et en modifiant le pH et par la même occasion l'efficacité des sucs gastriques sur la digestion des aliments. (20)

- Maladie de Biermer :

Cette entité anciennement dénommée « anémie pernicieuse » correspond à une gastrite atrophique auto-immune liée à des anticorps anti-cellules pariétales gastriques associée à la présence d'auto-anticorps anti-facteur intrinsèque. Elle représente environ 20% des causes de carence en vitamine B<sub>12</sub>. (21)

- Malabsorption de vitamine B<sub>12</sub> :

La malabsorption est principalement en lien avec des pathologies du tube digestif : résections iléales et donc impossibilité d'absorption, maladies inflammatoires chroniques intestinales en lien avec des modifications de l'épithélium digestif, maladie cœliaque, infection digestive et notamment iléite, pullulation bactérienne, cancers coliques, séquelles de traitement comme la radiothérapie. Néanmoins, on estime que moins de 10% des carences en vitamine B<sub>12</sub> sont liées à une malabsorption. (5)

- Défaut d'apport :

Les 2 principales causes liées à un apport insuffisant en vitamine B<sub>12</sub> sont le régime végétalien strict et les patients (âgés) dénutris. Rentre également dans cette catégorie les enfants de mère

végétalienne ayant été carencée pendant la grossesse et/ou allaitantes. Bien que nous puissions croire cette cause très fréquente, elle s'avère finalement rare et représenterait moins de 5% des cas de carences. (22)

- Iatrogène :

La Metformine, les inhibiteurs de pompe à proton et les anti H<sub>2</sub> ont déjà été cités via leur participation au syndrome de non-dissociation de la vitamine B<sub>12</sub> des protéines porteuses. D'autres molécules comme la colchicine ou la cholestyramine pourraient également agir sur le cycle de la vitamine B<sub>12</sub>, ces molécules agiraient sur l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub>. (5) Les traitements contraceptifs par pilule oestro-progestative peuvent également être associés à un taux de cobalamine sérique plus faible. (23)

- Toxique :

Il a été prouvé qu'une utilisation chronique de protoxyde d'azote avait des conséquences cliniques en lien avec une carence fonctionnelle en vitamine B<sub>12</sub>. En effet ce gaz oxyde de façon irréversible l'atome de cobalt présent au sein de la vitamine B<sub>12</sub> et inactive partiellement la méthionine synthase et donc sa voie métabolique. (24) Un excès d'apport en vitamine C semble également induire un déficit en cobalamines. (22)

- Génétique :

Bien que très rare, il existe des origines génétiques à certaines carences en cobalamine comme : le déficit en transcobalamine II, la maladie d'Imerslund Gräsbeck et d'autres maladies orphelines avec notamment des déficits en enzymes intracellulaires. (25)

- Cause indéterminée :

Malgré toutes les étiologies sus citées, il subsiste une absence d'étiologie pour environ 10% des carences en cobalamine.

#### D. Conséquences cliniques et biologiques

L'expression d'une carence en vitamine B12 peut être multiple, les troubles hématologiques et neuropsychiatriques sont les manifestations cliniques les plus fréquentes aux côtés des manifestations digestives. (15) (Tableau 2)

L'anémie pernicieuse, ou anémie de Biermer doit son nom à Thomas Addison qui, en 1850, a décrit une anémie "pernicieuse" mortelle liée à une atrophie gastrique. En 1926, Georges Richard Minot et William Parry Murphy rapportent la guérison de 45 patients atteints d'anémie pernicieuse par la prise de grandes quantités de foie cru. En 1929, William Castle découvre le facteur intrinsèque.

Nous savons donc aujourd'hui que l'anémie pernicieuse est une anémie mégalo-blastique résultant d'une carence en vitamine B12 et qu'elle se développe en raison d'un manque de facteur intrinsèque dans l'estomac entraînant une malabsorption de la vitamine.

Elle survient chez 1,9 à 4 % des patients âgés de plus de 60 ans. Il s'agit typiquement d'une anémie avec augmentation du volume globulaire moyen (VGM) et diminution des réticulocytes. Le frottis du sang périphérique montre une anisocytose et une poïkilocytose marquées en plus des macrovalocytes. Une caractéristique importante est l'existence de neutrophiles avec des noyaux poly segmentés, avec six lobes ou plus. La moelle osseuse est hypercellulaire. La substance blanche peut également être affectée.

L'anémie résulte d'une altération de la synthèse de l'ADN due à un blocage interne de la biosynthèse des nucléotides (purine et thymidine), conséquence de l'effet de la vitamine B12 sur le métabolisme des folates. Lorsque la vitamine B12 est essentiellement déficiente, tout le folate est piégé en tant que dérivé du N<sup>5</sup>-méthylTHF en raison de la perte d'une méthionine synthase fonctionnelle. Ce piège empêche la synthèse d'autres dérivés du THF nécessaires à la voie de biosynthèse des nucléotides puriques et de la thymidine.

Par ailleurs il n'est pas rare d'avoir des stigmates biologiques d'hémolyse, par avortement intramédullaire, avec une bilirubine et des LDH augmentés associés à une haptoglobine effondrée.

(10) Nous pouvons également retrouver une leucopénie ou une thrombopénie modérée en cas de carence en vitamine B12. Dans de rares cas les conséquences biologiques de la carence en cobalamine peuvent aller jusqu'à la pancytopenie ou même à un tableau de pseudo microangiopathie. (26) Il est également décrit dans la littérature de possible syndrome lymphoprolifératif auto-immun, secondaire à un défaut d'apoptose de certains lymphocytes. (10) Dans certains plus rares cas les manifestations hématologiques peuvent prendre des présentations mimant au niveau médullaire une myélodysplasie voire une leucémie aiguë. (27)

Des complications neurologiques sont également associées à la carence en vitamine B12 et résultent d'une démyélinisation progressive des nerfs périphériques des colonnes latérales et postérieures de la moelle. (5) On pense que la démyélinisation est due à l'augmentation du méthylmalonyl-CoA résultant de la carence en vitamine B12. Le méthylmalonyl-CoA est un inhibiteur compétitif du Malonyl-CoA dans la biosynthèse des acides gras et peut se substituer au Malonyl-CoA dans la biosynthèse des acides gras. La gaine de myéline étant en flux continu, l'inhibition de la synthèse des acides gras par le méthylmalonyl-CoA entraîne à terme la destruction de la gaine de myéline.

L'incorporation du méthylmalonyl-CoA dans la biosynthèse des acides gras produit des acides gras à chaîne ramifiée qui peuvent sérieusement altérer l'architecture de la structure membranaire normale des cellules de la myéline. Une forme fréquente de présentation clinique est une paresthésie progressivement ascendante dans les deux extrémités inférieures. Elles sont souvent suivies d'une faiblesse des deux jambes et d'une instabilité de la démarche. L'atteinte de la moelle épinière est connue sous le nom de sclérose combinée de la moelle, qui survient dans 10 % des cas. (5)

Les troubles mentaux sont aussi fréquemment observés comme conséquence de ce déficit, dont ils sont parfois la première et la seule manifestation. La démence, les syndromes amnésiques et divers symptômes psychiatriques peuvent être observés. Le diagnostic différentiel est loin d'être simple, compte tenu de la pluri pathologie et de la polymédication des patients âgés. (28) Certaines autres manifestations cliniques telles que les atrophies des muqueuses vaginales, infections chroniques vaginales et/ou urinaires sont également démontrées. (5) Au niveau digestif, on peut noter : douleurs abdominales, dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhées, troubles fonctionnels intestinaux, ictère ou encore la rare mais classique glossite de Hunter. (5)

Indirectement, par l'augmentation de l'hyperhomocystéinémie les maladies thrombo-emboliques (thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires, accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde) ont une incidence majorée. (29) D'autres symptômes sont suspectés mais le lien entre la vitamine B12 et leur incidence reste en cours d'études : hypofertilité, avortements à répétition, syndrome parkinsonien, certains cas d'épilepsie.

Tableau 2. Signes et symptômes liés à la carence en Vitamine B12.

Neuropsychiatriques	Digestives	Hématologiques	Autres
Communes : Polynévrites, principalement sensitives. Sclérose combine de la moelle. Ataxie. Signe de Babinski.	Communes : Glossite de Hunter. Ictère Élévation de la bilirubine et des LDH. Douleurs abdominales.	Communes : Macrocytose Hypersegmentation des neutrophiles. Anémie macrocytaire arégénérative.	Atrophie des muqueuses vaginale Infections urinaires Thrombose veineuse. (hyperhomocystéinémie) Angor

	Dyspepsies, nausées et vomissements. Diarrhées.		
Rares : - Syndromes cérébelleux avec atteinte des nerfs crâniens. - Névrite optique et atrophie optique. - Incontinence urinaire. - Incontinence fécale	Rares : Persistance et récurrence des ulcères cutanés ?	Rares : Thrombopénie et neutropénie isolée Pancytopénie. Anémie hémolytique Microangiopathie pseudo- thrombotique	
Autres : - Altération des fonctions cognitives supérieures. - Athérosclérose et accident vasculaire cérébral. (hyperhomocystéinémie) - Parkinsonisme. - Dépression. - Sclérose multiple			

Source: Andres E. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. Canadian Medical Association Journal. 3 août 2004;171(3):251-9.

### III. Supplémentation d'une carence en vitamine B12

Classiquement la supplémentation en vitamine B12 se faisait par voie parentérale, principalement par voie intra-musculaire. Depuis la meilleure compréhension de la voie métabolique de la vitamine B12 et notamment le fait que 1 à 5% de la vitamine B12 est absorbée par voie passive au niveau digestif, voie non saturable, la supplémentation par voie orale s'est alors développée. (30)

#### A. Supplémentation intra-musculaire

La supplémentation parentérale est considérée comme la manière classique et historique de traitement d'une carence en vitamine B12. Le schéma habituel repose sur l'admission de 1000 µg de cyanocobalamine par jour pendant 1 semaine puis de 1000 µg de cyanocobalamine par semaine pendant 1 mois puis de 1000µg de cyanocobalamine par mois à vie. (31) Devant un inconfort et un cout conséquent, d'autres formes de supplémentation ont été étudiées puis développées.

## B. Supplémentation orale

Étant plus récente comme méthode, cette voie de supplémentation est encore pour le moment moins protocolisée et moins répandue. Depuis plusieurs décennies, de nombreuses études ont été réalisées avec différents protocoles essayés. (32) Celui retenu repose sur une période de charge avec 1000 µg de manière journalière pendant 1 mois puis relayé par une dose de 125 à 1000 µg de cyanocobalamine orale par jour à vie. En cas de maladie de Biermer, il semble préférable de poursuivre avec la dose de 1000 µg par jour à vie. (33) D'autres études restent en cours notamment avec d'autres protocoles de posologies et de prises, ainsi qu'avec d'autres formes chimiques de cobalamine.

## C. Supplémentation nasale

Des traitements permettant une supplémentation de la vitamine B12 par voie nasale existent mais leur efficacité reste à démontrer, trop peu d'études et de trop faible qualité ont été réalisés pour le moment.

La biodisponibilité de la cobalamine administrée par voie nasale serait d'environ 2%. (31)

# **MATERIEL ET METHODE**

## I. Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude quantitative et descriptive s'intéressant aux connaissances sur la carence en vitamine B<sub>12</sub> des médecins Alsaciens par rapport aux données scientifiques retrouvés dans la littérature. La période d'étude s'étend du 18 avril 2023 au 28 juin 2023. L'étude se base sur la réalisation d'un questionnaire à choix multiples élaboré à partir des données de la littérature sur la carence en vitamine B<sub>12</sub>. La population visée comporte l'ensemble des médecins généralistes alsaciens, installés ou remplaçants. Le questionnaire comportait 14 questions au total, permettant d'établir le profil du médecin interrogé puis d'autoévaluer ses connaissances concernant la définition de la carence en vitamine B<sub>12</sub>, l'étiologie, ses manifestations et la prise en charge.

Le questionnaire est totalement anonyme et les canaux de diffusion utilisés ont été exclusivement électroniques via la liste de diffusion du courriel de l'URPS ML Grand Est (Union régionale des professionnels de santé Médecins Libéraux Grand Est), en spécifiant que seuls les médecins généralistes alsaciens étaient ciblés. Par ailleurs le réseau social Facebook a été utilisé avec publication du lien du questionnaire de thèse sur les groupes « Rempla Médecine Générale Alsace » et « REMPLA MEDECINE GENERALE HAUT-RHIN » le 22 mai 2023 et relance sur les mêmes groupes le 4 juin 2023. La liste de diffusion courriel du DMG (Département de Médecine Générale) a également été sollicitée. Finalement le questionnaire a été transmis par contact direct à mes anciens MSU (Maitres de Stage Universitaire).

Les résultats ont été intégrés sur l'outil « Google Forms » afin de regrouper l'ensemble des données, facilitant la réalisation des études statistiques.

## II. L'objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de faire un état des lieux des connaissances des médecins généralistes alsaciens concernant la carence en vitamine B12.

### III. Le critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la connaissance de la carence en vitamine B12 par les médecins généralistes alsaciens en comparaison aux données bibliographiques actuelles.

### IV. Tests statistiques

L'analyse statistique descriptive des variables qualitatives a été réalisée en donnant les effectifs et les proportions de chaque modalité dans l'échantillon. La taille de l'échantillon a été calculé pour obtenir un intervalle de confiance à 100% selon la méthode binomiale exacte. Pour cela, 200 questionnaires étaient requis et seulement les questionnaires durement complétés ont été analysés. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R dans sa version 4.2.1 ainsi qu'avec tous les logiciels requis pour mener à bien les analyses.

### V. Recherches bibliographiques

La principale entité utilisée pour les recherches bibliographiques et extraction des articles scientifiques a été Pub Med, dont l'accès a été obtenu via le site <https://www.bu.unistra.fr>. Les termes de recherche, utilisés séparément et en combinaison, comprenaient « carence », « vitamine B12 », « cobalamine », « déficit », « épidémiologie », « signes », « symptômes », « physiopathologie », « définition », « facteur de risques », « traitements » et « prise en charge ». Certains articles ont été trouvés par chaînage dans la bibliographie des articles traitant les sujets sélectionnés.

## RESULTATS

### I. Données démographiques

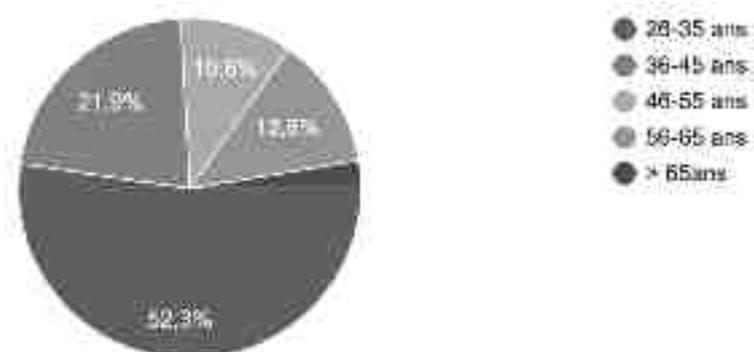
Dans cette étude 151 questionnaires ont été complétés, réceptionnés et ont ainsi pu être analysés. Dans l'échantillon étudié parmi les personnes ayant répondu, 91 soit 60,3% [52-68,1] d'entre eux ont été rempli par des femmes et 60 soit 39,7% [31,9-48] par des hommes. Parmi eux 79 soit 52,3% [44-60,5] avaient 26 à 35 ans, 33 soit 21,9% [15,6-29,3] avaient entre 36 et 45 ans, 16 soit 10,6% [6,2-16,6] avaient entre 46 et 55 ans, 19 soit 12,6% [7,8-19] avaient entre 56 et 65 ans et 4 soit 2,7% [0,7-6,6] étaient âgés de plus de 65 ans.

Dans notre échantillon d'étude, 20 personnes exercent en milieu rural soit 13,3% [8,3-19,7], 73 en milieu semi rural soit 48,3% [40,2-56,6] et finalement 58 personnes exercent en milieu urbain soit 38,4% [30,6-46,7] (Tableau 3) (Graphique 1)

Tableau 3. Données démographiques

Variables	Effectifs: N	Proportions (%)	Intervalles de confiance
Genre: Femmes	91	60,3	[ 52 ; 68,1 ]
Genre: Hommes	60	39,7	[ 31,9 ; 48 ]
Age 26-35 ans	79	52,3	[ 44 ; 60,5 ]
Age 36-45 ans	33	21,9	[ 15,6 ; 29,3 ]
Age 46-55 ans	16	10,6	[ 6,2 ; 16,6 ]
Age 56-65 ans	19	12,6	[ 7,8 ; 19 ]
Age >65 ans	4	2,7	[ 0,7 ; 6,6 ]
Milieu rural	20	13,3	[ 8,3 ; 19,7 ]
Milieu semi rural	73	48,3	[ 40,2 ; 56,6 ]
Milieu urbain	58	38,4	[ 30,6 ; 46,7 ]

Graphique 1. Distribution de l'échantillon selon les classes d'âge



## II. Données liées à l'état des connaissances

Par la suite, les médecins étaient interrogés sur leurs connaissances concernant la carence en vitamine B12. Nous remarquons qu'une très nette majorité des répondants, à savoir 97,4% [93,4-99,3] estiment qu'une carence en vitamine B12 peut avoir un impact sur la physiologie et la physiopathologie humaine quand seulement 2,7% [0,7-6,6] des médecins interrogés ne le pensent pas. (Graphique 2)

Graphique 2. Impact de la carence en vitamine B12 sur la physiologie et physiopathologie humaine



Les participants ont ensuite été confronté à une question comportant 4 propositions concernant les critères définissant une carence en vitamine B12. La majorité soit 81,5% [74,3-87,3] s'accorde à dire

qu'une carence en vitamine B12 est définie par un taux sérique <149pmol/L en association avec des symptômes cliniques et/ou biologiques, 68,2% [60,2-75,5] concluent à une carence en vitamine B12 sur un dosage sérique <149pmol/l à 2 reprises sans symptômes associés, quand 55% [46,7-63,1] estiment que la carence existe après un dosage unique en l'absence de symptômes. Finalement seulement 5,3% des répondants pensent que l'on peut définir une carence en vitamine B12 uniquement sur des symptômes cliniques ou biologiques évocateurs peu importe le chiffre de vitaminémie B12. (Tableau 4)

Tableau 4. Distribution de l'échantillon par rapport aux critères définissant une carence en vitamine B12

Descriptif de la variable	Réponses	Effectifs: N	Proportions (%)	Intervalles de confiance
Vitamine B12 <149pmol/L et symptômes cliniques et/ou biologiques associés	Oui	123	81,5	[ 74,3 ; 87,3 ]
	Non	28	18,5	[ 12,7 ; 25,7 ]
Vitamine B12 <149pmol/L à 2 reprises sans symptômes associés	Oui	103	68,2	[ 60,2 ; 75,5 ]
	Non	48	31,8	[ 24,5 ; 39,9 ]
Vitamine B12 <149pmol/L sur un dosage isolé sans symptômes associés	Oui	83	55	[ 46,7 ; 63,1 ]
	Non	68	45	[ 36,9 ; 53,3 ]
Symptômes cliniques et ou biologiques compatibles peu importe la valeur de vitamine B12	Oui	8	5,3	[ 2,3 ; 10,2 ]
	Non	143	94,7	[ 89,8 ; 97,7 ]

La question suivante s'intéressait à l'étiologie dominante de la carence en vitamine B12. Près de la moitié soit 48,3% [40,2-56,6] considèrent que le défaut d'apport en est l'étiologie principale. Il s'agit

de 27,2% [20,2-35] et 22,5% [16,1-30] respectivement des participants qui pensent que la maldigestion de la vitamine B12 et la Maladie de Biermer en sont la cause principale. Finalement 2% [0,4-5,7] des médecins interrogés placent les maladies inflammatoires en cause dominante et 0% du panel y mettaient les causes cancéreuses. (Tableau 5) (Graphique 3)

Tableau 5. Distribution de l'échantillon par rapport à l'étiologie principale de la carence en vitamine B12

Descriptif de la variable	Effectifs: N	Proportions (%)	Intervalles de confiance
Défaut d'apport	73	48.3	[ 40,2 ; 56,6 ]
Maldigestion de la vitamine B12	41	27.2	[ 20,2 ; 35 ]
Maladie de Biermer	34	22.5	[ 16,1 ; 30 ]
Maladies inflammatoires	3	2	[ 0,4 ; 5,7 ]
Cancer	0	0	[ 0 ; 0 ]

Graphique 3. Distribution de l'échantillon selon l'étiologie principale de la carence en vitamine B12



A propos de la symptomatologie clinique, 4 propositions fermées ont été suggérées et une proposition avec réponse ouverte était proposée. La polynévrite sensitive a été décrite par 87,4% [81,1-92,3] des participants comme un signe clinique compatible avec une carence en vitamine B12. Les 3

autres propositions n'ont quant à elles pas fait l'unanimité avec 57,6% [49,3-65,6] qui considèrent des signes fonctionnels digestifs, 54,3% [46-62,4] qui estiment un syndrome démentiel et 43,7% [35,7-52] des médecins de notre étude qui relèvent les douleurs chroniques comme des symptômes compatibles d'une carence en vitamine B12. A noter que 9 participants soit 8,6% [4,7-14,3] décrivent l'anémie ou le syndrome anémique et 19 personnes soit 12,6% [7,8-19] évoquent la fatigue ou l'asthénie comme symptômes compatibles. (Tableau 6)

Tableau 6. Distribution de l'échantillon par rapport aux connaissances sur la symptomatologie clinique de la carence en vitamine B12

Descriptif de la variable	Réponses	Effectifs: N	Proportions (%)	Intervalles de confiance
Polynévrite sensitive	Oui	132	87,4	[ 81,1 ; 92,3 ]
	Non	19	12,6	[ 7,8 ; 19 ]
Signes fonctionnels digestifs	Oui	87	57,6	[ 49,3 ; 65,6 ]
	Non	64	42,4	[ 34,4 ; 50,7 ]
Syndrome démentiel	Oui	82	54,3	[ 46,0 ; 62,4 ]
	Non	69	45,7	[ 37,6 ; 54 ]
Douleurs chroniques	Oui	66	43,7	[ 35,7 ; 52 ]
	Non	85	56,3	[ 48 ; 64,3 ]
Asthénie/fatigue		19	12,6	[ 7,8 ; 19 ]
Anémie		13	8,6	[ 4,7 ; 14,3 ]
Glossite		2	1,3	[ 0,3 ; 3,8 ]
Gingivite		1	0,7	[ 0,1 ; 1,9 ]
Troubles des phanères		1	0,7	[ 0,1 ; 1,9 ]

Descriptif de la variable	Réponses	Effectifs: N	Proportions (%)	Intervalles de confiance
Troubles cutanés		1	0,7	[ 0,1 ; 1,9 ]
Paresthésie non localisatrice		1	0,7	[ 0,1 ; 1,9 ]
Signe de Lermite		1	0,7	[ 0,1 ; 1,9 ]

Concernant les conséquences biologiques les plus fréquemment rencontrées, une majorité quasi absolue de notre effectif identifie l'anémie comme compatible avec une carence en vitamine B12 avec 98,7% [95,3-99,8] des répondants ayant coché cet item. Les signes d'hémolyse quant à eux reviennent chez 17,9% [12,1-24,9] des répondants, une dysthyroïdie chez 14,6% [9,4-21,2] et une rhabdomyolyse chez 5,3% [2,3-10,2] de nos confrères interrogés. La case permettant des réponses libres permet à 10 participants de faire remonter la réponse macrocytose ou VGM augmenté et à 2 participants d'indiquer l'hyperhomocystéinémie. (Tableau 7)

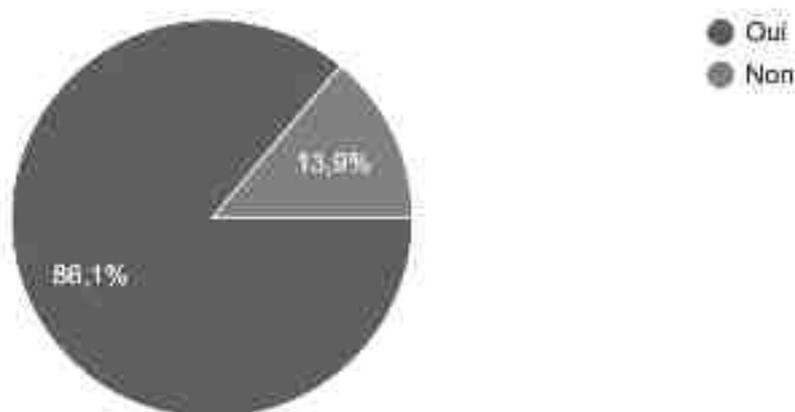
Tableau 7. Distribution de l'échantillon par rapport aux connaissances sur les signes biologiques en lien avec la carence en vitamine B12

Descriptif de la variable	Réponses	Effectifs: N	Proportions (%)	Intervalles de confiance
Anémie	Oui	149	98,7	[ 95,3 ; 99,8 ]
	Non	2	1,3	[ 0,2 ; 4,7 ]
Signes d'hémolyse	Oui	27	17,9	[ 12,1 ; 24,9 ]
	Non	124	82,1	[ 75,1 ; 87,9 ]
Dysthyroïdie	Oui	22	14,6	[ 9,4 ; 21,2 ]
	Non	129	85,4	[ 78,8 ; 90,6 ]

Descriptif de la variable	Réponses	Effectifs: N	Proportions (%)	Intervalle de confiance
Rhabdomyolyse	Oui	8	5,3	[ 2,3 ; 10,2 ]
	Non	143	94,7	[ 89,8 ; 97,7 ]
Macrocytose/VGM augmenté		10	6,6	[ 3,2 ; 11,8 ]
Hyperhomocystéinémie		2	1,3	[ 0,2 ; 4,7 ]

A la question « suivez-vous de manière plus intensive le dosage de cette vitamine en fonction du terrain ou des antécédents des patients ? », 86,1% [79,5-91,2] y répondent favorablement. (Graphique 4)

Graphique 4. Médecins déclarant suivre de manière plus intensive les dosages de vitamine B12 en fonction des antécédents ou du terrain du patient



Par la suite, on rentre davantage dans le détail en demandant le profil des patients qui nécessiteraient un suivi plus approfondi. Un terrain auto-immun (MICI, Biermer, Maladie Cœliaque), le régime végétarien ou végétalien et les antécédents de chirurgie digestive reviennent respectivement à 97,4% [93,4-99,3], 91,4% [85,7-95,3] et 94,7% [89,8-97,7]. La proportion tombe à 65,6% [57,4-73,1] quand il s'agit des patients gériatriques. (Tableau 8)

Tableau 8. Distribution de l'échantillon par rapport au profil des patients nécessitant un suivi biologique plus rapproché en vitamine B12

Descriptif de la variable	Réponses	Effectifs: N	Proportions (%)	Intervalles de confiance
Terrain auto-immun (MICI, Biermer, Maladie Coéliquaue)	Oui	147	97,4	[ 93,4 ; 99,3 ]
	Non	4	2,7	[ 0,7 ; 6,6 ]
Végétariens ou végétaliens	Oui	138	91,4	[ 85,7 ; 95,3 ]
	Non	13	8,6	[ 4,7 ; 14,3 ]
Antécédents de chirurgie digestive (cancérologique, bariatrique)	Oui	143	94,7	[ 89,8 ; 97,7 ]
	Non	8	5,3	[ 2,3 ; 10,2 ]
Age supérieur à 75 ans	Oui	99	65,6	[ 57,4 ; 73,1 ]
	Non	52	34,4	[ 26,9 ; 42,6 ]
Symptômes cliniques ou biologiques		4	2,7	[ 0,7 ; 6,6 ]
Médicamenteux (IPP, Metformine, modifiant absorption)		12	8	[ 4,2 ; 13,5 ]
Antécédent de carence en vitamine B12		2	1,3	[ 0,2 ; 4,7 ]
Antécédent de thrombose		1	0,7	[ 0,1 ; 1,9 ]
Consommation éthylique		3	2	[ 0,4 ; 5,7 ]
Age supérieur à 50 ans		1	0,7	[ 0,1 ; 1,9 ]
Antécédent de diabète		1	0,7	[ 0,1 ; 1,9 ]
Perte de poids récente		1	0,7	[ 0,1 ; 1,9 ]
Anorexie ou obésité		1	0,7	[ 0,1 ; 1,9 ]

La question suivante porte sur les conditions de suppléments. Cette dernière nous fait remonter qu'aucun des médecins interrogés ne supplémente jamais ses patients en vitamine B12 et seulement 6,6% [3,2-11,8] supplémenterait systématiquement en vitamine B12. Seulement 18,5% [12,7-25,7] déclarent compléter les patients en cas de symptômes compatibles peu importe la valeur de la vitamine B12 sur le dosage sanguin, quand une majorité, à savoir 84,1% [77,3-89,5] complétera en cas de valeur basse persistante après 2 dosages successifs chez un patient asymptomatique. Le panel est davantage partagé avec 55,6% [47,3-63,7] qui traiteront après un seul prélèvement biologique bas chez un patient asymptomatique et 64,9% [56,7-72,5] sur des terrains à risque chez des patients asymptomatiques. (Tableau 9)

Tableau 9. Distribution de l'échantillon par rapport aux situations menant à une supplémentation en vitamine B12

Descriptif de la variable	Réponses	Effectifs: N	Proportions (%)	Intervalles de confiance
Systématiquement	Oui	10	6,6	[ 3,2 ; 11,8 ]
	Non	141	93,4	[ 88,2 ; 96,8 ]
Valeur basse sur un prélèvement biologique chez un patient asymptomatique	Oui	84	55,6	[ 47,3 ; 63,7 ]
	Non	67	44,4	[ 36,3 ; 52,7 ]
Valeur basse sur 2 dosages successifs chez un patient asymptomatique	Oui	127	84,1	[ 77,3 ; 89,5 ]
	Non	24	15,9	[ 10,5 ; 22,7 ]
Symptômes compatibles à une carence peu importe la valeur de vitamine B12	Oui	28	18,5	[ 12,7 ; 25,7 ]
	Non	123	81,5	[ 74,3 ; 87,3 ]

Descriptif de la variable	Réponses	Effectifs: N	Proportions (%)	Intervalles de confiance
Symptômes compatibles avec une carence et un dosage sanguin bas	Oui	138	91,4	[ 85,7 ; 95,3 ]
	Non	13	8,6	[ 4,7 ; 14,3 ]
Sur terrains à risque chez un patient asymptomatique (gériatriques, végétariens, MICI)	Oui	98	64,9	[ 56,7 ; 72,5 ]
	Non	53	35,1	[ 27,5 ; 43,3 ]
Jamais	Oui	0	0	
	Non	100	100	[ 97,6 : 100 ]

L'effet iatrogène des inhibiteurs de la pompe à protons est largement favorablement choisi par notre échantillon à hauteur de 87,4% [81,1-92,3]. L'opinion est en revanche plus partagée pour la metformine qui est décrit comme potentiellement iatrogène par 41,1% [33,1-49,4] et pour les anti-thyroïdiens de synthèse qui l'est par 33,8% [26,3-41,9]. Les pilules oestro-progestatives sont peu populaires pour leur effet potentiellement iatrogène dans le choix de la population interrogée avec 11,3% [6,7-17,4], tout comme le paracétamol avec 4,6% [1,9-9,3]. Il est à noter que 2 médecins soit 1,3% [0,2-4,7] pensent que les anti-acides et le protoxyde d'azote soient iatrogènes avec le métabolisme de la vitamine B12. (Tableau 10)

Tableau 10. Distribution de l'échantillon par rapport à la iatrogénicité avec le métabolisme de la vitamine B12

Descriptif de la variable	Réponses	Effectifs: N	Proportions (%)	Intervalles de confiance
Inhibiteurs de la pompe à proton	Oui	132	87,4	[ 81,1 ; 92,3 ]
	Non	19	12,6	[ 7,8 ; 19 ]

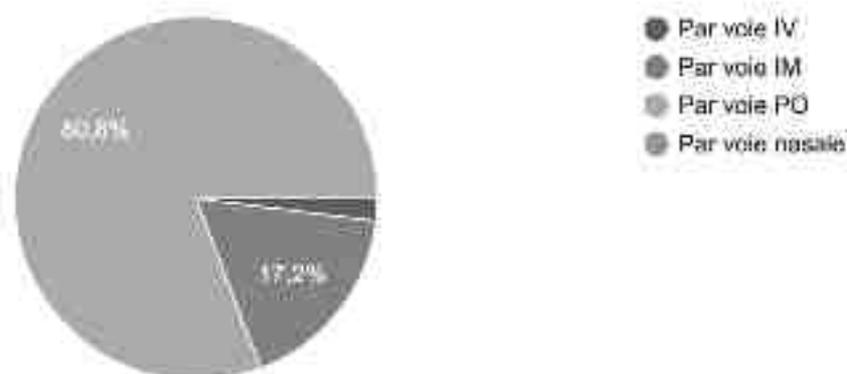
Descriptif de la variable	Réponses	Effectifs: N	Proportions (%)	Intervalles de confiance
Pilules oestro-progestatives	Oui	17	11,3	[ 6,7 ; 17,4 ]
	Non	134	88,7	[ 82,6 ; 93,3 ]
Metformine	Oui	62	41,1	[ 33,1 ; 49,4 ]
	Non	89	58,9	[ 50,7 ; 66,9 ]
Anti thyroïdiens de synthèse	Oui	51	33,8	[ 26,3 ; 41,9 ]
	Non	100	66,2	[ 58,1 ; 73,7 ]
Paracetamol	Oui	7	4,6	[ 1,9 ; 9,3 ]
	Non	144	95,4	[ 90,7 ; 98,1 ]
Protoxyde d'azote		2	1,3	[ 0,2 ; 4,7 ]
Antis acides		2	1,3	[ 0,2 ; 4,7 ]
Methotrexate		1	0,7	[ 0,1 ; 1,9 ]
Statines		1	0,7	[ 0,1 ; 1,9 ]
Diurétiques		1	0,7	[ 0,1 ; 1,9 ]
Colchicine		1	0,7	[ 0,1 ; 1,9 ]

Hors maladie de Biermer, la majorité des médecins supplémentent leurs patients par voie orale avec 80,8% [73,6-86,7] ayant favorisé ce mode d'administration à la voie intra-musculaire qui représentent 17,2% [11,6-24,2] des choix ou la voie intra veineuse qui représente 2% [0,4-5,7] des choix. (Tableau 11) (Graphique 4)

Tableau 11. Distribution de l'échantillon par rapport à la voie privilégiée de supplémentation d'une carence en vitamine B12, hors maladie de Biermer

Descriptif de la variable	Effectifs: N	Proportions (%)	Intervalle de confiance
Orale (PO)	122	80.8	[ 73,6 ; 86,7 ]
Intramusculaire (IM)	26	17.2	[ 11,6 ; 24,2 ]
Intraveineuse (IV)	3	2	[ 0,4 ; 5,7 ]
Nasale	0	0	

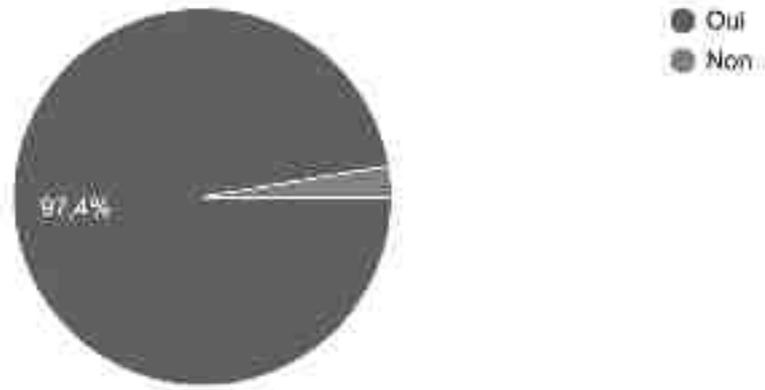
Graphique 4 : Voies de supplémentation favorisées pour la supplémentation en vitamine B12 (hors maladie de Biermer)



### III. Données liées à la mise en place d'une recommandation

Finalement il s'avère que 97,4% [93,4-99,3] des médecins interrogés au cours de cette étude s'avèrent intéressés dans la mise à disposition de recommandations synthétiques pour les schémas de supplémentation existant dans la carence en vitamine B12. (Graphique 5)

Graphique 5. Médecins intéressés par une recommandation sur des schémas de supplémentation d'une carence en vitamine B12



## **DISCUSSION**

### I. Résultats majeurs

Avec une prévalence minimale de 2% dans une population caucasienne jeune et s'élevant à 15% dans la population générale, la carence en vitamine B12 n'est pas une maladie rare. Une nette majorité des répondants s'accordent à dire que cette carence peut avoir des effets majeurs sur la physiologie humaine.

On remarque néanmoins que la définition de la carence en vitamine B12 ne fait pas consensus parmi notre échantillon. En effet, la moitié des médecins sollicités concluent à une carence en vitamine B12 sur un dosage bas unique peu importe la clinique, là où la majorité des articles scientifiques associent cette valeur basse à des symptômes compatibles, ou, en l'absence de symptômes compatibles y concluent après une deuxième mesure basse. (8) Une minorité des médecins interrogés conclut également à une carence si des symptômes compatibles à une carence en vitamine B12 sont présents, peu importe la valeur de la vitamine B12. La multiplicité des réponses concernant la définition de cette carence peut être liée à plusieurs causes, tout d'abord il s'agit d'une entité peu abordée en 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> cycles des études de médecine et donc probablement insuffisamment connue de nos pairs. Une autre cause probable de cette diversité de réponse est que les sources bibliographiques ne trouvent pas un consensus absolu, avec des normes pouvant diverger d'une source à l'autre. Ainsi l'OMS après avoir reconnu le manque de normes internationales, notamment dues à des variations sur des techniques divergentes de mesures, avec des variations principalement sur les valeurs basses, là où les mesures se doivent être les plus fiables, conclut à une carence lorsque la vitamine B12 se révèle inférieure à 150 pmol/l sans davantage de précision. (11) Les données bibliographiques spécialisées quant à elles poussent davantage la définition, en incluant des signes cliniques, un recontrôle ou complètent avec d'autres dosages biologiques comme l'homocystéine ou l'acide méthyl malonique. (22) Aucun texte

des autorités de santé française n'existe à ce sujet. Éclaircir et uniformiser les recommandations semblerait souhaitable.

Près de la moitié du panel interrogé estimait que le défaut d'apport, par régime végétarien ou végétalien, représente l'étiologie principale de la carence en vitamine B12. Bien que les régimes sans viandes soient de plus en plus représentés dans les sociétés actuelles et que nous serons certainement amenés à prendre en charge davantage de patients avec ce type de régime dans les années à venir, le défaut d'apport reste nettement surestimé aujourd'hui car il représente moins de 5% des causes de carences en vitamine B12. (22) La très connue maladie de Biermer est surévaluée dans sa prévalence, au détriment de la non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (ou maldigestion de la vitamine B12).

En effet, un peu plus d'un quart des médecins de notre étude estimait à juste titre que la maldigestion de la vitamine B12 est l'étiologie principale des carences en vitamine B12, quand cette dernière représente environ 60% des étiologies de carence. (9) La maldigestion de la vitamine B12 concerne une population plus âgée et souvent d'ordre gériatrique du fait d'une plus grande prévalence des facteurs intriqués à son développement.

Parallèlement, dans nos sociétés occidentales la moyenne d'âge ne cesse de croître. Il est donc licite de s'imaginer que les médecins généralistes seront d'avantages confrontés à cette entité dans le futur. Former davantage sur les causes curables ou modifiables intervenant dans la maldigestion de la vitamine B12, notamment sur les origines iatrogènes chez les patients âgés et souvent polymédiqués, pourrait avoir un impact positif sur le patient et sur la santé publique.

On remarque que la polynévrite sensitive est une conséquence de la carence en vitamine B12 bien connue de nos répondants contrairement aux troubles digestifs fonctionnels ou aux syndromes

démementiels qui ressortent chez à peine plus de la moitié des répondants. Ces résultats nous ont surpris car bien qu'il s'agisse de symptômes peu spécifiques, ils restent bien décrits dans la littérature. (3, 23) Le manque de lien fait entre la carence en vitamine B<sub>12</sub> et le syndrome démentiel pourrait s'expliquer également par la faible quantité de contenu enseigné pendant les études médicales concernant les conséquences neurologiques des carences. Les multinévrites et la sclérose combinée de la moelle sont quant à elles abordées dans les collèges d'hématologie, de médecine interne et de gastro-entérologie, la proportion de bonnes réponses sur l'item polynévrite sensitive semble être témoin de leur présence dans les référentiels du second cycle des études de médecine.

L'amorce du diagnostic de démence est fréquente en médecine générale avec la possibilité de réalisation de tests et d'exams de débrouillages comme un Mini Mental State Examination (MMSE), une imagerie cérébrale et une prise de sang comportant NFS, CRP, créatinine, natrémie, calcémie, albuminémie, glycémie, ASAT, ALAT, GGT, des sérologies virales notamment syphilis et VIH, ainsi qu'un dosage de la vitamine B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub>.

Le diagnostic final quant à lui, avec notamment l'étiologie de la démence, repose plus souvent sur une prise en charge pluridisciplinaire et spécialisée en gériatrie.

A noter qu'environ 10% des praticiens proposaient à juste titre l'asthénie comme symptôme dans la case à réponse libre.

Par ailleurs, la quasi-totalité des médecins établissent le lien entre carences en vitamine B<sub>12</sub> et anémie macrocytaire, quand seulement 18% mettent en lien la carence en vitamine B<sub>12</sub> avec des signes d'hémolyse. Seulement 2 médecins interrogés au cours de cette étude font remonter le lien entre carence en vitamine B<sub>12</sub> et l'hyperhomocystéinémie, lien bel et bien scientifiquement établi. La vitamine B<sub>12</sub> tout comme la vitamine B<sub>9</sub> sert de cofacteur dans une réaction permettant la transformation de l'homocystéine en méthionine et donc par extension à la formation d'acide désoxyribonucléique (ADN). Une carence en vitamine B<sub>12</sub> aboutit ainsi à une accumulation

d'homocystéine. (10) Plusieurs études émettent un fort soupçon en faveur de conséquences cliniques potentiellement graves en lien avec l'hyperhomocystéinémie : risque majoré de thromboses veineuses, angor cardiaque, accidents vasculaires cérébraux ou encore déficience cognitive. (5) Nous supposons que l'hyperhomocystéinémie est méconnue de la majorité des médecins car relève d'une prise en charge très spécialisée. Il ne s'agit aucunement d'un dosage relevant de consultation de médecine de ville, son dosage reste peu fréquent même en pratique hospitalière.

Nous remarquons dans les résultats de cette étude que les patients aux antécédents de maladies auto-immunes, chirurgie bariatrique ou avec un régime sans viande sont suivis de manière plus rapprochée par la quasi-totalité des médecins ayant répondu. En revanche la proportion de médecins qui suivent de près le dosage de la vitamine B<sub>12</sub> chez des patients gériatriques est plus faible et s'élève aux deux tiers des répondants. Il est important de souligner que ces patients sont la catégorie retrouvée majoritairement dans le cadre de la maldigestion de la vitamine B<sub>12</sub>, première cause de carence en vitamine B<sub>12</sub>. Ces derniers sont donc davantage propices à mal digérer la vitamine B<sub>12</sub>, en lien avec le vieillissement physiologique (acide gastrique, sucs pancréatiques moins performants) et en lien avec une plus grande prévalence de polypathologie tout comme de polymédication. Il reste à souligner les conséquences cliniques et biologiques de la carence en vitamine B<sub>12</sub>, notamment chez nos aînés : syndrome démentiel, polynévrites, sclérose combinée de la moelle, ataxie, syndrome cérébelleux, glossite, symptômes digestifs variés, hématologiques en allant de l'anémie macrocytaire jusqu'à la pancytopenie. Pour toutes ces raisons, ces patients mériteraient un suivi fréquent et rigoureux, tout comme les profils sus cités. (16, 34)

Une large majorité des médecins interrogés est alerte quant au lien existant entre les inhibiteurs de la pompe à protons et une carence en vitamine B<sub>12</sub>. Cependant contrairement à nos attentes, moins de la moitié des médecins indique que la metformine peut avoir un effet iatrogène sur le cycle de la vitamine B<sub>12</sub>. (5) Une très large majorité de médecins interrogés ne considère pas les pilules oestro-

progestatives comme iatrogènes vis-à-vis de la vitamine B<sub>12</sub>, contrairement aux sources bibliographiques. (23)

Bien que ces traitements rentrent dans le quotidien de chaque médecin, ces interactions semblent peu connues. Cela peut s'expliquer d'une part du fait de l'absence de communication des instances de santé publique à ce sujet. D'autre part, pour la metformine, le lien physiopathologique n'est pas évident de prime abord, et reste non totalement élucidé actuellement. Il semblerait que la metformine diminue l'absorption en agissant sur des réactions calcium dépendantes diminuant l'absorption du complexe vitamine B<sub>12</sub> – facteur intrinsèque (18), ainsi qu'en impactant la mobilité intestinale et en majorant la pullulation microbienne digestive. (38, 39) Les taux sériques de vitamine B<sub>12</sub> décroissent rapidement, dès 6 mois de traitement par metformine. (19)

Le lien physiopathologique concernant les inhibiteurs de la pompe à protons ou les anti-acides nous semble plus direct et donc plus évident puisqu'en diminuant le pH gastrique, diminue la possibilité de séparer la vitamine B<sub>12</sub> de ses protéines porteuses. Par ailleurs d'autres effets indésirables, plus fréquents monopolisent certainement l'attention des médecins lors de la prescription ou renouvellement des traitements comme les biguanides, les anti-acides ou les pilules oestro-progestatives.

Une grande majorité des répondants sont au fait de la possibilité de supplémenter leurs patients par voie entérale en cas de carence, et non uniquement de manière parentérale (notamment en intramusculaire) comme il l'est enseigné dans le second cycle des études médicales. (33)

Finalement, il semblerait que les données disponibles au sujet de la supplémentation en vitamine B<sub>12</sub> ne soient pas assez claires car la quasi-entière des médecins interrogés au cours de cette étude

s'avère intéressée dans la mise à disposition de recommandations synthétiques pour les schémas de supplémentation existant dans la carence en vitamine B12.

## II. Limites et forces

Tout d'abord, la première limite de notre étude réside dans la taille de l'échantillon obtenu. En effet 151 réponses ont été réceptionnées, soit environ 9% des 1672 médecins généralistes en Alsace recensés en 2021 ont été atteints par ce questionnaire. (35). Cela représente 75,5% des 200 réponses qui auraient été nécessaires pour obtenir un intervalle de confiance à 95%.

Il est ensuite à noter que notre population recrutée s'avère plus jeune que la moyenne d'âge des médecins généralistes actuellement en pratique. En effet 74,2% des médecins interrogés au cours de cette étude ont 45 ans ou moins, quand la moyenne d'âge des médecins généralistes sur le sol français est estimée à 49,3 ans. (36) Ce biais de sélection s'explique très certainement par les voies de communication utilisées, en effet la majorité des réponses obtenues l'ont été à l'aide des réseaux sociaux, notamment Facebook, où seulement 23,9% des utilisateurs ont plus de 45 ans. (37) Il est également à noter que 60,26% de notre échantillon était féminin quand seulement 50% des médecins aujourd'hui sont des femmes. Ceci s'explique certainement par l'âge plus jeune de notre échantillon, avec une féminisation de la profession où les générations « d'âge moyen » (40 à 50 ans) sont actuellement paritaires et les nouvelles générations (de moins de 40 ans) sont majoritairement féminines, avec 62% de femmes médecins dans ces tranches d'âge en 2021. (36) La population touchée ne correspond donc pas tout à fait à la population médicale actuelle mais se rapproche de la population qu'elle tend à devenir.

Une autre limite peut être trouvée dans le fait qu'aucun élément du questionnaire ne permet de quantifier le nombre d'enseignants y ayant pris part.

La population étudiée a été restreinte géographiquement à l'Alsace, il n'est donc pas possible d'extrapoler, en l'état, les résultats à plus grande échelle territoriale. Il pourrait être intéressant de compléter ce travail à plus grande échelle pour accroître sa représentativité.

Finalement l'outil utilisé dans cette étude est toujours critiquable. La taille du questionnaire a été volontairement restreinte pour maximiser les chances de participation et d'obtention de réponses. Toutes les questions ne disposaient pas de propositions ouvertes et les propositions arbitrairement choisies dans les items peuvent avoir suggérées ou incitées certaines des réponses obtenues.

Une des forces de notre étude est qu'elle est inédite, il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude comparable mettant en lumière l'analyse des pratiques de médecins généralistes face à une carence en vitamine B12.

### III. Recommandations

Ce travail de thèse pourrait mener à la rédaction d'un outil synthétisant les informations scientifiques concernant la carence en vitamine B12 de manière claire et fiable. Il serait possible d'établir une fiche synthétique récapitulant la définition de la carence en vitamine B12, le profil des patients à risque, les symptômes cliniques, les signes biologiques fréquents et finalement les modalités de supplémentation.

A noter que 97,35% des médecins ayant participé à l'étude répondaient de manière favorable à l'idée qu'une telle fiche récapitulative soit créée et éditée.

Il pourrait s'agir d'une aide intéressante au quotidien dans la pratique de chaque médecin généraliste.

Il réside par ailleurs des zones d'ombre actuellement dans les recommandations et dans la littérature concernant la carence en vitamine B12 avec notamment une durée incertaine de la supplémentation dans certaines indications ainsi que sur la temporalité du contrôle post supplémentation. Aucune recommandation n'existe concernant ce dernier point, laissant une place importante à la subjectivité et l'empirisme de chacun.



## CONCLUSION

Ce travail nous a permis de remarquer qu'un certain nombre de points ne faisait pas consensus auprès de la population de notre étude, et cela même jusqu'à la définition de la carence en vitamine B12. Les médecins généralistes sont les premiers acteurs du système de santé, certains points importants comme certains des signes cliniques et biologiques rencontrés, la iatrogénicité de traitements utilisés quotidiennement, ou encore les populations les plus à risque de carence mériteraient d'être mieux maîtrisés par nos pairs.

Les recommandations des sociétés savantes et des instances publiques françaises nécessiteraient quant à elles un rafraîchissement avec réalisation d'outils facilement accessibles et synthétiques, comme souhaité par une majorité des participants de notre étude dans le cadre des suppléments en vitamine B12.

VU et approuvé  
Strasbourg, le 17 OCT. 2023  
Le Doyen de la Faculté de Médecine, Maieutique et  
Sciences de la Santé  
Professeur Jean SIBILIA



VU  
Strasbourg, le 04.10.23  
Le président du jury de thèse  
Professeur Emmanuel ANDRES



## ANNEXE :

Questionnaire de thèse : « Analyse des pratiques actuelles dans la prise en charge de la carence en vitamine B12 en médecine de ville en Alsace. »

A. Vous êtes

1. Un homme
2. Une femme

B. Vous avez

1. 26-35 ans
2. 36-45 ans
3. 46-55 ans
4. 56-65 ans
5. >65 ans

C. Vous exercez

1. En milieu rural
2. En milieu semi-rural
3. En milieu urbain

D. Selon vous, est ce qu'une carence en vitamine B12 peut avoir un impact majeur et significatif sur la physiologie et la physiopathologie humaine ?

1. Oui
2. Non

E. Quels sont les critères définissant une carence en vitamine B12 ?

1. Vitamine B12 sérique <149pmol/l et symptômes cliniques et/ou anomalies biologiques associées
2. Vitamine B12 sérique <149pmol/l à 2 reprises sans symptômes associés
3. Vitamine B12 sérique <149pmol/l sur un dosage isolé sans symptômes associés
4. Symptômes cliniques et/ou biologiques compatibles peu importe la valeur de la vitamine B12

F. Selon vous, quelle est l'étiologie principale de la carence en vitamine B12 ?

1. Maladie de Biermer
2. Défaut d'apport (lié au régime alimentaire : végétarisme, végétalisme)
3. Maldigestion de la vitamine B12
4. Cancer (d'organe ou hématologique)
5. Maladies inflammatoires

G. Parmi ces signes cliniques, lesquels sont les plus fréquents dans la carence en vitamine B12 ?

1. Une polynevrite sensitive
2. Des signes fonctionnels digestifs
3. Un syndrome démentiel
4. Des douleurs chroniques
5. Autres

H. Si vous avez répondu "Autres" à la question précédente, merci de préciser :

I. Quelles sont les conséquences biologiques les plus fréquentes d'une carence en vitamine B12 ?

1. Une anémie
2. Des signes d'hémolyse
3. Une rhabdomyolyse
4. Une dysthyroïdie
5. Autres

J. Si vous avez répondu "Autres" à la question précédente, merci de préciser :

K. Suivez-vous de manière plus intensive le dosage de cette vitamine en fonction du terrain ou des antécédents des patients ?

1. Oui
2. Non

L. En cas de réponse positive à la question précédente, lesquels parmi ces patients nécessiteraient selon vous un suivi biologique plus rapproché ?

1. Les patients avec un terrain auto-immun (MICI, Biermer, maladie coelique)
2. Les patients végétariens ou végétaliens
3. Les patients aux antécédents de chirurgie digestive (cancérologique, bariatrique)
4. Les patients âgés de plus de 75 ans
5. Autres

M. Si vous avez répondu "Autres" à la question précédente, merci de préciser :

N. Dans quelles situations supplémenteriez-vous un patient en vitamine B12 ?

1. Systématiquement
2. En cas de valeur basse sur un prélèvement biologique chez un patient asymptomatique
3. En cas de valeur basse persistante sur 2 dosages successifs chez un patient asymptomatique
4. En cas de symptômes en lien avec une carence en vitamine B12, peu importe la valeur de vitamine B12
5. En cas de symptômes compatibles avec une carence et d'un dosage biologique bas
6. Sur des terrains plus à risque chez un patient asymptomatique (patients gériatriques, végétaliens, maladies inflammatoires digestives...)
7. Jamais

O. Selon vous, parmi ces traitements lesquels peuvent avoir un effet iatrogène et majorer un déficit en vitamine B12 ?

1. Les inhibiteurs de la pompe à proton
2. Les pilules oestro-progestatives
3. La metformine
4. Les anti thyroïdiens de synthèse
5. Le paracétamol
6. Autres

P. Si vous avez répondu "Autres" à la question précédente, merci de préciser :

Q. Par quelle voie supplémenteriez-vous majoritairement vos patients en vitamine B12 (hors maladie de Biermer) ?

1. Par voie IV
2. Par voie IM
3. Par voie PO
4. Par voie nasale

R. Seriez-vous intéressés par une recommandation sur des schémas de supplémentation d'une carence en vitamine B12 (posologie, galénique, suivi, contrôle) ?

1. Oui
2. Non

S. Si vous êtes intéressés par les résultats de cette étude, merci de laisser votre adresse e-mail ci-contre.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Office of Dietary Supplements - Vitamin B12 [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>
2. Andrès E, Vogel T, Federici L, Zimmer J, Ciobanu E, Kaltenbach G. Cobalamin Deficiency in Elderly Patients: A Personal View. *Current Gerontology and Geriatrics Research*. 2008;2008:1-7.
3. Bouquet S, Grossetete P. Quelle est la prévalence de la carence en vitamine B12 chez les patients végétaliens ? Une revue de la littérature. :58.
4. Andrès E, Zulfiqar AA, Villalba NL, Vogel T. Conditions and Diseases that Cause Vitamin B12 Deficiency in Elderly Patients: from Metabolism to Diseases. 2020;9.
5. Andrès E. Anémies macrocytaires carencielles de l'adulte et du sujet âgé. :11.
6. Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Alpers DH. Vitamin B12 absorption and malabsorption. *Vitam Horm*. 2022;119:241-74.
7. Nicolas JP, Guéant JL. [Absorption, distribution and excretion of vitamin B12]. *Bull Acad Natl Med*. mars 1994;178(3):551-65; discussion 565-568.
8. Dali-Youcef N, Andres E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM*. 1 janv 2009;102(1):17-28.

9. Zul AA, Ortiz A, Koné S, Andres E. Carence en vitamine B12 : réalité étiologique et clinicobiologique au sein d'une unité gériatrique aiguë. 2020;7.
10. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci* [Internet]. 27 juin 2016 [cité 16 oct 2022];3. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fmolb.2016.00027/abstract>
11. Conclusions of a WHO Technical Consultation on Folate and Vitamin B12 Deficiencies [Internet]. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://journals-sagepub-com.scd-rproxy.u-strasbg.fr/doi/epdf/10.1177/156482650802925129>
12. Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. *Preventive Medicine*. déc 2004;39(6):1256-66.
13. Nexo E, Hoffmann-Lücke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 juill 2011;94(1):359S-365S.
14. Snow CF. Laboratory Diagnosis of Vitamin B12 and Folate Deficiency: A Guide for the Primary Care Physician. *Archives of Internal Medicine*. 28 juin 1999;159(12):1289-98.
15. Andres E. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *Canadian Medical Association Journal*. 3 août 2004;171(3):251-9.

16. Andrès E, Perrin AE, Kraemer JP, Goichot B, Demengeat C, Ruellan A, et al. Anémies par carence en vitamine B<sub>12</sub> chez le sujet âgé de plus de 75 ans : nouveaux concepts. À propos de 20 observations. La Revue de Médecine Interne. nov 2000;21(11):946-54.
17. Andres E. Food-Cobalamin Malabsorption: A Controversial Etiology of Symptomatic Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency. J Blood Disord Transfus [Internet]. 2015 [cité 16 oct 2022];06(04). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/foodcobalamin-malabsorption-a-controversial-etiology-of-symptomatic-vitamin-b12-deficiency-2155-9864-1000301.php?aid=58894>
18. Jager J de, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, Kolk J van der, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. BMJ. 20 mai 2010;340:c2181.
19. Kancherla V, Elliott JL, Patel BB, Holland NW, Johnson TM, Khakharia A, et al. Long-term Metformin Therapy and Monitoring for Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency Among Older Veterans. J Am Geriatr Soc. mai 2017;65(5):1061-6.
20. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency. JAMA. 11 déc 2013;310(22):2435.
21. Loukili NH, Noel E, Blaison G, Goichot B, Kaltenbach G, Rondeau M, et al. Données actuelles sur la maladie de Biermer. À propos d'une étude rétrospective de 49 observations. La Revue de Médecine Interne. août 2004;25(8):556-61.

22. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger JL. Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *La Revue de Médecine Interne*. déc 2005;26(12):938-46.
23. Vinod Devalia, Malcolm S. Hamilton, Anne M. Molloy. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British Journal of Haematology*. 18 juin 2014;496-513.
24. Andrès E, Lorenzo-Villalba N, Oberlin M, Nasco E, Zulfqar AA. *Médecine Thérapeutique* N°5, Protoxyde d'azote et vitamine B12 : modalités pratiques d'utilisation au long cours. 2020;26(5):86.
25. Kirsch SH, Herrmann W, Obeid R. Genetic defects in folate and cobalamin pathways affecting the brain. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 1 janv 2013;51(1):139-55.
26. Andrès E, Federici L, Kaltenbach G. Hematological manifestations related to cobalamin deficiency in elderly patients. *European Journal of Internal Medicine*. mars 2008;19(2):149-50.
27. Andrès PE. Les carences vitaminiques en Pratique. Il est temps de remettre le couvert.... *Médecine interne*. 2013;5.
28. Vogel T, Kaltenbach G, Andrès E. Homocysteine, vitamin B12, folate and cognitive functions. 2009;20(2):5.
29. Andrès E. Signs and symptoms of vitamin B12 (cobalamin) deficiency: a critical review of the literature. *Vitamin B*. :12.

30. Andres E, Serraj K, Mecili M, Ciobanu E, Vogel T, Weitten T. Mise au point sur la vitamine B12 administrée par voie orale. *Annales d'Endocrinologie*. déc 2009;70(6):455-61.
31. Andrès E, Zulfiqar AA, Vogel T. State of the art review: oral and nasal vitamin B12 therapy in the elderly. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1 janv 2020;113(1):5-15.
32. Andres E, Zulfiqar AA, Vogel T, Kaltenbach G. State of art of oral vitamin B12 (cobalamin) treatment in Biermer's disease (pernicious anemia). *Trends Med [Internet]*. 2018 [cité 16 oct 2022];18(5). Disponible sur: <https://www.oatext.com/state-of-art-of-oral-vitamin-b12-cobalamin-treatment-in-biermers-disease-pernicious-anemia.php>
33. Andrès E, Zulfiqar AA, Serraj K, Vogel T, Kaltenbach G. Systematic Review and Pragmatic Clinical Approach to Oral and Nasal Vitamin B12 (Cobalamin) Treatment in Patients with Vitamin B12 Deficiency Related to Gastrointestinal Disorders. *JCM*. 26 sept 2018;7(10):304.
34. Langan RC. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. 2017;96(6):6.
35. Effectif et densité de professionnels de santé libéraux par département - 2016 à 2021 | L'Assurance Maladie [Internet]. [cité 12 juill 2023]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/densite-professionnels-sante-liberaux-departement>
36. Démographie des professionnels de santé : Qui sont les médecins en 2018 ? Quelle accessibilité aux médecins généralistes ? Combien d'infirmiers en 2040 ? Un outil de projections d'effectifs de médecins [Internet]. [cité 12 juill 2023]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-03/DD76.pdf>

37. Facebook les chiffres et statistiques essentiels en 2022-2023 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 12 juill 2023]. Disponible sur: <https://blog.digimind.com/fr/agences/facebook-chiffres-essentiels>
38. Ting RZW, Szeto CC, Chan MHM, Ma KK, Chow KM. Risk Factors of Vitamin B12 Deficiency in Patients Receiving Metformin. *Archives of Internal Medicine*. 9 oct 2006;166(18):1975-9.
39. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 Status in Metformin Treated Patients: Systematic Review. *PLoS One*. 24 juin 2014;9(6):e100379.

## DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : NGEULESEN Prénom : Nicolas

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article 1.335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète*

Signature originale :

à Strasbourg, le 09/10/2023

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.