

VITAMINE B12

DEFINITION

La vitamine B12 existe dans l'organisme sous différentes formes regroupées sous le nom de cobalamines. Les deux formes physiologiquement actives sont la méthylcobalamine et l'adénosylcobalamine. Elles sont instables car facilement oxydables.

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble apportée par l'alimentation. Elle est indispensable à la synthèse de l'ADN ; de fait, une carence entraîne un retentissement important au niveau des tissus à renouvellement rapide, notamment le tissu hématopoïétique.

Synonyme : cobalamine.

BIOPATHOLOGIE

Chez l'homme, la synthèse des cobalamines par les bactéries intestinales est très faible et leur apport est donc quasi-exclusivement exogène. Les principales sources alimentaires sont les protéines animales : foie, poissons, fruits de mer, viande, œufs, lait et laitages. Les végétaux en sont presque totalement dépourvus, ce qui explique les carences en cas de régime végétarien strict.

Après ingestion, les cobalamines alimentaires sont libérées dans l'estomac par l'HCl gastrique et la pepsine, puis absorbées au niveau de l'iléon distal par un mécanisme actif nécessitant la présence du facteur intrinsèque, d'origine fundique. Dans le sang portal, elles sont liées à une protéine de transport, la transcobalamine II (TCII) qui permet leur pénétration dans les cellules cibles, où elles assurent leur rôle physiologique. Les cobalamines jouent un rôle de cofacteur enzymatique. La méthylcobalamine participe, avec la méthionine synthase et le 5 méthyl tétrahydrofolate comme donneur de méthyl, à la synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine ; l'adénosylcobalamine permet la conversion du propionate en succinate via le méthyl malonate, dans les mitochondries.

Dans le plasma, les cobalamines sont liées à une autre protéine de transport, l'haptocorrine. Il semble qu'il existe un cycle entérohépatique, une grande partie des cobalamines excrétées dans la bile étant sélectivement réabsorbée au niveau de l'intestin. Les pertes urinaires et fécales sont faibles, n'excédant pas 0,1% des réserves.

Le régime alimentaire normal chez l'homme apporte entre 3 et 30 µg/jour de vitamine B12, ce qui couvre largement les besoins estimés entre 2 et 10 µg/jour chez

l'adulte. Les réserves de l'organisme sont importantes, comprises entre 3 et 5 mg, la plus grande partie étant localisée dans le foie. Ces réserves suffisent à couvrir les besoins pendant 3 à 4 ans.

La pathologie liée à la vitamine B12 est une pathologie carencielle, rarement liée à une insuffisance d'apport (hormis chez les végétariens stricts) et plus souvent à un trouble de l'absorption. Cette carence, par le biais d'une anomalie de synthèse de l'ADN, atteint préférentiellement les lignées cellulaires à renouvellement rapide, en particulier les cellules d'origine médullaire.

■ AU PLAN CLINIQUE

La maladie de Biermer, caractérisée par l'absence de sécrétion de facteur intrinsèque par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique, représente le tableau typique de la carence isolée en vitamine B12. Elle associe un syndrome anémique avec asthénie, pâleur intense et dyspnée d'effort, un syndrome digestif avec anorexie et diarrhée et des signes neurologiques de type troubles de la sensibilité profonde.

■ AU PLAN BIOLOGIQUE

Les anomalies hématologiques prédominent sous la forme typique d'une anémie normochrome macrocytaire avec mégalo blastose médullaire. Toutefois, les signes peuvent être plus discrets sous la forme d'une macrocytose isolée ou d'une anémie normochrome normocytaire lorsqu'une carence en fer est associée (ce qui est fréquent chez les personnes âgées). Une leucopénie et/ou une neutropénie sont fréquentes.

■ Sur le frottis sanguin :

- anisocytose, avec présence de macrocytes,
- hypersegmentation des polynucléaires (plus de 3% des polynucléaires ont 5 lobes),
- plaquettes géantes.

■ Dans la moelle osseuse :

- érythroblastose avec présence d'érythroblastes de grande taille (moelle riche),
- basophilie du cytoplasme des érythroblastes (« moelle bleue »),
- mégalo blastose médullaire, avec asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique.

INDICATIONS DU DOSAGE

- Recherche d'une carence en vitamine B12. Cette carence peut être évoquée en présence d'une anémie normochrome macrocytaire arégénérative ou d'une macrocytose isolée sans anémie. Toutefois, ce signe d'appel est généralement tardif, voire absent lorsqu'une carence martiale s'ajoute à la carence en vitamine B12.

Dans cette indication, le dosage de la vitamine B12 est généralement associé à celui de l'acide folique, second facteur exogène nécessaire à la synthèse d'acide nucléique.

– En l'absence d'anémie ou de macrocytose, un dosage de vitamine B12 est également indiqué devant l'existence de signes neurologiques ou psychiatriques, pouvant révéler une carence.

– Enfin, le dosage de la vitamine B12 est indiqué devant une hyperhomocystéinémie découverte par exemple à l'occasion d'une thrombose artérielle ou veineuse. En effet, l'élévation de l'homocystéine plasmatique connue comme étant un facteur de risque de thrombose indépendant, est souvent secondaire à une carence en vitamine B12, B6 ou folates qu'il convient donc de rechercher dans ce contexte.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Prenez-vous un traitement médicamenteux ?

Les polyvitamines contenant de la vitamine B12 peuvent augmenter les concentrations sériques de vitamine B12. Les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, ésoméprazole...) peuvent conduire à des carences en vitamine B12 car, en augmentant le pH gastrique, ils gênent son absorption.

Avez-vous été récemment transfusé ?

METHODES DE DOSAGE

Technique immunologique par compétition.

VALEURS DE REFERENCE

Elles peuvent varier légèrement selon les techniques de dosage et les laboratoires. A titre indicatif : 145 à 735 pmol/l ou 197 à 999 ng/l.

Facteur de conversion : 1 ng/l = 0,74 pmol/l.

VARIATIONS PATHOLOGIQUES

- **Une diminution de la concentration sérique en vitamine B12** traduit une carence dont les principales étiologies sont les suivantes :

Insuffisance d'apport

Exceptionnelle, uniquement chez les sujets végétariens stricts.

Malabsorption

- Maladie de Biermer : la carence résulte du tarissement de la sécrétion du facteur intrinsèque, inconstamment liée à la présence d'auto-anticorps. L'anémie de Biermer est fréquemment associée à d'autres pathologies auto-immunes (thyroïdite de Hashimoto, anémie hémolytique, insuffisance surrénalienne, diabète de type I...).
- Gastrectomie totale ou partielle par diminution ou abolition de la sécrétion du facteur intrinsèque ; gastrites atrophiques non Biermériennes (surtout après l'âge de 60 ans).
- Infections digestives parasitaires : bothriocéphale, *Lamblia*.
- Atteintes intestinales diverses : maladie de Crohn, maladie coeliaque, lymphome intestinal, sprue tropicale, pullulation microbienne digestive, résection de l'iléon distal.

Affections diverses

- Mucoviscidose.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.
- Déficit congénital en transcobalamine II.

NB : des concentrations sériques normales en vitamine B12 n'excluent pas une carence au niveau tissulaire, en particulier en cas d'anomalies du transport ou lors d'affections congénitales intracellulaires de cette vitamine.

- **Des concentrations sériques élevées de vitamine B12** sont retrouvées dans les circonstances suivantes :

- hémopathies malignes, en particulier syndromes myéloprolifératifs, y compris la leucémie myélomonocytaire chronique et le syndrome hyperéosinophilique primitif, syndromes myélodysplasiques, leucémies aiguës (notamment LAM3),
- néoplasies solides, métastases hépatiques,
- alcoolisme,
- atteintes hépatiques : hépatopathies aiguës et chroniques, carcinome hépatocellulaire. Ex, dans la cirrhose : vitamine B12 jusqu'à 5 fois la normale,
- insuffisance rénale,
- autres : maladie de gaucher, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Still.

Hypervitaminémie B12 et hémopathies malignes

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

TRAITEMENT DES ETATS CARENTIELS

Le traitement vitaminique est administré sous forme de cyanocobalamine par voie orale ou intramusculaire : un comprimé de 250 microgrammes par jour pendant 15 jours à un mois puis un comprimé tous les 10 jours ou une injection de 1000 µg tous les jours ou tous les deux jours pendant 1 mois puis une injection mensuelle.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Coutière-Collignon I., *Folates, vitamine B12*, Cahier de formation Biochimie, tome III, Bioforma, Paris, 1996 : 147-154.
- Leboulanger J., *Vitamine B12*. In: Les vitamines. Biochimie – Mode d'action – Intérêt thérapeutique. F. Hoffmann-La Roche et Cie Ed, Neuilly/seine, 1984 : 141-150.
- Zittoun J., *Vitamine B12 (cobalamines et folates)*. In: Kamoun P., Fréjaville J.-P., Guide des examens de laboratoires, 4^e Ed. Médecine-Sciences, Flammarion, Ed. Paris, 2002.
- Serraj K., Mecili M., Housni I., Andrès E., *Hypervitaminémie B12 : physiopathologie et intérêt en pratique clinique*. Presse Med 2011 ;40 :1126-1127.