

Albert Kind, Franz Marty (Institut für Hausarztmedizin Zürich IHAMZ)

## Substitution en vitamine B12: tous les trois mois?

Essai pilote réalisé dans un cercle de qualité, congrès d'Arosa 2008

Dans le cadre des «idées et processus dans la recherche en médecine générale», les organisateurs du congrès d'Arosa 2008 ont recherché un travail qu'un cercle de qualité n'avait pas terminé pour une raison quelconque. L'essai pilote présenté ici avait été interrompu suite au retrait du principe actif examiné. Cependant, le tableau synoptique des résultats obtenus démontre malgré tout un approfondissement des connaissances, et il révèle que des questions nouvelles et intéressantes ont surgi – comme c'est souvent le cas dans la recherche.

### Situation initiale

La carence en vitamine B12 s'observe fréquemment et son traitement substitutif n'occasionne qu'un faible coût [1]. Jusqu'ici, deux médicaments furent utilisés le plus souvent en Suisse pour la substitution sur le long terme: Betolvex®<sup>1</sup> et Vitarubin®-Dépôt 1000.<sup>2</sup> Aucune directive unifiée ne précise une limite inférieure pour la concentration normale de vitamine B12 dans le sang. Les taux à partir desquels la vitamine B12 doit être substituée varient selon les laboratoires. Chez Unilabs, les taux de <150 pmol/l indiquent une carence, ceux situés entre 150 et 220 pmol/l se situent en zone grise, et ceux de >220 pmol/l sont déclarés suffisants. Bopp et al. recommandent déjà une substitution pour une carence moins marquée de <260 pmol/l, lorsque le taux d'homocystéine est simultanément supérieur à 15 µmol/l [2].

### Taux très élevés de vitamine B12 sous Betolvex®

Dans son cabinet médical, le premier auteur de cet article avait prescrit pendant 20 ans Betolvex® comme substitution en vitamine B12. En 2006, ce médicament n'avait pas été livrable pendant une période prolongée, et la question s'était posée si cette pénurie pouvait être compensée par prolongation de l'intervalle de dosage. Nous avons donc contrôlé le niveau de vitamine B12 à l'échéance indiquée pour une nouvelle injection «dépôt», soit trois mois après la dernière substitution. Fait étonnant: les deux premiers patients contrôlés présentaient déjà des niveaux de vitamine B12 supérieurs à 1476 pmol/l.<sup>3</sup>

### Problème

Au vu des taux élevés de vitamine B12 observés chez ces patients, l'intervalle de dosage ne peut-il pas être prolongé lors d'un traitement de substitution en vitamine B12?

### Méthode

Les membres de notre cercle de qualité furent priés de mesurer le niveau de vitamine B12 juste avant chaque nouvelle injection «dépôt» chez le plus grand nombre possible de leurs patients sous traitement substitutif de longue durée en vitamine B12. Critères d'inclusion: substitution trimestrielle en vitamine B12 et traitement suivi depuis plus d'une année.

Les mesures furent toutes effectuées de façon homogène avec la méthode d'analyse immunologique ADVIA Centaur VB12 (Unilabs, Saint-Gall). La récolte des données s'étendit sur la première moitié de 2007.

### Résultats

Cinq collègues du cercle de qualité ont fourni les données requises. Parmi eux, l'un prescrivait Betolvex® et les quatre autres Vitarubin®

- 1 Complexe de tannin de cyanocobalamine. Les caisses maladie ont cessé de rembourser ce médicament depuis que son prix a pratiquement doublé (30 francs par injection), et il n'est donc actuellement prescrit plus que rarement.
- 2 Hydroxycobalamine.
- 3 Limite supérieure pour la mesure du taux de vitamine B12 sans dilution.

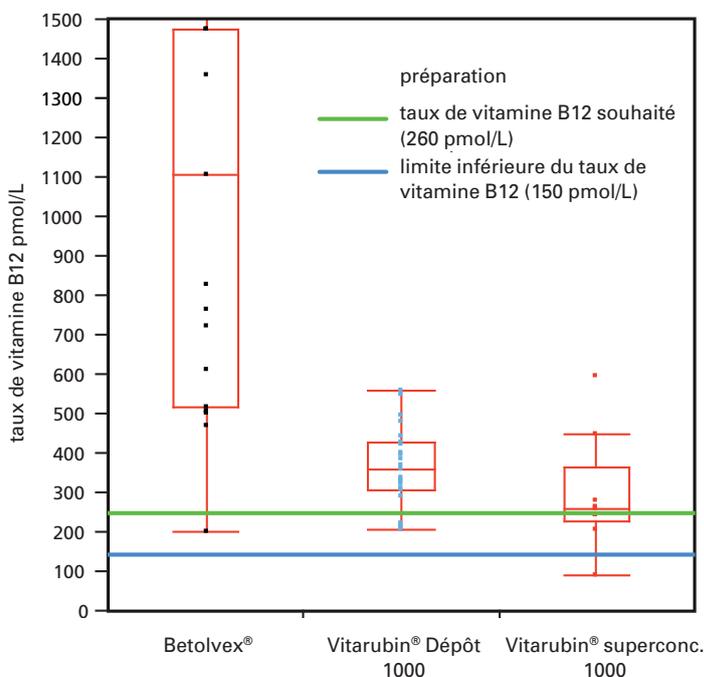


Figure 1  
Taux de vitamine B12 pendant la substitution.

Dépôt 1000 ou Vitarubin® superconc.<sup>5</sup> 1000. Les taux de vitamine B12 furent ainsi examinés chez 51 sujets (fig. 1).

Dans le groupe de 19 patients sous Betolvex®, avec une moyenne d'âge de 79 ans, 10 personnes présentaient un taux de vitamine B12 supérieur à 1000 pmol/l peu avant la nouvelle injection; le taux était même supérieur à 1476 pmol/l pour 8 d'entre elles (valeur maximale: 2888 pmol/l). Avec 201 pmol/l, le taux de l'un des patients frôlait les valeurs limites inférieures.

L'âge moyen des 23 patients sous Vitarubin®-Dépôt 1000 s'élevait à 72 ans et leur taux de vitamine B12 peu avant la nouvelle injection se situait entre 207 et 556 pmol/l, avec une valeur moyenne de 363 pmol/l. Quatre d'entre eux présentaient un niveau de vitamine B12 inférieur à 260 pmol/l.

Neuf patients furent traités par Vitarubin® superconc. 1000 SC, pour diverses raisons: cinq d'entre eux parce qu'ils étaient sous anticoagulants, et les quatre autres par méprise ou par ignorance de la différence entre les médicaments (la ressemblance entre les emballages et les ampoules prête à confusion). Ce groupe, d'un âge moyen de 77 ans, présentait un taux de vitamine B12 situé entre 90 et 594 pmol/l, avec une valeur moyenne de 291 pmol/l; le taux était inférieur à 260 pmol/l dans cinq cas, et se situait même à 90 pmol/l pour l'un d'entre eux.

La carence en vitamine B12 s'observe fréquemment et son traitement substitutif n'occasionne qu'un faible coût.

## Discussion

Notre essai pilote apporte les quatre conclusions suivantes:

*La substitution en vitamine B12 par un complexe de tanin de cyanocobalamine peut éventuellement s'effectuer avec un intervalle de dosage beaucoup plus long.*

La vitamine B12 atteint un niveau nettement plus élevé si on la substitue par un complexe de tanin de cyanocobalamine (Betolvex®) plutôt que par Vitarubin®-Dépôt ou par Vitarubin® superconc. 1000. Cela devrait permettre une substitution avec un intervalle de dosage bien plus long – par exemple d'une année.

Il est toutefois difficile de trouver des études cliniques ou des données pharmacocinétiques sur ce médicament. La recherche des termes «cyanocobalamin tannin» dans Pubmed produit une liste de six études cliniques parmi lesquelles cinq furent publiées dans les années 1960 et la plus récente en 1983 [3]. Le fabricant lui-même n'a pas été en mesure de mettre d'autres documents à notre disposition [4]. L'archive de Swissmedic contenait un article publié dans *Lancet* en 1962.

Selon le Compendium des médicaments, la concentration plasmatique de vitamine B12 atteint 2000 pg/ml (1480 pmol/l) deux heures après l'injection intramusculaire; le dépôt ainsi créé libère constamment la vitamine et maintient son niveau plasmatique entre 1000 et 2000 pg/ml (entre 740 et 1480 pmol/l) pendant deux à trois mois [5].

La grande différence entre le niveau de vitamine B12 maintenu par Betolvex® et celui maintenu par Vitarubin® réside probablement dans la différence de viscosité des deux substances. Alors que Vitarubin® est une substance aqueuse, la lenteur de la mobilisation de la vitamine B12 à par-

tir de Betolvex®, substance hautement visqueuse, fait en sorte qu'elle puisse être entièrement stockée dans le foie.

*Il en ressort que pour des raisons pharmacocinétiques, le seul médicament admis actuellement dans la Liste des spécialités, le Vitarubin® superconc., ne se prête que difficilement au traitement de substitution.* Pour le Vitarubin® conc./superconc., le Compendium recommande l'administration d'une dose bimensuelle de 30 µg lors du traitement de maintien. Or la vitamine B12 ne présente qu'une faible capacité de liaison sérique; l'application d'une dose élevée provoque l'élimination de plus de la moitié en huit heures par voie rénale et empêche ainsi le stockage dans le foie. Parmi neuf patients recevant régulièrement des injections trimestrielles, cinq n'ont pas atteint le niveau de 260 pmol/l recommandé par Bopp, et l'un d'entre eux ne présentait qu'un taux de 90 pmol/l.

*Le médicament Vitarubin®-Dépôt 1000 devrait être admis dans la Liste des spécialités.*

Notre essai pilote le confirme: pour des raisons pharmacocinétiques, Vitarubin®-Dépôt 1000 est mieux adapté à un traitement de substitution que Vitarubin® superconc. 1000. Il faudrait encore étudier s'il est judicieux d'injecter Vitarubin®-Dépôt 1000 par voie sous-cutanée à des patients anticoagulés.

*Echec du prolongement de l'essai pilote par une étude.*

Le prix de Betolvex® a pratiquement doublé en 2007, et s'élève actuellement à 37.15 francs par ampoule. Ce médicament a simultanément été radié de la Liste des spécialités, et de ce fait il n'est plus disponible pour des études ultérieures portant sur la prolongation de l'intervalle de dosage. En guise de comparaison: une ampoule de Vitarubin®-Dépôt 1000 ou de Vitarubin® superconc. coûte 1.80 franc.

## Remerciements

Nous remercions nos collègues P. Flubacher, M. Gnädinger, H. Gujer et V. Spahn pour leur participation et pour les résultats qu'ils ont fournis, ainsi que les laboratoires Unilabs de Saint-Gall qui ont effectué les analyses et qui ont contribué par leur soutien logistique et leurs conseils. Irene Bopp, Peter Marko et Markus Gnädinger nous ont soutenus par leur assistance toujours présente et par leurs conseils. Nous sommes reconnaissants à la direction de la Société des médecins de famille du canton de Schaffhouse pour la confiance et le soutien qu'ils nous ont accordés.

## Références

- Andrès E, Henoun Loukili N, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004 171: 251–259; doi:10.1503/cmaj.1031155
- Bopp-Kistler I, Rügger-Frey B, Grob D, Six P. Vitamin B12-Mangel in der Geriatrie. *Praxis*. 1999;88:1867–75.
- Bastrup-Madsen P, Helleberg-Rasmussen I, Nørregaard S, Halver B, Hansen T. Long term therapy of pernicious anaemia with the depot cobalamin preparation betolvex. *Scand J Haematol*. 1983 Jul;31(1):57–62.
- Réponse d'Actavis à notre demande: «Unfortunately, we do not have any clinical and/or pharmacokinetic studies in our archives. Thus we can not help you.»
- Compendium suisse des médicaments, Documed SA, information professionnelle sur Betolvex et Vitarubin, 2008. <http://www.compendium.ch/Search.aspx?lang=fr>.

Dr Albert Kind, Facharzt für Allgemeine Medizin FMH  
Steigstrasse 88, 8200 Schaffhausen  
Kind@Kanton.sh