

Vitamine B12 par voie orale: une option rentable

Michael R. Kolber MD MSc CCFP Sherilyn K.D. Houle RPh PhD

Le 29 février 2012, Sandoz Canada annonçait une interruption des approvisionnements en médicaments injectables au Canada, y compris la vitamine B12 (VB12), pendant que l'entreprise apportait des améliorations à ses opérations pour se conformer aux normes de la Food and Drug Administration des États-Unis¹. Cette pénurie a forcé les médecins et les pharmaciens canadiens à trouver d'autres sources ou à faire des substitutions thérapeutiques jusqu'à la reprise des approvisionnements. La situation a présenté la possibilité de revoir une solution thérapeutique de remplacement fondée sur des données probantes pour le traitement d'une carence en VB12.

La carence en vitamine B12 est fréquente et touche environ 5 % des adultes canadiens². Une alimentation faible en produits animaux ou une mauvaise absorption associée au vieillissement peuvent contribuer à une déficience en VB12. Des médicaments comme la metformine et les inhibiteurs de la pompe à protons ont aussi été associés à une carence en VB12^{3,4}. Étant donné le vieillissement de la population et l'utilisation généralisée de ces médicaments, la prévalence de la carence en VB12 augmentera probablement. Parce qu'une carence en VB12 peut se présenter avec des symptômes cliniques subtils, les cliniciens devraient envisager des analyses de dépistage d'une insuffisance chez les patients à risque, y compris les personnes âgées, celles qui se nourrissent mal, les alcooliques, les végétariens stricts et les personnes qui prennent à long terme de la metformine ou une thérapie par inhibiteurs de la pompe à protons³⁻⁵. De plus, il faudrait mesurer les niveaux de VB12 chez les patients ayant des symptômes cliniques ou hématologiques qui pourraient être attribuables à une carence en VB12, comme la macrocytose ou la pancytopenie, une neuropathie périphérique ou des symptômes neurologiques atypiques ou encore de la démence⁶. Les analyses initiales devraient comporter la mesure du niveau de cobalamine sérique. Dans les situations où les patients ont des niveaux de faibles à normaux de cobalamine ou des niveaux de cobalamine sérique normaux en dépit de la présence de symptômes neurologiques inexplicables, on peut mesurer les valeurs d'acide méthylmalonique et d'homocystéine; ces marqueurs sont plus sensibles que la cobalamine sérique à une carence précoce ou limite⁷. Autrement, étant donné que les patients pourraient avoir physiologiquement une carence en VB12 à des niveaux faibles-normaux^{8,9}, une option plus pratique serait de traiter les patients qui ont des valeurs faibles-normales de VB12 et qui sont à risque élevé d'une carence en VB12 ou qui ont des symptômes compatibles avec une telle insuffisance.

Rôle de la VB12 par voie orale

Une telle carence diagnostiquée, les données probantes appuient le recours à des suppléments de VB12 par voie

orale. L'utilisation d'une thérapie par voie orale est documentée depuis plus de 40 ans¹⁰. Trois récentes études randomisées contrôlées et une série de cas bien conçue ont comparé l'administration orale de la VB12 par rapport à l'administration intramusculaire (IM) chez des patients ayant une carence en VB12 pour diverses raisons, y compris des restrictions alimentaires, une anémie pernicieuse ou une malabsorption secondaire à une maladie ou à une résection gastro-intestinale.

Les études randomisées contrôlées, quoique relativement de courte durée (toutes de moins de 4 mois) et de petite taille (N=158), ont démontré que la VB12 par voie orale était aussi efficace que la thérapie IM pour augmenter les taux de VB12 et des marqueurs biochimiques associés (total de l'homocystéine et de l'acide méthylmalonique sériques) et réduire l'anémie et les symptômes neurologiques¹¹⁻¹³. La série de cas portait sur 50 patients ayant une carence en VB12 et a démontré que, pendant plus de 18 mois, aucun patient qui était passé d'une administration de VB12 parentérale à la voie orale n'avait connu d'anomalies cliniques ou hématologiques nécessitant de revenir à la thérapie IM à la VB12¹⁴. Une revue systématique Cochrane a aussi conclu que la VB12 par voie orale était aussi efficace que si elle était administrée par voie IM pour obtenir une réponse neurologique et hématologique à court terme chez des patients ayant une carence en VB12¹⁵.

De plus, la thérapie orale est bien acceptée par les patients. Dans la série de cas décrite précédemment, tous les patients ont trouvé acceptable la thérapie par voie orale, notamment 83 % d'entre eux la préférant à l'administration IM¹⁴. Une étude canadienne semblable auprès de patients en soins primaires prenant de la VB12 par voie IM a fait valoir que 73 % étaient d'accord pour faire l'essai d'une thérapie à la VB12 par voie orale. Après 6 mois, 71 % souhaitaient continuer de manière permanente la thérapie par voie orale, expliquant que son côté plus pratique et ses coûts moins élevés pour le système de santé avaient contribué à leur décision¹⁶.

En dépit de ces données probantes, la plupart des médecins canadiens recommandent la VB12 IM à leurs patients qui ont une carence⁶. Les injections intramusculaires exigent du temps des patients et des soignants, causent un inconfort inutile et entraînent des coûts considérables pour le système de santé. Dans une analyse de rentabilité en 2001, on estimait que des économies allant jusqu'à 17,6 millions \$ sur 5 ans auraient pu être réalisées en Ontario seulement si les personnes âgées utilisant de la VB12 IM changeaient pour une thérapie par voie orale¹⁷.

This article is also in English on page 111.

Préoccupations quant à l'absorption de la VB12 par voie orale

L'une de préoccupations majeures concernant la thérapie à la VB12 par voie orale réside dans l'absorption du composé dans le contexte d'une anémie pernicieuse ou d'une maladie ou résection gastro-intestinale. Si la majorité de la VB12 alimentaire est absorbée activement par facteur intrinsèque, la diffusion passive représente environ 1 % de l'absorption de la VB12 et sa biodisponibilité demeure la même chez ceux qui souffrent d'anémie pernicieuse ou qui ont subi une résection gastroduodénale chirurgicale¹⁵. Par conséquent, une dose par voie orale de 1 000 µg par jour est plus que suffisante pour répondre aux recommandations canadiennes alimentaires de 1,8 à 2,4 µg par jour¹⁸. De nombreuses études ont constaté qu'une thérapie par voie orale était suffisante même chez les patients ayant un facteur intrinsèque insuffisant et ceux qui ont une maladie gastro-intestinale ou ont subi une résection de l'intestin^{5,13,14}.

Quoiqu'elle n'ait pas été étudiée en profondeur, l'administration sublinguale pourrait être une autre option chez les patients ayant des problèmes gastro-intestinaux susceptibles d'affecter l'absorption des comprimés oraux. Une étude n'a trouvé aucune différence sur le plan de l'efficacité entre l'administration orale et sublinguale après 4 semaines de traitement¹⁹.

Parce que les taux de VB12 sérique peuvent être mesurés facilement et à peu de frais, les préoccupations à propos de l'absorption et de l'efficacité clinique des thérapies par voie orale ou sublinguale peuvent être atténuées par des analyses de suivi en laboratoire. Pour les cliniciens qui ne se sentent pas à l'aise de traiter des patients symptomatiques souffrant d'une carence en VB12, une option raisonnable serait de faire «le plein» de VB12 I, puis de passer par la suite à un maintien par voie orale.

Accès à la VB12 par voie orale

À l'heure actuelle, la VB12 IM est couverte par presque tous les régimes provinciaux d'assurance médicaments (sauf en Nouvelle-Écosse, où elle a le statut d'exception), tandis que la VB12 par voie orale n'est couverte qu'en Nouvelle-Écosse, dans les Territoires du Nord-Ouest et au Yukon, ainsi que pour tous les membres des Premières Nations et les Inuits qui bénéficient du Programme des services de santé non assurés. Toutefois, même dans les régions où la VB12 par voie orale n'est pas remboursée selon les formulaires provinciaux, il est probable que les patients seraient disposés à payer pour les comprimés sans ordonnance accessibles dans presque toutes les pharmacies dans la communauté. Les prix au détail suggérés indiquent que le coût d'une thérapie à la VB12 par voie orale à raison d'un comprimé de 1 000 µg par jour équivaut environ à celui de prendre 500 mg de calcium et 1 000 UI de vitamine D par jour, ce que, selon notre expérience, de nombreux patients acceptent actuellement de payer.

Conclusion

La VB12 par voie orale est aussi efficace que le traitement parentéral pour améliorer les issues hématologiques et

neurologiques, elle est préférée par la plupart des patients et elle peut être associée à des économies considérables en soins de santé. Nous croyons qu'elle devrait être le traitement par défaut pour une carence en VB12 et que les comprimés de VB12 par voie orale devraient être ajoutés aux formulaires d'assurance médicaments des provinces.

Nous espérons que les médecins et les pharmaciens ont saisi la récente interruption de la chaîne d'approvisionnement des médicaments injectables comme une occasion de mettre en œuvre cette pratique clinique fondée sur des données probantes et ont encouragé une thérapie à la VB12 par voie orale pour leurs patients souffrant d'une carence en VB12. 🌿

D^r Kolber est professeur agrégé au Département de médecine familiale de la University of Alberta à Edmonton. **M^{me} Houle** est pharmacienne agréée et candidate au doctorat au Département de médecine de la University of Alberta.

Intérêts concurrents

Aucun déclaré

Correspondance

M^{me} Sherilyn Houle, University of Alberta, Medicine, EPICORE Centre, 3rd Floor, Brain and Aging Research Building, University of Alberta, Edmonton, AB T6G 2M8; téléphone 780 492-3454; télécopieur 780 492-6059; courriel sherilyn.houle@ualberta.ca

Les opinions exprimées dans les commentaires sont celles des auteurs. Leur publication ne signifie pas qu'elles sont sanctionnées par le Collège des médecins de famille du Canada.

Références

- Sandoz Canada continues to work with key stakeholders to help ensure continued supply of critical medicines [communiqué de presse]. Boucherville, QC: Sandoz Canada; 2012.
- MacFarlane AJ, Greene-Finestone LS, Shi Y. Vitamin B-12 and homocysteine status in a folate-replete population: results from the Canadian Health Measures Survey. *Am J Clin Nutr* 2011;94(4):1079-87.
- De Jager J, Kooy A, Leher P, Wulffelé MG, van der Kolk J, Bets D et collab. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
- Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010;16(19):2323-30.
- Andrés E, Federici L, Affenberger S, Vidal-Alaball J, Loukili NH, Zimmer J et collab. B12 deficiency: a look beyond pernicious anemia. *J Fam Pract* 2007;56(7):537-42.
- Graham ID, Jette N, Tetroe J, Robinson N, Milne S, Mitchell SL. Oral cobalamin remains medicine's best kept secret. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44(1):49-59.
- Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34(2):99-107.
- Park S, Johnson MA. What is an adequate dose of oral vitamin B12 in older people with poor vitamin B12 status? *Nutr Rev* 2006;64(8):373-8.
- Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A et collab. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004;33(1):34-41.
- Cochrane AL, Moore F. Expected and observed values for the prescription of vitamin B12 in England and Wales. *Br J Prev Soc Med* 1971;25(3):147-51.
- Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998;92(4):1191-8.
- Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003;25(12):3124-34.
- Castelli MC, Friedman K, Sherry J, Brazzillo K, Genoble L, Bhargava P et collab. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther* 2011;33(3):358-71.
- Nyholm E, Turpin P, Swain D, Cunningham B, Daly S, Nightingale P et collab. Oral vitamin B12 can change our practice. *Postgrad Med J* 2003;79(930):218-20.
- Vidal-Alaball J, Butler C, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A et collab. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004655.
- Kwong JC, Carr D, Dhalla IA, Tom-Kun D, Upshur RE. Oral vitamin B12 therapy in the primary care setting: a qualitative and quantitative study of patient perspectives. *BMC Fam Pract* 2005;6(1):8.
- Van Walraven C, Austin P, Naylor CD. Vitamin B12 injections versus oral supplements. How much money could be saved by switching from injections to pills? *Can Fam Physician* 2001;47:79-86.
- Santé Canada. Dietary reference intakes tables: reference values for vitamins. Ottawa, ON: Santé Canada; 2010. Accessible à: www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/reference/table/ref_vitam_tbl-eng.php. Accédé le 17 mai 2012.
- Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, Garty M. Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(6):635-8.